

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
RESIDÊNCIA EM GASTROENTEROLOGIA

MALU FAVARATO

TERAPIA COM BETABLOQUEDOR NA CIRROSE HEPÁTICA

Vitória

2018

MALU FAVARATO

TERAPIA COM BETABLOQUEDOR NA CIRROSE HEPÁTICA

Monografia apresentada ao Programa de Residência Médica em Gastroenterologia da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para conclusão do programa de residência médica.

Orientadora: Prof. Dra Luciana Lofêgo Gonçalves.

Vitória
2018

Agradeço a Deus por iluminar meus passos.

Aos meus pais pela confiança e por estarem sempre ao meu lado.

Ao meu irmão e noivo pelo companheirismo nos momentos difíceis.

"A persistência é o caminho do êxito".

Charles Chaplin

RESUMO

Até o momento, os betabloqueadores não seletivos são a terapia de escolha no tratamento da hipertensão portal. Os benefícios potenciais do início precoce dessa terapia, bem como seus efeitos além da prevenção do sangramento por varizes reforçam sua importância. Essas drogas atuam em dois mecanismos: bloqueando o receptor beta-1 adrenérgico determinando redução do débito cardíaco e bloqueando o receptor beta-2 adrenérgico, ocasionando vasoconstrição esplâncnica e reduzindo o fluxo e a pressão do sistema porta. No entanto, nos últimos anos os benefícios dos betabloqueadores em pacientes com cirrose avançada vêm sendo questionados. Esse questionamento surgiu devido ao fato de que os betabloqueadores não seletivos também diminuem o débito cardíaco, o que nos pacientes com cirrose avançada, pode levar à redução da perfusão renal, à síndrome hepatorenal, e aumento da mortalidade. Essa revisão resume as controvérsias do uso da terapia com betabloqueador na cirrose hepática e tenta indicar o melhor momento de início e suspensão dessa terapia.

Palavras-chave: betabloqueadores não seletivos, hipertensão portal, cirrose hepática avançada.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Progressão da cirrose	16
Figura 2 – Efeito dos betabloqueadores no avanço da cirrose: hipótese da Janela terapêutica.....	23

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Terapia com betabloqueador: doses e alvos da terapia18

LISTA DE SIGLAS

BBNS	Betabloqueador não seletivo
HP	Hipertensão portal
PBE	Peritonite bacteriana espontânea
SHR	Síndrome hepatorenal
EH	Encefalopatia hepática
ON	Óxido nítrico
GPVH	Gradiente de pressão venoso hepático
DC	Débito cardíaco
PAM	Pressão arterial média
RVS	Resistência vascular sistêmica

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
2 JUSTIFICATIVA.....	11
3 OBJETIVO	12
4 MATERIAL E MÉTODO.....	13
5 REVISÃO DA LITERATURA.....	14
5.1 HIPERTENSÃO PORTAL.....	14
5.2 BETABLOQUEADORES.....	17
5.3 CONTROVÉRSIAS: USO DE BETABLOQUEADORES NA CIRROSE	19
5.3.1 Estudos contrários ao uso dos betabloqueadores.....	20
5.3.2 Estudos favoráveis ao uso dos betabloqueadores.....	21
6 CONCLUSÃO.....	24
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	25

1 INTRODUÇÃO

A terapia com betabloqueadores não seletivos (BBNS) é amplamente utilizada, desde 1980, como profilaxia primária e secundária na hemorragia digestiva alta varicosa (LA MURA e cols, 2015). Conforme o consenso de Baveno VI a profilaxia primária deve ser iniciada após a detecção de varizes de alto risco, ou seja, varizes de fino calibre com sinais da cor vermelha, varizes de médio e grosso calibre, independentemente da classificação de Child-Pugh, ou varizes de fino calibre em pacientes com classificação de Child-Pug C (FRANCHIS, 2015). Além disso, recentemente o uso de BBNS vem sendo testado e implementado para evitar outras complicações da hipertensão portal (HP), tais como o agravamento da ascite, peritonite bacteriana espontânea (PBE), síndrome hepatorenal (SHR) e encefalopatia hepática (EH) (GARCIA-TSAO, 2016).

Estudos recentes têm questionado a eficácia e a segurança dos BBNS em pacientes com estágio avançado de doença hepática, caracterizada por ascite refratária e/ou PBE. De fato, nesses pacientes os efeitos hemodinâmicos dessa terapia podem expor o paciente a um alto risco de complicações, como insuficiência renal e/ou morte (LA MURA e cols, 2015; KIM e cols, 2012).

Após discussão desses novos estudos criou-se a hipótese de que pacientes com hipertensão portal e cirrose se beneficiariam da terapia com BBNS durante um período denominado de janela terapêutica. Essa fase, bem definida da história natural da doença, seria aberta pela primeira aparição de varizes esofágicas com risco de sangramento e seria fechada no momento do desenvolvimento de ascite refratária ou outras complicações graves, como PBE e SHR, que são marcas clínicas de uma doença hepática avançada (ONALI e cols, 2017).

2 JUSTIFICATIVA

Os betabloqueadores não seletivos são drogas amplamente prescritas em pacientes com hipertensão portal para profilaxia primária e secundária de hemorragia digestiva de origem varicosa. No entanto seu benefício vem sendo questionado em pacientes com cirrose hepática descompensada. Sendo assim, é de grande importância que médicos gastroenterologistas e hepatologistas saibam o melhor momento de introdução e suspensão da droga, visto que em alguns momentos a manutenção ou suspensão da terapia em questão pode ter impacto na qualidade de vida e mortalidade do paciente.

3 OBJETIVO

Este trabalho tem por objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre o uso de betabloqueadores em pacientes com cirrose hepática com a finalidade de orientar os médicos gastroenterologistas e hepatologistas sobre a importância do uso de betabloqueadores nos pacientes cirróticos, bem como o melhor momento para suspensão da droga, quando esta for necessária.

4 MATERIAL E MÉTODO

A presente monografia trata-se de uma revisão de literatura. Para tanto foi realizada uma pesquisa bibliográfica a partir da base de dados do PubMed (disponível em www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed de agosto de 2018 até outubro de 2018), orientando a busca com os seguintes localizadores “beta blockers and liver cirrhosis” no período dos últimos 10 anos. Dessa busca foram encontrados 395 artigos. Foram incluídos estudos em paciente com mais de 18 anos de idade, portadores de cirrose hepática e as metanálises relacionadas com o tema. Foram excluídos estudos em animais e estudos com número de participantes pequeno. Ao final foram selecionados 18 artigos para elaboração da revisão.

5 REVISÃO DA LITERATURA

5.1 HIPERTENSÃO PORTAL

A hipertensão portal (HP) é a principal consequência da cirrose hepática, responsável pela maioria de suas complicações. Na cirrose, a pressão portal aumenta inicialmente como consequência de um aumento da resistência intrahepática ao fluxo portal atribuído à distorção da arquitetura do fígado por tecido fibroso e nódulos de regeneração. Esse componente explica cerca de 70% do aumento da resistência intrahepática. Os outros 30% do aumento da resistência intrahepática são atribuídos a um aumento do tônus vascular intrahepático, que, por sua vez, é atribuído à disfunção endotelial resultante principalmente da redução da biodisponibilidade do óxido nítrico (ON) (GARCIA-TSAO e cols, 2017).

O melhor método para avaliar a pressão portal é através do cateterismo da veia hepática com determinação, por meio de um cateter balão, do gradiente de pressão venoso hepático (GPVH), que é a diferença entre a pressão venosa hepática ocluída e a pressão venosa hepática livre. O GPVH normal é de 3 a 5 mmHg (GARCIA-TSAO e cols, 2017).

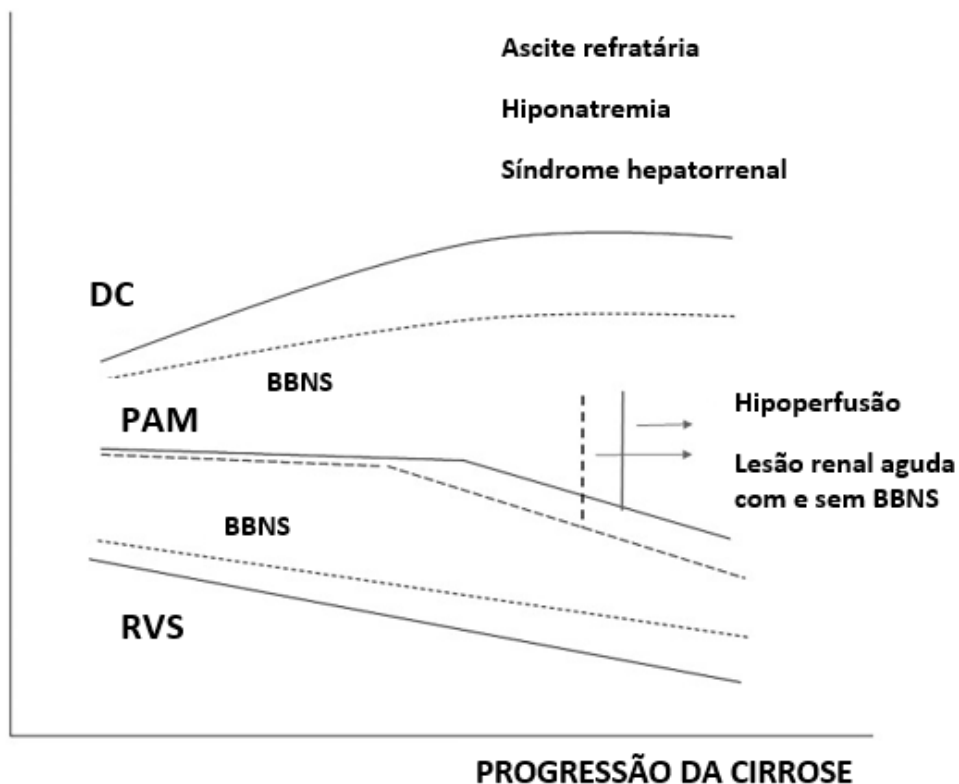
Pacientes com hipertensão portal moderada caracterizada por pressão portal, medida pelo GPVH, entre 5 e 10 mmHg apresentam cirrose hepática compensada, não apresentam varizes de esôfago e em geral são assintomáticos. Por outro lado, pacientes com hipertensão portal clinicamente significativa apresentam pressão portal maior que 10 mmHg e geralmente apresentam varizes. A presença de uma pressão portal acima de 12 mmHg está associada a presença de cirrose descompensada com ascite e risco de sangramento por ruptura de varizes (GARCIA-TSAO, 2017).

Uma das consequências iniciais da HP é a formação de vasos colaterais portossistêmicos, sendo os mais importantes aqueles que se desenvolvem através das veias coronárias e/ou gástricas curtas, dando origem às varizes esofagogástricas. Concomitante ao desenvolvimento de colaterais ocorre a

vasodilatação esplâncnica, levando ao aumento do fluxo para o intestino e para o sistema venoso portal. Portanto, mesmo quando o fluxo portal é totalmente desviado através de colaterais, a HP persiste. O aumento da produção de óxido nítrico no território esplâncnico é o principal fator que leva à vasodilatação e ao aumento do fluxo sanguíneo esplâncnico, associado à hiperglucagonemia e a neoangiogênese, que contribuem ainda mais para o aumento do fluxo sanguíneo esplâncnico e manutenção da HP (GARCIA-TSAO e cols, 2017).

A vasodilatação esplâncnica leva a uma redução progressiva do volume circulante efetivo, o que desencadeia a ativação de sistemas neurohumorais (sistema nervoso simpático, sistema renina-angiotensina-aldosterona e o sistema arginina-vasopressina) que resultam em retenção de sódio e água e um aumento no volume de plasma. Em conjunto, isso resulta em um aumento do débito cardíaco (DC) que inicialmente compensa a vasodilatação progressiva para manter uma pressão arterial adequada e garantir a perfusão renal. Este estado circulatório aumenta ainda mais o influxo venoso portal e a pressão portal. Quando o aumento do DC é insuficiente para compensar a vasodilatação, os sistemas neuro-humorais tornam-se ainda mais ativados, desencadeando ascite refratária, hiponatremia, redução da perfusão renal e síndrome hepatorenal (MOCTEZUMA-VELAZQUEZ e cols, 2017). Além disso, sistemas neurohumorais e vasoconstritores ativados contribuem ainda mais para a vasoconstrição intra-hepática (GARCIA-TSAO e cols, 2017).

Na figura a seguir visualizamos uma representação simplificada da deterioração progressiva na cirrose e os potenciais efeitos dos betabloqueadores. Durante a evolução natural da cirrose há uma vasodilatação esplâncnica progressiva com conseqüente redução da resistência vascular sistêmica (RVS), que inicialmente é compensada por um aumento no DC que mantém a pressão arterial. Quando o aumento do DC não consegue compensar a vasodilatação, ocorre maior ativação dos sistemas neuro-humorais, levando a ascite refratária, hiponatremia, redução da perfusão e SHR. Os BBNSs, representados na figura, interferem no aumento do DC, deslocando para a direita o limiar para a hipoperfusão e disfunção renal.



Modificada de Monteczuma-Velazquez et al.

Figura 1: Progressão da cirrose. DC: débito cardíaco / PAM: pressão arterial média/ BBNS: betabloqueador não seletivo / RVS: resistência vascular sistêmica.

5.2 BETABLOQUEADORES

Os BBNSs são, atualmente, terapia de primeira linha no tratamento da HP em pacientes com cirrose, tanto na prevenção da primeira hemorragia varicosa quanto em sua recorrência. Essas drogas atuam em dois mecanismos: bloqueando o receptor beta-1 adrenérgico determinando redução do débito cardíaco e consequente redução do influxo venoso portal e redução da pressão portal; e bloqueando o receptor beta-2 adrenérgico, ocasionando vasoconstrição esplâncnica e reduzindo o fluxo e a pressão do sistema porta (FARIAS, 2018).

Devido ao fato dos BBNSs agirem em um dos principais mecanismos fisiopatológicos que mantêm a HP, seu uso tem sido associado não apenas à diminuição da incidência de hemorragia por varizes, mas também à redução no desenvolvimento de outras complicações de cirrose (BHUTTA e cols, 2018). Vários efeitos pleiotrópicos dos BBNSs foram demonstrados recentemente além de seu papel hemodinâmico (FERRARESE e cols, 2016).

O propranolol parece desempenhar um papel na redução da translocação bacteriana, provavelmente aumentando a motilidade intestinal por meio de uma ação simpatomélica, reduzindo assim a incidência de PBE e encefalopatia (FERRARESE e cols, 2016).

Além disso, os BBNSs têm sido associados a uma redução na incidência de carcinoma hepatocelular, uma das principais causas de mortalidade na cirrose hepática. O mecanismo proposto é a inibição da angiogênese e a redução da translocação bacteriana. Além dos efeitos antiangiogênicos, a redução da permeabilidade do intestino pode causar uma diminuição na carga portal de subprodutos bacterianos pró-inflamatórios e carcinogênese (BLASCO-ALGORA e cols, 2016).

Os BBNS não seletivos aprovados nos pacientes com diagnóstico de hipertensão portal são o propranolol e o nadolol. Outra opção, aprovada apenas para profilaxia primária, é o carvedilol, que é um betabloqueador não seletivo com efeito vasodilatador alfa-adrenérgico que provoca uma redução mais acentuada da pressão

portal do que os betabloqueadores não seletivos tradicionais. O carvedilol tem ainda a vantagem adicional de causar vasodilatação intrahepática, diminuindo assim a resistência vascular intra-hepática (GARCIA-TSAO, 2017).

Embora sejam drogas seguras e efetivas na maioria dos pacientes, algumas condições associadas contraindicam o uso da classe, tais como asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, hipertensão arterial pulmonar, doença arterial oclusiva periférica e bloqueio cardíaco. Além disso, em até 15% dos pacientes, os betabloqueadores geram efeitos adversos. Tais efeitos como bradicardia, hipotensão, fadiga, broncoespasmo e impotência sexual requerem a redução da dose ou, até mesmo, impedem a continuidade do tratamento em alguns casos (FARIAS, 2018).

Segue abaixo tabela com dose recomendada e alvos da terapia dos betabloqueadores utilizados no Brasil.

TERAPIA	DOSE RECOMENDADA	OBJETIVOS DA TERAPIA
PROPRANOLOL	Iniciar com 20-40 mg via oral duas vezes ao dia Ajuste a cada 2-3 dias Dose máxima diária: - 320 mg / dia em pacientes sem ascite - 160 mg / dia em pacientes com ascite	Frequência cardíaca em repouso de 55 - 60 bpm Pressão arterial sistólica não deve ser inferior a 90 mm Hg
CARVEDILOL	Iniciar com 6,25 mg uma vez por dia Após 3 dias, aumentar para 6,5 mg duas vezes por dia Dose máxima: 12,5 mg / dia	Pressão arterial sistólica não deve ser inferior a 90 mm Hg

Modificada de Garsia-Tsao et al.

Quadro1: Terapia com betabloqueador: doses e alvos da terapia.

Atualmente, o BBNS representa a opção preferida na profilaxia primária e na prevenção de ressangramento em combinação com ligadura elástica endoscópica. No entanto, a identificação da resposta hemodinâmica ao BBNS continua sendo um desafio para os hepatologistas (FERRARESE e cols, 2016).

Para avaliação de resposta a introdução dos betabloqueadores idealmente deveria ser utilizado o gradiente de pressão venoso hepático antes e após o início da terapia. A redução da pressão portal em mais de 20% em relação ao valor basal ou a um nível abaixo de 12 mm Hg diminui significativamente o risco de sangramento (ou ressangramento) e também diminui o risco de desenvolver outras complicações da hipertensão portal, como ascite. No entanto, a aferição através do GPVH é invasiva e não é realizada rotineiramente, portanto, a resposta aos betabloqueadores não seletivos é avaliada rotineiramente pela frequência cardíaca (GARCIA-TSAO, 2017).

O desafio é que a resposta aos betabloqueadores não seletivos tradicionais, propranolol e nadolol, ocorre em apenas 35% a 50% dos pacientes (GARCIA-TSAO, 2017). Porém, quando utilizado o carvedilol essa redução se mostra efetiva em até 60% dos pacientes (AGUILAR-OLIVOS e cols, 2014; KIRNAKE e cols, 2016).

5.3 CONTROVÉRSIAS DO USO DE BETABLOQUEADORES NA CIRROSE

Nos últimos anos os benefícios dos BBNSs em pacientes com cirrose avançada vêm sendo questionados. Essa controvérsia surgiu devido ao fato de que os betabloqueadores não seletivos também diminuem o débito cardíaco (DC). Pacientes com cirrose avançada podem ser muito dependentes do DC para manter uma pressão arterial adequada. Ao reduzir potencialmente o DC, os betabloqueadores não seletivos podem levar à redução da perfusão renal e à síndrome hepatorenal, uma condição com alta mortalidade (GARCIA-TSAO, 2017).

Por outro lado, alguns autores advogam que o uso dos betabloqueadores previne não apenas episódios de hemorragia digestiva, mas também exercem efeitos em outras descompensações atribuídas a cirrose, como já elucidado acima, a prevenção de PBE (através de uma redução na permeabilidade do intestino e translocação bacteriana), redução de carcinoma hepatocelular e redução da mortalidade (MANDORFER e REIBERGER, 2017).

5.3.1 Estudos contrários ao uso dos betabloqueadores

O estudo realizado por Sersté e cols foi o primeiro envolvendo o tema. O estudo prospectivo, unicêntrico, envolvendo 151 pacientes com cirrose e ascite refratária que receberam ou não betabloqueadores para a prevenção de sangramento gastrointestinal, tinha como objetivo avaliar o efeito da administração de betabloqueadores na sobrevida a longo prazo em pacientes com cirrose e ascite refratária. A probabilidade de sobrevida em 1 ano foi de 64% (IC95% = 52% a 76%) nos pacientes não tratados com BBNSs e 19% (IC95% = 9 % -29%) nos pacientes tratados com BBNSs. Ao final do estudo, o uso de betabloqueadores foi associado à pior sobrevida em pacientes com ascite refratária, sugerindo que os betabloqueadores deveriam ser contraindicados nesses pacientes (SERSTÉ e cols, 2010).

Outro estudo contrário ao uso de betabloqueadores em cirrose hepática avançada foi realizado por Kalambokis e cols. Eles avaliaram o impacto dos BBNSs na sobrevida de acordo com a classificação de Child-Pugh. Após 2 anos de acompanhamento, foi observado uma mortalidade maior nos pacientes em uso de BBNSs em comparação com os pacientes não tratados com BBNSs (KALAMBOKIS e cols, 2016).

Kim e cols, também contrários ao uso de BBNSs, realizaram um estudo retrospectivo envolvendo 273 pacientes com diagnóstico de cirrose hepática, entre março de 2003 e dezembro de 2007, com acompanhamento até junho de 2011. O objetivo do estudo era investigar se o uso de BBNS tinha efeitos benéficos em pacientes com cirrose hepática, especialmente em termos de sobrevida global. Ao

final, o estudo concluiu que o uso de BBNSs em pacientes com cirrose hepática não era indicado em termos de sobrevida (KIM e cols, 2018).

5.3.2 Estudos favoráveis ao uso dos betabloqueadores

A favor da manutenção do uso de BBNS, Leithead e cols, realizaram um estudo retrospectivo, unicêntrico, envolvendo 322 pacientes com ascite. O objetivo do estudo era determinar se o uso de BBNS era um fator de risco para mortalidade em pacientes com doença hepática crônica terminal e ascite que aguardavam transplante de fígado. Em conclusão o artigo mostrou que o uso de BBNS em pacientes com ascite e ascite refratária listados para o transplante não era prejudicial e, ao contrário, estava associada à redução da mortalidade sem transplante e à morte na lista de espera, argumentando que a terapia com BBNS é segura e pode conferir benefícios em pacientes com doença hepática terminal (LEITHEAD e cols, 2015).

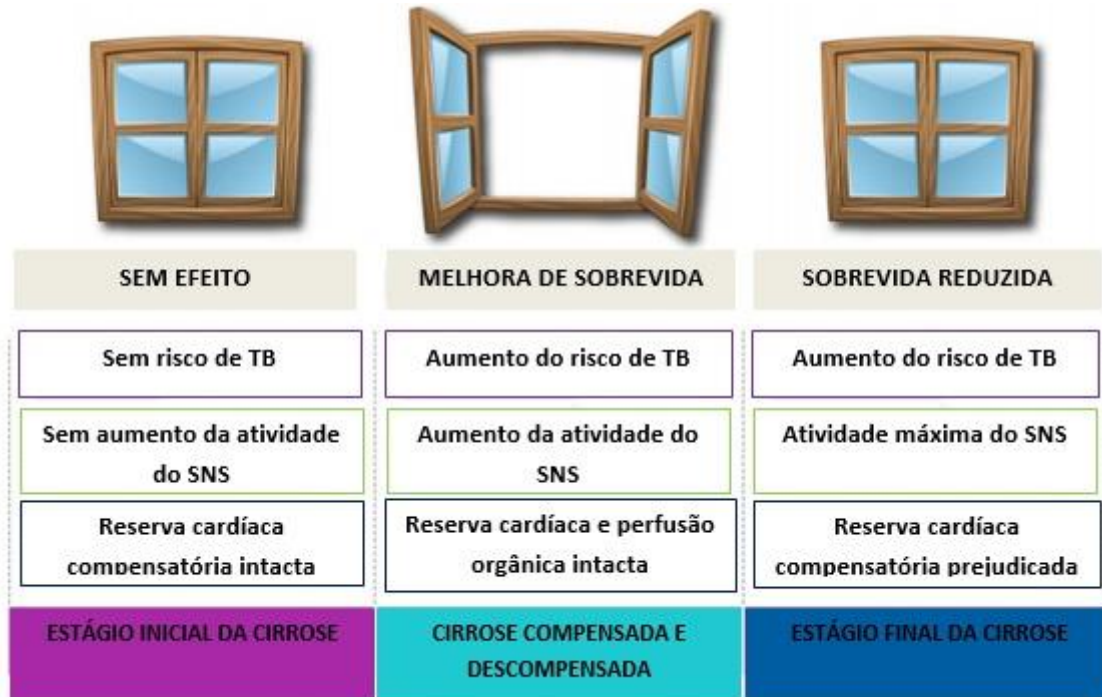
Outro estudo a favor da manutenção da terapia com BBNS, organizado por Buttha e cols avaliaram o efeito dos BBNSs na sobrevida de pacientes hospitalizados com cirrose e ascite e a consequência da interrupção e reinício da terapia nesses pacientes. O estudo incluía na análise um banco de dados contendo dados prospectivos em pacientes hospitalizados com cirrose de sete centros norte-americanos. O estudo demonstrou que o uso de betabloqueadores é seguro em pacientes com cirrose e ascite (mesmo aqueles com ascite refratária) desde que a terapia seja interrompida na presença de uma pressão arterial média (PAM) baixa e reiniciada após restabelecimento de uma PAM adequada (BHUTTA e cols, 2018).

Onali e cols, também favoráveis ao uso de BBNS, realizaram um estudo retrospectivo, envolvendo 316 pacientes com cirrose hepática e ascite avaliados para transplante hepático entre 2011 e 2014, com o objetivo de avaliar se o tratamento com BBNS afeta a sobrevida dos pacientes com ascite submetidos à avaliação para transplante hepático. Ao final os pacientes com ascite em uso de BBNS não tiveram sobrevida comprometida em comparação com aqueles que não receberam BBNS, sugerindo que os BBNSs não são prejudiciais, mas, ao contrário, parecem seguros

mesmo em estágios mais avançados de cirrose em pacientes em uma lista de espera para transplante (ONALI e cols, 2017).

Essa controvérsia vem sendo resumida por alguns autores em uma expressão denominada de “janela de oportunidade” ou “janela terapêutica”. A “janela terapêutica” propõe o intervalo de tempo na história evolutiva da cirrose em que os efeitos hemodinâmicos e não hemodinâmicos dos betabloqueadores são benéficos ou deletérios. Portanto, tem sido sugerido que, pacientes cirróticos com hipertensão portal podem se beneficiar do uso de BBNS em uma fase bem definida da história natural da doença, começando com o desenvolvimento de varizes esofágicas e terminando com a ocorrência de ascite refratária, ou após uma complicação grave da doença, tal como peritonite bacteriana espontânea ou síndrome hepatorenal (BLASCO-ALGORA e cols, 2016).

A figura a seguir ilustra a hipótese da “janela terapêutica”, mostrando o efeito do uso de BBNS em cada fase da doença.



Modificada de Blasco-Agora et al.

Figura 2: Efeito dos betabloqueadores no avanço da cirrose: hipótese da Janela terapêutica. TB: Translocação bacteriana / SNS sistema nervoso simpático

6 CONCLUSÃO

Até o momento, os BBNS continuam a ser o tratamento de escolha para profilaxia primária e secundária para sangramento de origem varicosa. Apesar das preocupações com o uso dessas medicações em pacientes com cirrose avançada, orientamos seguimento das diretrizes atuais, que recomendam o uso dos betabloqueadores. Com a ressalva de que nos pacientes com um estado circulatório vulnerável, como nos pacientes com ascite refratária e PAS < 90mmhg ou lesão renal aguda ou nos pacientes com hemorragia ou choque séptico a dose dos betabloqueadores deve ser cuidadosamente titulada, com redução da dose ou descontinuação temporal ou definitiva em alguns casos. Em pacientes que resolvem a disfunção circulatória pode ser considerada a reintrodução de BBNS. Além disso, são necessários mais ensaios controlados e randomizados comparando o uso ou não do BBNS em pacientes com ascite refratária ou PBE. As correntes atuais são relevantes, mas vêm em sua maioria de estudos observacionais.

7 REFERÊNCIAS

1. AGUILAR-OLIVOS, N; MOTOLA-KUBA, M; CANDIA, R. Hemodynamic effect of carvedilol vs. propranolol in cirrhotic patients: systematic review and meta-analysis. **Ann Hepatol** 2014, 13(August):420–428
2. BHUTTA, Q; GARCIA-TSAO, G; REDDY, R; et al. Beta-blockers in hospitalised patients with cirrhosis and ascites: mortality and factors determining discontinuation and reinitiation. **Aliment Pharmacol Ther**, 2018, 47(1):78-85.
3. BLASCO-ALGORA, S; MASEGOSA-ATAZ, J; ALONSO, S; et al. Non-selective β -blockers in advanced cirrhosis: a critical review of the effects on overall survival and renal function. **BMJ Open Gastroenterol** 2016, 3(1):e000104.
4. FARIAS, Q. O uso de betabloqueadores na cirrose: contra. **Revista Hepato Brasil**, 2018, 1: 18-21.
5. FERRARESE, A; ZANETTO, A; GERMANI, G; et al. Rethinking the role of non-selective beta blockers in patients with cirrhosis and portal hypertension. **World J Hepatol** 2016, 8(24): 1012-1018.
6. FRANCHIS, R. Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. **Journal of Hepatology**, 2015, 63, 743–752.
7. GARCIA-TSAO, G. Beta blockers in cirrhosis: The window re-opens. **Journal of Hepatology** 2016, 64: 532–534.
8. GARCIA-TSAO, G; ABRALDES, G; 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(1): 310-335.
9. GARCIA-TSAO, G. The Use of Nonselective Beta Blockers for Treatment of Portal Hypertension. **Gastroenterology & Hepatology** 2017, 13 (10): 617-619.
10. KALAMBOKIS, N; BALTAYIANNIS, G; CHRISTOU, L; et al. Red signs and not severity of cirrhosis should determine non-selective β -blocker treatment in Child-Pugh C cirrhosis with small varices: increased risk of hepatorenal

- syndrome and death beyond 6 months of propranolol use. **Gut** 2016, 65 (7):1228-30.
11. KIM, W; KIM, J; CHON, K; et al. Is there any vindication for low dose nonselective β -blocker medication in patients with liver cirrhosis? **Clinical and Molecular Hepatology** 2012, 18:203-212.
 12. KIRNAKE, V; ARORA, A; GUPTA, V; et al. Hemodynamic Response to Carvedilol is Maintained for Long Periods and Leads to Better Clinical Outcome in Cirrhosis: A Prospective Study. **Journal of Clinical and Experimental Hepatology** 2016, 6 (3): 175–185.
 13. LA MURA, V; TOSETTI, G; PRIMIGNANI, M et al. Use of non-selective beta blockers in cirrhosis: The evidence we need before closing (or not) the window. **World J Gastroenterol** 2015, 21(8): 2265-2268.
 14. LEITHEAD, A; RAJORIYA, N; TEHAMI, N; et al. Non-selective β -blockers are associated with improved survival in patients with ascites listed for liver transplantation. **Gut** 2015, 64:1111–1119.
 15. MANDORFER, M; REIBERGER, T. Beta blockers and cirrhosis, 2016. **Digestive and Liver Disease**, 2017 Jan, 49(1):3-10.
 16. MOCTEZUMA-VELAZQUEZ, C; KALAINY, S; ABRALDES, G. Beta-Blockers in Patients With Advanced Liver Disease: Has the Dust Settled? **Liver Transplantation**, 2017, 23(8): 1058-1069.
 17. ONALI, S; KALAFATELI, M; MAJUMDAR, A; et al. Non-selective beta-blockers are not associated with increased mortality in cirrhotic patients with ascites. **Liver International** 2017, 37:1334–1344.
 18. 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(3):1017-22.