

AVALIAÇÃO DE PACIENTES PÓS-TRATAMENTO COM TERLIPRESSINA

EVALUATION OF PATIENTS AFTER TREATMENT WITH TERLIPRESSIN

Rafael Dornelles Carrasco¹, Ricardo Soares Gioda²,
Gabriella Calvi Sampaio³, Denise Bueno⁴

Revista HCPA. 2013;33(1):26-31

1 Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre, RS, Brasil.

2 Serviço de Farmácia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

3 Programa de Assistência Farmacêutica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre, RS, Brasil.

4 Departamento de Produção e Controle de Medicamentos, Faculdade de Farmácia, UFRGS. Porto Alegre, RS, Brasil.

Contato:

Denise Bueno
denise.bueno@ufrgs.br
Porto Alegre, RS, Brasil.

RESUMO

INTRODUÇÃO: Sangramento de varizes esofágicas e síndrome hepatorenal são complicações com altas taxas de morbidade e são comuns em pacientes cirróticos. A terlipressina é um fármaco com atividade vasoconstritora utilizado para melhorar as condições clínicas dessas complicações tanto no pré quanto no pós-operatório.

OBJETIVO: Descrever o perfil dos pacientes submetidos ao tratamento com terlipressina, bem como avaliar a situação clínica após o tratamento e seu desfecho.

MÉTODO: Estudo transversal, descritivo, com análise de prontuários eletrônicos de pacientes que receberam terlipressina em um hospital do sul do Brasil. Os dados analisados foram idade, sexo, período de internação, quantidade de doses administradas ao paciente durante o tratamento com terlipressina, duração do tratamento, causa da internação hospitalar, indicação da terlipressina, se seu uso foi conforme o Protocolo Assistencial de Hemorragia Digestiva (no caso de varizes esofágicas) e condição do paciente na alta.

RESULTADOS: Foram avaliados 37 prontuários. Observou-se que 18 (48,7%) pacientes tinham idade superior a 60 anos; 25 (67,6%) eram do sexo masculino; para 18 (48,7%) o tempo de internação ficou em torno de 7 dias; 14 (37,8%) foram internados por sangramento digestivo, sendo que, desses, 11 (78,6%) não puderam seguir as condutas do Protocolo Assistencial de Hemorragia Digestiva; 17 (45,9%) receberam mais de 12 doses de terlipressina, que, para 19 (51,3%), durou até dois dias.

CONCLUSÃO: Considerando a gravidade dos pacientes, os resultados foram concordantes com os dados disponíveis na literatura. O uso de terlipressina justifica-se por melhorar as condições clínicas dos pacientes e por aumentar a sobrevida em casos mais críticos.

Palavras-chave: Hemorragia gastrointestinal; varizes esofágicas e gástricas; síndrome hepatorenal

ABSTRACT

BACKGROUND: Variceal bleeding and hepatorenal syndrome are complications with high morbidity and common in cirrhotic patients. Terlipressin is a vasoconstrictor drug used to both pre and postoperatively improve clinical conditions of these two complications.

AIM: To describe the profile of patients undergoing treatment with terlipressin and to assess the clinical condition after treatment and its outcome.

METHOD: Cross-sectional, descriptive study with analysis of electronic medical records of patients receiving terlipressin in a hospital in the south of Brazil. The data analyzed were age, gender, length of stay, number of doses administered to the patient during treatment with terlipressin, treatment duration, cause of hospitalization, indication of terlipressin, whether the use of this drug followed the Digestive Bleeding Care Protocol (for esophageal varices), and the patient's condition at discharge.

RESULTS: We evaluated 37 medical records. We observed that 18 (48.7%) patients were aged over 60 years; 25 (67.6%) were male; 18 (48.7%) were hospitalized around 7 days; 14 (37.8%) were hospitalized due to gastrointestinal bleeding, and 11 of them (78.6%) were not able to follow the Digestive Bleeding Care Protocol; 17 (45.9%) received more than 12 doses of terlipressin; and 19 (51.3%) patients received terlipressin until two days.

CONCLUSION: Considering the severity of the patients, the results were consistent with the data available in the literature. The use of terlipressin was justified by the improvement of the patients' clinical conditions and by the increase in survival in critical cases.

Keywords: Gastrointestinal hemorrhage; esophageal and gastric varices; hepatorenal syndrome

A terlipressina é o fármaco empregado no tratamento de varizes esofágicas e consiste em um hormônio antidiurético sintético análogo à vasopressina, porém com menos efeitos adversos (1). Além de ser usado clinicamente no tratamento inicial de hemorragias digestivas por varizes esofágicas, é empregado no tratamento da síndrome hepatorenal (SHR) (2). Em comparação com substâncias da mesma classe, a terlipressina apresenta maior duração de ação, ação vasopressora baixa, porém prolongada, e propriedades antidiuréticas mínimas (3).

As varizes esofágicas são responsáveis por aproximadamente 60% dos sangramentos gastrointestinais superiores em pacientes com cirrose. Em pacientes com doença hepática, a incidência de novas varizes esofágicas é linear ao longo do tempo, com uma taxa de cerca de 9% ao ano. Além disso, 30% dos pacientes com hipertensão portal e com cirrose apresentam hemorragia secundária a essas varizes (4).

O sangramento de varizes é uma das principais complicações da hipertensão portal e representa uma das principais causas de morte em pacientes com cirrose. O desenvolvimento do diagnóstico e da terapêutica tem levado a uma melhora significativa no prognóstico dessa complicação nas últimas duas décadas, mas a mortalidade precoce após um episódio de sangramento de varizes aguda permanece elevada (de 15 a 24%) (1). As causas de morte em pacientes cirróticos

no mundo ocidental são sangramento das varizes (20 a 40%) e SHR (5 a 7%) (5). Pacientes com sangramento relacionado à hipertensão portal, que inclui varizes esofágicas e gástricas e gastropatia hipertensiva portal, têm taxas de mortalidade de mais de 50% em comparação com uma taxa de 4% com sangramento de úlcera péptica (6).

No fígado de pacientes cirróticos ocorrem mudanças estruturais como a deposição de colágeno no espaço perisinusoidal (capilarização dos sinusoides); compressão de sinusoides por granulomas (p. ex., na cirrose biliar primária e na esquistossomose); nódulos regenerativos, hepatócitos aumentados e inflamação hepática (p. ex., na hepatite alcoólica e na cirrose biliar primária) e esclerose das veias hepática terminal (p. ex., na doença hepática alcoólica, radiação ou lesão hepática por quimioterápicos). Tais alterações aumentam a pressão do sangue em todas as veias (hipertensão portal), podendo trazer consequências como inchaço nas pernas, falta de ar (síndrome hepatopulmonar), falência dos rins (SHR), ascite e dilatação de veias (varizes) (7).

A incidência de varizes é de aproximadamente 50% entre todos os pacientes cirróticos. Cirróticos sem varizes desenvolvem varizes a uma taxa de 5 a 15% ao ano. Uma vez que as varizes estão presentes, o risco delas se tornarem grandes é de aproximadamente 4 a 10% ao ano. Estes números variam de acordo com a causa e com a gravidade da cirrose. Por exemplo, enquanto pacientes

com cirrose biliar primária estágio 3 desenvolvem varizes a uma taxa de 4% ao ano, aqueles com cirrose biliar primária estágio 4 desenvolvem varizes a uma taxa de 12% ao ano. Na ocorrência de hemorragia por varizes esofágicas, o risco imediato de óbito é de 20 a 50% durante o primeiro sangramento e 30% nos subseqüentes (7).

A terlipressina reduz a pressão portal e seus efeitos ainda são significativos quatro horas após a administração (8). A eficácia geral da terlipressina no controle do sangramento de varizes é de 75 a 80% em 48 horas e 67% em 5 dias. A terlipressina demonstrou melhorar significativamente o controle do sangramento e sobrevivência quando comparado com placebo (1).

Embora a indicação primária da terlipressina seja para o tratamento de hemorragias por varizes esofágicas, sua indicação off-label para o tratamento da SHR é a que tem sido mais discutida e estudada (9). A SHR é uma complicação comum de pacientes com cirrose ou insuficiência hepática fulminante, sendo que, nos primeiros, a condição se manifesta em 18% no primeiro ano a partir do diagnóstico e em 39% nos cinco primeiros anos. A SHR pode ser de dois tipos: tipo 1, caracterizada por insuficiência renal rapidamente progressiva, com creatinina maior que 221 mmol/L, prognóstico ruim, com taxa de mortalidade superior a 50% após um mês e baixa pressão arterial; tipo 2, com início e progressão mais lentos e sobrevida média de seis meses. Ainda que o tratamento definitivo para a SHR seja o transplante de fígado, o uso de terlipressina é indicado para auxiliar na melhora das condições clínicas, tanto no pré quanto no pós-operatório, evitando insuficiência renal e necessidade de hemodiálise (2).

O transplante de fígado oferece potencial para a recuperação completa renal e hepática em pacientes elegíveis com cirrose complicada pela SHR (10,11). É imperativo, no entanto, prevenir ou reverter a SHR tipo 1 e melhorar a sobrevida entre os pacientes que estão esperando ou sendo avaliados para transplante hepático. Além disso, pacientes com pré-transplante renal têm maior mortalidade em comparação com os candidatos a transplante hepático sem SHR (9,12). O presente trabalho visou traçar o perfil dos pacientes submetidos ao tratamento com terlipressina, bem como avaliar a situação clínica após o tratamento e o desfecho do mesmo.

MÉTODOS

O delineamento do estudo foi transversal, descritivo, com análise de prontuários eletrônicos de pacientes que receberam terlipressina entre os meses de fevereiro e maio de 2011 no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

A consulta foi realizada por meio do Prontuário online pelo Sistema Aplicativo de Gestão Hospitalar (AGH). O critério de inclusão utilizado foi de pacientes de todas as faixas etárias e que utilizaram terlipressina entre os meses de fevereiro e maio de 2011 no HCPA. Foram analisados os seguintes dados: idade, sexo, período de internação (em dias), quantidade de doses administradas ao paciente durante o tratamento com terlipressina, duração do tratamento, causa inicial da internação hospitalar, indicação da terlipressina, se o uso deste fármaco foi conforme o Protocolo Assistencial de Hemorragia Digestiva (PAHD) no caso de varizes esofágicas e condição do paciente na alta.

A análise dos dados foi feita por categorização de semelhança e a análise dos resultados considerou as informações obtidas no banco de dados elaborado para este fim.

O projeto foi submetido e aprovado pelo Grupo de Pesquisa e Pós-graduação da Comissão Científica e Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde do HCPA sob o número 11-0442. Anexo ao projeto foi assinado pelos autores o Termo de Compromisso para Utilização de Dados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No presente estudo foi constatado que 37 pacientes fizeram uso da terlipressina entre o dia 01 de fevereiro e 31 de maio. Desta amostra, 25 (67,6%) eram do sexo masculino e 12 (32,4%) eram do sexo feminino. Em relação à faixa etária, um (2,7%) era menor de 18 anos, dois (5,4%) tinham entre 18 e 30 anos, um (2,7%) tinha entre 30 e 40 anos, quatro (10,8%) tinha entre 40 e 50 anos, onze (29,7%) tinham entre 50 e 60 anos e dezoito (48,6%) tinham idade acima de 60 anos.

No que diz respeito ao período de internação, 17 (45,9%) pacientes ficaram internados por menos de uma semana, 4 (10,8%) ficaram entre 8 e 14 dias, 3 (8,1%) ficaram entre 15 e 21 dias, 2 (5,4%) ficaram entre 22 e 30 dias e 11 (29,7%) dos pacientes ficaram internados por mais de 30 dias. O tempo de hospitalização esteve relacionado às diferentes causas de internação (tabela 1).

Tabela 1: Causas de internação hospitalar.

| Causa | n (%) |
|----------------------------------|--------------|
| Sangramento digestivo | 14 (37,8%) |
| Cirrose | 8 (21,6%) |
| Varizes esofágicas | 4 (10,8%) |
| Doenças do trato respiratório | 3 (8,1%) |
| Trauma | 2 (5,4%) |
| Peritonite bacteriana espontânea | 2 (5,4%) |
| Síndrome hepatorenal | 1 (2,7%) |
| Ascite | 1 (2,7%) |
| Encefalopatia hepática | 1 (2,7%) |
| Encefalopatia não especificada | 1 (2,7%) |

Em relação à condição da alta, 21 (56,8%) pacientes obtiveram alta hospitalar, enquanto 16 (43,2%) foram a óbito. Nenhum dos 37 pacientes tratados com terlipressina no período do estudo recebeu transplante hepático.

A terlipressina foi indicada primordialmente para sangramento de varizes esofágicas (51,3%), mas também foi prescrita para o tratamento de sangramentos digestivos, principalmente em casos de hematêmese (29,7%) dos casos e para SHR (18,9%) dos casos. Quando indicada para o tratamento de hemorragia digestiva, o PAHD foi seguido em apenas 25% dos tratamentos.

Nos casos de hemorragia digestiva, geralmente causada por sangramento de varizes esofágicas, a conduta do corpo clínico deve estar de acordo com o PAHD, revisado em março de 2003. Útil como referência médica, o protocolo não deve ser utilizado como ferramenta diagnóstica ou terapêutica isoladamente e não deve substituir ou sobrepujar o julgamento ou diagnóstico clínico individual. Sobre esse protocolo específico, a terlipressina é indicada como medicamento principal no controle do sangramento que leva à hematêmese (13).

Ao se analisar cada um dos pacientes que estariam sujeitos a terem seu manejo em sintonia com o PAHD, foram avaliados, principalmente, aspectos como (1) se o mesmo apresentava hipertensão portal; (2) se a endoscopia digestiva

foi realizada em menos de 12 horas após o começo do tratamento com a terlipressina; (3) se as doses estavam de acordo com o que o protocolo preconiza (dose de ataque de 2 a 4mg; manutenção de 1 mg a cada 4 horas; máxima de 120 mg; período entre 24 e 48 horas) e (4) se os pacientes com cirrose hepática ou com suspeita de hipertensão portal receberam como tratamento profilático norfloxacina ou ciprofloxacina. Após a verificação desses pontos, constatou-se que somente 25% dos pacientes com hemorragia digestiva que usaram terlipressina tiveram seu manejo de acordo com o PAHD, enquanto 75% dos pacientes não tiveram seu manejo de acordo, por não preencherem todos os quatro requisitos principais listados anteriormente.

Em alguns casos, o paciente era submetido a endoscopia após as 12 horas-limite. Em 19% dos casos nos quais o protocolo não foi seguido, o paciente recebeu antibióticos não-quinolonas, como ceftriaxona, admitido pela literatura (14,15), embora não de acordo com o protocolo. Observou-se que, em todos os casos, o uso da terlipressina fora justificado no prontuário, onde foi comunicado que o paciente apresentava hipertensão portal, e, por conseguinte, varizes esofágicas. Também foi observado que as doses estavam de acordo com o protocolo, em relação ao intervalo e quantidades de fármaco na totalidade dos casos.

A quantidade de doses administradas de

terlipressina variou conforme a duração do tratamento. Cada frasco de terlipressina possui 1mg de fármaco. Em 32,4% dos casos, foram administradas menos de 7 mg, ou seja, menos de 7 frascos no tratamento; em 5,4% dos casos, foram administrados entre 8 e 10mg; em 16,2%, entre 10 e 12 mg e em 45,9% acima de 12 mg de terlipressina. A dosagem da terlipressina consiste em uma dose de ataque (de 2 a 4 mg) com dose de manutenção de 1mg a cada 4 horas, sendo que o tratamento deve durar entre 24 e 48 horas. Logo, o paciente pode receber uma dose de ataque de 2mg e outras 5 doses ao longo das 24 horas, totalizando 7mg por dia, podendo estender o tratamento para mais um dia (14 mg empregados no tratamento). Deve-se considerar a ocorrência da suspensão do tratamento, que pode ocorrer no momento em que o médico assistente julgar conveniente. Ou seja, muitas vezes o tratamento pode durar menos de um dia, graças à resposta do paciente à terlipressina, ou prolongar-se pelas 48 horas indicadas pelo protocolo.

No que tange ao período de dias de tratamento, 51,3% dos pacientes receberam terlipressina por até 48 horas, 35,1% receberam entre três e cinco dias, 5,4% entre seis e sete dias e 8,1% por mais de dez dias. Levou-se em consideração a quantidade total de dias em todos os tratamentos, pois em alguns casos a terlipressina foi empregada mais de uma vez.

O tratamento com a terlipressina varia conforme a indicação inicial do medicamento. Dos 18 pacientes que receberam a terlipressina para tratamento de varizes esofágicas, 8 (44,4%) receberam doses num período de até 48 horas, como sugere o PAHD (em adultos); 8 (44,4%) receberam por um período entre 3 e 5 dias; 1 (5,5%) recebeu entre 6 e 7 dias; 1 (5,5%) recebeu por mais de 10 dias. Quando ocorre episódio de sangramento das varizes esofágicas, isso ocorre de forma aguda, e o tratamento com terlipressina busca a interrupção do sangramento o mais breve possível. Faz-se necessária a realização de endoscopia digestiva alta em menos de 12 horas após o início do tratamento a fim de se constatar a resposta à administração da terlipressina (13).

A terlipressina foi associada com a colocação de ligaduras elásticas nas varizes. Esse tratamento endoscópico consiste na colocação de um anel elástico ao redor da variz, provocando a coagulação de sangue no seu interior e o seu desaparecimento progressivo. Apesar de suas limitações, essa terapia endoscópica está bem estabelecida no tratamento de varizes esofágicas,

principalmente no primeiro sangramento, sendo desaconselhado como um tratamento de profilaxia secundária (16).

Quando prescrita para o tratamento da SHR, a terlipressina teve seu tratamento prolongado para mais de 10 dias em 2 dos 7 pacientes (28,6%); entre 6 e 7 dias em 1 (14,3%) paciente; entre 3 e 5 dias em 1 (14,3%) paciente e por até 2 dias em 3 (43,8%). Do total desses pacientes, 5 (71,4%) foram a óbito devido ao mau prognóstico inerente à SHR, enquanto 2 (28,6%) tiveram alta hospitalar. Dada a gravidade do quadro dos pacientes com essa síndrome, o período de internação foi maior em comparação com os outros: 4 (57,1%) pacientes ficaram internados por mais de 30 dias, 2 (28,6%) ficaram entre 8 e 14 dias e 1 (14,3%) ficou entre 15 e 21 dias. Já dos pacientes que apresentaram sangramento de varizes esofágicas, somente dois (11%) ficaram internados por mais de 30 dias, um (5,5%) ficou entre 22 e 30 dias, dois (11%) ficaram entre 15 e 21 dias, dois (11%) ficaram entre 8 e 14 dias e 11 (61,5%) ficaram internados por até 7 dias.

Estudos mostram que, embora a taxa de filtração glomerular raramente atinja níveis normais, um curto período de tratamento com terlipressina melhora a função renal em até 65% dos pacientes com SHR tipo 1; a eficácia da terlipressina é provavelmente reforçada pela albumina, quando combinadas; a SHR reaparece após a suspensão do tratamento em cerca de 20% dos pacientes, mas um segundo tratamento é muitas vezes eficaz; efeitos colaterais do tratamento, como infecção bacteriana, sangramento digestivo alto e cólicas abdominais são pouco frequentes (5%) (17). Em relação à sobrevida, pacientes que sofreram uma inversão completa da SHR tipo-1 por terlipressina parecem ter tido sua sobrevida maior a curto prazo. No entanto, o uso da terlipressina para melhorar a função renal é um recurso de apoio importante para os pacientes incluídos numa lista de espera de transplante de fígado que desenvolvem um dos tipos da SHR (18). As informações da literatura científica estão de acordo com os dados obtidos, pois a melhora clínica apresentada pelos pacientes é limitada a partir do fato de que somente o transplante hepático é o tratamento definitivo para a SHR. Uma vez que nenhum dos indivíduos foi submetido a esse tipo de transplante, é de se esperar que o percentual de óbitos seja mais pronunciado.

O estudo traçou o perfil dos pacientes tratados com terlipressina e conseguiu verificar o desfecho após o tratamento. Levando em conta

a gravidade dos quadros dos pacientes, bem como o prognóstico desfavorável em muitos dos casos, os resultados foram concordantes com os dados disponíveis na literatura. Ainda que a terlipressina seja o vasoconstritor com mais vantagens em relação aos outros de sua classe,

deve-se levar em conta os riscos inerentes a cada uma das complicações nas quais a terlipressina foi empregada. O uso do medicamento justifica-se por melhorar as condições clínicas dos pacientes e por aumentar a sobrevida em casos mais críticos.

REFERÊNCIAS

1. Augustin S, González A, Genescà J. Acute esophageal variceal bleeding: Current strategies and new perspectives. *World J Hepatol.* 2010;2(7):261-74.
2. Carvalho LMA, Avelar SOS, Bretas CG, Mendonça ICA, Kelles SMB. Protocolo para Terlipressina 15/2008; Unimed-BH – Cooperativa de Trabalho Médico LTDA, GATS – Grupo de avaliação de tecnologias em saúde. Belo Horizonte-MG, maio de 2008.
3. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. *Farmacologia.* 6ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007.
4. Kumar R, Mills AM. Gastrointestinal bleeding. *Emerg Med Clin North Am.* 2011;29(2):239-52.
5. Fevery J, Nevens F. Treatment of acute esophageal variceal bleeding: a review. *Eur J Intern Med.* 1999;10:140-5.
6. Wilcox CM, Clark WS. Causes and outcome of upper and lower gastrointestinal bleeding: the Grady Hospital experience. *South Med J.* 1999;92(1):44-50.
7. Luketic VA, Sanyal AJ. Esophageal varices, clinical presentation, medical therapy, and endoscopic therapy. *Gastroenterol Clin North Am.* 2000;29(2):337-85.
8. Romero G, Kravetz D, Argonz J, Bildoza M, Suarez A, Terg R. Terlipressin is more effective in decreasing variceal pressure than portal pressure in cirrhotic patients. *J.Hepatol.* 2000;32(3): 419-25.
9. Dobre M, Demirjian S, Sehgal AR, Navaneethan SD. Terlipressin in hepatorenal syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2011;43(1):175-84.
10. Fabrizi F, Dixit V, Martin P. Meta-analysis: terlipressin therapy for the hepatorenal syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(6):934-44.
11. Gines P, Guevara M, Arroyo V, Rodes J. Hepatorenal syndrome. *Lancet.* 2003;362(9398):1819-27.
12. Marik PE, Wood K, Starzl TE. The course of type 1 hepato-renal syndrome post liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(2):478-82.
13. Protocolo Assistencial de Hemorragia Digestiva (em adultos) - Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Disponível em: <<http://www.hcpa.ufrgs.br>>. Acessado em: 30 de ago. 2011.
14. Okano N, Iwata K. Prophylactic antibiotics for varicela hemorrhage: Clostridium difficile infection still can be a risk. *World J Gastroenterol.* 2011;17(18):2356.
15. Fernández J, Árbol LRD, Gómez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C, et al. Norfloxacin vs Ceftriaxone in the Prophylaxis of Infections in Patients With Advanced Cirrhosis and Hemorrhage. *Gastroenterology.* 2006;131(4):1049-56.
16. Irani S, Kowdley K, Kozarek R. Gastric varices: an updated review of management. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45(2):133-48.
17. Ortega R, Ginès P, Uriz J, Cárdenas A, Calahorra B, De Las Heras D, et al. Terlipressin Therapy With and Without Albumin for Patients With Hepatorenal Syndrome: Results of a Prospective, Nonrandomized Study. *Hepatology.* 2002;36(4 Pt 1):941-48.
18. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Postgrad Med J.* 2008;84(998):662-70.

Recebido: 01/03/2013

Aceito: 29/04/2013