



**Câmara Técnica de Medicina Baseada em  
Evidências**

**Avaliação de Tecnologias em Saúde**

**Sumário das Evidências e Recomendações sobre o  
uso de terlipressina no manejo síndrome  
hepatorrenal**

**Canoas, março de 2010**

## **Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências**

### Revisão da Literatura e Proposição da Recomendação

Dra. Michelle Lavinsky ([mlavinsky@terra.com.br](mailto:mlavinsky@terra.com.br))

Dra. Mariana Vargas Furtado,

Dr. Fernando H.Wolff, e Dr. Jonathas Stiff

### Consultores Metodológicos

Dr. Luis Eduardo Rohde

Dra. Carísi Anne Polanczyk

### Médico Consultor – Hepatologia

### Coordenador

Dr. Alexandre Pagnoncelli ([pagnon@terra.com.br](mailto:pagnon@terra.com.br) )

## **Cronograma de Elaboração da Avaliação**

### **Janeiro 2010**

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

### **Janeiro 2010**

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.

### **Fevereiro 2010**

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

### **Março 2010**

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 síndrome hepatorenal, 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: Síndrome Hepatorrenal

A síndrome hepatorrenal é uma insuficiência renal aguda funcional associada a quadros avançados de cirrose<sup>1</sup>. Os pacientes apresentam cirrose com ascite e prejuízo na função renal, tendo sido excluída doença renal parenquimatosa e outros fatores que possam ter precipitado a insuficiência renal. A forma de apresentação mais comum é a tipo I, que evoluiu para insuficiência renal terminal em até 2 semanas, enquanto, a tipo II, é insidiosa<sup>2</sup>.

O desenvolvimento da síndrome hepatorrenal está associado a alterações circulatórias observadas nos cirróticos com hipertensão portal, incluindo vasodilatação esplâncnica. Essa vasodilatação resulta em baixa perfusão renal e conseqüente vasoconstrição das artérias renais, o que, por sua vez, piora ainda mais a perfusão renal, mantendo o ciclo de deterioração. O aumento do tônus arterial esplâncnico com drogas vasoconstritoras mais seletivas desta circulação poderia teoricamente reverter a síndrome hepatorrenal<sup>3</sup>.

Para o diagnóstico são necessários os seguintes critérios: doença hepática aguda ou crônica com falência hepática avançada e hipertensão portal; concentração plasmática de creatinina maior de 1,5 mg/dL com aumento progressivo ao longo dos dias a semanas; ausência de qualquer outra causa aparente de doença renal incluindo choque, infecção bacteriana, tratamento com drogas nefrotóxicas, ausência de evidência ecográfica de obstrução ou doença renal parenquimatosa; excreção urinária de células vermelhas menor de 50 células por campo e excreção de proteína menor de 50 mg/dia; ausência de melhora da função renal após expansão com albumina intravenosa (1g/kg de peso por dia até 100g/dia) por no mínimo dois dias após a interrupção dos diuréticos<sup>1</sup>.

A síndrome hepatorrenal tipo I é a forma mais grave. É definida como uma redução de ao menos 50% no *clearance* da creatinina para um valor menor de 20 mL/minuto em menos de duas semanas ou ao menos um aumento de duas vezes na creatinina sérica para um nível maior de 2,5 mg/dL<sup>3</sup>.

A síndrome hepatorrenal tipo II é definida como uma forma menos acentuada de insuficiência renal, sendo caracterizada por ascite resistente a diuréticos e lenta piora da função renal.

Sem tratamento, a síndrome hepatorrenal tipo I tem uma sobrevida média de cerca de 2 semanas, enquanto o tipo II tem sobrevida média de cerca de 6 meses<sup>3</sup>.

## **2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA: Terlipressina**

Estudos não controlados sugerem que a vasopressina pode melhorar a função renal de pacientes com cirrose<sup>3</sup>. Entretanto, o uso da vasopressina foi abandonada devido a efeitos adversos sistêmicos. Posteriormente o uso de análogos da vasopressina, como a terlipressina, tem sido utilizado para o tratamento da síndrome hepatorenal.

A terlipressina é um análogo sintético da vasopressina que age de forma lenta e sustentada após aplicação endovenosa, permitindo a sua administração de forma intermitente. A terlipressina subcutânea, assim como a vasopressina intravenosa, age provocando constrição direta das arteríolas mesentéricas, reduzindo o fluxo venoso portal e a pressão portal, melhorando a perfusão renal.

## **3 RECOMENDAÇÃO SOBRE O USO DE TERLIPRESSINA NO MANEJO DA SÍNDROME HEPATORRENAL**

### **3.1 OBJETIVOS**

Revisar as evidências científicas na literatura sobre o benefício associado ao uso de terlipressina no manejo clínico da síndrome hepatorenal.

## **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: não localizadas.

#### 4.2.2 Resultados da busca da literatura: Síntese dos Estudos

<i>Revisões Sistemáticas e Meta-análises</i>			
ESTUDO	MATERIAL E MÉTODOS	DESEFECHOS	RESULTADOS
Cochrane Glud LL, 2006	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪Meta-análise;</li> <li>▪Estudos incluídos: ECR que usaram terlipressina para o tratamento de síndr. hepatorenal tipo I e II .</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Primário:</u> Mortalidade</li> <li>▪ <u>Secundários:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Creatinina sérica;</li> <li>- Volume de urina;</li> <li>- Tx hepático;</li> <li>- Efeitos adversos.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪3 ECR (n=51): Terlipressina 2x/dia por 2 a 15 dias;</li> <li><b><u>Terlipressina versus Placebo</u></b></li> <li>▪ Terlipressina: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Redução de 34% da mortalidade (terlipressina 20% vs. controle 65%);</li> <li>- Melhora da função renal;</li> <li>- Efeitos adversos: cefaléia, dor abdominal, arritmia cardíaca e hipertensão.</li> </ul> </li> <li>▪ Teste de heterogenidade não significativo.</li> </ul>
<p><i>Comentário:</i> Todos os estudos incluídos na meta-análise envolveram pequeno número de pacientes e apresentaram pobre controle de potenciais vieses, principalmente na alocação dos pacientes. Apenas um dos estudos foi duplo-cego.</p>			
Fabrizi F, 2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪Meta-análise;</li> <li>▪Estudos incluídos: ECR avaliando terlipressina vs. placebo em pacientes com síndrome hepatorenal.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Primário:</u> Reversão da síndrome hepatorenal;</li> <li><u>Secundários:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Efeitos adv. isquêmicos</li> <li>- Sobrevida</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 5 ECR (n=243);</li> <li>▪ Teste de heterogenidade não significativo;</li> <li>▪ Maior probabilidade de reversão da síndrome hepatorenal entre os que usaram terlipressina: OR 8,1; IC 95% 3,5-18,6; P=0,0001.</li> <li>▪ Maior taxa de eventos isquêmicos graves no grupo da terlipressina: OR 2,9; IC 95% 1,1-7,7; P = 0,032.</li> <li>▪ Diferença não significativa no aumento de sobrevida OR 2,1; IC 95% 0,9 -4,5; P=0,07.</li> </ul>

ESTUDO	MATERIAL E MÉTODOS	DESEFECHOS	RESULTADOS
<p>Gluud LL, 2010</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Meta-análise;</li> <li>▪ Objetivo: Avaliar efeito na mortalidade do uso de drogas vasoativas em pacientes síndrome hepatorenal tipo I e II.</li> <li>▪ Estudos incluídos: ECR envolvendo pacientes com síndrome hepatorenal tipo I e II avaliando:               <ol style="list-style-type: none"> <li>1. O uso de droga vasoativa isolada ou com albumina vs. ausência de intervenção ;</li> <li>2. Comparações de diferentes drogas vasoativas ou modos de administração.</li> </ol> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mortalidade por todas as causas;</li> <li>▪ Função renal;</li> <li>▪ Creatinina sérica;</li> <li>▪ Efeitos adversos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 10 ECR incluídos (n=376)</li> <li>- Terlipressina isolada ou com albumina;</li> <li>- Octreotide associado à albumina;</li> <li>- Noradrenalina associada à albumina.</li> </ul> <p><b><u>Drogas vasoativas com ou sem albumina vs. ausência de intervenção ou albumina isolada</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Redução de mortalidade: RR 0,8 (IC 95% 0,7 a 0,96);</li> <li>- Efeito observado em 15 dias: RR 0,6 (IC 95% 0,4 a 0,97).</li> <li>- Ausência de efeito na mortalidade observado em 30, 60, 90 e 180 dias.</li> </ul> <p><b><u>-Análises de subgrupos:</u></b></p> <p>Terlipressina + albumina vs. albumina isolada: redução de mortalidade em síndrome hepatorenal tipo 1: RR 0,8 (IC 95% 0,7 a 0,97)</p> <p><b><u>Efeitos adversos:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Maior risco de eventos adversos cardiovasculares: arritmias cardíacas, infarto, isquemia intestinal ou periférica e hipertensão arterial sistêmica</li> <li>- 14% vs.0%; RR 9,0; (IC 95% 2,1 a 37,8)</li> <li>- Dor abdominal e diarreia: 21% vs. 2%; RR 6,8 IC 95% 0,8 a 59,1)</li> </ul>

Comentário: Nesse estudo, além dos ECR incluídos na meta-análise de 2006 (Hadengue 1998<sup>5</sup>; Solanki 2003<sup>6</sup>, Yang 2001<sup>7</sup>) foram acrescentados outros 5 estudos publicados posteriormente (Martin-Lliahi 2008, Neri et al<sup>9</sup>, Sanyal et al<sup>10</sup>, Alessandria et al<sup>11</sup>,Angeli et al<sup>12</sup>). A duração máxima do tratamento variou de 2 a 19 dias entre os estudos. Há limitações metodológicas em alguns estudos principalmente relacionadas à falta de detalhes sobre a randomização, ausência de cálculo de tamanho de amostra e de cegamento.



## **4.2 Benefícios esperados: Terlipressina no tratamento da síndrome hepatorenal**

### **➤ Mortalidade**

- Redução da mortalidade quando comparada ao placebo;
- Análise de subgrupos demonstrou aumento da sobrevida em curto prazo especificamente entre pacientes com síndrome hepatorenal tipo I.
  - Baseada em meta-análise de estudos com limitações metodológicas<sup>2,3</sup>.

### **➤ Reversão da síndrome hepatorenal**

- Maior probabilidade de reversão da síndrome hepatorenal
  - Baseado em meta-análise de 5 ECR com limitações metodológicas<sup>4</sup>;

### **➤ Eventos adversos**

- Maior risco de eventos adversos cardiovasculares;
- Ausência de diferença na taxa de interrupção de tratamento por efeitos adversos;
  - Baseado em resultados de uma meta-análise de estudos com limitações metodológicas<sup>3</sup>;

## 5. INTERPRETAÇÃO E RECOMENDAÇÕES

- 1. O tratamento com terlipressina em pacientes cirróticos com diagnóstico de síndrome hepatorenal está associado à redução de mortalidade em curto prazo e maior probabilidade de reversão do quadro.**

### **Recomendação de Grau B**

Conclusão baseada em meta-análise de ensaios clínicos randomizados, porém metodologicamente limitados.

- 2. A terlipressina está associada a maior incidência de efeitos adversos cardiovasculares e abdominais quando comparada ao placebo. Entretanto não foi observado maior taxa de interrupção do tratamento devido a esses efeitos adversos.**

### **Recomendação de Grau B**

Conclusão baseada em meta-análise de ensaios clínicos randomizados, porém metodologicamente limitados.

Observações dos revisores:

- 1) Consideramos que como os portadores de cirrose com síndrome hepatorenal são potenciais candidatos ao transplante hepático, o aumento da sobrevida em curto prazo é clinicamente relevante por permitir que o paciente possa alcançar o transplante.
- 2) A dose de terlipressina utilizada foi variada entre os estudos. Protocolos frequentemente utilizados incluem o uso de uma ampola de 1mg por via endovenosa a cada 4 horas. No caso de não resposta, a dose pode ser dobrada e mantida por até 15 dias. O tratamento é suspenso quando a creatinina regride ao nível basal ou a menos de 1,5-2,0mg/dL. A maioria dos estudos prevê o uso concomitante de albumina a terlipressina em dose de 30-40mg/dia.

**Conclusão da recomendação: março/2010**

## Referências

1. Rose BD, Runyon BA. Diagnosis and treatment of hepatorenal syndrome. [www.uptodateonline.com](http://www.uptodateonline.com). Setembro 2009.
2. Gluud Lise Lotte, Kjaer Mette S, Christensen Erik. Terlipressin for hepatorenal syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, Art. No. CD005162. DOI: 10.1002/14651858.CD005162.pub4
3. Gluud Lise Lotte, Kjaer Mette S, Christensen Erik. Systematic Review of Randomized Trials on Vasoconstrictor Drugs for Hepatorenal Syndrome. *Hepatology* 2010;51:576-584.
4. Fabrizi F, Dixit V, Messa P, Martin P. Terlipressin for hepatorenal syndrome: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Artif Organs* 2009;32: 133-140.
5. Hadengue A, Gadano A, Moreau R, Giostra E, Durand F, Valla D. Beneficial effects of the 2-day administration of terlipressin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome. *Journal of Hepatology* 1998;29:565-70.
6. Solanki P, Chawla A, Garg R, Gupta R, Jain M, Sarin SK. Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: a prospective, randomized placebo-controlled clinical trial. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2003;18:152-6.
7. Yang YZ, Dan ZL, Liu NZ, Liu M. [Efficacy of terlipressin in treatment of liver cirrhosis with hepatorenal syndrome]. *Journal of Internal Intensive Medicine* 2001;7:123-5.
8. Martín-Llahí M, Pepin MN, Guevara M et al. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology* 2008;134:1352-1359.
9. Neri S, Pulvirenti D, Malaguarnera M, Cosimo BM, Bertino G, Ignaccolo L, et al. Terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci* 2008;53:830-835.
10. Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, et al. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008;134:1360-1368.
11. Alessandria C, Ottobrelli A, Debernardi-Venon W et al. Noradrenalin vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: a prospective, randomized, unblinded, pilot study. *J Hepatol* 2007;47:499-505.
12. Angeli P, Fasolato S, Cavallin M et al. Terlipressin given as continuous intravenous infusion is the more suitable schedule for the treatment of type 1 hepatorenal syndrome (HRS) in patients with cirrhosis: results of a controlled clinical study. *HEPATOLOGY* 2008;48(Suppl):378A.