

Curso de Especialização em Avaliação de Tecnologias em Saúde – EAD
Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Ângelo Zambam de Mattos

Terlipressina no Tratamento de Cirróticos com Síndrome Hepatorrenal

Porto Alegre
Fevereiro, 2015

Curso de Especialização em Avaliação de Tecnologias em Saúde – EAD
Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Terlipressina no Tratamento de Cirróticos com Síndrome Hepatorrenal

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Especialização em Avaliação de Tecnologias em Saúde – EAD do Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde e da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para a obtenção de título de Especialista em Avaliação de Tecnologias em Saúde.

Aluno: Ângelo Zambam de Mattos

Orientadora: Dra. Jeruza Lavanholi Neyeloff

Porto Alegre
Fevereiro, 2015

À minha esposa, Larissa Faraco Daros, o amor da minha vida.

À minha mãe, Alice Julieta Zambam de Mattos, ao meu pai, Angelo Alves de Mattos, e ao meu irmão, André Zambam de Mattos, responsáveis por quem sou.

A Deus, princípio e fim de tudo.

AGRADECIMENTOS

A Deus, princípio e fim de tudo, amor infinito, que me deu tudo, muito além de meus merecimentos.

À Larissa Faraco Daros, minha esposa e amor da minha vida, minha Pequeninha, pelo carinho e pela compreensão de sempre.

À minha mãe, Alice Julieta Zambam de Mattos, e ao meu pai, Angelo Alves de Mattos, que me ensinaram os verdadeiros valores e que são exemplos do que quero ser como pessoa, como médico e como pesquisador.

Ao meu irmão, André Zambam de Mattos, por sempre ser meu melhor amigo.

Aos meus falecidos avós e, em especial, à avó Ayda, pelo carinho, estímulo e entusiasmo.

Ao Dr. Valmor Daros, às senhoras Iraydes Faraco Daros e Nely Firmino Faraco e à Dra. Leatrice Faraco Daros, por terem me presenteado com a Larissa.

Aos amigos e aos colegas, pelo apoio.

À Dra. Jeruza Lavanholi Neyeloff, minha orientadora, pelos preciosos ensinamentos no campo da Avaliação de Tecnologias em Saúde.

Aos professores, tutores e colegas do Curso de Especialização em Avaliação de Tecnologias em Saúde – EAD do Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde e da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Ao Dr. Carlos Henrique Casartelli, ao Dr. Diego Silva Leite Nunes, à Enfa. Fernanda dos Santos Fernandes e aos colegas da Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre, por terem acreditado no projeto da Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde e por estarem ajudando-me a desenvolvê-lo.

Ao Dr. Rodrigo Antonini Ribeiro, com quem também tenho aprendido no que tange à Avaliação de Tecnologias em Saúde.

Aos pacientes, cujo benefício é o objetivo final deste trabalho.

POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesses quanto à tecnologia ou à situação clínica avaliadas.

As declarações completas, no que concerne a conflito de interesses, são apresentadas no anexo A.

INFORMAÇÃO SOBRE OS AUTORES

Ângelo Zambam de Mattos

Médico Gastroenterologista e preceptor da Residência Médica em Gastroenterologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre.

Médico da Gerência de Regulação de Serviços de Saúde da Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre.

Contato: angmattos@hotmail.com.

Jeruza Lavanholi Neyeloff

Consultora de Gestão em Saúde na Unimed Porto Alegre.

Epidemiologista na Vice Presidência Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Professora do Instituto de Cardiologia – Fundação Universitária de Cardiologia.

Sócia-diretora da HTANALYZE Economia e Gestão em Saúde.

Contato: jeruza_med@yahoo.com.br.

RESUMO EXECUTIVO

Título: Terlipressina no tratamento de cirróticos com síndrome hepatorenal.

Pergunta: em cirróticos adultos com síndrome hepatorenal, o tratamento com terlipressina, quando comparado ao tratamento com noradrenalina, aumenta a sobrevida em 30 dias?

Recomendação quanto ao uso da tecnologia: incerta. Não há evidência de diferença significativa entre os tratamentos com terlipressina ou noradrenalina quanto à sobrevida em 30 dias de cirróticos com síndrome hepatorenal. Assim, a terlipressina pode ser recomendada como opção à noradrenalina nesse contexto, sem que haja, no entanto, evidência de preferência clínica por qualquer uma das medicações. Avaliações econômicas futuras contribuiriam muito para determinar a melhor opção terapêutica para o sistema de saúde.

População-alvo: cirróticos com síndrome hepatorenal.

Tecnologia: a terlipressina é um análogo da vasopressina, com ação vasoconstritora preferencial sobre o território esplâncnico. Deve ser utilizada via intravenosa, em doses de 0,5-1,0mg, a cada 4-6 horas, associada à albumina, por até duas semanas.

Comparador: a noradrenalina é uma catecolamina com atividade predominantemente alfa-adrenérgica, com poder vasoconstritor sobre os sistemas vasculares arterial e venoso. As doses recomendadas, na síndrome hepatorenal, estão entre 0,5-3,0mg/hora, em associação com albumina.

Local de utilização da tecnologia: ambiente hospitalar.

Processo de busca e análise de evidências científicas: foram pesquisadas as bases de dados MEDLINE, Cochrane, LILACS e EMBASE quanto a ensaios clínicos randomizados e controlados e revisões sistemáticas que comparassem o efeito da terlipressina ao da noradrenalina na sobrevida dos pacientes com síndrome hepatorenal. Os resultados dos estudos selecionados foram apresentados.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: foram selecionados quatro ensaios clínicos randomizados e duas revisões sistemáticas. Nenhum deles demonstrou diferença estatística entre a terlipressina e a noradrenalina no que tange à sobrevida dos pacientes. Os eventos adversos não foram clinicamente relevantes para nenhuma das drogas.

Qualidade da evidência (desfecho – sobrevida em 30 dias): moderada.

Síntese de informações econômicas: a terlipressina é uma droga de maior custo do que a noradrenalina, mas, diferentemente desta, pode prescindir de internação em unidade de terapia intensiva. Uma avaliação econômica completa, considerando, além da eficácia e da segurança, os custos totais ao sistema de saúde, será necessária para auxiliar na escolha entre as estratégias terapêuticas.

SUMÁRIO

Contexto	7
Introdução	8
Informações econômicas	10
Bases de dados consultadas e estratégia de busca	10
Seleção dos estudos	11
Caracterização dos estudos selecionados	12
Avaliação crítica dos estudos selecionados	14
Síntese dos resultados	15
Qualidade da evidência	16
Recomendações	16
Considerações finais	17
Referências	18
Anexos	22

CONTEXTO

A cirrose é o estágio final da doença hepática crônica, sendo detectada em cerca de 4,5% a 9,5% das necropsias. Em 2001, foi considerada responsável por cerca de 771 mil óbitos, estimando-se ainda que passe da 14^a para a 12^a maior causa de morte em todo o mundo até 2020 [1]. No Brasil, as hepatopatias são a oitava maior causa de óbito, sendo responsáveis por 308.290 mortes entre 2001 e 2010 (3,34% do total de óbitos no período); a cirrose é a principal causa de falecimento entre as hepatopatias [2]. Os óbitos decorrentes da cirrose devem-se especialmente à sua descompensação e ao surgimento de carcinoma hepatocelular.

A história natural da cirrose foi classificada em quatro estágios. No primeiro, não há varizes esofágicas ou ascite, e a mortalidade anual é de cerca de 1%. No segundo, os pacientes têm varizes de esôfago que nunca sangraram e não têm ascite, havendo uma mortalidade de 3,4% ao ano. No terceiro, os pacientes desenvolvem ascite, passando a ter uma mortalidade anual de 20%. No quarto estágio, os doentes têm história de hemorragia variceal, com uma mortalidade de 57% ao ano [3]. Posteriormente, resultados mais otimistas foram apresentados para as mortalidades anuais dos estágios 3 (15%) e 4 (35-40%). Além disso, em função de uma melhora do prognóstico da hemorragia digestiva recentemente, também foi proposta uma mudança da classificação: o estágio 3 seria aquele em que haveria sangramento variceal na ausência de ascite; o estágio 4 seria o dos pacientes com ascite, mas sem sangramento; e haveria um quinto estágio, quando ocorreria ascite e hemorragia digestiva. Ainda seria possível acrescentar mais um estágio à classificação quando ocorresse sepse e/ou insuficiência renal [4-7].

A insuficiência renal tem um impacto dramático no prognóstico do paciente cirrótico [7]. Dentre as causas de insuficiência renal do cirrótico, a síndrome hepatorenal (SHR) parece ter o pior prognóstico, o que demonstra a importância do tema [8,9].

As limitações financeiras próprias de qualquer sistema de saúde exigem a tomada de decisões quanto às diversas opções terapêuticas existentes para o tratamento de uma mesma doença. O campo da Avaliação de Tecnologias em Saúde visa a subsidiar tais decisões com a melhor evidência científica disponível, de modo a facilitar que levem ao maior benefício à população, com otimização da utilização de recursos. Isso se aplica ao caso da síndrome hepatorenal, que pode ser tratada com terlipressina ou com noradrenalina. O objetivo deste parecer técnico-científico é avaliar de maneira sistematizada a evidência científica disponível quanto à comparação dos efeitos da terlipressina e da noradrenalina na sobrevida de pacientes cirróticos com síndrome hepatorenal.

INTRODUÇÃO

Aspectos epidemiológicos e clínicos

A SHR é uma complicação grave, mas potencialmente reversível, característica da cirrose com ascite, da insuficiência hepática aguda grave e da hepatite alcoólica grave [10]. A SHR ocorre em cirróticos com ascite com uma frequência de cerca de 18% em um ano e de cerca de 39% em cinco anos [11].

A SHR divide-se em tipos 1 e 2. O tipo 1 caracteriza-se por ser uma insuficiência renal rapidamente progressiva, em que a creatinina basal aumenta em cerca de duas vezes, atingindo valores iguais ou superiores a 2,5mg/dL, em menos de duas semanas [10,12]. Seu prognóstico é pior, e, sem tratamento específico, a sobrevida, em um e em três meses, é de cerca de 25% e 10% respectivamente [11]. O tipo 2 consiste em uma insuficiência renal moderada (creatinina entre 1,5mg/dL e 2,5mg/dL), de desenvolvimento mais lento, tipicamente associada à ascite refratária [10,12]. A sobrevida em três meses chega a cerca de 70% na SHR tipo 2 [11]. Em uma coorte de cirróticos internados por perda de função renal, entre aqueles com diagnóstico de SHR, 63,3% apresentaram SHR tipo 1 e 36,7% apresentaram SHR tipo 2 [9]. A frequência relativa de SHR tipo 2, no entanto, pode estar subestimada, uma vez que o quadro da SHR tipo 2 pode ser mais frustro, levando à internação menos frequentemente e mais tardiamente.

O diagnóstico da SHR é feito através da constatação de elevação da creatinina sérica para níveis superiores a 1,5mg/dL, em um cirrótico com ascite, sem que haja recuperação da função renal após dois dias da suspensão de diuréticos e da reposição volêmica com albumina. Também é preciso afastar instabilidade hemodinâmica (choque), utilização de drogas nefrotóxicas e alterações renais parenquimatosas, detectadas por proteinúria de 24 horas maior que 500mg, hematúria (mais de 50 hemácias por campo de grande aumento) e/ou alterações renais à ultrassonografia [10,13].

O tratamento ideal da SHR é o transplante hepático, uma vez que a insuficiência renal é funcional e advém da hepatopatia [10,13]. Contudo, tendo em vista a alta mortalidade da SHR e as limitações relacionadas à disponibilidade de enxertos, o tratamento clínico da síndrome passa a ser fundamental, inclusive com o intuito de que os pacientes cheguem ao transplante hepático [10,14].

O tratamento clínico de primeira linha para a SHR baseia-se atualmente no uso de vasoconstritores associados à albumina [10,13]. A creatinina parece melhorar paralelamente ao aumento da pressão arterial média produzido pelos vasoconstritores [15], que já demonstraram ser capazes de aumentar a sobrevida dos pacientes com SHR [16]. Os vasoconstritores recomendados nesse contexto são a terlipressina, a noradrenalina e a midodrina (indisponível no Brasil) associada ao octreotida [10,13].

Aspectos relativos à tecnologia em avaliação

A terlipressina (triglicil-lisina-vasopressina) é uma tecnologia terapêutica. A droga é um análogo sintético da vasopressina, que tem potente ação vasoconstritora ao ligar-se com os receptores V1 da vasopressina [17,18]. Como sua ação prioriza os receptores V1 aos receptores V2, promove uma vasoconstrição mais seletiva ao território esplâncnico, quando comparado ao renal [19].

A droga está aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA – registro 128760006) para uso na SHR e em casos de hemorragia digestiva variceal [20]. Segundo a bula aprovada pela ANVISA, a apresentação é de solução injetável, para uso intravenoso, de acetato de terlipressina 1mg, disponível em embalagens com um frasco-ampola de pó liofilizado e uma ampola de 5mL de diluente. Ela estaria contraindicada em casos de gestação, hipersensibilidade ou de choque séptico com baixo débito cardíaco. Ainda conforme essa bula, a posologia indicada é de 0,5-2,0mg, em *bolus*, a cada quatro horas [20]. Na literatura internacional, a estratégia preconizada para a terlipressina seria a de administrá-la em doses de 0,5-1,0mg a cada 4-6 horas, dobrando-se a dose a cada dois dias se não houvesse redução de mais de 25% na creatinina, até uma dose máxima de 12mg/dia. A albumina seria administrada em doses de 1g/Kg/dia (até um máximo de 100g) no primeiro dia e de 20-40g/dia nos dias subsequentes. O período máximo de tratamento seria de duas semanas, mas a terapia poderia ser suspensa após sete dias da dose mais alta caso não houvesse redução de pelo menos 50% na creatinina ou após três dias de tratamento se não houvesse nenhuma melhora da função renal [10]. As contraindicações ocorreriam em pacientes com doenças isquêmicas cardiovasculares, cerebrovasculares ou vasculares periféricas [12,21].

A terlipressina teve sua segurança e eficácia na reversão da SHR tipos 1 e 2 comprovadas em diversos estudos, incluindo ensaios clínicos randomizados e controlados com placebo [17,18,22-26]. Nos ensaios clínicos randomizados, os pacientes tratados com terlipressina obtiveram a reversão da SHR em 33,9-80% dos casos, enquanto os tratados com placebo apenas reverteram a SHR em 0-19% dos casos ($p < 0,05$) [17,18,25,26]. Nos dois ensaios clínicos randomizados que descreveram a sobrevida de final de tratamento, ela variou de 41,7% a 87% para pacientes tratados com terlipressina e de 0 a 53% para os tratados com placebo ($p < 0,05$) [25,26]. Também foi demonstrado que sua eficácia é maior quando a droga é usada associada à albumina [27]. Finalmente, várias revisões sistemáticas confirmaram seu papel na reversão da SHR [19,28-30] e, inclusive, na redução da mortalidade [16,31,32].

Aspectos relativos à intervenção de comparação

A noradrenalina é uma conhecida catecolamina com atividade predominantemente alfa-adrenérgica, com poder vasoconstritor sobre os sistemas vasculares arterial e venoso e com limitada ação sobre o miocárdio. Ela foi testada no tratamento da SHR e demonstrou segurança e eficácia na

reversão da síndrome em 10 dentre 12 pacientes de um estudo prospectivo, mas não controlado [33]. Posteriormente, noradrenalina e terlipressina foram comparadas em ensaios clínicos controlados e randomizados, não sendo verificada diferença estatisticamente significativa entre as drogas no contexto da SHR [34-37]. As doses recomendadas de noradrenalina estão entre 0,5-3,0mg/hora, em associação com albumina [12].

Questão de pesquisa

Em cirróticos adultos com síndrome hepatorenal, o tratamento com terlipressina, quando comparado ao tratamento com noradrenalina, aumenta a sobrevida em 30 dias?

População-alvo: pacientes cirróticos adultos com síndrome hepatorenal.

Intervenção: terlipressina.

Comparação: noradrenalina.

Desfecho: sobrevida em 30 dias.

INFORMAÇÕES ECONÔMICAS

Conforme verificado no sítio eletrônico do Banco de Preços em Saúde [38], em 27/01/15, a média de preço de um frasco-ampola de terlipressina 1mg é de 221,13 reais (base de dados do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais). Por outro lado, segundo a mesma fonte, a média de preço de uma ampola de noradrenalina 4mg varia de 2,10 reais (base de dados do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais) a 5,49 reais (base de dados do Banco de Preços em Saúde).

A noradrenalina é um medicamento mais amplamente disponível e tem menor custo de compra [33], mas requer utilização em unidade de terapia intensiva [13], diferentemente da terlipressina [18]. Assim, compreende-se que, além de estabelecer se há evidência de superioridade de uma droga em relação à outra no que concerne à sobrevida em 30 dias dos pacientes com SHR, uma análise dos custos diretos totais de cada estratégia terapêutica seria também adequada.

BASES DE DADOS CONSULTADAS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

Descartou-se a existência de parecer técnico-científico prévio a respeito da questão de pesquisa através de consulta ao sítio eletrônico da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS) [39]. Pesquisaram-se diretrizes clínicas e recomendações das principais sociedades médicas internacionais dedicadas ao tema da SHR (*European Association for the Study of the Liver, American Association for the Study of Liver Diseases, International Ascites Club*).

Foram pesquisadas, de maneira sistematizada e por dois pesquisadores independentes, as bases de dados MEDLINE, LILACS e Cochrane para revisões sistemáticas e registros de ensaios clínicos randomizados até 05 de outubro de 2014. A base de dados EMBASE foi pesquisada até 04 de novembro de 2014. As listas de referências dos estudos identificados foram pesquisadas manualmente.

As estratégias de busca utilizadas incluíram os termos descritos na tabela 1.

Tabela 1 – Bases de Dados e Estratégias de Busca Utilizadas.

Base de Dados	Estratégica de Busca
MEDLINE	(((hepatorenal syndrome) AND terlipressin) AND (noradrenaline OR norepinephrine)) AND ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR (“clinical trial”[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (“latin square”[tw]) OR placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control*[tw] OR prospective*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (animal[mh] NOT human[mh]))).
LILACS	hepatorenal syndrome AND terlipressin AND noradrenaline
Cochrane para revisões sistemáticas	hepatorenal syndrome AND terlipressin AND noradrenaline
Cochrane para registros de ensaios clínicos randomizados	hepatorenal syndrome AND terlipressin AND noradrenaline
EMBASE	'hepatorenal syndrome' AND 'terlipressin' AND 'noradrenaline' AND 'crossover procedure'/exp AND [embase]/lim OR ('prospective study'/exp AND [embase]/lim) OR ('follow up'/exp AND [embase]/lim) OR ('placebo'/exp AND [embase]/lim) OR ('clinical trial'/exp AND [embase]/lim) OR ('single blind procedure'/exp AND [embase]/lim) OR ('double blind procedure'/exp AND [embase]/lim) OR ('randomization'/exp AND [embase]/lim) OR ('controlled clinical trial'/exp AND [embase]/lim) OR ('randomized controlled trial'/exp AND [embase]/lim)

SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Os critérios de elegibilidade dos estudos foram: serem ensaios clínicos randomizados e controlados ou revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, publicados em língua inglesa ou portuguesa, realizados em cirróticos adultos com SHR, comparando o tratamento de tal síndrome com terlipressina àquele realizado com noradrenalina, levando em consideração, como

desfecho, a sobrevida dos pacientes. Estudos que não atendessem a esses critérios foram excluídos.

Os artigos que resultaram da busca foram avaliados com base em seus títulos e resumos. Aqueles identificados como relevantes para esta revisão foram submetidos à leitura do texto completo. Os dados foram coletados em planilha desenvolvida *a priori*. Autores de estudos identificados foram contatados sempre que necessário para esclarecer dúvidas em relação a seus trabalhos.

Foram identificadas 130 referências bibliográficas. Após a revisão dos títulos e resumos dos artigos, foram selecionados quatro ensaios clínicos randomizados [34-37] e duas revisões sistemáticas [16,40], que foram submetidos à leitura do texto completo e, posteriormente, incluídos nesta revisão. As demais referências foram excluídas por não serem ensaios clínicos randomizados ou revisões sistemáticas (82 artigos), por avaliarem outros temas que não a comparação do impacto da terlipressina e da noradrenalina na sobrevida de pacientes com SHR (31 artigos), e por representarem duplicatas (11 artigos). O fluxograma da seleção dos estudos está representado na figura 1.

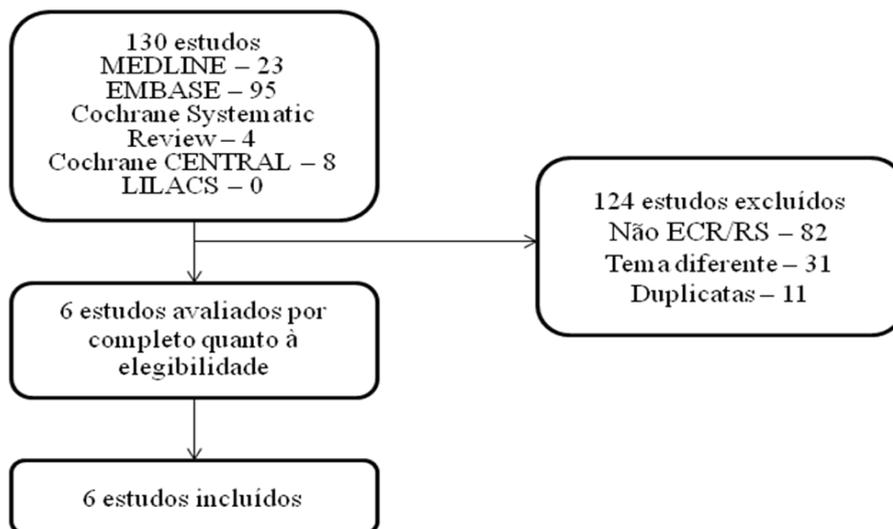


Figura 1 – Fluxograma da seleção dos estudos.

ECR – ensaio clínico randomizado; RS – revisão sistemática.

CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS

Os ensaios clínicos randomizados [34-37] e as revisões sistemáticas [16,40] selecionados não detectaram diferença estatisticamente significativa entre a terlipressina e a noradrenalina no que tange à sobrevida de pacientes com SHR. Todos os ensaios clínicos randomizados utilizaram albumina, além de terlipressina ou de noradrenalina, por um período máximo de 14 dias [34] ou de 15 dias [35-37]. A tabela 2 reflete as principais características dos ensaios clínicos randomizados e

controlados selecionados, enquanto a tabela 3 reflete as principais características das revisões sistemáticas identificadas.

Tabela 2 – Características dos ensaios clínicos randomizados incluídos.

Estudo	País de origem	Desenho	Tipo de SHR	Número de pacientes	Dose da terlipressina	Dose da noradrenalina	Dose da albumina	Sobrevida em 30 dias (em número de pacientes)
Alessandria, 2007	Itália	ECR, não-cego	I e II (critérios de 1996)	Terlipressina – 12 Noradrenalina – 10	1-2mg 4/4 horas	0,1-0,7mcg/Kg/minuto	Para manter PVC=10-15cm H2O	Terlipressina – 11 Noradrenalina – 8
Sharma, 2008	Índia	ECR, não-cego	I (critérios de 1996)	Terlipressina – 20 Noradrenalina – 20	0,5-2,0mg 6/6 horas	0,5-3,0mg/hora	20g 8/8 horas por 2 dias, seguida de 20-40g/dia	Terlipressina – 11 Noradrenalina – 11
Singh, 2012	Índia	ECR, não-cego	I (critérios de 2007)	Terlipressina – 23 Noradrenalina – 23	0,5-2,0mg 6/6 horas	0,5-3,0mg/hora	20g/dia	Terlipressina – 7 Noradrenalina – 8
Ghosh, 2013	Índia	ECR, não-cego	II (critérios de 2007)	Terlipressina – 23 Noradrenalina – 23	0,5-2,0mg 6/6 horas	0,5-3,0mg/hora	20g/dia	Terlipressina – 17 Noradrenalina – 17

SHR – síndrome hepatorenal; ECR – ensaio clínico randomizado; PVC – pressão venosa central.

Tabela 3 – Características das revisões sistemáticas identificadas.

Estudo	País de origem	Desenho	Estudos incluídos	Tipo de SHR	Número de pacientes	RR (IC95%) para mortalidade de noradrenalina x terlipressina	Estatística I ²
Gluud, 2010	Dinamarca	RS com metanálise	-Alessandria, 2007 -Sharma, 2008	I e II	Terlipressina – 32 Noradrenalina – 30	0,98 (0,54-1,78)	0%
Nassar Junior, 2014	Brasil	RS com metanálise	-Alessandria, 2007 -Sharma, 2008 -Singh, 2012 Ghosh, 2013	I e II	Terlipressina – 78 Noradrenalina – 76	0,89 (0,68-1,17)	0%

SHR – síndrome hepatorenal; RR- razão de risco; IC95% - intervalo de confiança de 95%; RS – revisão sistemática.

Os eventos adversos não foram clinicamente relevantes em quaisquer dos ensaios clínicos randomizados, de modo que ambas as alternativas terapêuticas parecem seguras [34-37]. O estudo de Alessandria et al. [34] apenas descreveu a ocorrência de cólicas abdominais e diarreia após as primeiras doses de terlipressina, sem, no entanto, identificar o número de pacientes acometidos. O estudo de Sharma et al. [37] descreveu que um paciente de cada grupo de tratamento apresentou

alterações eletrocardiográficas do segmento ST, sem repercussão clínica e com reversão após redução temporária da dose das medicações; informou ainda que quatro pacientes tratados com terlipressina tiveram episódios autolimitados de cólicas e diarreia, enquanto dois pacientes tratados com noradrenalina apresentaram extrassístoles ventriculares frequentes, sem que houvesse repercussão hemodinâmica. Singh et al. [36] relataram quatro casos autolimitados de cólicas e diarreia, um de cianose do hálux autolimitada e outro de extrassístoles ventriculares transitórias entre os pacientes que utilizaram terlipressina, além de dois casos de dor torácica atípica, sem alterações eletrocardiográficas ou laboratoriais, entre os usuários de noradrenalina. Finalmente, Ghosh et al. [35] descreveram dois casos autolimitados de cólicas e diarreia, um de cianose do hálux autolimitada e outro de extrassístoles ventriculares transitórias no grupo-terlipressina, bem como um caso de dor torácica atípica, com investigação cardiológica normal, no grupo-noradrenalina.

AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS SELECIONADOS

A avaliação crítica dos estudos selecionados seguiu as sugestões do sistema GRADE [41]. Em relação aos ensaios clínicos randomizados selecionados [34-37], verificou-se que nenhum apresentava cegamento, que um não descrevia adequadamente a geração da sequência de randomização [34] e que outro não descrevia o sigilo da sequência de alocação [37]. Consideraram-se baixos os riscos de descrição de dados incompletos para desfechos e de publicação seletiva de desfechos para todos os ensaios clínicos randomizados. Uma limitação de todos os ensaios clínicos randomizados identificados que deve ser lembrada relaciona-se ao fato de não terem sido planejados como estudos de equivalência, estudando pequenas amostras de pacientes, o que também não lhes deu poder estatístico para avaliar adequadamente os efeitos adversos das drogas.

As revisões sistemáticas avaliadas [16,40] foram adequadamente conduzidas do ponto de vista metodológico, incluindo todos os ensaios clínicos randomizados e controlados disponíveis no momento em que foram publicadas. A metanálise mais recentemente publicada [40], no entanto, interpreta de maneira equivocada um dos ensaios clínicos [37], de modo a considerar que a mortalidade em 30 dias tivesse sido de 13 pacientes tratados com noradrenalina e de 16 tratados com terlipressina, quando, na verdade, a mortalidade foi de 11 pacientes em cada grupo. Por outro lado, não parece que tal equívoco fosse capaz de alterar a conclusão do estudo.

Em relação à ausência de evidência de diferença entre os tratamentos da SHR com terlipressina ou com noradrenalina quanto à sobrevida em 30 dias, houve consistência entre os

resultados individuais de cada ensaio clínico randomizado selecionado [34-37] e de ambas as metanálises publicadas avaliadas [16,40]. Apesar das diferentes proporções de síndrome hepatorenal tipo 1 e 2 incluídas nos diferentes ensaios clínicos randomizados e dos diferentes critérios diagnósticos para a síndrome utilizados nos diferentes estudos, as metanálises não detectaram heterogeneidade significativa entre eles [16,40]. Assim, analisando todos os estudos selecionados, consideraram-se baixos os riscos de inconsistência. Além disso, os riscos de presença de evidências indiretas, de imprecisão ou de viés de publicação também foram considerados baixos. No entanto, em relação ao risco de viés de publicação, vale dizer que o pequeno número de estudos incluídos nas revisões sistemáticas não permitiu sua avaliação através da construção de gráfico em funil.

Embora os ensaios clínicos randomizados selecionados [34-37] tenham sido conduzidos fora do Brasil, seus resultados parecem poder ser generalizados para nossa realidade, uma vez que as características da doença em questão são as mesmas nos diferentes países e que o Brasil tem estrutura adequada para a utilização dos medicamentos em questão. Além disso, vários hospitais do país têm experiência na utilização de ambas as medicações. Ainda, o fato de três dos ensaios clínicos terem sido realizados na Índia [35-37], país em desenvolvimento como o Brasil, também pode ser um fator que sugira que seus resultados tenham validade em nosso meio.

SÍNTESE DOS RESULTADOS

A metanálise conduzida por Gluud et al. [16] incluiu apenas dois dos ensaios clínicos randomizados atualmente disponíveis [34,37] e concentrou-se especialmente na comparação entre terlipressina e placebo, apresentando a comparação entre terlipressina e noradrenalina apenas de maneira superficial, sem sequer disponibilizar seu gráfico em floresta. Por outro lado, a metanálise mais recente [40] incluiu todos os estudos identificados na presente revisão e concentrou-se na comparação entre terlipressina e noradrenalina, de modo que foi escolhida como base para este parecer.

A referida metanálise [40] avaliou 154 pacientes, provenientes dos ensaios clínicos randomizados previamente citados. Os autores utilizaram o desfecho de mortalidade em 30 dias e o modelo de efeitos randômicos e chegaram a uma razão de risco – RR de 0,89 para a noradrenalina em relação à terlipressina (intervalo de confiança de 95% - IC95% de 0,68-1,17, $p=0,404$). Através de uma estatística $I^2=0\%$, considerou-se não haver evidência de heterogeneidade entre os estudos para o desfecho. Um gráfico em floresta foi elaborado de acordo com os dados apresentados pelos autores (figura 2). Em uma análise de subgrupos, considerando o tipo de SHR, tampouco foi

identificada diferença significativa entre as alternativas terapêuticas (SHR tipo I – RR=0,88, IC95%=0,66-1,15, $p=0,345$, $I^2=0\%$; SHR tipo II – RR=1,12, IC95%=0,44-2,83, $p=0,808$, $I^2=0\%$).

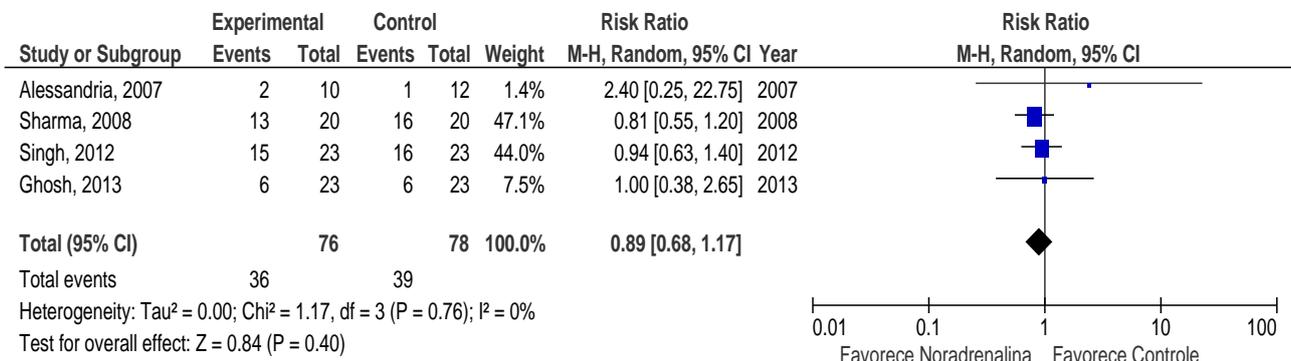


Figura 2 – Gráfico em floresta da metanálise, por modelo de efeitos randômicos, para avaliação da mortalidade em 30 dias de pacientes com síndrome hepatorenal tratados com noradrenalina ou com terlipressina, de acordo com os dados apresentados por Nassar Junior AP et al. PLoS One 2014;9:e107466 [40].

QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Para o desfecho sobrevida em 30 dias, a qualidade da evidência foi classificada como moderada. Como descrito em detalhes acima, a qualidade da evidência foi rebaixada de alta para moderada em função da ausência de cegamento nos ensaios clínicos randomizados e da falta de informação clara a respeito do método de geração da randomização de um deles e do sigilo da alocação de outro. Quanto à ausência de cegamento, o risco de viés pode não ser tão elevado em razão de o desfecho avaliado ser um desfecho duro.

RECOMENDAÇÕES

Não há evidência de diferença significativa entre a eficácia do tratamento com terlipressina e a daquele com noradrenalina no que tange à sobrevida em 30 dias de cirróticos com SHR. Os efeitos adversos não pareceram relevantes tanto no que concerne à terlipressina quanto ao que se refere à noradrenalina. Assim, se recomenda que a terlipressina possa ser uma opção à noradrenalina no tratamento de pacientes com cirrose e SHR no momento atual do conhecimento médico (qualidade de evidência moderada), sem que haja, no entanto, evidência de preferência clínica por qualquer uma das medicações (recomendação sobre incorporação da tecnologia incerta).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Orientações para a prática

A SHR é uma condição grave, devendo ser diagnosticada e tratada tão precocemente quanto possível para que haja o maior benefício aos pacientes. Assim, se recomenda que pacientes que tenham o diagnóstico de SHR estabelecido e não possuam contraindicações sejam tratados imediatamente com uma associação de terlipressina ou de noradrenalina à albumina, bem como que sejam avaliados quanto à possibilidade do transplante hepático. Em relação à opção por uma das estratégias terapêuticas, recomenda-se, no momento atual do conhecimento médico, a utilização daquela que esteja disponível no hospital em que o paciente esteja internado ou daquela com que a equipe médica tenha maior experiência. Deve-se lembrar, contudo, que a terlipressina pode ser administrada em ambiente de enfermaria, enquanto a noradrenalina exige internação em unidade de terapia intensiva.

Orientações para novas pesquisas

Considerando que a terlipressina é uma droga mais cara que a noradrenalina, mas que aquela poderia prescindir da internação em unidade de terapia intensiva, diferentemente desta, recomenda-se a realização de uma avaliação econômica completa, levando em conta, além da eficácia, também os custos de cada estratégia terapêutica como um todo. Em função do equívoco na interpretação dos dados de um dos estudos incluídos na metanálise publicada mais recentemente, a realização de outra metanálise, com a correção de tal distorção, está recomendada. Assumindo a ausência de evidência de diferenças entre os tratamentos, um estudo de custo-minimização poderia ser útil para definir a estratégia mais econômica. Além disso, considerando que os ensaios clínicos randomizados disponíveis contam com amostras pequenas e que não foram planejados para verificar equivalência entre as medicações, sugere-se que o tamanho ótimo da informação seja calculado.

REFERÊNCIAS

- 1-Lim YS, Kim WR. The global impact of hepatic fibrosis and end-stage liver disease. *Clin Liver Dis* 2008;12(4):733-46.
- 2-Nader LA, de Mattos AA, Bastos GA. Burden of liver disease in Brazil. *Liver Int* 2014;34(6):844-9.
- 3-D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44(1):217-31.
- 4-de Franchis R, Faculty BV. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010;53(4):762-8.
- 5-D'Amico G. Stages Classification of Cirrhosis: Where Do We Stand? In: de Franchis R, editor. *Portal Hypertension V: Proceedings of the Fifth Baveno International Consensus Workshop*. 5th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2011. p. 132-9.
- 6-Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010;139(4):1246-56.
- 7-Fede G, D'Amico G, Arvaniti V, Tsochatzis E, Germani G, Georgiadis D, et al. Renal failure and cirrhosis: a systematic review of mortality and prognosis. *J Hepatol* 2012;56(4):810-8.
- 8- Fagundes C, Barreto R, Guevara M, Garcia E, Solà E, Rodríguez E, et al. A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol* 2013;59(3):474-81.
- 9-Martín-Llahí M, Guevara M, Torre A, Fagundes C, Restuccia T, Gilabert R, et al. Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2011;140(2):488-96.
- 10-Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56(9):1310-8.
- 11-Ginès A, Escorsell A, Ginès P, Saló J, Jiménez W, Inglada L, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993;105(1):229-36.
- 12-European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53(3):397-417.
- 13- Runyon BA, AASLD. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology* 2013;57(4):1651-3.

14-Ginès P. Hepatorenal syndrome, pharmacological therapy, and liver transplantation. *Liver Transpl* 2011;17(11):1244-6.

15-Velez JC, Nietert PJ. Therapeutic response to vasoconstrictors in hepatorenal syndrome parallels increase in mean arterial pressure: a pooled analysis of clinical trials. *Am J Kidney Dis* 2011;58(6):928-38.

16-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.

17-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.

18-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.

19-Fabrizi F, Dixit V, Martin P. Meta-analysis: terlipressin therapy for the hepatorenal syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(6):935-44.

20-Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA [Internet – acesso em 27 jan. 2015]. Disponível em: www.anvisa.org.br.

21-Nadim MK, Kellum JA, Davenport A, Wong F, Davis C, Pannu N, et al. Hepatorenal syndrome: the 8th International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2012;16(1):R23.

22-Hadengue A, Gadano A, Moreau R, Giostra E, Durand F, Valla D, et al. Beneficial effects of the 2-day administration of terlipressin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 1998;29(4):565-70.

23-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.

24-Alessandria C, Venon WD, Marzano A, Barletti C, Fadda M, Rizzetto M. Renal failure in cirrhotic patients: role of terlipressin in clinical approach to hepatorenal syndrome type 2. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14(12):1363-8.

25-Solanki P, Chawla A, Garg R, Gupta R, Jain M, Sarin SK. Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: a prospective, randomized placebo-controlled clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18(2):152-6.

26-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.

27-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):941-8.

28-Fabrizi F, Dixit V, Messa P, Martin P. Terlipressin for hepatorenal syndrome: A meta-analysis of randomized trials. *Int J Artif Organs* 2009;32(3):133-40.

29-Sagi SV, Mittal S, Kasturi KS, Sood GK. Terlipressin therapy for reversal of type 1 hepatorenal syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25(5):880-5.

30-Dobre M, Demirjian S, Sehgal AR, Navaneethan SD. Terlipressin in hepatorenal syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2011;43(1):175-84.

31- Gluud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A. Terlipressin for hepatorenal syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD005162.

32-Hiremath SB, Srinivas LD. Survival benefits of terlipressin and non-responder state in hepatorenal syndrome: a meta-analysis. *Indian J Pharmacol* 2013;45(1):54-60.

33- Duvoux C, Zanditenas D, Hézode C, Chauvat A, Monin JL, Roudot-Thoraval F, et al. Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: a pilot study. *Hepatology* 2002;36(2):374-80.

34-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.

35-Ghosh S, Choudhary NS, Sharma AK, Singh B, Kumar P, Agarwal R, et al. Noradrenaline vs terlipressin in the treatment of type 2 hepatorenal syndrome: a randomized pilot study. *Liver Int* 2013;33(8):1187-93.

36-Singh V, Ghosh S, Singh B, Kumar P, Sharma N, Bhalla A, et al. Noradrenaline vs. terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized study. *J Hepatol* 2012;56(6):1293-8.

37-Sharma P, Kumar A, Shrama BC, Sarin SK. An open label, pilot, randomized controlled trial of noradrenaline versus terlipressin in the treatment of type 1 hepatorenal syndrome and predictors of response. *Am J Gastroenterol* 2008;103(7):1689-97.

38-Banco de Preços em Saúde [Internet – acesso em 27 jan. 2015]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/banco-de-precos-em-saude>.

39-Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde – REBRATS [Internet – acesso em 27 jan. 2015]. Disponível em: www.saude.gov.br/rebrats.

40-Nassar Junior AP, Farias AQ, D' Albuquerque LA, Carrilho FJ, Malbouisson LM. Terlipressin versus norepinephrine in the treatment of hepatorenal syndrome: a systematic review

and meta-analysis. PLoS One 2014;9(9):e107466.

41-Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004;328(7454):1490.

ANEXOS

Anexo A – Declarações de conflito de interesses dos autores do parecer técnico-científico.

**MINISTÉRIO DA SAÚDE**

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS
COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS - CONITEC

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

1 - Nos últimos cinco anos você ou pessoa diretamente relacionada* aceitou, de alguma instituição ou organização que possa de alguma forma ser beneficiada ou prejudicada pelas suas atividades relacionadas à incorporação de tecnologias:

a) Reembolso por comparecimento a eventos técnico-científicos (congressos, simpósios, oficinas, entre outros)?

Sim () Não (X)

Se for o caso, especifique:

b) Honorários por apresentação, conferência ou palestra? Sim () Não (X)

Se for o caso, especifique:

c) Honorários para organizar atividade de ensino ou desenvolvimento de material técnico-científico? Sim () Não (X)

Se for o caso, especifique:

d) Financiamento para realização de pesquisa? Sim () Não (X)

Se for o caso, especifique:

e) Recursos ou apoio financeiro para membro da equipe? Sim () Não (X)

Se for o caso, especifique:

f) Honorários para consultoria? Sim () Não (X)

Se for o caso, especifique:

2 - Durante os últimos cinco anos você ou pessoa diretamente relacionada* prestou serviços a uma instituição ou organização que possa de alguma forma ser beneficiada ou prejudicada pelos resultados das suas atividades relacionadas à incorporação de tecnologias?

Sim () Não (X)

Se for o caso, especifique:

3 - Você ou pessoa diretamente relacionada* possui apólices ou ações em uma instituição que possa de alguma forma ser beneficiada ou prejudicada pelos resultados das suas atividades relacionadas à incorporação de tecnologias?

Sim () Não (X)

Se for o caso, especifique:

4 - Você ou pessoa diretamente relacionada* atuou como perito judicial sobre algum assunto ligado às suas atividades relacionadas à incorporação de tecnologias?

Sim () Não (X)

Se for o caso, especifique:

5 - Você ou pessoa diretamente relacionada* tem algum outro interesse conflitante com as suas atividades relacionadas à incorporação de tecnologias?

Sim () Não (X)

Se for o caso, especifique:

6 - Você possui algum relacionamento íntimo ou conflituoso com uma pessoa cujos interesses possam ser afetados pelos resultados das suas atividades relacionadas à incorporação de tecnologias?

Sim () Não (X)

Se for o caso, especifique:

7 - Você ou pessoa diretamente relacionada* possui uma ligação ou rivalidade acadêmica com alguém cujos interesses possam ser afetados pelos resultados das suas atividades relacionadas à incorporação de tecnologias?

Sim () Não (X)

Se for o caso, especifique:

8 - Você ou pessoa diretamente relacionada* possui profunda convicção pessoal ou religiosa que possa influenciar os resultados das suas atividades relacionadas à incorporação de tecnologias?

Sim () Não (X)

Se for o caso, especifique:

9 - Você ou pessoa diretamente relacionada* participa de partido político, organização não-governamental ou outro grupo de interesse que possam influenciar os resultados das suas atividades relacionadas à incorporação de tecnologias?

Sim () Não (X)

Se for o caso, especifique:

Nome: Ângelo Zambam de Mattos

Data: 12/02/2015

Assinatura (*assinado no original*)

* Pessoa com a qual tenha laços familiares ou outra relação próxima.



MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS
COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS - CONITEC

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

1 - Nos últimos cinco anos você ou pessoa diretamente relacionada* aceitou, de alguma instituição ou organização que possa de alguma forma ser beneficiada ou prejudicada pelas suas atividades relacionadas à incorporação de tecnologias:

b) Reembolso por comparecimento a eventos técnico-científicos (congressos, simpósios, oficinas, entre outros)?

Sim () Não ()

Se for o caso, especifique:

Recebi auxílio financeiro do Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde (IATS) para comparecimento a atividades da área de Avaliações Econômicas em Saúde.

Recebi auxílio financeiro através do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para comparecimento a congressos nas áreas de Cardiologia e Epidemiologia, enquanto doutoranda do programa.

b) Honorários por apresentação, conferência ou palestra? Sim () Não ()

Se for o caso, especifique:

c) Honorários para organizar atividade de ensino ou desenvolvimento de material técnico-científico? Sim () Não ()

Se for o caso, especifique:

Como pesquisadora do Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde, participei da elaboração de apostila complementar a um curso prático para manejo do software TreeAge Pro, desenhado para implementar técnicas de análise de decisão.

Através da empresa HTANALYZE Consultoria e Treinamento, e em parceria com o Hospital Moinhos de Vento, ministrei aulas em cursos de Revisão Sistemática e Metanálise. A empresa também ministrou um curso sobre o software TreeAge, no qual não estive diretamente envolvida; há ainda um curso de Análises Econômicas em Saúde programado para 2015.

d) Financiamento para realização de pesquisa? Sim () Não ()

Se for o caso, especifique:

Recebi bolsa da CAPES durante meu doutorado (2009 – 2012), e utilizei recursos disponibilizados ao Hospital de Clínicas e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para condução da pesquisa que deu origem a minha tese e para publicação de trabalho relacionado.

e) Recursos ou apoio financeiro para membro da equipe? Sim () Não ()

Se for o caso, especifique:

f) Honorários para consultoria? Sim () Não ()

Se for o caso, especifique:

- Participei da elaboração de Parecer Técnico e Revisão Sistemática sobre eficácia e segurança de dispositivos de assistência ventricular mecânica como ponte até o transplante cardíaco, para o Hospital Alemão Oswaldo Cruz.
- Participei da elaboração de Revisão Sistemática de estudos com grupo controle sobre uso do *o-arm* como sistema de imagem cirúrgica ou navegação intra-operatória, para o Hospital Alemão Oswaldo Cruz.
- Participei da elaboração de Revisão Sistemática de análises econômicas completas sobre tratamento de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, para Novartis Biociências S.A.
- Participei da elaboração de Revisão Sistemática e Metanálise e de Avaliação de Custo-Utilidade sobre o uso de denervação renal no tratamento de hipertensão resistente, como consultoria para empresa Johnson e Johnson do Brasil - Indústria e Comércio de Produtos para Saúde Ltda.

2 - Durante os últimos cinco anos você ou pessoa diretamente relacionada* prestou serviços a uma instituição ou organização que possa de alguma forma ser beneficiada ou prejudicada pelos resultados das suas atividades relacionadas à incorporação de tecnologias?

Sim () Não ()

Se for o caso, especifique:

Atuo como pesquisadora no Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde, IATS, pelo qual ministrei aulas, atuei como tutora e orientei alunos de pós graduação *latu sensu*, sempre na área de Economia da Saúde.

Atuo como professora no Instituto de Cardiologia – Fundação Universitária de Cardiologia (IC-FUC), no qual ministro aulas e oriento alunos no campo de Economia em Saúde.

3 - Você ou pessoa diretamente relacionada* possui apólices ou ações em uma instituição que possa de alguma forma ser beneficiada ou prejudicada pelos resultados das suas atividades relacionadas à incorporação de tecnologias?

Sim () Não ()

Se for o caso, especifique:

4 - Você ou pessoa diretamente relacionada* atuou como perito judicial sobre algum assunto ligado às suas atividades relacionadas à incorporação de tecnologias?

Sim () Não ()

Se for o caso, especifique:

5 - Você ou pessoa diretamente relacionada* tem algum outro interesse conflitante com as suas atividades relacionadas à incorporação de tecnologias?

Sim () Não ()

Se for o caso, especifique:

Atuo como Consultora em Gestão de Saúde na Unimed Porto Alegre, porém não tenho envolvimento com áreas relacionadas à incorporação de tecnologias.

Faço parte da Comissão de Materiais Hospitalares do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, na qual são avaliadas novas tecnologias que não fazem parte da tabela SUS para uso intrahospitalar.

6 - Você possui algum relacionamento íntimo ou conflituoso com uma pessoa cujos interesses possam ser afetados pelos resultados das suas atividades relacionadas à incorporação de tecnologias?

Sim () Não (X)

Se for o caso, especifique:

7 - Você ou pessoa diretamente relacionada* possui uma ligação ou rivalidade acadêmica com alguém cujos interesses possam ser afetados pelos resultados das suas atividades relacionadas à incorporação de tecnologias?

Sim () Não (X)

Se for o caso, especifique:

8 - Você ou pessoa diretamente relacionada* possui profunda convicção pessoal ou religiosa que possa influenciar os resultados das suas atividades relacionadas à incorporação de tecnologias?

Sim () Não (X)

Se for o caso, especifique:

9 - Você ou pessoa diretamente relacionada* participa de partido político, organização não-governamental ou outro grupo de interesse que possam influenciar os resultados das suas atividades relacionadas à incorporação de tecnologias?

Sim () Não (X)

Se for o caso, especifique:

Nome: Jeruza Lavanholi Neyeloff

Data: 29/06/2014

Assinatura (*assinado no original*)

* Pessoa com a qual tenha laços familiares ou outra relação próxima.