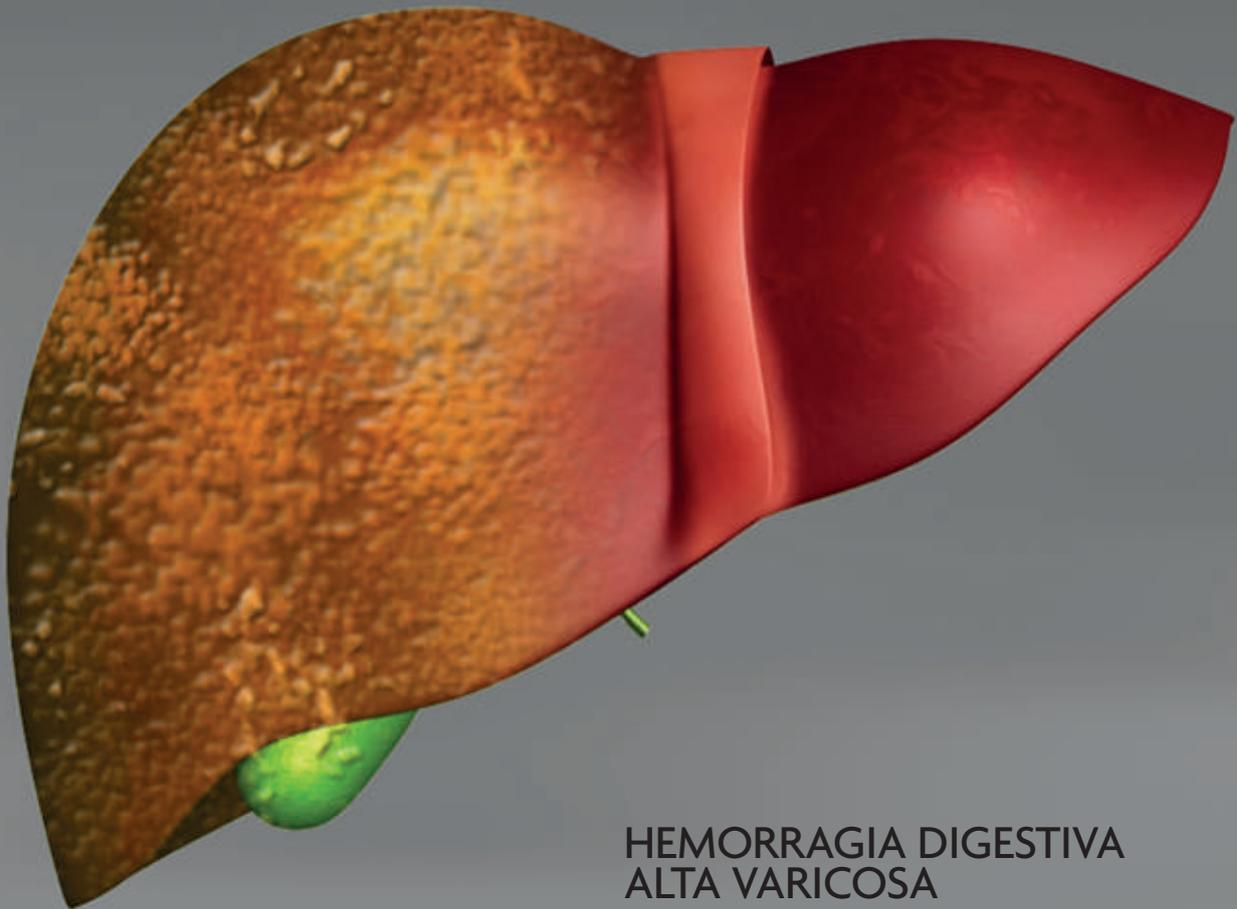




REVISTA Hepato Brasil

SAÚDE, CULTURA E CIÊNCIA NA SBH
Ano 1 • 2018



EVENTOS CIENTÍFICOS 2018

Fique por dentro

REUNIÃO MONOTEMÁTICO DE FÍGADO E RIM

Manejo da lesão renal aguda na cirrose

ARTE E CULTURA

Falando de Literatura

HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA VARICOSA

Uma atualização recomendada pela
Sociedade Brasileira de Hepatologia

PRINCIPAIS PATOLOGIAS CARDIOVASCULARES E SEU MANEJO CLÍNICO

Um enfoque prático

USO DE BETABLOQUEADORES NA CIRROSE

PRÓ E CONTRA

Quer saber as vantagens de ser um associado da SBH?



O associado da Sociedade Brasileira de Hepatologia conta com inúmeras vantagens: descontos nas inscrições do Congresso Brasileiro de Hepatologia e nos Monotêmicos da SBH, redução do valor da inscrição em congressos, eventos e jornadas apoiadas pela sociedade. Participa gratuitamente do programa de educação médica continuada em Hepatologia, recebe a Revista Hepato Brasil, as revistas GED e Arquivos de Gastroenterologia.

Confira abaixo os requisitos para sua admissão como Membro da SBH e não perca a oportunidade de ter em seu currículo o título de Membro da Sociedade Brasileira de Hepatologia.

Membro Iniciante

Médicos formados há mais de dois anos, devidamente cadastrados no CRM

Membros Associados

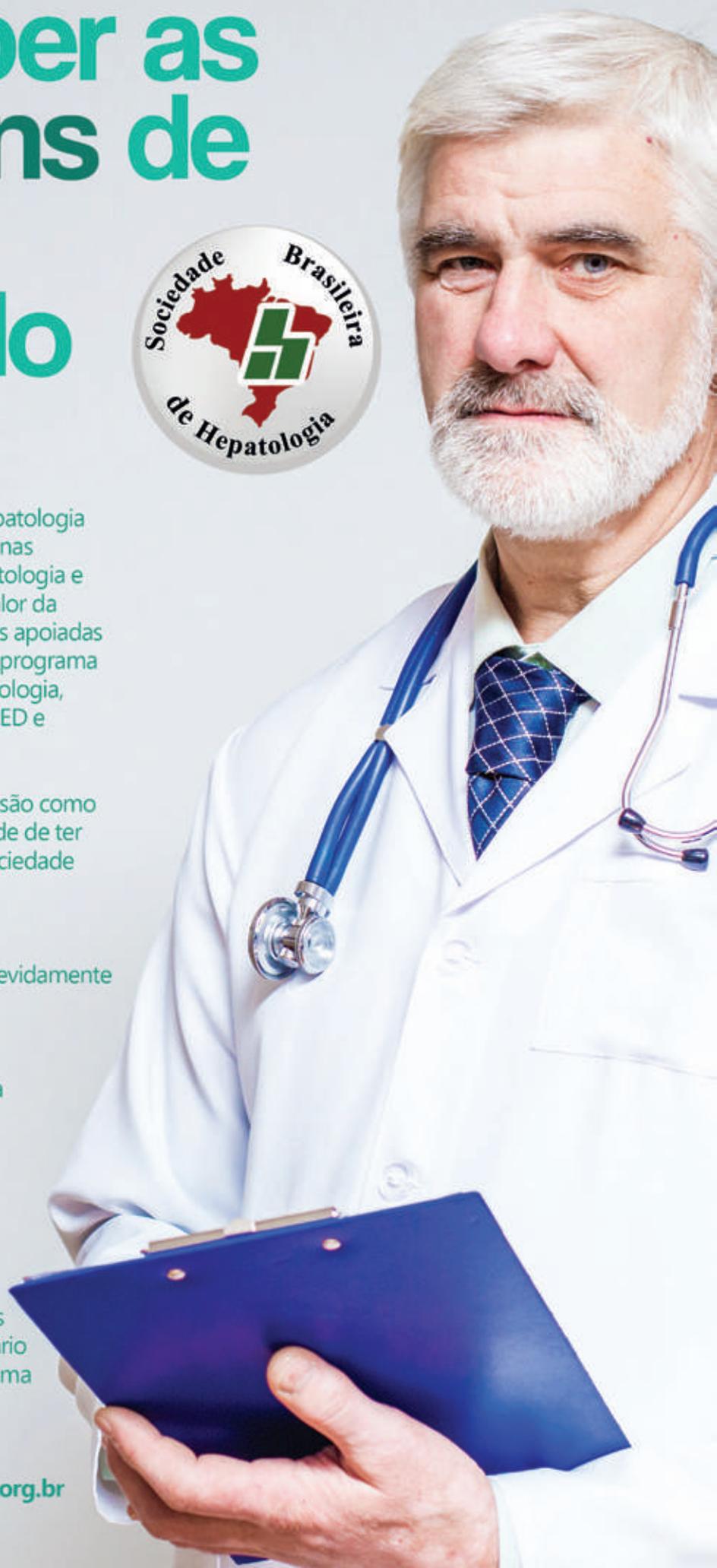
Médicos que exerçam comprovadamente a Hepatologia por mais de dois anos

Membros Titulares

Médicos que exerçam comprovadamente atividade como Hepatologista há mais de cinco anos.

Importante: Para evoluir para as categorias de membro Associado ou Titular, é necessário o envio de seu currículo, juntamente com uma carta de apresentação assinada por dois membros titulares da SBH.

Informações: secretaria@sbhepatologia.org.br



Revista SBH

Cristiane A. Villela Nogueira
Mário Guimarães Pessoa
Paulo L. Bittencourt
Maria Lúcia G. Ferraz

Assertiva Comunicação e Editora

Coordenação editorial:
Alex Franco
franco.alex@gmail.com

Diagramação:
Sergio Tanaka

O conteúdo dos artigos dessa publicação é de responsabilidade de seus autores. As opiniões apresentadas não refletem necessariamente a opinião desta publicação.



sumário

5

Editorial

Palavra do Presidente - Paulo L. Bittencourt

7

Aconteceu

Reunião Monotemático de Fígado e Rim: Manejo da Lesão Renal Aguda na Cirrose

8

Revisão sumarizada

Hemorragia Digestiva Alta Varicosa: Uma atualização recomendada pela Sociedade Brasileira de Hepatologia

12

Condutas em consultório

Principais patologias cardiovasculares e seu manejo clínico: um enfoque prático

18

Pró e Contra

O uso de betabloqueadores na cirrose: Contra
Betabloqueador na cirrose: Pró
Beta-blockers in patients with cirrhosis and ascites: Pro

28

Arte e Cultura

Falando de Literatura com Ana Luisa Rocha Mallet

31

Agenda 2018

Confira os próximos Eventos Científicos (1º semestre)



Paulo L. Bittencourt
Presidente



Francisco Souto
1º Vice Presidente



Cristiane Tovo
2ª Vice Presidente



Renata Perez
3ª Vice Presidente



Maria Lúcia Ferraz
Secretária Geral



Hugo Cheinquer
Secretário Geral



Rodrigo Sebba Aires
1º Tesoureiro



Liana Codes
2ª Tesoureira

Representantes junto à AMB

Roberto Carvalho
Edna Strauss

Conselho Fiscal

Alex Vianey C. França
Marcia Iasi
Luciana Lofego
Gilmar Amorim (suplente)
Maria Alice Soares (suplente)

Comissão de Admissão

Giovani F. Silva
Adalgisa Ferreira
Raquel Garcia

Comissão de Título de Especialista

Alberto Q. Farias
José Milton C. Lima
Liliana S. C. Mendes

Comissão Nacional de Residência

Maria da Penha Zago

Comissão Nacional de DST, Aids e Hepatites Virais - CNAIDS

Henrique Sergio Coelho
Paulo Roberto Lerias de Almeida

Comissão de Defesa Profissional APM

Isaac Altikes
Debora Terrabuio

Comissão de Mídias Digitais

Claudia Ivantes (Site)
Fábio Marinho (Coordenador/Twitter)
Janaina Schiavon (Facebook)
Monica Viana (Instagram)

Comissão de Eventos

Andrea Ribeiro Cavalcanti
Patrícia Lofego

Mario Guimarães Pessoa

Editor da Arquivos de Gastroenterologia

Alfeu de Medeiros Fleck

Editor da GED

Jorge Segadas

Diretor de Relações Institucionais

Raymundo Paraná

Diretor para Defesa/Implementação de Políticas Públicas em Hepatologia

Leonardo Schiavon

Responsável pela Coordenação de Diretrizes/Consensos

Rita Silva

Representante da SBH no SNT

Cristiane A. Villela Nogueira

Editadora da revista Hepato Brasil

Prezados Colegas,



Mensagem da Nova Diretoria - Biênio 2018/2019

Estaremos em 2018 nos esforçando muito para realizar uma gestão transparente, participativa e democrática com a colaboração efetiva de todos vocês. Pretendemos dar continuidade a todos os projetos encabeçados pelas diretorias progressas e pelo nosso braço de fomento a pesquisa e extensão, o IBRAFIG. Iremos estreitar os laços com sociedades afins, agências governamentais e terceiro setor visando implementação de políticas públicas com enfoque em hepatologia. Contamos com uma diretoria com gente empolgada composta por novos membros devido a renovação da maioria dos cargos e comissões.

Os grupos de interesse foram criados para motivar a interação de todos vocês, associados, na consultoria em tempo real à nossa sociedade, para quaisquer assuntos ligados a hepatologia e suas áreas temáticas, e para promoção, elaboração e divulgação de atividades científicas. Participem! Basta ser sócio adimplente para ingressar em quantos grupos quiser. Já podemos reconhecer iniciativas de vários grupos que estão levando a parcerias com sociedades afins para realização do IV Simpósio do Centro-Oeste em conjunto com a SOBRICE e SOBED, defesa profissional e elaboração de estudos cooperativos internacionais. Vamos com apoio do Conselho Superior da SBH repensar a formação e o atual mercado de trabalho do

hepatologista diante das atuais ameaças e desafios enfrentados pela especialidade. Estamos também diante do cenário econômico nacional, reavaliando a atual agenda de eventos científicos visando buscar nossa sustentabilidade, mas precisamos para tanto do apoio de todos e da sua contribuição com nossa anuidade.



Paulo L. Bittencourt
Presidente da Sociedade Brasileira de Hepatologia

Nosso desafio com esta edição da Hepato Brasil, que passa a contar com a colaboração de nossa editora Cristiane Villela e do co-editor cultural Mário Pessoa, foi trazer para vocês um conteúdo científico atual e dinâmico que fosse importante para nossa prática clínica acoplado a um assunto de interesse no âmbito da literatura, artes plásticas ou cênicas que pudesse entreter nos momentos de lazer cada vez mais raros. Gostaria de parabenizá-los pelo excelente trabalho.

Um abraço a todos,

Bom proveito.





Hepatologia Hematologia Oncologia Infectologia
Reprodução Assistida Neurologia Dermatologia
Ortopedia Ginecologia Endocrinologia Mastologia

O melhor em medicamentos de alta complexidade, com a qualidade de serviço que você precisa.

prescrita
medicamentos

0800 201 5100

www.prescrita.com.br

Manejo da Lesão Renal Aguda na Cirrose

**Grupo de Interesse em Lesão Renal Aguda (LRA)
Relatores da Reunião Monotemática de Fígado e Rim
Membros da Sociedade Brasileira de Hepatologia**

Evento que aconteceu no dia 22 de outubro de 2016 no Hotel Blue Tree Premium Faria Lima, em São Paulo



RECOMENDAÇÕES

(Texto completo: www.sbhepatologia.org.br)

- a) Deve-se empregar os critérios do International Club of Ascitis (ICA) Acute Kidney Injury (AKI) para diagnóstico e graduação da LRA em pacientes com cirrose.
- b) Após o diagnóstico de LRA recomenda-se a identificação da causa subjacente para adequado manejo e prognóstico.
- c) O uso de biomarcadores para o diagnóstico de LRA, embora promissor, ainda não reúne suficiente evidência científica para ser utilizado rotineiramente na prática clínica.
- d) O diagnóstico de síndrome hepatorenal (SHR) deve se basear nos critérios propostos pelo ICA-AKI (SHR-AKI), visando a instituição precoce de medidas terapêuticas.
- e) O diagnóstico da SHR requer a exclusão de outras causas de LRA na cirrose, em especial a NTA.
- f) Administração de albumina venosa está indicada na profilaxia da SHR associada a peritonite bacteriana espontânea (PBE), a dose de 1,5 g/kg de peso no primeiro e 1,0 g/kg de peso no terceiro dia. São necessários mais estudos para avaliar seu potencial papel nas infecções não-PBE.
- g) A combinação de vasoconstritores sistêmicos (preferencialmente terlipressina) e albumina é a terapêutica de escolha para o tratamento da SHR-AKI.
- h) O tratamento da SHR-AKI está indicado em pacientes com LRA estágios 2 e 3, independentemente dos valores de creatinina ao diagnóstico. Deve-se considerar fortemente o tratamento dos pacientes com SHR-AKI estágio 1b, em especial aqueles cujo valor de creatinina apresentou aumento maior ou igual a 50% do seu valor basal.
- i) O transplante hepático é o tratamento de eleição para pacientes com SHR tipo 2. O uso de vasoconstritores e albumina deve ser individualizado, levando-se em consideração a possibilidade e o tempo para a realização do transplante.
- j) As indicações de tratamento de substituição renal (TSR) em pacientes cirróticos com LRA são semelhantes aquelas de populações gerais, a saber: sobrecarga de volume, uremia, distúrbios hidro-eletrolíticos graves.
- k) A escolha da modalidade de TSR deve levar em consideração a condição clínica do paciente, dando-se preferência a métodos contínuos ou híbridos em pacientes com instabilidade hemodinâmica.
- l) Pacientes com cirrose e LRA com necessidade de TSR por período superior a 6-8 semanas devem ser avaliados para realização de transplante duplo fígado-rim.

Hemorragia Digestiva Alta Varicosa:

Uma atualização recomendada pela Sociedade Brasileira de Hepatologia



ÂNGELO ALVES DE MATTOS
Professor Titular da Disciplina de Gastroenterologia e do Curso de Pós-Graduação em Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

A Sociedade Brasileira de Hepatologia realizou uma reunião de consenso sobre o sangramento digestivo varicoso publicada em 2010. Tendo em vista os avanços ocorridos neste campo recentemente publicou uma atualização das recomendações. De forma resumida, tendo como foco as varizes de esôfago apresento, oriundas desta publicação, as principais linhas a serem seguidas em um paciente com hipertensão portal decorrente da cirrose.

RASTREAMENTO DE VARIZES E PREVENÇÃO DO PRIMEIRO SANGRAMENTO VARICOSO

■ Rastreamento de varizes de esôfago no paciente com hipertensão portal

Recomendações:

- 1) O rastreamento de varizes de esôfago

deve ser realizado em todo paciente cirrótico no momento do diagnóstico independentemente do grau de comprometimento da função hepática.

2) O melhor método para o rastreamento ainda é a endoscopia digestiva alta (EDA).

3) A elastografia (duas determinações em dias distintos) associada a determinação de plaquetas (Fibroscan* <20 KPa e plaquetas >150.000/mm³), pode ser útil em selecionar os pacientes com doença hepática de etiologia viral que poderão ser dispensados da endoscopia.

4) Paciente com cirrose compensada sem varizes devem realizar EDA a cada dois anos quando a doença estiver “ativa” e a cada três anos na doença “inativa” (ex. resposta virológica quando de etiologia viral).

5) Paciente com cirrose compensada com varizes de pequeno calibre devem realizar EDA anual quando a doença estiver “ativa” e EDA a cada dois anos na doença “inativa”.

■ Profilaxia pré-primária

Recomendação:

1) Profilaxia pré-primária de acordo com o conceito estabelecido não deve ser indicada pela evidência de ausência de benefício clínico, salvo a concernente ao tratamento etiológico da doença hepática. Devemos aguardar resultados de estudos relativos as novas propostas terapêuticas (ex. estatinas).

■ Indicação de profilaxia do primeiro sangramento varicoso

Recomendações:

1) Pacientes com varizes de fino calibre com doença hepática avançada (Child-Pugh C) ou com sinais vermelhos nas varizes têm maior risco de sangramento e devem ser submetidos à profilaxia primária.

2) Pacientes com varizes de fino calibre e com doença hepática Child-Pugh A ou B e sem sinais vermelhos nas varizes podem se beneficiar de profilaxia primária.

3) Pacientes com varizes de médio e grosso calibre devem ser submetidos à profilaxia primária independentemente da

presença de doença avançada (Child-Pugh B ou C) ou presença de sinais vermelhos nas varizes.

■ Qual a melhor estratégia terapêutica para profilaxia primária?

Recomendações:

1) Deve-se instituir profilaxia primária com beta bloqueadores não seletivos (BBNS) ou carvedilol em pacientes com cirrose hepática e varizes de médio ou grosso calibre.

A ligadura elástica de varizes esofágicas (LEVE) também pode ser utilizada. A estratégia a ser escolhida fica na dependência das características ou preferências do paciente; contraindicações; efeitos adversos; disponibilidade de recursos e expertise do meio.

2) Deve-se instituir profilaxia primária com BBNS/carvedilol em pacientes com cirrose hepática e varizes de fino calibre com alto risco de sangramento (Child-Pugh C ou sinais vermelhos nas varizes).

4) Profilaxia primária com BBNS pode ser considerada em pacientes com cirrose hepática e varizes de fino calibre sem alto risco de sangramento.

TRATAMENTO DE URGÊNCIA DO SANGRAMENTO VARICOSO

■ Abordagem inicial do paciente com hemorragia digestiva alta varicosa

Recomendações

1) O manejo do paciente com hemorragia digestiva alta varicosa (HDAV) deve ser conduzido preferencialmente em unidade de terapia intensiva.

2) A ressuscitação volêmica deve ser criteriosa, almejando manter a estabilidade hemodinâmica (evitando a hipervolemia).

3) Quando da transfusão sanguínea deve-se ter como alvo uma hemoglobina entre 7 – 9 g/dL em pacientes com HDAV a depender da presença de comorbidades, sangramento ativo, idade e estado hemodinâmico...

4) Não existem dados para recomendações sobre manejo de coagulopatia e trombocitopenia em cirróticos com HDAV.

5) A proteção de via aérea é mandatória em

pacientes com diminuição do nível de consciência e hematêmese maciça e naqueles que necessitam uso de balão de Sengstaken-Blakemore.

6) O uso do balão de Sengstaken-Blakemore deve ser restrito aos casos de hemorragia maciça com instabilidade hemodinâmica não responsiva a volume, sendo considerado como ponte para tratamento definitivo em no máximo 24 horas.

7) Quando disponível o uso de prótese auto-expansiva deve substituir a utilização do balão de Sengstaken-Blakemore.

■ Tratamento farmacológico na urgência.

Recomendações:

1) Deve-se iniciar o emprego de vasoconstritores esplâncnicos o mais precocemente possível em pacientes sob suspeita de hemorragia varicosa, antes mesmo da realização de exame endoscópico.

2) Pode-se empregar terlipressina, somatostatina ou octreotida, devendo-se levar em consideração na escolha desses agentes seu perfil de tolerabilidade, custo e segurança. O uso dessas drogas deve ser estendido por até 5 dias.

■ Tratamento endoscópico na urgência.

Recomendações:

1) Deve-se realizar EDA dentro das primeiras 12 h de sangramento em todo paciente com HDAV.

2) A eritromicina previamente à endoscopia pode ser considerada uma vez que, ao proporcionar um maior esvaziamento gástrico, favorece uma menor necessidade de uma segunda endoscopia, de transfusão sanguínea e a um menor tempo de hospitalização.

3) A hemostasia endoscópica com LEVE deve ser

realizada em todo paciente com sangramento varicoso, optando-se pela escleroterapia apenas nos casos de indisponibilidade ou impossibilidade técnica de realização de LEVE.

4) O tratamento combinado (farmacológico e endoscópico) é superior a monoterapia, devendo as drogas vasoconstritoras esplâncnicas, preferencialmente, preceder o tratamento endoscópico.

5) O TIPS precoce (máximo em 72 horas) deve ser considerado, quando disponível, em pacientes Child-Pugh C (<14) ou Child-Pugh B com sangramento ativo. No entanto, refinamento destes critérios ainda são necessários (estudo ainda não publicado sugere que só aumente a sobrevida nos pacientes Child-Pugh C).

■ Prevenção e manejo das complicações: infecções, encefalopatia hepática e insuficiência renal

Recomendações:

1) Deve-se rastrear infecções, particularmente infecção de trato urinário, peritonite bacteriana espontânea e infecção respiratória em todo paciente com HDAV.

2) O rastreamento de infecções deve incluir ao menos coleta de hemoculturas, punção do líquido ascítico com citologia total e diferencial e cultura (semeada em frasco de hemocultura), sumário de urina e raio X de tórax.

3) O emprego de antibioticoprofilaxia deve ser mandatório visando reduzir a frequência de infecções, recorrência de sangramento varicoso e mortalidade.

4) Pode-se empregar quinolonas orais (norfloxacino) ou cefalosporina de 3ª geração (ceftriaxone), sendo recomendado período de tratamento de 7 dias. Pacientes com cirrose avançada e/ou instabilidade hemodinâmica devem ser tratados preferencialmente com ceftriaxone intravenosa.

5) Com base nas evidências clínicas disponíveis, não há definição no que tange a prevenção da encefalopatia hepática em paciente com HDAV. Quando realizada deve se optar pela utilização da lactulose.

6) Embora a principal causa de insuficiência



renal em paciente com HDAV seja a hipovolemia, deve-se avaliar presença de síndrome hepatorenal nestes pacientes e, quando indicado, tratamento com terlipressina e albumina.

FALHA TERAPÊUTICA E PROFILAXIA SECUNDÁRIA

■ Abordagem do insucesso terapêutico no sangramento agudo

Recomendações:

- 1) Em caso de falha terapêutica, deve-se reavaliar o tipo de tratamento inicial, associando-se sempre tratamento farmacológico ou endoscópico naqueles pacientes que não receberam terapêutica combinada inicial.
- 2) Após a primeira endoscopia terapêutica, havendo persistência de sangramento é possível mais uma tentativa de tratamento endoscópico.
- 3) TIPS, quando disponível, deve ser empregados na presença de refratariedade ao tratamento endoscópico e farmacológico.
- 4) Quando o TIPS for utilizado, preferencialmente, deve ser colocada prótese recoberta (politetrafluoretieno).

■ Qual a melhor estratégia terapêutica para profilaxia secundária?

Recomendações:

- 1) A combinação de LEVE com BBNS tem se mostrado a melhor atitude terapêutica para profilaxia secundária de sangramento varicoso em cirróticos.
- 2) O uso de BBNS deve ser ajustado à dose máxima tolerada, considerada como aquela imediatamente abaixo daquela capaz de desencadear efeitos colaterais no paciente.
- 3) Os BBNS devem ser utilizados de forma contínua e ininterrupta, uma vez que a suspensão da droga pode induzir aumento rebote da pressão portal com surgimento de hemorragia.
- 4) Os BBNS devem ser utilizados com cautela em pacientes com ascite refratária (podendo ser necessária a suspensão de seu uso) e devem ser suspensos quando da presença de peritonite bacteriana espontânea.
- 5) Embora de interesse ainda não há evidências robustas que permitam a utilização de estatinas como arma terapêutica na profilaxia secundária.
- 6) Na falência de profilaxia secundária com terapêutica combinada, após uso das drogas vasoativas associadas a tratamento endoscópico, a terapia de resgate mais aceita é a colocação de TIPS. Nesta população de doentes pode ser considerado a realização de transplante de fígado.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

1. Bittencourt PL, Strauss E, Farias AQ, Mattos AA, Lopes EP. Variceal bleeding: Update of recommendations from the Brazilian Association of Hepatology. *Arq Gastroenterol.* 2017;54:349-355
2. Franchis R., Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno tVI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63:743-52.
3. EASL/ALEH. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015; 63:237-64.
4. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, et al. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2017; 65:310.
5. Vorobioff & Groszmann. Prevention of portal hypertension: from variceal development to clinical decompensation. *Hepatology* 2015; 61:375.
6. Bhutta AQ, Garcia-Tsao G, Reddy KR, Tandon P, Wong F, O'Leary JG et al. Beta-Blocker in hospitalized patients with cirrhosis and ascites: mortality and factors determining discontinuation and reinitiation. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47:78-85..
7. Sinagra E, Perricone G, D'Amico M, et al. Systematic review with meta-analysis: the haemodynamic effects of carvedilol compared with propranolol for portal hypertension in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39:557.
8. Brunner F, Berzigotti A, Bosch J. Prevention and treatment of variceal haemorrhage in 2017. *Liver Int* 2017; 37:104-115.
9. Cabrera L, Tandon P, Abraldes J. An update on the management of acute esophageal variceal bleeding. *Gastroenterol Hepatol* 2017;40:34-40.

Principais patologias cardiovasculares e seu manejo clínico: um enfoque prático



PLÍNIO RESENDE

*Diretor Médico do Hospital Barra Dor/ Rede DOR São Luís.
Coordenador do Serviço de Cardiologia do HUCFF/UFRJ.
Mestre em cardiologia pela UFRJ.
Doutorando em Cardiologia pela UFRJ.
Especialista em Cardiologia pela SBC.
Especialista em Terapia intensiva pela AMIB.*

I) INTRODUÇÃO:

As doenças cardiovasculares são a principal causa de mortalidade no mundo inteiro. A prevenção dos fatores de risco, o correto diagnóstico da condição cardiovascular, a abordagem terapêutica adequada e a determinação do prognóstico da cardiopatia, são fundamentais para a redução desta mortalidade.

Neste artigo, faremos uma revisão das principais condições cardiovasculares, com um enfoque prático que oriente o manejo das cardiopatias. Basearemos o nosso artigo nos principais guidelines da Sociedade Europeia de cardiologia (ESC), Sociedade americana de Cardiologia (ACC/AHA) e Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC).

Para tornamos o texto prático, resumiremos as recomendações em classe I (evidência e ou concordância que um dado tratamento ou procedimento é benéfico, útil e eficaz) e classe III (evidência e ou concordância que um dado tratamento ou procedimento não é útil ou eficaz e alguns casos pode ser prejudicial).

II) HIPERTENSÃO ARTERIAL:

A Hipertensão arterial (HA) é uma condição multifatorial caracterizada por elevação sustentada dos níveis pressóricos ≥ 140 e/ ou 90 mmHg. No Brasil, a HA atinge 32,5% dos adultos e mais de 60% dos idosos. Pré-hipertensão (PH) é uma condição caracterizada por PA sistólica (PAS) entre 121 e 139 e/ou PA diastólica (PAD) entre 81 e 89 mmHg. Os fatores de risco associados a HA são: idade, sexo e etnia (predomínio do sexo nas mulheres e raça negra), excesso de peso/obesidade, consumo excessivo de sal, ingestão alcoólica elevada, sedentarismo, fatores socioeconômicos e genéticos.

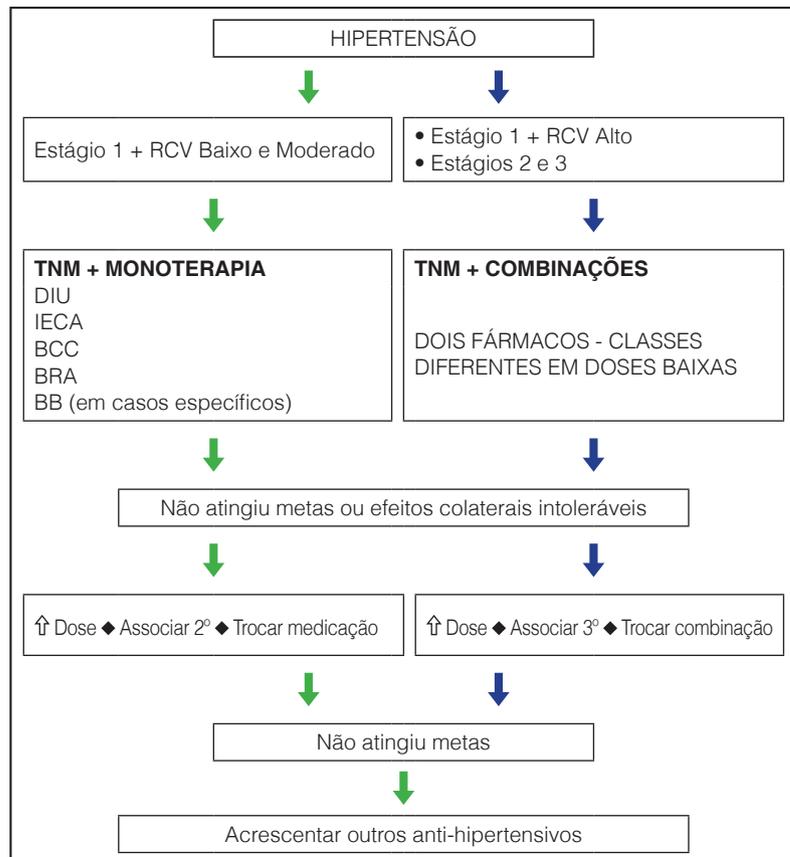
A medida da pressão arterial pode ser feita com esfigmomanômetros manuais, semiautomáticos ou automáticos, validados e calibrados anualmente pelo INMETRO. O procedimento deve ser explicado ao paciente que tem que ser deixado em repouso de 3 a 5 minutos em ambiente calmo. O tamanho do esfigmomanômetro deve ser adequado à circunferência do braço, o que pode causar erros de aferição, especialmente em pacientes obesos.

Hipotensão ortostática deve ser suspeitada em pacientes diabético, disautônomicos e naqueles em uso de medicação anti-hipertensiva, especialmente diuréticos. Deve ser medida a PA com paciente de pé após 3 minutos, sendo a hipotensão ortostática definida como a redução da PAS > 20 mmHg ou da PAD > 10 mmHg. A PA fora do consultório pode ser obtida através da medida residencial da pressão arterial (MRPA) com aparelhos semiautomáticos ou da medida ambulatorial da pressão arterial (MAPA). As indicações mais utilizadas para a MAPA são: pré-hipertensão, pseudo-hipertensão (PA alta no consultório e normal em casa), hipotensão pós-prandial, avaliação de descenso noturno e confirmação de HA resistente (manutenção de níveis tensionais elevados com três ou mais fármacos, sendo um diurético).

Os seguintes exames têm classe I de recomendação e devem ser realizados nos pacientes com diagnóstico de HA: análise de urina, potássio plasmático, glicemia de jejum, ritmo de filtração glomerular, creatinina plasmática, colesterol/frações, ácido úrico, e eletrocardiograma convencional. O ecocardiograma deve ser realizado quando há indícios de HVE no ECG ou suspeita de insuficiência Cardíaca (IC). A medida da albuminúria por urina de 24h ou spot urinário é recomendada nos pacientes diabéticos (N < 30 mg/24h).

O tratamento não medicamentoso (TNM) é baseado no controle ponderal, medidas nutricionais (redução de carboidratos e gorduras saturadas, aumento de ingestão de fibras, redução de ingestão de sódio) prática de atividades físicas (recomenda-se atividade moderada por 30 minutos, diariamente, 5 a 7 dias por semana) e realização de teste ergométrico antes do exercício em hipertensos com PA muito elevada, cessação do tabagismo e controle do estresse. Alguns princípios gerais no tratamento medicamentoso devem ser seguidos de acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC): o medicamento deve ser bem tolerado, usado no

menor número de tomadas, ser iniciado nas menores doses efetivas, ter qualidade na sua produção. Os medicamentos devem ser utilizados por um período de no mínimo quatro semanas antes de modificarmos o esquema terapêutico. A seguir um fluxograma para tratamento da HA preconizado pela SBC.



Fluxograma para o tratamento de hipertensão. RCV: risco cardiovascular; TNM: tratamento não medicamentoso; DIU: diuréticos, IECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina, BCC: bloqueador dos canais de cálcio; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; BB: betabloqueadores.

Os estudos demonstram que os diuréticos são os fármacos que apresentam mais evidência de efetividade. Os betabloqueadores poderão ser considerados como fármacos iniciais em situações específicas como arritmias supraventriculares e ventriculares, IC, coronariopatia e enxaqueca. As combinações preferenciais são: diuréticos tiazídicos, IECA, BRA e bloqueadores dos canais de cálcio. Combinações não recomendadas são IECA com BRA. As contraindicações de cada fármaco devem ser observadas. A posologia deve ser ajustada.

tada para que se consiga o controle adequado da PA, de preferência com monoterapia. Se o objetivo não foi atingido, podemos aumentar a dose do medicamento desde que não haja efeito colateral. Quando não houver efeito terapêutico com a dose máxima, trocar por outra classe de droga ou reduzir a dose e associar outro fármaco. Se mesmo assim a PA não estiver controlada associar três ou mais medicamentos.

A HA secundária tem prevalência de 3-5%. O tratamento é voltado para a causa básica. Devemos pensar em HA secundária em especial, nas seguintes condições clínicas: hipopotassemia (hiperaldosteronismo), sopro abdominal ou início súbito e elevado da PA (estenose da artéria renal), ausência de pulsos distais (coarctação da aorta), HA paroxística (feocromocitoma), aumento de escórias (doença renal parenquimatosa).

III) DISLIPIDEMIAS

A formação da placa aterosclerótica inicia-se com a agressão ao endotélio vascular por diversos fatores de risco como dislipidemia, HA ou tabagismo. Como consequência, a disfunção endotelial aumenta a permeabilidade às lipoproteínas em especial o LDL-c (*Low density lipoprotein*), que é a partícula aterogênica. O LDL oxidado fagocitado pelos macrófagos libera citocinas inflamatórias que favorecem a migração de linfócitos, adesão de fibroblastos e células musculares que contribuem junto com o LDL para a formação da placa aterosclerótica. O HDL-c (*High density lipoprotein*) é responsável pelo transporte reverso do colesterol das células para que seja degradado pelo fígado. O HDL é a partícula protetora. O papel dos triglicérides na formação da aterosclerose é mais controverso, estando implicado mais no risco de pancreatite.

As dislipidemias são classificadas laboratorialmente em:

- Hipercolesterolemia isolada: aumento isolado do LDL-c (LDL-c \geq 160 mg/dl).
- Hipertrigliceridemia isolada: aumento isolado dos triglicérides (TG \geq 150 mg/dl ou \geq 175 mg/dl, se a amostra for obtida em jejum).
- Hiperlipidemia mista; aumento do LDL-c (LDL-c \geq 160 mg/dl e dos TG (TG \geq 150 mg/dl ou \geq 175 mg/

dl, se a amostra for obtida em jejum. Se TG \geq 400 mg/dl, o cálculo do LDL é inadequado, 50 mg/dl isolada ou em associação ao aumento LDL-c ou de TG.

- HDL-c baixo: redução do HDL-c (homens $<$ 40 mg/dl e mulheres $<$ 50 mg/dl).

A estratificação de risco (ER) pode ser resumida em:

- Muito alto risco: doença aterosclerótica significativa (DAC, cerebrovascular e DAP).
- Alto risco: portadores de aterosclerose na forma subclínica documentada por exames complementares (ultrassonografia de carótidas, índice tornozelo braquial, escore de cálcio coronariano $>$ 100), doença renal crônica, diabetes melito, aneurisma de aorta abdominal, LDL \geq 190 mg/dl.
- Risco intermediário: ER como Framingham, entre 5% e 20% em 10 anos no sexo masculino e entre 5% e 10% no sexo feminino.
- Baixo risco: pacientes do sexo masculino e feminino com ER $<$ 5% em 10 anos.

O tratamento não medicamentoso das dislipidemias é baseado em:

- 1) Terapia nutricional: substituição parcial de ácidos graxos saturados por mono e poli-insaturados (peixes, oleaginosas, óleo de linhaça), ricos em ácido ômega 3. Os ácidos graxos trans (gorduras hidrogenadas) devem ser excluídos da dieta por aumentarem a concentração plasmática de LDL-c.
- 2) Redução do peso.
- 3) Redução da ingestão de bebidas alcoólicas.
- 4) Redução da ingestão de açúcares e carboidratos.
- 5) Aumento da ingestão de fibras (reduz a absorção do colesterol intestinal).
- 6) Atividade física.

O tratamento farmacológico das Dislipidemias depende da estimativa do risco cardiovascular. Pacientes de muito alto risco e alto risco devem receber terapêutica medicamentosa além das medidas não farmacológicas. Para pacientes de moderado risco ou baixo risco, o tratamento será iniciado somente com medidas de mudança do estilo de vida, avaliando o risco e benefícios de iniciar terapêutica medicamentosa em uma segunda etapa. O tempo de reavaliação após a implantação das medidas de modificações do estilo de vida pode ser de 3 a 6 meses.

Os medicamentos hipolipemiantes costumam ser divididos nos que agem predominantemente nas taxas de séricas de colesterol e naqueles que age predominante nas taxas de TG. Até o momento, a terapia de escolha são as HMG -CoA redutase, estatinas. A redução do LDL-c varia entre as estatinas, e esta diferença está fundamentalmente relacionada à dose inicial. A cada vez que dobramos a dose de qualquer uma das estatinas, a redução média adicional do LDL-c é de 6 a 7%. As estatinas têm diferenças na potência quanto à sua capacidade de redução do LDL-c, sendo em ordem crescente: pravastatina, fluvastatina, sinvastatina, atorvastatina e rosuvastatina.

Efeitos colaterais são raros no tratamento com as estatinas. Dentre estes os efeitos musculares são os mais frequentes e podem surgir em semanas ou anos após o início da terapia, com ou sem aumento da creatinoquinase (CPK). Variam desde mialgias até casos raros de rabdomiólise. A dosagem de CPK não deve ser feita de rotina, a não ser em pacientes com história prévia de intolerância ou na presença de sintomas musculares. A avaliação basal das enzimas hepáticas (ALT e AST) deve ser realizada antes do início da terapia com estatina. Durante o tratamento deve-se avaliar a função hepática na presença de sinais de hepatotoxicidade (fadiga, fraqueza, perda de apetite, dor abdominal, icterícia ou urina escura).

A ezetimiba inibe a absorção do colesterol, sendo que a droga pode ser utilizada em associação às estatinas quando não se atinge os alvos do LDL-c ou em casos de intolerância às estatinas.

Os fibratos devem ser utilizados quando os níveis de TG são > 500 mg/dl, após tentativa de medidas dietéticas e exercícios físicos. O ciprofibrato é o fibrato mais utilizado. A associação com estatinas aumenta o risco de rabdomiólise.

Novos fármacos como os inibidores da enzima PCSK9 têm sido pesquisados. Sua função é modular a densidade dos receptores LDL hepáticos favorecendo a degradação do colesterol.

Os alvos de redução de LDL-c são de forma resumida, os seguintes:

- Baixo risco cardiovascular: LDL-c < 130 mg/dl.
- Risco intermediário: LDL-c < 100 mg/dl.
- Alto risco; LDL-c < 70 mg/dl.
- Muito alto risco < 50 mg/dl.

IV) INSUFICIÊNCIA CARDÍACA (IC)

A IC é uma síndrome clínica caracterizada por sintomas típicos (respiração curta, edema de tornozelo e fadiga) que pode ser acompanhada de sinais (elevação da pressão venosa, estertores pulmonares e edema periférico), causada por anormalidades estruturais ou funcionais, resultando em redução do débito cardíaco e ou elevação das pressões intracardíacas em repouso ou esforço.

Definimos a IC em IC com fração de ejeção normal (ICFEN), quando a FE \geq 50%, IC com fração reduzida (ICFER), FE < 40%, e IC com FE intermediária (ICFEI), com FE entre 40-49%. Para o diagnóstico de ICFER e ICEFI é necessário aumento dos peptídeos natriuréticos e pelo menos um critério adicional: HVE, aumento do átrio esquerdo ou disfunção diastólica ao ecocardiograma.

A anamnese e exame físico adequado são fundamentais para um correto diagnóstico. Os sintomas mais específicos para o diagnóstico de IC são: respiração curta, ortopneia, dispneia paroxística noturna, redução da tolerância ao esforço, fadiga e edema de tornozelos. Os sintomas menos específicos são: tosse noturna, sibilos, perda de apetite, confusão mental, tonteados, síncope e palpitações. Os sinais mais específicos de IC são: elevação da pressão venosa jugular, refluxo hepatojugular, terceira bulha (ritmo de galope), ictus de VE desviado. Sinais menos específicos de IC são: ganho de peso, perda de peso, sopro cardíaco, edema periférico, crepitações pulmonares, derrame pleural, taquicardia, pulso irregular, taquipneia, respiração de Cheyne Stokes, hepatomegalia, ascite, oligúria, pulso fino e extremidades frias.

Com relação aos exames complementares, o ECG e a radiografia de tórax são importantes na complementação diagnóstica, sendo o ecocardiograma transtorácico (ETT) fundamental para a classificação diagnóstica e definição de etiologia. Após a confirmação diagnóstica de IC podemos utilizar

a coronariografia para pacientes com angina não controlada. A angiotomografia de coronárias pode ser solicitada nos pacientes com probabilidade intermediária de DAC, para afastar estenose coronariana significativa. A Ressonância cardíaca pode ser importante na definição da etiologia isquêmica ou não isquêmica da IC.

As recomendações classe I para prevenir ou retardar o desenvolvimento da IC e reduzir o risco de morte súbita são: tratamento da HA, uso de estatinas em pacientes com etiologia isquêmica, cessação do tabagismo, uso de IECA mesmo em pacientes assintomáticos e betabloqueadores em pacientes assintomáticos com história prévia de infarto agudo do miocárdio. IECA, betabloqueadores (carvedilol, metoprolol e bisoprolol) e inibidor de aldosterona são indicados em pacientes sintomáticos (classe II-IV NYHA), com fração de ejeção reduzida. Os diuréticos são utilizados para reduzir os sintomas congestivos e melhorar a capacidade de exercício. Os bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) podem ser indicados em pacientes que não toleram IECA (hiperpotassemia, tosse). A associação de sacubitril/valsartana (inibidores da Nepsilisina que degradam o AMP-c) é recomendada nos pacientes refratários ao tratamento otimizado. Pacientes com IC devem evitar os AINH e não podem utilizar bloqueadores de canais de cálcio do tipo verapamil e diltiazem, porque são drogas inotrópicas negativas.

O esquema terapêutico para tratar a ICFEN é basicamente o mesmo do esquema para tratamento da ICFER, apesar dos estudos não evidenciarem redução da mortalidade como na ICFER.

O desfibrilador implantável (CDI) deve ter indicado em pacientes com IC e história de morte súbita resuscitada e como prevenção primária em pacientes com classe funcional II-III da NYHA e fração de ejeção $\leq 35\%$ apesar de tratamento pleno.

A terapia de ressincronização é recomendada em pacientes com IC refratária e bloqueio de ramo esquerdo em especial com QRS ≥ 150 ms.

Devemos lembrar que as drogas utilizadas para tratamento da IC devem ser tituladas até as doses

máximas suportadas pelos pacientes. O aumento das doses deve ser gradativo, em especial com os betabloqueadores que podem levar a uma piora inicial da IC.

V) DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA CRÔNICA (DAC)

Uma das principais formas de apresentação da doença cardiovascular é a DAC. A angina de peito é a forma clássica de apresentação da doença e estima-se que a sua prevalência seja de 12 a 14% no sexo masculino e 10 a 12% no sexo feminino nos pacientes com idade entre 64 e 85 anos. A probabilidade de predizer a DAC após uma anamnese adequada, com caracterização da dor, sexo e idade é bastante alta.

A angina é uma síndrome clínica caracterizada por dor ou desconforto em quaisquer das seguintes regiões: tórax, epigástrio, mandíbula, ombro, dorso ou membros superiores. É tipicamente desencadeada ou agravada com a atividade física ou estresse emocional e atenuada com uso de nitroglicerina e derivados.

O diagnóstico de angina é clínico, sendo que os exames complementares como ECG, ecocardiograma e exames funcionais como teste ergométrico, cintilografia miocárdica, ecocardiograma com dobutamina, podem ser utilizados para ER.

Como bem demonstrado no estudo Courage o paciente com angina estável, sem progressão da sintomatologia, pode ser tratado conservadoramente. O que indica a mudança da estratégia para invasiva, com o estudo da anatomia através da coronariografia é a instabilidade da angina, presença disfunção ventricular significativa ou evidência de grandes áreas isquêmicas nos exames funcionais.

As medidas não farmacológicas para controle da DAC são as medidas preventivas já comentadas da HÁ e dislipidemia. Estes pacientes devem ter um controle glicêmico, com HbA1c $< 6,5/7,0$, já que a diabetes é um importante fator de risco para progressão da doença aterosclerótica. Vale ressaltar que na presença de diabetes o diagnóstico de isquemia (ausência de sintomatologia anginosa) deve

ser suspeitado. As causas de redução da oferta de oxigênio como na anemia deve ser corrigido.

O controle do duplo produto (PA x FC) é a base para o controle anginoso. As drogas classe I de recomendação para a DAC são: ácido acetilsalicílico, estatina, betabloqueadores e nitratos. Um controle adequado da HA com drogas anti-hipertensivas são fundamentais.

VI) ARRITMIAS CARDÍACAS

As arritmias são uma causa frequente de procura aos ambulatorios de medicina interna. De uma forma resumida podem ser divididas em taquiarritmias (supraventriculares e ventriculares) e bradiarritmias.

As arritmias podem ser de caráter benigno, mas dependendo da sua apresentação ser um sinal de alerta para o risco de morte súbita sendo, portanto, fundamental a correta estratificação de risco.

As arritmias supraventriculares podem se manifestar por extrassístolia supraventricular, normalmente associadas a estímulos adrenérgicos, que de uma forma geral tem caráter benigno. A suspensão do estímulo adrenérgico, como redução de cafeína, de álcool, pode controlar a arritmia. Em casos muito sintomáticos os betabloqueadores são indicados. Dentre as taquiarritmias supraventriculares, as mais frequentes são a taquicardia paroxística supraventricular (TPSV), flutter atrial e fibrilação atrial (FA). A TPSV e o flutter atrial podem ser tratados com drogas ou ablação do foco de arritmia. A FA pode ter dois tipos básicos de tratamento: reversão para ritmo sinusal ou controle da frequência. O escore Chads 2Vasc deve ser utilizado para estimar o risco

embólico e definir a necessidade de terapia anticoagulante. Pode-se utilizar os inibidores da vitamina K(cumarínicos) ou os novos anticoagulantes orais, resguardando suas indicações específicas.

As arritmias ventriculares são mais complexas e podem se apresentar como extrassístoles ventriculares isoladas ou na forma de taquicardia ventricular. A presença de lesão estrutural cardíaca e disfunção ventricular são marcadores de risco para morte súbita.

As extrassístoles ventriculares isoladas sintomáticas podem ser tratadas com betabloqueadores, com antiarrítmicos do grupo 3 (Amiodarona, Sotalol) ou grupo 1 (propafenona). As taquicardias ventriculares precisam ser estratificadas, sendo o seu tratamento drogas antiarrítmicas do grupo I e III, ablação ou mesmo colocação de CDI.

As bradiarritmias como a bradicardia sinusal, bloqueios menos avançados como BAV de segundo grau Mobitz I, podem ser acompanhados após suspensão de drogas bradicardizantes. Os BAV mais avançados como BAV de segundo grau Mobitz II e BAV total devem ser tratados com marca-passo definitivo.

VII) CONSIDERAÇÕES FINAIS:

Procuramos nesta revisão abordar as principais cardiopatias avaliadas nos consultórios de medicina interna. A adequada investigação propedêutica, com anamnese e exame físico minuciosos, bem como a correta abordagem terapêutica são de fundamental importância para a redução da morbimortalidade destas patologias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial- Arq Bras Cardiol 2016; 107(3supl.1):1-83.
2. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e prevenção da Aterosclerose- Arq Bras Cardiol 2017;109(2supl.1):1-76.
3. Diretriz de Doença Coronariana Estável Arq Bras Cardiol 2014; 103(2Supl):1-59.
4. Guideline for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart

Failure- European Heart Journal 2016; 37:2129-2200.

5. Guideline for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death- Journal of the American College of Cardiology (2017).

6. Guideline for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS- European Heart Journal, *Volume 37*, Issue 38, 7 October 2016, Pages 2893-2962.

O uso de betabloqueadores na cirrose: contra



ALBERTO QUEIROZ FARIAS

Livre Docente.

Professor Associado da Faculdade de Medicina da USP



Os betabloqueadores não seletivos são a principal classe de medicamentos utilizados para terapia da hipertensão portal. Foram introduzidos na prática médica por Lebec e colaboradores em 1981, que demonstraram que o uso de propranolol reduz a pressão portal e o risco de sangramento varicoso. 74 pacientes foram randomizados para receber propranolol ou placebo após o primeiro episódio de sangramento varicoso. O percentual de pacientes sem ressangramento foi 96% no grupo tratado com propranolol versus 50% no grupo controle no período de um ano de seguimento¹.

Estas drogas atuam por dois mecanismos:

- a) bloqueio do receptor beta-1 adrenérgico e redução do débito cardíaco;
- b) bloqueio do receptor beta-2 adrenérgico, favorecendo a vasoconstrição esplâncnica e redução do fluxo e da pressão portal. Expressivo número de estudos bem conduzidos confirmou e ampliou posteriormente essas conclusões e avançaram no entendimento de que a redução do gradiente de pressão portal para valores iguais ou menores que 12 mmHg diminuem significativamente o risco de sangramento varicoso e a redução de pelo menos 20% reduz a mortalidade²⁻³.

A terapia com betabloqueadores, apesar de segura e efetiva para a maior parte dos pacientes apresenta algumas limitações. Parte considerável dos pacientes não responde hemodinamicamente e pode necessitar de associação de outras drogas ou tratamento com ligadura elástica. Condições associadas como doença pulmonar obstrutiva crônica e hipertensão arterial pulmonar podem limitar a aplicabilidade do uso dos betabloqueadores como opção para reduzir a pressão portal e são encontradas em aproximadamente 15% dos candidatos ao seu uso. Outros 15% dos pacientes tratados podem apresentar efeitos adversos, tais com bradicardia, hipotensão, fadiga, broncoespasmo e impotência sexual, que impedem a continuação do tratamento ou requerem redução de dose⁴.

Em que pesem essas considerações, atualmente a terapia betabloqueadora é reconhecida em todos os consensos como tratamento de primeira linha para a prevenção do primeiro episódio de sangramento varicoso (profilaxia primária) e para prevenção do ressangramento varicoso (profilaxia secundária) e está apoiada em evidências sólidas e consistentes em relação à sua eficácia⁵.

Entretanto, estudos recentes têm questionado a eficácia e segurança dos betabloqueadores

em pacientes com cirrose avançada, caracterizada por ascite refratária e ou peritonite bacteriana espontânea (PBE), desafiando uma conduta sedimentada há quase 40 anos. Deste modo, o uso de betabloqueadores é, hoje em dia, tema de intenso debate: por um lado, aqueles ressaltam que os efeitos inotrópicos e hipotensivos dos betabloqueadores

podem representar risco para os pacientes; por outro lado, aqueles que questionam a qualidade metodológica desses estudos, que não seria suficiente para recomendações confiáveis.

Devemos ressaltar que um número limitado de estudos alimenta a controvérsia. O primeiro a chamar a atenção foi o estudo unicêntrico de Sersté et al⁶. Os autores avaliaram uma coorte retrospectiva de 151 pacientes com ascite refratária e concluíram que o uso de betabloqueadores aumentou a mortalidade em 2,6 vezes. A probabilidade de sobrevida em um ano foi significativamente mais baixa no grupo que recebeu propranolol (19%), quando comparado ao grupo que não recebeu (64%). Apesar do grupo que recebeu propranolol apresentar maior proporção de pacientes mais graves, essa diferença de sobrevida persistiu após a análise ajustada para potenciais variáveis confundidoras.

Em outro estudo do mesmo autor, 10 pacientes foram

avaliados. Com o uso do propranolol, a pressão arterial média caiu imediatamente após a paracentese e 9 pacientes desenvolveram disfunção circulatória. Entretanto, somente 1 dos 10 pacientes desenvolveu disfunção circulatória quando a paracentese foi repetida em o paciente usar betabloqueador⁷.

No estudo de Mandorfer et al⁸, observou-se que 82 pacientes que usavam cronicamente betabloqueadores de um total de 182 pacientes que desenvolveram PBE, apresentaram risco cumulativo mais elevado de desenvolver síndrome hepato-renal (24% versus 11%). Nos pacientes sem PBE, o uso de betabloqueadores aumento a sobrevida livre de transplante e reduziu o número de dias de hospitalização não eletiva. Diferente do estudo de Sersté, os betabloqueadores tiveram efeitos moderados na hemodinâmica sistêmica dos pacientes no momento da paracentese. Entretanto, a proporção de pacientes hipotensos (PAM<82 mmHg) no momento do diagnóstico de PBE foi maior naqueles pacientes em uso de betabloqueadores (64% versus 44%). Diferente dos pacientes sem PBE, o uso de betabloqueadores nos pacientes com PBE reduziu a sobrevida livre de transplante hepático e aumentou o período de internação hospitalar.

Tomados em conjunto, estes estudos vem gerando considerável controvérsia na interpretação dos resultados e levando à interrupção dos betabloqueadores em pacientes com essas condições, com conseqüentes riscos de sangramento varicoso. São resultados aparentemente paradoxais, pois os betabloqueadores reduzem a permeabilidade gastrointestinal e a endotoxemia e, conseqüentemente, a ocorrência de peritonite bacteriana espontânea, principal fator desencadeante da síndrome hepato-renal¹⁰.

Essa controvérsia pode ser resumida na expressão que se convencionou chamar de hipótese da “janela de oportunidades”, servindo para demarcar o intervalo de tempo, na



história evolutiva da cirrose, em que os efeitos hemodinâmicos e não hemodinâmicos (ação na permeabilidade intestinal) dos betabloqueadores são ou ineficazes ou deletérios¹¹. Nas fases iniciais da cirrose, os betabloqueadores não impedem a formação de varizes e não reduzem a mortalidade. À medida que a cirrose progride, a ativação neuro-hormonal, em particular do sistema simpático, se acentua e surgem complicações como varizes esofágicas e ascite. Todavia, há relativa preservação hemodinâmica e da perfusão de órgãos, graças à manutenção da pressão arterial e do débito cardíaco. Nessa fase intermediária da cirrose, indica-se profilaxia primária e secundária do sangramento e diz-se que a janela dos betabloqueadores se abriu. Na cirrose avançada, principalmente quando há ascite refratária, a estimulação beta-adrenérgica já não é suficiente para manter o equilíbrio hemodinâmico. Ocorre importante disfunção circulatória, não sendo possível manter a pressão arterial normal e a perfusão orgânica adequada, principalmente em situações de estresse fisiológico. Surgem complicações adicionais como a síndrome hepato-renal e se fecharia a janela de oportunidades para o uso dos betabloqueadores. Esse conceito

representa uma quebra de paradigma, mas está de acordo com estudos observacionais que associam o desenvolvimento de síndrome hepato-renal à redução do débito cardíaco e da pressão arterial¹². Os betabloqueadores, ao promover redução de ambos os parâmetros, atuariam agravando a disfunção circulatória característica da cirrose avançada.

Apesar dessas preocupações com o uso de betabloqueadores em pacientes com cirrose avançada, nenhum estudo é um ensaio randomizado controlado, padrão ouro para avaliar a eficácia de determinada terapia pelos princípios da medicina baseada em evidências. Por esse motivo, até que estudos com qualidade metodológica adequada sejam publicados, recomendamos seguir as diretrizes e consensos atuais, que categoricamente apóiam o uso de betabloqueadores para profilaxia do sangramento varicoso. Estabelecendo a ressalva de que pacientes hipotensos ou desenvolvem hipotensão, síndrome hepato-renal ou hipoperfusão orgânica não são bons candidatos à terapia betabloqueadora e aguardando futuros estudos controlados, fazemos mais que fechar a janela: protegemos nossos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- Lebrech D, Poynard T, Hillon P, Benhamou JP. Propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a controlled study. *N England J Med* 1981; 305: 1371-74
- 2-D'Amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, Bosch J. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. *Gastroenterology* 2006; 13: 1611-24.
- 3- Bari K, Garcia-Tsao G. Treatment of portal hypertension. *World J Gastroenterol.* 2012;18:1166-75.
- 4- Longacre AV, Imaeda A, Garcia-Tsao G, Fraenkel L. A pilot project examining the predicted preferences of patients and physicians in the primary prophylaxis of variceal hemorrhage. *Hepatology.* 2008;47:169-176.
- 5- De Franchis R and Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 2015;63:743-52
- 6- Sersté T, Melot C, Francoz C et al. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology* 2010; 52: 1017-1022.
- 7- Sersté T, Francoz C, Durand F, et al. Beta-blockers cause paracentesis-induced circulatory dysfunction in patients with cirrhosis and refractory ascites: a cross-over study. *J Hepatol* 2011; 55:794-9.
- 8- Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, et al. Nonselective blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2014; 146:1680-90.
- 9- Reiberger T, Ferlitsch A, Payer BA, et al. Non-selective betablocker therapy decreases intestinal permeability and serum levels of LBP and IL-6 in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2013; 58:911-21.
- 10- Krag A, Wiest R, Albillos A, Gluud LL. The window hypothesis: haemodynamic and non-haemodynamic effects of β -blockers improve survival of patients with cirrhosis during a window in the disease. *Gut* 2012; 61:967-9.
- 11- Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernández J, et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2003; 38:1210-8.

Beta-bloqueador na cirrose: Pró



ANDERSON BRITO

Mestre em Hepatologia pela UFRJ

Médico hepatologista da Liver Transplantes

Hospital Silvestre, Hospital São Francisco e Hospital São Lucas, Rio de Janeiro

Os beta-bloqueadores não-seletivos (BBNS) são utilizados desde 1981 para profilaxia de hemorragia digestiva alta (HDA) varicosa, sendo o propranolol (PPL) o principal representante¹.

Em 2012, um artigo de Krag e colaboradores reuniu evidências sobre os impactos dos BBNS na cirrose. Concluíram que o uso em cirróticos avançados reduziria a sobrevivência, principalmente pelo efeito deletério sobre a reserva cardíaca, em um contexto de disfunção circulatória². Esse bloqueio impediria o aumento do débito cardíaco (DC) compensatório à redução da pressão arterial, prejudicando o volume circulatório e levando à complicações orgânicas por hipoperfusão, como injúria renal aguda. Sugeriram, portanto, uma “janela terapêutica” para o uso do BBNS, que fecharia nos cirróticos avançados com ascite refratária².

Entretanto, os estudos selecionados pelos autores para elaboração da teoria são passíveis de críticas. O autor cita um estudo, de sua autoria, para justificar a relação entre injúria renal aguda (IRA) e o DC em pacientes

cirróticos. Para isso, 24 cirróticos foram divididos conforme o índice cardíaco (IC) avaliado por cintilografia, e a função renal nesses grupos foi comparada, na ausência dos BBNS³. O valor do IC escolhido como corte, arbitrariamente, foi de 1.5 l/min/m². Esse valor é inferior ao corte que define choque cardiogênico⁴ tornando os pacientes deste grupo (<1.5l/min/m²) *a priori*, já detentores de perfusão deficiente, e de péssimo prognóstico em qualquer contexto. Além disso, 50% dos doentes deste grupo já apresentavam SHR-2 no início do *follow-up*, e um perfil hemodinâmico incoerente com circulação hiperdinâmica, já bem caracterizada⁵. O próprio autor não exclui a possibilidade de hipovolemia neste grupo. Portanto, o estudo demonstra a IRA em pacientes cirróticos com insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida, mas não permite extrapolar para os cirróticos que teriam uma redução de DC por BBNS, na ausência de insuficiência cardíaca. Além disso, abre a oportunidade de questionar o impacto (conhecido) dos diuréticos na hipoperfusão.

Outro estudo citado por Krag para embasar a relação entre queda do DC e IRA na

cirrose, foi publicado por Ruiz-del-Arbol e colaboradores. Neste, o objetivo foi analisar 23 pacientes com diagnóstico de PBE, na ausência de BBNS, e estudar os parâmetros hemodinâmicos e acompanhar o desfecho IRA. No entanto, o grupo que evoluiu com IRA, no momento do diagnóstico da PBE, apresentava um DC ainda na faixa de normalidade, apesar de menor, sendo improvável uma IRA de origem cardíaca com DC normal. Havia uma pior função renal basal, inclusive sugerindo componente pré-renal (mais uma vez, o potencial viés dos diuréticos)⁶.

Desta forma, o argumento de que a presença de BBNS nesses pacientes, levaria a um desequilíbrio de uma relação tênue entre DC e injúria renal, não parece proceder. É possível que esta relação seja mais tênue com os diuréticos, como aparenta os dois estudos que ajudaram a embasar a hipótese da janela terapêutica.

Ainda assim, teriam os BBNS efeito deletério sobre o prognóstico de cirróticos avançados? Krag, dessa vez, cita um estudo observacional de 151 pacientes com ascite refratária, 77 com PPL⁷. Os autores encontraram uma mortalidade 4x maior no grupo com PPL. No entanto, este grupo apresentava VE em 100% dos casos, diferente do grupo sem PPL, em que apenas 4% possuíam VE. Para reduzir viés de seleção, mediu-se o gradiente portal nos grupos, encontrando valores iguais. Entretanto, a mensuração ocorreu em menos de 50% da casuística, sem garantir a ausência do viés. Outra crítica é o valor de bilirrubina mais elevado no grupo com PPL, refletindo pacientes mais graves. Além disso, não se excluiu hepatocarcinoma, que foi a segunda causa de óbito, enviesando a relação do PPL com os óbitos.

Em 2014, Mandorfer e colaboradores analisaram retrospectivamente uma coorte de 607 cirróticos com ascite, com 2 períodos de *follow-up* diferentes, um após a primeira paracentese e outro após episódio de PBE⁸.

No período após a primeira paracentese, os BBNS reduziram a mortalidade em 25%, enquanto o *follow-up* do grupo com PBE, os BBNS teriam aumentado a mortalidade em 58%. O grupo sugeriu que a janela terapêutica fecharia após o primeiro episódio de PBE. No entanto, na análise pós-PBE, o grupo com BBNS apresentava níveis maiores de bilirrubina quando comparados ao grupo sem BBNS. Esse nível era acima de 4 mg/dl, conhecido como determinante de maior risco de IRA e mortalidade.⁹ Portanto, não é possível atribuir ao BBNS, neste estudo, um impacto negativo na sobrevida da coorte.

A favor da manutenção dos BBNS, há o estudo de Leithead e colaboradores, que avaliou 322 pacientes, 117 com ascite refratária. Apesar de retrospectivo, utilizaram o *propensity risk score* para corrigir a comparação, demonstrando redução da mortalidade nos pacientes com BBNS, inclusive com ascite refratária (HR mortalidade=0.35; IC95%: 0.14-0.86)¹⁰.

Outro trabalho, oriundo do estudo CANONIC, avaliou 349 pacientes internados com *acute-on-chronic liver failure*, 164 deles vinham em uso de BBNS. Observaram mortalidade em 28 dias 10% menor no grupo que manteve BBNS (24% vs 34%)¹¹.

Um grande estudo retrospectivo, que levou em consideração o manejo de “vida real” dos BBNS, incluiu 1198 pacientes cirróticos. A presença do BBNS não se correlacionou com aumento de mortalidade comparado aos que não usavam, HR ajustado: 0.92 (0.72-1.18). Dos 559 pacientes em uso de BBNS, 29% descontinuaram o uso. A descontinuidade do BBNS correlacionou-se com importante aumento da mortalidade, HR ajustado: 5.13 (2.28-11.55)¹².

Outro estudo, de Buttha e colaboradores avaliou pacientes cirróticos com ascite, hospitalizados. Estudaram o efeito do BBNS, assim como sua descontinuidade durante interna-

ção. Demonstraram que a presença do BBNS não altera a mortalidade quando comparado com pacientes sem BBNS na admissão. No grupo com BBNS, a descontinuidade ocorreu segundo os critérios de Baveno, que sugerem a redução/suspensão quando PAS <90 mmHg, Sódio <130 ou IRA. Segundo os autores, a descontinuidade obedecendo aos critérios permitiu um melhor resultado de sobrevivência deste grupo, já que eram pacientes mais graves, pois a sobrevivência foi semelhante aos que mantiveram BBNS, menos graves. No entanto, as características dos doentes em uso de BBNS na admissão que descontinuaram levanta questionamentos, uma vez que apresentavam FC até mais elevada na admissão que o outro grupo (82 vs 77 bpm, $p=0.028$). A possibilidade da hipovolemia por diuréticos ser a protagonista é alta (provavelmente suspensos também), e não os BBNS, uma vez que o bloqueio beta-1 não parecia estar ocorrendo¹³.

Há evidência de que os BBNS possuem efeitos não-hemodinâmicos. Senzolo e colaboradores realizaram metanálise que sugeriu que

os BBNS reduziram a ocorrência de peritonite bacteriana espontânea¹⁴. Esse efeito seria pela redução da permeabilidade intestinal, e de IL-6 e LPS no plasma, independente da hemodinâmica¹⁵. Haveria ainda uma melhora na função endotelial em cirróticos avançados, na presença de PPL, como demonstrado por nosso grupo¹⁶.

Por fim, uma metanálise demonstrou que a mortalidade em pacientes com ascite está associada ao uso do carvedilol, e não do PPL, devido ao efeito vasodilatador (anti-alfa-1) presente nele, prejudicando de fato a hemodinâmica desses pacientes¹⁷.

A análise da questão dos BBNS na cirrose deveria ser mais bayesiana, e levar em consideração outros fatores como diuréticos. Acredito não haver evidências suficientes para se retirar os BBNS de cirróticos com ascite refratária, ou mesmo reduzir/suspender nas situações sugeridas pelo Baveno. Estudos prospectivos e mais completos de hemodinâmica, incluindo influência dos diuréticos, devem ser realizados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- Lebrech D, Poynard T, Hillon P, Benhamou JP. "Propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a controlled study." *N Engl J Med* 305 (1981): 1371-4.
- 2- Krag A, Wiest R, Albillos A, Gluud LL. "The window hypothesis: haemodynamic and non-haemodynamic effects of β -blockers improve survival of patients with cirrhosis during a window in the disease." *Gut* 61(2012): 967-9.
- 3- Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH, Møller S. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut*. 2010 Jan;59(1):105-10.
- 4- Reynolds HR, Hochman JS. Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes. *Circulation*. 2008 Feb 5;117(5):686-97.
- 5- Møller S, Hobolth L, Winkler C, Bendtsen F, Christensen E. "Determinants of the hyperdynamic circulation and central hypovolaemia in cirrhosis." *Gut* 60 (2011): 1254-9.
- 6- Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, et al. Circulatory Function and Hepatorenal Syndrome in Cirrhosis. *HEPATOLOGY*. 2005 Aug;42(2):439-47.
- 7- Sersté T, Melot C, Francoz C, Durand F, Rautou PE, Valla D, Moreau R, Lebrech D. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology*. 2010 Sep;52(3):1017-22.
- 8- Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, et al. Nonselective β -blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology*. 2014 Jun;146(7):1680-90.e1.
- 9- Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, Castells L, Vargas V, Soriano G, Guevara M, Ginès P, Rodés J. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med*. 1999 Aug 5;341(6):403-9.
- 10- Leithead JA, Rajoriya N, Tehami N, Hodson J, Gunson BK, Tripathi D, et al. "Non-selective β -blockers are associated with improved survival in patients with ascites listed for liver transplantation." *Gut* 64 (2015): 1111-9.
- 11- Mookerjee RP, Pavesi M, Thomsen KL, Mehta G, Macnaughtan J, Bendtsen F, Coenraad M, Sperl J, Gines P, Moreau R, Arroyo V, Jalan R; CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. Treatment with non-selective beta blockers is associated with reduced severity of systemic inflammation and improved survival of patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol*. 2016 Mar;64(3):574-82.
- 12- Bossen L, Krag A, Vilstrup H, Watson H, Jepsen P. Nonselective β -blockers do not affect mortality in cirrhosis patients with ascites: Post Hoc analysis of three randomized controlled trials with 1198 patients. *Hepatology*. 2016 Jun;63(6):1968-76.
- 13- Bhutta AQ, Garcia-Tsao G, Reddy KR, et al. Beta-blockers in hospitalised patients with cirrhosis and ascites: mortality and factors determining discontinuation and reinitiation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Jan;47(1):78-85.
- 14- Senzolo M., Cholongitas E, Burra P, Leandro G, Thalheimer U, Patch D, et al. "beta-Blockers protect against spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis." *Liver Int*. 29, no. 8 (2009): 1189-93.
- 15- Reiberger T, Ferlitsch A, Payer BA, Mandorfer M, Heinisch BB, Hayden H, et al. "Non-selective betablocker therapy decreases intestinal permeability and serum levels of LBP and IL-6 in patients with cirrhosis." *J Hepatol*. 58, no. 5 (2013): 911-21.
- 16- Brito-Azevedo A, Perez RM, Coelho HS, Fernandes ES, Castiglione RC, Villela-Nogueira CA, Bouskela E. Propranolol improves endothelial dysfunction in advanced cirrhosis: the 'endothelial exhaustion' hypothesis. *Gut*. 2016 Aug;65(8):1391-2.
- 17- Njei B, McCarty TR, Garcia-Tsao G. Beta-blockers in patients with cirrhosis and ascites: type of beta-blocker matters. *Gut*. 2016 Aug;65(8):1393-4.

Beta-blockers in patients with cirrhosis and ascites: o pró de Yale



GUADALUPE GARCIA-TSAO, MD
Professor of Medicine (Digestive Diseases)
Chief, Digestive Diseases, VA-CT Healthcare System
Director, Clinical and Translational Core, Yale Liver Center, USA

Portal hypertension is the initial and main consequence of cirrhosis and is responsible for the majority of the complications that define decompensation (variceal hemorrhage, ascites encephalopathy)¹. Portal pressure increases initially as a consequence of increased intrahepatic resistance to portal flow due to a) structural vascular distortion (e.g. fibrous tissue, regenerative nodules, microthrombi) which account for about 70% of the increased intrahepatic resistance and to b) increased intrahepatic vascular tone which is consequence of endothelial dysfunction resulting mostly from reduced nitric oxide bioavailability. As portal pressure increases, there is splanchnic vasodilatation which leads to increase flow into the gut and consequently into the portal venous system, and this increased portal venous inflow further increases portal pressure. This vasodilatation is due to angiogenic factors and increase in nitric oxide and leads to activation of neuro-humoral systems, sodium and fluid retention, resulting in increased cardiac output, and a hyperdynamic circulatory state.

Portal pressure can be decreased by decreasing intrahepatic resistance and/or by

decreasing portal vein blood inflow. For over 35 years, treatment of portal hypertension has been based on non-selective beta-blockers (NSBB), drugs that decrease portal pressure by a reduction in splanchnic blood flow. Beta-1 adrenergic blockade decreases portal flow through a decrease in cardiac output, and beta-2 blockade (the most important effect) decreases portal flow through splanchnic vasoconstriction via unopposed beta-adrenergic activity. Carvedilol, a NSBB with additional anti-alpha-1 adrenergic activity, acts by decreasing portal flow (beta-blocker effect) but also acts as a vasodilator of the intrahepatic circulation (alpha-adrenergic blocking activity). Therefore, carvedilol has a larger effect in reducing portal pressure compared to traditional NSBB (nadolol, propranolol)² but its vasodilating properties, especially in the decompensated patient, may lead to further vasodilatation and worsening of the already unstable status of the decompensated patient.

Preliminary results of a multicenter double-blind, placebo, controlled study (PREDESCI study, Clinical Trials number:

NCT01059396) in compensated patients with an hepatic venous pressure gradient (HVPG) ≥ 10 mmHg without varices or with only small varices showed that propranolol or carvedilol, compared to placebo, led to a significant reduction in the incidence of decompensation.

In patients with varices at a high risk of rupture, that is, those with medium/large varices or those with red male marks or varices present in Child C patients, RCTs have demonstrated that NSBB, compared to placebo/no treatment, prevent first variceal hemorrhage with 1-year rate of VH of 15% compared to 30% in controls³. This beneficial effect is independent of the presence or absence of ascites⁴. Notably, in a recent meta-analysis, hemodynamic responders (mostly defined as patients in whom the HVPG decreased below 12 mmHg or $>20\%$ from baseline) were shown to have a significantly lower rate of decompensation and death⁵.

Patients who recover from the first episode of variceal hemorrhage have a high risk of re-bleeding (60% in the first year), with a mortality of up to 33%. Therapy to prevent re-bleeding is therefore mandatory in these patients and should be instituted prior to hospital discharge. First line therapy for the prevention of re-bleeding is the combination of NSBB (propranolol or nadolol) and EVL, with NSBB being the key component of combination therapy as shown in a recent individual meta-analysis⁶, particularly in patients with Child C cirrhosis in whom EVL alone was associated with a higher mortality compared to the combination NSBB plus EVL. As in compensated patients, hemodynamic responders to NSBB have a lower rate of “further” decompensation and death⁵.

In summary, NSBB have been shown to a) prevent decompensation in the patient with compensated cirrhosis and clinically significant portal hypertension; b) prevent first variceal hemorrhage in patients with high-risk

varices; c) prevent recurrent variceal hemorrhage in patients in whom variceal hemorrhage is controlled, d) NSBB have also been shown to prevent decompensation and death in hemodynamic responders⁷.

Recent studies have however raised the concern that NSBB may be deleterious in patients with refractory ascites⁸ or spontaneous bacterial peritonitis⁹. The main pathophysiologic mechanism in patients with cirrhosis and ascites is splanchnic and systemic vasodilatation that leads to activation of neuro-humoral systems, sodium and fluid retention, resulting in increased cardiac output, and a hyperdynamic circulatory state¹⁰. In patients with refractory ascites, these abnormalities are maximal and a relative decrease in cardiac output can lead to a decrease in renal perfusion and to hepatorenal syndrome¹¹.

Propranolol and nadolol, by decreasing cardiac output could, at least theoretically, lead to renal dysfunction and death in patients with ascites. In fact, in a recent retrospective study, NSBB use was associated with a reduction in renal dysfunction in patients with compensated cirrhosis, but was associated with an increase in renal dysfunction in decompensated patients¹².

Subsequent retrospective studies including larger number of patients with ascites and/or refractory ascites (a collective of over 2,000 patients) have shown that BB use is either unrelated to an increased mortality¹³ or is actually associated with an improved survival in patients with refractory ascites^{14,15}. In fact, a recent meta-analysis including observational studies and randomized studies of NSBB in the prevention of variceal hemorrhage, shows that NSBB use is not associated with increased all-cause mortality in patients with ascites, non-refractory ascites alone or refractory ascites alone¹⁶. Importantly, a prospective cohort study performed in patients with acute-on-chronic liver failure showed an improved survival in patients on NSBB and

proposed an anti-inflammatory effect that went beyond their hemodynamic portal pressure-reducing effect¹⁷.

When comparing studies showing a deleterious effect vs. those showing a beneficial or neutral effect of NSBB on survival, the mean arterial pressure is lower and the dose is higher in those on NSBB. In fact, a propensity score matched study showed that overall propranolol was associated with an improved survival but, patients receiving propranolol at doses greater than 160 mg/day had a higher mortality¹⁸.

Given their undeniable benefits in both compensated and decompensated cirrhosis,

NSBB should not be avoided in any patient with cirrhosis but should be used cautiously in those with refractory ascites, and dose reduced/discontinued in the presence of a systolic blood pressure <90 mmHg, serum sodium <130 mEq/L or development of acute kidney injury as recommended in the recent Baveno consensus conference¹⁹.

Furthermore, to prevent any possibility of renal dysfunction, current management guidance for varices and variceal hemorrhage recommend that, in patients with ascites, propranolol and nadolol be adjusted to maximal doses of 160 mg/day and 80 mg/day, respectively, with maximal dose of carvedilol fixed at 12.5 mg/day²⁰.

REFERENCE LIST

- Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007 Aug;133(2):481-488.
- Sinagra E, Perricone G, D'Amico M, Tine F, D'Amico G. Systematic review with meta-analysis: the haemodynamic effects of carvedilol compared with propranolol for portal hypertension in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014 Mar;39(6):557-568.
- D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Sem Liv Dis* 1999;19:475-505.
- Poynard T, Cales P, Pasta L, Ideo G, Pascal JP, Pagliaro L, et al. Beta-adrenergic antagonists in the prevention of first gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis and oesophageal varices. An analysis of data and prognostic factors in 598 patients from four randomized clinical trials. *N Engl J Med* 1991;324:1532-1538.
- Turco L, Villanueva C, La Mura V, Garcia-Pagan JC, Reiberger T, Genesca J et al.. A reduction in the hepatic venous pressure gradient (HVPG) prevents clinical outcomes in compensated and decompensated cirrhosis: A meta-analysis. Presented at AASLD 2017.
- Albillos A, Zamora J, Martinez J, Arroyo D, Ahmad I, de la Pena J, et al. Stratifying risk in the prevention of recurrent variceal hemorrhage: Results of an individual patient meta-analysis. *Hepatology* 2017 May 25.
- D'Amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, Bosch J. HVPG reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis. A systematic review. *Gastroenterology* 2006;131:1611-1624.
- Serste T, Melot C, Francoz C, Durand F, Rautou PE, Valla D, et al. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology* 2010 Sep;52(3):1017-1022.
- Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, Bucsics T, Pfisterer N, Kruzik M, et al. Nonselective beta blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2014 Jun;146(7):1680-1690.
- Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodes J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis - A proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151-1157.
- Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Gines P, Moreira V, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005 Aug;42(2):439-447.
- Kim SG, Larson JJ, Lee JS, Therneau TM, Kim WR. Beneficial and harmful effects of nonselective beta blockade on acute kidney injury in liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2017 Jun;23(6):733-740.
- Bossen L, Krag A, Vilstrup H, Watson H, Jepsen P. Non-selective beta-blockers do not affect mortality in cirrhosis patients with ascites: Post hoc analysis of three RCTs with 1198 patients. *Hepatology* 2015 Nov 24.
- Leithead JA, Rajoriya N, Tehami N, Hodson J, Gunson BK, Tripathi D, et al. Non-selective beta-blockers are associated with improved survival in patients with ascites listed for liver transplantation. *Gut* 2015 Oct 3;64(7):1111-1119.
- Bang UC, Benfield T, Hyldstrup L, Jensen JB, Bendtsen F. Effect of propranolol on survival in patients with decompensated cirrhosis: A nationwide study based Danish patient registers. *Liver Int* 2016 Mar 16;36(9):1304-1312.
- Chirapongsathorn S, Valentin N, Alahdab F, Krittanawong C, Erwin PJ, Murad MH, et al. Nonselective beta-Blockers and Survival in Patients With Cirrhosis and Ascites: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016 Aug;14(8):1096-1104.
- Mookerjee RP, Pavesi M, Thomsen KL, Mehta G, MacNaughtan J, Bendtsen F, et al. Treatment with non-selective beta-blockers is associated with reduced severity of systemic inflammation and improved survival of patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2015 Oct 28.
- Bang N, Nielson M, Rasmussen A, Osterhammel P, Pedersen J. Hepatic vein transit time of an ultrasound contrast agent: simplified procedure using pulse inversion imaging. *Br J Radiol* 2001;74:752-755.
- de FR. Expanding consensus in portal hypertension. Report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015 Jun 2.
- Garcia-Tsao G, Abralides J, Berzigotti A, Bosch J. Portal Hypertensive Bleeding in Cirrhosis: Risk Stratification, Diagnosis and Management - 2016 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2017 Jan 1;65(1):310-335.

Falando de Literatura



ANA LUISA ROCHA MALLET
Doutorado em Cardiologia pela UFRJ
Graduação em Literatura pela UERJ
Professora da Universidade Estácio de Sá
Médica do HUCFF-UFRJ e HF Bonsucesso, RJ

DESTAQUE INTERNACIONAL

Chimamanda Adichie

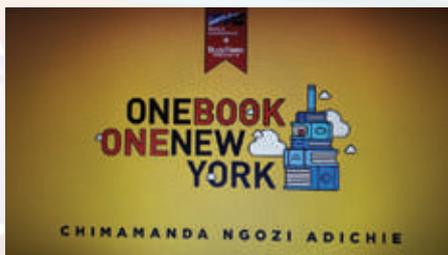
Uma das autoras mais badaladas nos últimos anos é a escritora Chimamanda Adichie. Em 2017, uma premiação mostrou seu prestígio. Nova York lançou o programa “One Book, One New York”, uma intensa campanha entre os moradores da cidade que escolheram uma obra que seria lida e discutida por toda Nova York ao mesmo tempo - a cidade escolheu *Americanah*.

Clubes de leitura se espalharam pela cidade: grupo de estudantes, de mulheres, grupos em bibliotecas públicas e livrarias. A leitura era complementada por um roteiro de apoio realizado por professores da Universidade de Columbia. As oito filiais da tradicional livraria Barnes and Noble na cidade aumentaram as vendas de *Americanah* em 400%, com aumento expressivo também nas livrarias independentes em toda a cidade.

Chimamanda Adichie é uma autora nigeriana de grande sucesso com mestrado em escrita criativa pela Universidade John Hopkins e de Artes em Yale. Nascida em uma família de classe média, filha de um professor e uma administradora, tem 40 anos e vive entre os Estados Unidos e seu país. Chegou a estudar dois anos de Medicina, sua irmã é médica nos EUA.

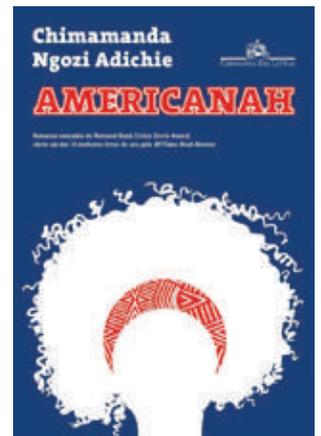
Realizou duas das mais elogiadas e assistidas palestras TED: “The

danger of a single story” e “We should all be feminists”, disponíveis, com legenda, respectivamente, em <https://www.youtube.com/watch?v=wQk17RPuW8> e <https://www.youtube.com/watch?v=mSO5EgN1MII>).



AMERICANAH- 2013

Escrito durante uma bolsa de estudo em Harvard, o livro ganhou vários prêmios literários, entre eles o National Book Critics. Foi também listado entre os 10 melhores livros de 2013 pelo New York Times Book Review. Seus direitos para o cinema foram comprados por Lupita Nyong’o (vencedora do Oscar de melhor atriz coadjuvante por “*Doze anos de escravidão*”) Embora não seja um livro



autobiográfico percebe-se nele muitas das posições que a autora apresenta em suas palestras e debates através de seus personagens. Um exemplo é a referência ao clássico “O mundo se despedaça” de Chinua Achebe, considerado um dos romances fundadores da moderna literatura nigeriana e de grande influência sobre a autora.

Um outro exemplo tem relação com nosso país: a escritora, que esteve no Brasil para a FLIP (Festa Literária de Paraty) comentou seu estranhamento sobre o que ouvia da suposta democracia racial do país e o que realmente viu. E usou dois exemplos: restaurantes e aeroporto. Isso aparece no livro de outra forma através de um negro americano rico que está escrevendo um livro chamado “*Viajar sendo negro*”:

“Eu tinha lido que o Brasil é a meca das raças, mas, quando fui ao Rio, ninguém que estava nos restaurantes e hotéis caros se parecia comigo. As pessoas reagem de forma estranha quando eu vou para a fila de primeira classe no aeroporto.”

Outro exemplo de Chimamanda falando através de seus personagens:

“O único motivo pelo que você diz que a raça nunca foi um problema é porque queria que não fosse... Mas isso é uma mentira. Eu sou de um país onde a raça não é problema; eu não pensava em mim mesmo como negra e só me tornei negra quando vim para os Estados Unidos”

O romance começa com a preparação da viagem de volta de Ifemelu para a Nigéria após 13 anos nos EUA. Tendo vivido seu primeiro amor com Obinze em seu país, nos anos 1990, a jovem muda-se para os EUA e enfrenta questões que não estavam presentes em sua vida: questões da mulher, imigrante, negra. Vira uma blogueira

famosa refletindo sobre a vida dos imigrantes africanos. Em sua volta à Nigéria vive a readaptação à realidade do país e de seu ex-namorado, agora casado e rico vivendo em atividades ligadas ao governo e a grandes corporações e relacionadas muitas vezes a negócios escusos. Com uma leitura leve e agradável muitos questionamentos sérios são apresentados e alguns trechos do livro mostram isso:

“Vou ter que desfazer minhas tranças para a entrevista e fazer relaxamento no cabelo. Eles acham que você não é profissional se tem o cabelo trançado” - dito por médica nigeriana às vésperas de uma entrevista nos EUA

“Foi como um passe de mágica, o desaparecimento instantâneo da hostilidade dele. O rosto do homem relaxou num sorriso. Ela também era uma empregada. O universo mais uma vez era como devia ser” - quando Ifemelu é confundida como a dona de uma mansão por um limpador de carpetes.

“Quando um crime for noticiado, reze por não ter sido cometido por um negro e, se por acaso tiver sido, fique bem longe da área do crime durante semanas, ou vai acabar sendo parado pela polícia por se encaixar no perfil dos suspeitos”

“Dicas para o negro: se for comer num restaurante, por favor, dê gorjetas generosas. Se não fizer isso, a próxima pessoa negra que chegar vai ser muito mal servida, porque os garçons gemem quando vem uma mesa cheia de negros”

Para terminar poderíamos utilizar um “conselho” do blog da personagem, agora para os brancos:

“Se você não entende, faça perguntas. Se tem vergonha de fazer perguntas, diga que tem vergonha de fazer perguntas e faça assim mesmo. É fácil perceber quando uma pergunta está sendo feita de coração. Depois, escute mais um pouco. Às vezes, as pessoas só querem ser ouvidas”.



DESTAQUE NACIONAL

Conceição Evaristo

A escritora Conceição Evaristo teve um ano de 2017 especial: vencedora na categoria Prosa do Prêmio Faz Diferença do jornal “O Globo” e foi uma das homenageadas da FLIP 2017. Nasceu em

Minas Gerais e, no Rio, cursou letras e se tornou doutora em Literatura Comparada pela PUC.

Ponciá Vicêncio foi o primeiro romance publicado pela autora. Como ela mesma diz, reconhece-se como “Uma história de exceção” e seus textos, trazendo sempre a dura realidade do país, tem uma delicadeza e sensibilidade que lhe renderam com o livro “Olhos d’água” (Editoia Pallas), o Prêmio Jabuti na categoria Contos em 2015.

E trechos do conto Olhos D’Água foram escolhidos para serem compartilhados

Uma noite, há anos, acordei brusca-mente e uma estranha pergunta explodiu de minha boca. De que cor eram os olhos de minha mãe? Atordoada custei reconhecer o quarto da nova casa em que estava morando e não conseguia me lembrar de como havia chegado até ali. E a insistente pergunta, martelando, martelando. De que cor eram os olhos de minha mãe? Aquela indagação havia surgido há dias, há meses, posso dizer. Entre um afazer e outro, eu me pegava pensando de que cor seriam os olhos de minha mãe. E o que a princípio tinha sido um mero pensamento interrogativo, naquela noite se transformou em uma dolorosa pergunta carregada de um tom acusatório. Então, eu não sabia de que cor eram os olhos de minha mãe?

...E foi então que, tomada pelo desespero por não me lembrar de que cor seriam os olhos de minha mãe, naquele momento resolvi deixar tudo e, no dia seguinte, voltar à cidade em que nasci. Eu precisava buscar o rosto de minha mãe, fixar o meu olhar no dela, para nunca mais esquecer a cor de seus olhos.

...Assim fiz. Voltei, aflita, mas satisfeita. Vivía a sensação de estar cumprindo um ritual, em que a oferenda aos Orixás deveria ser descoberta da cor dos olhos de minha mãe

...E quando, após longos dias de viagem para chegar à minha terra, pude contemplar extasiada os olhos de minha mãe, sabem o que vi? Sabem o que vi?

...Vi só lágrimas e lágrimas. Entretanto, ela sorria feliz. Mas, eram tantas lágrimas, que eu me perguntei se minha



mãe tinha olhos ou rios caudalosos sobre a face. E só então compreendi. Minha mãe trazia, serenamente em si, águas correntezas. Por isso, prantos e prantos a enfeitar o seu rosto. A cor dos olhos de minha mãe era cor de olhos d'água. Águas de Mamãe Oxum! Rios calmos, mas profundos e enganosos para quem contempla a vida apenas pela superfície. Sim, águas de Mamãe Oxum.

...Abraçei a mãe, encostei meu rosto no dela e pedi proteção. Senti as lágrimas delas se misturarem às minhas.

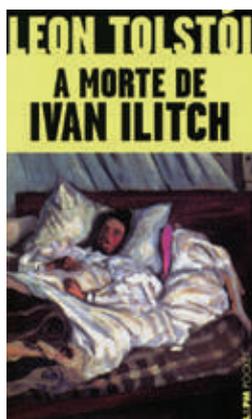
...Hoje, quando já alcancei a cor dos olhos de minha mãe, tento descobrir a cor dos olhos de minha filha. Faço a brincadeira em que os olhos de uma são o espelho dos olhos da outra. E um dia desses me surpreendi com um gesto de minha menina. Quando nós duas estávamos nesse doce jogo, ela tocou suavemente o meu rosto, me contemplando intensamente. E, enquanto jogava o olhar dela no meu, perguntou baixinho, mas tão baixinho, como se fosse uma pergunta para ela mesma, ou como estivesse buscando e encontrando a revelação de um mistério ou de um grande segredo. Eu escutei quando, sussurrando, minha filha falou: - Mãe, qual é a cor tão úmida de seus olhos?"

dele até a véspera de sua morte, essa mentira que só fazia colocar no mesmo nível o solene ato de sua morte, suas visitas, suas cortinas, seu caviar para o jantar...eram-lhe terrivelmente dolorosos. [...] O horrível, terrível ato de sua morte, estava sendo reduzido por aqueles que o rodeavam ao nível de um acidente fortuito, desagradável e um pouco indecente...[...]. Notava que ninguém se compadecia dele porque ninguém estava com disposição nem mesmo para pensar em sua situação.[...] em alguns momentos, depois de um período prolongado de sofrimento, desejava, mais do que outra coisa – envergonhava-se de confessá-lo -, alguém que sentisse pena dele como se tem pena de uma criança doente. Ansiava ser cuidado e beijado como as crianças são cuidadas e confortadas quando doentes.

É livro que todo estudante e médico deveria ler e reler inúmeras vezes.

INFANTIL

Os livros classificados como direcionados ao público infantil falam às vezes muito mais profundamente aos adultos que ao público original. Ou dizendo de outra forma: os bons livros infantis são capazes de repercutir tanto no seu público original quanto nos adultos. Apresentamos o que acreditamos ser um exemplo do que foi dito.



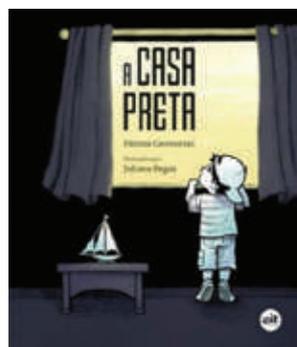
CLÁSSICO

A morte de Ivan Ilitch - Leon Tolstói

Leon Tolstói (1828-1910), autor de grandes clássicos como Ana Karenina e Guerra e Paz, fez dessa pequena novela "A morte de Ivan Ilitch" um grande clássico da literatura e para muitos essa é a mais perfeita novela da literatura mundial, a partir da história de um burocrata russo no século XIX no seu final de vida.

A experiência do adoecimento e da morte é descrita com uma dramaticidade não encontrada em livros textos que tratam da finitude da vida.

"O que mais atormentava Ivan Ilitch era o fingimento, a mentira, que por alguma razão eles todos mantinham, de que ele estava apenas doente e não morrendo e que bastava que ficasse quieto e seguisse as ordens médicas que ocorreria uma grande mudança para melhor. Mas ele sabia que nada do que eles fizessem teria outro resultado que não mais agonia, mais sofrimento e a morte. E a farsa desgostava-o profundamente: atormentava-o o fato de que se recusassem a admitir o que eles e ele próprio bem sabiam, mas insistiam em ignorar e forçavam-no a participar da mentira. Esse fingimento que se estabeleceu em torno



A Casa Preta - Fátima Geovanini

A Casa Preta, livro da psicóloga/psicanalista, professora/doutora em Bioética e escritora Fátima Geovanini, trata de tema difícil de ser abordado, em especial com crianças - a morte.

A história é baseada

em fatos reais, retratando a experiência de luto de um menino de quatro anos pela perda de sua irmã. A casa de Arthur era como uma casa qualquer mas de repente tudo mudou. Se antes, vivia com a irmã e os pais, nessa nova casa - a Casa Preta - a irmã não pôde ir. Se o menino passa pela experiência da solidão, da raiva, da tristeza, talvez o pior seja "o olhar dos pais mais tristes deste mundo". No livro, o tempo e a palavra são os aliados de Arthur que o afastam para longe da Casa Preta

O livro foi lançado em 2017, pela Zit Editora com ilustrações de Juliana Pegas, que em sua estreia como ilustrado-

ra, garante a qualidade estética do texto. Para finalizar, deixo a dedicatória da própria autora no livro, por representar o que significou essa publicação: “Aos meus filhos, Giovanna (in memoriam) e Antônio, por me ensinarem a reconstruir contando histórias”.



LITERATURA E MEDICINA

Literatura e Medicina: Uma experiência de ensino

Em 2017 foi lançada a 2a. edição do livro “Literatura e Medicina - uma experiência de ensino”, fruto da experiência de um grupo de professores e alunos de medicina da Universidade Estácio de Sá que com o apoio da Faperj dedicou um tempo para a leitura de

obras literárias e produção de textos sobre essas leituras

além da produção de narrativas médicas. Algumas obras lidas: “A morte de Ivan Ilitch” de Tolstói, “O alienista”, de Machado de Assis e “Enfermaria no. 6” de Tchekhov.

Um voo além da Medicina

Esse livro apresenta a narrativa de alunos de medicina do Programa Ciência Sem Fronteiras da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Nesse livro, dez estudantes apresentam suas vidas além da ilha do Fundão, numa experiência em que realizaram sonhos e construíram outros, em países como Estados Unidos, Inglaterra, Holanda.

O livro apresenta narrativas sensíveis demonstrando o poder de transformação da experiência vivida por esses jovens e como bem colocado pelo professor Sergio Zaidhaft exalam “entusiasmo, paixão, medo, desespero, solidão, encantamento, busca de caminhos próprios, crescimento, ou seja, corações pulsando, vida, enfim.”



Agenda

Eventos Científicos 2018 (1º Semestre)

<p>22 a 23.04 Rio de Janeiro XXVII Jornada de Gastroenterologia do Rio de Janeiro</p>	<p>04 a 07.04 Rio de Janeiro I Congresso Mundial em Doenças Diverticulares dos Cóloons</p>	<p>05 a 07.04 Ribeirão Preto - SP 3º Congresso Brasileiro de Disfagia</p>	<p>07 a 09.04 Rio de Janeiro 1º Congresso Mundial de Doenças Diverticulares</p>	<p>15.04 Paris EASL The International Liver Congress</p>	<p>19 a 21.04 Curitiba - PR Digesul Congresso Sul Brasileiro de Doenças Digestivas</p>
<p>26 a 28.04 Brasília - DF Simpósio Centro Oeste</p>	<p>02 a 04.05 Rio de Janeiro Semana do Fígado do Rio de Janeiro</p>	<p>05.05 São José dos Campos Jornada de Hepatologia do Vale do Paraíba</p>	<p>11 a 12.05 São Paulo - SP III Congresso Brasileiro de Doenças Funcionais do Aparelho Digestivo</p>	<p>11 a 12.05 Fortaleza - CE III Hepato Fortaleza</p>	<p>17.05 João Pessoa - PB Norte Nordeste de Gastroenterologia</p>
<p>10 a 12.05 Recife - PE XXII Workshop Internacional de Hepatites Virais de Pernambuco</p>	<p>12 a 15.06 São Paulo - SP Ganepão 2018</p>	<p>14 a 17.06 Toronto 16th ISVHLD Global Hepatitis Summit</p>	<p>14 a 16.06 São Paulo - SP Hepatoaids</p>	<p>27.06 São Paulo - SP Gastrão</p>	



Avançando
nos tratamentos,
melhorando
vidas.

Há mais de 25 anos, a Gilead tem trabalhado para desenvolver medicamentos que tratam necessidades médicas não atendidas, ajudando pacientes em todo o mundo.

Nosso portfólio e pipeline de inovação em medicamentos incluem tratamentos para HIV/AIDS, doenças de fígado, câncer, doenças inflamatórias, respiratórias e cardiovasculares.

Na área da hepatite C crônica (HCV), estamos focados em oferecer opções de tratamento simplificadas, orais, e em melhorar as taxas de cura.



Para mais informações, acesse: www.gilead.com
© 2015 Gilead Sciences, Inc.
IST052015 - Junho/2015