

Propranolol na Prevenção do Primeiro Episódio de Sangramento Digestivo por Varizes de Esôfago

Propranolol for the Prevention of First Bleeding Due to Gastroesophageal Varices

Edna Strauss

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; São Paulo, SP, Brasil. E-mail: ednastrauss@gmail.com

O conhecimento da fisiopatologia da hipertensão portal propiciou o desenvolvimento da terapia farmacológica. O propranolol é a droga mais indicada na profilaxia primária da hemorragia digestiva. É igualmente eficaz à escleroterapia. A ligadura elástica de varizes mostrou-se mais eficaz do que o propranolol em casos de pacientes com sinais de alto risco para hemorragia digestiva. Nos respondedores ao propranolol, a queda da pressão portal previne o sangramento e diminui a incidência de ascite, peritonite bacteriana espontânea, síndrome hepatorenal e encefalopatia hepática, melhorando inclusive a sobrevida do paciente.

Palavras-chave: hipertensão portal, propranolol, beta-bloqueadores, profilaxia, tratamento

The knowledge of physiopathology of portal hypertension has enhanced the development of the pharmacological therapy. Propranolol has been the most used drug for primary prophylaxis of digestive hemorrhage. Propranolol is as efficient as the sclerotherapy. Endoscopic variceal ligation has been shown to be more efficient than propranolol in patients with high risk signs for digestive bleeding. In responders to propranolol, the significant drop in portal pressure prevents bleeding and besides that it also diminishes the incidence of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, hepatorenal syndrome and hepatic encephalopathy, improving also the survival of patients.

Key words: portal hypertension, propranolol, beta-blockers, prophylaxis, therapy.

Diferentes condições clínicas: hepáticas, pré-hepáticas e pós-hepáticas podem levar ao desenvolvimento de hipertensão portal, ou seja, aumento de pressão no sistema porta, cuja principal consequência clínica é o surgimento de varizes em tubo digestivo, particularmente no terço inferior do esôfago. A presença de varizes, como achado clínico, já é indicativa de que o gradiente de pressão entre o sistema venoso portal e o sistema venoso sistêmico é igual ou superior a 10mmHg. Quando este gradiente de pressão se eleva para 12mmHg ou mais, ocorre um aumento de pressão dentro dos vasos que se formaram na mucosa gastro-esofágica e eles podem se romper, causando hemorragia digestiva alta, que se expressa por hematêmese e/ou melena. A hipertensão portal provoca ainda uma congestão venosa em mucosa gástrica, que recebeu o nome de “gastropatia da hipertensão portal”, que pode levar a quadros de

sangramentos evidentes ou não, com desenvolvimento de anemia⁽¹¹⁾.

O tratamento da hipertensão portal, assim como em várias outras condições clínicas, tem como base os conhecimentos de sua fisiopatologia. Os primeiros tratamentos conhecidos para a hipertensão portal foram inicialmente cirúrgicos e posteriormente endoscópicos, visando desviar o sangue do sistema porta para a circulação sistêmica ou agir na circulação colateral ligando ou esclerosando as veias. Nestas duas últimas condições e em todos os tipos conhecidos de tratamento endoscópico, os níveis de gradiente pressórico entre os dois sistemas permanecem elevados. As derivações venosas cirúrgicas, que atuam efetivamente na diminuição do gradiente de pressão, retiram ou diminuem o fluxo sanguíneo que vai ao fígado, podendo levar a quadros de encefalopatia hepática⁽¹⁰⁾.

Foram os avanços no conhecimento da fisiopatologia da hipertensão portal que alavancaram as possibilidades de seu tratamento farmacológico. Inicialmente, constatou-se que tanto a resistência intra-hepática como o fluxo sanguíneo – os dois componentes que desencadeiam a síndrome – não eram dependentes apenas de alterações estruturais, como fibrose, trombose e outros elementos fixos e irremovíveis. Substâncias vasoativas diversas modulando a contração e dilatação dos vasos sanguíneos agem tanto sobre a resistência ao fluxo intra-hepático, como podem perpetuar ou atenuar a hipertensão portal agindo sobre a circulação colateral esplâncica e sistêmica, com aumentos ou diminuições de fluxo sanguíneo. Criou-se assim, o conceito de circulação hiperdinâmica, a hipervolemia que se instala em todos os casos de hipertensão portal, mas de forma mais acentuada nos cirróticos, levando não apenas a maiores probabilidades de sangramento digestivo, mas também a várias outras complicações da hipertensão portal como ascite, síndrome hepatorenal, síndrome hepatopulmonar, etc.

Profilaxia com Propranolol

O propranolol é um beta-bloqueador não seletivo conhecido e utilizado há muitos anos pelos cardiologistas, com contra-indicações e efeitos colaterais bem estabelecidos. Há 25 anos, usou-se pela primeira vez esse medicamento, com a intenção de prevenir o surgimento de hemorragia digestiva alta em pacientes cirróticos⁽⁸⁾. Em estudo randomizado e cego comparou-se o uso oral de propranolol em cirróticos com varizes contra placebo em acompanhamento de um ano. Dentre os 74 pacientes incluídos no estudo, houve hemorragia digestiva alta em 50% dos casos no grupo controle e em apenas 10% no grupo tratado com propranolol, o que foi estatisticamente significativo. Vários outros trabalhos se seguiram a este, com resultados variáveis, ou seja, índices de eficácia menos evidentes. Metanálise com 11 estudos prospectivos e randomizados avaliando apenas cirróticos com varizes e uso de propranolol para prevenir o primeiro sangramento digestivo demonstrou de forma definitiva que o tratamento é eficaz⁽⁵⁾.

O propranolol foi testado também na prevenção do surgimento de varizes esofágicas nas fases iniciais da hipertensão portal (profilaxia pré-primária). Nos dois estudos clínicos randomizados comparando o surgimento de varizes com o uso de beta-bloqueadores ou placebo não foi possível demonstrar benefícios da droga. Entretanto, em outros estudos o propranolol mostrou vantagens em evitar a progressão de varizes pequenas⁽⁶⁾. As grandes vantagens da terapia farmacológica na prevenção do primeiro sangramento por hipertensão portal são: fácil acesso e manuseio, segurança da droga e ausência de intervenção endoscópica ou cirúrgica. Mas desvantagens também existem, tais como a necessidade de permanente aderência ao tratamento, as contra-indicações ao uso da droga e a grande porcentagem de não-respondedores.

Outros beta-bloqueadores não seletivos, como o nadolol e o timolol também têm sido utilizados, com a mesma eficácia do propranolol. A vantagem do nadolol é a administração única de 40 a 80mg/dia. No caso do propranolol, de custo bem mais acessível, geralmente disponibilizado na rede pública de saúde, são necessárias duas tomadas diárias e a dose é variável, dependendo de uma queda dos batimentos cardíacos em 25%, com relação aos valores basais. O ideal é que a tomada do pulso seja feita pouco antes da segunda dose diária do medicamento, para constatar se o bloqueio beta foi ou não alcançado. Iniciando-se com 20mg em duas tomadas, as doses devem ser paulatinamente aumentadas (cada dois dias) até atingir a dose de bloqueio. Em grande parte das casuísticas as médias de propranolol costumam estar entre 60mg a 80mg/dia.

Como o efeito vaso-constrictor do propranolol de diminuição de fluxo sanguíneo não é restrito à área esplâncica, eventuais repercussões sistêmicas constituem as principais contra-indicações ao seu uso: doença pulmonar crônica obstrutiva, insuficiência cardíaca, bloqueio de ramo ou bradicardia (<60bpm). Quando a etiologia da cirrose é o alcoolismo crônico, a falta de aderência ao tratamento costuma ser freqüente. A queda do gradiente de pressão venosa, obtido com o uso da medicação precisa ser mantida

continuamente, ou seja, deixar de tomar a medicação expõe o paciente ao risco de sangramento⁽²⁾.

A única forma de controlar a eficiência do uso de beta-bloqueador em abaixar o gradiente de pressão portal é realizando sua medida, através do cateterismo intra-hepático. Diversos estudos têm constatado que são respondedores os pacientes nos quais ocorre uma queda de 20% nesse gradiente, ou naqueles em que o gradiente cai para níveis < 12mmHg. Nos diferentes grupos que realizam estas determinações, a porcentagem de respondedores situa-se entre 35 e 40% dos casos. Isto significa que mais da metade dos pacientes, mesmo em uso de propranolol, não atingiu queda suficiente de gradiente de pressão portal, que impeça a ocorrência de hemorragia digestiva. Este fato levou alguns pesquisadores a procurar outras drogas e/ou associação de drogas.

Recentemente algumas drogas como o Carvedilol, Losartan, Irbesartan foram avaliadas, sendo constatado que diminuem o gradiente de pressão venosa de forma semelhante ao propranolol. Porém, estas drogas propiciam o surgimento de importantes efeitos colaterais sistêmicos, deletérios para pacientes com cirrose⁽³⁾. Dentre as diversas associações testadas, a mais recomendada atualmente é acrescentar o mononitrato de isossorbida, nas doses iniciais de 20mg/dia, que podem ser aumentadas até 60mg/dia. Este vaso-dilatador sistêmico que age diminuindo a resistência intra-hepática, potencializa a ação do propranolol, elevando para pouco mais de 50% o percentual de respondedores⁽⁴⁾. Ele não deve ser usado isoladamente na hipertensão portal, devido à intensa vaso-dilatação sistêmica já existente, mas seus eventuais efeitos deletérios são contrabalançados pela administração simultânea do propranolol, com ação de vaso-constricção.

Embora os estudos e consensos sejam unânimes em afirmar que o padrão terapêutico para prevenir o primeiro sangramento é o uso de beta-bloqueadores não seletivos como o propranolol, esta atitude terapêutica não é adotada sistematicamente. O tratamento endoscópico, certamente eficiente na vigência da hemorragia e muitas vezes indicado também na profilaxia do re-sangramento, competindo com a

terapia farmacológica, vem atualmente avançando para o terreno da profilaxia primária. A escleroterapia endoscópica, entretanto, ainda amplamente utilizada tanto na emergência como no re-sangramento, está contra-indicada para prevenir o primeiro sangramento digestivo. Diversos estudos demonstraram de forma definitiva que seus efeitos colaterais superam seus benefícios. Por outro lado, a ligadura endoscópica das varizes vem ganhando terreno em todas as indicações, inclusive na profilaxia primária. Recentemente, dois estudos controlados comparando ligadura endoscópica com o uso de propranolol, na prevenção do primeiro sangramento, mostraram superioridade da ligadura endoscópica em pacientes com sinais clínico-endoscópicos de alto risco de HDA^(7,9). Importante frisar que estes resultados foram obtidos no grupo específico de pacientes com maiores possibilidades de sangramento, ou seja, varizes grandes, com sinais vermelhos sugestivos de ruptura em breve e/ou com sinais de insuficiência hepática, classificados como Child C. Isto não justifica sua ampla utilização em todos os pacientes com hipertensão portal e varizes de esôfago, que não se enquadram nos critérios de alto risco para sangramento digestivo.

Qual a vantagem da terapia farmacológica no tratamento da hipertensão portal? Diversos trabalhos têm demonstrado que a queda do gradiente de pressão portal, quando obtida, traz efeitos benéficos não apenas em evitar o surgimento de HDA, mas para todas as outras conseqüências clínicas da hipertensão portal. Estudo comparativo de longo prazo entre respondedores e não respondedores ao propranolol para evitar recidiva de sangramento demonstrou que nos respondedores houve menor incidência de sangramento, menor surgimento de ascite, de peritonite bacteriana espontânea, de síndrome hepatorenal e de encefalopatia hepática. Também a sobrevivência dos respondedores foi maior comparada à dos pacientes nos quais não se conseguiu a redução do gradiente de pressão portal⁽¹⁾. Neste ano de 2006, estudo semelhante para avaliar estes mesmos parâmetros quando da profilaxia primária demonstrou eficácia em termos de menor sangramento e ainda redução dos casos de peritonite bacteriana espontânea e bacteremia,

embora não se tenha obtido diferenças significativas quanto a ascite, encefalopatia hepática e sobrevida, provavelmente relacionados à menor gravidade da lesão hepática dos pacientes⁽¹²⁾.

Em conclusão, a terapia farmacológica permanece como a melhor alternativa para o tratamento da hipertensão portal. Idealisticamente, a avaliação da resposta pressórica adequada é necessária para mudança de conduta, como a associação medicamentosa ou encaminhamento dos não respondedores para outros tipos de tratamento.

Referências Bibliográficas

1. Abraldes JG, Tarantino I, Turnes J, Garcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology* 2003;37:902-908.
2. Bosch J, Abraldes JG. Variceal bleeding: pharmacological therapy. *Dig Dis* 2005;23:18-29.
3. Bosch JA, JG. New approaches to the therapy of portal hypertension In: Arroyo VN, M.; Forns, X.; Bataller, R.; Sanchez-Fueyo, A.; Rodes, J., ed. *Update in treatment of Liver Diseases*. Barcelona, 2005:83-91.
4. Bureau C, Peron JM, Alric L, Morales J, Sanchez J, Barange K, Payen JL, Vinel JP. "A La Carte" treatment of portal hypertension: Adapting medical therapy to hemodynamic response for the prevention of bleeding. *Hepatology* 2002;36:1361-1366.
5. D'Amico GP, L, Bosch, J. The treatment of portal hypertension: a metanalytic review. *Hepatology* 1995;22:332-354.
6. Groszmann RG-T, G.; Makuch, RW et al. Multicenter randomized placebo-controlled trial of non-selective beta-blockers in the prevention of the complications of portal hypertension: final results and identification of a predictive factor. *Hepatology* 2003;38:4S1.
7. Jutabha R, Jensen DM, Martin P, Savides T, Han SH, Gornbein J. Randomized study comparing banding and propranolol to prevent initial variceal hemorrhage in cirrhotics with high-risk esophageal varices. *Gastroenterology* 2005;128:870-881.
8. Lebrech D, Poynard T, Hillon P, Benhamou JP. Propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a controlled study. *N Engl J Med* 1981;305:1371-1374.
9. Psilopoulos D, Galanis P, Goulas S, Papanikolaou IS, Elefsiniotis I, Liatsos C, Sparos L, Mavrogiannis C. Endoscopic variceal ligation vs. propranolol for prevention of first variceal bleeding: a randomized controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:1111-1117.
10. Strauss E. Complicações da Hipertensão Portal. *GED Gastroenterol. Endoscop.* 2001;20:S14-15.
11. Strauss ER, MFGS. Hipertensão Portal: Clínica e Tratamento Farmacológico. In: Kalil NAC, J.; Strauss, E., ed. *Fígado e Vias Biliares. Clínica e Cirurgia Volume 1*. 1º ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2001:139-147.
12. Turnes J, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG, Hernandez-Guerra M, Dell'Era A, Bosch J. Pharmacological reduction of portal pressure and long-term risk of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:506-512.