



**Câmara Técnica de Medicina Baseada em
Evidências**

Avaliação de Tecnologias em Saúde

**Sumário das Evidências e Recomendações sobre o
uso de terlipressina no manejo clínico da
hemorragia digestiva por varizes esofágicas**

Canoas, dezembro de 2009

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

Revisão da Literatura e Proposição da Recomendação

Dra. Michelle Lavinsky (mlavinsky@terra.com.br)

Dra. Mariana Vargas Furtado, Dr. Fernando H. Wolff, Dr. Jonathas Stiff

Consultores Metodológicos

Dr. Luis Eduardo Rohde

Dra. Carísi Anne Polanczyk

Médico Consultor – Gastroenterologia

Dra. Cristina Arruda

Coordenador da CT-MBE

Dr. Alexandre Pagnoncelli (pagnon@terra.com.br)

Cronograma de Elaboração da Avaliação

Outubro -09

Reunião do Colégio de Auditores: escolha do tópico para avaliação e perguntas a serem respondidas.

Outubro-09

Início dos trabalhos de busca e avaliação da literatura.

Análise dos trabalhos encontrados e elaboração do plano inicial de trabalho.

Reunião da Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências para análise da literatura e criação da versão inicial da avaliação.

Elaboração do protocolo inicial da Avaliação.

Novembro-09

Reunião da Câmara Técnica com Médico Especialista e Auditor para apresentação dos resultados e discussão.

Dezembro-09

Revisão do formato final da avaliação: Câmara Técnica, Médico Especialista e Auditor.

Encaminhamento da versão inicial das Recomendações para os Médicos Auditores e Cooperados.

Apresentação do protocolo na reunião do Colégio de Auditores.

Encaminhamento e disponibilização da versão final para os Médicos Auditores e Médicos Cooperados.

MÉTODO DE REVISÃO DA LITERATURA

Estratégia de busca da literatura e resultados

1. Busca de avaliações e recomendações referentes ao uso de Terlipressina para o manejo da hemorragia digestiva aguda por varizes esofágicas, elaboradas por entidades internacionais reconhecidas em avaliação de tecnologias em saúde:
 - National Institute for Clinical Excellence (NICE)
 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
 - National Guideline Clearinghouse (NGC)
2. Busca de revisões sistemáticas e metanálises (PUBMED, Cochrane e Sumsearch).
3. Busca de ensaios clínicos randomizados que não estejam contemplados nas avaliações ou metanálises identificadas anteriormente (PUBMED e Cochrane). Havendo metanálises e ensaios clínicos, apenas estes serão contemplados.
4. Na ausência de ensaios clínicos randomizados, busca e avaliação da melhor evidência disponível: estudos não-randomizados ou não-controlados (PUBMED).
5. Identificação e avaliação de protocolos já realizados por comissões nacionais e dentro das UNIMEDs de cada cidade ou região.

Foram considerados os estudos metodologicamente mais adequados a cada situação. Estudos pequenos já contemplados em revisões sistemáticas ou metanálises não foram posteriormente citados separadamente, a menos que justificado.

Descreve-se sumariamente a situação clínica e a questão a ser respondida, discutem-se os principais achados dos estudos mais relevantes e com base nestes achados seguem-se as recomendações específicas.

Para cada recomendação, será descrito o nível de evidência que suporta a recomendação.

Níveis de Evidência:

A Resultados derivados de múltiplos ensaios clínicos randomizados ou de metanálises ou revisões sistemáticas.

B Resultados derivados de um único ensaio clínico randomizado, pequenos ensaios clínicos de qualidade científica limitada, ou de estudos controlados não-randomizados.

C Recomendações baseadas em séries de casos ou diretrizes baseadas na opinião de especialistas.

1. CONDIÇÃO CLÍNICA: Hemorragia digestiva por varizes esofágicas

Cirrose acomete 3,6 em cada 1000 adultos nos Estados Unidos, sendo responsável por um milhão de dias de trabalho perdidos e 32,000 mortes anualmente. A maior causa de morbidade e mortalidade relacionada a cirrose é o desenvolvimento de hemorragia por varizes esofágicas, uma consequência direta da hipertensão portal ¹.

O sangramento de varizes ocorre em 25 a 40 % dos pacientes com cirrose. Cada episódio de hemorragia ativa de varizes está associado com 30% de mortalidade. Além disso, os sobreviventes de um episódio apresentam um risco de 70% de uma nova hemorragia no primeiro ano após o episódio hemorrágico ².

2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA: Terlipressina

O controle da hemorragia digestiva por varizes esofágicas em cirróticos inclui opções medicamentosas, endoscópicas, cirúrgicas e *shunt* porto-sistêmico intra-hepático transjugular ².

O tratamento medicamentoso inclui drogas como a vasopressina e a somatostatina e seus análogos.

A vasopressina intravenosa age provocando uma constrição direta das arteríolas mesentéricas e reduz o fluxo venoso portal, reduzindo conseqüentemente, a pressão portal. A terlipressina é um análogo sintético da vasopressina que é liberado de forma lenta e sustentada permitindo a sua administração injetável de forma intermitente.

3 RECOMENDAÇÃO SOBRE O USO DE TERLIPRESSINA NO MANEJO DA HEMORRAGIA DIGESTIVA POR VARIZES ESOFÁGICAS

3.1 OBJETIVOS

Revisar as evidências científicas na literatura sobre o benefício associado ao uso de terlipressina no manejo clínico da hemorragia digestiva por varizes esofágicas.

4 RESULTADOS

4.1 Avaliações em tecnologias em saúde e recomendações nacionais e internacionais

- CADTH (Canadá – Governo Federal): não foram localizadas avaliações específicas;
- NICE (NHS - Inglaterra): não foram localizadas avaliações específicas;
- NGC (Estados Unidos): não foram localizadas avaliações específicas;
- Diretrizes nacionais e internacionais: AASLD e EASL

4.2.2 Resultados da busca da literatura: Síntese dos Estudos

<i>Revisões Sistemáticas e Meta-análises</i>			
ESTUDO	MATERIAL E MÉTODOS	DESFECHOS	RESULTADOS
Cochrane Ioannou G, 2002 ³	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Meta-análise; ▪ Estudos incluídos: ECR que comparam terlipressina com: <ul style="list-style-type: none"> - Placebo ou ausência de tratamento; - Tamponamento com balão; - Tratamento endoscópico; - Octreotide; - Somatostatina; - Vasopressina; 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Primário:</u> Mortalidade; ▪ <u>Secundários:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Falha na hemostasia inicial, - Ressangramento, - Procedimentos necessários para sangramentos não controlados ou ressangramentos - Transfusões - Duração da hospitalização. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 20 ECR identificados (n=1609); ▪ <u>Terlipressina vs. Placebo:</u> <u>7 ECR (n=443);</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 5 ECR com alta qualidade metodológica; ▪ Teste de heterogenidade não significativo; ▪ Redução em todas as causas de mortalidade: RR 0,66 (IC 95% 0,49 a 0,88). ▪ Número de pacientes necessários a tratar para evitar 1 morte = 8,3 ▪ Controle do sangramento: favorável a Terlipressina RR 0,72 (IC 95% 0,55 a 0,93). ▪ Diferença não significativa em termos de ressangramento; ▪ <u>Terlipressina vs. Octreotide:</u> <u>3 ECR (n=302)</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 publicados na íntegra e 1 somente o resumo publicado ▪ Ausência de diferença

			<p>significativa em termos de mortalidade (RR 1,02; IC 95% 0,66 a 2,15);</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Falha na hemostasia inicial: favorável ao Octreotide (RR 1,63; IC 95% 1,05 a 2,50); ▪ Ressangramento e necessidade de procedimentos: sem diferença entre os grupos; <p><u>Terlipressina vs. Somatostatina:</u></p> <p><u>3 ECR (n=302);</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 ECR com alta qualidade metodológica; ▪ Sem diferença estatística na mortalidade, falha de hemostasia inicial, taxas de ressangramento e procedimentos necessários para tratamento de hemorragia não controlada ou ressangramento. <p><u>Terlipressina vs. Procedimento Endoscópico: 1 ECR (n=219);</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sem diferença estatística em mortalidade, falha de hemostasia inicial, ressangramento, número de transfusões e duração de hospitalização; <p><u>Terlipressina vs. todos os grupo de comparação:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausência de diferença no número de eventos adversos que causem morte ou interrupção da medicação;
<p><i>Comentário:</i> A ausência de diferença encontrada nas comparações entre Terlipressina e Somatostatina e Terlipressina e Procedimento Endoscópico pode ser atribuída ao pequeno número de pacientes estudados que reduz o poder do estudo.</p>			

<p>D'Amico G, 2003⁴</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Revisão sistemática, meta-análise; ▪ Estudos incluídos: ECR publicados até julho de 2002 comparando: <ul style="list-style-type: none"> - Escleroterapia de urgência vs. drogas vasoativas* para o tratamento de sangramento de varizes em cirróticos; 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Falha no controle do sangramento; ▪ Ressangramento; ▪ Mortalidade; ▪ Transfusões; ▪ Eventos Adversos. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 15 ECR incluídos; ▪ <u>Escleroterapia vs. Terlipressina: 1 ECR (n=219)</u> ▪ Ausência de diferença na falha de controle do sangramento, ressangramento, número de transfusões sanguíneas, mortalidade e eventos adversos.
<p>Drogas Vasoativas = Vasopressina, Terlipressina, Somatostatina e Ocreotide.</p>			
<p>Gross M, 2001⁵</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Delineamento: Meta-análise; ▪ 13 ECR incluídos envolvendo o tratamento de sangramento em atividade de varizes esofágicas; ▪ Fatores em estudo: opções terapêuticas para sangramento de varizes esofágicas em pacientes cirróticos <ul style="list-style-type: none"> - Drogas vasoativas/ vasoconstritoras; - Tratamentos endoscópicos (escleroterapia/ ligadura elástica); 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eficácia: controle do sangramento 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Teste de heterogeneidade não significativo; ▪ Controle do Sangramento: <ul style="list-style-type: none"> - Ligadura Elástica: 91% vs. Vasopressina/Terlipressina: 68,7%; P < 0,002. - Ligadura Elástica: 91% vs. Somatostatina/Octreotide 75,9%; P < 0,02. - Ligadura Elástica 91% vs. Escleroterapia 81,1% (diferença não significativa).

<i>Ensaio Clínico Randomizado</i>			
Abid S, 2009 ⁶	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Delineamento: ECR; ▪ População: Pacientes cirróticos com sangramento de varizes esofágicas (n=324); ▪ Intervenção: Terlipressina (n= 163) vs. Octreotide (n= 161) como adjuvante a ligadura elástica. ▪ Análise por intenção de tratar; 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eficácia: controle do sangramento; ▪ Segurança; ▪ Sobrevida; ▪ Duração de hospitalização; 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grupos comparáveis em todas as características exceto identificação do sangramento ativo na EDA: <ul style="list-style-type: none"> - Terlipressina: 26 (16%) vs. - Octreotide 41 (25,5%); P = 0,034. ▪ Mortalidade: <ul style="list-style-type: none"> - Terlipressina: 9 (5,5%) vs. - Octreotide : 7 (4,3%); P= 0,626. ▪ Controle do sangramento das varizes: <ul style="list-style-type: none"> - Terlipressina: 151 (92,63%) vs. - Octreotide : 154 (95,6%) IC 95% 0,219- 1,492; ▪ Duração de hospitalização: <ul style="list-style-type: none"> - Terlipressina: 108,4 ± 34,81 h vs. - Octreotide : 126,39 ± 47,5 h P< 0,001. ▪ Ausência de efeitos adversos cardiovasculares em ambos os grupos.
<p><i>Comentário:</i> A diferença na duração de hospitalização de algumas horas apesar de estatisticamente significativa não apresenta relevância clínica.</p> <p>EDA = Endoscopia Digestiva Alta IC 95% - Intervalo de confiança de 95%</p>			
Baik SK, 2005 ⁷	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Delineamento: ECR ▪ População: 42 pacientes com história de sangramento por varizes de esôfago; ▪ Intervenção: 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Efeitos hemodinâmicos agudos aferidos por ecografia com Doppler; 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Octreotide: <ul style="list-style-type: none"> - Após 1 minuto: redução significativa do gradiente de pressão venosa hepática e fluxo venoso portal. - Após 5 minutos: ausência de diferença em ambas variáveis em relação a linha de base.

	Octreotide (n = 21) vs. Terlipressina (n=21)		<p>▪ Terlipressina</p> <p>- Após 1 minuto: redução significativa do gradiente de pressão venosa hepática , fluxo venoso portal.</p> <p>- Efeito sustentado em todos os momentos do estudo.</p>
<p>- Terlipressina = 2 mg EV em bolus; - Octreotide = 10 microgramas EV em bolus seguido por infusão contínua de 250 microgramas/hora;</p>			
Villanueva C, 2005 ⁸	<p>▪ Delineamento: ECR</p> <p>▪ População: pacientes com cirrose e sangramento de varizes esofágicas não respondedores a doses usuais de Somatostatina durante os 3 primeiros dias de internação;</p> <p>▪ Intervenção:</p> <p>- Terlipressina (n=22)</p> <p>- Altas doses de Somatostatina</p> <p>- Controle (n=7)</p>	▪ Efeitos hemodinâmicos.	<p>▪ Terlipressina: Redução do gradiente de pressão venosa hepática e da frequência cardíaca, com aumento na pressão arterial (P< 0,01);</p> <p>▪ Somatostatina em altas doses: Redução do gradiente de pressão venosa hepática em menor proporção do que a Terlipressina (15% vs. 10% P=0,05);</p> <p>▪ Redução no gradiente de pressão venosa hepática > 20% em 36% dos casos tratados com Terlipressina vs. 5% com altas doses de Somatostatina (P=0,02).</p>
<p>Altas doses de Somatostatina = 500 microgramas/hora; Terlipressina = 2 mg EV em bolus; Doses usuais de Somatostatina = Dose inicial de 250 microgramas em bolus seguido de infusão contínua de 250 microgramas/ hora.</p>			
Bruha R, 2009 ⁹	<p>▪ Delineamento: ECR</p> <p>▪ População: 25 pacientes com</p>	▪ Eficácia e segurança;	<p>▪ Ressangramento até o 42º dia: Diferença não significativa</p>

	<p>sangramento varizes esofágicas</p> <p>▪ Intervenção:</p> <p>- Grupo A (n=15): Terlipressina nos dias 1-5 e placebo nos dias 6-10 ;</p> <p>- Grupo B (n=10): Terlipressina nos dias 1-10;</p>		<p>- Grupo A: 5/15 vs.</p> <p>- Grupo B: 4/10.</p> <p>▪ Mortalidade por ressangramento:</p> <p>- Grupo A: 2/15 vs.</p> <p>- Grupo B: 1/10.</p> <p>▪ Eventos adversos graves com interrupção do tratamento</p> <p>- Grupo A : isquemia periférica (n=1)</p> <p>- Grupo B: nenhum</p> <p>▪ Eventos adversos não graves:</p> <p>- Grupo A: hipertensão (n=3);</p> <p>- Grupo B: hipertensão, hiponatremia e epiparoxismo (n=3).</p>
--	---	--	--

4.2 Benefícios Esperados : Terlipressina no sangramento de varizes esofágicas

➤ Mortalidade

- Redução significativa da mortalidade quando comparada ao placebo;
 - Baseado em meta-análise³ de estudos de alta qualidade metodológica com teste de heterogeneidade não-significativo;
- Ausência de diferença na mortalidade quando comparado com outras opções terapêuticas;
 - Baseado em meta-análise³ de ECR qualidade metodológica limitada e potencial erro beta (possibilidade de encontrar diferença se aumentar o tamanho da amostra);
- Ausência de diferença na mortalidade quando em associação a ligadura elástica ao procedimento endoscópico comparado ao uso do Octreotide associado ao procedimento endoscópico;
 - Baseado nos resultados de 1 ECR publicado em 2009⁶.
- Ausência de diferença na mortalidade se usado por 5 ou 10 dias .
 - Baseado no resultado de 1 ECR com pequeno número de pacientes⁹.

➤ Controle de Sangramento

- Superior ao placebo no controle do sangramento de varizes esofágicas;
 - Baseado em meta-análise de estudos de alta qualidade metodológica com teste de heterogeneidade não-significativo;
- A ligadura elástica foi o tratamento que apresentou maior controle do sangramento das varizes esofágicas quando comparado ao uso da Terlipressina, Octreotide e Somatostatina isolados;
 - Baseado em resultado de uma meta-análise de 13 ECR.
- Sem diferença significativa no controle do sangramento quando comparada a outros tratamentos disponíveis.
 - Baseado em resultados de meta-análise publicada em 2002³ e 1 ECR comparando o uso da Terlipressina com Octreotide como medida adjuvante ao tratamento endoscópico⁶.

➤ **Eventos adversos**

- Sem diferença na ocorrência de eventos adversos graves;
 - Baseado em resultados de meta-análise publicada em 2002³ e 1 ECR comparando o uso da Terlipressina com Octreotide como medida adjuvante ao tratamento endoscópico⁶.

➤ **Efeitos hemodinâmicos**

- Apresentou efeitos hemodinâmicos favoráveis sustentados quando comparada com Octreotide (1 ECR⁷) e com altas doses de Somatostatina (1 ECR⁸);

5. INTERPRETAÇÃO E RECOMENDAÇÕES

1. **A terlipressina é uma opção para o tratamento clínico de pacientes cirróticos com hemorragia digestiva por varizes esofágicas que demonstrou ser mais eficaz no controle do sangramento e na redução da mortalidade quando comparado ao placebo.**

Recomendação de Grau A

Embasada em meta-análise de ensaios clínicos de alta qualidade metodológica.

2. **Quando comparado com o octreotide, a terlipressina apresentou controle do sangramento, efeito na mortalidade e incidência de efeitos adversos semelhantes. O mesmo ocorreu quando ambas as drogas foram associadas a ligadura elástica endoscópica de varizes esofágicas.**

Recomendação de Grau A

3. **Os efeitos hemodinâmicos favoráveis relacionados ao uso da terlipressina foram maiores e sustentados por mais tempo do que com octreotide ou de altas doses de somatostatina.**

Recomendação de Grau B

Baseado em 2 ensaios clínicos randomizados.

4. **A duração do tratamento variou entre os estudos, de 24 horas até 10 dias. A comparação direta em ECR de 5 ou 10 dias de tratamento não mostrou diferença no controle de sangramento. Sendo assim, está indicado o tratamento com terlipressina por período não superior a 5 dias no caso de tratamento de hemorragia variceal.**

Recomendação de Grau B

Baseada em um único ECR com número limitado de pacientes.

Observação 1: A terlipressina apresenta modo de administração favorável que dispensa infusão contínua, podendo ser administrada endovenosamente de 4/4 horas.

Observação 2: O tratamento clínico com drogas vasoativas deve ser utilizado em associação com o tratamento endoscópico, preferencialmente, com a ligadura elástica.

Referências

1. Aanyal A et al. General principles of the management of variceal hemorrhage. Uptodate on line, 2009. www.uptodateonline.com
2. Aanyal A et al. Treatment of active variceal hemorrhage. Uptodate on line, 2009. www.uptodateonline.com
3. Ioannou George N, Doust Jenny, Rockey Don C. Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, Art. No. CD002147. DOI: 10.1002/14651858.CD002147.pub1
4. D'Amico G, Pietrosi G, Tarantino I. Emergency Sclerotherapy Versus Vasoactive Drugs for Variceal Bleeding in Cirrhosis: A Cochrane Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2003; 124: 1277-1291.
5. Gross M, Schiemann U, Mühlhöfer A et al. Meta-analysis: efficacy of therapeutic regimens in ongoing variceal bleeding. *Endoscopy* 2001;33(9):737-46.
6. Abid S, Jafri W, Hamid S et al. Terlipressin vs. octreotide in bleeding esophageal varices as an adjuvant therapy with endoscopic band ligation: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2009 Mar;104(3):617-23.
7. Baik SK, Jeong PH, Ji SW, et al. Acute hemodynamic effects of octreotide and terlipressin in patients with cirrhosis: a randomized comparison. *Am J Gastroenterol.* 2005 Mar;100(3):631-5.
8. Villanueva C, Planella M, Aracil C et al. Hemodynamic effects of terlipressin and high somatostatin dose during acute variceal bleeding in nonresponders to the usual somatostatin dose. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(3):624-30.
9. Bruha R, Marecek Z, Prochazka V et al. Double-blind randomized multicenter study comparing the efficacy and safety of 10-day to 5-day terlipressin treatment of bleeding esophageal varices. *Hepatogastroenterology* 2009 (90):390-4.

