

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
DEPARTAMENTO DE PRODUÇÃO E CONTROLE DE MEDICAMENTOS  
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**Avaliação de pacientes pós-tratamento com terlipressina no Hospital  
de Clínicas de Porto Alegre**

Rafael Dornelles Carrasco

Porto Alegre, 2011

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
DEPARTAMENTO DE PRODUÇÃO E CONTROLE DE MEDICAMENTOS  
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**Avaliação de pacientes pós-tratamento com terlipressina no Hospital  
de Clínicas de Porto Alegre**

Rafael Dornelles Carrasco

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Denise Bueno

Co-orientador: Ricardo Soares Gioda

Local de realização: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Porto Alegre, 2011

## **AGRADECIMENTOS**

**A meus pais, pelo grande empenho em sempre dar o suporte necessário; aos mestres, pelo exemplo de ética e profissionalismo e a Deus por tornar tudo possível.**

## SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS	5
APRESENTAÇÃO	6
PÁGINA DE IDENTIFICAÇÃO	7
RESUMO	8
ABSTRACT	9
INTRODUÇÃO.....	10
METODOLOGIA.....	14
RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	15
CONCLUSÃO.....	21
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	22

## **LISTA DE SIGLAS**

HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

AGH - Aplicativo de Gestão Hospitalar

PADH - Protocolo Assistencial de Hemorragia Digestiva

SHR – Síndrome hepatorenal

## **APRESENTAÇÃO**

Este trabalho apresenta-se sob forma de artigo original, com o intuito de ser submetido à publicação na *Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre*. As normas técnicas de instrução aos autores encontram-se disponíveis ao fim da apresentação para facilitar a avaliação pela Banca Examinadora.

Avaliação de pacientes pós-tratamento com terlipressina no Hospital de  
Clínicas de Porto Alegre

**Evaluation of patients post-treatment with terlipressin in Hospital de  
Clínicas de Porto Alegre**

Rafael Dornelles Carrasco, Ricardo Soares Gioda, Denise Bueno

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Faculdade de Farmácia - Departamento de  
Produção e Controle de Medicamentos

Avenida Ipiranga 2752, CEP 90.610-000, Porto Alegre, Rio Grande do Sul – Brasil

Endereço para correspondência:

Denise Bueno, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Farmácia

Avenida Ipiranga, 2752

Porto Alegre, RS – Brasil

CEP: 90.610-000

Telefone: (51) 3316-5305

Fax: (51) 3316-5437

e-mail: denise.bueno@ufrgs.br

## RESUMO

Sangramento de varizes esofágicas e síndrome hepatorenal são complicações com altas taxas de morbidade e são comuns a pacientes cirróticos. Usada clinicamente no tratamento das duas complicações, a terlipressina é um medicamento com atividade vasoconstritora. Na ocorrência de hemorragia por varizes esofágicas, a terlipressina reduz a pressão portal e seus efeitos ainda são significativos quatro horas após a administração. O tratamento definitivo para a síndrome hepatorenal é o transplante de fígado, mas o uso de terlipressina é indicado para auxiliar na melhora das condições clínicas, tanto do pré quanto do pós-operatório.

Este estudo realizou a análise de prontuários médicos dos pacientes que usaram terlipressina no Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre os meses de fevereiro a maio de 2011. Foi avaliada a situação clínica após o tratamento, o desfecho do tratamento e perfil dos pacientes submetidos ao tratamento com o medicamento.

Observou-se que 48,6% dos pacientes tinham idade superior a 60 anos, 67,6% dos pacientes eram do sexo masculino e para 49,7% dos pacientes o tempo de internação ficou em torno de 7 dias, estando diretamente relacionado com as inúmeras causas de internação. A causa de internação hospitalar para 37,8% dos pacientes foi sangramento digestivo, sendo que, desses, 75% não puderam seguir as condutas preconizadas pelo Protocolo Assistencial de Hemorragia Digestiva. Ainda, 45,9% dos pacientes receberam mais de 12 doses de terlipressina durante o tratamento, que, para 51,3%, durou até dois dias.

Descritores: terlipressina, hemorragia digestiva, varizes esofágicas, sangramento de varizes, síndrome hepatorenal.



## **ABSTRACT**

Esophageal variceal bleeding and hepatorenal syndrome are complications with high morbidity and are common to patients with cirrhosis. Used clinically in the treatment of both complications, terlipressin is a drug with vasoconstrictor activity. Upon the occurrence of variceal bleeding, terlipressin reduces the portal pressure and its effects are still significant four hours after administration. The definitive treatment for hepatorenal syndrome is liver transplantation, but the use of terlipressin is appointed to assist in the improvement of clinical conditions, both pre-and post-operatively.

This study performed the analysis of medical records of patients who used terlipressin in the Hospital de Clinicas de Porto Alegre from February to May 2011. We evaluated the clinical condition after treatment, treatment outcome and profile of patients undergoing treatment with the drug.

It was observed that 48.6% of the patients were older than 60 years, 67.6% of patients were male and 49.7% of patients hospitalization time was approximately 7 days, being directly related the many causes of hospitalization. The cause of hospitalization for 37.8% of patients were gastrointestinal bleeding (which is why terlipressin was prescribed), and of these, 75% did not receive the care recommended by the Assistance Protocol for Gastrointestinal Bleeding. Also, 45.9% of patients received more than 12 doses of terlipressin for the treatment, which, to 51.3%, lasted two days.

Key-words: terlipressin, gastrointestinal bleeding, esophageal varices, variceal bleeding, hepatorenal syndrome

## INTRODUÇÃO

A terlipressina é o medicamento empregado no tratamento de varizes esofágicas. O fármaco consiste num hormônio antidiurético sintético, análogo à vasopressina, com menos efeitos adversos que a última e com atuação nos receptores V1 (Augustin *et al.*, 2010; Brunton *et al.*, 2008). Além de ser usado clinicamente no tratamento inicial de hemorragias digestivas por varizes esofágicas, é empregado no tratamento da síndrome hepatorenal (Carvalho *et al.*, 2008). Em comparação com substâncias da mesma classe, a terlipressina apresenta maior duração de ação, ação vasopressora baixa, mas prolongada, e propriedades antidiuréticas mínimas (Rang *et al.*, 2007).

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 aproximadamente 9% ao ano. Além disso, 30% dos pacientes com hipertensão portal e com cirrose apresentam hemorragia secundária a essas varizes (Kumar e Mills, 2011). 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%) (Augustin *et al.*, 2010). As causas de morte em pacientes cirróticos no mundo ocidental são sangramento das varizes em 20 a 40% e síndrome hepatorenal de 5 a 7%. (Fevery e Nevens, 1999). 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 (Wilcox e Clark, 1999).

No fígado de pacientes cirróticos ocorrem mudanças estruturais como a deposição de colágeno no espaço perisinusoidal (capilarização dos sinusóides); compressão de sinusóides por granulomas (por exemplo, na cirrose biliar primária e na esquistossomose), nódulos regenerativos, hepatócitos aumentados e inflamação hepática (por exemplo, na hepatite alcoólica e na cirrose biliar primária) e esclerose das veias hepática terminal (por exemplo, na doença hepática alcoólica, radiação ou lesão hepática por quimioterápicos). Tais alterações diminuem o fluxo de sangue, aumentando a pressão do sangue em todas as veias (hipertensão portal) (Luketic e Sanyal, 2000). Essa hipertensão no sistema porta hepático leva a dilatação das veias que desembocam na veia porta, o que pode trazer consequências como inchaço nas pernas, falta de ar (síndrome hepato-pulmonar), falência dos rins (síndrome hepatorenal), ascite e a dilatação de veias (varizes).

A maioria dos pacientes cirróticos acaba desenvolvendo varizes. A incidência de varizes, no entanto, só é de aproximadamente 50% entre todos os pacientes cirróticos. Aproximadamente 20% das varizes são grandes na apresentação. 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 em 12% ao ano (Luketic e Sanyal, 2000).

Na ocorrência de hemorragia por varizes esofágicas, o risco imediato de óbito é de 20 a 50% durante o primeiro sangramento e 30% nos subsequentes. A terlipressina reduz a pressão portal e seus efeitos ainda são significativos quatro horas após a administração (Romero *et al.*, 2000). 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 e é a única droga que tem demonstrado melhorar a sobrevivência (Augustin *et al.*, 2010).

Embora a indicação primária da terlipressina seja para o tratamento de hemorragias por varizes esofágicas, sua indicação off-label (tratamento da síndrome hepatorenal) é a que tem sido mais discutida e estudada. O emprego da terlipressina em síndrome hepatorenal (SHR) já vem sendo discutido e estudado há pelo menos quinze anos (Dobre *et al.*, 2010). Seu uso é efetivo principalmente quando combinado com albumina (Brunton *et al.*, 2008). 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 síndrome hepatorenal pode ser de tipo 1 (caracterizada por insuficiência renal rapidamente progressiva, com creatinina maior que 221mmol/L; prognóstico ruim, com taxa de mortalidade superior a 50% após um mês e baixa pressão arterial) ou de tipo 2 (início e progressão mais lentos, 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 do pré quanto do pós-operatório, evitando insuficiência renal e necessidade de hemodiálise (Carvalho *et al.*, 2008).

O transplante de fígado oferece potencial para a recuperação completa renal e hepática em pacientes elegíveis com cirrose complicada pela síndrome hepatorenal (Fabrizi *et al.*, 2006; Gines *et al.*, 2003). É imperativo, no entanto, prevenir ou reverter a síndrome hepatorenal tipo 1 e melhorar a sobrevivência entre os pacientes que estão esperando ou sendo avaliados para transplante hepático. (Dobre *et al.*, 2010; Marik *et al.*, 2006).

Observando que ambas condições clínicas são comuns a pacientes cirróticos, nota-se que a terlipressina tem seu uso majoritariamente voltado a pacientes adultos. Podemos compreender melhor o contexto geral dos pacientes a partir da análise de prontuário dos mesmos.

O presente trabalho, realizado com base na análise de prontuários médicos dos pacientes que usaram terlipressina, visou avaliar a situação clínica após o tratamento, bem como verificar o desfecho do tratamento e descrever o perfil dos pacientes submetidos ao tratamento com o medicamento.

## **METODOLOGIA**

O delineamento deste estudo foi transversal, descritivo, com análise de prontuários de pacientes que receberam terlipressina nos meses de fevereiro a maio de 2011 no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

A pesquisa foi realizada mediante consulta no Prontuário online, através do sistema Aplicativo de Gestão Hospitalar (AGH). Foram analisados dados como idade, sexo, período de internação (em dias), quantidade de doses administradas ao paciente durante o tratamento, duração do tratamento com terlipressina, causa inicial da internação hospitalar, indicação da terlipressina em cada caso, se o uso da terlipressina foi conforme o Protocolo Assistencial de Hemorragia Digestiva (no caso de varizes esofágicas) e condição do paciente na alta.

A interpretação dos resultados foi analisada a partir das informações obtidas do banco de dados elaborado pelo próprio pesquisador. A análise dos dados foi realizada por categorização de semelhança.

O critério de inclusão utilizado foi pacientes de todas as faixas etárias durante os meses de fevereiro a maio de 2011.

Os autores do projeto assinaram um termo de compromisso para utilização de dados a fim de garantir a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados através de prontuários e bases de dados do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

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.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após consulta no sistema Aplicativo de Gestão Hospitalar (AGH), constatou-se que 37 pacientes fizeram uso da terlipressina entre o dia 01 de fevereiro e 31 de maio.

Da amostra estudada, 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, por fim, dezoito (48,6%) tinham idade acima de 60 anos.

Quanto ao gênero dos indivíduos, 25 (67,6%) do total eram do sexo masculino e 12 (32,4%) eram do sexo feminino.

No que diz respeito ao período de internação, 45,9% dos pacientes ficaram internados por menos de uma semana, 10,8% ficaram entre 8 e 14 dias, 8,1% ficaram entre 15 dias e 21 dias, 5,4% ficaram entre 22 dias e 30 dias e 29,7% do total de pacientes ficaram internado por mais de 30 dias . O tempo de internação esteve relacionado às inúmeras causas que levaram os pacientes a serem internados (Tabela 1).

**Tabela 1** Causas de internação hospitalar

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

Em relação à condição da alta, 56,8% dos pacientes obtiveram alta hospitalar, enquanto 43,2% foram a óbito. Nenhum dos 37 pacientes tratados com terlipressina no período de fevereiro a maio de 2011 recebeu transplante hepático.

A terlipressina foi indicada, principalmente, nos casos de sangramento de varizes esofágicas (51,3%). Também, a terlipressina foi prescrita para o tratamento de sangramentos digestivos, principalmente em casos de hematêmese (29,7% dos casos). No caso da síndrome hepatorenal, ela foi prescrita em 18,9% dos casos.

Quando indicada para o tratamento de hemorragia digestiva, o protocolo assistencial foi seguido em apenas 25% dos tratamentos, enquanto nos outros 75% o mesmo não pode ser seguido. Nos casos de hemorragia digestiva, geralmente causada por sangramento de varizes esofágicas, a conduta do corpo clínico deve estar de acordo com o Protocolo Assistencial de Hemorragia Digestiva (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 em específico, a terlipressina é indicada como medicamento principal no controle do sangramento que leva a hematêmese.

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 e (4) se os pacientes com cirrose hepática ou com suspeita de hipertensão portal receberam como tratamento profilático norfloxacin 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 onde o protocolo não foi seguido, o paciente recebeu antibióticos não-quinolonas, como ceftriaxona (Okano e Iwata, 2011; Fernández *et al.*, 2006), admitido pela literatura, 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 7mg, 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 12mg e em 45,9% acima de 12mg de terlipressina. A dosagem da terlipressina consiste em uma dose de ataque (de 2 a 4 mg) com dose de manutenção de 1 mg 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 2 mg e outras 5 doses ao longo das 24 horas, totalizando 7

mg 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 pode prologar-se pelas 48 horas indicadas pelo protocolo.

No que tange ao período de dias de tratamento, 51,3% dos indivíduos 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 protocolo determinado; 8 (44,4%) receberam por um período entre 3 e 5 dias, um (5,5%) recebeu entre 6 e 7 dias e um (5,5%) recebeu por mais de 10 dias. Quando ocorre episódio de sangramento das varizes esofágicas, isto ocorre de forma aguda, 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.

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 desaparecimento progressivo da variz. Apesar de suas limitações, essa

terapia endoscópica está bem estabelecida no tratamento das varizes esofágicas, principalmente no primeiro sangramento das varizes, sendo desaconselhado como um tratamento de profilaxia secundária (Irani, 2011).

Quando prescrita para o tratamento da síndrome hepatorenal, 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, também; 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 síndrome hepatorenal, enquanto 2 (28,6%) tiveram alta hospitalar após apresentarem-se prontos para serem encaminhados para domicílio. 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 síndrome hepatorenal tipo-1; a eficácia da terlipressina é provavelmente reforçada pela albumina, quando combinadas; a síndrome hepatorenal reaparece após a suspensão do tratamento em cerca de 20% dos pacientes, mas um segundo tratamento é muitas vezes eficaz; graves efeitos colaterais do tratamento são pouco

frequentes (5-10%). Com relação à sobrevida, pacientes que sofreram uma inversão completa da síndrome hepatorenal 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 síndrome hepatorenal (Salerno *et al.*, 2007). Essas informações 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 síndrome hepatorenal. 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.

## CONCLUSÃO

O estudo traçou o perfil do paciente que é tratado 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 onde a terlipressina foi empregada. Mesmo que somente em 25% dos casos o protocolo tenha sido seguido à risca, em todos os casos as doses estavam de acordo com o preconizado. O uso do medicamento justifica-se por melhorar as condições clínicas dos pacientes e por aumentar a sobrevida em casos mais críticos. Certamente, se tivessem ocorrido casos de transplante hepático, observaríamos mudanças no desfecho, uma vez que este é o tratamento definitivo para a síndrome hepatorenal – que foi onde justamente encontramos um maior percentual de óbitos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) AUGUSTIN, S.; GONZÁLEZ, A.; GENESCÀ, J. Acute esophageal variceal bleeding: Current strategies and new perspectives. **World Journal of Hepatology**, v.02, p.261-274, 2010.
- (2) BRUNTON, L.; PARKER, K.; BLUMENTHAL, D.; BUXTON, I. *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics*. 11.ed. San Diego: The McGraw-Hill Companies, Inc, 2008.
- (3) CARVALHO, L.M.A. AVELAR, S.O.S. BRETAS, C.G. MENDONÇA, I.C.A. KELLES, S.M.B. *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
- (4) DOBRE, M.; DEMIRJIAN, S.; SEHGAL, A.R.; NAVANEETHAN, S.D. Terlipressin in hepatorenal syndrome: a systematic review and meta-analysis. **International Urology and Nephrology**, v.43, p.175-184, 2010.
- (5) FABRIZI, F.; DIXIT, V.; MARTIN, P. Meta-analysis: terlipressin therapy for the hepatorenal syndrome. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v.24, p.934-944, 2006.
- (6) FERNANDÉZ, J.; ÁRBOL, L.R.D.; GÓMEZ, C.; DURANDEZ, R.; SERRADILLA, R.; GUARNER, C.; PLANAS, R.; ARROYO, V.; NAVASA, M.; Norfloxacin vs Ceftriaxone in the Prophylaxis of Infections in Patients With Advanced Cirrhosis and Hemorrhage. **Gastroenterology**, v. 131, p. 1049-1056, 2006.
- (7) FEVERY, J.; NEVENS, F. Treatment of acute esophageal variceal bleeding: a review. **European Journal of Internal Medicine**, v.10, p.140-145, 1999.
- (8) GINES, P.; GUEVARA, M.; ARROYO, V.; RODES, J. Hepatorenal syndrome. **Lancet**, v.362, p.1819–1827, 2003.
- (9) IRANI, S.; KOWDLEY, K.; KOZAREK, R. Gastric varices: an updated review of management. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v.45, p.133-148.

- (10) KUMAR, R.; MILLS, A.M. Gastrointestinal bleeding. **Emergency medicine clinics of North America**, v.29, p.239-252, 2011.
- (11) LUKETIC, V.A.; SANYAL, A.J. *ESOPHAGEAL VARICES*, Clinical Presentation, Medical Therapy, and Endoscopic Therapy. **Gastroenterology Clinics of North America**, v.29, p.337-385, 2000.
- (12) MARIK, P.E.; WOOD, K.; STARLZ, T.E. The course of type 1 hepato-renal syndrome post liver transplantation. **Nephrol Dial Transplant**, v.21, p.478–482, 2006.
- (13) OKANO, N.; IWATA, K. Prophylactic antibiotics for varicella hemorrhage: Clostridium difficile infection still can be a risk. **World Journal of Hepatology**, v.17, p. 2356, 2011.
- (14) RANG, H.P.; DALE, M. M.; RITTER, J.M.; FLOWER, R.J. *Farmacologia – 6ª edição*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. 426 p.
- (15) ROMERO, G.; KRAVETZ, D.; ARGONZ, J.; BILDOZOLA, M.; SUAREZ, A.; TERG, R. Terlipressin is more effective in decreasing variceal pressure than portal pressure in cirrhotic patients. **Journal of Hepatology**, v.32, p.419-425, 2000.
- (16) SALERNO, F.; GERBES, A.; GINÈS, P.; WONG, F; ARROYO, V. **Postgraduate Medical Journal**, v. 84, p. 662-670, 2008.
- (17) WILCOX, C.M.; CLARK, W.S. Causes and outcome of upper and lower gastrointestinal bleeding: the Grady Hospital experience. **Southern Medical Journal**, v.92, p.44-50, 1999.