LUCIANA MARCONDES FERREIRA

**Custo-efetividade do uso da terlipressina no tratamento da síndrome
hepatorrenal**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientadora: Profa. Dra. Luciana Bertocco de
Paiva Haddad

São Paulo

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Ferreira, Luciana Marcondes

Custo-efetividade do uso da terlipressina no
tratamento da síndrome hepatorenal / Luciana
Marcondes Ferreira. -- São Paulo, 2020.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências em Gastroenterologia.

Orientadora: Luciana Bertocco de Paiva Haddad.

Descritores: 1.Síndrome hepatorenal 2.Avaliação
de custo efetividade 3.Terlipressina 4.Custos de
cuidados de saúde 5.Norepinefrina
6.Gastroenterologia

USP/FM/DBD-269/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

À Caroline Marcondes Ferreira - a melhor irmã que eu poderia ter - por ter me apresentado, ao que seria no final, a realização de um sonho.

Ao meu esposo e amigo Felipe José Bertolino, pela força em todos os momentos, sempre me incentivando para que eu continuasse lutando sem esquecer do meu objetivo.

Aos meus pais, que por amor, iluminaram meu caminho com a luz mais brilhante: a luz dos estudos.

AGRADECIMENTOS

À Deus por me proporcionar as melhores oportunidades, o que para mim é mais do que simples coincidência.

À minha orientadora, professora doutora Luciana Bertocco de Paiva Haddad por ter dividido comigo seu conhecimento durante toda a realização desse estudo e por ser responsável pela minha formação em gastroenterologia.

Aos meus familiares e amigos que entenderam minha ausência em inúmeros momentos.

Agradeço à minha banca de Qualificação, professores Fabrício Ferreira Coelho, Debora Terrabuio e Alex Cassenote pelas sugestões e contribuições para o desenvolvimento desta pesquisa.

Aos professores e pós-graduandos do Serviço de Gastroenterologia, que contribuíram, cada qual a seu modo, para a realização desse estudo.

À secretária Vilma de Jesus Libério por sempre me atender com carinho.

“No deserto, a liberdade só faz sentido se soubermos em que latitude está o poço”.

Antoine de Saint-Exupéry

Resumo

Ferreira LM. *Custo-efetividade do uso da terlipressina no tratamento da síndrome hepatorenal* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

Introdução: A Síndrome Hepatorrenal (SHR) é a forma mais grave de lesão renal aguda em pacientes com cirrose avançada, estando diretamente associada à altas taxas de mortalidade. Normalmente é diagnosticada seguindo critérios definidos pela *International Ascites Club* (IAC). Atualmente, as terapias farmacológicas mais indicadas no tratamento da SHR são a combinação de vasoconstritores esplâncnicos (terlipressina ou norepinefrina) associados à albumina. Com o aumento progressivo dos gastos em saúde, torna-se relevante realizar uma análise de custo-efetividade do tratamento farmacológico em pacientes com diagnóstico de SHR.

Objetivo: Realizar avaliação de custo-efetividade do uso da terlipressina associada à albumina no tratamento da Síndrome Hepatorrenal em pacientes com cirrose. **Metodologia:** Avaliação econômica de custo-efetividade, com base em dados secundários de estudos publicados com resultado da eficácia da terapia com terlipressina, em comparação com norepinefrina combinada com albumina ou apenas albumina. A análise de custo-efetividade foi calculada usando a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) e uma análise de sensibilidade foi desenvolvida variando os valores das terapias e probabilidades.

Resultados: Após a seleção, elegibilidade e avaliação da qualidade das publicações, os resultados demonstraram que a administração da associação de terlipressina ou norepinefrina com albumina em pacientes diagnosticados com SHR tipo 1 possui eficácia comprovada. Os custos do tratamento com a terapia combinada de terlipressina com albumina foram de R\$8.993,00, administração de somente albumina R\$4.988,74 e norepinefrina mais albumina R\$12.640,44. Considerando as terapias combinadas com efetividade terapêutica comprovada, isto é, terlipressina e norepinefrina associada a albumina, o custo incremental foi de R\$ -3.647,00 e efetividade de 0,570 para o grupo da terlipressina associada a albumina e de 0,200 para o grupo da norepinefrina associada a albumina. A efetividade incremental foi de 0,370 e o valor da RCEI foi de R\$ -9.856,76. Assim, os fatores de incremento do custo por terapia e razão de custo-efetividade incremental definem que a terapia combinada de terlipressina mais albumina é custo efetiva quando comparada a administração de somente albumina ou norepinefrina no cenário do sistema único de saúde. **Conclusão:** O estudo demonstrou por meio de uma análise de custo-efetividade que a terlipressina associada à albumina quando administrada concomitantemente a pacientes com diagnóstico de SHR tipo 1 é custo-efetiva quando comparada à albumina sozinha e com norepinefrina associada à albumina administrada em um ambiente controlado.

Descritores: Síndrome hepatorenal; Avaliação de custo-efetividade; Terlipressina; Custos de cuidados em saúde; Norepinefrina; Gastroenterologia.

ABSTRACT

Ferreira LM. *Cost effectiveness of use of terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2020.

Introduction: Hepatorenal syndrome (HRS) is the most severe form of acute kidney injury in patients with advanced cirrhosis, associated with high mortality. It is usually diagnosed following the criteria defined by the International Ascites Club (IAC). Currently, the most indicated pharmacological therapies for the treatment of SHR are a combination of splanchnic vasoconstrictors (terlipressin or norepinephrine) associated with albumin. With the progressive increase in health spending, it becomes relevant to conduct a cost-effectiveness analysis of pharmacological treatment in patients diagnosed with HRS. **Objective:** To perform the cost-effectiveness assessment of the use of terlipressin associated with albumin in the treatment of Hepatorenal Syndrome in patients with cirrhosis. **Methodology:** Economic evaluation of cost-effectiveness, based on secondary data from studies produced with the result of the efficacy of terlipressin therapy, in comparison with norepinephrine combined with albumin or just albumin. The cost-effectiveness analysis was calculated using the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) and a sensitivity analysis was developed varying the values of therapies and probabilities. **Results:** After selection, eligibility and evaluation of the quality of publications, the results demonstrated that the administration of the combination of terlipressin or norepinephrine with albumin in patients diagnosed with HRS type 1 has proven efficacy. The cost of treatment with the combined therapy of terlipressin with albumin was R\$ 8,993.00, administration of only albumin R \$ 4,988.74 and norepinephrine plus albumin R \$ 12,640.44. Considering therapies combined with proven therapeutic effectiveness, that is, terlipressin and norepinephrine associated with albumin, the incremental cost was R \$ -3,647.00 and effectiveness of 0.570 for the group of terlipressin associated with albumin and 0.200 for the group of norepinephrine associated with albumin. The incremental effectiveness was 0.370 and the ICER was R \$ -9,856.76. Thus, the factors of increasing cost per therapy and incremental cost-effectiveness ratio define that the combined therapy of terlipressin plus albumin is cost effective when compared to the administration of only albumin or norepinephrine in the scenario of the single health system. **Conclusion:** The study demonstrated by means of a cost-effectiveness analysis that terlipressin associated with albumin when administered concomitantly to patients diagnosed with type 1 SHR is cost-effective when compared to albumin alone and with norepinephrine associated with albumin administered in an environment controlled.

Descriptors: Hepatorenal syndrome; Cost-effectiveness evaluation; Terlipressin; Health care costs; Norepinephrine; Gastroenterology.

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor até o momento da publicação:

Referências: adaptado de *Internaciotional Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana *et al.* 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas e títulos dos periódicos de acordo com o *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE QUADRO

1. INTRODUÇÃO.....	1
Cirrose	1
Síndrome Hepatorrenal	3
Tratamento da SHR.....	6
1.5 Avaliação de Tecnologia em Saúde	11
1.5.1 Avaliação de Qualidade dos Ensaios Clínicos.....	12
1.6 Avaliação Econômica em Saúde.....	12
1.6.1 Análise de Custo-Efetividade	14
1.6.2 Análise de Sensibilidade.....	17
1.6.3 Justificativa do Estudo.....	18
2. OBJETIVOS	19
2.1 Objetivo primário.....	19
2.2 Objetivos secundários	19
3 MÉTODOS.....	20
3.1. Busca pelos artigos.....	20
3.2 Perspectiva do estudo	21
3.3. Comparadores	21
3.4 Horizonte Temporal	21
3.5 Taxa de desconto.....	21
3.6 Escolha dos desfechos.....	22
3.7 Medida de efetividade	22
3.8 Análise de custos.....	22
3.8.1 Custo com internação	24
3.8.2 Custo com medicamentos	25
3.9 Escolha do modelo e análise estatística.....	25
3.10 Estatística.....	25
3.11 Análise de sensibilidade	26
4. RESULTADOS	27
5. DISCUSSÃO	40
6. CONCLUSÃO	44
7. RESPONSABILIDADE TÉCNICA	45
8. REFERÊNCIAS.....	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ACE – Análise de custo-efetividade

ADH – Hormônio antidiurético

AES – Avaliação econômica em saúde

AKI – *Acute kidney injury*

APPM – Agentes patogênicos padrões moleculares

ATS – Avaliação de tecnologias em saúde

CITEC – Comissão de incorporação de tecnologias

CONITEC – Comissão nacional de incorporação de tecnologias no Sistema Único de Saúde

DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crônica

EH – Encefalopatia hepática

FPR – Fluxo de plasma renal

HCFMUSP – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

IAC – *International ascites club*

IHA – Insuficiência hepática aguda

IPCA – Índice nacional de preço ao consumidor

LDP – Limiar de disposição a pagar

LRA – Lesão renal aguda

MELD – *Model for End Stage Liver Disease*

MG/dL – Miligramas por decilitro

NAKI – *Non acute kidney injury*

NAFLD – *Non-Alcoholic fatty liver disease*

OMS – Organização mundial da saúde

PBE – Peritonite bacteriana espontânea

PIB – Produto interno bruto

PMAD – Padrões moleculares associados ao dano

PTC – Parecer técnico científico

RCEI – Razão de custo-efetividade incremental

RENAME – Relação nacional de medicamentos essenciais

SIGTAP – Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, OPM do Sistema Único de Saúde

SHR – Síndrome hepatorenal

SNS – Sistema nervoso simpático

SRAA – Sistema renina-angiotensina-aldosterona

SUS – Sistema Único de Saúde

TFG – Taxa de filtração glomerular

TIPS – *Shunt* Trans jugular portossistêmica intra-hepática

UTI – Unidade de terapia intensiva

® – Marca Registrada

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Taxa de mortalidade por cirrose hepática ajustada por idade para ambos os sexos em 2010	2
Figura 2 – Nova hipótese fisiopatológica para ocorrência da SHR.....	5
Figura 3 - Diferenciação do tratamento da Síndrome Hepatorrenal utilizando a associação de terlipressina com albumina.....	7
Figura 4 - Classificação de análises econômicas em saúde	14
Figura 5 - Estrutura da análise econômica	15
Figura 6 - Fórmula RCEI	15
Figura 7 - Fórmula RCEI – Custo-Efetividade.....	16
Figura 8 - Fluxograma de seleção dos estudos para inclusão na pesquisa.	28
Figura 9 Árvore de decisão e seus resultados de custo-efetividade.....	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Cálculo da escala de Jadad aplicado aos trabalhos utilizados.....	29
Tabela 2 Principais informações dos estudos incluídos.	30
Tabela 3 Probabilidades de evolução dos pacientes com Síndrome Hepatorrenal.....	31
Tabela 4 Custo das terapias combinadas comparado com albumina.	33
Tabela 5 Valores das terapias, tratamentos e exames	34
Tabela 6 Valores dos serviços hospitalares e profissional	35
Tabela 7 Dados de Custo e Efetividade	38
Tabela 8 Análise de sensibilidade comparando os resultados de RCEI.....	39

LISTA DE QUADRO

Quadro 1 Novo critério de diagnóstico para a SHR.	6
--	---

1. INTRODUÇÃO

Cirrose

A cirrose é caracterizada pela desorganização da arquitetura lobular do fígado, definida por fibrose e formação de nódulos regenerativos, e representa uma fase tardia da fibrose hepática progressiva. Normalmente é considerada irreversível em estágios avançados. As principais causas da cirrose hepática são o álcool, o vírus da hepatite B ou C, doença hepática gordurosa não alcóolica (do inglês *Non-Alcoholic fatty liver disease* - NAFLD), a doença de Wilson ou origem hereditária (1,2).

Há muitos anos a cirrose tem sido alvo de estudos e considerada uma grande preocupação em saúde pública. Em 2010, a cirrose foi a 12^a causa de morte em todo o mundo (3) e a oitava nos Estados Unidos (4).

Especialistas descrevem que a cirrose é uma doença crescente e substancial em todo o mundo, causando mais de um milhão de mortes em 2010 (5). A figura 1 abaixo demonstra taxa de mortalidade no mundo em ambos os sexos a cada 100.000 habitantes.

Figura 1 - Taxa de mortalidade por cirrose hepática ajustada por idade (por 100.000) para ambos os sexos em 2010

FONTE: Adaptado de Naghavi et al., 2014

No Brasil, a taxa de mortalidade por cirrose segue uma escala crescente, saltando da 12ª para a nona posição entre as décadas de 1990 e 2010 (6). Entre os anos de 2001 e 2009, 246.072 brasileiros morreram em decorrência de alguma doença hepática, deste total, aproximadamente 26%, foram decorrentes de cirrose hepática (7).

Entre as complicações mais frequentes da cirrose hepática estão a ascite, hemorragia digestiva alta (HDA) varicosa, encefalopatia hepática (EH) e a peritonite bacteriana espontânea (PBE) (8).

A ascite é definida como o acúmulo de líquido livre na cavidade peritoneal e seu desenvolvimento é consequência de uma série de anormalidades que ocorrem em pacientes com cirrose hepática. O diagnóstico é realizado por exames clínicos e laboratoriais a partir da análise do líquido ascítico (9). Trata-se da complicação mais comum em pacientes diagnosticados com cirrose hepática e está associada ao desenvolvimento de outras complicações. Uma das complicações da ascite, quando já em estado avançado e com função renal afetada é a Síndrome Hepatorrenal (SHR). Esta

síndrome acomete 20% dos pacientes com cirrose hospitalizados com LRA (lesão renal aguda) (3,10,11).

Síndrome Hepatorrenal

A SHR é uma condição clínica que ocorre em pacientes com doença hepática crônica, insuficiência hepática e hipertensão portal, caracterizada por redução da taxa de filtração glomerular (TFG) e do fluxo de plasma renal (FPR) (12), atualmente é a terceira causa de internação nas unidades de terapia intensiva (UTI) relacionadas à doenças hepáticas, sendo superada por internações decorrentes HDA varicosa e EH (13).

Em 2007, a *International Ascites Club* (IAC) classificou a SHR em tipo um e tipo dois, porém, recentemente houve a alteração da nomenclatura com base na publicação da Associação Européia para Estudos do Fígado (EASL da sigla em inglês). A definição de SHR tipo 1 foi alterada para SHR - LRA (da sigla em inglês AKI - acute kidney injury) e a SHR tipo dois foi alterada para SHR-NLRA (da sigla em inglês NAKI não acute kidney injury) (14).

Até o ano de 2019, algumas teorias explicavam as causas da SHR (12) e alguns exemplos, como o gatilho para a retenção de sódio e expansão da volemia, em decorrência da ativação de fatores constritivos compensatórios, como o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), sistema nervoso simpático (SNS) e hormônio antidiurético (ADH) (15) foram publicados. Duas outras teorias, uma denominada Circulação Hiperdinâmica e outra como Cardiomiopatia Cirrótica, esta última foi definida a partir de um estudo realizado em pacientes cirróticos com ascite não azotêmicos, mediram a hemodinâmica cardiovascular por meio de cateterismo, bem como os níveis de sistemas vasoativos

(oriundos da renina plasmática, aldosterona e noradrenalina). Os pesquisadores observaram uma diferença do débito cardíaco basal entre os pacientes que apresentavam SHR e os que não apresentavam (16). Por último, a teoria clássica sugeria que a hipertensão portal favorecia a formação de linfa, e, quando a produção é maior que o retorno linfático, há formação de ascite, ocasionando hipovolemia, retenção de água e disfunção renal.

Nos últimos anos, pesquisadores membros do IAC, se debruçaram a esclarecer a definição sobre a SRH publicada em 2015 e alguns conceitos foram alterados. Três mudanças relevantes foram consideradas: a primeira considera o aumento da creatinina em $\leq 0,3\text{mg/dL}$ para definir a LRA, a segunda, está relacionada a insuficiência hepática aguda (IHA) e crônica, onde a inflamação sistêmica é induzida por agentes patogênicos padrões moleculares (APPM) ou por padrões moleculares associados ao dano (PMAD) que resultam no desenvolvimento da falência dos órgãos e na descompensação aguda em pacientes com cirrose (17); a figura 02 exemplifica a ocorrência da doença.

FONTE: adaptado de *Angeli et al, 2019*.

Figura 2 – Nova hipótese fisiopatológica para ocorrência da SHR

ERO: Espécies que reagem ao oxigênio

PMAD: Padrões moleculares associados ao dano

PMAP: Padrões moleculares associados a patógenos

O diagnóstico da SHR também segue os critérios definidos pela IAC (Quadro 1). Exames como depuração de creatinina e proteinúria são utilizados como base e exames adicionais como volume de urina, concentração de sódio e glóbulos vermelhos na urina auxiliam na diferenciação da SHR de outras doenças hepáticas (12).

Quadro 1 Novo critério de diagnóstico para a SHR.

Critérios para diagnóstico da SHR (<i>International Club of Ascites</i>)	
1 - Cirrose; insuficiência hepática aguda; insuficiência hepática crônica.	
2 - Creatinina sérica $\leq 0,3\text{mg/dL}$ em 48 horas ou $\geq 50\%$ do valor basal e/ou débito urinário $\leq 0,5\text{mL/Kg}$ de peso corporal ≥ 6 horas*.	
3 - Ausência de resposta por pelo menos 2 dias após a retirada de diurético e expansão com albumina na dose 1g/Kg .	
4 - Ausência de choque.	
5 - Ausência de uso de drogas nefrotóxicas.	
6 - Ausência de doença parenquimatosa, indicado por proteinúria $> 500\text{mg/dia}$, micro hematúria, biomarcadores de lesão urinária e/ou ultrassonografia renal anormal**.	
* A avaliação deste parâmetro requer cateter urinário.	
** Este critério não é incluído em casos de doença renal crônica estrutural pré-existente (por exemplo, nefropatia diabética ou hipertensiva).	

FONTE: *International Club of Ascites*, 2019.

Tratamento da SHR

Algumas escolhas de tratamento (Figura 3) se diferenciam a partir do diagnóstico. Na SHR tipo 2, o tratamento ambulatorial e implantação do *Shunt* Transjugular Portossistêmica Intra-hepática (TIPS) normalmente é eficaz e apenas 10% dos pacientes não respondem positivamente (18).

Na SHR tipo 1, independentemente do valor obtido na escala MELD (*Model for End Stage Liver Disease*) o transplante hepático é indicado (19), contudo esta opção de tratamento é limitada pela disponibilidade dos doadores e frequentemente os pacientes morrem antes do transplante ocorrer (20). A terapia combinada (tratamento farmacológico e implantação de TIPS) é indicada para aumentar o tempo de sobrevida (21,22), entretanto, a maioria dos pacientes diagnosticados com SHR tipo 1 apresentam

condição clínica delicada para realização do procedimento de implantação de TIPS, e, após a intervenção, podem apresentar complicações como deterioração da função hepática (com o aumento nos níveis de bilirrubina), encefalopatia hepática e sangramento. Dessa forma, o procedimento deve ser cautelosamente avaliado e considerado em pacientes com a função hepática preservada e como terapia ponte para o transplante de fígado (23).

O desenvolvimento de novos fármacos possibilitou ao paciente a espera pelo transplante hepático em condições favoráveis de saúde, neste contexto apresenta-se o acetato de terlipressina, um análogo sintético desenvolvido a partir da vasopressina (8-arginina vasopressina ou hormônio antidiurético). A terlipressina é um nonapeptídeo cuja principal função é controlar a osmolaridade e o volume dos líquidos corporais. A liberação deste hormônio possui como resultado efeito vasoconstritor (24).

Figura 3 - Diferenciação do tratamento da Síndrome Hepatorrenal utilizando a associação de terlipressina com albumina.

FONTE: do autor, 2019.

Atualmente a terlipressina é escolhida como primeira linha de tratamento na SHR tipo 1 por ser capaz de melhorar e reverter 50% dos casos (16,25). Sem tratamento, os pacientes diagnosticados com SHR tipo 1 tem sobrevida média de duas semanas. A terlipressina também é utilizada no tratamento de HDA de varizes esofágicas, pois, quando comparado com a vasopressina, ela mantém os efeitos hemodinâmicos por mais tempo e apresenta redução significativa de mortalidade quando comparada com o grupo placebo (26,27).

O metabólito farmacológico ativo lisina-vasopressina é liberado da terlipressina por protease, o restante do radical glicil do triglicilnonapeptídeo é liberado sucessivamente. O hormônio lisina-vasopressina é liberado lentamente e atinge o pico de concentração após 120 minutos. Possuindo uma ação lenta e prolongada, a terlipressina permite que uma constrição das artérias ocorra, reduzindo o fluxo venoso portal e a pressão portal; isso ocorre porque ela atua predominantemente nos receptores V1, encontrados nos músculos vasculares lisos (28).

Alguns estudos (21,29) descrevem como profilaxia para a SHR o uso somente de albumina, entretanto, a indicação se restringe a um número pequeno de pacientes. Por outro lado, o uso de albumina associado a vasoconstritores, como a terlipressina e norepinefrina (30), reduz significativamente a mortalidade em comparação ao uso exclusivo de albumina ou nenhuma terapia (18,28,29) e reverte a SHR em aproximadamente metade dos casos (33). A recomendação inicial para administração das doses da terapia combinada era de: 20 a 40g/dia de albumina e 0,5 à 2mg de terlipressina a cada 4 ou 6 horas por via endovenosa, porém em um estudo de 2016, Cavallin *et al* compararam a administração em infusão intravenosa contínua versus bolus intravenoso no tratamento da SHR tipo 1. O resultado foi satisfatório (78% respondentes completos)

quando administrada a terapia combinada por infusão intravenosa contínua que, em doses mais baixas (2mg/dia), foi melhor tolerada pelos pacientes (34).

O acompanhamento da evolução terapêutica é realizada através da dosagem da creatinina sérica, se constatado que não há evolução, a dose da terlipressina poderá ser dobrada até o máximo de 12mg/dia (35). O tratamento combinado deverá ter duração de no máximo 14 dias.

Em estudo randomizado, Cavallin *et al* e Martín-Llahí *et al*, afirmam que a terlipressina associada a albumina possui eficácia na função renal e aumentam a sobrevida de pacientes com cirrose e com SHR quando comparado com tratamento de midodrina (ProAmatine®) e octreotida (Sandostatin®) (36,37). Outros estudos (38,39) relacionados com a função renal, citam a melhora na preparação para o transplante de fígado; Neri *et al*, em 2008 e Solanki *et al* em 2003, descrevem a melhora na função renal em pacientes com cirrose diagnosticados com SHR.

Em estudo de 2018 sugerindo a administração de midodrina e albumina na prevenção de complicações em pacientes com cirrose em espera para o transplante de fígado, Solà *et al*, concluíram que não houve diminuição nas complicações e não houve melhora na sobrevida dos pacientes (40).

Moreau *et al* e Boyer *et al*, relatam a melhora significativa na função renal durante a terapia com terlipressina. Moreau *et al* descreve o resultado principalmente em pacientes jovens que não possuíam doença hepática subjacente grave no início da SHR. O mesmo estudo sugere uma investigação, através de um estudo randomizado, dos efeitos da terlipressina quanto à sobrevivência em pacientes com SHR tipo 1 (41,42). Assim, em 2017 Facciorusso *et al*, relatou a identificação de 13 ensaios clínicos randomizados

realizados com 739 adultos com SHR tipo 1 que receberam terapia de suporte com albumina (43).

Ainda em 2006 e em 2010 - Campos e Nazar *et al*, descrevem que a associação de terlipressina e albumina funciona como ponte para o transplante hepático, aumentando a sobrevida do paciente até conseguir realizar o transplante hepático (44,45).

Pesquisas realizadas em 2015 recomendam a associação da terlipressina com a albumina para pacientes com a SHR tipo 1, pois há melhora da função renal, aumento da sobrevida a curto prazo e redução da mortalidade. Ainda, Arab *et al*, afirmou que a terapia associada é capaz de reverter a SHR tipo 1, reduzindo a taxa de mortalidade associada (23).

A norepinefrina, muito utilizada em todo o mundo por sua indicação ampla, é frequentemente comparada a terlipressina no tratamento da SHR, entretanto, os estudos publicados por Goyal *et al* em 2016 e Facciorusso *et al* em 2019 apontam a necessidade de administração em ambiente controlado (UTI) aumentando consideravelmente os custos com a internação (46,47).

Disponível há mais de 20 anos, a terlipressina ainda desperta interesse clínico e há inúmeros estudos em andamento sobre o tema. A administração como infusão contínua (48) e funções adjacentes (ascite refratária e hiponatremia cirrótica) continuam sendo estudadas para que a terlipressina possa ainda mais ampliar as possibilidades de ganhos em saúde (49).

1.5 Avaliação de Tecnologia em Saúde

A Lei Orgânica da saúde número 8.080, sancionada em 1990 pela Constituição Federal Brasileira, dispõe sobre a organização do Sistema Único de Saúde (SUS) para garantir o acesso integral e gratuito à população do território brasileiro, do tratamento ambulatorial ao transplante de órgãos. Influenciado, mais recentemente por países desenvolvidos como o Canadá e Austrália que utilizam avaliações econômicas em saúde (AES) para auxiliar as decisões de incorporação e financiamento de novas tecnologias em saúde, o Brasil, via Ministério da Saúde (MS) a partir de 2003 tem recomendado e desenvolvido estudos de AES através das avaliações de tecnologia em saúde (ATS) nas tomadas de decisões do SUS (50).

Assim, em 2006, foi criada a Comissão de Incorporação de Tecnologias (CITEC) com a finalidade de incorporar ou excluir as evidências adquiridas em tecnologias para o MS. Finalmente, com a função de assessorar o MS, em 2011 a CITEC foi extinta e a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) foi criada (51).

Para avaliar os custos e benefícios das novas tecnologias, a maioria das AES utilizam modelos de decisão que organizam os resultados de custo e benefício em técnicas matemáticas para avaliar, mensurar e determinar a eficácia de uma determinada tecnologia de um problema de saúde na população (50).

À partir de 2006, tornou-se obrigatório que todas as ATS encaminhadas para análise da CONITEC, contenham um Parecer Técnico Científico (PTC) ou revisões sistemáticas compostas de evidências de segurança e eficácia, por estudos de avaliação econômica em saúde e impacto orçamentário (BRASIL, 2015).

1.5.1 Avaliação de Qualidade dos Ensaios Clínicos

Uma das etapas mais importantes em revisões sistemáticas é realizar a avaliação da qualidade das informações contidas nos estudos. Alguns testes e/ou ensaios podem conter resultados bastante problemáticos para a saúde pública. A orientação, para uma avaliação adequada dos estudos, é enumerar todos os vieses conhecidos, levantar os itens de forma rigorosa e marcar o julgamento para cada um deles.

Alguns sistemas de avaliação são utilizados para obter a pontuação da qualidade do trabalho, cada qual com sua característica. Um dos sistemas, frequentemente utilizado, para avaliar a qualidade metodológica dos ensaios controlados é o Jadad Score (53). Esta metodologia determina que, para cada um dos estudos analisados, deve-se realizar a avaliação da qualidade aplicando pontos de zero até cinco (a pontuação do item somente é dada, quando houver informações suficientes para justificá-lo, como a randomização, uso de sistemas computadorizados, entre outros), em seguida, multiplicar por 20 os escores dos componentes para obter um índice geral de qualidade entre zero e 100 por cento (54,55).

1.6 Avaliação Econômica em Saúde

O aumento progressivo dos custos com a saúde e o desafio de priorizar o uso dos recursos, sem reduzir a qualidade, torna-se fundamental no desenvolvimento positivo no âmbito mundial. Assim, sem deixar de lado a preocupação com relação a sustentabilidade fiscal dos sistemas de saúde de todo o mundo, é necessário realizar uma análise

comparativa dos custos versus os efeitos sobre o estado de saúde caracterizando uma AES (52,56).

As AES podem ser classificadas como parciais ou completas. Em uma análise parcial há a descrição e análise dos custos, porém, não há comparação entre os custos e as consequências para a saúde entre duas ou mais alternativas.

Para considerar uma análise completa, é necessário realizar uma comparação entre os custos e os desfechos em saúde pelo menos de duas alternativas. Há quatro tipos de análises: custo-minimização, custo-efetividade, custo-utilidade e custo-benefício (57) conforme exemplificado na figura 4.

É de suma importância que os profissionais de saúde, responsáveis pela escolha dos medicamentos indicados para atender às necessidades da população, considerem o impacto econômico de suas escolhas (56).

Os medicamentos são a intervenção terapêutica mais utilizada e constituem uma tecnologia que exerce alto impacto sobre os gastos em saúde. Assim, é fundamental ao 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 brasileiros.

Como resultado, o Ministério da Saúde afirma a relevância da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), elemento técnico-científico que orienta a oferta, prescrição e dispensação de medicamentos nos serviços do SUS (58).

		ANÁLISE DE CUSTOS E CONSEQUÊNCIAS		
		NÃO	SIM	Análise aplicada
COMPARAÇÃO ENTRE ALTERNATIVAS	NÃO	Apenas custo	Apenas consequência	Descrição de custos e resultados
	SIM	Avaliação de eficácia ou efetividade	Análise de custos	Custo-minimização Custo-efetividade Custo-utilidade Custo-benefício

Figura 4 - Classificação de análises econômicas em saúde

FONTE: Adaptado de Diretrizes Metodológicas, 2014.

1.6.1 Análise de Custo-Efetividade

A análise de custo-efetividade (ACE) é utilizada para comparar os custos e os resultados das opções disponíveis e é representada geralmente pela quantidade de saúde adicional a cada unidade de recurso gasto (52). A realização desse tipo de análise permite, com segurança, a seleção das opções terapêuticas efetivas e exclusão daquelas que apresentam pouco ou nenhum benefício (59).

Normalmente, avalia-se o uso dos recursos (*inputs*) e os benefícios em saúde (*outputs*), conforme figura 5 (KOBELT, 2005).

Figura 5 - Estrutura da análise econômica

FONTE: Adaptado de Kobel, 2005.

Após calcular os custos e as efetividades das estratégias estudadas, o próximo passo é determinar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI), considerando a fórmula a seguir:

$$\text{Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI)} = \frac{C_1 - C_2}{E_1 - E_2}$$

Figura 6 - Fórmula RCEI

FONTE: Adaptado de Diretrizes Metodológicas, 2014.

Onde **C** significa o custo da intervenção e do comparador e **E** significa a efetividade da intervenção e do comparador, assim temos:

$$\text{Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI)} = \frac{\text{Custo da intervenção} - \text{Custo do comparador}}{\text{Efetividade da intervenção} - \text{Efetividade do comparador}}$$

Figura 7 - Fórmula RCEI – Custo-Efetividade

FONTE: Adaptado de Diretrizes Metodológicas, 2014.

O valor encontrado por meio da RCEI revela a quantidade de saúde adicional a cada unidade de recurso gasto para a incorporação da nova tecnologia. Em 2016, Trajman *et al.*, descrevem que a adoção de um limiar de disposição a pagar (LDP) contribuiria positivamente na tomada de decisão pois facilitaria a interpretação das AES (61). A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda que o cálculo leve em consideração três vezes o valor do produto interno bruto (PIB) per capita. No Brasil, as instituições ainda não adotaram um valor limiar, consequentemente, a decisão de implementação ou não da nova tecnologia deve ser dos gestores (52). Desta maneira, o estudo deve apontar as alternativas válidas, isto é, apresentar alternativas de forma clara, demonstrando o cenário real.

Um modelo utilizado para estimar o impacto da incorporação da nova tecnologia é árvore de decisão, que, através de uma representação gráfica, demonstra um problema, escolhas alternativas, eventos incertos (probabilidades) e resultados em saúde. Transparente, ela demonstra de forma organizada os eventos (62).

1.6.2 Análise de Sensibilidade

De modo que as avaliações econômicas são elaboradas em condições de incerteza (devido aos valores das variáveis utilizadas no modelo, estrutura do modelo e aspectos metodológicos) as análises de sensibilidade tornam-se um passo indispensável nos estudos que envolvem avaliação econômica. Com dois propósitos, a análise de sensibilidade deve refletir a incerteza associada aos resultados do modelo e auxiliar na definição de qual valores tomar para direcionar a tomada de decisão (52,63). Os principais tipos de análise de sensibilidade são:

Análise uni variada que tem variação de somente um parâmetro por vez enquanto os demais parâmetros permanecem constantes;

Análise multivariada que modificam dois ou mais parâmetros simultaneamente; e

Análise de Monte Carlo que varia todos os parâmetros ao mesmo tempo, com diversas combinações possíveis de valores.

1.6.3 Justificativa do Estudo

Tendo em vista que as doenças relacionadas ao fígado são causa de um grande número de internações e óbitos em todo o mundo, incluindo o Brasil, a realização de AES são fundamentais na tomada de decisão para incluir ou não uma nova terapia. A terlipressina associada a albumina no tratamento de pacientes com síndrome hepatorenal tipo 1 já se mostrou efetiva em diversos estudos clínicos, porém, por envolver um custo elevado, não há, até o momento, estudo que demonstre a relação custo-efetividade do uso da terlipressina no tratamento da SHR, justificando-se assim a realização desse estudo.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Realizar uma avaliação de custo-efetividade do uso da terlipressina associada a albumina comparadas com norepinefrina associada a albumina ou somente albumina no tratamento da SHR tipo 1 em pacientes com cirrose no âmbito do SUS.

2.2 Objetivos secundários

Revisão sistemática dos estudos randomizados comparando a terlipressina associada a albumina versus norepinefrina associada a albumina ou somente albumina no tratamento da SHR tipo 1 em pacientes com cirrose.

Avaliação dos custos do tratamento da SHR tipo 1 no âmbito do SUS.

3 MÉTODOS

Estudo confrontando pacientes com SHR tratados somente com albumina com aqueles tratados com albumina mais terlipressina e albumina mais norepinefrina, este último, utilizado como comparador. Os dados de efetividade dos tratamentos derivam de fontes secundárias, ou seja, de estudos publicados na literatura.

Uma vez que a nova definição para a classificação da SHR se deu em 2019, durante a realização deste estudo, a antiga definição (tipo 1 e tipo 2) para a SHR continuarão descritas.

O presente estudo teve como aprovação da Comissão de Ética e Pesquisa - CEP (Protocolo de pesquisa número 2.286.546) e Certificado de Apresentação para Apreciação Ética - CAAE (Número 63119616.8.0000.0065) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo respectivamente.

3.1. Busca pelos artigos

Foi realizada uma revisão sistemática dos artigos publicados até abril de 2020 e a plataforma utilizada foi MEDLINE (Pubmed).

Foi estabelecido que os estudos encontrados se limitariam aos publicados na língua inglesa.

3.2 Perspectiva do estudo

A perspectiva da avaliação econômica aplicada a este estudo refere-se ao SUS.

3.3. Comparadores

Terapia combinada entre albumina e terlipressina, albumina e norepinefrina e albumina sozinha administradas em pacientes cirróticos diagnosticados com SHR tipo 1.

3.4 Horizonte Temporal

O horizonte temporal é de 365 dias uma vez que o desfecho, baseado no tempo de mortalidade da doença, e os custos relacionados com o estudo não são superiores a um ano.

3.5 Taxa de desconto

Neste estudo não é aplicada a taxa de desconto pois o horizonte temporal foi de 365 dias.

3.6 Escolha dos desfechos

Os desfechos do estudo foram o óbito, a recuperação da função renal e a realização de transplante hepático.

Não foram considerados valor referente a reação adversa, uma vez que, após a interrupção da administração dos medicamentos os efeitos são revertidos (64).

3.7 Medida de efetividade

Baseados em dados secundários das publicações na literatura de estudos clínicos randomizados comparando o tratamento da SHR, a efetividade pôde ser medida através da seleção dos estudos, conforme abaixo.

- I. Revisão da Literatura
- II. Período de levantamento dos artigos: fevereiro de 2018 até abril de 2020.
- III. Língua: publicações originalmente de língua inglesa.
- IV. Limitadores: exclusão de estudos que citam outras terapias medicamentosas, mesmo que associada com albumina.

3.8 Análise de custos

Para mensurar os custos, foi definido que o método utilizado foi do tipo *top-down* (técnica de cima para baixo) ou macrocusteio que considera os custos de todos os elementos agregados, levando em consideração o tempo médio de internação dos pacientes, descritos em literatura.

Os dados de custo foram distribuídos em três grupos. No primeiro grupo foram contemplados os valores relacionados com a internação e administração de medicamentos associados, isto é, a terapia de terlipressina com a albumina. No segundo grupo foram contemplados os valores relacionados com a internação e administração de norepinefrina com albumina. No terceiro grupo foram contemplados os valores relacionados com a internação e administração de medicamentos, entretanto, utilizando como ação terapêutica principal a albumina.

Em todos os grupos foram incluídos os custos com complicações e acompanhamento do paciente.

Os valores foram obtidos no mês de março de 2019 e reajustados em junho de 2019 conforme o IPCA - Índice Nacional de Preços ao Consumidor, que teve como variação média acumulada de 3,78%.

Os dados dos custos foram coletados a partir da base de dados do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais especiais do SUS (SIGTAP), considerando como base os levantamentos realizados descritos nos itens 3.9 deste estudo. Foram considerados os dados lançados no sistema após a alta/óbito dos pacientes que estiveram internados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina do Estado de São Paulo (HC-FMUSP) até março de 2019.

Os valores são expressos na moeda brasileira denominada real (R\$).

3.8.1 Custo com internação

O custo total com a internação para cada paciente, contendo valores do serviço hospitalar e valores relacionados com as tarefas profissionais, foram relacionados de acordo com o tempo médio de tratamento. O SUS realiza o repasse através dos apontamentos, habitualmente conhecido como faturamento, ao HC-FMUSP.

Nos custos com internação (diária de internação) são considerados todos acompanhamentos realizados pela equipe multidisciplinar, como profissionais diretamente ligados aos tratamentos do paciente (médicos e enfermeiros) e atividades correlacionadas, como serviço de nutrição e dietética e a realização de exames laboratoriais com a finalidade de acompanhar a evolução do paciente.

Para os custos com o paciente, diagnosticado com SHR tipo 1 que foi a óbito, foram considerados valores de acompanhamento e exames relacionados no período de até 14 dias.

Considerando a administração da terlipressina com albumina em infusão contínua, fora do ambiente de unidade de terapia intensiva, e seus valores, Facciorusso *et al* 2019 compara e aponta que o uso de norepinefrina no tratamento da SHR é limitado pela necessidade de linha venosa central e monitoramento contínuo, inviabilizando o tratamento fora das unidades de terapia intensiva (47).

3.8.2 Custo com medicamentos

Os custos com os medicamentos administrados compõem os fármacos com ação terapêutica (onde o centro de estudo estão a albumina, a terlipressina e a norepinefrina), assim como todos os insumos e correlatos utilizados. O tempo de administração dos medicamentos está relacionado com o tempo do tratamento que é de no máximo 14 dias para a terapia combina da terlipressina com a albumina e norepinefrina com albumina. Os custos para o período de internação de paciente estão diretamente ligados com o tempo de resposta à terapia.

3.9 Escolha do modelo e análise estatística

O modelo escolhido foi a árvore de decisão, pois oferece estimativas robustas entre as relações de custo-efetividade e do grau de incerteza de cada probabilidade. O software utilizado foi o TreeAge® (LLC, Williamstown, MA).

3.10 Estatística

Foram considerados os custos dos medicamentos utilizados e os valores com internação (considerando os custos dos insumos e das atividades hospitalares relacionadas) como variáveis para a análise estatística.

Foi utilizado o software TreeAge® (LLC, Williamstown, MA) para a construção do modelo de árvore de decisão para a análise de custo-efetividade.

3.11 Análise de sensibilidade

Conduziu-se uma análise multivariada de sensibilidade entre os cenários alternativos, onde houve variação de valores (tratamento com a terapia combinada) e variação dos estados de saúde.

4. RESULTADOS

4.1 Estudos selecionados e avaliação qualidade

No total, 92 publicações foram selecionadas por meio de busca eletrônica. Para todas as publicações houve a leitura completa e as exclusões se deram após a remoção das duplicatas, o número (n) obtido foi de 51 estudos, em seguida 43 estudos foram excluídos porque apresentavam avaliação em pacientes diagnosticados com SRH tipo 2 e/ou não foram randomizados. Oito estudos foram avaliados quanto a elegibilidade e foram incluídos na análise final (Figura 8).

Após a seleção bibliográfica, os artigos foram classificados conforme sistema de qualidade baseado na escala de Jadad e os resultados estão demonstrados na Tabela 1.

Figura 8 - Fluxograma de seleção dos estudos para inclusão na pesquisa.

n: *número*

Avaliamos a ética e a qualidade dos estudos (65), pois entendemos que nos artigos utilizados, os dois temas fazem parte de uma mesma dimensão. Abaixo, demonstramos a qualidade metodológica dos oito estudos relevantes no que diz respeito a utilização da terlipressina, norepinefrina e albumina na síndrome hepatorenal.

Tabela 1 Cálculo da escala de Jadad aplicado aos trabalhos utilizados

A qualidade metodológica dos estudos randomizados incluídos foi avaliada utilizando a escala de Jadad.

Autor	Sequência de alocação ¹	Duplo cego ²	Acompanhamento ³	Total 4
Neri, 2008	2	0	1	3
Boyer, 2016	2	2	1	5
Llahi, 2008	2	0	1	3
Solanki, 2003	2	0	1	3
Sanyal, 2008	2	2	1	5
Alessandria, 2007	2	0	1	3
Goyal, 2016	2	0	1	3
Arora, 2019	2	2	1	5

1- Sequência de alocação: 2 pontos se a randomização foi computadorizada ou similar e 1 ponto se não foi descrito; 0 ponto se a randomização foi inadequada ou o método foi inadequado;

2 - Duplo cego: 2 pontos se foi duplo cego ou similar; 1 ponto se não foi descrito; 0 ponto se não foi duplo cego ou o método não foi adequado;

3 - Acompanhamento: 1 ponto se houve descrição de retirada e desistência dos pacientes; 0 ponto se a retirada e desistência não foi descrita;

4 – A escala de qualidade foi classificada como baixa (≤ 2 pontos) ou alta (≥ 3 pontos).

FONTE: do autor, 2020.

Assim, os valores obtidos após a multiplicação dos resultados de acordo com os critérios para os trabalhos utilizados foram:

- Neri, 2008 obteve no total 3 pontos, o que representa 60%;
- Boyer, *et al*, 2016 obteve no total 5 pontos, o que representa 100%;
- Llahi, 2008 obteve no total 3 pontos, o que representa 60%;
- Solanki, 2003 obteve no total 3 pontos, o que representa 60%;
- Sanyal, 2008 obteve no total 5 pontos, o que representa 100%;

- Alessandria, 2007 obteve no total 3 pontos, o que representa 60%;
- Goyal, 2016 obteve no total 3 pontos, o que representa 60%;
- Arora, 2019 obteve no total 5 pontos, o que representa 100%.

Podemos dizer que, após a avaliação da qualidade das publicações, os resultados apresentados serão considerados como parâmetro para as afirmações contidas nesse estudo e as principais características e informações foram sumarizadas na tabela 2.

Tabela 2 Principais informações dos estudos incluídos.

AUTOR	DATA DA PUBLICAÇÃO	PAÍS	NÚMERO DE PACIENTES	TEMPO DE ACOMPANHAMENTO	DESFECHO (Sobrevivência) (Terlipressina + Albumina vs Norepinefrina + Albumina vs somente albumina)
Alessandria	2007	Itália	22	80 dias	80% vs 86% - Terlipressina vs Norepinefrina
Arora	2019	Índia	120	28 dias	48% vs 20% - Terlipressina vs Norepinefrina
Boyer	2016	Estados Unidos	196	90 dias	57% vs 55% Terlipressina vs Albumina
Goyal	2016	Índia	41	14 dias	45% vs 48% - Terlipressina vs Norepinefrina
Llahí	2008	Espanha	46	90 dias	27% vs 19% Terlipressina vs Albumina
Neri	2008	Itália	52	180 dias	42% vs 16% Terlipressina vs Albumina
Sanyal	2008	Estados Unidos	112	180 dias	43% vs 37% Terlipressina vs Albumina
Solanki	2003	Índia	24	15 dias	42% vs 0% Terlipressina vs Albumina

FONTE: do autor, 2020.

4.2 Análise de probabilidades

As probabilidades de transição relacionadas aos desfechos (transição entre os estados de saúde) apresentados nos estudos incluídos são demonstrados na tabela 3.

Os possíveis estados de saúde dos pacientes com SHR tipo 01 são:

- a) Transplante: probabilidade dos pacientes de serem transplantados em até um ano;
- b) Em acompanhamento: probabilidade dos pacientes ficarem em acompanhamento em um ano;
- c) Morrer: probabilidade dos pacientes irem a óbito em até um ano;

Tabela 3 Probabilidades de evolução dos pacientes com Síndrome Hepatorrenal.

	TERLIPRESSINA + ALBUMINA		ALBUMINA		NOREPINEFRINA + ALBUMINA		Referência
	PROBABILIDADE (%)	TEMPO (Dias)	PROBABILIDADE (%)	TEMPO (Dias)	PROBABILIDADE (%)	TEMPO (Dias)	
Transplante	31	90	32	90			Boyer, 2016
	30	180	30	180			Sanyal, 2008
	67	30			50	30	Alessandria, 2007
Diálise	42	15	0	15			Solanki, 2003
	34	4			48	4	Arora, 2019
Acompanhamento	27	90	19	90			Llahi, 2008
	42	15	0	15			Solanki, 2003
	43	180	37	180			Sanyal, 2008
	57	90	55	90			Boyer, 2016
	42	180	16	180			Neri, 2008
	48	14			20	14	Arora, 2019
	83	30			25	30	Alessandria, 2007
	45	14			48	14	Goyal, 2016
Morte	43	90	45	90			Boyer, 2016
	57	180	63	180			Sanyal, 2008
	51	14			80	14	Arora, 2019
	34	48			25	40	Alessandria, 2007
	55	14			52	14	Goyal, 2016

FONTE: do autor, 2020.

4.3 Dados de Custo

O custo total do tratamento de um paciente após ser diagnosticado com SHR tipo 1, englobando o custo da medicação e exames durante 14 dias, foi de R\$ 8.993,00 no grupo dos pacientes que receberam a combinação de terlipressina e albumina. O custo foi de R\$ 4.988,74 no grupo dos pacientes que estiveram internados e receberam a administração de somente albumina e R\$ 12.640,44 no grupo dos pacientes que receberam a terapia combinada entre norepinefrina e albumina.

O custo para o paciente internado que passou pelo transplante de fígado em até 14 dias foi de R\$ 84.835,00 considerando a administração da terapia combinada entre terlipressina e albumina e de R\$ 81.479,33 para o grupo de pacientes que receberam a terapia combinada entre norepinefrina e albumina (Tabela 4).

Um número pequeno de pacientes pode passar pelo tratamento de hemodiálise ambulatorial, o custo deste tratamento em um ano, considerando os três grupos, foi de R\$ 4.496,32 em 14 dias e de R\$ 27.964,80 em 365 dias.

Para o paciente que ficou em acompanhamento ambulatorial, independente do grupo, o valor total no período de um ano foi de R\$ 1.010,48, considerando os valores gastos com exames a cada três meses.

Para os custos com o paciente que foi a óbito, foram considerados valores de acompanhamento e exames relacionados no período de até 14 dias o valor total de R\$ 3.448,74. Por se tratar de uma doença grave e de rápida evolução, não foram considerados os valores da terapia combinada.

A soma dos valores para o tratamento em 14 dias e para 365 dias estão demonstrados na tabela 4 e foram obtidos através do SIGTAP.

Tabela 4 Custo das terapias combinadas comparado com albumina.

TERLIPRESSINA + ALBUMINA	14 Dias	12 Meses
Medicamento	R\$ 8.993,00	R\$ 8.993,00
SHR transplante	R\$ 84.835,00	R\$ 252,62
SHR diálise	R\$ 4.496,32	R\$ 27.964,80
SHR acompanhamento	-	R\$ 1.010,48
Óbito	R\$ 3.448,74	-

ALBUMINA	14 Dias	12 Meses
Medicamento	R\$ 4.988,74	R\$ 4.988,74
SHR transplante	R\$ 84.835,00	R\$ 252,62
SHR diálise	R\$ 4.496,32	R\$ 27.964,80
SHR acompanhamento	-	R\$ 1.010,48
Óbito	R\$ 3.448,74	-

NOREPINEFRINA + ALBUMINA	14 Dias	12 Meses
Medicamento	R\$ 12.640,44	R\$ 12.640,44
SHR transplante	R\$ 81.479,33	R\$ 252,62
SHR diálise	R\$ 4.496,32	R\$ 27.964,80
SHR acompanhamento	-	R\$ 1.010,48
Óbito	R\$ 3.448,74	-

FONTE: do autor, 2020.

4.3.1 Custos com medicamentos e serviços

O detalhamento dos custos com administração, medicamentos e exames aplicados aos pacientes que estiveram internados no HCFMUSP está descrito na tabela 5.

Tabela 5 Valores das terapias, tratamentos e exames

Componente	Custo 14 dias	Custo 12 meses
Terapia I	Total (R\$)	Total (R\$)
Terlipressina + Albumina + exames	8.993,00	8.993,00
Terapia II	Total (R\$)	Total (R\$)
Albumina + tratamento + exames	4.988,74	4.988,74
Terapia III	Total (R\$)	Total (R\$)
Norepinefrina + Albumina + tratamento em UTI + exames	12.640,44	12.640,44
Transplante	Total (R\$)	Total (R\$)
Transplante + medicamentos + exames	84.835,00	252,62
Diálise	Total (R\$)	Total (R\$)
Tratamento + hemodiálise ambulatorial	4.496,32	27.964,80
Acompanhamento	Total (R\$)	Total (R\$)
Acompanhamento a cada 3 meses + exames	0,00	1.010,48
Óbito	Total (R\$)	Total (R\$)
Acompanhamento + exames	3.448,74	0,00

FONTE: do autor, 2020.

4.3.2 Custos dos serviços hospitalares e profissionais

Os custos com o tratamento, a diária de internação em UTI, hemodiálise em ambiente ambulatorial, transplante de fígado, acompanhamento, exames e a atuação profissional estão descritos na tabela 6.

Tabela 6 Valores dos serviços hospitalares e profissional

Componente	Custo
Tratamento de doenças do fígado	Total (R\$)
K767	3.331,12
Diária de UTI	Total (R\$)
Serviço hospitalar + profissional	7.120,82
Hemodiálise	Total (R\$)
Ambulatorial	1.165,20
Transplante de fígado	Total (R\$)
Doador falecido	68.838,89
Acompanhamento	Total (R\$)
Pós transplante	1.010,48
Exames	Total (R\$)
	117,62

FONTE: do autor, 2020.

4.4 Modelagem

Para demonstrar os valores e as probabilidades dos estados em saúde dos pacientes foi realizada uma modelagem computadorizada utilizando dados secundários e que projetaram as consequências das intervenções comparadas. Os eventos ocorreram apenas uma vez.

4.5 Árvore de decisão

A árvore de decisão foi construída utilizando o software TreeAge® considerando o custo de cada estratégia adotada e as possibilidades de cada grupo (Figura 9).

No grupo terlipressina associada a albumina, ocorrem três possíveis eventos: 31% de probabilidade de ser submetido ao transplante hepático, 34% do paciente realizar hemodiálise e 35% do paciente ir a óbito (desfechos A, B e C). O custo do tratamento ao paciente foi de R\$ 8.993,00 e a efetividade de 0,570 (desfecho D) para sucesso.

No grupo norepinefrina associada a albumina: 50% de probabilidade de ser submetido ao transplante hepático, 48% do paciente realizar hemodiálise e 20% do paciente ir a óbito (desfechos E, F e G). O custo do tratamento ao paciente foi de R\$ 12.640,00 e a efetividade de 0,200 (desfecho H) para sucesso.

Para o grupo que recebeu a albumina: 32% de probabilidade de ser submetido ao transplante hepático, não houve probabilidade do paciente deste grupo realizar hemodiálise e 84% do paciente ir a óbito (desfechos I, J e K). O custo do tratamento ao paciente foi de R\$ 4.989,00 e a efetividade de 0,160 (desfecho L) para sucesso.

Para desenhar a árvore foram consideradas as probabilidades dos artigos definidos como ‘padrão ouro’, isto é, aqueles que obtiveram maior pontuação na qualificação de Jadad.

Figura 9 Árvore de decisão e seus resultados de custo-efetividade. O quadrado na figura indica um ponto de decisão, os círculos indicam os pontos de chance e os triângulos indicam os desfechos (medidos em efetividade).

4.6 Razão de Custo Efetividade Incremental (RCEI)

Considerando que o Brasil não possui um limiar de disposição a pagar, realizamos o cálculo considerando como limiar três vezes o PIB per capita, conforme recomendação da OMS, que em 2019 foi de R\$ 103.599,00.

O cálculo RCEI foi realizado considerando os dois comparadores associados que possuem efetividade terapêutica e os resultados foram: para terlipressina mais albumina o valor de R\$ 8.993,00 e efetividade de 0,570 e de norepinefrina mais albumina o valor de R\$ 12.640,00 e efetividade de 0,200. O custo incremental e efetividade foi de R\$ - 3.647,00 e 0,370 respectivamente. A RCEI foi de R\$ -9.856,76 para o desfecho clínico,

demonstrado na tabela 7. O valor incremental está abaixo do limiar sugerido pela OMS, indicando que a estratégia da terapia combinada de terlipressina e albumina é custo efetiva.

Tabela 7 Dados de Custo e Efetividade

	Terlipressina + Albumina	Norepinefrina + Albumina
Custo (R\$)	8.993,00	12.640,00
Custo Incremental (R\$)	- 3.647,00	-
Efetividade	0,570	0,20
Efetividade Incremental	0,37	-
RCEI (R\$)	- 9.856,76	-

FONTE: do autor, 2020.

4.7 Análise de sensibilidade

Uma análise de sensibilidade probabilística foi realizada a partir de simulações multivariadas considerando os valores de custo e probabilidades e as variáveis foram alteradas considerando o modelo original (figura 9). Esse tipo de análise foi escolhido considerando que os custos relacionados com o tratamento e os valores de probabilidades podem interferir no resultado.

O custo para aquisição via licitação para terlipressina foi variado, considerando um valor menor, assim como as probabilidades de sucesso e insucesso de cada comparador. No total sete variáveis de custo e probabilidade foram testadas simultaneamente,

calculando os custos incrementais e efetividades incrementais; o resultado de RCEI de cada variação estão demonstrados na tabela 08.

Os cálculos de RCEI foram realizados comparando as terapias combinadas uma vez que a albumina sozinha não possui eficácia terapêutica no tratamento da SHR.

Terlipressina + Albumina		Norepinefrina + Albumina		RCEI
Probabilidade	Custo	Probabilidade	Custo	
0,570	R\$ 8.993,00	0,200	R\$ 12.640,00	-R\$ 9.856,76
0,570	R\$ 8.993,00	0,250	R\$ 12.640,00	-R\$ 11.396,90
0,480	R\$ 8.422,00	0,430	R\$ 12.640,00	-R\$ 84.360,00
0,570	R\$ 8.422,00	0,250	R\$ 12.640,00	-R\$ 13.181,25
0,830	R\$ 8.993,00	0,480	R\$ 12.640,00	-R\$ 10.420,00
0,430	R\$ 8.993,00	0,480	R\$ 12.640,00	-R\$ 72.940,00
0,450	R\$ 8.993,00	0,200	R\$ 12.640,00	-R\$ 14.588,00

Tabela 8 Análise de sensibilidade comparando os resultados de RCEI.

RCEI: Razão de custo efetividade incremental

Os valores de RCEI, proveniente da análise de sensibilidade, não ultrapassaram o valor de R\$103.599,00 do limiar de disposição a pagar, não alterando o resultado do estudo. Os valores negativos indicam que a terapia é dominante, isto é, possui menor custo e maior efetividade.

5. DISCUSSÃO

A Síndrome Hepatorrenal é uma preocupante complicação proveniente do avanço de doença relacionada ao fígado (66). Assim, em períodos onde os custos são parte fundamental de uma boa administração que visa a qualidade, é necessário que as instituições de saúde avancem no sentido de desfrutar de tecnologias de baixo custo, mas acima de tudo, eficazes. Com a criação em 2011 da CONITEC e através das AES, o MS passa a dispor de informações relevantes que colaboram na decisão de incorporar, alterar ou não uma tecnologia ao SUS (51).

No presente estudo buscamos comparar as terapias mais utilizadas no tratamento de pacientes diagnosticados com SHR avaliando a qualidade das pesquisas através do método de Jadad (55). Nos deparamos com diversos estudos publicados que descrevem as estratégias terapêuticas para o tratamento da doença; e alguns deles sugerem o uso de noradrenalina, midodrina e octreotida associado a dopamina mais furosemida comparado com placebo na eliminação da mortalidade, entretanto, os resultados das comparações não foram significativos. Assim, analisando sistematicamente, com foco nas publicações que apontaram a eficácia dos medicamentos utilizados, encontramos comparações entre a administração de somente albumina e administração de albumina associada a terlipressina e em todos os estudos a albumina administrada sozinha não apresentou melhora no estado de saúde, assim como, o índice de sobrevivência foi menor ou zero (25,37–39,67). Em curto prazo, a terlipressina administrada juntamente com a albumina tem sido bem avaliada (66,67) e pode reduzir a mortalidade, em comparação com placebo, dos pacientes nas mesmas condições (43).

Os demais estudos selecionados comparam as estratégias entre terlipressina associada a albumina a norepinefrina associada também a albumina, e apesar da associação com norepinefrina apresentar certa eficácia, quando comparada com a terlipressina, fica evidente que a terlipressina é superior e indicada como alternativa a norepinefrina (46,64,68).

Assim como a terlipressina, a norepinefrina é administrada em pacientes diagnosticados com SHR, entretanto, a primeira pode ser utilizada em ambiente ambulatorial, já a segunda, deve exclusivamente ser administrada em ambiente de terapia intensiva, então, procurou-se explorar os custos, não somente dos medicamentos ativos farmacologicamente quanto os meios nos quais os pacientes se encontram durante o tratamento (46,47).

Considerando que o estudo avalia o custo efetividade da terlipressina associada a albumina, duas outras alternativas (albumina e norepinefrina associada a albumina) foram utilizadas como comparadores, uma vez que, a efetividade terapêutica da associação terlipressina mais albumina tem sido demonstrada superior quando comparada com as duas outras drogas.

Os materiais e medicamentos utilizados nos hospitais públicos brasileiros são adquiridos por meio de licitação pública, isto é, com condições igualitárias, onde o menor valor e a melhor qualidade são eleitos. Deste modo, quando uma tecnologia é incorporada no SUS, os custos tendem a diminuir uma vez que a empresa fornecedora passará a ter uma demanda constante na fabricação do produto.

A mensuração da quantidade de recursos deste estudo foi obtida através da técnica de macro custeio, onde apresenta de maneira objetiva os valores obtidos através dos registros em sistema e, convém destacar que, apesar do método de micro custeio permitir um alto grau de detalhamento, ele é indicado quando a necessidade de valoração está relacionada com um peso maior de recursos humanos, não sendo o foco principal desta pesquisa.

Alguns países adotam um limiar de disposição a pagar (LDP), isso é, estabelecem um valor máximo para adquirir uma determinada tecnologia, entretanto, devido a falta de padronização, a OMS define, para cálculo do valor incremental de um tratamento, três vezes a renda anual per capita, pois considera o aumento nos gastos de saúde ao longo do tempo. O Brasil, que não possui um LDP pré-definido, adere à orientação da OMS, assim, nesta análise o valor de R\$103.599,00 foi o teto do gasto considerado para definir se a estratégia é economicamente viável até o momento final do estudo.

Considerando os dados demonstrados na árvore de decisão, é possível observar que o custo efetividade da terlipressina comparada a norepinefrina é superior, uma vez que, não basta o custo de uma terapia ser menor, também deve-se considerar os demais valores, como profissional especializado, ambiente dedicado, exames e materiais de apoio. Assim, o custo da terlipressina mais albumina foi de R\$8.993,00 e R\$12.640,00 para norepinefrina mais albumina, o custo incremental foi de R\$ -3.647,00 e as efetividades 0,570 e 0,200, respectivamente. A efetividade incremental foi de 0,370 influenciando no resultado de RCEI. A melhor explicação para o resultado, com base na árvore de decisão construída, nos leva a acreditar que o valor a ser desembolsado pelo SUS para o pagamento do tratamento da terapia combinada entre terlipressina e albumina é de R\$ -9.856,76.

Uma análise de sensibilidade variando simultaneamente os valores, efetividades e terapias foi realizada e todos os resultados calculados para RCEI não ultrapassaram o teto definido para o limiar de disposição a pagar, evidenciando que mesmo após variações, o resultado não sofreu alteração.

Os dados da literatura demonstram resultados distintos relacionados ao preço da terlipressina no Brasil, uma vez que os autores em geral consideram o alto valor do medicamento (66), porém, somente um leva em consideração a diferença entre os custos da administração da terlipressina e da norepinefrina, esta que deve necessariamente ser administrada em ambiente de terapia intensiva (46) elevando consideravelmente os custos com internação e com os profissionais de saúde.

Finalmente, de maneira clara, podemos concluir que a administração fora do ambiente controlado, a terlipressina associada a albumina no tratamento da SHR tipo 1 em pacientes com cirrose no âmbito do SUS é custo efetiva.

Como complemento para o estudo, sugere-se a variabilidade metodológica utilizando dados de pacientes que estiveram internados, somados aos valores dos medicamentos na qual cada um utilizou dia a dia durante a internação em UTI ou em enfermaria.

6. CONCLUSÃO

O estudo demonstrou através da análise de custo-efetividade que a terlipressina associada a albumina administradas concomitantemente em pacientes diagnosticados com SHR tipo 1 é custo efetiva quando comparada com albumina sozinha e com norepinefrina associada a albumina administradas em ambiente controlado.

7. RESPONSABILIDADE TÉCNICA

7.1 Confidencialidade dos dados

O autor declara que não há dados de pacientes no texto.

8. REFERÊNCIAS

1. Wu F, Wang J, Pu C, Qiao L, Jiang C. Wilson's disease: A comprehensive review of the molecular mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2015;16(3):6419–31.
2. Zhou WC, Zhang QB, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(23):7312–24.
3. Muir AJ. Understanding the Complexities of Cirrhosis. *Clin Ther* [Internet]. Elsevier; 2015;37(8):1822–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.05.507>
4. Collaborators USB of D, C.J.L. M, J. A, M.K. A, M. A, C. A, et al. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2013;310(6):591–608. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/data/Journals/JAMA/927436/joi130037.pdf%5Cnh> <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed11&NEWS=N&AN=2013503627%5Cnh> <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medl&NEWS=N&AN=23842577>
5. Naghavi M, Mokdad AA, Lopez AD, Shahrzaz S, Lozano R, Murray CJ, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Med*. 2014;12(1):1–24.
6. Marinho F, Passos VM de A, França EB. Novo século, novos desafios: mudança no perfil da carga de doença no Brasil de 1990 a 2010. *Epidemiol e Serviços Saúde*. 2016;25(4):713–24.
7. Nader LA, de Mattos AA, Bastos GAN. Burden of liver disease in Brazil. *Liver Int*. 2014;34(6):844–9.
8. Gaedow AC. Hemorragia Digestiva Alta Varicosa: Relatório do 1º Consenso da Sociedade Brasileira de Hepatologia. 2011;30:10–30.
9. Andrade Júnior DR de, Galvão FHF, Santos SA dos, Andrade DR de. Ascite: estado da arte baseado em evidências. *Rev Assoc Med Bras*. 2009;55(4):489–96.
10. Egerod Israelsen M. Acute kidney injury and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2015;30(2):236–43. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jgh.12709>
11. Piano S, Tonon M, Angeli P. Management of ascites and hepatorenal syndrome. *Hepatol Int*. Springer India; 2018;12(s1):122–34.
12. Wadei HM, Mai ML, Ahsan N, Gonwa TA. Hepatorenal syndrome: pathophysiology and management. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(5):1066–79.
13. Gildea TR, Cook WC, Nelson DR. Predictors of Long-term Mortality in Patients With Cirrhosis of the Liver Admitted to a Medical ICU *. *Crit Care*. 1998;8–11.
14. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(2):406–60.

15. Genzini T, Torricelli FCM. Hepatorenal syndrome: an update. *Sao Paulo Med J* [Internet]. 2007;125(1):50–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22447261>
16. Costa L, Acioli M, Novaes M, Fernandes S, Costa T, Gomes C. Síndrome Hepatorrenal: Uma Breve revisão. *Rev Ciências Saúde Nov Esperança*. 2013;1(1):122–33.
17. Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. Vol. 71, *Journal of Hepatology*. 2019. p. 811–22.
18. Sandhu BS, Sanyal AJ. Hepatorenal syndrome. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2005;8(6):443–50.
19. Fabrizi F, Aghemo A, Messa P. Hepatorenal syndrome and novel advances in its management. *Kidney Blood Press Res*. 2013;37(6):588–601.
20. Gifford FJ, Morling JR, Fallowfield JA. Systematic review with meta-analysis: vasoactive drugs for the treatment of hepatorenal syndrome type 1. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;1–11.
21. Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Postgrad Med J*. 2008;84(998):662–70.
22. Carrasco RD, Gioda RS, Sampaio GC, Bueno D. Avaliação de pacientes pós-tratamento com terlipressina Evaluation of patients after treatment with terlipressin. 2013;33(1).
23. Arab JP, Claro JC, Arancibia JP, Contreras J, Gómez F, Muñoz C, et al. Therapeutic alternatives for the treatment of type 1 hepatorenal syndrome : A Delphi technique-based consensus. 2016;8(25):1075–86.
24. Laurence L. Brunton. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman*. 12th ed. Porto Alegre; 2012.
25. Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Appenrodt B, et al. A Randomized, Prospective, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Terlipressin for Type 1 Hepatorenal Syndrome. *Gastroenterology*. 2008;134(5):1360–8.
26. Ioannou G, Doust J, Rockey DC. Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD002147.
27. Baik SK, Jeong PH, Ji SW, Yoo BS, Kim HS, Lee DK, et al. Acute hemodynamic effects of octreotide and terlipressin in patients with cirrhosis: A randomized comparison. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(3):631–5.
28. Mazur JE, Cooper TB, Dasta JF. Terlipressin in hepatorenal syndrome. *Ann Pharmacother*. 2011;45(3):380–7.
29. Cárdenas A. Hepatorenal syndrome: A dreaded complication of end-stage liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(2):460–7.

30. Nassar Junior AP, Farias AQ, D'Albuquerque LAC, Carrilho FJ, Malbouisson LMS. Terlipressin versus norepinephrine in the treatment of hepatorenal syndrome: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(9):1–7.
31. Gluud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology*. 2010;51(2):576–84.
32. Ortega R, Ginès P, Uriz J, Cárdenas A, Calahorra B, De Las Heras D, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: Results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology*. 2002;36(4 Pt 1):941–8.
33. Götz E, Ahrens J, Sivanathan V, Schattenberg J, Rey JW. Leberzirrhose und hepatorenales Syndrom : Das Ansprechen auf Terlipressin und Albumin ist mit besserem Überleben assoziiert. (Ccm).
34. Cavallin M, Piano S, Romano A, Fasolato S, Frigo AC, Benetti G, et al. Terlipressin Given by Continuous Intravenous Infusion Versus Intravenous Boluses in the Treatment of Hepatorenal Study. 2016;63(3):983–92.
35. Orientador G, Farias AQ. Rafael Oliveira Ximenes Biomarcador urinário NGAL em pacientes com cirrose : acurácia diagnóstica para prever desenvolvimento ou progressão da lesão renal aguda e resposta ao tratamento da síndrome hepatorenal São Paulo 2017 Rafael Oliveira Ximenes Bio. 2017;
36. Cavallin M, Kamath PS, Merli M, Fasolato S, Toniutto P, Salerno F, et al. Terlipressin Plus Albumin Versus Midodrine and Octreotide Plus Albumin in the Treatment of Hepatorenal Syndrome: A Randomized Trial. 2015;567–74.
37. Martín-Llahí M, Pépin MN, Guevara M, Díaz F, Torre A, Monescillo A, et al. Terlipressin and Albumin vs Albumin in Patients With Cirrhosis and Hepatorenal Syndrome: A Randomized Study. *Gastroenterology*. 2008;134(5):1352–9.
38. Neri S, Pulvirenti D, Malaguarnera M, Cosimo BM, Bertino G, Ignaccolo L, et al. Terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci*. 2008;53(3):830–5.
39. SOLANKI P. Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome : A prospective , randomized placebo-controlled clinical trial. *Treat HEPATORENAL Syndr*. 2003;(July 2002):2–6.
40. Solà E, Solé C, Simón-Talero M, Martín-Llahí M, Castellote J, Garcia-Martínez R, et al. Midodrine and albumin for prevention of complications in patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. A randomized placebo-controlled trial. *J Hepatol [Internet]*. 2018;69(6):1250–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.08.006>
41. Boyer TD, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G, Blei A, Carl D, Bexon AS, et al. Predictors of response to terlipressin plus albumin in hepatorenal syndrome (HRS) type 1: Relationship of serum creatinine to hemodynamics. *J Hepatol [Internet]*. European Association for the Study of the Liver; 2011;55(2):315–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2010.11.020>

42. Moreau R, Durand F, Poynard T, Duhamel C, Cervoni J-P, Ichai P, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* [Internet]. 2002;122(4):923–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11910344>
43. Facciorusso A. Comparative efficacy of pharmacological strategies for management of type 1 hepatorenal syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol & Hepatology*. 2017;Volume 2:p94–102.
44. Aline Peixoto Campos. Evolução dos pacientes cirróticos com síndrome hepatorenal tratados com terlipressina e albumina. 2006;
45. Nazar A, Pereira GH, Guevara M, Martín-Llahi M, Pepin MN, Marinelli M, et al. Predictors of response to therapy with terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology*. 2010;51(1):219–26.
46. Goyal O, Sidhu SS, Sehgal N, Puri S. Noradrenaline is as Effective as Terlipressin in Hepatorenal Syndrome Type 1 : A Prospective , Randomized Trial. 2016;64(September):30–5.
47. Facciorusso A. Hepatorenal Syndrome Type 1 : Current Challenges And Future Prospects. 2019;1383–91.
48. Uriz J, Ginès P, Cárdenas A, Sort P, Jiménez W, Salmerón JM, et al. Terlipressin plus albumin infusion: An effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol*. 2000;33(1):43–8.
49. Papaluca T, Gow P. Terlipressin: Current and emerging indications in chronic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(3):591–8.
50. De Soárez PC, Soares MO, Novaes HMD. Modelos de decisão para avaliações econômicas de tecnologias em saúde. *Cien Saude Colet*. 2014;19(10):4209–22.
51. Analytics S, Analytics S. Revista de Saúde Pública Nova Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias de Saúde e impacto ao Sistema Único de Saúde. 2018;1–5.
52. BRASIL. Diretrizes metodológicas - diretriz de avaliação econômica. Vol. 1, Brasil. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. 2015. 1689-1699 p.
53. Berger VW, Alperson SY, Berger VW, Boulevard E. NIH Public Access. 2010;4(2):79–88.
54. Randomized a. NIH Public Access. A Randomized, Prospective Double-A Randomized, Prospective Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Terlipressin Type 1 Hepatorenal Syndr. 2013;134(April 2007):1360–8.
55. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1–12.
56. Rudmik L, Drummond M. Health economic evaluation: Important principles and methodology. *Laryngoscope*. 2013;123(6):1341–7.

57. MINISTÉRIO DA SAÚDE Secretaria de Ciência T e IED de C e T. DIRETRIZES METODOLÓGICAS - Parecer Técnico-Científico. 2014. 75 p.
58. Ministério da Saúde. Ministério da Saúde [Internet]. 2017. 1-24 p. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def>
59. Secoli SR, Nita ME, Ono-Nita SK, Nobre M. Avaliação de tecnologia em saúde: II. A análise de custo-efetividade. *Arq Gastroenterol* [Internet]. 2010;47(4):329–33. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032010000400002&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
60. Kobelt G. *Health Economics : An Introduction to Economic Evaluation Third Edition.*
61. Trajman A, Pinto M, Santos M. Limiar de custo-efetividade: uma necessidade para o Brasil? *J Bras Econ da Saúde.* 2016;8(1):58–60.
62. Tsoi B, O'Reilly D, Jegathisawaran J, Tarride JE, Blackhouse G, Goeree R. Systematic narrative review of decision frameworks to select the appropriate modelling approaches for health economic evaluations *Health Services Research.* BMC Res Notes. BioMed Central; 2015;8(1):1–15.
63. Luz PM. Vanni & Novaes et al - 2009 - avaliação econômica em doenças infecciosas. 2009;25(12):2543–52.
64. Arora V, Maiwall R, Rajan V, Jindal A, Muralikrishna Shasthry S, Kumar G, et al. Terlipressin Is Superior to Noradrenaline in the Management of Acute Kidney Injury in Acute on Chronic Liver Failure. *Hepatology.* 2020;71(2):600–10.
65. Palys KE, Berger VW. A Note on the Jadad Score as an Efficient Tool for Measuring Trial Quality. *J Gastrointest Surg.* 2013;17(6):1170–1.
66. Zambam De Mattos Â, Alves De Mattos A, Méndez-Sánchez N. Hepatorenal syndrome: Current concepts related to diagnosis and management. 2016;15(4):474–81.
67. Boyer TD, Sanyal AJ, Wong F, Frederick RT, Lake JR, Leary JGO, et al. Clinical — liver. 2016;1579–89.
68. Alessandria C, Ottobrelli A, Debernardi-Venon W, Todros L, Cerenzia MT, Martini S, et al. Noradrenalin vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: A prospective, randomized, unblinded, pilot study. *J Hepatol.* 2007;47(4):499–505.

CONFLITO DE INTERESSE

O autor declara que não houve conflito de interesse durante todo o desenvolvimento dessa pesquisa.