



Hipertensão Portal

Principais Determinantes Bases do Tratamento

Dr. Valter Nilton Felix

Professor Livre Docente - Gastroenterologia - FMUSP

Rua Frei Caneca, 1407 cj 221 - Cerqueira César

Tel 11 3287-7456 Fax: 11 3283-2715

e-mail: v.felix@terra.com.br

Sumário

1. Introdução	04
2. Principais determinantes de hipertensão portal	05
2.1. Esquistossomose	05
2.2. Cirrose hepática	06
3. A expressão da hipertensão portal	08
4. Tratamento da hipertensão portal	10
4.1. Endoscópico	10
4.2. Desconexão ázigo-portal	10
4.3. Derivação porto-sistêmica	11
5. Tratamento da hemorragia aguda de varizes esofágicas	13
5.1. Balão de Sengstaken-Blakemore	13
5.2. Escleroterapia endoscópica e ligadura elástica das varizes	13
5.3. TIPS	13
6. Terlipressina	15
6.1. Terapia farmacológica	15
6.2. Farmocodinâmica	16
6.3. Farmacocinética	18
6.4. Aplicação da terlipressina em estudos randomizados	18
6.5. Avaliação da terlipressina versus terapias referenciais	20
6.6. Taxa global de sucesso da terlipressina	21
6.7. Reações adversas	21
6.8. Fundamentação de emprego da terlipressina	21
7. Consenso atual sobre o tratamento da hipertensão portal	23
8. Referências bibliográficas	24
9. Informações para prescrição	27

1. Introdução

A hipertensão portal é um distúrbio hemodinâmico, na maioria das vezes decorrente de hepatopatia crônica, esquistossomose ou cirrose hepática.

O fluxo portal no adulto é de cerca de 1000 a 1200 ml/min, gerando pressão portal de cerca de 7 mmHg.

A interrupção do fluxo portal desencadeia desvio de aporte sanguíneo nas vias anastomóticas naturais, em direção à circulação sistêmica. Tais vias são, em regra, a veia umbilical recanalizada, conduzindo sangue a vasos da parede abdominal, os plexos hemorroidários, que desviam o sangue de tributárias da veia mesentérica inferior, para ramos das veias ilíacas internas e pudendas, e as veias esofagocardiotuberositárias, que utilizam vasos murais gástricos e esofágicos, além de ramos que correm ao lado do esôfago, para descarregar sangue portal nos sistemas ázigos e hemi-ázigos.

Estes últimos representam o fulcro do problema, por originarem as varizes esofágicas, muitas vezes fatais complicações da hipertensão portal.

2. Principais determinantes de hipertensão portal

2.1. Esquistossomose

Estima-se que 10% da população brasileira esteja infectada pelo parasita¹, que constitui, portanto, grave problema endêmico.

As pessoas têm contato com coleções de água natural contaminadas, em zonas quentes e úmidas, como no litoral e na região da mata úmida do Nordeste brasileiro.

As tais coleções abrigam caramujos, do gênero *Biomphalaria*, que vivem enterrados na lama e são contaminadas por maus hábitos de higiene, como defecação no solo e precários sistemas de esgoto.

Os ovos do *S. mansoni* são eliminados com as fezes e, em contato com a água doce, liberam os miracídeos, embriões ciliados, que durante 6 a 8 horas têm o poder de penetrar pelas partes moles expostas dos caramujos. Dentro deles se multiplicam, desenvolvendo esporócitos primários e, posteriormente, secundários, as cercárias, eliminadas em centenas de milhares de caramujos, depois de 20 a 30 dias, infectam o homem.

As furcocercárias medem cerca de 0,5 mm, nadam ativamente, têm poder infectante de 10 horas e sobrevida máxima de 3 dias. Dispõem de substâncias líticas que lhes conferem capacidade de penetração na pele humana, o que dura de 2 a 15 minutos. Depois disto, transformam-se em esquistossómulos, que migram, por vasos sangüíneos, aos pulmões (cerca de 24 horas depois da penetração); neles permanecem alguns dias, depois migrando para o fígado (9º dia), iniciando alimentação sangüínea.

Permanecem nas veias do sistema porta intra-hepático até a maturação (27ª dia), quando se acasalam e descem às veias mesentéricas, até chegar aos seus ramos mais finos, na submucosa intestinal, quando se inicia a postura de ovos, eliminados pelas fezes, fechando o ciclo, cerca de 60 dias depois da penetração.

O embrião maduro mantém-se vivo no ovo contido nas fezes por 4 a 5 dias. Cada fêmea de *S. mansoni* produz cerca de 300

ovos diários e 25 a 30% deles são eliminados nas fezes, ficando os demais retidos nos intestinos delgado, grosso e no fígado. E são estes últimos os que desencadeiam a fibrose de Symmers, placas fibrosas espessas, localizadas nos espaços porta.

O fígado aumenta de tamanho, principalmente às custas do lobo esquerdo, com nodulações grosseiras na superfície externa, decorrentes da retração das faixas de fibrose.

A lesão básica é essencialmente vascular e caracteriza-se por neoformação conjuntiva vascular, hiperplásica, disposta em torno da micro-árvore portal: verifica-se, à microscopia, oclusão de pequenos ramos portais, originada pela presença de ovos e granulomas reacionais (FIGURA 1); há ausência de lesões primárias dos hepatócitos, salvo em áreas de atrofia do parênquima².

As lesões são esparsas, inicialmente de natureza necrótica e inflamatória, e posteriormente formando cicatrizes irregulares; o pigmento esquistossomótico, de cor acastanhada, é visível em muitas células de Kupffer e no interstício hepático².

A chamada forma hepato-esplênica compensada constitui o modelo típico da esquistossomose hepática avançada, que tem

como substrato primordial a fibrose de Symmers.

As queixas clínicas são frustras, astenia, anorexia, plenitude, peso no abdome, ao exame físico sobressaindo-se hepatomegalia, com predominância de lobo esquerdo, de consistência endurecida, e esplenomegalia, que resulta de hiperplasia linfo-reticular, via de regra exuberante, também endurecida e indolor.

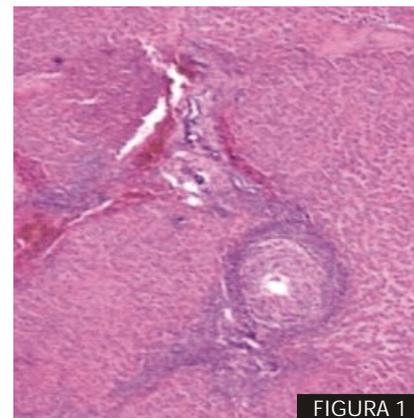


FIGURA 1

Microscopia hepática de esquistossomose. Nota-se granuloma esquistossomótico, além de fibrose de espaço porta com infiltrado inflamatório.

Muitas vezes a primeira manifestação clínica importante desses pacientes é o sangramento digestivo alto, pois a hipertensão portal constitui a expressão fisiopatológica dominante e se exterioriza por surtos hemorrágicos a partir das varizes esofágicas. No entanto, o estado funcional hepático é bom, com discretas alterações dos testes de função hepática, principalmente da fosfatase alcalina, quase sempre acompanhadas de hipergamaglobulinemia, de eosinofilia moderada, respectivamente pela hipersensibilidade humoral e celular, de neutropenia e plaquetopenia, estas duas últimas relacionadas ao hiperesplenismo.

A função hepática está bastante preservada nesses doentes por causa da relativa integridade estrutural do parênquima nos quadros compensados.

Hemodinamicamente, a pressão portal é elevada, mas a das veias supra-hepáticas é normal ou ligeiramente aumentada, caracterizando o tipo chamado pré-sinusoidal da hipertensão portal, com fluxo hepático final praticamente normal. Chama a atenção o calibre bastante aumentado da veia porta e da veia esplênica nos estudos angiográficos (FIGURA 2).



FIGURA 2
Esplenoportografia. Esquistossomose. Observa-se grande calibre de veias esplênica, gástrica esquerda e porta.

A bainha em torno dos vasos portais intra-hepáticos, de caráter angiomasídeo, é típica e constitui o sinal de Bogliolo.

Entretanto, a forma hepato-esplênica descompensada é clinicamente indistinguível da cirrose, com expressiva piora do padrão funcional hepático e aparecimento de sinais de insuficiência hepática avançada.

As progressivas alterações vasculares intra-hepáticas podem ser responsáveis pela descompensação, assim como o acri-

mo ao quadro de hepatite viral, alcoolismo, diminuição de fluxo hepático por repetidas hemorragias ou em decorrência de procedimento cirúrgico inadequado.

As alterações laboratoriais passam a ser significativas, tais como hipoalbuminemia, hiperamonemia, hiperbilirrubinemia, alterações de coagulação, acompanhando o surgimento de focos de cirrose pós-necrótica no parênquima. Há elevação da pressão de veias supra-hepáticas, o fluxo hepático diminui, acompanhando a piora do estado geral do enfermo, para a qual frequentemente concorre glomerulopatia esquistossomótica, que tem como substrato glomerulonefrite membrano-proliferativa de cunho imunológico e síndrome nefrótica como decorrência funcional.

2.2. Cirrose hepática

A cirrose hepática tem como causas mais destacadas o alcoolismo e as infecções virais, que determinam destruição dos hepatócitos, descaracterização dos lóbulos, com predominância de lesão centrolobular, e, por força das cicatrizes que se formam, englobando nódulos de regeneração, compressão agora sinusoidal do fluxo portal (FIGURA 3).

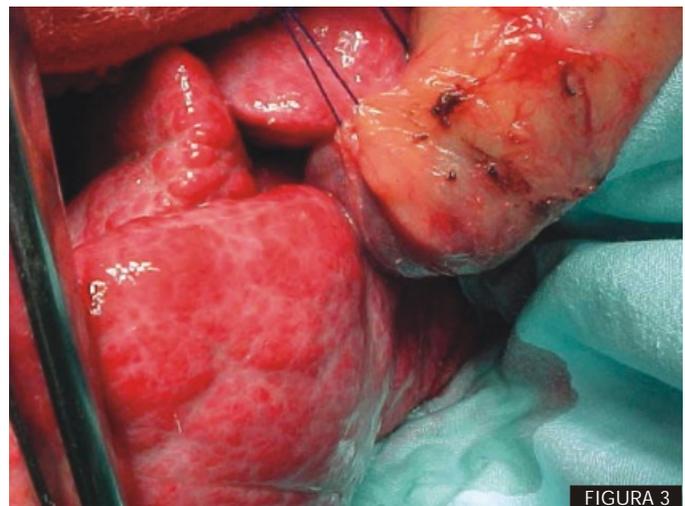


FIGURA 3
Cirrose hepática com superfície nodular característica.

De início, a cirrose alcoólica é micronodular, mas, com o tempo, transforma-se em macronodular, tal qual a viral. O aumento do consumo hepático de oxigênio, a desnutrição e mecanismos auto-ímmunes são fatores determinantes da cirrose hepática alcoólica, que acomete cerca de 15% dos alcoólatras crônicos³.

As infecções virais pelos vírus B e C podem determinar cirrose após curso prolongado.

Em áreas não endêmicas de esquistossomose, as cirroses alcoólica e viral representam a principal causa de hipertensão portal.

A alteração vascular mais característica na cirrose é o aparecimento de anastomoses porto-hepáticas, verdadeiras fístulas que encaminham o sangue portal às veias hepáticas, privando os hepatócitos de adequado aporte de fatores hepatotróficos, como, por exemplo, insulina e glucagon. Na hepatopatia alcoólica, ocorre acentuado depósito de colágeno no espaço de Disse, principalmente nas áreas centrolobulares.

A cirrose, definida como alteração crônica e irreversível do fígado, processo difuso que envolve todo órgão⁴, pode ser classificada em duas fases, a clinicamente compensada e a descompensada.

Na compensada, a ausência de queixas clínicas pode estar confrontada com achados de exame físico compatíveis com hipertensão portal (o fígado não é palpável, havendo esplenomegalia bem menos destacada em relação à esquistossomótica) e alterações sorológicas das enzimas hepáticas.

O ultra-som abdominal já pode demonstrar atrofia do órgão, irregularidade do parênquima, esplenomegalia e aumento do calibre portal; a biópsia hepática é indicada para confirmação diagnóstica⁵.

Angiograficamente, as veias porta e esplênica não estão tão dilatadas quanto na esquistossomose, a artéria hepática é desenvolvida e a microvasculatura hepática é rica, havendo aspecto vascular floculado que chega à periferia do órgão, cujo volume global está reduzido (FIGURA 4).



FIGURA 4

Arteriografia hepática. Cirrose viral. Observa-se rica vascularização periférica.

Estes pacientes têm 90% de sobrevivência de cinco anos, mas aos dez anos de seguimento, a probabilidade de sobrevivência é de 47%, pior ainda para os que descompensam, cuja probabilidade cai a 16% em cinco anos⁶.

A bilirrubina sérica e o tempo de protrombina são os mais sensíveis indicadores laboratoriais de prognóstico^{7,8}.

É importante rastrear tais pacientes quanto à possibilidade de surgimento de hepatocarcinoma, com exames de imagem a cada três meses e com dosagem seriada de alfafetoproteína. Os pacientes sem varizes esofágicas devem ser submetidos a endoscopia digestiva alta a cada dois anos; aos que apresentam vasos de pequeno calibre, indica-se endoscopia anual, e aos portadores de varizes de grosso calibre, deve ser ministrado beta-bloqueador profilático⁹.

As mais freqüentes evidências de descompensação são ascite, icterícia, encefalopatia hepática e sangramento digestivo alto, contando-se também "spiders" e "flapping".

As alterações laboratoriais são marcantes, com hiperbilirrubinemia, elevação dos níveis séricos de transaminases, de fosfatase alcalina e de gamaglutamiltranspeptidase, hipoalbuminemia e hiperamonemia.

Com o aparecimento de ascite, o prognóstico de sobrevivência de um e cinco anos, passa, respectivamente, a 50% e 20%, caindo ainda mais se for caracterizada síndrome hepato-renal^{10,11}.

Ascite refratária, assim como hiponatremia, necessidade de tratamento de peritonite bacteriana primária e síndrome hepato-renal constituem indicações clínicas de transplante hepático¹², tanto como icterícia e encefalopatia¹³.

A hemorragia das varizes, que incide de 15 a 68% nos cirróticos está associada com mortalidade de 30 a 50%, com risco de ressangramento de 70% nos sobreviventes no período de um ano^{9,14,15}.

Considerando-se a classificação de Child-Pugh, que considera ascite, encefalopatia, hipoalbuminemia, bilirrubinemia e tempo de protrombina como índices de gravidade, para classificar os pacientes em estádios A, B e C em escala crescente de perda da função hepática, o calibre das varizes e a presença de "red spots" estabelece-se o risco de sangramento¹⁶, mas por maior que seja a vigilância e a orientação, muitos destes pacientes acabam apresentando episódio agudo de hemorragia em determinado momento.

3. A expressão da hipertensão portal

O sistema porta é avalvular e mantém canais de comunicação com a circulação sistêmica, propiciando a síndrome denominada “hipertensão portal”, quando surgem obstáculos ao livre fluxo sanguíneo.

No fígado normal, o gradiente pressórico entre a veia porta e as veias hepáticas (ou átrio direito) usualmente não excede 4 mmHg. A hipertensão portal é definida por gradiente maior que 6 mmHg; suas complicações ocorrem quando atinge 10-12 mmHg, havendo pacientes que chegam a tê-lo maior que 40 mmHg.

A síndrome da hipertensão portal compreende “by-pass” do parênquima hepático funcionando via colaterais porto-sistêmicas, circulação sistêmica e esplâncnica hiperdinâmicas, hiponatremia e retenção hídrica.

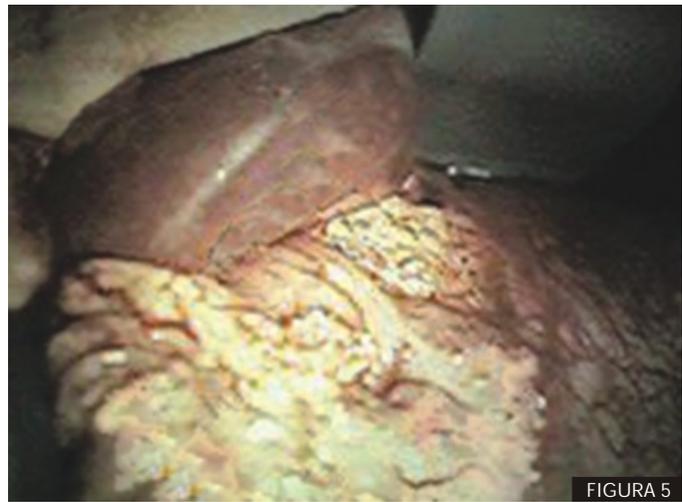
Pode ser acompanhada de ascite, encefalopatia, síndrome hépato-renal e sangramento maciço de varizes esofágicas, assim como de insuficiência cardíaca e complicações infecciosas, destacando-se peritonite espontânea e sepsse.

O calibre habitual dos sinusóides hepáticos é de 7 a 15 μ , mas pode aumentar até 180 μ , dependendo de alterações de fluxo e volume, o que atesta sua baixa resistência e que é necessária obstrução de 80% de sua distribuição total para ser instalada hipertensão portal¹⁷.

Em condições normais, a perfusão arterial do fígado atinge apenas 25 a 30% do fluxo hepático total; o aumento desse índice reflete deterioração da condição hepática¹⁸.

Na obstrução pré-sinusoidal (esquistossomose), além de os hepatócitos serem poupados, ainda o sangue portal tem a chance de efetuar “by-pass” de alguns pontos sinusoidais obstruídos, retornando à frente, e mantendo melhor perfusão do parênquima funcionando, condição lentamente perdida com a evolução das alterações histológicas.

De qualquer forma, o aumento do gradiente porto-hepático leva o endotélio a produzir óxido nítrico e prostaglandinas, que determinam vasodilatação e remodelação do leito vascular, recanalizando ramos embrionários e criando novas comunicações com a circulação esplâncnica e a parede abdominal¹⁹, gerando condições para as complicações hemorrágicas (FIGURA 5).



Hipertensão portal. Cirrose. Esplenomegalia e vasta circulação colateral.

Daí o surgimento das varizes esofágicas coroando a síndrome e representando seu grande fator de risco.

A tensão da parede das varizes é diretamente proporcional à pressão transmural e ao raio do vaso e inversamente proporcional à espessura de suas paredes (Lei de Laplace) e sua rotura é freqüentemente (em torno de 35%)²⁰ determinante de óbito, em função da própria perda sanguínea e suas conseqüências, dentre as quais o agravamento da pré-existente falência da função hepática. Novos sangramentos em curto período geralmente anulam os esforços na tentativa de manter o paciente vivo e sem seqüelas²⁰.

Na instalação da obstrução sinusoidal (cirrose), no curso da reação inflamatória, há importante participação de mediadores séricos, como endotelinas, tromboxanes, angiotensina e substância P, de potencial vasoconstritor, facilitando ação de células produtoras de tecido cicatricial, uma vez ativadas, como os mioblastos, por exemplo²¹.

Ainda concorre para o comprometimento sinusoidal o edema dos hepatócitos, comum na cirrose alcoólica, exercendo efeito compressivo sobre o interstício²¹, o que também ocorre em função da desestruturação lobular, com a progressiva deposição de colágeno nos espaços de Disse e o aparecimento de nódulos de regeneração^{17,22}.

Outras complicações incluem passagem de substâncias nitrogenadas e outras, igualmente tóxicas, diretamente à circulação sistêmica, pelo bloqueio da circulação portal e também pela vasodilatação submucosa esplâncnica, produzindo encefalopatia, comprometimento do filtro microbiológico hepático (principalmente células de Kuppfer), aumentando o risco de complicações sépticas, deterioração do “clearance” hepático de substâncias vasoativas e de citocinas, até das produzidas em função da própria hipertensão portal, gerando estado hiperdinâmico, com abertura de “shunts” artério-venosos, associada a hipoxigenação pulmonar, diminuição do consumo de oxigênio, sobrecarga cardíaca e redução funcional renal, e comprometimento do aporte hormonal hepatotrófico¹⁷.

O extravasamento de fluidos ricos em proteínas pelas fenestrasções sinusoidais, multiplicado até vinte vezes, vence de muito a capacidade de drenagem linfática e alcança a cavidade peritoneal através da cápsula hepática, agindo oncoticamente e atraindo água, gerando progressiva ascite, por ultrapassar a capacidade de absorção do peritônio.

A função renal alterada²³ e as alterações hemodinâmicas²⁴ determinam estimulação constante ao sistema renina-angiotensina-aldosterona e à produção de ADH, o que agravará o quadro e transformará aos poucos o líquido extracelular em hiposmolar.

O risco de óbito a partir do sangramento das varizes oscila de 5% (Child-Pugh A) a 50% (Child-Pugh C). Refeições que estimulam produção de secreção cloridro-péptica, consumo de álcool, exercícios físicos e a própria resistência da parede das varizes estão implicados no risco de sangramento^{25,26}.

Gastropatia hemorrágica, que também pode ser decorrente do aumento local de prostaglandinas, desenvolvimento de circulação gástrica exuberante, de grande fluxo, determina 60% de chance de sangramento no período de cinco anos, ou até de 90%, se forem considerados os sangramentos crônicos, de pequeno volume¹⁷.

A hipertensão portal pode ser diagnosticada em primeira instância pelo exame físico. O desvio de sangue pela veia umbilical recanalizada, em direção às veias epigástricas pode fazer com que apareça sinal clássico denominado “caput medusae” na região umbilical; se a dilatação de tais vasos for extrema, levando a dilatação de vasos da parede abdominal, poder-se-á auscultar sopro contínuo ao nível do umbigo, caracterizando a síndrome de Cruveilhier - Baumgarten.

No mais das vezes, no entanto, a hipertensão portal só será realmente confirmada à endoscopia digestiva alta, com a visualização direta das varizes esofágicas e/ou de fundo gástrico (FIGURA 6).



FIGURA 6

Endoscopia digestiva alta. Cirrose. Variz esofágica de grande calibre com sangramento agudo.

A partir de então, tomografia computadorizada, ressonância magnética e US doppler do fígado entram em cena, juntamente com biópsia hepática, para definir a etiologia da síndrome.

No estudo angiográfico, destacam-se a portografia arterial, obtida após injeção de contraste nas artérias esplênica e mesentérica superior através de cateter que penetra através da artéria femoral, a arteriografia hepática, com a injeção direta de contraste na artéria hepática comum, e a medição de pressão da veia hepática ocluída, por cateter que atinge por punção da veia femoral - o valor normal é de cerca de 6 mmHg; mantém-se próximo a isto na esquistossomose compensada, mas nas cirroses hepáticas chega a superar 12 mmHg, o que representa importante risco de sangramento²⁷.

O mais comum método profilático de sangramento a partir das varizes esofágicas é o medicamentoso, principalmente às custas de administração contínua de betabloqueador, em dose que reduza um quarto da frequência cardíaca de base.

O julgamento da conduta não é fácil, pelo seu uso difuso e falta de estratificação dos pacientes, sem permitir, portanto, aferição randomizada válida²⁸.

O que parece cada vez mais certo é a interferência direta do estágio da função hepática no prognóstico do enfermo, inclusive quanto à possibilidade de hemorragia das varizes.

Já se observou que casos Child C em que se aplica escleroterapia profilática têm mortalidade e sangramento até maiores que os controles²⁹.

4. Tratamento da hipertensão portal

O paciente que já apresentou episódio de sangramento por varizes esofágicas, por ter 70% de chance de apresentar novo sangramento³⁰, deve ser submetido a tratamento eletivo, principalmente se apresentar cordões varicosos grossos e com manchas vermelhas (“red spots”) no terço inferior do esôfago³¹. Entre as opções terapêuticas, a única que visa ao tratamento da causa é o transplante hepático; as demais atacam exclusivamente a hipertensão portal e suas conseqüências. São, fundamentalmente, a ligadura elástica e a esclerose endoscópica das varizes esofágicas, a desconexão ázigo-portal e a derivação cirúrgica do fluxo portal à circulação sistêmica.

4.1. Endoscópico

A esclerose pode ser feita de várias maneiras, com aplicação intra ou paravasal de oleato de etanolamina, polidocanol, tetradecil sulfato de sódio ou álcool absoluto, buscando trombose e obliteração fibrosa das varizes, suas ramificações e perfurantes, enquanto a ligadura elástica visa apenas ao segmento venoso garroteado.

No geral, no entanto, não são opções de primeira escolha na terapêutica eletiva. A esclerose endoscópica, nessas circunstâncias, tem índices de ressangramento superiores aos da desconexão ázigo-portal (63% x 16,7%)³² e a ligadura elástica, em algumas séries, até superiores aos do tratamento medicamentoso com nadolol e nitratos (49% x 33% após 20 meses)³³.

Metanálise de “estudos” comparando escleroterapia e ligadura elástica concedem vantagem a esta última em potencial de redução de ressangramento e também de mortalidade³⁴.

Complicações da escleroterapia, como úlceras, às vezes hemorrágicas, perfurações seguidas de mediastinite, estenoses cicatriciais, aspiração pulmonar, SDRA, derrame pleural, assim como reações alérgicas também contam, visto que a principal complicação da ligadura é a úlcera isolada; nem alterações motoras do esôfago, comuns após escleroterapia, é capaz de causar.

Aliás, o “overtube” utilizado para a ligadura elástica até protege o paciente de aspiração para a árvore respiratória, já que constitui via de escape para secreções refluídas³⁵.

Também se ressalte que, habitualmente, utilizando ligaduras elásticas, são necessárias menos sessões endoscópicas para erradicação das varizes, do que quando se baseia o tratamento em esclerose³⁶.

4.2. Desconexão ázigo-portal

Desconexão ázigo-portal foi proposta inicialmente por Tanner (1951)³⁷, seguida de muitas modificações, incluindo ou não sutura direta das varizes, mas quase sempre com esplenectomia e ligadura da veia gástrica esquerda acompanhando desvascularização proximal da grande e da pequena curvaturas gástricas, bem como das veias periesofágicas, buscando redução do fluxo portal (com a esplenectomia) e interrupção das vias centrífugas que levam sangue portal às varizes (com as secções vasculares) (FIGURA 7).

Em 111 casos de esquistossomose hepato-esplênica, seguidos



FIGURA 7

Esquistossomose. Desconexão ázigo-portal. Baço de grandes dimensões.

por 30 meses, Ferraz et al (2001)³⁸ obtiveram índices de 14,4 % de ressangramento, 13,2% de trombose de veia porta e 5,4% de mortalidade. Quando havia varizes de fundo gástrico (46,9%) foi-lhes aplicada sutura direta através de gastrotomia^{38,39}.

Por outro lado, em estudo envolvendo dois grupos randomizados de 30 esquistossomóticos cada, para o mesmo e mais comum padrão hemodinâmico (fluxo esplênico excedendo o fluxo portal ao doppler), a desconexão foi comparada à derivação espleno-renal distal e mostrou taxa de recidiva de hemorragia de 26,6%, bastante superior aos 3,3% dos pacientes submetidos à derivação³⁹.

A operação, entretanto, segue sendo defendida para aplicação em enfermos com pequena perda de função hepática, por pretensamente preservar boa parte do fluxo portal, vital do ponto de vista de trofismo hepático, e, ao mesmo tempo, apresentar reduzidas mortalidade a longo prazo e taxas de ressangramento e de encefalopatia pós-operatória. Respectivamente, após quatro anos de seguimento, foram de 14%, novamente 14% e 5%, em série de 87 casos de Mercado et al (2001)⁴⁰.

No entanto, outros grupos a têm proscrito, com o argumento de que promove muitas aderências entre o estômago e o fígado, podendo inviabilizar transplante hepático ulterior, pelo risco de hemorragia incontrolável, e também trombose de veia porta em cerca de 10% dos casos⁴¹.

4.3. Derivação porto-sistêmica

Nessa modalidade terapêutica destaca-se a derivação espleno-renal distal, desde que não impedida por volumosa ascite, pelos seus menores índices de encefalopatia e também pela preservação de maior fluxo portal em relação às anastomoses que promovem passagem direta do sangue portal à circulação sistêmica, como a porto-cava, a espleno-renal clássica pós-esplenectomia e a mesentérico-cava.

Consiste basicamente em operação realizada pelo andar inframesocólico, com liberação da veia renal esquerda e da esplênica, com rebatimento do pâncreas, secção e ligadura da porção proximal da veia esplênica junto à porta e anastomose término-lateral da porção distal à renal (FIGURA 8).

A ligadura complementar das veias gástricas direita e esquerda e também da gastroepiplóica direita tende a desviar mais seletivamente o sangue do território esôfago-gastro-esplênico à



FIGURA 8
Cirrose. Derivação espleno-renal distal. Visão final da anastomose.

circulação sistêmica, com vistas às metas da operação, ou seja, contar com índices pequenos de ressangramento das varizes esofágicas e, ao mesmo tempo, de perdas de função hepática e de ocorrência de encefalopatia⁴².

É operação, portanto, de complexidade bastante maior que a desconexão e, certamente, essa foi razão primordial de ter perdido terreno no âmbito da escolha da terapêutica cirúrgica da hipertensão portal. Redução significativa de fluxo portal, índices elevados de encefalopatia e de trombose de veia porta hoje são atribuíveis a falhas técnicas³².

Estatística significativa⁴³ apresenta mortalidade operatória de 4,8%, comprovando o maior impacto da operação, mas com recidiva de sangramento de 10% e trombose de veia porta de 5%, índices melhores que os da desconexão ázigo-portal.

Este procedimento tem sido revalorizado, tendo o transplante hepático como meta, já que, acima de tudo, por ser realizada no andar inframesocólico, além de conceder tempo de espera ao paciente, reduz drasticamente a possibilidade de aderências do fígado a estruturas vizinhas, facilitando a ressecção do órgão e o enxerto, e com base em que, tendo-se concluído, ao longo dos anos, que a mortalidade dos portadores de hipertensão portal, uma vez controlado o sangramento das varizes esofágicas, é, ao final, definida pela progressão da insuficiência hepática, o transplante se impõe como tratamento ideal da afecção⁴⁴.

Em série de Henderson et al (2000)⁴⁵, foram feitos 63 shunts de derivação porto-sistêmica, para doentes de melhor função hepática (Child-Pugh A), que já tinham apresentado sangramento de varizes esofágicas, com 0% de mortalidade imediata (30 dias), 86% de sobrevida e 6,3% de ressangramento, em

seguimento de três anos, sendo o índice de encefalopatia pós-operatória de 3,1%.

Huang et al (2000)⁴⁶ propõem técnica que combina derivação espleno-renal distal e desconexão ázigo-portal, como a melhor para tratamento da hipertensão portal, com índices de 3,51% de mortalidade operatória e 7,69% de ressangramento, observando taxa de encefalopatia pós-operatória de 5,77%, em estudo que envolveu 912 pacientes.

Mais recentemente, através dos índices obtidos em dois grupos de enfermos, comparando a derivação com a desconexão,

Rosemurgy et al (2002)⁴⁴ concluíram pela superioridade da primeira.

Hoje também se considera o “shunt porto-cava calibrado”, utilizando-se prótese vascular em H, na hemorragia digestiva a partir das varizes esofágicas, em cirróticos de boa função hepática e em programa de transplante, para facilitá-lo, ainda mais, tecnicamente^{46a}. Resta saber se os índices de encefalopatia e de recidiva hemorrágica são os mesmos, que vêm sendo publicados até agora.

5. Tratamento da hemorragia aguda de varizes esofágicas

O atendimento de emergência tem na reposição volêmica destaque especial, pois é de pronto que se pode reduzir as complicações renais e hepáticas da hipovolemia⁴⁷.

Enquanto isso, deve-se realizar endoscopia que determine a causa real do sangramento, pois gastropatia portal e doenças pépticas também podem ser foco de hemorragia em cirróticos⁴⁷.

Vale destacar que cerca de 40 a 60% dos sangramentos varicosos cedem espontaneamente, até em função da hipovolemia, hipotensão e redução do fluxo portal que se instalam, e que o exame endoscópico inicial pode constatar o fato.

Tem sido cada vez mais descartada, pelo grande comprometimento clínico dos pacientes, a operação de emergência no sangramento agudo de varizes esofágicas. Isto vale para a transecção esofágica, a desconexão ázigo-portal e a derivação porto-sistêmica; nesta fase o transplante não deve ser considerado⁴⁶.

São aplicáveis atitudes terapêuticas endoscópicas, de radiologia intervencionista e farmacológicas.

5.1. Balão de Sengstaken-Blakemore

O endoscopista pode, após o diagnóstico de varizes esofágicas como foco de sangramento, se houver disponibilidade, já posicionar o balão de Sengstaken-Blakemore, que será insuflado, ou não, de acordo com a evolução da hemorragia, que pode ser monitorizada por aspirações gástricas seqüenciais, feitas através do próprio balão.

Pelo seu pequeno custo e pela sua grande eficácia imediata é ainda muito utilizado nos vários centros brasileiros.

O controle imediato do sangramento é alcançado em cerca de 90% dos casos, mas a recidiva chega a 60% se retirado após 12 horas, o ideal para que não sobrevenham complicações, como pneumonia aspirativa e úlceras esofágicas isquêmicas⁴⁸.

É imperativo, portanto, que algo mais seja planejado, enquanto o sangramento é controlado de pronto.

5.2. Escleroterapia endoscópica e ligadura elástica das varizes

Os procedimentos endoscópicos de destaque na emergência são a escleroterapia e a ligadura elástica.

A taxa de sucesso da escleroterapia realizada por profissional experiente chega a índices esplêndidos de 90%, utilizando oleato de etanolamina, tetradecilssulfato de sódio (aplicação intravasal) e polidocanol (aplicação paravasal)^{49,50}. O uso de adesivos (histoacril e bucrilato) concorrem com cifras de sucesso idênticas quando aplicados no interior da variz hemorrágica^{51,52}, mas exige ainda maior experiência do endoscopista, inclusive para poupar o próprio endoscópio até de inutilização.

A ligadura endoscópica de varizes, através de dispositivos especiais, tem eficácia igualmente convincente no tratamento da afecção⁵³. A médio prazo, em média, são necessárias $3,4 \pm 2,2$ sessões de ligaduras elásticas e $4,9 \pm 3,5$ sessões de escleroterapia endoscópica para erradicação das varizes⁵⁴.

Por outro lado, úlceras gástricas e esofágicas não são raras após aplicação dos métodos, podendo ser causa de sangramento, perfuração ou estenoses cicatriciais; os inibidores de bomba protônica não demonstraram capazes de prevenir a formação de tais úlceras (que são isquêmicas na maioria), mas estão indicados no seu tratamento⁵⁵.

A antibioticoterapia profilática com amoxicilina/ácido clavulânico demonstrou-se efetiva em tais procedimentos endoscópicos, em estudo placebo controlado⁵⁶.

5.3. TIPS

O “shunt” porto-sistêmico transjugular (TIPS) é método invasivo conduzido sob controle radiológico, em que o “stent” expansível de metal é introduzido no parênquima hepático, por acesso transjugular, criando comunicação entre os siste-

mas venosos portal e hepático, sob sedação.

Tem sucesso em cerca de 90% dos casos, com aproximadamente 1% de taxa de mortalidade, em mãos experientes, devida a perfuração do fígado para a cavidade livre, gerando processo hemorrágico grave⁵⁷.

Alguns centros têm aplicado TIPS, em casos que continuam apresentando sangramento após atitudes endoscópicas e farmacológicas, e são de grande risco potencial para derivação porto-sistêmica, como ponte para o transplante, referindo-se 25,5% de taxa de ressangramento em três anos, em 200 casos de aplicação do método⁴⁵.

A recidiva do sangramento das varizes decorre de trombose e estenose do "stent". Costuma haver, nos casos bem sucedidos, grande redução da ascite.

Estudo cintilográfico recente atribui ao TIPS, associado a medidas hemodinâmicas, a capacidade de reduzir significativamente a pressão portal, mantendo alto grau de perfusão hepática⁵⁸.

No entanto, outros estudos relatam que os índices de encefalopatia chegam a 20% e que a função hepática é comprometida, ao menos de forma moderada, em cerca de um terço dos pacientes⁵⁹.

Parece mais correta a indicação do método para casos de fato

mais graves (Child-Pugh B/C), com hemorragia persistente, apesar do emprego das outras atitudes terapêuticas, varizes gástricas sangrantes de difícil controle, ascite significativa e síndrome hépato-renal, descartando-se casos de hipertensão portal pré-sinusoidal, já que, em termos práticos, sua função é similar à das derivações porto-sistêmicas diretas⁶⁰.

É opção às vezes salvadora, para restabelecer fluxo sistêmico, em casos de síndrome hépato-renal⁶¹, e tem sido o método de escolha para tratamento da ascite refratária.

Em pacientes com ascite leve ou moderada, tratamento baseado em restrição sódica e diuréticos (espironolactona 100 mg/ furosemida - 40 mg, de uma a quatro vezes/dia) costuma apresentar resultados satisfatórios, eventualmente sendo necessária paracentese e reposição volêmica com albumina.

Na ausência de resposta, define-se ascite refratária⁶¹. Seu tratamento de escolha é o TIPS, visto que as volumosas paracenteses levam a hipoproteïnemia cada vez mais severa e o "shunt" peritônio-venoso tem até 40% de obstrução do cateter no primeiro ano de implantação⁶².

Todavia esses pacientes devem ser o mais rápido possível encaminhados a transplante pelo presumível agravamento de função hepática que se segue⁶³.

6.

Terlipressina

6.1. Terapia farmacológica

Os betabloqueadores não se prestam a atendimento da emergência hemorrágica⁶⁴, pois é preciso utilizar droga de efeito rápido e contundente sobre a pressão portal.

Neste ponto ressalta-se a vantagem da terapia farmacológica, pois ela pode ser instituída de pronto, buscando tanto controlar sangramento persistente ou evitar que a hemorragia cessante recrudesça, havendo maior vantagem quanto menor a sofisticação necessária para a infusão e a monitorização, maior a redução da pressão portal e menor o efeito sobre a circulação sistêmica.

“Como visto, são muitos os recursos utilizáveis nesta situação emergencial, mas o único que não requer equipamento sofisticado e profissional especializado e cujo efeito pode ser imediatamente avaliado é o uso de terapia farmacológica, principalmente o emprego de terlipressina⁶⁵.

Por isso pode ser considerada terapêutica inicial de escolha, podendo até mesmo ser utilizada enquanto o paciente estiver sendo transportado ao hospital⁶⁶”.

Leva ainda a vantagem de poder ser considerada como primeira etapa de controle do sangramento, poupando ao menos parte da transfusão sanguínea necessária para reposição volêmica, e até que possa ser adotada conduta mais intervencionista, com maior calma e precisão, como até mesmo o tratamento definitivo da emergência, se tiver uso ampliado a dois - três dias⁶⁷.

A terapia farmacológica é baseada em fatores hemodinâmicos que determinam o gradiente pressórico em um sistema hidráulico, ou seja, pressão é igual a fluxo multiplicado por resistência. Esta é representada por fração que tem como numeradores a viscosidade do sangue e o comprimento do sistema, constantes em condições fisiológicas; como denominador tem-se 3,14 vezes raio à quarta potência. Assim se explica por que pequenas variações no calibre dos vasos

venosos produzem intensa variação da pressão portal.

Entendendo o raciocínio, é possível diminuir a pressão nos vasos varicosos reduzindo o fluxo (através de vasoconstritores) e/ou a resistência (através de vasodilatadores) da circulação portal.

A terlipressina é análogo sintético da vasopressina (a arginina é substituída pela lisina e há acréscimo de três moléculas de glicina ao N terminal); as três moléculas de glicina são liberadas enzimaticamente *in vivo* e ela se transforma em vasopressina. Este processo prolonga sua meia-vida, permitindo seu uso “em bolo”, intravenoso, habitualmente de 2mg a cada 4 horas, nas primeiras 24 horas e, depois, 1 mg a cada 4 horas nas 24 ou 48 horas seguintes.

Demonstrou-se não só eficaz no controle do sangramento varicoso, comparada com placebo, como o único vasoconstritor que reduz significativamente a mortalidade dos portadores de cirrose hepática Child C vítimas de hemorragia aguda, a partir de varizes esofágicas⁶⁶.

Quando seu uso é combinado com a escleroterapia, é maior o índice de prevenção de recidiva hemorrágica, do que quando o método endoscópico é utilizado como único recurso terapêutico⁶⁸.

A octreotida, na dose habitual, 25-50 µg/h, em infusão IV contínua, não tem demonstrado a mesma eficiência, muito provavelmente, porque não consegue reduzir acentuadamente, de pronto, a pressão portal^{68,69}.

Por outro lado, a somatostatina, que age inibindo a liberação de peptídeos vasodilatadores intestinais, como o glucagon e a substância P, na dose de 250 µg/h, em infusão IV contínua, após “bolo” inicial também de 250µg atinge eficácia igual à da terlipressina⁷⁰. Comparada à vasopressina, tem menos efeitos colaterais⁷¹, mas esta vantagem desaparece em relação à terlipressina⁷².

Pesam contra a somatostatina seu custo, bastante mais elevado, além do íleo adinâmico e da hiperglicemia, efeitos paralelos bastante importantes, considerando-se a dificuldade de

abordagem clínica do cirrótico, ainda mais na vigência de sangramento, e sua propensão a translocação bacteriana.

A terlipressina tem acima de 70% de taxa de sucesso, administrada em “bolos” intermitentes, e seu uso é extremamente prático e fácil, por simples venoclise, sem necessidade de bombas de infusão.

A ativação mais gradual da terlipressina, em relação à vasopressina, reduz significativamente o índice de complicações sistêmicas severas decorrentes de vasoconstrição geral aguda, por ação da droga sobre os receptores V173.

Até a bradicardia, a mais freqüente das complicações ditas “maiores” da droga está menos relacionada a vasoconstrição e mais a efeito reflexogênico vagal secundário à elevação da pressão arterial, mesmo que moderada, em pacientes mais sensíveis, tanto que a atropina, agente vagolítico, na maioria das vezes, restaura o ritmo cardíaco normal.

Quanto ao efeito da terlipressina sobre os receptores V2, determinando redução do débito urinário, é efeito raro, caso o tempo de uso do medicamento em doses maiores não ultrapasse 24-48 horas. A hiponatremia pode ser controlada com balanço hidroeletrólítico monitorizado por exames laboratoriais. Ao contrário, a droga é importante opção de tratamento da síndrome hépato-renal, complicação comum da cirrose, caracterizada por expressiva alteração hemodinâmica e insuficiência renal, esta por intensa vasoconstrição da circulação renal⁷⁴.

O transplante renal é a melhor opção terapêutica, mas, geralmente, antes que possa ser aplicado, ocorre o óbito.

Nesse sentido, tem ganho terreno o uso de terlipressina, buscando redistribuição volêmica⁷⁵ e conseqüente melhora da função renal^{76,77}.

Caso ocorra hipertensão arterial mais severa, deve ser controlada com gotejamento de nitroglicerina, que também reduz a resistência portal. Com base nisso chega e ser sugerido o emprego sistemático concomitante de adesivo cutâneo de nitroglicerina durante a período de terapia com terlipressina⁷³. Recente trabalho experimental, especulando possível benefício da terlipressina para acerto hemodinâmico na endotoxemia, demonstrou, no grupo controle (sem sepse) a pequena alteração de resistência vascular sistêmica e de resistência vascular pulmonar após injeção “em bolo” da droga, em dose similar à que se emprega no tratamento das varizes esofágicas hemorrágicas⁷⁸.

Desta forma, a somatostatina figura como boa opção, mas a terlipressina aparece hoje como droga de escolha na terapia farmacológica da hemorragia aguda das varizes esofágicas.

6.2. Farmacodinâmica

Dose única, em bolo, de terlipressina, de 5 a 7 mg, administrada na artéria pulmonar de cinco voluntários, determinou (início 10 minutos depois e máximo atingido aos 30 minutos do experimento) aumento de 12 mmHg da pressão aórtica, aumento de 6 mmHg da pressão pulmonar, redução de 30% da freqüência cardíaca (FC), sem alteração do débito cardíaco (DC); a resistência pulmonar aumentou 46% e a sistêmica, 25%; o eletrocardiograma (ECG) não teve alterações⁷⁹.

Comparação de 2 mg de terlipressina com 10µg (3,3 UI) de vasopressina, infundidos IV, em 15 minutos, em pacientes com

cirrose hepática, mostrou que ambas induziram a queda de 12% da FC e aumento de 6% da pressão sistólica, efeitos que foram máximos no início do experimento, desaparecendo em 30 minutos, sem alterações eletrocardiográficas⁸⁰.

Por outro lado, na comparação de 2mg de terlipressina em bolo IV com vasopressina 0,45µg/min IV

(0,2 UI/Kg) em cirróticos com varizes hemorrágicas, a terlipressina determinou aumento da pressão arterial sistólica (PAS) de 98 para 105 mmHg aos 20 minutos do experimento, efeito extinto aos 60 minutos respectivamente; a FC e o DC diminuíram cerca de 20% aos 20 e aos 60 minutos; a pressão capilar pulmonar aumentou de 6 para 10 mmHg e a pressão arterial pulmonar, de 11 para 13 mmHg. A vasopressina determinou alteração similar da pressão arterial sistólica; a FC e o DC diminuíram cerca de 10 a 15%, mas a pressão arterial pulmonar aumentou de 7 para 26 mmHg⁸¹.

Medindo-se a resposta de normotensos e hipertensos a 1mg de terlipressina IV, os hipertensos tiveram aumento de pressão sistólica (17%) e diastólica (15%), sem alterações eletrocardiográficas⁸².

Na verificação de efeito sobre a circulação portal, a comparação de efeitos de terlipressina (50µg/Kg) com vasopressina (1 UI/min/10 minutos) em cirróticos, o fluxo sanguíneo hepático reduziu-se em 35% e 42%, respectivamente, não se notando decréscimo acentuado da pressão portal; ressaltou-se o

“A terlipressina tem acima de 70% de taxa de sucesso, administrada em “bolos” intermitentes, e seu uso é extremamente prático e fácil, por simples venoclise, sem necessidade de bombas de infusão”.

potencial de ação das drogas sobre o esfíncter inferior do esôfago, efetuando compressão local sobre eventuais vasos hemorrágicos⁸³.

Administração de doses de 1 mg de terlipressina IV em 7 pacientes com cirrose hepática e varizes esofágicas, todos com pressão de veia hepática ocluída maior que 20cmH₂O permitiu verificar redução da base pressórica de 32%, mantida por todo o tempo do experimento (20 minutos), sem mudança do débito cardíaco e sem alteração do ECG, salvo bradicardia sinusal. Em 5 pacientes que receberam a mesma dose da droga durante operação, notou-se queda da pressão portal de 27,5 para 18,8cmH₂O, 10 minutos depois da injeção⁸⁴.

Com injeção IV de 2mg de terlipressina em cirróticos com comprovação histológica determinou-se queda de 16% no gradiente de pressão venosa hepática (pressão de veia hepática ocluída menos pressão livre de veias hepáticas) e de 16% do fluxo da veia ázigos; verificaram-se também diminuição da FC (16%) e do índice cardíaco (23%) e aumento da resistência vascular sistêmica (47%) e da pressão arterial (12%)⁸⁵.

Em outro estudo, injeção IV de 1,25 mg de terlipressina em 6 pacientes com cirrose hepática levou a redução do gradiente pressórico hepático (28%) e do fluxo hepático (11%), sem mudança significativa de DC e de FC, com aumento da PAS de 104 para 112 mmHg⁸⁶.

Estudo randomizado, duplo-cego, envolvendo 20 pacientes cirróticos com varizes esofágicas, permitiu comparar administração IV de 2 mg de terlipressina com placebo, comprovando com fundamento estatístico que a droga é capaz de reduzir a pressão no interior da variz em 70% dos casos⁸⁷.

Medições hemodinâmicas em 12 pacientes cirróticos (vírus B), com hipertensão portal, após injeção IV de 2 mg de terlipressina demonstraram redução do gradiente pressórico hepático (de 18,5 para 15,6 mmHg), do índice cardíaco (de 4,8 para 3,7 l/min.m²) e da frequência cardíaca (de 79 para 71 bats/min), com aumento da pressão atrial direita (de 3,2 para 5,3 mmHg), da pressão arterial média (de 92 para 103 mmHg) e da resistência vascular periférica (de 939 para 1367 dyn/s.cm⁻⁵), sem registro de efeitos clínicos preocupantes⁸⁸.

Comparação de efeito de 1 mg x 2 mg de terlipressina, em bolo IV, em 23 pacientes cirróticos, mostrou que ambas as doses produzem gradual queda da pressão portal, do gradiente pressórico hepático e do fluxo da veia ázigos até 30 minutos depois da injeção; daí o grupo tratado com 2 mg passa a levar vantagem, já que após 4 horas os pacientes ainda apresentam 50% daqueles efeitos, enquanto os do outro grupo já vão tendo medições mais semelhantes às dos que receberam placebo⁸⁹.

Outra série de estudos buscou verificar efeito da droga sobre outros órgãos e sistemas.

Um deles, duplo-cego, comparou efeitos de terlipressina (2 mg IV), vasopressina (0,4 UI/min IV) e placebo sobre a perfusão da mucosa gástrica, através de fluxometria laser-doppler e de espectrofotometria, em 28 pacientes cirróticos com hipertensão portal e gastropatia. Observou-se redução similar e sustentada da perfusão em resposta às duas drogas ativas (respectivamente -34% e -36%), mas com menor redução do conteúdo de oxigênio da mucosa gástrica com o uso da terlipressina (-6% contra -17%); o aumento da pressão arterial e a redução da frequência cardíaca foram semelhantes. O placebo não provocou qualquer alteração local ou sistêmica⁹⁰.

Avaliação do "clearance" hepático intrínseco de verde de indocianina (ICG-IHC) e da capacidade hepática de eliminação da galactose (GEC), testes de função hepática efetuados em 22 pacientes cirróticos, com varizes esofágicas, antes e depois da administração de 2 mg de terlipressina IV verificou alteração significativa no primeiro teste (-22%) e imutabilidade do segundo, o que sugere, considerando-se a maior capacidade difusional da galactose, que também não necessita de albumina transportadora, que a terlipressina atue preponderantemente nos territórios hepáticos funcionais (não lesados), reduzindo fluxo, e não propriamente sobre a função hepatocitária⁹¹.

Verificação de efeito de 0,75 mg IV de terlipressina foi efetuada em 5 voluntários normais, sem que se observasse significativa liberação de fator ativador do plasminogênio, sugerindo que a modificação molecular da droga em relação à vasopressina possa inibir o reconhecimento estéreo-químico dos receptores de músculo liso após a vasoconstrição⁹².

Em 8 pacientes cirróticos, comparando-se efeito de vasopressina (10µg) e terlipressina (2mg) sobre liberação de fator VIII e de fator ativador do plasminogênio, observou-se elevação sérica de ambos só em resposta à primeira droga, explicando-se o fato pela lenta degradação do grupo triglicil, liberando gradativamente o princípio ativo e proporcionando maior adaptação de resposta do sistema de coagulação-anticoagulação quando utilizada a terlipressina⁸⁰.

Em indivíduos normais demonstrou-se que 7,5µg/Kg de terlipressina produz efeito antidiurético evidente durante 60 minutos, com subsequente progressivo aumento da osmolaridade urinária por 5 horas, mantendo-se "clearance" de creatinina e índice de excreção de sódio constantes neste período⁹³.

O efeito antidiurético da terlipressina também pôde ser demonstrado com dosagens de sódio, potássio, creatinina e osmolaridade urinária após várias injeções da droga e de placebo em voluntários sadios⁹⁴.

6.3. Farmacocinética

A terlipressina pode ser dosada no plasma por radioimunoensaio, mas seu metabólito, lisina-vasopressina, por ter 100% de reação cruzada com os mesmos anticorpos, deve ter seus níveis plasmáticos estimados por ensaio biológico antidiurético - são administradas amostras plasmáticas a ratos, nos quais se mede a atividade antidiurética (cada amostra administrada em 7 animais para investigação de 16 horas).

A meia-vida da terlipressina (7,5 µg/Kg IV) no plasma atingiu a média de 24 minutos em 5 indivíduos saudios; a vasopressina biologicamente ativa atingiu pico de concentração entre 60 e 120 minutos depois da injeção e menos de 1% da dose de terlipressina apareceu na urina⁹³.

Em outro estudo, envolvendo 14 homens voluntários saudios, após dose única IV de 5, 10 e 20 µg/Kg, os tempos de distribuição e eliminação da terlipressina mostraram-se, respectivamente, de 8 e 50 minutos, com "clearance" plasmático de 9ml/Kg/min, sem dose-dependência detectável⁹⁵.

Em 12 pacientes cirróticos, com histórico de sangramento de varizes esofágicas, o volume de distribuição da terlipressina obtido foi de 0,5 l/Kg e o "clearance" metabólico, de 9ml/Kg/min. Vasopressina ativa apareceu no plasma 30 minutos em média após a injeção da droga e picos de concentração foram atingidos entre 60 e 120 minutos⁹⁶.

Portanto, a distribuição e a eliminação da terlipressina são similares em indivíduos saudáveis e em pacientes com alterações da função hepática.

6.4. Aplicação da terlipressina em estudos randomizados

Estudo de Walker et al (1986)⁹⁷ teve como objetivo testar o valor do Glypressin® em adição à terapia padrão em pacientes com sangramento de varizes esofágicas.

A casuística incluía 34 pacientes com sangramento de varizes esofágicas endoscopicamente comprovado. A endoscopia foi realizada à admissão ou no máximo em período de 2 horas após a entrada no Serviço. Doze pacientes tiveram cirrose demonstrada por peritoneoscopia ou autópsia.

Todos os pacientes (salvo, naturalmente, os que morreram) foram observados por no mínimo 10 dias após a randomização.

Foram injetados inicialmente 2 mg de Glypressin® (ou placebo) IV e depois 1 mg (também IV) a cada 4 horas até dose total de 10 mg em 32 horas.

O tratamento foi considerado eficaz quando o sangramento era controlado dentro de 36 horas; controle de sangramento foi definido por período de 24 horas sem verificação de nova hemorragia.

Foi realizada escleroterapia em segunda endoscopia, caso o sangramento não parasse com 8 a 12 horas de medicação; isto caracterizava tratamento ineficaz com a droga.

Já quando era utilizado balão (permitido no protocolo), era realizada intermitente sifonagem do conteúdo gástrico; caracterizava-se parada do sangramento quando não podia mais ser aspirado sangue fresco do estômago e os parâmetros hemodinâmicos estavam estáveis.

Eram anotados o tempo de balão insuflado, assim como o número de transfusões de sangue e plasma, parâmetros clínicos e hemodinâmicos e a mortalidade hospitalar.

A maioria dos pacientes pertencia à classe B ou C na classificação Child-Pugh; apenas 4 do grupo placebo e 2 do grupo Glypressin® eram da classe A.

Ocorreram ao todo 50 episódios hemorrágicos; notou-se ascite em 12 pacientes do grupo placebo e 13 do grupo Glypressin®.

Frequência cardíaca, pressão arterial e dados laboratoriais foram semelhantes nos dois grupos, salvo tempo de protrombina, maior no grupo placebo, que teve utilização de taponamento por balão em 22 episódios hemorrágicos (contra 19 no grupo Glypressin®).

No grupo placebo, 12 pacientes continuaram sangrando após 8 horas de tratamento. Três continuaram com sangramento durante todo o período de estudo (36 horas), e a média de tempo de sangramento do grupo foi de 10, +/- 8,3 horas. Houve 12 "fracassos terapêuticos" e transfusão média de 7,5 +/- 6,1 unidades de sangue e de 7,0 +/- 6,1 unidades de plasma, com 21 unidades administradas após 8 horas de tratamento.

No grupo Glypressin® apenas 6 pacientes continuaram sangrando após 8 horas de tratamento, e nenhum depois de 16 horas. A média de tempo de sangramento foi de 6,6 +/- 4,8 horas. Houve 5 "fracassos terapêuticos" (indicação de escleroterapia) e transfusão média de 5,4 +/- 4,3 unidades de sangue e 3,6 +/- 3,2 unidades de plasma, com apenas 12 unidades infundidas depois de 8 horas de tratamento.

Reações adversas foram observadas em 5 pacientes do grupo Glypressin®, três com hipertensão, um com câimbras e um com bradicardia de 50 bats/min, nenhuma que obrigasse a interrupção do tratamento.

Oito pacientes do grupo placebo e três do grupo Glypressin® morreram durante a estada hospitalar. Depois das 36 horas de

tratamento protocolado, três pacientes do grupo placebo e quatro do grupo Glypressin® apresentaram recidiva de sangramento.

Diferenças estatisticamente significantes foram obtidas quanto a controle de hemorragia e eficácia do tratamento.

Concluíram que o Glypressin® é produto útil e seguro para utilização no tratamento de varizes hemorrágicas do esôfago.

Freeman et al (1989)⁹⁸ tiveram como objetivo verificar o efeito do Glypressin® no controle de hemorragia aguda de varizes esofágicas, em relação a placebo.

Vinte e nove pacientes, com sangramento ativo de varizes esofágicas, comprovado endoscopicamente foram randomizados para receber Glypressin® (2mg) ou placebo, cada 4 horas (até o máximo de 6 doses), até que a hemorragia fosse considerada controlada. Daí, mais 4 doses de Glypressin® (1mg) ou placebo, a cada 4 horas davam fim ao tratamento.

O período de estudo estabelecido foi de 24 horas.

Considerava-se “fracasso terapêutico” se depois de duas doses persistissem hematêmese ou melena, obrigando a passagem de balão de Sengstaken-Blakemore, seguido de escleroterapia endoscópica.

Foram anotados o tempo total de sangramento (observado clinicamente), o volume de transfusão sanguínea e a taxa de mortalidade.

Foram notados 31 episódios de sangramento nos 29 pacientes (15 tratados com Glypressin® e 16 com placebo).

No grupo Glypressin® o sangramento foi controlado em 9 dos 15 casos (60%), contra 37% (6/16) no grupo placebo, sem diferença estatisticamente significativa.

Também não houve diferença quanto a tempo de sangramento, volume sanguíneo transfundido e taxa de mortalidade no período de 24 horas (global de 24%).

No entanto, após o término do período determinado como de estudo, considerando-se mais 5 dias de internação hospitalar, apenas um paciente do grupo Glypressin® voltou a sangrar, contra três do grupo placebo (diferença estatisticamente significativa).

Após 5 dias do tratamento, o uso de Glypressin® revelou-se mais eficaz que o de placebo com vistas ao controle do sangramento agudo de varizes esofágicas. Os autores inferiram que outras diferenças estatisticamente significativas não foram atingidas por não disporem de maior casuística.

Modelo diferente foi adotado por Söderlund et al (1990)⁹⁹ para verificação da eficácia do Glypressin® para controle de

hemorragia aguda de varizes do esôfago por no mínimo 24 horas.

Em 60 pacientes com sangramento severo a partir de varizes esofágicas, comprovado endoscopicamente, foi feita estratificação da severidade da doença hepática.

Glypressin® (2 mg IV) ou placebo foram administrados imediatamente após a randomização e a cada 4 horas até o controle endoscópico, efetuado com escleroterapia, 24 a 36 horas depois do início do tratamento, ou até que fosse caracterizado “fracasso do tratamento” (com o paciente sendo retirado do estudo).

Este “fracasso” foi definido como necessidade imediata de balão ou escleroterapia para estancar o sangramento. Por outro lado, a não necessidade de tais procedimentos constituía “sucesso” e nenhuma ou muito pequena quantidade de sangue em dois lavados gástricos obtidos a intervalos de 4 horas, estabilidade hemodinâmica e nenhum sangramento ativo no controle endoscópico de 24 ou 36 horas definiam “eficácia do tratamento”.

Taxa de sobrevivência durante a hospitalização, necessidades transfusionais e reações adversas foram anotadas.

O sangramento foi controlado em 28 dos 31 pacientes que receberam Glypressin® e em apenas 17 dos 29 tratados com placebo ($P < 0,01$).

A média de transfusões do grupo Glypressin® foi de 2 unidades, contra 3

unidades do grupo placebo ($P < 0,01$). Nove pacientes do primeiro grupo não necessitaram de qualquer infusão sanguínea até 24 horas do início do estudo (contra 2 do grupo placebo) ($P < 0,05$).

Três pacientes do grupo Glypressin® e onze do grupo placebo morreram durante a estada hospitalar ($P = 0,01$), por sangramento ou falência hepática.

Houve 15 reações adversas nos pacientes tratados com Glypressin®, apenas uma de maior repercussão (bradicardia mais intensa, controlada com atropina).

Concluíram que Glypressin® é seguro e significativamente mais eficaz que placebo no controle do sangramento agudo de varizes esofágicas, determinando redução importante de transfusões sanguíneas e de taxa de mortalidade hospitalar.

Recente estudo¹²⁰ randomizado de 42 pacientes cirróticos tratados de hemorragia aguda de varizes esofágicas por ligaduras elásticas endoscópicas foram, a posteriori, submetidos a bolo intravenoso de 100 µg e infusão contínua de 250 µg por hora de octreotida ($n = 21$) ou bolo intravenoso de 2 mg

“Concluíram que o Glypressin® é produto útil e seguro para utilização no tratamento de varizes hemorrágicas do esôfago”.

de terlipressina (n= 21). Foram monitorizados pressão arterial média, frequência cardíaca, pressão de veias hepáticas e fluxo venoso portal.

Com o uso de octreotida ocorreu queda significativa dos níveis de pressão hepática e de fluxo portal, normalizados após 5 minutos desde a aplicação do bolo intravenoso.

A terlipressina provocou redução igualmente significativa daqueles parâmetros, mantida por todo os 25 minutos estipulados como tempo total de experimento.

Foi assim elegantemente demonstrado o efeito hemodinâmico mais prolongado da terlipressina em relação à octreotida. Elevação da pressão arterial média e bradicardia foram também observadas estáveis, durante todo aquele período.

6.5. Avaliação da terlipressina versus terapias referenciais

Colin et al (1987)⁹² estudaram 65 pacientes cirróticos (59 alcoolistas) que já haviam apresentado um ou mais sangramentos de varizes esofágicas. Após endoscopia de admissão, foram divididos em três grupos: Grupo G Glypressin® administrado a cada 6 horas, em "bolo" de 2 mg, durante 48 horas, passando-se, daí, a dose de 1 mg, 6/6 horas, por mais 48 horas. O balão de Sengstaken&Blakemore era locado, mas não insuflado; Grupo SB balão de Sengstaken&Blakemore locado e insuflado até 24 horas sem sinais de sangramento ou duas aspirações gástricas sucessivas sem presença de sangue; Grupo G + SB - os dois procedimentos associados.

Todos os pacientes receberam a adequada reposição volêmica e 30 ml de lactulose duas vezes por dia e, através do tubo, eram infundidos medicamento e dieta, além de serem feitas aspirações a cada três horas, para verificação de sangue vivo no estômago.

Recidiva precoce de hemorragia foi definida como a que ocorria nas primeiras 96 horas desde a inclusão, desde que o paciente já tivesse apresentado, até 48 horas de estudo, duas aspirações gástricas seguidas sem evidência de sangramento ativo. Depois daquele período, era definida como recidiva tardia.

Definiu-se sucesso de tratamento ao se ter hemostasia, sem recidiva, nos primeiros quatro dias de tratamento. Os casos de insucesso foram redimensionados endoscopicamente e passaram a outro tipo de tratamento.

No momento da inclusão os grupos mostraram-se semelhantes. Houve três reações adversas no Grupo G e duas no Grupo G + SB, este grupo apresentando também cinco casos de ulceração esofágica atribuída ao emprego do balão.

A mortalidade geral foi de 16%, de 23% nos dois primeiros

grupos e de 18% no Grupo G + SB, havendo controle de sangramento, recidivas precoces e tardias similares em todos.

Freeman et al (1982)¹⁰⁰ estudaram 19 cirróticos para comparar efeito de Glypressin® (2 mg 6/6 horas IV) e de vasopressina (0,4 UI/min IV), no controle do sangramento agudo de varizes esofágicas constatadas endoscopicamente.

"O sangramento foi controlado em 70% dos tratados com Glypressin® e em 9% dos que receberam vasopressina e, além disso, os pacientes do primeiro grupo necessitaram de menor volume de transfusão sanguínea. Não houve complicação séria e recidiva de sangramento em nenhum caso".

A taxa global de mortalidade foi de 24%, sem diferença significativa entre os grupos.

Surpreendeu, neste estudo, a baixa eficácia da vasopressina; trabalho posterior⁷³, analisando o efeito das duas drogas em 165 admissões por sangramento de varizes esofágicas, em 137 pacientes cirróticos, mostrou taxa de sucesso também superior da terlipressina (83%), contra 75% da vasopressina.

No trabalho de Walker et al (1992)¹⁰¹, foram estudados os efeitos de Glypressin® (2 mg 4/4 horas IV) e de somatostatina (250µg/hora IV) em 50 episódios de sangramento de varizes esôfago-gástricas em 33 pacientes cirróticos.

Controle inicial do sangramento ocorreu em 22 dos 25 episódios do grupo Glypressin® e em 19 dos 25 do grupo somatostatina; no entanto, incluindo os casos de recidiva, o nível de eficácia do Glypressin® em relação ao da somatostatina passou a ser de 78% versus 64%.

A taxa de mortalidade hospitalar foi, respectivamente, de 16% e 24%. Não houve diferença significativa em termos de volume sanguíneo transfundido, uso de balão (para casos de fracasso) e duração do sangramento.

Não houve reações adversas no Grupo Glypressin®, sendo relatados dois casos de crise hipertensiva e um de taquicardia ventricular no grupo somatostatina.

Foram analisados 84 episódios de sangramento gastrointestinal alto em 66 pacientes cirróticos no estudo de Pourriat et al (1994)¹⁰², duplo cego, comparando Glypressin® (1mg IV se peso < 50Kg, 1,5 mg se peso entre 50 e 70 Kg e 2mg se peso > 70Kg), associado a nitroglicerina (10 mg IV em 24 horas), e placebo.

O controle do sangramento nas primeiras 12 horas foi maior no grupo Glypressin® (71% x 43% - P=0.04), a recidiva nestas 12 horas foi maior no grupo placebo (11x 5 pacientes) e a taxa de sobrevida foi maior no grupo Glypressin®, tanto no 15º dia do estudo (P=0,015), quanto na sexta semana de seguimento (P=0,034).

A complicação mais freqüente no grupo Glypressin® (+ nitroglicerina) foi bradicardia.

6.6. Taxa global de sucesso da terlipressina

Definindo-se sucesso como ausência de sangramento ou de necessidade de outra intervenção, no período de 24 horas após o início de tratamento com Glypressin®, as taxas de sucesso na aplicação da droga são expressivas em vários trabalhos:

AUTOR	EPISÓDIOS DE SANGRAMENTO	DOSE	TAXA DE SUCESSO
Duhamel et al (1990) ¹⁰³	28	1 ou 1,5mg x 6	82%
Caletti et al (1991) ¹⁰⁴	620	2mg x 4-6	78%
Walker et al (1992) ¹⁰¹	25	2-1mg x 6	80%
Campisi et al (1993) ¹⁰⁵	15	2mg x 4	100%
D'Amico et al (1994) ⁷³	83	2mg x 4	83%
Bories et al (1994) ¹⁰⁶	20	1 ou 2mg x 6	70%

6.7. Reações adversas

Cinquenta e oito centros de toda a Itália participaram dos estudos da fase IV da aplicação de Glypressin® para tratamento de varizes esofágicas hemorrágicas¹⁰⁴.

A inclusão dos dados seguiu a orientação da OMS para o relato de reações adversas a droga. Listaram-se 1258 pacientes em que a dose de Glypressin® foi, no geral, de 2mg a cada 4 ou 6 horas, na maioria dos casos por 24 horas ou menos.

Reações adversas foram relatadas em 266 pacientes (21%); em 165, foram tidas como “menores” e, em 102, como “maiores”. Em 31% destes doentes, as reações adversas obrigaram à suspensão da droga. Os pacientes que tiveram infarto mesentérico e infarto agudo miocárdico faleceram.

“Trabalho multicêntrico recente, aplicando terlipressina IV, a cada 4 horas, por 5 dias, em 86 cirróticos, demonstrou controle imediato do sangramento de varizes hemorrágicas do esôfago em 89% dos casos, taxa de recidiva de 16,3%, redução da necessidade de transfusão sanguínea e taxa de mortalidade de 20%, em período de 30 dias desde a hemorragia aguda. As maiores complicações foram um caso de parada respiratória e um de severa hiponatremia, com distúrbio de consciência. Bradicardia e hipertensão arterial não chegaram a comprometer o curso do tratamento¹⁰⁷”.

REAÇÕES ADVERSAS	NÚMERO	% DE CASOS
M E N O R E S		
Vasoconstrição cutânea	74	5,8
Náusea	40	3,1
Cefaléia	33	2,6
Diarréia	17	1,3
Hipertensão arterial leve	11	0,8
Rubor	5	0,3
Hipotensão arterial leve	4	0,3
Exantema	3	0,2
Sudorese	2	0,1
Dermatite	1	0,1
M A I O R E S		
Redução da diurese	41	3,2
Dor abdominal intensa	33	2,8
Hipertensão arterial	21	1,6
Dor precordial	3	0,2
Bradicardia importante	2	0,1
Infarto mesentérico	1	0,1
Infarto agudo miocárdico	1	0,1

Reações adversas foram relatadas em 266 pacientes (21%); em 165, foram tidas como “menores” e, em 102, como “maiores”.

6.8. Fundamentação de emprego da terlipressina

O uso de drogas fundamenta-se na necessidade de redução da pressão e/ou do fluxo portal, com a menor interferência possível sobre o fluxo sanguíneo cerebral e cardíaco.

“Tem a vantagem de poder ser iniciado imediatamente à admissão, sem grande necessidade de dispositivos sofisticados, e de ter o potencial de prevenir recidivas de sangramento em curto prazo, período em que sua administração não deve ser descontinuada.

Especificamente a terlipressina tem acima de 70% de taxa de sucesso em tais casos, administrada em “bolos” intermitentes, o que torna seu uso extremamente prático e fácil, por simples venoclise, sem necessidade de bombas de infusão.

A ativação mais lenta da terlipressina, em relação à vasopressina, reduz significativamente o índice de

complicações sistêmicas severas decorrentes de vasoconstrição geral aguda, por ação da droga sobre os receptores V1, causando IAM, arritmia cardíaca e acidente vascular cerebral”.

Até a bradicardia, a mais freqüente das complicações ditas “maiores” da droga está menos relacionada a vasoconstrição e mais a efeito reflexogênico vagal secundário a elevação da pressão arterial, mesmo que moderada, em pacientes mais sensíveis, tanto que a atropina, agente vagolítico, na maioria das vezes, restaura o ritmo cardíaco normal.

Quanto ao efeito da terlipressina sobre os receptores V2, determinando redução do débito urinário, é efeito raro, caso o tempo de uso do medicamento não ultrapasse 24-48 horas. A hiponatremia pode ser controlada com balanço hidroeletrólítico monitorizado por exames laboratoriais. A terlipressina, tal qual a vasopressina A, induz vasodilatação, atuando sobre os receptores V2, aumentando o monofosfato cíclico de adenosina na musculatura lisa vascular; já os receptores V1 recebem efeito muito mais contundente, estão ligados à fosfolipase C e aumentam a concentração de cálcio intracelular, promovendo contração da musculatura lisa da parede vascular e conseqüente vasoconstrição¹⁰⁸.

A maior concentração dos receptores V2 no sistema portal do que na vasculatura sistêmica, que também não é tão rica em receptores V1 quanto as artérias do tronco celíaco e as mesentéricas, explica a eficaz ação da droga na hipertensão

portal complicada por sangramento e também seu pouco convincente desempenho no tratamento do choque hemorrágico¹⁰⁹.

Por outro lado, em casos de endotoxemia, em que altas doses de catecolaminas se mostram insuficientes, o efeito coadjuvante da infusão de terlipressina na dose de 15µg/Kg parece promissor¹¹⁰.

No tratamento das varizes esofágicas sangrantes, recomenda-se a dose de 2 mg, em “bolo”, IV, a cada 4 horas, por 24-48 horas, sendo que, após a dose inicial, se houver adequado controle do sangramento, as demais podem ser reduzidas a 1 mg, principalmente em pacientes de menos de 50 Kg. Os controles de FC,

pressão arterial e o equilíbrio hidroeletrólítico devem ser feitos minuciosamente.

“A relação custo/benefício, com tais cuidados, descontinuando-se a droga imediatamente caso surjam complicações, tende a ser francamente positivo, em termos de controle de mortalidade, de volume sangüíneo transfundido, e ao oferecer condições muito melhores para atuação endoscópica de esclerose, sob

controle do sangramento agudo⁶⁵”.

Para a síndrome hepato-renal, bastam 2 mg a cada 8 ou 12 horas, juntamente com infusão diária de dois frascos de albumina humana, e fundamentação em evidências motivou recentes publicações que classificam a terlipressina como excelente recurso terapêutico tanto para hemorragia aguda de varizes esofágicas⁷⁷ como para ascite associada a síndrome hepato-renal⁷⁶.

“Para a síndrome hepato-renal, bastam 2 mg a cada 8 ou 12 horas, juntamente com infusão diária de dois frascos de albumina humana, e fundamentação em evidências motivou recentes publicações que classificam a terlipressina como excelente recurso terapêutico tanto para hemorragia aguda de varizes esofágicas⁷⁷ como para ascite associada a síndrome hepato-renal⁷⁶”.

7

Consenso atual sobre o tratamento da hipertensão portal

Hipertensão portal é anormalidade hemodinâmica associada muitas vezes com agravantes clínicos, tais como ascite, encefalopatia hepática e sangramento de varizes esofágicas.

A mortalidade por sangramento é bastante considerável¹¹¹.

Os mais recentes encontros mundiais em busca de consenso ocorreram em Baveno (Itália), em 1995, denominado Baveno II^{112, 113}, em Reston (EUA), em 1996¹¹⁴, e novamente em Baveno (Baveno III), em 2000^{115, 116}.

Após este último, tem-se que:

- Falha de prevenção de ressangramento é definida por novo sangramento, com necessidade de transfusão de duas unidades de sangue ou mais, nas primeiras 24 horas após o tempo zero (admissão do paciente no hospital), juntamente com ocorrência de pressão sistólica inferior a 100 mmHg e mudança postural acima de 20 mmHg;
- Hipertensão portal clinicamente significativa só é caracterizada por aumento no gradiente de pressão portal de ao menos 10 mmHg, na presença de varizes de esôfago ou ascite. Mesmo assim, os cirróticos devem ser submetidos a rastreamento visando à presença de varizes esofágicas, a cada 2-3 anos, se não há varizes no primeiro exame, e a cada 1-2 anos, se elas forem de pequeno calibre, porque, sem "red spots", teriam chance menor que 10% de sangramento em período vindouro de dois anos. Mesmo sua regressão seria possível em caso de melhora da função hepática, particularmente possível com a abstinência alcoólica;
- Além disso, deve ser utilizada a classificação de Sarin et al (1992)¹¹⁷ para as varizes de fundo gástrico; as marcadas com "red spots", em pacientes Child B e C representam grande risco de sangramento.

Para os casos de maior risco, seguem os betabloqueadores como indicação de primeira linha para profilaxia, em dose suficiente para baixar a frequência cardíaca em 25% da basal, ou de 55 bats./min, tendo as ligaduras elásticas, mas não a escleroterapia, como opção.

Redução do gradiente portal (em relação à veia hepática) para menos de 12mmHg, ou mais de 20% em relação aos valores iniciais, é o único parâmetro que faz prever a eficácia do uso de betabloqueadores, no sentido de prevenir sangramento; no entanto, 60% dos pacientes não alcançam tal objetivo e

mesmo assim não sangram no seguimento de dois anos¹¹⁸.

Quanto aos portadores de varizes de médio ou grosso calibre (mais de 5 mm de diâmetro), que não toleram betabloqueadores, não há consenso estabelecido.

A endoscopia segue sendo recomendada de pronto, uma vez ocorrido o sangramento, se for necessária reposição sangüínea.

O hematócrito deve ser mantido entre 25 e 30%, e a estabilidade hemodinâmica através do uso de expansores plasmáticos.

O sangramento justifica antibioticoterapia profilática (sem consenso quanto ao antibiótico a ser empregado) e dissacarídeos não absorvíveis devem ser ministrados por via oral, sonda nasogástrica ou enemas, para prevenir encefalopatia.

O tamponamento com balão está indicado em sangramento maciço e terapia farmacológica deve ser iniciada mesmo antes de endoscopia comprobatória do foco hemorrágico, e mantida por cinco dias, na expectativa de evitar recidiva.

No sangramento agudo de varizes esofágicas, tanto pode ser utilizada a escleroterapia como a ligadura elástica por via endoscópica.

No caso de varizes fúndicas com hemorragia aguda, com falha da terapia medicamentosa, podem ser utilizados TIPS ou derivação porto-sistêmica como último recurso.

Para prevenção de nova hemorragia, mantêm-se os betabloqueadores e as ligaduras elásticas como primeiras opções.

Os pacientes com função hepática mais comprometida devem ser listados para transplante e os que apresentarem ressangramento devem ser submetidos a TIPS enquanto aguardam.

Novos estudos randomizados talvez possam avaliar o uso de betabloqueadores associados a nitratos, de ligadura elástica juntamente com terapia farmacológica, de TIPS versus derivação espleno-renal distal e de outras variantes terapêuticas.

Enquanto isso, destaca Henderson (2000)¹¹⁹, as desconexões ázigo-portais e as derivações espleno-renais distais não podem ser consideradas armas terapêuticas descartadas, nem desconsiderada a importância da terapia farmacológica acoplada às atitudes endoscópicas, estas como atitudes de primeira linha no sangramento agudo das varizes esofágicas.

8

Referências bibliográficas

1. Leite Sobrinho GB, Pardini R, Silva AL. Fisiopatologia da síndrome de hipertensão portal por esquistossomose mansoni. *Rev Bras Med* 1993; 50: 513-8
2. Coutinho A. Bilharzian liver fibrosis. *Am J Dig Dis* 1954; 6: 887-94
3. Sorensen T, Orholm N, Bentsen KD et al. Prospective evaluation of alcohol abuse and alcoholic liver injury in men as predictors of development of cirrhosis. *Lancet* 1984; 2: 241-4
4. Erlinger S, Benhamou JP. Cirrhosis: Clinical aspects. In Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzetto M and J Rodés eds. *Oxford textbook of Clinical Hepatology*. Oxford University Press. 1999;629-641
5. Sandford NL, Walsh P, Matis C, et al. Is ultrasonography useful in the assessment of diffuse parenchymal liver disease? *Gastroenterology* 1985;89:186-91
6. Gines P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology*. 1987;7:122-8
7. Poynard T, Zourabichvili O, Hilpert G, et al. Prognostic value of total serum bilirubin/gamma-glutamyl transpeptidase ratio in cirrhotic patients. *Hepatology*. 1984;4:324-7
8. Christensen E, Schlichting P, Fauerholdt L et al. Prognostic value of Child Turcotte criteria in medically treated cirrhosis. *Hepatology* 1984;4:430-435
9. Groszmann RJ, De Franchis R. Portal Hypertension In Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC. Eds. *Schiff's Disease of the liver*. Philadelphia Lippincot Raven 1998:387-442
10. Llach J, Gines P, Arroyo V, et al. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. *Gastroenterology*. 1988;94:482-7
11. Tage-Jensen U, Henriksen JH, Christensen E et al. Plasma catecholamine level and portal venous pressure as guides to prognosis in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1988;6:350-8
12. Ginès P, Arroyo V, Rodés J. Renal complications in In Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC. Eds. *Schiff's Disease of the liver*. Philadelphia Lippincot Raven 1998:387-442
13. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 1999;30:890-5
14. Pagliaro L, D'Amico G, Pasta L, et al. Portal hipertensión in cirrosis: natural history. In Bosch J, Groszmann R, eds. *Portal Hypertension: Pathophysiology and Treatment*. Oxford Blackwell Science. 1994:72-92
15. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology* 1995; 22: 332-354
16. North Italian Endoscopic Club for Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. *N Engl J Med* 1988; 319: 983-989
17. Sherlock S, Doodley J. The portal venous system and portal hypertension. In: Sherlock S, Doodley J. *Diseases of the Liver And Biliary System*. Blackwell Science Ltd, 1997
18. Shikare SV, Bashir K, Abraham Pet et al. Hepatic perfusion index in portal hypertension of cirrhotic and non-cirrhotic aetiologies. *Nuc Med Comm* 1996;17:520-522
19. McIndoe AH. Vascular lesions of portal cirrhosis. *Arch Pathol Lab Med* 1928;5:23
20. Bosch J, D'Amico A, Luca JC et al. Drug therapy for variceal haemorrhage. In: *Portal Hypertension. Pathophysiology and Treatment*. Bosch J, Groszmann RJ Ed; Blackwell, Oxford 1994: 108-124
21. Van Leeuwen DJ, Howe SC, Scheuer PJ, et al. Portal hypertension in chronic hepatitis: relationship to morphological changes. *Gut* 1990;31:339-343
22. Orrego H, Blendis LM, Crosley IR et al. Correlation of intrahepatic pressure with collagen in the Disse space and hepatomegaly in humans and in the rat. *Gastroenterology* 1981;80:546-556
23. Moore K. The hepatorenal syndrome. *Clin Sci* 1997;92:433-443
24. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M et al. Peripheral arterial vasodilatation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151-1157
25. García-Pagán JC, Feu F, Castells A et al. Circadian variations of portal pressure and variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1994;19:595-601
26. Vorobioff J, Groszmann RJ, Picabea E. et al: Prognostic value of hepatic venous pressure gradient measurements in alcoholic cirrhosis: a 10 year prospective study. *Gastroenterology* 1996;111:701-709
27. Garcia-Tsao G, Grossmann RJ, Fisher RL et al. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 1985; 5: 419-25
28. Lebteck D, Poynard T, Berneau J et al. A randomized controlled trial of propranolol for the prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a final report. *Hepatology* 1984; 4: 355-9
29. McKee RF, Garden OJ, Anderson JR et al. A trial of elective versus on-demand sclerotherapy in poor-risk patients with variceal haemorrhage. *Endoscopy* 1994; 26: 474-7
30. Smith JL, Grahan DY. Variceal hemorrhage: a critical evaluation of survival analysis. *Gastroenterology* 1982; 82: 968-73
31. Beppu K, Ikonuchi K, Kiyangi N. Prediction of variceal hemorrhage by esophageal endoscopy. *Gastrointest Endoscopy* 1981; 27: 213-8
32. Orozco H, Mercado MA, Chan C et al. A comparative study of the elective treatment of variceal hemorrhage with betablockers, transendoscopic sclerotherapy and surgery: a prospective, controlled, and randomized trial during ten years. *Ann Surg* 2000; 232: 216-9
33. Villanueva C, Minana J, Ortiz J et al. Endoscopic ligation compared with combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding. *N Engl J Med* 2001; 345: 647-55
34. Laine L, Cook D. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding. A meta-analysis. *Ann Int Med* 1995;123:280-287
35. Lo GH, Lai KH, Cheng JS et al. A prospective, randomized trial of sclerotherapy versus ligation in the management of bleeding esophageal varices. *Hepatology* 1995;22:466-71
36. Stiegman GV, Goff JS, Michaletz Onody PA et al. Endoscopic sclerotherapy as compared with endoscopic ligation for bleeding esophageal varices. *N Engl J Med* 1992;326:1527-32
37. Tanner NC. The late results of porto-azygos disconnection in the treatment of bleeding from esophageal varices. *Ann R Coll Surg Engl* 1951; 28: 153-8
38. Ferraz AA, Bacelar TS, Silveira MJ et al. Surgical treatment of schistosomal portal hypertension. *Int Surg* 2001; 86:1-8
39. Gawish Y, El-Hammadi HA, Kotb M et al. Devascularization procedure and DSRs: a controlled randomized trial on selected haemodynamic portal flow pattern in schistosomal portal hypertension with variceal bleeding. *Int Surg* 2000 ; 85:325-30

40. Mercado MA, Orozco H, Ramírez-Cisneros FJ et al. Diminished morbidity and mortality in portal hypertension surgery: relocation in the therapeutic armamentarium. *J Gastrointest Surg* 2001; 5:499-502
41. Winslow ER, Brunt M, Drebin JA et al. Portal vein thrombosis after splenectomy. *Am J Surg* 2002; 184: 631-5
42. Warren WD, Zeppa R, Fomon JJ. Selective trans-splenic decompression of gastroesophageal varices by distal splenorenal shunt. *Ann Surg* 1967; 166: 437-45
43. Henderson JM. Distal splenorenal shunt. In: Blumgart LH Ed. *Surgery of the liver and biliary tract*. New York: Churchill Livingstone 1994; 1769-75
44. Rosemurgy AS, Bloomston M, Ghassemi P et al. Preshunt and postshunt portal vein pressures and portal vein-to-inferior vena cava pressure gradients do not predict outcome following partial portal decompression. *Am Surg* 2002; 68:70-4
45. Henderson JM, Nagle A, Curtas S et al. Surgical shunts and TIPS for variceal decompression in the 1990s. *Surgery* 2000; 128:540-7
46. Huang Y, Wang W, Wang J et al. Surgical treatment of portal hypertension: 45 year experience. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2000; 38:85-8
- 46a. Fernandez-Aguilar JL, Navarro JAB, Santoyo JS et al. Calibrated portacaval H-graft shunt in variceal hemorrhage. *Hepato-gastroenterol* 2003; 50:2000-4
47. Felix VN Hemorragia digestiva alta. Informe SOPATI 1995; 2: 1-2
48. Panes J, Teres J, Bosch J et al. Efficacy of balloon tamponade in treatment of bleeding gastric and esophageal varices: results in 151 consecutive episodes. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 454-9
49. Sakai P Escleroterapia endoscópica das varizes sangrantes do esôfago em pacientes esquistossomóticos. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo 1985 (Tese de Doutorado)
50. Bornman PC, Krige JEJ, Tereblanche J Management of oesophageal varices. *Lancet* 1994; 343: 1079-1083
51. Williams SGJ, Westaby D Recent advances in the endoscopic management of variceal bleeding. *Gut* 1995; 36: 647-648
52. Maluf-Filho F Tratamento endoscópico das varizes sangrantes do esôfago em pacientes cirróticos Child-Pugh C: estudo comparativo entre etanolamina e N-butil-2-cianoacrilato. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo 1996 (Dissertação de Mestrado)
53. Lo GH, Lai KH, Cheng JS et al Emergency banding ligation versus sclerotherapy for the control of active bleeding from esophageal varices. *Hepatology* 1997; 25:1101-1104
54. Gimson AES, Ramage JK, Panos MZ et al Randomised trial of variceal banding ligation versus injection sclerotherapy for bleeding esophageal varices. *Lancet* 1993; 342: 391-394
55. Gimson A, Polson R, Westaby D et al Omeprazole in the management of intractable esophageal ulceration following injection sclerotherapy. *Gastroenterology* 1990; 99: 1829-1831
56. Blaise M, Pateron D, Trinchet J et al Systemic antibiotic therapy prevents bacterial infection in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1994; 20: 34-38
57. McCormick PA, Dick R, Burroughs AK The transjugular portosystemic shunt (TIPS) in the treatment of portal hypertension. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 273-282
58. Willkomm P, Schomburg A, Brensing A et al. Liver perfusion scintigraphy prior to and after transjugular intrahepatic portosystemic shunts (TIPS) in patients with portal hypertension. *Nuklearmedizin* 2000; 39:139-41
59. McCormick PA, Dick R, Panagou EB et al Emergency transjugular intrahepatic stent shunting as salvage treatment for uncontrolled variceal bleeding. *Brit J Surg* 1994; 81: 1324-1327
60. Sanyal AJ. The use and misuse of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Curr Gastroenterol Rep* 2000; 2:61-71
61. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23(1):164-176
62. Rossle M, Ochs A, Gulberg V, Siegerstetter V et al. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Engl J Med* 2000; 342(23):1701-1707
63. Malinchoc M, Kamath P-S, Gordon F-D et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000; 31(4):864-871
64. Hayes P, Davis JM, Lewis JA et al Meta-analysis of value of propranolol in prevention of variceal hemorrhage. *Lancet* 1990; 336: 153-156
65. Felix VN. *Jornal de Gastroenterologia* 2003
66. Levacher S, Letoumelin P, Pateron D et al. Early administration of terlipressin plus glyceril trinitrate to control active upper gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. *Lancet* 1995; 346: 865-868
67. Cooperative Spanish-French Group for the treatment of Bleeding Esophageal Varices Randomised controlled trial comparing terlipressin vs endoscopic injection sclerotherapy in the treatment of acute variceal bleeding and prevention of early rebleeding (abstract). *Hepatology* 1997; 26: 249A
68. Brunati S, Ceriani R, Curioni R et al. Sclerotherapy alone vs sclerotherapy plus terlipressin vs sclerotherapy plus octreotide in the treatment of acute variceal haemorrhage (abstract). *Hepatology* 1996; 24: 207A
69. Burroughs AK, Patch D Therapeutic benefit of vaso-active drugs for acute variceal bleeding: a real pharmacologic effect, or a side-effect of definitions in trials? *Hepatology* 1996; 24: 737-739
70. Walker S, Kreichgauer HP, Bode JC Terlipressin (Glypressin) versus somatostatin in the treatment of bleeding esophageal varices: final report of a placebo controlled, double-blind study. *Z Gastroenterol* 1996; 34: 692-698
71. Rodriguez-Moreno F, Santolaria F, Gles-Reimers E et al. A randomised trial of somatostatin vs vasopressin plus nitroglycerin in the treatment of acute variceal bleeding (abstract). *J Hepatol* 1991; 13: S162
72. Feu F, DelArbol LR, Banares R. Double-blind randomised controlled trial comparing terlipressin and somatostatin for acute variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1996; 111: 1291-1299
73. D'Amico GM, Traina G, Vizzini F. Terlipressin or vasopressin plus transdermal nitroglycerin for digestive bleeding in cirrhosis. A randomised clinical trial. *J Hepatol* 1994; 20: 206-212
74. Arroyo V, Guevara M, Ginès P. Hepatorenal Syndrome in Cirrhosis. Pathogenesis and treatment. *Gastroenterology* 2002; 122:1658-76
75. Ortega R, Gines P, Uriz J et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 2002; 36:941-8
76. Arroyo V, Colmenero J. Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. *J. Hepatol* 2003; 38: 69-89
77. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Sem Liver Dis* 1999; 19: 475-504
78. Scharte M, Meyer J, Van Aken Het al. Hemodynamic effects of terlipressin (a synthetic analog of vasopressin) in healthy and endotoxemic sheep. *Crit Care Med* 2001; 29: 1756-1760
79. Aronsen KF, Wetterlin S, Emas S et al. Vasopressin auf Kontrollpersonen und Patienten mit Blutung des obderen Gastrointestinaltraktes. *Klin Wschr* 1975; 53: 747-753
80. Prowse CV, Douglas JG, Forrest JAH et al. Haemostatic effects of lysine vasopressin and triglycyl lysine vasopressin infusion in patients with cirrhosis. *Eur J Clin Invest* 1980; 10: 49-54
81. Bouletrau P. Etude clinique de la Glypressine. Ferring, 1984. Clinical trail report 840416
82. Wambach G, Hummerich W, Konrads A et al. Einfluss von Triglycyl-Lisin-Vasopressin (Glycylpressin) auf den systemischen arteriellen Blutdruck bei Patienten mit gastrointestinaler Blutung. *Therapiewoche* 1981; 31: 6603-6609
83. Rabol A, Juhl E, Schmidt A et al. The effect of vasopressin and triglycyl lysine vasopressin (Glypressin) on the splanchnic circulation in cirrhotic patients with portal hypertension. *Digestion* 1976; 14: 185-289
84. Vosmik J, Jedlicka K, Mulder JL. Action of triglycyl hormonogen of vasopressin (Glypressin) in patients with liver cirrhosis and bleeding esophageal varices. *Gastroenterology* 1977; 72: 605-609

85. Valla D, Lee SS, Moreau R et al. Effects de la glypressine sur les circulations splanchnique et systémique des malades atteints de cirrhose. *Gastroenterol Clin Biol* 1985; 8: 877-880
86. Freeman JG, Barton JR, Record CO. Haemodynamic responses to 1.25 and 2 mg of terlipressin intravenously in man. *Aliment Pharmacol Therapy* 1988; 2: 361-367
87. Cestari R, Braga M, Missale G et al. Haemodynamic effect of triglycyl-lysine-vasopressin (glypressin) on intravascular oesophageal variceal pressure in patients with cirrhosis. A randomized placebo controlled trial. *J Hepatol* 1990; 10: 205-210
88. Lin HC, Tsai YT, Lee TT et al. Systemic and portal haemodynamic changes following triglycyl-lysine-vasopressin plus nitroglycerin administration in patients with hepatitis B-related cirrhosis. *J Hepatol* 1990; 10: 370-374
89. Escorsell A, Feu F, Garcia-Pagán JC et al. Long-term reduction of portal pressure and collateral blood flow after single IV injection of 1 and 2 mg of Glypressin in patients with cirrhosis. A double blind controlled study. *J Hepatol* 1994; 21: abst 156
90. Panés J, Piqué JM, Bordas JM et al. Reduction of gastric hyperemia by Glypressin and vasopressin administration in cirrhotic patients with portal hypertensive gastropathy. *Hepatology* 1994; 19:55-60
91. Merkel C, Bianco S, Bolognesi M et al. Effect of triglycyl-lysine-vasopressin on quantitative liver function tests in patients with cirrhosis. *Am J Gastroendocr* 1992; 87: 1580-1586
92. Colin R. Pharmacokinetic study of Glypressin administered to cirrhotic patients with bleeding esophageal varices. Ferring, 1987. Clinical trial report 870506
93. Forsling ML, Leedy A, Aziz M et al. Conversion of triglycylvasopressin to lysinevasopressin in man. *J Endocr* 1980; 85: 237-244
94. Nilsson GP, Lindblom P, Palmer B et al. The effect of triglycyl-lysine-vasopressin on skin blood flow, measured with laser doppler flowmetry, thermography and plethysmography. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1987; 21:149-157
95. Nilsson G, Lindblom P, Ohlim M et al. Pharmacokinetics of terlipressin after single iv doses to healthy volunteers. *Drugs Expl Clin Res* 1990; 16: 307-314
96. Söderlund C. Pharmacokinetics of terlipressin (Glypressin) in patients with liver cirrhosis and history of esophageal hemorrhage. Ferring, 1991. Clinical trial report 910311
97. Walker S, Stiehl A, Reads R et al. Terlipressin in bleeding esophageal varices: a placebo controlled double-blind study. *Hepatology* 1986; 6: 112-115
98. Freeman JG, Cobden I, Record CO. Placebo-controlled trial of terlipressin in the management of acute variceal bleeding. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11: 58-60
99. Söderlund C, Magnusson I, Törngren S et al. Terlipressin (triglycyl-lysine-vasopressin) controls acute bleeding oesophageal varices. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25: 622-630
100. Freeman JG, Lishman AH, Cobden I et al. Controlled trial of terlipressin (Glypressin) versus vasopressin in the early treatment of esophageal varices. *Lancet* 1982; 10: 66-68
101. Walker S, Kreichgauer HP, Bode JC. Terlipressin vs somatostatin in bleeding esophageal varices: a controlled, double-blind study. *Hepatology* 1992; 15: 1023-1030
102. Pourriat JL, Levacher S, Letoumelin P et al. Early administration of the association terlipressin-nitroglycerin in cirrhotic active digestive bleeding. *International Association for the Study of the Liver. Cancun 1994: Abst 134*
103. Duhamel C, Tranvouez JL, Tuil S et al. Essai comparatif de l'association Glypressin-Risoridan et de la G dans le traitement des ruptures de varices oesophagiennes. 14th Francophone Days Hepato-Gastroenterology. Paris 1990: Poster 219
104. Caletti GC, Biraghi MG, Ferrari A et al. Risultati di un'indagine multicentrica di post-marketing surveillance sull'uso di Glipressina nel trattamento delle emorragie da rottura di varici esophagee. *Giorn Ital End Dig* 1991; 14: 341-350
105. Campisi C, Padula P, Peressini F et al. Emorragie digestive alte: confronto fra terlipressina e octreotide. *Minerva Chir* 1993; 48: 1-6
106. Bories JM, Blanc P, Desprez D et al. Balloon tamponade with Linton-Nachlas tube vs. terlipressin in the treatment of acute esophageal and gastric variceal bleeding: results of randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1994; 106: Abst 868
107. Bruha R, Marecek Z, Spicak J et al. Double-blind, randomized, comparative multicenter study of the effect of terlipressin in the treatment of acute esophageal variceal and/or hypertensive gastropathy bleeding. *Hepato-gastroenterol* 2002; 49: 1161-1166
108. Laszlo FA, Laszlo F Jr, DeWied D. Pharmacology and clinical perspectives of vasopressin antagonists. *Pharmacol Ver* 1991; 43: 73-108
109. Pieber D, Horina G, Sandner-Kiesling A et al. Pressor and mesenteric arterial hyporesponsiveness to angiotensin II is an early event in haemorrhagic hypotension in anesthetised rats. *Cardiovasc res* 1999; 44: 166-175
110. Scharf M, Meyer J, Aken A et al. Hemodynamic effects of terlipressin (a synthetic analog of vasopressin) in healthy and endotoxemic sheep. *Crit Care Med* 2001; 29: 1756-1760
111. Pagliaro L, D'Amico G, Pasta L et al. Efficacy and efficiency of treatments in portal hypertension. In de Franchis R (Editor) *Portal Hypertension II. Proceedings of the second Baveno international consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies*, Oxford, Blackwell Science, 1996: 159-179
112. de Franchis R. Developing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 1996; 25:390-394
113. de Franchis R (editor). *Portal Hypertension II. Proceedings of the second Baveno international consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies*. Oxford, Blackwell Science, 1996
114. Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G et al. Portal hypertension and variceal bleeding: an AASLD single topic symposium. *Hepatology* 1998; 28:868-880
115. de Franchis R. (editor). *Portal Hypertension III. Proceedings of the third Baveno international consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies*. Oxford, Blackwell Science, 2000
116. de Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000; 33:846-852
117. Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP et al. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: long-term follow-up study in 568 patients with portal hypertension. *Hepatology* 1992;16:1343-1349
118. Feu F, Garcia Pagán JC, Bosch J, Luca A et al. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet* 1995; 346:1056-1059
119. Henderson JM Baillieres. *Surgical treatment of portal hypertension*. *Best Pract Res Clin. Gastroenterol* 2000; 14:911-25
120. Baik, S. K. et al. Acute Hemodynamic Effects of Octreotide and Terlipressin in Patients with Cirrhosis: A Randomized Comparison. *American Journal of Gastroenterology* 2005; 1572-0241
121. Levacher S. et al, *The Lancet*, 1995, 25, 865-868
122. Nevens F. et al, *Gut*; 1996, 38, 129-134
123. Soderlund C. et al, *Scand J Gastro*, 1990, 25, 622-630
124. Kalambo kis, G et al. Effects of somatostatin, terlipressin and somatostatin plus terlipressin on portal and systemic hemodynamics and renal sodium excretion in patients with cirrhosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*; 2005 - 20, 1075-1081.
125. Villanueva, C. et al. Hemodynamic Effects of terlipressin and high somatostatin dose during acute variceal bleeding in nonresponders to the usual somatostatin dose. *American Journal of Gastroenterology*, 2005; 100: 624-603.

9.

Informações para prescrição

Glypressin® (Acetato de Terlipressina). USO RESTRITO EM HOSPITAIS. Formas Farmacêuticas: Pó liofilizado contendo 1 mg por frasco-ampola para injeção intravenosa após reconstituição com 1 ampola de líquido diluente, contendo 5 ml. Cartuchos com 1 frasco ampola e 1 ampola de diluente ou 5 frascos ampolas e 5 ampolas de diluente. Uso adulto. Composição: Cada frasco ampola contém: Acetato de Terlipressina - 1,00mg (correspondente a 0,86 mg de terlipressina), Manitol - 10,00mg. Cada ampola de diluente contém: Cloreto de Sódio - 45,00mg, Ácido Clorídrico q.s.p - pH3,2, Água para Injetáveis q.s.p - 5,00 ml. INFORMAÇÕES AO PACIENTE: Glypressin® é um análogo da vasopressina que, após sua reconstituição (diluição do pó liofilizado no líquido diluente), é administrado intravenosamente. Age na diminuição da pressão sanguínea portal e, conseqüentemente, no controle de sangramento proveniente de varizes esofágicas. Sua presença no sangue é detectável em 30 minutos, sendo que seu efeito máximo ocorre entre 60 e 120 minutos após a sua aplicação. A aplicação deve ser estritamente intravenosa para evitar necrose no local da aplicação. O procedimento de preparação consiste na transferência do líquido diluente da ampola para o frasco ampola, com o auxílio de uma seringa descartável de capacidade mínima de 5 ml, procedendo-se uma agitação contínua até que todo o pó desapareça, obtendo-se uma mistura límpida, que será injetada intravenosamente, sempre utilizando material descartável. O medicamento não deve ser utilizado em grávidas ou na ocorrência de choques sépticos. Advertências: "TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS". "Não utilize medicamentos sem o conhecimento de seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde". "Não deve ser usado durante a gravidez e lactação." O produto deve ser estocado à temperatura ambiente (de no máximo 25° C) e protegido da incidência direta da luz. Após o seu preparo Glypressin® deve ser utilizado imediatamente. As reações adversas mais comuns são: aumento da pressão sanguínea, palidez, dor abdominal, náusea, diarreia e dor de cabeça. O efeito colateral mais comum é a bradicardia. O tratamento em pacientes cardiopatas deve ser monitorado com cuidado. INFORMAÇÕES TÉCNICAS: Após injetada, a terlipressina (triglicil-lisina-vasopressina) tem um efeito inicial próprio de sua molécula, produzindo vasoconstrição, sendo então convertida em lisina-vasopressina pela ação enzimática que provoca o rompimento do radical glicil. Tanto 1 mg quanto 2 mg de Glypressin® constituem doses eficazes na redução da pressão venosa portal, propiciando acentuada vasoconstrição. A redução da pressão portal e do fluxo sanguíneo azigono são mantidos de uma maneira gradual. O efeito de baixas doses começa a desaparecer após três horas, enquanto os dados hemodinâmicos indicam que a dose de 2mg é mais eficaz que 1mg por permitir efeitos mais confiáveis em um intervalo de quatro horas. Indicações: Glypressin® é indicado para o tratamento de hemorragias de varizes esofágicas. Contra-indicações: Glypressin® é contra-indicado durante a gravidez e em casos de choque séptico. Precauções: O produto deve ser mantido em embalagem original (de no máximo 25°C). Durante o tratamento com Glypressin® a pressão sanguínea, frequência cardíaca e o balanço de fluidos devem ser monitorados cuidadosamente. Especial atenção deve ser dispensada a pacientes com hipertensão e doenças cardíacas. Para evitar necrose local a injeção deve ser realizada estritamente por via intravenosa. Devido a experiências limitadas, cuidados especiais devem ser tomados durante o tratamento de crianças e idosos. Uso durante a gravidez e a lactação: O tratamento com Glypressin® durante a gravidez é proibitivo, pois a terlipressina causa contrações uterinas e o decréscimo do fluxo sanguíneo uterino. Abortos espontâneos e má formação do feto têm sido relatados em estudos com ratos após a administração de Glypressin®. Qualquer informação sobre a transferência de Glypressin® para o leite materno é insuficiente, embora o aleitamento materno seja muito pouco provável em vista da condição médica da paciente. Idade: Em casos de idosos cuidados maiores devem ser tomados. Interrupção abrupta: A interrupção abrupta não tem demonstrado causar maiores conseqüências. Interações medicamentosas: O efeito hipotensivo dos beta-bloqueadores não seletivos sobre a veia porta é incrementado pela terlipressina. A redução da frequência e do rendimento cardíaco causado pelo tratamento pode ser atribuído a uma inibição reflexogênica da atividade cardíaca através do nervo vago como um resultado do aumento da pressão sanguínea. Tratamento concomitante com drogas que são reconhecidamente indutoras de bradicardia (por exemplo: propofol, sufentanil) poderá causar bradicardia severa. Reações adversas: As mais comuns reações adversas para uma dose de 2 mg de Glypressin® são: palidez, aumento da pressão sanguínea, dor abdominal, náusea, diarreia e dor de cabeça causadas pelo efeito vasoconstritor da droga. Efeitos colaterais: O efeito colateral mais comumente relatado é a bradicardia (0,4%). Foram relatados casos isolados de efeitos mais sérios, tais como: necrose local, infarto do miocárdio, falência do ventrículo esquerdo e aflição respiratória. Posologia: Inicialmente uma dose intravenosa por injeção em bolus de 2,0 mg de Glypressin® com o controle da pressão sanguínea e da frequência cardíaca; as subseqüentes injeções de 2,0 mg de Glypressin® devem ser administradas a cada 4 horas. O tratamento é continuado até que o sangramento tenha sido controlado por 24 horas ou por um período máximo de 48 horas. Após a dose inicial, as doses subseqüentes podem ser reduzidas para 1,0 mg de Glypressin® para os pacientes pesando menos que 50 Kg ou, para 1,50 mg para pacientes entre 50 a 75 Kg ou, quando for necessário, devido a reações adversas. O pulso, a pressão sanguínea e o equilíbrio hidro-eletrolítico devem ser freqüentemente controlados durante o tratamento com Glypressin®. Conduta na superdosagem: A dose recomendada (2 mg a cada 4 horas) não deve ser ultrapassada pois poderá causar o aumento de riscos de efeitos colaterais sérios sobre a circulação sistêmica. O aumento da pressão sanguínea em pacientes hipertensos tem sido controlado com 150 mcg de clonidina I.V.(intravenosa). A bradicardia severa pode ser tratada com atropina. Lote, data de fabricação e validade: vide cartucho. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. Reg.M.S.: 1.2876.0006.

Hemorragias agudas de varizes esofágicas...

...a vida por um fio

 **GLYPRESSIN**[®]
terlipressina
O vaso ativo salva-vidas

-  Controle imediato do sangramento.¹²¹
-  Diminuição rápida e significativa da pressão das varizes esofágicas.¹²²
-  Reduz a necessidade de transfusões de sangue.¹²³
-  Rápido controle hemodinâmico.^{120,124,125}



Apresentação:

Caixas com 1 frasco ampola contendo 1 mg de terlipressina e 1 ampola contendo 5 ml de diluente

Modo de usar:

1 ou 2 mg em bolus a cada 4 a 6 horas até o controle total do sangramento em um período máximo de 48 horas.