UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
MESTRADO PROFISSIONAL EM GESTÃO DE ORGANIZAÇÕES DE SAÚDE

ALINE ARAÚJO LOPES MORAIS

**Avaliação do impacto econômico e clínico de um protocolo para a utilização
da terlipressina no tratamento da hemorragia digestiva alta varicosa**

RIBEIRÃO PRETO-SÃO PAULO
2019

ALINE ARAÚJO LOPES MORAIS

Avaliação do impacto econômico e clínico de um protocolo para a utilização da terlipressina no tratamento da hemorragia digestiva alta varicosa

Versão corrigida

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Mestrado Profissional em Gestão de Organizações de Saúde, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como um requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Gestão de Organizações de Saúde

Orientador (a): Prof. Dr. Carlos Henrique Miranda

RIBEIRÃO PRETO

2019

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Morais, Aline Araújo Lopes

Avaliação do impacto econômico e clínico de um protocolo para utilização da terlipressina no tratamento da hemorragia digestiva alta varicosa. Ribeirão Preto, 2019.

58 p. : il. ; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Gestão de Organizações de Saúde.

Orientador: Miranda, Carlos Henrique.

1. Cirrose hepática. 2. Terlipressina. 3. Uso racional terlipressina. 4. Economia hospitalar. 5. Protocolo clínico cirrose.

Nome: Moraes, Aline Araújo Lopes

Título: **Avaliação do impacto econômico e clínico de um protocolo para a utilização da terlipressina no tratamento da hemorragia digestiva alta varicosa**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Mestrado Profissional em Gestão de Organizações de Saúde, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como um requisito para obtenção do título de Mestre em Gestão de Organizações de Saúde

Aprovado em: ____/____/____.

Banca examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Esse trabalho é dedicado a **Aidê e José Jair**, meus amados pais que sempre me incentivaram a trilhar caminhos e oportunidades, desde menina. Sem vocês, nada disso teria sido possível.

Vocês são meus exemplos de amor, humildade, paciência e fé.

Aos meus irmãos **Jair e Amilton**, os melhores que eu poderia ter, com toda certeza vocês conseguem ser simultaneamente meu melhor passado, presente e futuro.

Ao meu esposo **Paulo Berttone**, companhia sempre presente e meu incentivador, aquele que abriu mão de muitas atividades pessoais para zelar por mim e pela minha paz interior nas vezes em que pensei em desistir. Ter você ao meu lado como companheiro é sempre incentivo para cultivar coisas boas e espalhar boas sementes ao mundo. Ao meu anjo no céu, que me ensinou em sua curta trajetória o real significado do que é o amor, assim como os que estão por vir e colorirão o significado da maternidade física.

Aos meus sogros **Silvânia e José Leônidas**, que me acolheram em sua família desde o princípio.

Aos meus cunhados **Hevelyn, Wagner, Amanda, Anne e Mariana**, vocês são os irmãos de alma, aqueles que eu escolhi e que me escolheram.

Aos meus lindos sobrinhos **Valentina, Theo e Emanuelle**, vocês adoçam e alegram nossas vidas com tanta esperteza associada à inocência e alegria pueril.

Aos meus avôs **Virgínia, Nelsina, Francisco e Argemiro**, todos in memoriam, mas guardados em minhas melhores lembranças. Tios e primos, tão amados. Uma família como a que tenho o privilégio de pertencer alicerça qualquer dificuldade e reforça todas as alegrias, seja qual for a relevância. Vocês também estão aqui nessas páginas, sempre presentes. Mesmo um céu de distância não é capaz de nos separar. Sou especialmente grata a vocês por trilharem ao meu lado o percurso dessa vida.

Amo vocês imensamente!

AGRADECIMENTOS

Agradeço a **Deus**, onipresente em todos os caminhos trilhados, me conduzindo a cumpri-los com retidão e humildade. Minha vida é consagrada a ti!

A **Universidade de São Paulo**, o sonho almejado por tantos estudantes. Ao me preparar para iniciar a vida acadêmica, me dediquei a ser aluna nessa universidade, porém não obtive sucesso para a graduação. Ainda não era o tempo certo. Quando era criança, caminhávamos por seus bosques, minha mãe, meus irmãos e eu. Ela sempre nos dizia: “Vocês vão estudar aqui!” Mãe sempre sabe o que diz a seus filhos! Primeiro foi o Jair, agora sou eu e o Amilton também tem capacidade para abraçar esse sonho. Então, alguns após a graduação na UNESP e já atuando como profissional há mais de 10 anos, me surgiu a possibilidade de reviver esse sonho e enfim, ser aluna aqui. Sonho sonhado, missão cumprida e tanta gratidão!

Ao **Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto**, local onde atuo desde os primeiros anos de atividade profissional. Antes mesmo de concluir a graduação já tive certeza de que seria nessa instituição que eu iria atuar e aprender todos os dias. Eu estava certa! Às pessoas queridas e atuantes no Hospital das Clínicas, que de várias maneiras me ajudaram durante essa caminhada: **Ivan, Pintyá, Frederica, João Jabur, André Bartholomeu, Matheus Okubo, Cláudia Barbieri e Telma Siansi** obrigada pelas contribuições diretas e indiretas, todas muito necessárias.

À **Unidade de Emergência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto** e amigos que lá tenho. Agradeço imensamente pelo aprendizado profissional e pessoal e também pelo reconhecimento da trajetória por lá, especialmente à Equipe Gestora da Farmácia, da qual fui gestora por quase 04 anos, um privilégio!

Ao professor **Dr. Marcos de Carvalho Borges**, por me incentivar a ingressar nesse programa, me reconhecendo como profissional e como aluna.

Ao professor **Dr. Carlos Henrique Miranda** pela dedicação, amizade, confiança e por entender e apoiar em todas as dificuldades enfrentadas para que esse trabalho fosse construído. Parceria atenta e muito conhecimento compartilhado.

Aos membros da Banca de qualificação, que tanto contribuíram para que o trabalho fosse mais bem estruturado e compartilharam seus conhecimentos de maneira tão assertiva: **Prof. Altacílio A. Nunes, Prof.ª Maria Eulália L.V.Dallora, Prof. Leonardo R. L. Pereira e prof.ªª Andréa Q. Ungari**. Aos mestres que tanto me ensinaram sobre gestão de saúde: **Maria Eulália, Antonio Pazin Filho e Valdes Bollela**. Aos amigos que vieram como fruto

social deste mestrado: **Alex Junior, Francine Victal, Mariana Laurindo, Rodrigo Cerantola, Jullie Giacomini e Luciana Brito.**

Aos amigos, presenças constantes, especialmente **Samy Oliveira** minha amiga irmã que tanto torce por mim.

RESUMO

MORAIS, A. A. L. **Avaliação do impacto econômico e clínico de um protocolo para a utilização da terlipressina no tratamento da hemorragia digestiva alta varicosa.** 2019. 69 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019

Introdução: A terlipressina é o vasoconstrictor esplâncnico de escolha para o tratamento da hemorragia digestiva alta varicosa e apresenta elevado custo financeiro. Atualmente, este medicamento é utilizado em combinação com a endoscopia digestiva. Contudo, não há uma padronização adequada em relação ao ajuste de dose e tempo de utilização neste tratamento combinado.

Método: Estudo observacional, de coorte, realizado em duas etapas, sendo a primeira uma coorte retrospectiva antes da implantação do protocolo e a segunda etapa uma coorte prospectiva, após a implantação de um protocolo clínico para prescrição da terlipressina para o tratamento da hemorragia digestiva alta varicosa. Este protocolo incluía o ajuste da dose da terlipressina baseada no peso ideal estimado pela altura medida do paciente, uma duração de três dias de utilização e redução da dose após ligadura elástica com sucesso. Comparou-se a taxa de falha de controle de sangramento e de ressangramento utilizando-se a definição de Baveno V. Para análise fármaco-econômica considerou-se o preço médio da ampola de R\$265,44.

Resultados: Foram incluídos 73 pacientes na fase antes do protocolo e 107 pacientes na fase após o protocolo. Não foram observadas diferenças significativas em relação às características demográficas, clínicas, laboratoriais e do tipo de tratamento entre os grupos ($p>0,05$). Não foi observada diferença na taxa de falha de controle de sangramento: 22(30%) vs. 29(27%), $p=0,66$ e na taxa de ressangramento: 40 (56%) vs. 58(54%), $p=0,86$. Após o protocolo observou-se redução significativa no número médio de ampolas administradas por paciente (37 ± 28 ampolas vs. 27 ± 19 ampolas, $p=0,005$), levando a uma redução do gasto anual da instituição com esse medicamento (R\$796.316,00 para R\$539.633,00; $p=0,01$).

Conclusões: A utilização deste protocolo para guiar a prescrição de terlipressina apresentou importante impacto na economia de recursos financeiros sem apresentar repercussão clínica no tratamento.

Palavras-chave: cirrose hepática; terlipressina; uso racional terlipressina; economia hospitalar; protocolo clínico cirrose.

ABSTRACT

MORAIS, A. A. L. **Evaluation of the economic and clinical impact of a protocol for the use of terlipressin without treatment of varicose upper gastrointestinal bleeding.** 2019. 69 f. Dissertation (Masters) - Medical School of Ribeirão Preto - University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2019

Introduction: Terlipressin is the splanchnic vasoconstrictor of choice for the treatment of varicose gastrointestinal bleeding and has a high financial cost. Currently, this medication is used in combination with digestive endoscopy. However, there is no adequate standardization regarding dose adjustment and time of use in this combination treatment.

Method: A two-step observational cohort study, the first being a retrospective cohort prior to protocol implementation and the second step a prospective cohort, following the implementation of a clinical protocol for prescribing terlipressin for the treatment of acute varicose bleeding. This protocol included dose adjustment of terlipressin based on the ideal weight estimated by the measured height, three-day duration of use, and dose reduction after successful elastic ligation. The failure rate of bleeding control and rebleeding was compared using the Baveno V definition. For the pharmaco-economic analysis, the average ampoule price was R\$ 265.44.

Results: We included 73 patients in the pre-protocol phase and 107 patients in the post-protocol phase. No significant differences were observed regarding demographic, clinical, laboratory and type of treatment characteristics between groups ($p > 0.05$). No difference in bleeding control failure rate was observed: 22 (30%) vs. 29 (27%), $p = 0.66$ and the rebleeding rate: 40 (56%) vs. 58 (54%), $p = 0.86$. After the protocol, there was a significant reduction in the average number of ampoules administered per patient (37 ± 28 ampoules vs. 27 ± 19 ampoules, $p = 0.005$) with a reduction in institution's annual expenditure with this medication (R\$ 796316, 00 to R\$ 539663, 00; $p = 0.01$).

Conclusions: The use of this protocol to guide the prescription of terlipressin had an important impact on the economy of financial resources without presenting clinical repercussions on treatment.

Keywords: cirrhosis of the liver; terlipressin; varicose digestive hemorrhage; pharmacoeconomics; hospital emergency

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Identificação da etiologia da cirrose hepática	19
Tabela 2 - Ajuste de dose de acordo com o peso predito para a altura medida.....	32
Tabela 3 - Características demográficas, clínicas e laboratoriais de pacientes incluídos no estudo.....	37
Tabela 4 - Comparação dos desfechos clínicos entre os grupos.....	39
Tabela 5 - Comparação de consumo de ampolas e duração do tratamento entre os grupos.....	40

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura molecular terlipressina	21
Figura 2 - Gráfico de linhas mostrando o consumo mensal de frascos-ampolas de TLP consumidos no período de março de 2015 a fevereiro de 2016.	22
Figura 3 - Gráfico de linhas mostrando o consumo mensal de frascos-ampolas de TLP consumidos no período de março de 2016 a fevereiro de 2017.	23
Figura 4 - Gráfico de colunas mostrando o dispêndio financeiro mensal com a aquisição de TLP no período compreendido entre março de 2015 e fevereiro de 2017.	24
Figura 5 - Gráfico de linhas mostrando o consumo mensal de frascos-ampolas no período compreendido entre março de 2017 e fevereiro de 2018.....	59
Figura 6 - Gráfico de linhas mostrando o consumo mensal de frascos-ampolas no período compreendido entre março de 2018 e fevereiro de 2019.....	60
Figura 7 - Gráfico de linhas mostrando o consumo mensal de frascos-ampolas no período compreendido entre 2015 e 2019.	61
Figura 8 – Gráfico circular mostrando a porcentagem de consumo de frascos-ampolas de 2015 a 2019	62
Figura 9 – Custo anual para aquisição do medicamento TLP	63

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAPES	Fundação Coordenação de aperfeiçoamento de pessoal de nível superior
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
DCB	Denominação Comum Brasileira
DCI	Denominação Comum Internacional
DOU	Diário Oficial da União
dp	desvio padrão
EDA	Endoscopia digestiva alta
EDA	endoscopia digestiva alta
EGF-UE	Equipe Gestora da Farmácia da Unidade de Emergência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.
FC	frequência cardíaca
FMRP-USP	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
HCRP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.
HDA	Hemorragia Digestiva Alta
IQR	intervalo interquartil
MP-GOS	Mestrado Profissional em Gestão de Organizações de Saúde da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
MS	Ministério da Saúde
PAD	pressão arterial diastólica
PAS	pressão arterial sistêmica
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais.
TLP	medicamento terlipressina
UE	Unidade de Emergência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

I. INTRODUÇÃO	15
CAPITULO 2- OBJETIVOS.....	26
CAPITULO 3 –ARTIGO	27
RESUMO	27
ABSTRACT	28
INTRODUÇÃO.....	30
MÉTODOS.....	30
RESULTADOS	35
DISCUSSÃO.....	41
REFERÊNCIAS	43
APÊNDICE	45
APÊNDICE A - PROTOCOLO INSTITUCIONAL	45
ANEXO A	65

CAPITULO 1 - APRESENTAÇÃO

Em consonância com os produtos aceitos como produção final no Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP)-Mestrado Profissional em Gestão de Organizações de Saúde (GOS), programa inserido junto à Fundação de Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) na área de Saúde Coletiva, optou-se pela apresentação de um artigo e de um protocolo institucional. A Portaria Normativa nº 07, de 22 de junho de 2009 publicada pelo Diário Oficial da União (DOU), a qual dispõe sobre o mestrado profissional no âmbito da CAPES, prevê esses dois formatos como aceitos para o trabalho de conclusão final do curso.

A justificativa para a opção desses produtos deve-se ao fato de que o GOS pretende contribuir para o desenvolvimento da gestão nas mais diferentes atuações na área da saúde, sendo precursor de modelos de gestão pública e na saúde suplementar e também com atuação na avaliação de tecnologias. Ambos os produtos apresentados a seguir estão alinhados com esse propósito, uma vez que o protocolo adotado tornou-se uma ferramenta para a gestão adequada de recursos financeiros e fomentou o uso racional de um medicamento oneroso, bem como o artigo poderá ser utilizado para replicação da metodologia aplicada para o controle na utilização de terlipressina, ou até mesmo de outros medicamentos, desde que os ajustes necessários sejam alinhados. Antes da apresentação do artigo e do protocolo institucional, fazer-se a uma introdução sobre o tema.

I. INTRODUÇÃO

O manejo adequado de custos na gestão de organizações de saúde é desafiador, dado a situação de recursos finitos e demanda infinita, cada vez mais expressiva tanto quantitativamente quanto qualitativamente. Nos últimos anos, devido a pressão econômica e problemas sócio-políticos, o número de usuários exclusivos do Sistema Único de Saúde (SUS) cresce vertiginosamente.

Segundo Del Nero (1995), a economia da saúde:

[...] tem por objetivo a otimização das ações de saúde, ou seja, o estudo das condições ótimas de distribuição de recursos disponíveis para assegurar à população a melhor assistência à saúde e o melhor estado de saúde possível, tendo em conta meios e recursos limitados.

Ainda sobre economia da saúde, o MS preconiza:

A área da Economia da Saúde (ECOS) é responsável por promover o uso racional e eficiente dos recursos públicos, a partir da construção de uma cultura do uso de informações econômicas para a tomada de decisão em saúde. A área, multiprofissional e interdisciplinar, reúne profissionais da área de saúde (médicos, enfermeiros, fisioterapeutas, cirurgiões dentista, nutricionistas, farmacêuticos) e profissionais da área meio (administrador, economista, contador, estatístico). Tem por objetivo criar as condições para que as ações e serviços de saúde sejam prestados de forma eficiente, equitativa e com qualidade para melhor acesso da população, atendendo aos princípios da universalidade, igualdade e integralidade da atenção à saúde, estabelecidos constitucionalmente para o SUS. (BRASIL, 2019a)

Ao analisarmos as leis, destaca-se a Lei Orgânica da Saúde, Lei nº 8080, de 19 de setembro de 1990, que apresenta na Seção I, artigo 15, inciso V a necessidade de “elaboração de normas técnicas e estabelecimento de padrões de qualidade e parâmetros de custos que caracterizam a assistência à saúde”. A prática de gerenciamento de custos no setor público para o SUS, consta no segundo princípio, na Carta dos Direitos dos Usuários da Saúde, o qual decorre que é um direito do cidadão ter atendimento resolutivo com qualidade, quando necessário, garantindo informações sobre o seu estado de saúde, a qual abrange custos de intervenções que se beneficiou (BRASIL, 2006).

A abordagem sobre custos de saúde, é uma questão de suma importância para otimização de recursos disponíveis e para evidenciar as melhores decisões para o tratamento, as quais são válidas para o setor privado e para o setor público, visando sempre a apuração e validação dos custos (BRASIL, 2013). Desta forma é necessário obter uma visão da instituição de forma sistêmica, a qual deve contemplar custos eventuais, procedimentos, tratamentos, pacotes, recursos e processos, descentralizados da administração central (GONÇALVES; ZAC; AMORIM, 2009).

Segundo Dallora e Forster (2008):

O aumento dos gastos e custos na saúde é acompanhado com preocupação pelos gestores. O conhecimento dos custos é passo fundamental para a gestão dos hospitais, que estão inseridos em um contexto de custos elevados, recursos escassos, pressão por qualidade e bons serviços.

Nos hospitais de ensino, organizações complexas, a gestão dos custos vem assumindo grande importância, pois além de assistência à saúde, têm a importante missão de formação de recursos humanos.

Assim sendo, é destacado o relevante papel que a economia de saúde alcança na área da saúde, pois o desafio eterniza-se na busca de soluções que primam pela eficácia e segurança dos pacientes com eficiência e qualidade nos serviços prestados.

Com o aumento significativo e crescente de demanda, o orçamento hospitalar é cada vez mais restrito. Torna-se necessário adotar algumas medidas norteadoras para que ocorra a racionalização no uso de recursos, mantendo, contudo, os padrões de eficácia, eficiência, qualidade e efetividade. A aplicação de conceitos econômicos pode causar estranheza e até mesmo um suposto antagonismo entre saúde e economia. Conflito esse que desaparece quando uma análise pormenorizada ocorre e nela podemos verificar que ao esforçar-se para que as ações sejam cada vez mais efetivas, consegue-se realizar mais atendimentos utilizando-se dos mesmos quantitativos de recursos financeiros. Portanto, torna-se imprescindível que esse recurso seja gerido de maneira correta, privilegiando o uso racional de medicamentos promovido por meio de análises farmacoeconômicas, adoção de protocolos efetivos, atuação nas equipes multidisciplinares e atuação de farmacêuticos clínicos.

Ainda segundo Dallora e Forster (2008):

O gerenciamento adequado de materiais e medicamentos, desde o planejamento até o consumo pelos pacientes é aspecto importante dos custos hospitalares. Em geral, investimentos em estoques são elevados e constituem parte significativa dos custos hospitalares e por isso é de grande importância seu planejamento e manuseio.

Neste aspecto, o uso de protocolos de atenção com padrões que fornecem guias de tratamento clínico e indicam os recursos essenciais necessários para desenvolvimento das ações, constitui-se em ferramenta útil de gestão que se traduz em parâmetros de referência, permitindo reduzir a diversidade de produtos e a reserva dos depósitos, contribuindo, deste modo, para redução de custos.

Segundo a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais publicada pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2013),

Os medicamentos são a intervenção terapêutica mais utilizada e constituem uma tecnologia que exerce alto impacto sobre os gastos em saúde. Portanto, é fundamental ao Sistema Único de Saúde (SUS) que o processo de sua incorporação esteja baseado em critérios que possibilitem à população o acesso a medicamentos mais seguros, eficazes e custo-efetivos, para atendimento aos principais problemas de saúde dos cidadãos brasileiros.

Para tanto, o MS preconiza a utilização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (BRASIL, 2019b), que é um instrumento técnico-científico relevante para oferta, prescrição e dispensação de medicamentos nos serviços do SUS. A RENAME reforça o acesso aos medicamentos essenciais, eixo norteador da Política de Medicamentos e de Assistência Farmacêutica.

Sobre políticas nacionais para uso de medicamentos, também convém ressaltar a importância da Lei nº 9787, de 10 de fevereiro de 1999, que estabelece o medicamento genérico (BRASIL, 1999). O medicamento genérico é definido como: “medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela DCB ou, na sua ausência, pela DCI;”. Com isso, muitos medicamentos com elevados custos para aquisição passaram desde então a ser mais economicamente acessíveis. Dessa maneira, o mercado farmacêutico brasileiro passou a comercializar um número maior de apresentações farmacêuticas, possibilitando tratamentos eficazes e seguros com menores custos.

A respeito de terlipressina, esse medicamento não é contemplado pela RENAME. Também não apresenta medicamentos genéricos no mercado brasileiro, sendo comercializado por apenas um laboratório, que comercializa o medicamento de referência. Quando comparada com outros medicamentos pertencentes à essa classe, o medicamento TLP é considerado como primeira escolha para o tratamento da hemorragia digestiva de etiologia varicosa. Dado esse histórico e a análise da curva ABC dos medicamentos mais consumidos na UE, TLP foi selecionado como sendo um medicamento passível a adoção de protocolo clínico de dispensação e utilização, pois representava um dos 10 maiores custos institucionais.

A doença hepática crônica, também conhecida como cirrose hepática é caracterizada pela fibrose e pela formação de nódulos no tecido hepático comprometendo a função deste órgão e levando a um quadro de hipertensão do sistema venoso portal.

Em nossa população o etilismo crônico, as infecções virais pelos vírus das hepatites tipos B e C são as principais etiologias da cirrose hepática. Outras causas mais raras são: lesão hepática induzida pela utilização de medicamentos, colangite, hepatite autoimune, esteato-hepatite não alcoólica, colangite esclerosante, cirrose biliar primária, hemocromatose e Doença de Wilson.

O decorrer da doença faz com que as células hepáticas sejam progressivamente substituídas por tecido de cicatrização, o que acarreta em prejuízos das funções normais, como a produção de bile, manutenção dos níveis adequados de glicemia, produção de proteínas, metabolização de colesterol, álcool e alguns medicamentos, entre outros efeitos.

Tabela 1 - Identificação da etiologia da cirrose hepática
ETIOLOGIAS MAIS COMUNS NA CIRROSE HEPÁTICA NO ADULTO

<p><u>VIRAL</u></p> <p>Hepatite B</p> <p>Hepatite C</p> <p>Hepatite D</p>	<p><u>AUTOIMUNE</u></p> <p>Hepatite autoimune</p> <p>Colangite esclerosante primária</p> <p>Colangite biliar primária</p> <p>Síndromes de sobreposição</p>
<p><u>ÁLCOOL</u></p>	<p><u>OBSTRUÇÃO BILIAR</u></p> <p>Cirrose biliar primária</p>
<p><u>METABÓLICA</u></p> <p>Esteatohepatite não-alcóolica</p> <p>hemocromatose</p> <p>Doença de wilson</p> <p>Déficit de α1-antitripsina</p>	<p><u>VASCULAR</u></p> <p>Síndrome de Budd-Chiari</p> <p>Fibrose cardíaca</p>

Fonte: REIS, J. et al. (2018).

A prevalência da doença é maior em indivíduos do sexo masculino, com idade acima de 45 anos. O uso abusivo de álcool é um dos principais fatores relacionados com o crescimento do número destes doentes. Os pacientes com cirrose hepática podem apresentar inúmeras complicações clínicas que levam a necessidade de internação e dispensam cuidados hospitalares de alto custo como: transfusões sanguíneas, infusão de medicamento pertencente ao Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF): uso de albumina, procedimentos endoscópicos, uso de medicamentos vasoconstritores esplâncnicos, como TLP, internação em UTI, dentre outros.

Geralmente devido à complexidade desses pacientes, eles são transferidos para um hospital terciário dentro do sistema de hierarquização proposto pelo SUS e acabam representando altos custos hospitalares para estas instituições. A hemorragia digestiva alta secundária a varizes de esôfago decorrentes da hipertensão portal é uma das complicações mais frequentes. O tratamento desse paciente é feito com o uso dos vasoconstritores esplâncnicos, como terlipressina e octreotida, com o objetivo de reduzir a hipertensão portal associado ao tratamento endoscópico de ligadura elástica ou esclerose de varizes esofagianas.

TLP é o vasoconstritor esplâncnico que mostra o melhor desempenho hemodinâmico e segurança para utilização neste cenário. É um hormônio antidiurético análogo da

vasopressina, que pode ser utilizado por administração parenteral intermitente, geralmente no intervalo de quatro em quatro horas. O metabolismo de TLP é quase completo e se dá por endo e exo-peptidades do fígado e dos rins, pois apenas 1% de TLP injetada pode ser encontrada na urina. Quanto à meia-vida biológica, a semi-vida plasmática de distribuição da terlipressina é de nove minutos, enquanto que a semi-vida de eliminação é de 55 minutos.

A presença do medicamento no sangue é detectável 30 minutos após a aplicação intravenosa da solução reconstituída e o pico de atividade ocorre no intervalo de 60 a 120 minutos após a aplicação. O benefício de TLP é restrito aos casos de hemorragia digestiva alta secundária a varizes de esôfagos, porém muitas vezes ela é utilizada indiscriminadamente em todo tipo de hemorragia digestiva.

A dose de TLP deve ser guiada pelo peso do paciente, com, por exemplo, pacientes com menos de 60 Kg têm a dose recomendada de 1 mg de 04 em 04 horas; já no paciente com peso situado entre 60 e 70 kg, a dose é 1,5 mg de 4 em 4 horas e nos pacientes acima de 70 Kg, a dose é 2 mg de 04 em 04 horas, porém muitas vezes acaba-se administrando a dose máxima, sem a correção necessária para o peso do paciente. Além disso, não há uma orientação do fabricante se devemos utilizar o peso real ou o peso ideal, visto que é comum a presença de ascites volumosas e edema de membros inferiores.

Figura 1 - Estrutura molecular terlipressina

Fonte: Índice Toda a Saúde (2019)

Soma-se se a isto que a utilização deste medicamento é benéfica nos três primeiros dias, porém muitas vezes a duração deste tratamento é estendida desnecessariamente por mais dias. A utilização de TLP esbarra no seu custo elevado. A média mensal de utilização de TLP na UE é de 235 frascos-ampolas, com custo médio mensal de R\$ 53.107,93, considerando o período de janeiro de 2013 a agosto de 2016. De acordo com análise do custo operacional da EGF-UE TLP está entre os três medicamentos mais dispendiosos.

Os gráficos abaixo apresentados demonstram a utilização deste medicamento nos últimos anos, bem como os custos envolvidos antes da aplicação do protocolo.

Podemos observar no gráfico 1, que reflete o consumo do medicamento dois anos antes da aplicação do protocolo que havia variação no consumo mensal do medicamento. O consumo máximo observado no período foram 466 frascos-ampolas do medicamento, que ocorreu em junho de 2015.

Figura 2 - Gráfico de linhas mostrando o consumo mensal de frascos-ampolas de TLP consumidos no período de março de 2015 a fevereiro de 2016

Fonte: dados extraídos do sistema eletrônico HCFMRP-USP- Programa Gestão de Materiais.

Figura 3 - Gráfico de linhas mostrando o consumo mensal de frascos-ampolas de TLP consumidos no período de março de 2016 a fevereiro de 2017

Fonte: dados extraídos do sistema eletrônico HCFMRP-USP- Programa Gestão de Materiais.

Em 2016, ainda sem a implantação do protocolo, o consumo de TLP também era variável. No entanto, as variações eram menores e o consumo máximo foi observado em abril de 2016, quando foram consumidos 447 frascos-ampolas.

Figura 4 - Gráfico de colunas mostrando o dispêndio financeiro mensal com a aquisição de TLP no período compreendido entre março de 2015 e fevereiro de 2017

Fonte: dados extraídos do sistema eletrônico HCFMRP-USP- Programa Gestão de Materiais.

A hipótese desse estudo é que por meio da utilização de um formulário padronizado baseado em protocolo clínico estabelecido na instituição para controle da liberação do início do tratamento com TLP, assim como uma definição estabelecida da dose ajustada para o peso ideal e do tempo de administração poder-se-ia obter uma redução no consumo deste insumo com repercussão financeira para instituição e sem comprometimento do tratamento clínico desses pacientes. Portanto, pretende-se compreender melhor o perfil de utilização deste medicamento destinado ao atendimento ao paciente cirrótico para que as ações sejam mais efetivas, objetivando terapias racionalizadas, efetivas e com custo-benefício adequado. A implantação do formulário, servindo como ferramenta de gestão clínica, pretende orientar o levantamento dos dados necessários para observação da melhor utilização terapêutica dos medicamentos disponíveis. Fornecer informações mais precisas acerca do perfil de utilização dos medicamentos, a porcentagem de tratamentos adequados, o perfil de pacientes atendidos no serviço e a previsão de consumo mais fidedigna, o que auxilia na gestão da assistência

farmacêutica na provisão de recursos financeiros, a fim de evitar o desabastecimento de medicamentos, bem como o uso irracional dos medicamentos disponibilizados.

CAPITULO 2- OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

Implantar protocolo que auxilia na padronização da utilização do medicamento terlipressina para o tratamento da hemorragia digestiva varicosa através de uma ficha de preenchimento obrigatório contemplando um protocolo clínico estabelecido para a dispensação deste medicamento.

Avaliar se a utilização de um formulário de controle para dispensação de TLP apresenta impacto na redução do consumo no número de ampolas de TLP/número de pacientes tratados.

Estimar a redução de custos hospitalares baseada no consumo de TLP após a implantação do formulário padronizado em relação à tendência histórica do consumo de TLP.

Avaliar as taxas de falha de controle do sangramento e ressangramento decorrentes da hemorragia digestiva varicosa aguda antes e após a implantação do protocolo institucional.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Comparar o consumo de frascos-ampolas de medicamento terlipressina antes e depois da implantação do protocolo.

Comparar os custos com a aquisição do medicamento terlipressina antes e depois da implantação do protocolo.

Comparar os desfechos clínicos dos pacientes com hemorragia digestiva alta que utilizaram o medicamento terlipressina antes e depois da implantação do protocolo.

Verificar se a utilização desse protocolo permitiu que ocorresse economia de recursos financeiros sem prejuízo nos desfechos clínicos apresentados pelos pacientes.

CAPITULO 3 –ARTIGO

Avaliação do impacto econômico e clínico de um protocolo para utilização da terlipressina para o tratamento da hemorragia digestiva alta varicosa

Evaluation of the economic and clinical impact of a protocol for the use of terlipressin for the treatment of varicose upper gastrointestinal bleeding

Aline Araújo Lopes Moraes¹, Carlos Henrique Miranda²

¹ Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Programa de Pós-Graduação em Gestão de Organizações de Saúde. Ribeirão Preto - SP, Brasil.

² Docente da Divisão de Emergências Clínicas do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Autor correspondente: Aline Araújo Lopes Moraes
Central Logística-Departamento de Apoio Administrativo
Unidade Campus – HC-FMRP-USP
Campus Universitário
CEP: 14048-900 Ribeirão Preto-SP
Telefone: (16) 3602-2003
Email: alinemorais@hcrp.usp.br

RESUMO

Introdução: A terlipressina é o vasoconstrictor esplâncnico de escolha para o tratamento da hemorragia digestiva alta varicosa e apresenta elevado custo financeiro. Atualmente, este medicamento é utilizado em combinação com a endoscopia digestiva. Contudo, não há uma padronização adequada em relação ao ajuste de dose e tempo de utilização neste tratamento combinado.

Método: Estudo observacional, de coorte, realizado em duas etapas, sendo a primeira uma coorte retrospectiva antes da implantação do protocolo e a segunda etapa uma coorte prospectiva, após a implantação de um protocolo clínico para prescrição da terlipressina para o tratamento da hemorragia digestiva alta varicosa. Este protocolo incluía o ajuste da dose da terlipressina baseada no peso ideal estimado pela altura medida, uma duração de três dias de utilização e redução da dose após ligadura elástica com sucesso. Comparou-se a taxa de falha

de controle de sangramento e de ressangramento utilizando-se a definição de Baveno V. Para análise fármaco-econômica considerou-se o preço médio da ampola de R\$265,44

Resultados: Foram incluídos 73 pacientes na fase antes do protocolo e 107 pacientes na fase após o protocolo. Não foram observadas diferenças significativas em relação às características demográficas, clínicas, laboratoriais e do tipo de tratamento entre os grupos ($p>0,05$). Não foi observada diferença na taxa de falha de controle de sangramento: 22(30%) vs. 29(27%), $p=0,66$ e na taxa de ressangramento: 40 (56%) vs. 58(54%), $p=0,86$. Após o protocolo observou-se redução significativa no número médio de ampolas administradas por paciente (37 ± 28 ampolas vs. 27 ± 19 ampolas, $p=0,005$) levando a uma redução do gasto anual da instituição com esse medicamento (R\$796.316,00 para R\$539.633,00; $p=0,01$).

Conclusões: A utilização deste protocolo para guiar a prescrição de terlipressina apresentou importante impacto na economia de recursos financeiros sem apresentar repercussão clínica no tratamento.

Palavras-chave: cirrose hepática; terlipressina; hemorragia digestiva varicosa; farmacoeconomia; urgência hospitalar

ABSTRACT

Introduction: Terlipressin is the splanchnic vasoconstrictor of choice for the treatment of varicose upper gastrointestinal bleeding and has a high financial cost. Currently, this medication is used in combination with digestive endoscopy. However, there is no adequate standardization regarding dose adjustment and time of use in this combination treatment.

Method: A two-step observational cohort study, the first being a retrospective cohort prior to protocol implementation and the second step a prospective cohort, following the implementation of a clinical protocol for prescribing terlipressin for the treatment of varicose gastrointestinal bleeding. This protocol included dose adjustment of terlipressin based on the ideal weight estimated by the measured height, three-day duration of use, and dose reduction after successful elastic ligation. The failure rate of bleeding control and rebleeding was compared using the Baveno V definition. For the pharmaco-economic analysis, the average ampoule price was R\$ 265.44.

Results: We included 73 patients in the pre-protocol phase and 107 patients in the post-protocol phase. No significant differences were observed regarding demographic, clinical, laboratory and type of treatment characteristics between groups ($p > 0.05$). No difference in bleeding control failure rate was observed: 22 (30%) vs. 29 (27%), $p = 0.66$ and the rebleeding rate: 40 (56%) vs. 58 (54%), $p = 0.86$. After the protocol, there was a significant reduction in the average number of ampoules administered per patient (37 ± 28 ampoules vs. 27 ± 19 ampoules, $p = 0.005$) with a reduction in institution's annual expenditure with this medication (R\$ 796316, 00 to R \$ 539663, 00; $p = 0.01$.)

Conclusions: The use of this protocol to guide the prescription of terlipressin had an important impact on the economy of financial resources without presenting clinical repercussions on treatment.

Keywords: cirrhosis of the liver; terlipressin; varicose digestive hemorrhage; pharmacoeconomics; hospital emergency

INTRODUÇÃO

A terlipressina é um potente vasoconstrictor esplâncnico, sendo utilizada no tratamento da hemorragia digestiva aguda varicosa. Estudos clínicos mostraram redução da mortalidade com a utilização deste medicamento no tratamento desta entidade. Mesmo com o desenvolvimento do tratamento endoscópico através da ligadura elástica, este medicamento continua sendo extremamente utilizado. A sua dose deve ser ajustada de acordo com o peso do paciente, contudo, não há orientação se este ajuste deve ser feito levando em consideração o peso real ou ideal do paciente e muitas vezes é utilizado o peso real, mesmo na presença de ascites volumosas e anasarca. Além disso, não há uma padronização bem definida do tempo de utilização da terlipressina principalmente no contexto atual onde praticamente todos os pacientes realizam o procedimento endoscópico. O frasco-ampola deste medicamento pode ser fracionado e armazenado para administração subsequente, contudo observamos que na maioria das vezes este fato não era considerado pela equipe de enfermagem. Este medicamento não é isento de efeitos colaterais e a utilização de overdoses pode ter implicações para a segurança do paciente, assim como uma elevação do custo do tratamento levando em consideração o preço elevado desse medicamento.

O objetivo desta investigação foi avaliar o impacto econômico e clínico da utilização de um protocolo de prescrição da terlipressina baseado no ajuste da dose para o peso ideal, limitação do período de utilização por três dias e redução da dose após o procedimento endoscópico bem-sucedido.

MÉTODOS

Estudo observacional, unicêntrico, de coorte, sendo uma primeira etapa retrospectiva através da análise do consumo de terlipressina e dos desfechos clínicos antes da implantação do protocolo de utilização da terlipressina e uma segunda etapa prospectiva analisando os mesmos eventos após a implantação de um protocolo clínico para a prescrição da terlipressina nos pacientes hospitalizados com diagnóstico de hemorragia digestiva alta varicosa no departamento de emergência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Esta investigação foi aprovada no Comitê de Ética em Pesquisa desta instituição sob o parecer Processo HCRP Nº 3675/2017.

I. Pacientes

Foram incluídos no estudo os pacientes hospitalizados que utilizaram terlipressina para o tratamento de hemorragia digestiva aguda varicosa no departamento de emergência de nosso hospital. A primeira etapa constitui-se da coorte retrospectiva onde foi analisada a série histórica dos pacientes admitidos no período de 01 de março de 2015 a 01 de março de 2016, antes da implantação do protocolo, onde a prescrição da terlipressina era realizada de acordo com a preferência de cada médico. A segunda etapa constitui-se na coorte prospectiva dos pacientes admitidos no período de 01 de março de 2017 a 01 de março de 2018 onde a prescrição da terlipressina foi baseada em um protocolo institucional. Optou-se por deixar um período de um ano separando as duas coortes. Os pacientes que utilizaram terlipressina por outras indicações clínicas além da hemorragia digestiva alta varicosa, como, por exemplo, na síndrome hepatorenal foram excluídos. Os dados demográficos, clínicos e laboratoriais foram adquiridos através de revisão dos prontuários médicos.

II. Protocolo de prescrição de terlipressina

Conforme evidência científica, o uso de terlipressina foi restrito a pacientes com síndrome de hipertensão portal. A dose da terlipressina foi ajustada de acordo com o peso ideal estimado pela altura do paciente. A altura do paciente foi medida com fita métrica inelástica da base dos pés até o topo da cabeça. Para definição da dose indicada para o paciente utilizou-se da tabela que segue:

Tabela 2 - Ajuste de dose de acordo com o peso predito para a altura medida

GÊNERO MASCULINO											
Altura (cm)	150	155	160	165	170	175	180	185	190	195	200
Peso predito (Kg)	48	52	57	62	66	71	75	80	84	89	93
GÊNERO FEMININO											
Altura (cm)	140	145	150	155	160	165	170	175	180	185	190
Peso predito (Kg)	34	39	43	48	52	57	62	66	71	75	80

Fonte: Aline Araújo Lopes Moraes e Carlos Henrique Miranda.

A dose foi ajustada de acordo com o peso predito: pacientes com menos de 50 Kg têm a dose recomendada de 1 mg de quatro em quatro horas; já no paciente com peso situado entre 52 e 66 Kg, a dose foi de 1,5 mg de quatro em quatro horas e nos pacientes acima de 70 Kg, a dose foi de 2 mg de quatro em quatro horas, conforme recomendação do fabricante.

No serviço onde ocorreu o estudo é realizado o tratamento combinado de terlipressina associado à endoscopia e ligadura elástica, que é uma prática muito comum em vários outros serviços. A endoscopia era solicitada assim que o paciente apresentasse condições de estabilidade hemodinâmica para realização da mesma e era preconizado que este procedimento fosse realizado nas primeiras 24 horas da admissão. Este protocolo recomendava a redução da dose da terlipressina para 1 mg 4/4 horas após a realização do procedimento de ligadura elástica com sucesso para aqueles pacientes que estavam utilizando dose superior a esta anteriormente ao procedimento.

O protocolo liberava a utilização da terlipressina por três dias consecutivos. A extensão deste período somente era liberada em três situações: ressangramento, impossibilidade de realização de endoscopia, insucesso na ligadura elástica. Para a dispensação do medicamento pela farmácia era obrigatório o preenchimento de uma ficha de utilização da terlipressina que continha todas as recomendações relatadas acima e deveria ser assinada pelo médico prescritor. As enfermeiras dos setores foram treinadas para realização do fracionamento das ampolas conforme orientação do fornecedor em relação a estabilidade: após a reconstituição do pó liofilizado com o diluente próprio, o medicamento terlipressina

apresenta estabilidade por 24 horas em temperatura refrigerada ou por 12 horas em temperatura ambiente.

III. Desfechos analisados

A análise dos desfechos clínicos constitui-se de um estudo observacional do tipo coorte retrospectiva (primeira fase) e prospectiva (segunda fase).

Os desfechos clínicos de falha de controle de sangramento e ressangramento utilizando-se dos critérios de Baveno V foram avaliados. A falha de controle do sangramento foi definida como no período até cinco dias do início do sangramento a ocorrência de um dos seguintes eventos: hematêmese franca ou aspiração de sonda nasogástrica com presença de sangue fresco após duas horas do começo do tratamento medicamentoso ou endoscopia terapêutica; desenvolvimento de choque hipovolêmico, queda da hemoglobina > 3 g/dL em um período de 24 horas (se nenhuma transfusão sanguínea fosse realizada). Para definição de ressangramento considerou-se qualquer episódio de melena ou hematêmese após cinco dias do evento índice que necessitasse de admissão hospitalar, transfusão sanguínea, queda da hemoglobina > 3 g/dl ou morte no período de até seis semanas.

IV. Análise econômica

Trata-se de análise econômica de um estudo observacional transversal do tipo custo-minimização, antes e depois de implantação de protocolo clínico.

Para fins de cálculo de dispêndios financeiros com a aquisição de terlipressina foi considerado o preço médio por ampola obtido através do Programa de Gestão de Materiais próprio do hospital na data de três de setembro de 2019 que apresentou o valor de R\$ 265.44. Portanto, todos os cálculos financeiros utilizaram esse único valor, com o objetivo de que as variações de preço no mercado não interferissem nos resultados.

V. Análise estatística

Para a determinação do tamanho amostral utilizou-se o ART-Analysis of Resources for Trials (BABIKER; ROYSTON; BARTHEL, 2016) considerando desfechos binários em um estudo de não-inferioridade. Considerando-se uma proporção de 30% para taxa de não

controle de sangramento em 5 dias, uma margem de não-inferioridade de 20%, em um nível de significância de 0,05, um poder de 80% e uma razão de alocação de 1:1 foi estimada uma amostra total de 164 pacientes em um número esperado de 50 eventos.

As variáveis categóricas foram expressas em frequência e porcentagem. Para avaliação se as variáveis apresentavam distribuição normal foram expressas em mediana e intervalo interquartil (IQR). Para comparação entre duas ou mais variáveis categóricas, foi utilizado o teste de qui-quadrado. Para comparação entre duas variáveis contínuas em distribuição normal foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Considerando-se como significativo um p-valor bicaudal $<0,05$. Utilizou-se o software estatístico Stata 13.1 (College Station, TX, USA).

RESULTADOS

Foram incluídos 73 pacientes na coorte retrospectiva antes do protocolo e 107 pacientes na coorte prospectiva após a implantação do protocolo. Não foram observadas diferenças em relação às características demográficas como idade (57 ± 11 anos vs. 57 ± 1 ano, $p=0,93$) e predomínio do sexo masculino em ambos os grupos (78% vs. 77%, $p=0,82$). Não houve diferença em relação às principais etiologias entre os dois grupos com predomínio da etiologia alcoólica em ambos (67% vs. 71%, $p=0,30$). A presença de etilismo ativo foi semelhante entre os dois grupos (41% vs. 39%, $p=0,80$). A apresentação clínica também foi semelhante entre os dois grupos: melena (62% vs. 60%, $p=0,80$), hematêmese (64% vs. 61%, $p=0,62$), choque circulatório (8% vs. 5%, $p=0,33$), ascite (48% vs. 56%, $p=0,28$) e encefalopatia hepática (26% vs. 22%, $p=0,58$). A pontuação da classificação de Child-Pugh foi semelhante entre os grupos: 8 (7-10) vs. 9 (7-11), $p=0,49$. Também não foram observadas diferenças nos principais exames laboratoriais entre os grupos. Em relação ao tratamento deste episódio de sangramento observou-se que a maioria dos pacientes recebeu omeprazol (97% vs. 98%, $p=0,72$) e antibióticos (90% vs. 92%, $p=0,61$) e em proporção semelhante entre os grupos. A endoscopia digestiva também foi realizada na maioria dos pacientes (92% vs. 94%, $p=0,50$) e a ligadura elástica foi realizada em proporção semelhante entre os grupos (55% vs. 49%, $p=0,93$). As características demográficas, clínicas, laboratoriais e relacionadas ao tratamento são mostradas na Tabela 3.

Os desfechos clínicos encontrados em cada grupo analisado são mostrados na Tabela 4. A taxa de falha de controle do sangramento foi semelhante entre os dois grupos: 22 (30%) vs. 29 (27%), $p=0,66$. A taxa de ressangramento também foi semelhante entre os dois grupos analisados: 40 (56%) vs. 58 (54%), $p=0,86$. A análise mais detalhada de cada item constituinte da definição de falha de controle do sangramento e ressangramento pode ser observada na tabela 4. Apesar de não ser o objetivo deste estudo, a taxa de mortalidade precoce (até cinco dias) foi semelhante entre os dois grupos: 06(08%) vs. 11(10%), $p=0,64$, porém a mortalidade tardia foi superior no grupo após a implantação do protocolo: 11 (15%) vs. 34(32%), $p=0,01$.

Em relação à análise fármaco-econômica, após a implantação do protocolo observou-se redução significativa no número de ampolas dispensadas por paciente: 28(18-28) ampolas vs. 22 (14-22) ampolas, $p=0,003$, do número de ampolas administradas por pacientes 23(12-23) ampolas vs. 17 (10-17) ampolas, $p=0,01$, redução da mediana de tempo de utilização da

terlipressina de 3 (2-3) dias vs. 2 (1-2) dias, $p=0,03$ e redução da proporção de pacientes com extensão da terapia com terlipressina além de três dias 26(36%) vs. 16(15%), $p=0,001$. Este fato acarretou uma redução da mediana do custo do tratamento por paciente de R\$ 6096,00 (3180,00-9010,00) para R\$4505,00 (2650,00-6625,00), $p=0,01$ o que levou a uma redução do gasto anual com o medicamento terlipressina de R\$796.316,00 para R\$539.633,00; $p=0,01$; mesmo com o tratamento de um número superior de pacientes após a implantação do protocolo. A análise fármacoeconômica mais detalhada é mostrada na tabela 5.

Tabela 3 - Características demográficas, clínicas e laboratoriais de pacientes incluídos no estudo

CARACTERÍSTICA	ANTES DO PROTOCOLO (MAR, 2015-FEV 2016) (N=73)	APÓS O PROTOCOLO (MAR, 2017-FEV 2018) (N=107)	P-VALOR
DEMOGRÁFICAS			
Idade; anos média $\pm$ dp	57 $\pm$ 11	57 $\pm$ 12	0,83
Sexo; masculino; n (%)	57(78)	82(77)	0,82
CLÍNICAS			
Diagnóstico. prévio cirrose; n (%)	42(58)	66(62)	0,58
Etiologia; n (%)			0,30
Etilismo crônico	49(67)	76(71)	
Hepatite C	04(06)	07(07)	
Hepatite B	01(01)	02(02)	
NASH	08(11)	04(04)	
Outros	11(15)	18(17)	
Etilismo ativo; (n%)	30(41)	42(39)	0,80
Melena; (n%)	45(62)	64(60)	0,80
Hematêmese; (n%)	47(64)	65(61)	0,62
Choque circulatório; (n%)	06(08)	05(05)	0,33
Ascite; (n%)	35(48)	60(56)	0,28
Encefalopatia hepática; (n%)	19(26)	24(22)	0,58
Classificação Child Pugh; (n%)			0,14
A	10(14)	23(22)	
B	38(53)	40(38)	
C	24(33)	41(39)	
Pontuação Child Pugh; mediana (IQR).	8(7-10)	9(7-11)	
Sinais vitais; média $\pm$ dp			
PAS (mmHg)	119 $\pm$ 27	114 $\pm$ 24	0,20
PAD (mmHg)	69 $\pm$ 16	69 $\pm$ 14	0,99
FC (bpm)	89 $\pm$ 22	88 $\pm$ 21	0,74
TRATAMENTO			
Omeprazol; (n%)	69(97)	99(98)	0,72
Antibióticos; (n%)	64(90)	96(92)	0,61
Terlipressina; (n%)	73(100)	107(100)	1,00
EDA; (n%)	67(92)	101(94)	0,50
Transfusão de hemácias	39(54)	66(62)	0,27
Achados da EDA			0,30
Varizes com sangramento; (n%)	47(70)	50(50)	
Varizes sem sangramento; (n%)	02(03)	12(12)	
Gastropatia hipertensiva; (n%)	06(09)	13(13)	
Úlcera gástrica; (n%)	01(01)	04(04)	
Úlcera duodenal; (n%)	00(00)	02(02)	
Ligadura elástica; (n%)	39(55)	52(49)	0,93

CARACTERÍSTICA	ANTES DO PROTOCOLO (MAR, 2015-FEV 2016) (N=73)	APÓS O PROTOCOLO (MAR, 2017-FEV 2018) (N=107)	P-VALOR
EXAMES LABORATORIAS			
Hemoglobina(g/dL); média ± dp	9±2	9±3	0,61
Hematócrito (%); média ± dp	27±6	27±8	0,85
Tempo de protrombina (INR); mediana (IQR)	1,4(1,3-1,6)	1,4(1,2-1,7)	0,86
Albumina (g/dL); mediana (IQR)	2,9(2,6-3,3)	3,0(2,6-3,4)	0,46
Plaquetas (mm³); mediana (IQR).	121(82-162)	117(67-177)	0,50
Bilirrubina total; mediana (IQR).	1,7(1,1-2,6)	1,8(0,70-3,2)	0,85
Creatinina; mediana (IQR).	1,1(0,8-1,5)	1,2(0,8-1,7)	0,44

IQR: intervalo interquartil; dp: desvio padrão; PAS: pressão arterial sistêmica; PAD: pressão arterial diastólica;

FC: frequência cardíaca; EDA: endoscopia digestiva alta.

Fonte: dados extraídos do sistema de prescrição eletrônica do HCFMRP-USP- Programa ATHOS.

Tabela 4 - Comparação dos desfechos clínicos entre os grupos

EVENTO	ANTES DO PROTOCOLO (MAR, 2015-FEV 2016) (N=73)	APÓS O PROTOCOLO (MAR, 2017-FEV 2018) (N=107)	TOTAL (N)	P- VALOR
Ausência de controle de sangramento; n(%).	22(30)	29(27)	51(28)	0,66
Hematêmese franca; n(%)	15(21)	11(10)	26(15)	0,06
Queda Hb>3,0 g/dL nas primeiras 24 horas; n(%)	05(07)	11(10)	16(09)	0,42
Choque circulatório; n(%)	13(18)	08(08)	21(12)	0,04
Mortalidade precoce (5 dias); n (%)	06(08)	11(10)	17(09)	0,64
Ressangramento; n (%)	40(56)	58(54)	98(55)	0,86
Nova hematêmese/melena; n (%)	14(19)	19(18)	33(18)	0,80
Nova internação hospitalar; n (%)	39(54)	46(43)	85(48)	0,16
Nova transfusão; n (%)	13(18)	18(17)	31(17)	0,85
Mortalidade tardia; n (%)	11(15)	34(32)	45(25)	0,01
Duração internação mediana (IQR)	6(4-8)	5(4-11)	6(4-6)	0,30

Fonte: dados extraídos do sistema de prescrição eletrônica do HCFMRP-USP- Programa ATHOS.

Tabela 5- Comparação de consumo de ampolas e duração do tratamento entre os grupos

CARACTERÍSTICA	ANTES DO PROTOCOLO (MAR, 2015-FEV 2016) (N=73)	APÓS O PROTOCOLO (MAR, 2017-FEV 2018) (N=107)	P- VALOR
Número de ampolas dispensadas			
Mediana (IQR)	28(18-28)	22(14-22)	0,003
Média ±dp	37±28	27±19	0,005
Número de ampolas administradas			
Mediana (IQR)	23(12-23)	17(10-17)	0,01
Média±dp	28±24	20±16	0,01
Dias de utilização mediana (IQR)	3(2-3)	2(1-2)	0,03
Utilização >3 dias consecutivos, n(%).	26(36)	16(15)	0,001
Gasto mensal (R\$)			
Mediana (IQR)	57733,00 (36631,00-95027,00)	3161,00 (33113,00-49836,00)	p =0,08
Média ±dp	66360,00±32610,00	44969,00±22640,00	p =0,08
Gasto anual, (R\$)	796.316,00	539.633,00	0,01
Custo por paciente tratado, (R\$)			
Mediana (IQR)	6095,00 (3180,00-9010,00)	4505,00 (2650,00-6625,00)	0,01
Média ±dp	7362,00±6462,00	5317,00±4209,00	0,01

Fonte: dados extraídos do sistema de prescrição eletrônica do HCFMRP-USP- Programa ATHOS.

DISCUSSÃO

Esta investigação mostrou que a utilização de um protocolo clínico que incluiu o ajuste da dose da terlipressina para o peso ideal definido de acordo com altura medida, a duração do tratamento inicial estipulado em três dias e a redução da dose após a realização de ligadura elástica levou a uma redução nos gastos hospitalares em relação a este medicamento sem mostrar repercussão clínica para o paciente.

A amostra incluída nessa investigação foi bastante representativa do perfil encontrado também em outras investigações que incluíram pacientes com hemorragia digestiva alta de etiologia varicosa, como por exemplo, o predomínio do sexo masculino e da etiologia alcoólica. FUNES demonstrou anteriormente predomínio do sexo masculino em 79,2% e nesse estudo foram observados 78% (antes da implantação do protocolo) e 77% (depois da implantação do protocolo).

Em relação à etiologia alcoólica, corroborando com dados verificados em guia elaborado pela Associação Americana para o Estudo de Doenças Hepáticas, mesmo o consumo moderado de álcool pode levar ao agravamento da pressão portal e demonstrou piorar o prognóstico de hepatites e cirrose. Segundo Basílio, a principal etiologia da doença hepática foi o alcoolismo, com 65,8%. As taxas observadas nesse estudo foram de 67% (antes da implantação do protocolo) e 71% (depois da implantação do protocolo). Assim sendo, a abstinência alcoólica é uma consideração importante para pacientes cirróticos.

Quanto à Classificação Child-Pugh, ainda segundo FUNES, foram observadas as seguintes taxas: 20% foram classificados como tipo A, 47,1% foram classificadas como tipo B e 32,9% como tipo C. Nesse estudo, os pacientes foram classificados da seguinte maneira: classe A 14% e 22%, classe B 53% e 38% e classe C 33% e 39%, respectivamente taxas apresentadas antes e após a implantação do protocolo.

Os dois grupos analisados antes do protocolo e após o protocolo foram extremamente caracterizados e não mostraram diferenças em relação às suas características demográficas, características clínicas, exames laboratoriais (hemoglobina, hematócrito, tempo de protrombina, albumina, plaquetas, bilirrubina total e creatinina) e em relação ao tratamento recebido.

A taxa de falha de controle de sangramento (30% no grupo antes do protocolo e 27% no grupo após o protocolo) também foi muito parecida com a literatura prévia, que gira em torno de 30%. Especificamente em sangramento digestivo alto, a taxa de mortalidade

associada ao ressangramento que ocasiona reinternação hospitalar, essa taxa está referenciada em 28% por Wannmachauer (2007) em uma publicação nacional relacionada ao uso racional de medicamentos.

Comparando-se os dois grupos não foram observadas diferenças em relação à taxa de falha de controle do sangramento e da taxa de ressangramento, que eram os desfechos clínicos principais dessa investigação. Apesar de não ser o objetivo deste estudo, a taxa de mortalidade precoce (até cinco dias) foi semelhante entre os grupos (08% vs. 10%; $p=0,64$); contudo a taxa de mortalidade tardia (até seis semanas) foi diferente entre os grupos (15% vs. 32%; $p=0,01$). Consideramos que esta diferença não pode ser atribuída ao protocolo de utilização da terlipressina, pois a utilização desse medicamento sempre ocorre na fase aguda (3-5 dias após o sangramento digestivo) e, portanto teria maior repercussão na mortalidade precoce. Provavelmente, esta diferença encontrada pode ser decorrente do método de coleta dos dados, visto que a fase pré-protocolo foi retrospectiva, enquanto a fase após o protocolo foi prospectiva, deste modo eventos ocorridos podem não ter sido documentados na fase retrospectiva e provavelmente a mortalidade tardia deve ser maior neste grupo.

Este estudo apresenta algumas limitações como, por exemplo, na estimativa do tamanho amostral foi aventada uma proporção de 1:1 entre os grupos com um número estimado de 82 pacientes por grupo. Contudo, como este estudo foi observacional e não randomizado, os grupos acabaram apresentando um número diferente de pacientes, sendo o primeiro (antes do protocolo) com 73 pacientes e o segundo (após o protocolo) com 107 pacientes. Ou seja, o número total de pacientes incluídos ($n=180$ pacientes) foi superior ao número estimado inicialmente ($n=164$ pacientes), contudo, os grupos ficaram de tamanhos diferentes. Segundo, a overdose da terlipressina também pode apresentar efeitos colaterais indesejáveis, como isquemia miocárdica, isquemia mesentérica, etc.; contudo, nesta investigação estes desfechos não foram avaliados.

Em conclusão, este protocolo para utilização da terlipressina no tratamento da hemorragia digestiva varicosa aguda, com ajuste da dose deste medicamento para o peso predito pela altura medida do paciente, a limitação na duração de três dias de tratamento e a diminuição da dose após a ligadura elástica mostrou uma redução nos custos hospitalares relacionados com este medicamento sem causar impacto nos desfechos clínicos de falha de controle do sangramento e ressangramento.

REFERÊNCIAS

- BRASIL. **Lei nº 9787, de 10 de Fevereiro de 1999**. Altera a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Disponível em: <<https://legis.senado.leg.br/norma/551663/publicacao/15652297>>. Acesso em: 14 set. 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Gestão do SUS: economia da saúde no MS**. 2019a. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/gestao-do-sus/economia-da-saude>>. Acesso em: 14 set. 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Introdução à gestão de custos em saúde**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2013. (Gestão e economia da saúde, v. 2)
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Relação nacional de medicamentos essenciais**. 2019b. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/renome>>. Acesso em: 14 set. 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Programa nacional de gestão de custos: manual técnico de custos: conceitos e metodologia**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2006.
- DALLORA, M. E. L. V.; FORSTER, A. C. A importância da gestão de custos em hospitais de ensino - considerações teóricas. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 41, n. 2, p. 135-142, 2008.
- DEL NERO, C. R. O que é economia da saúde. In: PIOLLA, S. F.; VIANNA, S. M. **Economia da saúde: conceito e contribuição para a gestão da saúde**. 3. ed. Brasília, DF: IPEA, 1995. Cap. I.
- GONÇALVES, M. A.; ZAC, J. I.; AMORIM, C. A. Gestão estratégica hospitalar: aplicação de custos na saúde. **Revista de Administração FACES Journal**, Belo Horizonte, v. 8, n. 4, p. 161-179, 2009.
- ÍNDICE TODA A SAÚDE. **Princípios ativos. Terlipressina**. 2019. Disponível em: <<https://www.indices.eu/pt/medicamentos/DCI/terlipressina/informacao-cientifica>>. Acesso em: 27 set. 2019.
- MARTINS, H. S.; BRANDÃO NETO, R. A.; VELASCO, I. T. **Emergências clínicas: abordagem prática**. 8. ed. Barueri: Manole, 2013.
- REIS, J. et al. **Abordagem clínica da cirrose hepática: protocolos de atuação**. Amadora: Serviço de Gastroenterologia do Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca, 2018.
- WANNMACHAER, L. Sangramento digestivo alto: prevenção e tratamento. **Uso racional de medicamentos: temas selecionados**, Brasília, DF, v. 4, n. 10, p. 1-6, 2007.
- FUNES, F.R. et al. Mortality and complications in patients with portal hypertension who underwent transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) -12 years experience. **Arquivos de Gastroenterologia**, vol. 49 nº2 São Paulo Apr/June 2012.

BASILIO, I. L.D. et al. Perfil clínico-epidemiológico de pacientes hepatopatas com ascite. **Revista Saúde & Ciência online**, v.5, n.2,2016.

APÊNDICE

APÊNDICE A - PROTOCOLO INSTITUCIONAL

PROTOCOLO INSTITUCIONAL FORMULÁRIO PARA CONTROLE DA DISPENSAÇÃO DO MEDICAMENTO TERLIPRESSINA 1 MG NA HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA VARICOSA

1. Objetivo

O medicamento terlipressina é uma solução injetável de 1mg de acetato de terlipressina disponível em embalagem com 1 frasco-ampola contendo pó liofilizado e 1 ampola com diluente de 5 mL. Esse medicamento é destinado ao tratamento de urgência das hemorragias digestivas por varizes esofágicas e ao tratamento de urgência na síndrome hepatorenal. Por se tratar de medicamento de alto custo financeiro, faz-se necessário o controle da sua dispensação por meio de um protocolo clínico criterioso.

Esse protocolo abrange um controle para dispensação do medicamento terlipressina apenas no tratamento de hemorragia digestiva alta na presença de diagnóstico definitivo de cirrose ou de estigmas clínicos de cirrose hepática, que é a razão mais frequente para a sua utilização.

Tendo como base uma redução de 34% na redução do risco relativo de mortalidade, a terlipressina deve ser considerada como eficaz no tratamento de sangramento agudo de varizes esofágicas. Além disso, já que nenhum outro agente vasoativo demonstrou reduzir a mortalidade em estudos isolados ou metanálises, a terlipressina deve ser considerada como

agente vasoativo de escolha em casos de tratamento de sangramento agudo de varizes esofágicas.

A terlipressina é o único agente vasoativo que mostrou reduzir a mortalidade em sangramento agudo de varizes esofágicas. Estudos clínicos têm demonstrado que a terlipressina possui eventos adversos menos frequentes e menos graves do que a vasopressina, que é uma droga alternativa para o tratamento destes pacientes.

A análise do medicamento octreotida demonstra redução do fluxo e da pressão portal por um curto espaço de tempo, enquanto que, os efeitos da terlipressina foram mantidos. Estes resultados sugerem que a terlipressina pode manter os efeitos hemodinâmicos por mais tempo em pacientes com sangramentos por varizes.

Apesar de ser uma droga já utilizada por vários anos, ainda existem algumas dúvidas em relação a maneira mais adequada de se ajustar a dose desse medicamento em relação ao peso do paciente, por exemplo, utiliza-se o peso seco (sem ascite/ edema que são comuns nestes pacientes) ou o peso real, assim como uma falta de definição da duração do tratamento, principalmente quando associado ao tratamento endoscópico por meio de ligaduras elásticas das varizes.

O objetivo da implantação desse protocolo institucional é realizar o acompanhamento multiprofissional da utilização criteriosa do medicamento terlipressina no tratamento da hemorragia digestiva de origem varicosa baseada em evidências científicas e com a adequação apropriada da posologia de tratamento ao peso do paciente. Além disso, este protocolo estipulou uma duração de tratamento padrão de três dias sempre associado ao procedimento endoscópico de ligadura elástica quando possível. Caso haja indicação de extensão do tratamento, esse medicamento poderá ser liberado, desde que preencha critérios bem definidos de indicação.

Esse monitoramento em equipe multidisciplinar realizado em conjunto pelo Serviço de Assistência Farmacêutica e pela Coordenação da Unidade de Emergência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo justifica-se pelo fato do medicamento terlipressina ser um medicamento de custo elevado e o uso inadequado desse medicamento por períodos de tempo além dos necessários ou a extensão em casos não-justificados decorre em gastos econômicos elevados e desnecessários, bem como o possível desabastecimento deste medicamento.

Assim sendo, o preenchimento da ficha de solicitação de liberação de terlipressina para o tratamento de hemorragia digestiva alta é pré-requisito para que ocorra a liberação das prescrições médicas em que existe indicação de uso do medicamento citado.

2. Abrangência

O protocolo de utilização do medicamento terlipressina é aplicado na UE do HCRP desde 01º de março de 2017. Pretende apoiar a abordagem terapêutica da hemorragia digestiva alta desencadeada majoritariamente por cirrose hepática em adultos, com ênfase particular no contexto de Unidade de Emergência.

3. Descrição do método de aplicação do formulário de solicitação de liberação de terlipressina 1 mg frasco-ampola

A estratégia de trabalho para contribuição de melhor gerenciamento do medicamento terlipressina escolhida pelos pesquisadores e aprovada pelos gestores é a dispensação vinculada ao preenchimento do formulário denominado “Solicitação liberação terlipressina 1 mg frasco-ampola”. Esta ficha foi incorporada recentemente no prontuário eletrônico, e estamos finalizando a adequação no sistema de prescrição eletrônica para que ela apareça toda

vez que este medicamento for prescrito. A prescrição somente será considerada como finalizada após o preenchimento adequado desta ficha, assim como é feito atualmente com a prescrição de antibióticos em nosso serviço.

A dispensação de medicamentos no HCRP pela Farmácia-UE ocorre por meio de sistema informatizado de prescrições eletrônicas próprio denominado Sistema Prescrição Médica, que pode ser acessado por prescritores mediante acesso com usuário e senha individual. Cada prescrição médica é capaz de gerar pedidos de medicamentos solicitados a Farmácia-UE, que são denominados requisições. Uma prescrição médica pode resultar em uma ou diversas requisições, uma vez que as mesmas são categorizadas previamente em requisições normais, requisições urgentes, requisições com medicamentos sujeitos a controle especial (medicamentos psicotrópicos), medicamentos termolábeis, etc. As requisições são então dispensadas pela Farmácia-UE. No caso específico de requisições em que for solicitado o medicamento terlipressina, a dispensação eletrônica só será autorizada mediante o preenchimento adequado do formulário impresso na fase de implantação do projeto (piloto) que deve ser preenchido e encaminhado à Farmácia-UE ou da ficha eletrônica, que está em vias de ser implantada no sistema eletrônico, como dito anteriormente. A prescrição eletrônica do medicamento não está alterada. Contudo, ao prescrever eletronicamente esse medicamento, o prescritor também deverá preencher o formulário que possui validade inicial de 3 dias. O formulário deverá ter todos os campos preenchidos e após ser encaminhado à Farmácia-UE durante o piloto, sendo essa a condição necessária para que o medicamento seja dispensado. Para os casos em que o tratamento for estendido por mais de 03 dias, um novo formulário deverá ser preenchido, solicitando a extensão do tratamento e este segundo formulário também será válido por mais 03 dias consecutivos, desde que as condições pré-definidas sejam as listadas no formulário, como será detalhado adiante. O formulário padronizado está disponível para o corpo clínico nos setores da UE em que historicamente

ocorre o consumo do medicamento, a saber: Clínica Médica, Sala de Urgência, Centro de Terapia Intensiva, em pastas deixadas em locais de fácil acesso, durante a fase impressa e atualmente poderá ser acessado apenas dentro dos formulários digitais no prontuário eletrônico, dispensando a versão impressa.

Caso o medicamento seja prescrito para paciente internado em um outro setor que não os três citados anteriormente, o formulário poderá ser retirado na Farmácia-UE e a utilização do medicamento não está restrita a setores, apenas foi otimizada conforme a demanda. O formulário poderá ser preenchido por médicos residentes, mas nestes casos deverá ser validado obrigatoriamente por um médico assistente ou por um médico docente responsável pelo serviço no momento da prescrição médica. A liberação do medicamento só ocorrerá no momento em que o formulário devidamente identificado e preenchido for entregue na Farmácia-UE. Por fim, a prescrição dos medicamentos passa a ser auditada semanalmente pela Farmácia-UE, que cotejará a prescrição com a indicação, baseada pelas anotações realizadas em prontuários eletrônicos. Os dados oriundos desse acompanhamento serão discutidos com os coordenadores de área e reportados à Supervisão Médica e Coordenadoria da UE.

As informações acima descritas também estão disponíveis no memorando circular nº 59/2017, emitido em 24 de fevereiro de 2017 pela responsável técnica pela Farmácia-UE e pelo diretor de atenção à saúde da UE.

4. Validação do formulário

O formulário denominado “Solicitação liberação terlipressina 1 mg frasco-ampola” foi proposto para o tratamento de pacientes que possuam hemorragia digestiva alta na presença de diagnóstico definitivo de cirrose ou de estigmas clínicos de cirrose.

A posologia do medicamento inicialmente prevê uma dose intravenosa por injeção em bolus de 1,0 a 2,0 mg de terlipressina 1 mg frasco-ampola administrada lentamente. Deve-se também realizar o controle da pressão sanguínea e da frequência cardíaca do paciente. Para as doses de manutenção, a dose deverá estar compreendida entre 1,0 mg e 2,0 mg de terlipressina, de acordo com a variação de peso do paciente a ser tratado, a saber: 1,0 mg de terlipressina para pacientes com até 50 kg, 1,5 mg para pacientes entre 50 a 70 kg ou 2,0 mg para pacientes com mais de 70 kg.

O valor padrão da dose diária máxima de terlipressina é de 120 a 150 mcg/kg do peso corpóreo. Para uma pessoa adulta de 70 kg de peso corpóreo, isto corresponde a uma dose de 8 a 9 frascos por dia, para ser administrada em intervalos de quatro em quatro horas. O tratamento é continuado até que o sangramento tenha sido controlado por 24 horas e a duração do tratamento poderá estender-se por 3 dias, no máximo.

Em casos de pacientes que tenham sido submetidos à realização de endoscopia digestiva e durante esse procedimento, ligadura ou esclerose sejam realizados com sucesso, a orientação é para que a dose de terlipressina seja reduzida para 1 mg no intervalo de 4 em 4 horas. Todavia, podem ocorrer insucessos durante o procedimento de endoscopia digestiva e os pacientes que estejam nessas condições poderão ser atendidos em intervalos superiores a 3 dias. Essa extensão deverá ser justificada por meio de novo formulário a ser preenchido e entregue na Farmácia-UE, como dito anteriormente. A utilização será liberada por mais três dias, nas seguintes condições: ressangramento após endoscopia digestiva, falha no tratamento endoscópico, impossibilidade de execução de endoscopia digestiva.

5. Algoritmo de aplicação do formulário

Para que o formulário seja aplicado de maneira eficaz e segura, o mesmo deverá ser realizado de acordo com três parâmetros analisados em cada paciente: sexo, peso predito e a

medida da altura. Esses parâmetros deverão ser analisados para a definição da posologia a ser definida para cada paciente. Destaca-se que para a medida da altura, deverá ser considerada a medida da altura desde a base dos pés até o topo da cabeça.

Assim sendo, pacientes do sexo masculino que apresentem altura até 150 cm e peso predito até 48 kg, deverão ser tratados com terlipressina 1 mg de 4 em 4 horas. Já pacientes que apresentem altura compreendida entre 155 cm e 170 cm e peso predito entre 52 kg e 66 kg deverão ser tratados com terlipressina 1,5 mg de 4 em 4 horas. Por fim, pacientes que apresentem altura compreendida entre 175 cm e 200 cm e peso predito entre 71 kg e 93 kg, deverão ser tratados com terlipressina 2 mg de 4 em 4 horas.

Para o tratamento de pacientes do sexo feminino que apresentem altura até 155 cm e peso predito até 48 kg, deverão ser tratados com terlipressina 1 mg de 4 em 4 horas. Já pacientes que apresentem altura compreendida entre 160 cm e 175 cm e peso predito entre 52 kg e 66 kg deverão ser tratados com terlipressina 1,5 mg de 4 em 4 horas. Por fim, pacientes que apresentem altura compreendida entre 180 cm e 190 cm e peso predito entre 71 kg e 80 kg, deverão ser tratados com terlipressina 2 mg de 4 em 4 horas.

6. Descrição de Responsabilidades

O preenchimento adequado do formulário é responsabilidade do médico docente, médico assistente ou médico residente com validação dos médicos docentes ou assistentes, bem como a entrega desse formulário na Farmácia-UE.

A dispensação eletrônica, a conferência do correto preenchimento do formulário, as auditorias necessárias, o treinamento de corpo clínico, equipe de enfermagem e equipe de farmácia para o adequado preenchimento do formulário, bem como o uso racional do medicamento é de responsabilidade da Farmácia-UE. Destaca-se nesse quesito a necessidade

de treinamento frequente da equipe de enfermagem em relação aos cuidados de estabilidade necessários, uma vez que após a reconstituição do pó liofilizado com o diluente próprio, o medicamento terlipressina é estável por 24 horas em temperatura refrigerada (entre 2 e 8 °C) ou por 12 horas em temperatura ambiente. No caso de pacientes que sejam tratados com a posologia intermediária de 1,5 mg de terlipressina por horário, essa recomendação deverá ser rigorosamente observada, uma vez que sempre haverá uma parte da dose que deverá ser armazenada até a aplicação da próxima dose.

7. Monitoramento da aplicação do protocolo

O processo de implantação do protocolo bem como o seu funcionamento posterior está baseado nas condutas preconizadas no formulário. Assim sendo, as condutas clínicas baseadas nessas definições preconizadas pelo formulário serão adequadas ao peso do paciente, sua altura, a definição da posologia que está adequada e validada para o tratamento. Espera-se que a quantidade de medicamentos dispensadas pela Farmácia-UE se estabilize e até se diminua o consumo, principalmente devido ao fato de não se utilizar o medicamento por períodos mais extensos do que o necessário bem como adotar a utilização das doses intermediárias de 1,5 mg de terlipressina, diferentemente das utilizações clássicas anteriores de 1,0 ou 2,0 mg de terlipressina.

8. Processo de implantação do formulário

Fluxograma para implantação do protocolo institucional de uso de terlipressina 1 mg no tratamento de hemorragia digestiva alta.

9. Orientações para acesso ao formulário no sistema eletrônico:

Abaixo segue o passo a passo para o acesso do formulário no sistema do HC:

- 1) Acessar o programa ATHOS disponível nos sistemas HCFMRP-USP;

2) Inserir o registro do paciente e depois Clique na opção "Atendimento Clínico";

ATHOS - Apoio a Atenção Hospitalar

Registro	Nome do Paciente	Sexo	Cor	Cadastro de
0012000F	[TESTANDO] TESTE TESTANDO TESTE	F	BRANCA	018 anos 02 me

Registro: 0012000F
Nome: TESTE TESTANDO TESTE
Nome Social: TESTANDO
Foto emitida em: 30/08/2019

Todo atendimento prestado ao paciente

- Pront. digitalizado
- Internação
- Exames
- Alta Paciente
- APAC
- Atestado AMB.
- Lista Espera
- Ficha Operatória
- Laudo A.I.H
- Ambulatório
- Prescrição
- Pronto Socorro
- Atend. Clínico
- Interconsulta
- Pesq. CID-10
- Vacinas
- Impressoras
- Alterar Instituto
- Impressões
- Monit. Paciente

3) Clicar em "Nova Evolução";

ATHOS - Apoio a Atenção Hospitalar

Registro	Nome do Paciente	Sexo	Cor	Cadastro do Paciente	Leit
0012000F	(TESTANDO) TESTE TESTANDO TESTE	F	BRANCA	018 anos 02 meses 16 dias	

Paciente : 0012000F - TESTE TESTANDO TESTE
 Considerar Nome Social **TESTANDO**

Registrar Evolução sem Atendimento

Data Inicial: 17/03/2019 Data Final: / /

Pesquisar Atualizar Busca Avançada Cadas Alerta

Observação / Avaliação Clínica Evolução Clínica Resumo do Caso PA / PS / Triagem Alergia SAE

Nova Autorizar

☒ Ambos ☐ Enfermaria ☐ Ambulatorio
☐ Somente Evoluções Pendentes

GERAL ANALISTA DE SISTEMAS ENFERMAGEM FARMACEUTICO FISIOTERAPEUTA MEDICO

Dt. Hr. Registro	Dt. Hr. Fim Registro	Evolução	Formulários Utilizados	Profissio
17/09/2019 10:12:		Evolução Clínica	ASSIST. ENFERMAGEM - REGIS	SIMONE DE
12/09/2019 11:47:		Evolução Clínica	EVOLUÇÃO CLÍNICA GERAL - MÉ	MATHEUS C
04/09/2019		DIGITALIZADO	DIGITALIZADO	
02/09/2019		DIGITALIZADO	DIGITALIZADO	
30/08/2019 11:23:		Evolução Clínica	ASSIST. ENFERMAGEM - INSTAL	MATHEUS C
30/08/2019		DIGITALIZADO	DIGITALIZADO	
30/08/2019		DIGITALIZADO	DIGITALIZADO	

4) Pesquisar pelo nome do formulário "Solicitação Liberação Terlipressina 1 mg Frasco-Ampola". Após preenchimento dos dados desse formulário, clique no botão "Salvar" e depois em "Salvar Definitivo".

ASSISTENCIA DE ENFERMAGEM

PESQUISAR FORMULÁRIO (DENTRE TODOS):
 DIGITE AO MENOS 3 CARACTERES PARA INICIAR A BUSCA

SOLICITAÇÃO LIBERAÇÃO TERLIPRESSINA

FORMULÁRIOS

SOLICITAÇÃO LIBERAÇÃO TERLIPRESSINA 1MG FRASCO-AMPOLA

10. Formulário impresso utilizado no piloto:

SOLICITAÇÃO DE LIBERAÇÃO DE TERLIPRESSINA 1 MG FRASCO-AMPOLA			
ETIQUETA (*)	LOCAL ☐ ELA 1ª fase ☐ ELA ☐ ELA ☐ OUTRO _____	ALTURA _____ cm PESO PREDITO _____ kg (VER TABELA VERBA)	DATA (**) _____ ☐ dia ☐ mês ☐ ano
DATA INÍCIO TRATAMENTO: ____/____/____ (Tempo de tratamento previsto: 03 dias)			
HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA, NA PRESENÇA DE: ☐ Diagnóstico definitivo cianose ☐ Sinais clínicos de cianose (icterícia, hepatomegalia, dor no hipocôndrio direito, esplenomegalia, aneurismas vasculares, entorço palmar, sacos, perda de peso, equimoses, edema, veias abdominais dilatadas, hálito hepático, asterix, metrorragia, ceto, telangiectasia)			
POSOLOGIA-INÍCIO ☐ Peso menor que 30 kg - 1 mg 4/4 hora -> Quantidade diária: 06 fr.-amp. ☐ Peso intermediário 30 kg a 70 kg 1,5 mg 4/4 hora -> Quantidade diária: 09 fr.-amp. ☐ Peso maior 70 kg 2 mg(**) 4/4 hora -> Quantidade diária: 12 fr.-amp.			
Realização de endoscopia digestiva com ligadura ou cauterio com sucesso? (avaliar 24 horas após procedimento) ☐ Sim ☐ Não SE SIM, REDUZIR A DOSE PARA 1 MG 4/4 HORAS			
POSOLOGIA-EXTENSÃO Utilização por mais de que três dias para as seguintes condições: ☐ Resanguento após endoscopia digestiva ☐ Falha no tratamento endoscópico ☐ Impossibilidade de execução de endoscopia digestiva			
OBSERVAÇÕES: (*) campo obrigatório (**) em pacientes idosos (idade de 65 anos), diabéticos ou com aneurisma avariar 1 mg e aumentar progressivamente até dose prescrita para o peso na ausência de efeitos colaterais.			
O preenchimento correto de todos os campos e a assinatura do médico decorre diretamente do regime obrigatório para que ocorra a liberação dos medicamentos solicitados por parte da farmácia. Favor encaminhar ficha à Farmácia e promover eletronicamente os medicamentos requisitados. Médico solicitante: _____ CRM: _____ Médico responsável: _____ CRM: _____			

Cuidados estabilidade:																									
Após a reconstituição do pó liofilizado com o diluente, o medicamento terlipressina é estável por 24 horas em temperatura refrigerada (entre 2°C e 8°C) ou por 12 horas em temperatura ambiente.																									
TABELA PESO PREDITO																									
Medida da altura: considerar a medida da altura desde a base dos pés até o topo da cabeça.																									
Homens	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <th>Altura(cm)</th> <th>150</th> <th>155</th> <th>160</th> <th>165</th> <th>170</th> <th>175</th> <th>180</th> <th>185</th> <th>190</th> <th>195</th> <th>200</th> </tr> <tr> <th>Peso Predito(Kg)</th> <td>48</td> <td>52</td> <td>57</td> <td>62</td> <td>66</td> <td>71</td> <td>75</td> <td>80</td> <td>84</td> <td>89</td> <td>93</td> </tr> </table>	Altura(cm)	150	155	160	165	170	175	180	185	190	195	200	Peso Predito(Kg)	48	52	57	62	66	71	75	80	84	89	93
Altura(cm)	150	155	160	165	170	175	180	185	190	195	200														
Peso Predito(Kg)	48	52	57	62	66	71	75	80	84	89	93														
Mulheres	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <th>Altura(cm)</th> <th>140</th> <th>145</th> <th>150</th> <th>155</th> <th>160</th> <th>165</th> <th>170</th> <th>175</th> <th>180</th> <th>185</th> <th>190</th> </tr> <tr> <th>Peso Predito(Kg)</th> <td>34</td> <td>39</td> <td>43</td> <td>48</td> <td>52</td> <td>57</td> <td>62</td> <td>66</td> <td>71</td> <td>75</td> <td>80</td> </tr> </table>	Altura(cm)	140	145	150	155	160	165	170	175	180	185	190	Peso Predito(Kg)	34	39	43	48	52	57	62	66	71	75	80
Altura(cm)	140	145	150	155	160	165	170	175	180	185	190														
Peso Predito(Kg)	34	39	43	48	52	57	62	66	71	75	80														
LEGENDA: <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="width: 10px; height: 10px; background-color: blue; border: 1px solid black;"></div> 1mg <div style="width: 10px; height: 10px; background-color: green; border: 1px solid black;"></div> 1,5 mg <div style="width: 10px; height: 10px; background-color: orange; border: 1px solid black;"></div> 2,0 mg </div>																									
Use exclusiva da farmácia: Um autorizador (S) (N) Total de ampolas: _____ Causa médica urgente: _____ Causa tratamento: _____ Farmacêutico: _____ Anotações observações: _____ _____ _____																									
Atenção! TERLIPRESSINA é um medicamento com valor elevado. O uso inadequado do medicamento poderá promover a falta do mesmo. Com isso, o consumo desse será auditado diariamente pelo Serviço de Assistência Farmacêutica, de acordo com anotações em prontuários, prescrições e resultados de exames e posteriormente serão reportados para a Supervisão médica e coordenação da Unidade de Emergência HCFMRP-USP.																									

11. Máscara do Formulário eletrônico inserido no sistema:

SOLICITACAO LIBERACAO TERLIPRESSINA 1MG FRASCO-AMPOLA

INFORMAÇÕES

LOCAL
☐ CLM 2º ANDAR
☐ SU
☐ CTI
☐ OUTRO:

ALTURA
PESO PREDITO KG
(VIDE TABELA ABAIXO)

DATA
☐ INÍCIO
☐ EXTENSÃO

INÍCIO DO TRATAMENTO
DATA INÍCIO TRATAMENTO
(TEMPO DE TRATAMENTO PREVISTO: 03 DIAS)

HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA
HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA, NA PRESENÇA DE:
☐ DIAGNÓSTICO DEFINITIVO CIRROSE
☐ ESTIGMAS CLÍNICOS DE CIRROSE (ICTERÍCIA, HEPATOMEGALIA, DOR NO HIPOCÔNDRIO DIREITO, ESPLENOMEGALIA, ARANHAS VASCULARES, ERITEMA PALMAR, ASCITE, PERDA DE PESO, EQUIMOSSES, EDEMA, VEIAS ABDOMINAIS DILATADAS, HÁLITO HEPÁTICO, ASTERIXE, ENCEFALOPATIA, COMA, TELEANGIECTASIA).

POSOLOGIA
POSOLOGIA - INÍCIO
☐ PESO MENOR QUE 50 KG - 1 MG 4/4 HORAS -> QUANTIDADE DIÁRIA: 06 FR.-AMP.
☐ PESO INTERMEDIÁRIO 50 KG A 70 KG - 1,5 MG 4/4 HORAS -> QUANTIDADE DIÁRIA: 09 FR.-AMP.
☐ PESO MAIOR 70 KG - 2 MG(**) 4/4 HORAS -> QUANTIDADE DIÁRIA: 12 FR.-AMP.

ENDOSCOPIA
REALIZAÇÃO DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA COM LIGADURA OU ESCLEROSE COM SUCESSO?
(AVALIAR 24 HORAS APÓS O PROCEDIMENTO)
☐ SIM
☐ NÃO

POSOLOGIA - EXTENSÃO
UTILIZAÇÃO POR MAIS DO QUE TRÊS DIAS PARA AS SEGUINTE CONDIÇÕES
☐ RESSANGRAMENTO APÓS ENDOSCOPIA DIGESTIVA
☐ FALHA NO TRATAMENTO ENDOSCÓPICO
☐ IMPOSSIBILIDADE DE EXECUÇÃO DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA

OBSERVAÇÕES
(*) CAMPO OBRIGATÓRIO
 (**) EM PACIENTES IDOSOS (ACIMA DE 65 ANOS), DIABÉTICOS OU CORONARIOPATAS INICIAR COM 1 MG E AUMENTAR PROGRESSIVAMENTE ATÉ DOSE PRECONIZADA PARA O PESO NA AUSÊNCIA DE EFEITOS COLATERAIS

CUIDADOS ESTABILIDADE
APÓS A RECONSTITUIÇÃO DO PÓ LIOFILIZADO COM O DILUENTE, O MEDICAMENTO TERLIPRESSINA É ESTÁVEL POR 24 HORAS EM TEMPERATURA REFRIGERADA (ENTRE 2°C E 8°C) OU POR 12 HORAS EM TEMPERATURA AMBIENTE.

TABELA PESO PREDITO
MEDIDA DA ALTURA: CONSIDERAR A MEDIDA DA ALTURA DESDE A BASE DOS PÉS ATÉ O TOPO DA CABEÇA

HOMENS											
ALTURA (CM)	150	155	160	165	170	175	180	185	190	195	200
PESO PREDITO (KG)	48	52	57	62	66	71	75	80	84	89	93

MULHERES											
ALTURA (CM)	140	145	150	155	160	165	170	175	180	185	190
PESO PREDITO (KG)	34	39	43	48	52	57	62	66	71	75	80

LEGENDA - PESO PREDITO

1,0 MG
 1,5 MG
 2,0 MG

ATENÇÃO
TERLIPRESSINA É UM MEDICAMENTO COM VALOR ELEVADO. O USO INADEQUADO DO MEDICAMENTO PODERÁ PROMOVER A FALTA DO MESMO COM ISSO, O CONSUMO DESSE SERÁ AUDITADO DIARIAMENTE PELO SERVIÇO DE ASSISTÊNCIA FARMACÉUTICA, DE ACORDO COM ANOTAÇÕES EM PRONTUÁRIOS, PRESCRIÇÕES E RESULTADOS DE EXAMES E POSTERIORMENTE SERÃO REPORTADOS PARA A SUPERVISÃO MÉDICA E COORDENAÇÃO DA UNIDADE DE EMERGÊNCIA HCFMRP-USP.

12. Impacto da implantação do protocolo

Quantitativo de frascos-ampolas consumidos

O quantitativo de frascos-ampolas consumidos nos períodos anuais entre março de 2015-2016 e 2016-2017 foram respectivamente, 3.000 frascos-ampolas e 2612 frascos-ampolas. Após a implantação do protocolo, o quantitativo de frascos-ampolas consumidos nos períodos anuais 2017- 2018 e 2018-2019 apresentaram 2033 frascos-ampolas e 2063 frascos-ampolas, respectivamente.

O pico de consumo mensal, que foi de 466 frascos-ampolas (2015-2016) e 477 ampolas (2016-2017), passou para 356 frascos-ampolas (2017-2018), valor que pode ser observado na figura 5, e 292 frascos-ampolas (2018-2019), valor observado na figura 6, o que representa uma redução de 61 % quando se compara o máximo e o mínimo valores observados.

A figura 5, a seguir, demonstra o consumo mensal de terlipressina no período compreendido entre março de 2017 e fevereiro de 2018, imediatamente após a implantação do protocolo. As variações de consumo mensais são menos acentuadas do que as variações encontradas nos períodos antes da implantação do protocolo.

Figura 5- Gráfico de linhas mostrando o consumo mensal de frascos-ampolas no período compreendido entre março de 2017 e fevereiro de 2018

Fonte: dados extraídos do sistema eletrônico HCFMRP-USP- Programa Gestão de Materiais.

Figura 6- Gráfico de linhas mostrando o consumo mensal de frascos-ampolas no período compreendido entre março de 2018 e fevereiro de 2019

Fonte: dados extraídos do sistema eletrônico HCFMRP-USP- Programa Gestão de Materiais.

A figura 6 exibe a fase de estabilização do protocolo, sem variações bruscas no consumo bem como pico de consumo menor do que os apresentados anteriormente.

Por fim, na figura 7 é possível observar o padrão de consumo de frascos-ampolas no período entre 2015 e 2019. Esse gráfico por fim é a junção dos gráficos 1, 2, 4 e 5, no qual se observa que houve adesão ao protocolo, pois a partir de 2017 os picos de consumo do medicamento foram progressivamente diminuindo.

Figura 7- Gráfico de linhas mostrando o consumo mensal de frascos-ampolas no período compreendido entre 2015 e 2019.

Fonte: dados extraídos do sistema eletrônico HCFMRP-USP- Programa Gestão de Materiais.

O protocolo implantado se mostrou eficiente na redução de consumo geral de frascos-ampolas de TLP. Portanto, mostrou eficiência econômica como ferramenta de gestão de estoque de medicamentos. Para que o adequado controle desse medicamento fosse possível, todo o processo operacional precisou ser analisado e discutido pela equipe multiprofissional. Assim sendo, a ferramenta de gestão simples-formulário impresso que depois foi substituído pela versão eletrônica- se mostrou tão eficaz quanto os diversos softwares de mercado para o controle de estoque do medicamento oneroso.

Se considerarmos o consumo global de TP entre 2015 e 2019, o resultado pode ser observado na figura 8, onde é possível verificar que houve diminuição no consumo ao longo do tempo.

Figura 8- Gráfico circular mostrando a porcentagem de consumo de frascos-ampolas de 2015 a 2019

Fonte: dados extraídos do sistema eletrônico HCFMRP-USP- Programa Gestão de Materiais.

Ainda considerando o consumo de TLP, é possível observar a porcentagem na queda desse consumo, que está aumentando progressivamente e refletindo a efetiva adesão ao protocolo clínico proposto.

5.2 Dispendio financeiro

Considerando que os valores investidos para a aquisição de TLP estão diretamente relacionados com a quantidade de medicamento que precisa ser adquirida, pode-se também observar redução nos quantitativos financeiros utilizados.

Os valores, em reais brasileiros, sofreram redução, pois a partir da utilização de R\$ 687.755,04 (2015-2016), passou para R\$ 693.329,28 (2016-2017), depois para R\$ 539.693,52 (2017-2018) e por fim R\$ 547.602,72 (2018-2019), conforme pode ser observado na figura 9.

Figura 9- Custo anual para aquisição do medicamento TLP.

Fonte: dados extraídos do sistema eletrônico HCFMRP-USP- Programa Gestão de Materiais.

13. Referências

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Bulário eletrônico**. 2019. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/bulario-eletronico1>>. Acesso em: 28 jun. 2019.

BAIK, S. K. et al. Acute hemodynamic effects of octreotide and terlipressin in patients with cirrhosis: a randomized comparison. **American Journal of Gastroenterology**, New York, v. 100, n. 3, p. 631-635, Mar. 2005.

D'AMICO, G.; PAGLIARO, L.; BOSCH, J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. **Seminars in Liver Disease**, New York, v. 19, n. 4, p. 475-505, 1999.

DE FRANCHIS, R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. **Hepatology**, Copenhagen, v. 53, n. 4, p. 762-768, 2010.

IOANNOU, G.; DOUST, J.; ROCKEY, D. C. Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Hoboken, n. 1, 2003. Art. N. CD002147.

14. Responsáveis pela elaboração do protocolo

Farmacêutica Aline Araújo Lopes Moraes

Professor Dr. Carlos Henrique Miranda

ANEXO

ANEXO A - Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Ribeirão Preto, 22 de março de 2017

Ofício nº 828/2017
CEP/MGV

Prezado Senhor,

O trabalho intitulado **"AVALIAÇÃO DO IMPACTO ECONÔMICO E CLÍNICO DO USO RACIONAL DA TERLIPRESSIVA GUIADA POR UM PROTOCOLO CLÍNICO INSTITUCIONAL PARA O TRATAMENTO DA HEMORRAGIA DIGESTIVA VARICOSA"**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 446ª Reunião Ordinária realizada em 20/03/2017 e enquadrado na categoria: APROVADO, bem como a solicitação de dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com o Processo HCRP nº 3675/2017.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (ICH-GCP), bem como a Resolução nº 466/12 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente,

DRª. MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA

Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimo Senhor

PROF.DR.CARLOS HENRIQUE MIRANDA(Orientador)

ALINE ARAÚJO LOPES MORAIS

Depto. de Clínica Médica

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Campus Universitário - Monte Alegre
14048-900 - Ribeirão Preto - SP

Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e FMRP-USP
FMA-00002733; IRB-00002186 e
Registro Plataforma Brasil/CONEP nº 5440
(016) 3602-2228
cep@hosp.usp.br

www.hcrp.usp.br