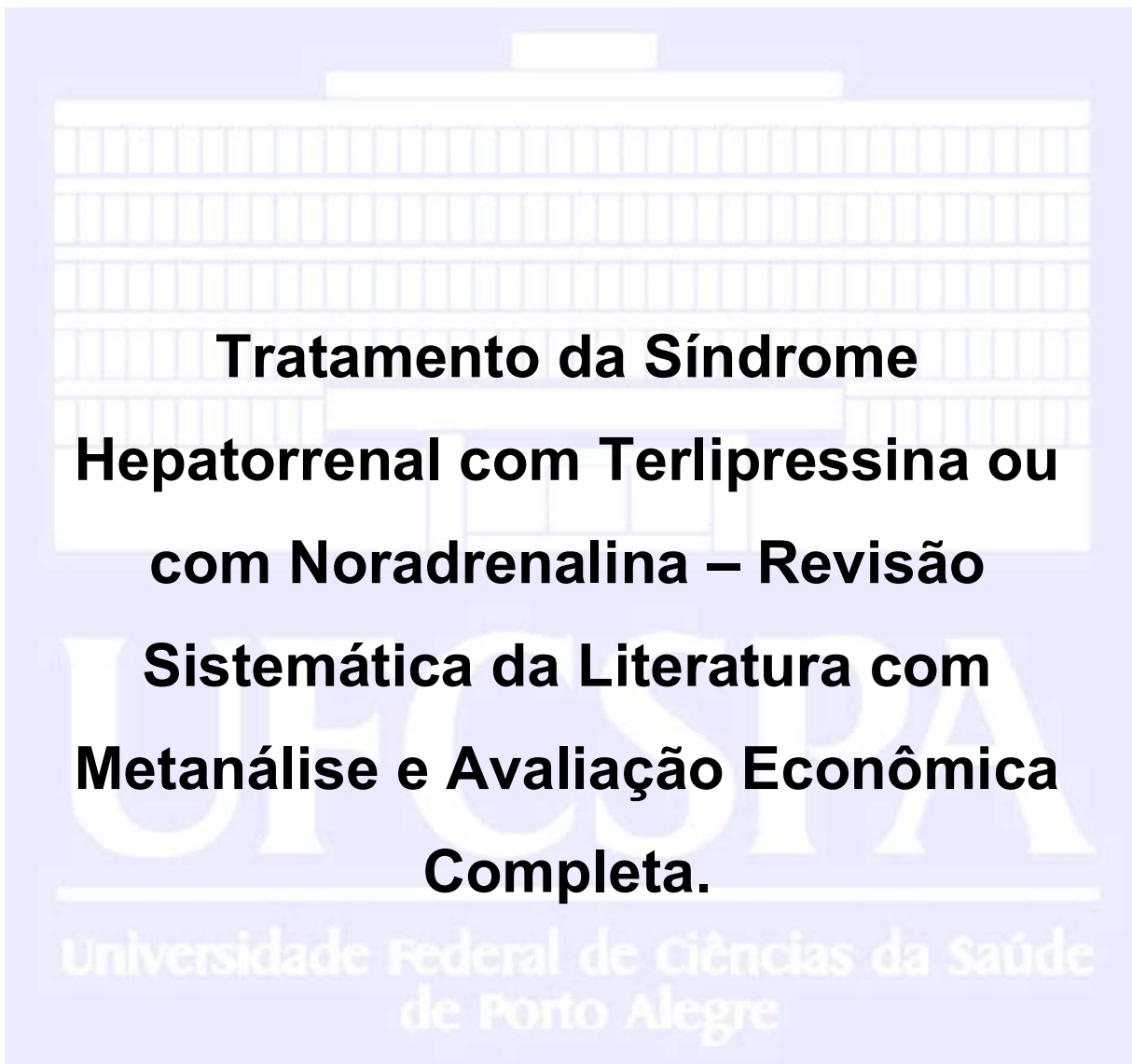


**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DE PORTO ALEGRE – UFCSPA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM HEPATOLOGIA**

Ângelo Zambam de Mattos



**Tratamento da Síndrome
Hepatorrenal com Terlipressina ou
com Noradrenalina – Revisão
Sistemática da Literatura com
Metanálise e Avaliação Econômica
Completa.**

Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre

Porto Alegre
2015

Ângelo Zambam de Mattos

**Tratamento da Síndrome
Hepatorrenal com Terlipressina ou
com Noradrenalina – Revisão
Sistemática da Literatura com
Metanálise e Avaliação Econômica
Completa.**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Hepatologia da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Angelo Alves de Mattos
Coorientador: Dr. Rodrigo Antonini Ribeiro

**Porto Alegre
2015**

Catálogo na Publicação

Mattos, Ângelo Zambam de

Tratamento da síndrome hepatorenal com terlipressina ou com noradrenalina - revisão sistemática da literatura com metanálise e avaliação econômica completa / Ângelo Zambam de Mattos. -- 2015.

70 f. : il., graf., tab. ; 30 cm.

Tese (doutorado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia, 2015.

Orientador(a): Prof. Dr. Angelo Alves de Mattos ;
coorientador(a): Dr. Rodrigo Antonini Ribeiro.

1. síndrome hepatorenal. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados
fornecidos pelo(a) autor(a).

À minha esposa, Larissa Faraco Daros, por ser 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, por terem ensinado-me tudo. A Deus, por ser a inspiração para todos os desafios.

AGRADECIMENTOS

O esforço pessoal que resultou nesta tese não teria sido suficiente sem a colaboração de muitos. Portanto, gostaria de agradecer:

A Deus, motivo e objetivo de cada escolha, inspiração nos desafios, amor incondicional e esteio nos momentos de fraqueza, por tudo.

À Larissa Faraco Daros, minha esposa e amor da minha vida, pelo carinho, pela compreensão e pela paciência, que permitiram que eu me dedicasse à exaustão neste trabalho.

À minha mãe, Alice Julieta Zambam de Mattos, que me ensinou a ser boa pessoa e bom médico através de seu exemplo cotidiano. Espero ter aprendido, pelo menos, um pouco.

Ao meu pai, Angelo Alves de Mattos, eterno orientador e modelo como médico e pesquisador, por todo o estímulo, apoio e carinho.

Ao meu irmão, André Zambam de Mattos, meu melhor amigo, pela alegria contagiante de sempre.

Aos meus falecidos avós e, em especial, à avó Ayda, que compartilhou do início deste desafio, sempre interessada, entusiasmada e orgulhosa dos netos.

Ao Dr. Valmor Daros, às senhoras Iraydes Faraco Daros e Nely Firmino Faraco e à Dra. Leatrice Faraco Daros, pelo carinho de sempre e pelo maior presente que já recebi.

Aos amigos de toda a vida e aos colegas da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, do Hospital Nossa Senhora da Conceição e da Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre, pelo apoio.

Aos meus professores, em especial aos do Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre e da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre e aos do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, por todos os ensinamentos. A essas instituições, por terem permitido meu desenvolvimento pessoal e profissional.

Ao Dr. Rodrigo Antonini Ribeiro, meu coorientador, pelos ensinamentos em uma área em que meu conhecimento era tão superficial.

Ao Dr. Maicon Falavigna, à Dra. Jeruza Levanholi Neyeloff e às senhoras Celis Abatti, Jaqueline Richato e Luciane da Rosa Fontoura, pelo gentil auxílio em suas respectivas áreas.

Aos pacientes, cujo benefício é finalidade deste trabalho.

RESUMO

Introdução & Objetivos: Terlipressina e noradrenalina são os tratamentos da síndrome hepatorenal melhor estudados. Enquanto aquela é uma droga mais cara, esta requer internação em unidade de terapia intensiva. O objetivo deste estudo foi comparar a eficácia e os custos das duas estratégias terapêuticas sob as perspectivas do sistema público de saúde brasileiro, de um grande hospital geral e de um grande plano de saúde privado. **Métodos:** A comparação de eficácia foi conduzida através de uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados e controlados, utilizando o modelo de efeitos randômicos. A avaliação econômica foi realizada através de custo-minimização. **Resultados:** Quatro estudos (154 pacientes) foram incluídos na metanálise. Não houve evidência de diferença entre os tratamentos com terlipressina ou noradrenalina quanto à sobrevida em 30 dias (razão de risco de 1,04, intervalo de confiança de 95% de 0,84-1,30, $p=0,70$). Sob a perspectiva do sistema público de saúde, os custos dos tratamentos com terlipressina ou noradrenalina foram 287,77 e 2960,45 Dólares Internacionais (Int\$) respectivamente. Sob a perspectiva do hospital geral, os custos dos tratamentos com terlipressina ou noradrenalina foram Int\$7437,04 e Int\$8406,41 respectivamente. Quanto à perspectiva do plano de saúde privado, os custos dos tratamentos com terlipressina ou noradrenalina foram Int\$13484,57 e Int\$15061,01 respectivamente. **Conclusões:** Não houve evidência de superioridade entre as estratégias de tratamento com terlipressina ou noradrenalina quanto à sobrevida de pacientes com síndrome hepatorenal, mas a estratégia envolvendo terlipressina foi mais econômica sob três perspectivas distintas.

Palavras-chave: síndrome hepatorenal; terlipressina; noradrenalina; revisão sistemática; avaliação econômica.

ABSTRACT

Background & Aims: Terlipressin and noradrenaline are the best studied treatments for hepatorenal syndrome. While the former drug costs more, the latter requires admission into an intensive care unit. The aim of this study was comparing efficacy and costs of the two treatment strategies under the perspectives of Brazilian public health system, a major general hospital and a major private health insurance.

Methods: Comparison of efficacy was performed through a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials, using random-effects model. Economic evaluation was performed through cost-minimization.

Results: Four studies (154 patients) were included in the meta-analysis. There was no evidence of difference between treatments with terlipressin or noradrenaline regarding 30-day survival (risk ratio of 1.04, 95% confidence interval of 0.84-1.30, $p=0.70$). Under the perspective of the public health system, costs of treatments with terlipressin or noradrenaline were 287.77 and 2,960.45 International Dollars (Int\$) respectively. Under the perspective of the general hospital, costs of the treatments with terlipressin or noradrenaline were Int\$7,437.04 and Int\$8,406.41 respectively. Regarding the perspective of the private health insurance, costs of treatments with terlipressin and noradrenaline were Int\$13,484.57 and Int\$15,061.01 respectively.

Conclusions: There was no evidence of superiority between treatment strategies using terlipressin or noradrenaline regarding survival of patients with hepatorenal syndrome, but the strategy using terlipressin was more economical under three different perspectives.

Keywords: hepatorenal syndrome; terlipressin; noradrenaline; systematic review; economic evaluation.

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1 – Characteristics of included studies.....	51
Tabela 2 – Costs for the base-case scenario for treatments of hepatorenal syndrome with terlipressin or noradrenaline under three different perspectives.....	52
Figura 1 – Flowchart for the search strategy.	53
Figura 2 – Forest plot for the random effects model meta-analysis for the comparison between terlipressin and noradrenaline regarding 30-day survival.	54
Figura 3 – Forest plot for the random effects model meta-analysis for the comparison between terlipressin and noradrenaline regarding hepatorenal syndrome reversal. ...	55

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

- AKIN – *Acute Kidney Injury Network*;
- CI – *confidence interval*;
- CrI – *credible interval*;
- IC – intervalo de confiança;
- ICU – *intensive care unit*;
- Int\$ – *International Dollars*;
- HRS – *hepatorenal syndrome*;
- RC – razão de chances;
- RIFLE – *risk, injury, failure, loss, end-stage*;
- SD – *standard deviation*;
- SE – *standard error*;
- SHR – síndrome hepatorenal;
- SIH/SUS – Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde;
- SUS – Sistema Único de Saúde;
- TIPS – *transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt*;
- UFCSPA – Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 JUSTIFICATIVA	22
3 OBJETIVOS	23
3.1 Objetivo Geral	23
3.2 Objetivos Específicos	23
4 REFERÊNCIAS	24
5 ARTIGO	30
6 CONCLUSÃO	56
7 ANEXOS	57

1 INTRODUÇÃO

A cirrose constitui a forma final da hepatopatia crônica, sendo verificada em cerca de 4,5% a 9,5% das necropsias. Em 2001, foi considerada responsável por cerca de 771 mil óbitos, prevendo-se ainda que passe da 14ª para a 12ª maior causa de morte em todo o mundo até 2020 (1). No Brasil, as hepatopatias correspondem à oitava maior causa de óbito, sendo responsáveis por 308290 mortes entre 2001 e 2010, o que equivale a 3,34% de todos os falecimentos registrados no país no período; a cirrose é a principal causa de óbito entre as hepatopatias (2). Os óbitos decorrentes da cirrose devem-se fundamentalmente à sua descompensação e ao surgimento de carcinoma hepatocelular.

A história natural da cirrose demonstra que os pacientes passam de um estágio compensado, quando costumam ter uma sobrevida de mais de 12 anos, a outro descompensado, quando sua sobrevida passa a ser de cerca de dois anos, com uma taxa de mortalidade de 5-7% ao ano. Essa história natural levou, inclusive, a uma proposta de classificação da cirrose em quatro estágios. No primeiro estágio, os pacientes não possuem varizes esofágicas ou ascite, apresentando uma mortalidade anual de cerca de 1%. No segundo, os pacientes têm varizes de esôfago, mas não possuem história de sangramento variceal ou de ascite, contemplando uma mortalidade de 3,4% ao ano. A ascite marcaria a descompensação da cirrose, caracterizando o estágio 3 e emprestando uma mortalidade anual de 20% aos cirróticos. No estágio 4, finalmente, os doentes apresentariam hemorragia variceal, com uma mortalidade de 57% ao ano (3). Essa classificação foi endossada pelo grupo do Consenso de Baveno (4). Posteriormente, resultados mais otimistas foram apresentados para as mortalidades anuais dos grupos 3 (15%) e 4 (35-40%). Além disso, tendo em vista a melhora, em períodos mais recentes, do prognóstico de pacientes com hemorragia digestiva isolada, também foi proposta uma adaptação da classificação, qual seja: o estágio 3 passaria a ser caracterizado pelo sangramento variceal na ausência de ascite; o estágio 4 seria aquele dos pacientes com ascite, mas sem sangramento; e haveria um quinto estágio, em que os pacientes teriam ascite e hemorragia digestiva. Ainda seria possível acrescentar mais um estágio à cirrose quando os pacientes desenvolvessem sepse e/ou insuficiência renal (5-7).

A insuficiência renal determina um prognóstico ominoso no paciente cirrótico, como foi demonstrado em uma revisão sistemática da literatura (7). Seu impacto é tão dramático que é a única falência orgânica isolada capaz de caracterizar o estado de insuficiência hepática crônica agudizada (*acute-on-chronic liver failure*). Em um estudo multicêntrico de 1343 pacientes, a mortalidade em 28 dias de cirróticos descompensados com creatinina de 2mg/dL ou mais foi de 18,6%. Além disso, quando uma falência orgânica não-renal ocorria em associação a valores de creatinina entre 1,5mg/dL e 1,9mg/dL, a mortalidade no mesmo período foi de 24,1%. Por outro lado, quando ocorria uma única falência orgânica não-renal e o paciente tivesse creatinina inferior a 1,5mg/dL e não apresentasse encefalopatia hepática, sua mortalidade não ultrapassava 8,0% (8).

O diagnóstico e a classificação da insuficiência renal nos pacientes com cirrose têm sido muito estudados, especialmente por compreender-se que critérios clássicos baseados isoladamente em dosagens de creatinina acima de 1,3-1,5mg/dL talvez não fossem marcadores ideais de perda de função renal. A creatinina, além de ser afetada pela insuficiência renal, pode alterar-se em decorrência de modificações em sua taxa de produção e no volume de distribuição, ambos os quais estão frequentemente alterados na cirrose (9). A classificação RIFLE (R – risco de falência renal – *risk of renal failure*, I – lesão renal – *injury to the kidney*, F – falência da função renal – *failure of kidney function*, L – perda de função renal – *loss of kidney function*, E – falência renal em estágio final – *end-stage renal failure*), por exemplo, foi testada em cirróticos em estado crítico. Pacientes sem perda de função renal tiveram mortalidade hospitalar de 32,1%, enquanto os pacientes classificados na categoria R tinham mortalidade de 68,8%, os da classe I tinham mortalidade de 71,4%, e os da classe F morriam em 94,8% dos casos ($p < 0,001$) (9).

Os critérios AKIN (*Acute Kidney Injury Network*) definem injúria renal aguda a partir de uma elevação da creatinina sérica igual ou superior a 0,3mg/dL, ou de um aumento da creatinina de 50% ou mais em relação aos valores basais, ou ainda de um débito urinário inferior a 0,5mL/Kg/hora por mais de seis horas. A perda da função renal deve ocorrer em um período de até 48 horas (10). Esses critérios também têm sido muito estudados na cirrose (11-15, 17, 18).

Em um contexto ambulatorial, por exemplo, foi verificado que cirróticos com perda de função renal definida por tais critérios têm menor sobrevida que os demais, mesmo após apresentarem recuperação do episódio agudo de insuficiência renal. Isso estaria associado a um aumento da creatinina e a uma redução da pressão arterial média, ambos graduais, detectados nos pacientes que tivessem desenvolvido um episódio de perda de função renal (12).

Entre cirróticos hospitalizados, a perda de função renal de acordo com os critérios AKIN foi avaliada em um estudo prospectivo de 192 pacientes. A mortalidade foi maior entre os pacientes que desenvolveram insuficiência renal durante a internação do que naqueles que já haviam chegado ao hospital com perda da função renal (36% x 21%, $p=0,01$). Além disso, a progressão da insuficiência renal de acordo com os estágios da classificação AKIN também esteve significativamente associada à maior mortalidade, apresentando uma razão de chances (RC) de 3,8 na análise multivariada (intervalo de confiança de 95% - IC 95%=1,31-11,08). Por outro lado, nesse estudo, a mortalidade dos pacientes que não ultrapassaram o estágio 1 de AKIN foi de apenas 2%, muito inferior à daqueles que atingiram os estágios 2 (15%) e 3 (44%) (13). Esse detalhe parece extremamente relevante, uma vez que os autores do estudo em questão estimulam a utilização de pontos de corte mais sensíveis para o diagnóstico de perda de função renal, quando, na verdade, os pacientes classificados no estágio 1 de AKIN têm um prognóstico totalmente distinto dos classificados em estágios mais avançados.

Isso também pôde ser verificado em recente estudo italiano que avaliou o papel prognóstico dos critérios AKIN sobre a mortalidade hospitalar de cirróticos com ascite, comparando-o ao dos critérios convencionais de insuficiência renal aguda (aumento da creatinina em 50% ou mais, atingindo um valor superior a 1,5mg/dL). Foram avaliados 233 pacientes, diagnosticando-se insuficiência renal aguda em 26% segundo os critérios AKIN e em 12% de acordo com os critérios tradicionais. Dentre todos os pacientes com insuficiência renal diagnosticada de acordo com os critérios AKIN, 50,8% recuperaram a função renal, o que ocorreu em apenas 35,7% dos diagnosticados conforme os critérios convencionais. Entre os pacientes com acometimento renal, 52,5% não ultrapassaram o estágio 1 de AKIN, dos quais 62,5% recuperaram a função renal. Além disso, um valor de creatinina maior ou igual a

1,5mg/dL foi considerado preditor de progressão da insuficiência renal, que, por sua vez, esteve fortemente associada à mortalidade. Assim, embora a mortalidade fosse significativamente mais frequente em pacientes com insuficiência renal diagnosticada por qualquer dos critérios avaliados, não havia diferença estatística entre a mortalidade dos pacientes sem insuficiência renal e a daqueles com perda de função renal estágio 1 de AKIN, e os critérios convencionais foram melhores preditores de mortalidade que os critérios AKIN (14).

Uma coorte prospectiva espanhola de 375 cirróticos hospitalizados também permitiu detectar essa limitação do uso indiscriminado dos critérios AKIN. Injúria renal aguda foi detectada em 177 dos casos, sendo que 62% deles não ultrapassaram o estágio 1 de AKIN. A mortalidade em três meses ocorreu em 74% dos pacientes com perda de função renal e em 36% daqueles com função renal preservada ($p < 0,0001$). Os autores demonstraram que pacientes classificados no estágio 1 de AKIN e com creatinina menor ou igual a 1,5mg/dL tinham sobrevida em três meses de 84%, semelhante à dos pacientes sem injúria renal (88%, $p = 0,52$) e bastante superior à daqueles em estágio 1 de AKIN, mas com creatinina maior que 1,5mg/dL (68%, $p < 0,05$), caracterizando a heterogeneidade do estágio 1 de AKIN em cirróticos. Assim, o estudo sugeriu modificar os critérios AKIN de injúria renal aguda para cirróticos, passando a classificar os pacientes em estágios A (estágio 1 de AKIN, com creatinina menor ou igual a 1,5mg/dL), B (estágio 1 de AKIN com creatinina superior a 1,5mg/dL) e C (estágios 2 e 3 de AKIN), grupos que teriam sobrevida em três meses de 84%, 68% e 36% respectivamente ($p < 0,001$). Outro dado interessante é que os pacientes com insuficiência renal por síndrome hepatorenal (SHR) progrediam para estágios AKIN mais avançados e tinham menor sobrevida que os demais (15).

Esses dois estudos (14, 15) mereceram um interessante editorial, em que é reforçada a ideia de que não existe evidência suficiente para corroborar a substituição do critério tradicional de perda de função renal em cirróticos pelos critérios AKIN. O editorial justifica tal posição pela constatação de que pacientes com creatinina inferior a 1,5mg/dL, mesmo que com perda de função renal diagnosticada pelos critérios AKIN, apresentam uma evolução relativamente benigna (16).

No Brasil, os critérios AKIN na cirrose também têm sido estudados. Em um estudo de coorte retrospectivo, 198 internações de cirróticos com ascite foram

revisadas. O diagnóstico de injúria renal aguda pelos critérios de AKIN pôde ser feito em 46% dos casos, dos quais 91,2% foram classificados no estágio 1. A sobrevida dos pacientes com injúria renal foi inferior à daqueles com função renal preservada (47,3% x 70,1%, $p=0,001$), mesmo quando avaliados apenas os casos classificados no estágio 1 (sobrevida de 48,2%, $p=0,002$). Infelizmente, os autores não avaliaram o impacto do ponto de corte de 1,5mg/dL de creatinina na sobrevida de pacientes com o estágio 1 de AKIN (17). Outro estudo avaliou a capacidade preditiva de mortalidade desses critérios em 46 pacientes com peritonite bacteriana espontânea, 43,5% dos quais diagnosticados com injúria renal aguda. A mortalidade hospitalar foi de 3,8% entre pacientes com função renal normal e de 50% entre aqueles com insuficiência renal diagnosticada pelos critérios AKIN ($p<0,001$). Em três meses, a mortalidades dos grupos foi de 20% e de 63,2% respectivamente ($p=0,009$) (18). Estudo semelhante, mas que utilizava um ponto de corte de creatinina de 1,3mg/dL, já havia sido realizado em nosso meio, avaliando 114 casos de peritonite bacteriana espontânea, em que 56% dos pacientes apresentaram perda de função renal, tendo uma mortalidade de 36,1%, muito superior à daqueles que não tiveram insuficiência renal (6,3%, $p<0,001$) (19).

Embora a insuficiência renal do paciente cirrótico possa ter diversas causas, aquela relacionada à SHR parece ter o pior prognóstico. Em um estudo que avaliou prospectivamente 562 cirróticos com perda de função renal, foi possível classificá-los quanto à causa da injúria renal em 82,4% dos casos. A sobrevida em três meses foi de 73% entre os pacientes com nefropatia parenquimatosa, de 46% entre aqueles com insuficiência renal aguda pré-renal, de 31% nos casos associados a infecções e de 15% nos pacientes com SHR ($p<0,0005$), o que denota a preponderância desta em relação às demais causas de perda de função renal e o interesse em seu estudo (20).

A SHR é uma complicação grave, mas potencialmente reversível, que ocorre na cirrose com ascite, na insuficiência hepática aguda grave ou na hepatite alcoólica grave (21). Entre cirróticos com ascite, a SHR desenvolve-se com uma incidência de cerca de 18% em um ano e de 39% em cinco anos (22). Ela é conhecida desde o século XIX e caracterizada como uma alteração fundamentalmente funcional, uma vez que não costuma ser acompanhada de alterações anatomopatológicas muito

relevantes nos rins dos pacientes acometidos. O substrato etiopatogênico da SHR consiste em importante vasoconstrição das artérias renais (21, 23).

Isso decorreria de um processo que iniciaria, em um paciente com déficit de função hepática, com uma restrição ao fluxo sanguíneo hepático, uma redução da produção de vasodilatadores pelo fígado e um aumento da contratilidade das células estreladas. A hipertensão portal resultante causaria um aumento da tensão sobre a parede dos vasos esplâncnicos, levando, por sua vez, à produção de vasodilatadores, como o óxido nítrico, e à vasodilatação do território esplâncnico. Com a progressão da hipertensão portal e o surgimento de circulação colateral porto-sistêmica, o redirecionamento do fluxo de sangue e de vasodilatadores para a circulação sistêmica provocaria vasodilatação arterial sistêmica, o que resultaria em uma redução do volume arterial efetivo, desencadeando uma circulação hiperdinâmica. A hipovolemia arterial efetiva ativaria, compensatoriamente, vários sistemas vasoconstritores, levando à redução da perfusão renal e da taxa de filtração glomerular, uma vez que os rins do cirrótico são incapazes de produzir quantidades adequadas de vasodilatadores, como prostaglandinas e calicreína. A hipoperfusão renal ainda aumentaria a produção de vasoconstritores renais, como a angiotensina II e a endotelina (11).

Paralelamente, a hipertensão portal, por si só, também causaria vasoconstrição renal através de um aumento da atividade do sistema nervoso simpático. Além disso, com o avanço da hepatopatia, ocorreria uma alteração da autorregulação renal, de modo que as mesmas pressões de perfusão renal levassem a menores fluxos sanguíneos para os rins. Finalmente, os cirróticos teriam uma reserva cardíaca limitada, e o aumento do débito cardíaco associado à circulação hiperdinâmica deixaria de ser suficiente para compensar uma resistência vascular sistêmica excessivamente diminuída. Isso levaria à hipotensão arterial sistêmica e comprometeria ainda mais a perfusão renal (11).

A SHR pode ser dividida em tipos 1 e 2. O tipo 1 consiste em uma insuficiência renal rapidamente progressiva, em que a creatinina basal aumenta em cerca de duas vezes, chegando a níveis de 2,5mg/dL, em menos de duas semanas. Via de regra, está relacionado a um fator desencadeante reconhecido, frequentemente de caráter infeccioso (21, 24). Seu prognóstico é mais grave, e, caso não receba tratamento específico, a sobrevida mediana é inferior a duas semanas, sendo a

sobrevida em um e em três meses de cerca de 25% e 10% respectivamente (22). O tipo 2 caracteriza-se por uma insuficiência renal moderada (creatinina entre 1,5mg/dL e 2,5mg/dL), desenvolvendo-se mais lentamente, tipicamente se associando à ascite refratária e, na maioria das vezes, ocorrendo de maneira espontânea (21, 24). Seu prognóstico é melhor que o da SHR do tipo 1, com uma sobrevida em três meses que pode chegar a cerca de 70% (22).

Desde 2007, a SHR é diagnosticada a partir da elevação da creatinina sérica para níveis superiores a 1,5mg/dL, em um paciente com cirrose e ascite, sem que haja melhora da função renal após dois dias da suspensão de diuréticos e da reposição volêmica com albumina (1g/Kg/dia, até um máximo de 100g/dia). Além disso, é necessário excluir condições como choque, uso de drogas nefrotóxicas e alterações renais parenquimatosas, sugeridas através de uma proteinúria de 24 horas superior a 500mg, contagem de eritrócitos no sedimento urinário maior que 50 células por campo de grande aumento e/ou alterações renais à ultrassonografia (21, 25). Biomarcadores renais têm sido estudados para auxiliar no diagnóstico diferencial entre a SHR e outras causas de insuficiência renal, e o mais promissor parece ser a lipocalina gelatinase-neutrofílica-associada urinária (25-27).

Os principais desencadeantes da SHR são as infecções, o sangramento digestivo e as paracenteses de grande volume sem reposição de albumina (21). Algumas medidas podem auxiliar na profilaxia da SHR. No que concerne às infecções, além do tratamento antibiótico adequado, a albumina parece ter um papel crucial. Sabe-se que, no tratamento da peritonite bacteriana espontânea, a administração de albumina na dose de 1,5g/Kg no primeiro dia e de 1g/Kg no terceiro dia é capaz de reduzir significativamente as incidências de SHR e de mortalidade (28). Uma metanálise recente, avaliando quatro estudos, com 288 cirróticos com peritonite bacteriana espontânea, corroborou a ideia de que o uso de albumina reduz a incidência de insuficiência renal e a taxa de mortalidade nesses pacientes. No entanto, não foi capaz de definir se a utilização da albumina deveria ser restrita aos pacientes de maior risco, aqueles com creatinina superior a 1mg/dL ou bilirrubina total maior que 4mg/dL (29). Doses mais baixas de albumina foram avaliadas em um estudo piloto, sem que houvesse prejuízo nos desfechos perda de função renal e mortalidade

(30), mas esse tópico ainda requer estudos mais aprofundados antes de ser proposta uma mudança de conduta clínica.

Quando a indicação de reposição de albumina foi extrapolada para cirróticos com outros tipos de infecção que não a peritonite bacteriana espontânea, houve melhora significativa da função renal dos pacientes tratados, embora tenha havido apenas uma tendência à menor incidência de SHR do tipo 1. Assim, mais estudos são necessários no que tange a essa indicação da albumina (31).

A profilaxia primária da peritonite bacteriana espontânea com norfloxacina em cirróticos com proteínas na ascite abaixo de 1,5g/dL e alguns critérios de gravidade também se mostrou capaz de reduzir a incidência de SHR e de aumentar a sobrevida dos pacientes (32). Além disso, tem sido discutido o risco da utilização de beta-bloqueadores em cirróticos com peritonite bacteriana espontânea, uma vez que poderiam aumentar o risco de desenvolvimento de SHR e reduzir a sobrevida livre de transplante (33).

Em relação às paracenteses de grande volume, aquelas em que mais de 5L de líquido ascítico são retirados, está recomendada a reposição de albumina na dose de 8g/L para evitar o distúrbio circulatório pós-paracentese (24, 25, 34). Em uma metanálise de 17 estudos, compreendendo 1225 cirróticos com ascite tensa, a albumina foi significativamente superior a tratamentos alternativos para a redução do distúrbio circulatório pós-paracentese, da hiponatremia e da mortalidade (35). Em relação à ascite refratária ou recidivante, outra metanálise recente avaliou seis estudos, com 390 pacientes, comparando o tratamento com paracenteses de grande volume à terapêutica com derivação porto-sistêmica intra-hepática transjugular (*transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt* – TIPS), e verificou que o TIPS reduzia a chance de desenvolvimento de SHR, aumentando a sobrevida livre de transplante, embora também aumentasse a chance de encefalopatia hepática (36). A qualidade da evidência, no entanto, não é satisfatória, e o tópico necessita ser mais estudado antes de definir-se que o TIPS aumente a sobrevida em tais pacientes.

O tratamento definitivo da SHR é o transplante hepático, uma vez que a insuficiência renal é funcional e decorre da hepatopatia (21, 24). Em um estudo que avaliou pacientes com SHR tipo 1, aqueles que não tinham resposta ao tratamento clínico tinham sobrevida de 180 dias de apenas 4%, enquanto os que tinham resposta

a tal tratamento sobreviviam em 47% das vezes e os transplantados tinham sobrevida de 97% ($p < 0,001$). Além disso, caso o paciente fosse transplantado, o tratamento clínico da SHR pré-transplante não parecia influenciar sua sobrevida (37). No entanto, considerando a elevada mortalidade da SHR e as limitações relacionadas à disponibilidade de enxertos, o tratamento clínico da síndrome é fundamental para permitir que os pacientes cheguem ao transplante hepático (21, 38). Além disso, em pacientes que não são candidatos a transplante, pode ser a única alternativa a promover um aumento de sobrevida (37, 38).

O tratamento clínico da SHR, que serviria como ponte para o transplante, fundamenta-se atualmente no uso de vasoconstritores e albumina (21, 25). Uma metanálise demonstrou aumento de sobrevida dos pacientes com SHR tratados com vasoconstritores (39), e outro estudo demonstrou que a melhora da creatinina ocorre em paralelo ao aumento da pressão arterial média provocado pelos vasoconstritores (40). A terlipressina, a noradrenalina e a midodrina (indisponível no Brasil) associada ao octreotida são as opções vasoconstritoras recomendadas com essa finalidade (21, 25). Além dos vasoconstritores associados à albumina, o TIPS parece ter um papel na melhora da função renal de uma parcela desses pacientes e merece ser mais estudado (21, 24, 25, 41). Já a diálise extracorpórea com albumina foi muito pouco estudada nesse contexto (21, 24). A hemodiálise deve ser reservada apenas para situações de urgência ou como ponte para o transplante hepático, uma vez que, sem ele, a sobrevida dos pacientes com SHR submetidos a ela é pífia (24, 25, 42).

A terlipressina é a opção melhor estudada nesse contexto (21, 24). A terlipressina (triglicil-lisina-vasopressina) é um análogo sintético da lisina-vasopressina, que age como um potente vasoconstritor ao ligar-se com os receptores V1 da vasopressina (43, 44). Uma vez que seu efeito sobre os receptores vasculares V1 da vasopressina é muito maior do que aquele exercido sobre receptores renais V2, sua ação vasoconstritora torna-se muito mais significativa na circulação esplâncnica do que na renal (45). Estudos iniciais demonstraram a eficácia e a segurança da droga ao promover a reversão da SHR tipo 1 (46, 47) e tipo 2 (48), principalmente quando em associação à albumina (49). Posteriormente, quatro ensaios clínicos randomizados e controlados bem conduzidos comprovaram sua eficácia no tratamento de pacientes com SHR tipo 1 (43, 50, 51), bem como em uma amostra de pacientes com ambos os

tipos de SHR (44). Finalmente, várias revisões sistemáticas confirmaram seu papel na reversão da SHR (45, 52-54) e, inclusive, na redução da mortalidade dos pacientes (39, 55, 56).

A associação de terlipressina e albumina também foi avaliada no contexto específico do tratamento da SHR tipo 1 associada à sepse, demonstrando capacidade de recuperar a função renal em 67% dos casos (57). Por outro lado, em pacientes com SHR tipo 1 associada à infecção em que a síndrome não recebia tratamento específico precocemente, 67% dos casos não recuperavam a função renal, apesar da terapêutica com antibióticos (58).

A estratégia mais recomendada com terlipressina seria a de utilizá-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 tratamento poderia seguir por um período máximo de duas semanas. 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 desse parâmetro (21). A terlipressina está contraindicada em pacientes com doenças isquêmicas cardiovasculares, cerebrovasculares ou vasculares periféricas (24, 42). Embora não seja frequente, a recidiva da SHR pode ser tratada da mesma forma (21, 24).

Em função de a terlipressina ser uma droga de alto custo e estar indisponível em muitos países, a noradrenalina tem sido alvo de muita pesquisa. Ela é uma catecolamina com atividade predominantemente alfa-adrenérgica, com conhecido poder vasoconstritor sobre os sistemas vasculares arterial e venoso e com limitada ação sobre o miocárdio. Partindo da premissa de que, por isso, pudesse corrigir a redução da resistência vascular sistêmica relacionada à SHR, foi testada nesse contexto, em associação com a administração de albumina e furosemida, demonstrando-se reversão da síndrome em 10 dentre 12 pacientes em um estudo prospectivo, mas não controlado. Esse estudo sugeriu que novas pesquisas comparassem a eficácia e a segurança, além de propor que fizessem uma análise de custo-efetividade entre os tratamentos, uma vez que a noradrenalina custaria cerca de 20 vezes menos que a terlipressina (59). Embora se pudesse temer que a noradrenalina

provocasse vasoconstrição arterial renal e piorasse a insuficiência renal dos pacientes, especula-se que seu efeito sobre as circulações esplâncnica e sistêmica suplantem sua ação na circulação renal (40). As doses recomendadas de noradrenalina estão entre 0,5-3,0mg/hora, também devendo ser utilizada em associação à albumina (24).

A eficácia da terlipressina no tratamento da SHR foi comparada à da noradrenalina em quatro ensaios clínicos controlados e randomizados (60-63). O primeiro estudo publicado foi o italiano, que avaliou 22 cirróticos com SHR tipo 1 ou 2. Doze pacientes foram tratados com terlipressina e albumina e 10 tratados com noradrenalina e albumina. A reversão da SHR ocorreu em 10 pacientes tratados com terlipressina e em sete dos tratados com noradrenalina, sem que houvesse diferença estatística entre os braços do estudo. Tampouco houve diferença estatisticamente significativa na sobrevida dos pacientes dos dois braços do estudo. Em um mês, um paciente do grupo-terlipressina e dois do grupo-noradrenalina faleceram (60).

Já os estudos de Sharma et al. (63) e de Singh et al. (62) avaliaram apenas casos de SHR tipo 1. O primeiro estudo avaliou 20 pacientes em cada braço e não verificou diferença estatisticamente significativa entre eles no que concerne à reversão da SHR (10 pacientes de cada grupo) ou à sobrevida em um mês (11 pacientes de cada grupo) (63). De maneira semelhante, o segundo estudo avaliou 23 pacientes em cada braço, sem detectar diferença estatística entre os tratamentos quanto à reversão da SHR (nove pacientes no grupo-terlipressina e 10 no grupo-noradrenalina) ou quanto à sobrevida (em 15 dias, nove usuários de terlipressina e 11 de noradrenalina estavam vivos e, em um mês, os números eram sete e oito respectivamente) (62).

Um estudo propôs-se a investigar somente pacientes com SHR tipo 2. Dentre os 23 pacientes tratados com terlipressina, 17 tiveram reversão da SHR, 19 estavam vivos em 15 dias e 17, em 30 dias. Dos 23 que utilizaram noradrenalina, 17 apresentaram reversão da SHR, 18 estavam vivos em 15 dias e 17, em 30 dias. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (61). Nenhum dos ensaios clínicos randomizados detectou diferenças relevantes nos efeitos adversos causados por um ou outro vasoconstritor (60-63). Embora os ensaios clínicos randomizados em questão não sejam estudos de equivalência, algumas revisões sistemáticas também sugerem que a evidência disponível não permita identificar

diferença estatisticamente significativa na eficácia dos tratamentos com terlipressina ou com noradrenalina na SHR (39, 54, 64).

Vários estudos demonstraram que a terlipressina é um medicamento de maior custo que a noradrenalina (39, 45, 54, 59-64). No entanto, apenas os custos dos vasopressores foram considerados por esses autores, o que não parece adequado, uma vez que o uso de uma droga em detrimento da outra implica outras diferenças na estratégia terapêutica, que podem determinar impacto importante no que tange aos custos. Possivelmente a diferença mais relevante seja que a noradrenalina requeira obrigatoriamente administração em uma unidade de terapia intensiva (25, 59), enquanto a terlipressina poderia prescindir de tal recurso (44, 64). Assim, é da maior importância que uma avaliação econômica completa, levando em conta a eficácia e os custos de cada estratégia terapêutica como um todo, seja conduzida com o intuito de subsidiar a escolha pelo tratamento que tenha os melhores resultados para os pacientes, com os menores custos.

2 JUSTIFICATIVA

Existem limitações financeiras inerentes a qualquer tipo de sistema de saúde, sendo necessário tomar decisões quanto às diversas opções terapêuticas disponíveis para o tratamento de uma mesma condição patológica. Assim, compreende-se fundamental a realização de avaliações econômicas completas, levando em conta aspectos de eficácia e de custos, que possam subsidiar decisões que resultem em benefício máximo à população, com otimização da utilização de recursos. Isso se aplica ao caso da síndrome hepatorenal, que pode ser tratada com uma estratégia que envolva a administração de terlipressina, droga de custo mais elevado, ou de noradrenalina, medicamento que exige internação em unidade de terapia intensiva.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

O presente estudo objetiva fazer uma avaliação econômica completa do tratamento da síndrome hepatorenal com terlipressina, quando comparado ao seu tratamento com noradrenalina, sob as perspectivas do Sistema Único de Saúde como terceiro-pagador, de um hospital geral de nível terciário prestando assistência pelo Sistema Único de Saúde e de um plano privado de saúde.

3.2 Objetivos específicos

Comparar a eficácia do tratamento da síndrome hepatorenal com terlipressina com aquela do tratamento com noradrenalina no que concerne à sobrevida em 30 dias.

Comparar a eficácia do tratamento com terlipressina com aquela do tratamento com noradrenalina no que tange à reversão da síndrome hepatorenal.

Comparar os custos médicos diretos da estratégia terapêutica com terlipressina para o tratamento da síndrome hepatorenal com aqueles do tratamento com noradrenalina sob as perspectivas do Sistema Único de Saúde como terceiro-pagador, de um hospital geral de nível terciário prestando assistência pelo Sistema Único de Saúde e de um plano privado de saúde.

4 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. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144(7):1426-37.
9. Jenq CC, Tsai MH, Tian YC, Lin CY, Yang C, Liu NJ, et al. RIFLE classification can predict short-term prognosis in critically ill cirrhotic patients. *Intensive Care Med* 2007;33(11):1921-30.
10. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11(2):R31.
11. Wong F, Nadim MK, Kellum JA, Salerno F, Bellomo R, Gerbes A, et al. Working Party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. *Gut* 2011;60(5):702-9.

12. Tsien CD, Rabie R, Wong F. Acute kidney injury in decompensated cirrhosis. *Gut* 2013;62(1):131-7.
13. Belcher JM, Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Bhogal H, Lim JK, Ansari N, et al. Association of AKI with mortality and complications in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology* 2013;57(2):753-62.
14. Piano S, Rosi S, Maresio G, Fasolato S, Cavallin M, Romano A, et al. Evaluation of the Acute Kidney Injury Network criteria in hospitalized patients with cirrhosis and ascites. *J Hepatol* 2013;59(3):482-9.
15. 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.
16. Arroyo V. Acute kidney injury (AKI) in cirrhosis: should we change current definition and diagnostic criteria of renal failure in cirrhosis? *J Hepatol* 2013;59(3):415-7.
17. de Carvalho JR, Villela-Nogueira CA, Luiz RR, Guzzo PL, da Silva Rosa JM, Rocha E, et al. Acute kidney injury network criteria as a predictor of hospital mortality in cirrhotic patients with ascites. *J Clin Gastroenterol* 2012;46(3):e21-6.
18. de Araujo A, Alvares-da-Silva MR. Akin criteria as a predictor of mortality in cirrhotic patients after spontaneous bacterial peritonitis. *Ann Hepatol* 2014;13(3):390-5.
19. Perdomo Coral G, Alves de Mattos A. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis: incidence and prognosis. *Can J Gastroenterol* 2003;17(3):187-90.
20. 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.
21. 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.
22. 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.

23. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology* 1996;23(1):164-76.
24. 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.
25. 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.
26. Fagundes C, Pépin MN, Guevara M, Barreto R, Casals G, Solà E, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as biomarker in the differential diagnosis of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol* 2012;57(2):267-73.
27. Belcher JM, Sanyal AJ, Peixoto AJ, Perazella MA, Lim J, Thiessen-Philbrook H, et al. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology* 2014;60(2):622-32.
28. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;341(6):403-9.
29. Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion improves outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis: a meta-analysis of randomized trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(2):123-30.
30. de Araujo A, de Barros Lopes A, Rossi G, da Silva GV, Ananias P, Ness S, et al. Low-dose albumin in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis: should we change the standard treatment? *Gut* 2012;61(9):1371-2.
31. Guevara M, Terra C, Nazar A, Solà E, Fernández J, Pavesi M, et al. Albumin for bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. A randomized, controlled study. *J Hepatol* 2012;57(4):759-65.
32. Fernández J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133(3):818-24.
33. Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, Bucsics T, Pfisterer N, Kruzik M, et al. Nonselective β blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients

with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2014;146(7):1680-90.

34. Ginès A, Fernández-Esparrach G, Monescillo A, Vila C, Domènech E, Abecasis R, et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996;111(4):1002-10.

35. Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatology* 2012;55(4):1172-81.

36. Bai M, Qi XS, Yang ZP, Yang M, Fan DM, Han GH. TIPS improves liver transplantation-free survival in cirrhotic patients with refractory ascites: an updated meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014;20(10):2704-14.

37. Boyer TD, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Appenrodt B, et al. Impact of liver transplantation on the survival of patients treated for hepatorenal syndrome type 1. *Liver Transpl* 2011;17(11):1328-32.

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

39. 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.

40. 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.

41. Rössle M, Gerbes AL. TIPS for the treatment of refractory ascites, hepatorenal syndrome and hepatic hydrothorax: a critical update. *Gut* 2010;59(7):988-1000.

42. 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.

43. 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.

44. 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.
45. Fabrizi F, Dixit V, Martin P. Meta-analysis: terlipressin therapy for the hepatorenal syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(6):935-44.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.

55. Gluud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A. Terlipressin for hepatorenal syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD005162.
56. 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.
57. Rodríguez E, Elia C, Solà E, Barreto R, Graupera I, Andrealli A, et al. Terlipressin and albumin for type-1 hepatorenal syndrome associated with sepsis. *J Hepatol* 2014;60(5):955-61.
58. Barreto R, Fagundes C, Guevara M, Solà E, Pereira G, Rodríguez E, et al. Type-1 hepatorenal syndrome associated with infections in cirrhosis: natural history, outcome of kidney function, and survival. *Hepatology* 2014;59(4):1505-13.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.

5 ARTIGO

O artigo apresenta-se no formato recomendado pelo periódico *Liver International*, para o qual será submetido com finalidade de publicação.

Terlipressin versus noradrenaline in the treatment of hepatorenal syndrome – systematic review with meta-analysis and full economic evaluation.

Ângelo Zambam de Mattos¹, Angelo Alves de Mattos², Rodrigo Antonini Ribeiro³.

1-Gastroenterologist, PhD student of the Post-Graduation Course of Hepatology of Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

2-Gastroenterologist, PhD, Full Professor of Gastroenterology and of the Post-Graduation Course of Hepatology of UFCSPA.

3-Epidemiologist, PhD, Head of the Institute for Education and Research of Associação Hospitalar Moinhos de Vento de Porto Alegre, Associate Researcher of Instituto para Avaliação de Tecnologias em Saúde, Invited Professor of the Post-Graduation Course of Epidemiology of Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Conflicts of interest: none.

Funding sources: none.

ABSTRACT

Background & Aims: Terlipressin and noradrenaline are the best studied treatments for hepatorenal syndrome. While the former drug costs more, the latter requires admission into an intensive care unit. The aim of this study was comparing efficacy and costs of the two treatment strategies under the perspectives of Brazilian public health system, a major general hospital and a major private health insurance.

Methods: Comparison of efficacy was performed through a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials, using random-effects model. Economic evaluation was performed through cost-minimization.

Results: Four studies (154 patients) were included in the meta-analysis. There was no evidence of difference between treatments with terlipressin or noradrenaline regarding 30-day survival (risk ratio of 1.04, 95% confidence interval of 0.84-1.30, $p=0.70$). Under the perspective of the public health system, costs of treatments with terlipressin or noradrenaline were 287.77 and 2,960.45 International Dollars (Int\$) respectively. Under the perspective of the general hospital, costs of the treatments with terlipressin or noradrenaline were Int\$7,437.04 and Int\$8,406.41 respectively. Regarding the perspective of the private health insurance, costs of treatments with terlipressin and noradrenaline were Int\$13,484.57 and Int\$15,061.01 respectively.

Conclusions: There was no evidence of superiority between treatment strategies using terlipressin or noradrenaline regarding survival of patients with hepatorenal syndrome, but the strategy using terlipressin was more economical under three different perspectives.

Word count: 218.

Keywords: hepatorenal syndrome; terlipressin; noradrenaline; systematic review; economic evaluation.

Key points:

Regarding treatments for hepatorenal syndrome with terlipressin or noradrenaline:

- There is no evidence of difference between treatments concerning 30-day survival.
- There is no evidence of difference between treatments concerning hepatorenal syndrome reversal.
- Larger samples would have to be studied by randomized controlled trials in order for the heterogeneity corrected optimal information size to be reached.
- Treatment with terlipressin is more economical than that with noradrenaline under the studied perspectives.

INTRODUCTION

The development of renal failure is an important prognostic factor in cirrhotic patients. This is clear in that it is the only single organ failure which allows for the diagnosis of acute-on-chronic liver failure, with a 28-day mortality of 18.6% [1]. Hepatorenal syndrome (HRS) probably is the kind of renal failure with the worst prognosis in cirrhosis [2]. It is a functional renal failure associated to intrarenal vasoconstriction, which occurs in cirrhotic patients with ascites, who develop a circulatory dysfunction, characterized by splanchnic vasodilatation, insufficient cardiac output and, consequently, effective hypovolemia [3].

While the definitive treatment for HRS is liver transplantation, other therapies are effective in reversing the renal failure and can be a bridge to the transplant. These treatments focus on correcting effective hypovolemia, through an increase in plasma volume and a reduction of peripheral vasodilatation. If the former can be achieved by the infusion of albumin, the latter can be reached through vasoconstrictor drugs [3]. Among vasoconstrictors, terlipressin and noradrenaline are probably the most studied, and, currently, there are no randomized trials showing superiority of one over the other [4].

Terlipressin is a 12-amino acid synthetic analogue of lysine-vasopressin, acting through V1 vasopressin receptors, as a potent vasoconstrictor [5, 6]. Its effect on vascular vasopressin receptor V1 is much greater than that exerted on renal vasopressin receptor V2 [7]. Earlier studies showed the efficacy and safety of terlipressin on reversing renal failure associated to HRS type-1 [8, 9] and type-2 [10], even more when combined to albumin [11]. Later on, four well-conducted randomized clinical trials confirmed its efficacy in type-1 [5, 12, 13] and in type-1

and type-2 HRS populations [6]. There are also several systematic reviews confirming the efficacy of the drug in reversing HRS [7, 14-16] and even in reducing mortality [17-19]. Noradrenaline is an alpha-adrenergic agonist, with a well-known vasoconstrictor effect, and it is also being suggested as a treatment of HRS by some studies [3, 20-24]. While terlipressin is a much more expensive drug than noradrenaline [21-24], the former does not necessarily need to be administered in an intensive care setting, which also must be considered when evaluating the costs associated to each treatment strategy [6].

The aim of this study was to perform an economic evaluation, considering both efficacy and costs, of two treatment strategies, using terlipressin or noradrenaline, for cirrhotic patients with HRS.

MATERIALS AND METHODS

Systematic review and meta-analysis:

In order to evaluate the efficacy of terlipressin and noradrenaline, we performed a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing both treatment strategies. MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library for Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL and LILACS databases were searched by two independent researchers (AZM and AAM). Databases were last searched between October and November 2014. Search was not limited to language or date of publication. The search strategy used for MEDLINE is shown in appendix A. Similar search strategies were used for the other databases. Reference lists of the retrieved studies were hand searched.

Studies were considered eligible if they were randomized controlled trials, comparing terlipressin to noradrenaline for the treatment of cirrhotic patients with hepatorenal syndrome type-1 or 2 and if they presented survival as an outcome. Studies were excluded otherwise. Data extraction was performed by two investigators independently (AZM, AAM). A predefined data collection sheet was used. Authors were contacted for clarification of their studies whenever necessary. Quality of the evidence was evaluated according to the suggestions of the GRADE Working Group [25].

For the meta-analysis, noradrenaline was considered the control-treatment, because it is worldwide available and because it is assumed to be less expensive than terlipressin. The primary outcome of the meta-analysis was 30-day survival. The secondary outcome was HRS reversal, defined as a decrease in serum creatinine to levels below 1.5mg/dL.

A random-effects model was planned to be used, anticipating the possible heterogeneity among the populations studied in each trial (taking into consideration especially the fact that HRS type-1 or -2 was evaluated exclusively or in different proportions in different trials). Data presented following the intention-to-treat principle were collected. Risk ratio – RR (with a 95% confidence interval – 95% CI) was the chosen effect measure, and DerSimonian and Laird method was used in the analysis. Heterogeneity was assessed by the I^2 statistic and by the Cochran Q test ($p < 0.10$). If sufficient studies would be included in the meta-analysis, an evaluation of publication bias through a funnel plot, as well as sensitivity analysis were planned. Review Manager 5.3 software was used in the analysis. The PRISMA statement suggestions were followed [26]. After the meta-analysis, the heterogeneity corrected

optimal information size was calculated for both primary and secondary outcomes, considering a statistical power of 80%, using Trial Sequential Analysis software 0.9 Beta.

Economic evaluation:

For the economic evaluation, considering the lack of evidence of any difference in efficacy between the drugs, a cost-minimization strategy was chosen. The analysis was conducted under three different perspectives: Sistema Único de Saúde (SUS – the Brazilian public health system and one of the largest public health systems in the world, as the third-party payer); a major Brazilian tertiary general hospital providing health care for SUS (Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre Hospital); and a major Brazilian private health insurance (Unimax-Unimed). Direct medical costs were considered for the analysis. Direct non-medical costs and indirect costs were not accounted, because they were assumed to be similar between treatments and because they are not usually a concern under the selected perspectives. Gross costing methodology was used to identify costs under the perspective of SUS, while microcosting methodology was used to identify costs under both the other perspectives. Costs were presented as International Dollars (Int\$). Conversion from Brazilian Reais to International Dollars was done using purchasing power parity conversion factor, as provided by the World Bank for the year of 2013 (<http://data.worldbank.org/indicator/PA.NUS.PPP>).

Data collection regarding costs was based on a hypothetical hospitalization of an average patient with HRS. Hypothetical prescriptions were elaborated considering that HRS was the patient's only decompensation and regarded the terlipressin and the noradrenaline strategies (appendix B). Doses of albumin were the same for both

treatment strategies. Under the perspective of SUS, official reimbursement costs were used, as presented in the national public health database for hospitalizations (Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde SIH/SUS – DATASUS). For the perspective of the private health insurance, reimbursement costs were used, as informed by the institution. Regarding the perspective of the hospital, the actual costs for the hypothetical hospitalizations, including every item in the prescriptions, were verified at the hospital administration for the month of June 2014. Values comprised depreciation rate, maintenance, costs with personnel (salaries and all related charges) and costs related to acquisition of equipments and drugs.

In order to define the doses of terlipressin and noradrenaline and the treatment durations for the base-case scenario of the economic evaluation, a single-arm meta-analysis was performed, using a random-effects model. Data on mean doses of the drugs were available in two randomized clinical trials [22, 24], while data on mean treatment length were available in three trials [22-24]. Single-arm meta-analysis was conducted using Stata 11.0 software.

Considering the uncertainty regarding the values of doses of drugs and lengths of treatments, probabilistic sensitivity analyses were performed. TreeAge Pro 2011 software was used in order to conduct the second order Monte Carlo simulations. A normal distribution was assumed for the dose of the drugs and for the duration of the treatments. Negative values were truncated. One hundred thousand simulations were run in the model and generated a 95% credible interval (95% CrI) for the parameters. The results of these analyses provided a cost interval through which the different strategies might vary.

Specifically under the perspective of SUS, reimbursements are predefined on the basis of codifications of kinds of procedures performed and diseases treated and, therefore, a fixed amount is paid in most situations, as it would be the case of the treatment of patients with liver diseases in regular wards. So the reimbursement paid by SUS for the treatment of a patient with HRS using terlipressin in a regular ward would not vary according to the dose of the drug nor to the duration of its use. On the other hand, when a patient is admitted to an intensive care unit (ICU), a daily fee is paid in addition to that predefined amount. Therefore, the reimbursement paid by SUS for the treatment with noradrenaline would vary according to the length of stay in the ICU. Nevertheless, the dose of noradrenaline used would still not interfere with the reimbursement paid. Consequently, under the perspective of SUS, only the probabilistic sensitivity analysis considering the length of treatment with noradrenaline was performed.

RESULTS

Systematic review and meta-analysis:

The search strategy retrieved 130 references. After analyzing titles and abstracts, 85 were excluded for not being randomized trials, 30 for addressing a different subject than the use of terlipressin and noradrenaline for HRS, and 11 for being duplicates. Four references of randomized controlled trials were considered for full text evaluation and were included in the meta-analysis [21-24]. The flowchart for the search strategy is shown in figure 1.

All included studies were randomized clinical trials. Sequence generation method was not reported in one of the studies [21], and allocation concealment was

not reported in another [24]. Both sequence generation method and allocation concealment appeared adequate in two studies [22, 23]. The risks of incomplete outcome reporting or of selective outcome publication were considered low for all studies. Nevertheless, neither of them was blinded. There were not considerable risks of inconsistency, indirectness, imprecise or sparse data, or reporting bias. Considering the abovementioned evaluation of risks of bias, the quality of evidence was considered to be moderate.

All trials used albumin in association to terlipressin or noradrenaline, but dosages differed among studies. The maximum duration of treatment was 14 days in one study [21] and 15 days in all others [22-24]. The characteristics of the included trials appear in Table 1. Neither of the studies showed a statistically significant difference between treatments regarding survival or HRS reversal. Adverse events did not seem relevant for any of the drugs, in any of the studies [21-24].

The meta-analysis assessed the results of 154 patients, regarding both outcomes. Concerning survival in 30 days, the pooled RR for terlipressin in relation to noradrenaline was 1.04 (95% CI=0.84-1.30, $p=0.70$). For HRS reversal, pooled RR was 1.03 (95% CI=0.81-1.31, $p=0.80$). Forest plots for 30-day survival and for HRS reversal are shown in figures 2 and 3 respectively. Since there was not significant heterogeneity among studies, we repeated the analysis under a fixed-effects model and verified that the conclusion of the meta-analysis did not change (data not shown). There were not enough studies included in this meta-analysis in order to perform a sensitivity analysis or a publication bias evaluation.

The heterogeneity corrected optimal information size for survival in 30 days indicated that it would be necessary to evaluate 3,000 patients in order to detect a 10%

difference in the efficacy of terlipressin compared to an assumed 50% efficacy of noradrenaline with a statistical power of 80%. If the difference between drugs were of 25%, the sample needed would be of 495 patients. Regarding HRS reversal, the heterogeneity corrected optimal information size would be the same as for survival in 30 days.

Economic evaluation:

A single-arm meta-analysis defined the doses of the vasoconstrictors and the length of treatment for the base-case scenario of the economic evaluation. The pooled dose of terlipressin was 3.92mg/day (standard error – SE=1.87), and the pooled dose of noradrenaline was 0.74mg/hour (SE=0.24). With terlipressin, the pooled treatment length was 8.18 days (SE=0.41), while, with noradrenaline, the pooled treatment duration was 8.46 days (SE=0.45).

Under the perspective of SUS, the cost of the treatment with terlipressin for the base-case scenario was Int\$287.77, while the cost of the treatment with noradrenaline was Int\$2,960.45. Treatment using terlipressin would save Int\$2,672.68 for SUS for each hospital admission related to HRS. The composition of the costs is shown in appendix C. In the probabilistic sensitivity analysis considering the duration of treatment with noradrenaline, it was verified that the cost of the treatment with noradrenaline could vary between Int\$2,326.53 and Int\$3,644.16 (mean of Int\$2,960.29, standard deviation – SD=142.02, 95% CrI=2,680.54-3,238.66).

Under the perspective of the tertiary general hospital providing health care for SUS, the cost of the treatment with terlipressin for the base-case scenario was Int\$7,437.04, while the cost of the treatment with noradrenaline was Int\$8,406.41. Treatment using terlipressin would save Int\$969.37 for the hospital for each treated

patient. The composition of the costs is shown in appendix D. Under this perspective, both drugs doses and treatments lengths would influence costs. Therefore, the probabilistic sensitivity analysis showed that the treatment with terlipressin could cost between Int\$2,875.16 and Int\$16,736.02 (mean of Int\$7,452.17, SD=1,943.48, 95% CrI=3,651.55-11,374.53). On the other hand, treatment with noradrenaline could cost between Int\$6,583.85 and Int\$10,324.22 (mean of Int\$8,416.77, SD=427.33, 95% CrI=7,583.85-9,254.66).

Regarding the perspective of the private health insurance, the cost of the treatment with terlipressin for the base-case scenario was Int\$13,484.57, while the cost of the treatment with noradrenaline was Int\$15,061.01. Treatment using terlipressin would save Int\$1,576.43 for the health insurance company for each admission. The composition of the costs is shown in appendix E. Again, under this perspective, doses of drugs and lengths of treatments would influence costs. The probabilistic sensitivity analysis showed that the treatment with terlipressin could cost between Int\$1,479.50 and Int\$26,291.30 (mean of Int\$13,502.50, SD=2,865.22, 95% CrI=7,941.61-19,221.10). On the other hand, treatment with noradrenaline could cost between Int\$11,644.72 and Int\$18,241.61 (mean of Int\$15,065.22, SD=771.43, 95% CrI=13,553.42-16,581.99).

Costs for the base-case scenario of each treatment strategy, under the three different perspectives, are presented in table 2.

DISCUSSION

HRS is one of the most dramatic complications of cirrhosis, and its treatment is based on the use of vasoconstrictors and albumin. This study, evaluating terlipressin

and noradrenaline, corroborated the idea of the absence of evidence of superiority of one vasoconstrictor over the other. Moreover, to the best of our knowledge, this is the first study demonstrating that the treatment strategy using terlipressin is more economical than that using noradrenaline under three different perspectives, which is the contrary of the suggested by other authors, who evaluated only the costs of the vasoconstrictor drugs [21-24].

The meta-analysis performed for this economic evaluation included studies on both HRS type-1 and type-2 because, currently, treatment protocols for both are the same. This is in accordance with some randomized clinical trials [6, 21] and with previous meta-analyses [7, 14, 16-19, 27, 28]. Moreover, despite the inclusion of studies of HRS type-1 and type-2 and in spite of two trials [21, 24] using the criteria for HRS published in 1996 [29] and other two [22, 23] using the criteria of 2007 [3], there was not significant heterogeneity among studies. The present meta-analysis also used survival in 30 days as its primary outcome, because it was the longest period of time for which survival was reported in all four trials, which is justifiable since these therapies are bridges to liver transplantation [21-24].

Regarding the results of the present meta-analysis, which indicated the absence of evidence of difference between treatments with terlipressin or noradrenaline in respect to the mortality of patients with HRS, they are also in agreement with every one of the randomized controlled trials [21-24] and with previous meta-analyses [19, 28]. Regarding the most recently published systematic review [28], it should be noticed that, in the meta-analysis of mortality in 30 days, authors considered that 13 patients in the noradrenaline-group and 16 in the terlipressin-group had died in the trial by Sharma et al. [24]. Actually, Sharma et al.

[24] state that survival in 15 days was of 11 patients from each group and that there was no other death between 15 and 30 days.

It has been pointed out that the trials comparing terlipressin and noradrenaline were not designed to establish equivalence [17, 19]. Then, another original contribution of the present study was calculating the heterogeneity corrected optimal information size and, thus, demonstrating that as many as 3,000 patients would have to be studied in order to detect a 10% difference in efficacy between drugs. It does not seem realistic that such samples are to be obtained in future clinical trials and meta-analysis. Therefore, the only possible conclusion concerning the efficacy of the treatment strategies is that of the lack of evidence of any significant difference between terlipressin and noradrenaline.

Regarding the costs of the treatments, many studies suggest that treatment with terlipressin costs more than that with noradrenaline [7, 16, 19-24, 28]. Nevertheless, only drug-related costs had been considered so far, which is not adequate since terlipressin can be administered in regular wards [6, 28], while noradrenaline necessarily requires hospitalization in an ICU, which involves other associated costs [28, 30].

Alessandria et al. [21] compared the costs of both drugs and showed that noradrenaline costed an average of 107 ± 31 Euros per patient, while terlipressin costed an average of $1,536 \pm 40$ Euros per patient ($p < 0.0001$). Nevertheless, the authors did not consider other costs involved in the treatment, not even the costs of albumin, which was used in higher doses in the noradrenaline-group. Sharma et al. [24] also demonstrated noradrenaline in a dose of 1mg/hour/day to be significantly less costly than terlipressin in a dose of 6mg/day for a treatment of 15 days (750 US Dollars *vs.*

2,500 US Dollars respectively, $p < 0.05$). However, other costs of the treatments were neglected. Moreover, Ghosh et al. [22] informed a cost of 804 US Dollars for terlipressin 1.9mg/day for 15 days and a cost of 311 US Dollars for noradrenaline 11.3mg/day for 15 days ($p < 0.05$), excluding costs unrelated to the vasoconstrictor drugs. Also evaluating exclusively the costs of the vasoconstrictor drugs for a 15-day duration, Singh et al. [23] reported a cost of 975 Euros for terlipressin and of 275 Euros for noradrenaline ($p < 0.05$). Regarding this study, it was commented that a major argument in favour of using noradrenaline was that it costed less than terlipressin [31]. Yet, the present study proved otherwise. Considering all direct medical costs, treatment with terlipressin would be cost-saving for the base-case scenario, under three different perspectives.

It is interesting to observe that variations in costs for noradrenaline are less wide than those for terlipressin in second order Monte Carlo simulations. This is explained by the fact that costs for terlipressin vary according to two equally important parameters, dose and length of treatment, while costs for noradrenaline vary mostly according to the length of treatment, which impacts on costs of intensive care. The dose of noradrenaline used almost does not interfere with the cost of treatment because the drug *per se* is not expensive.

Even though it was not the objective of the present economic evaluation, a reflection on a societal perspective seems of major interest. Under the perspective of society, there would not be many other differences between treatments to consider, except for the fact that the treatment strategy using terlipressin could spare an intensive care bed, which could be occupied by another patient, who might not receive proper care outside the intensive care setting. In spite of being difficult to put

a value on the possibility of having an available intensive care bed for a critical patient that might arrive at the hospital, it is of common sense that intensive care beds must be used rationally. Since high occupancy in intensive care units is a universal problem, this advantage of treating HRS with terlipressin should always be considered.

Generalizing results of economic evaluations is usually complicated. While the results of efficacy currently presented in this meta-analysis probably reflect the reality of HRS patients worldwide, data regarding Brazilian costs might not represent the exact values for other countries. Nevertheless, since intensive care costs are always high and considering the universal preoccupation of rationally using intensive care beds, we understand that the present results probably can be generalized.

A limitation of this study is the difficulty of establishing equivalence between treatments with terlipressin or noradrenaline, since all randomized controlled trials studied small samples of patients. Yet, since it is unlikely that sufficiently large samples are ever reached by randomized clinical trials or meta-analyses of HRS, we consider that the assumption of equivalence probably is the only alternative there is.

Another limitation is that the study used hypothetical hospital admissions to estimate costs, instead of a real cohort of patients. The decision to use hypothetical hospitalizations was made because patients with HRS frequently have associated conditions (infections and digestive bleeding, among others), and the costs of their treatments could cause confusion during the economic evaluation. The hypothetical hospitalizations considered admissions purely related to HRS, avoiding confounding factors. Nevertheless, since the treatments of the associated conditions probably would not differ between patients treated for HRS with terlipressin or noradrenaline,

we understand that evaluating hypothetical admissions did not influence the results of the study.

In conclusion, the present study shows that there is no evidence of superiority between treatment strategies using terlipressin or noradrenaline regarding survival of patients with HRS in 30 days, as well as concerning HRS reversal, and also demonstrates that the strategy using terlipressin is more economical under three different perspectives, for most of the scenarios. It is of great importance that decision makers take this information into consideration when deciding which therapy should be preferentially used, in order to save costs and, moreover, to save intensive care beds to patients who cannot receive proper care elsewhere.

REFERENCES

- [1] Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144:1426-37.
- [2] 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;59:474-81.
- [3] Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56:1310-8.
- [4] 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:R23.
- [5] 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;134:1360-8.
- [6] 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;134:1352-9.
- [7] Fabrizi F, Dixit V, Martin P. Meta-analysis: terlipressin therapy for the hepatorenal syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:935-44.
- [8] 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;29:565-70.

- [9] 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;33:43-8.
- [10] 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;14:1363-8.
- [11] 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;36:941-8.
- [12] 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;18:152-6.
- [13] Neri S, Pulvirenti D, Malaguarnera M, Cosimo BM, Bertino G, Ignaccolo L, et al. Terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci* 2008;53:830-5.
- [14] Fabrizi F, Dixit V, Messa P, Martin P. Terlipressin for hepatorenal syndrome: A meta-analysis of randomized trials. *Int J Artif Organs* 2009;32:133-40.
- [15] 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;25:880-5.
- [16] Dobre M, Demirjian S, Sehgal AR, Navaneethan SD. Terlipressin in hepatorenal syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2011;43:175-84.
- [17] Gluud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A. Terlipressin for hepatorenal syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD005162.

- [18] Hiremath SB, Srinivas LD. Survival benefits of terlipressin and non-responder state in hepatorenal syndrome: a meta-analysis. *Indian J Pharmacol* 2013;45:54-60.
- [19] Gluud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010;51:576-84.
- [20] 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;36:374-80.
- [21] 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;47:499-505.
- [22] 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;33:1187-93.
- [23] 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;56:1293-8.
- [24] 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;103:1689-97.
- [25] 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;328:1490.

- [26] Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009;339:b2700.
- [27] 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;58:928-38.
- [28] 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:e107466.
- [29] Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology* 1996;23:164-76.
- [30] 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;57:1651-3.
- [31] Lenz K. Noradrenaline in the treatment of patients with hepatorenal syndrome - back to the roots? *J Hepatol* 2012;57:925.

TABLES

Table 1 – Characteristics of included studies.

Study	Design	Type of HRS	Number of patients	Terlipressin dose	Noradrenaline dose	Albumin dose	Survival in 30 days	HRS reversal
Alessandria, 2007	RCT, unblinded	I and II (criteria of 1996)	Terlipressin – 12 Noradrenaline – 10	1-2mg 4/4 hours	0.1-0.7mcg/Kg/minute	To maintain CVP=10-15cm H ₂ O	Terlipressin – 11 Noradrenaline – 8	Terlipressin – 10 Noradrenaline – 7
Sharma, 2008	RCT, unblinded	I (criteria of 1996)	Terlipressin – 20 Noradrenaline – 20	0.5-2.0mg 6/6 hours	0.5-3.0mg/hour	20-40g/day	Terlipressin – 11 Noradrenaline – 11	Terlipressin – 10 Noradrenaline – 10
Singh, 2012	RCT, unblinded	I (criteria of 2007)	Terlipressin – 23 Noradrenaline – 23	0.5-2.0mg 6/6 hours	0.5-3.0mg/hour	20g/day	Terlipressin – 7 Noradrenaline – 8	Terlipressin – 9 Noradrenaline – 10
Ghosh, 2013	RCT, unblinded	II (criteria of 2007)	Terlipressin – 23 Noradrenaline – 23	0.5-2.0mg 6/6 hours	0.5-3.0mg/hour	20g/day	Terlipressin – 17 Noradrenaline – 17	Terlipressin – 17 Noradrenaline – 17

HRS – hepatorenal syndrome; RCT – randomized clinical trial; CVP – central venous pressure.

Table 2 – Costs for the base-case scenario for treatments of hepatorenal syndrome with terlipressin or noradrenaline under three different perspectives.

Perspective	Treatment – Terlipressin	Treatment – Noradrenaline	Difference in costs
SUS	Int\$287.77	Int\$2,960.45	Int\$2,672.68
General hospital	Int\$7,437.04	Int\$8,406.41	Int\$969.37
Private health insurance	Int\$13,484.57	Int\$15,061.01	Int\$1,576.43

SUS – Sistema Único de Saúde (Brazilian public health system).

FIGURES

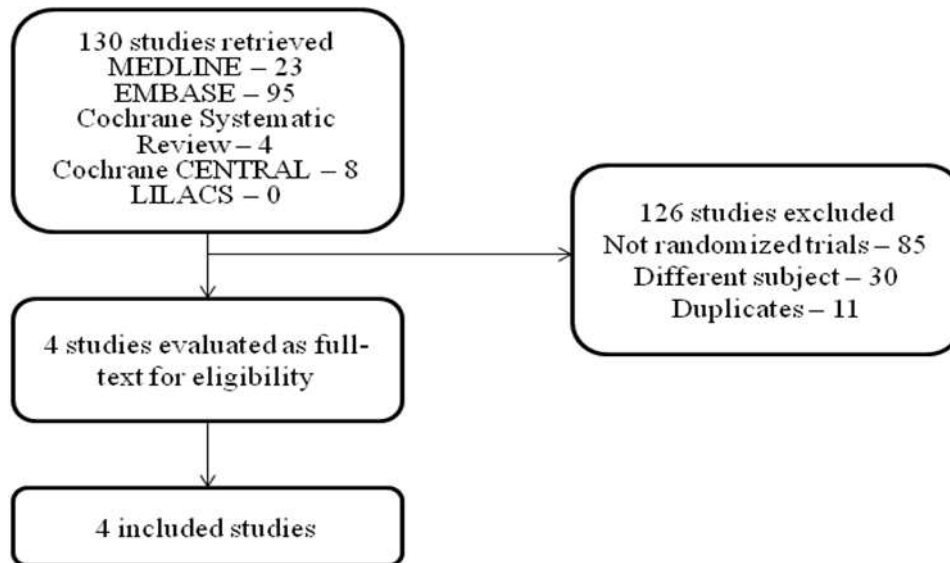


Figure 1 – Flowchart for the search strategy.

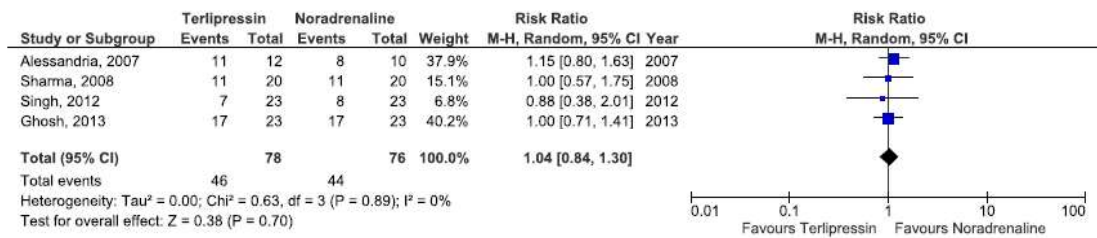


Figure 2 – Forest plot of the random-effects model meta-analysis for the comparison between terlipressin and noradrenaline regarding 30-day survival.

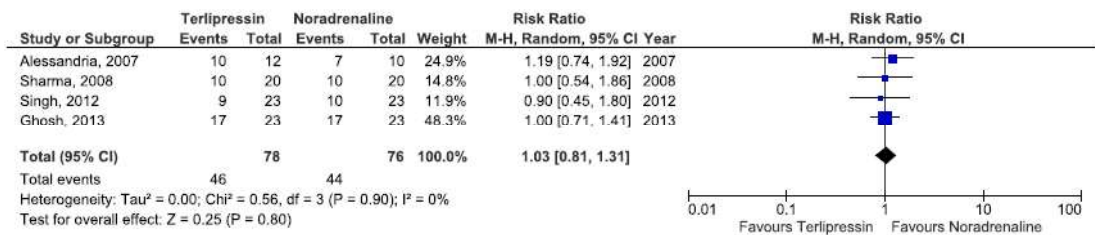


Figure 3 – Forest plot of the random-effects model meta-analysis for the comparison between terlipressin and noradrenaline regarding hepatorenal syndrome reversal.

6 CONCLUSÃO

O tratamento da síndrome hepatorenal com terlipressina é mais vantajoso do que aquele realizado com noradrenalina sob o prisma de uma avaliação econômica completa, considerando-se as perspectivas do Sistema Único de Saúde como terceiro-pagador, de um hospital geral de nível terciário prestando assistência pelo Sistema Único de Saúde e de um plano privado de saúde.

Não há evidência de diferença estatisticamente significativa entre a eficácia dos tratamentos da síndrome hepatorenal com terlipressina ou com noradrenalina no que concerne à sobrevida em 30 dias.

Não existe evidência de diferença estatisticamente significativa entre a eficácia dos tratamentos com terlipressina ou com noradrenalina no que tange à reversão da síndrome hepatorenal.

Os custos médicos diretos da estratégia terapêutica com terlipressina para o tratamento da síndrome hepatorenal são inferiores aos do tratamento com noradrenalina sob as perspectivas do Sistema Único de Saúde como terceiro-pagador, de um hospital geral de nível terciário prestando assistência pelo Sistema Único de Saúde e de um plano privado de saúde.

7 ANEXOS

A – Search strategy used for MEDLINE.

Search strategy used for 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])).

B – Hypothetical prescriptions of patients treated for hepatorenal syndrome.

Hypothetical prescription of a patient with a body weight of 70Kg, treated for hepatorenal syndrome, using terlipressin, in a regular ward:

-Diet for patients with liver diseases (sodium chloride – 2g/day);

-Physical therapy twice a day;

-Peripheral venous access catheter (one during the treatment);

-Heparin 5,000 units twice a day subcutaneously;

-Albumin 70g at first day and 40g daily thereafter, intravenously;

-Terlipressin 3.92mg/day intravenously;

-Gastroenterologist daily visit.

-Exams during a treatment of a mean of 8.18 days: abdominal ultrasonography once; diagnostic paracentesis and ascitic fluid analysis once; common urine test once; 24-hour urine protein measurement once; whole blood cell count once; renal function tests and electrolytes every two days; liver-related tests every two days.

Hypothetical prescription of a patient with a body weight of 70Kg, treated for hepatorenal syndrome, using noradrenaline, in an intensive care unit:

- Diet for patients with liver diseases (sodium chloride – 2g/day);
- Physical therapy twice a day;
- Central venous access catheter (one during the treatment);
- Catheter and transducer for mean invasive arterial pressure measurement (one during the treatment);
- 0.9% sodium chloride solution 40mL/hour intravenously (used for mean invasive arterial pressure measurement);
- Heparin 5,000 units twice a day subcutaneously;
- Albumin 70g at first day and 40g daily thereafter, intravenously;
- Noradrenaline 0.74mg/hour intravenously;
- 5% glucose solution 50mL/hour intravenously;
- Gastroenterologist daily visit.
- Exams during a treatment of a mean of 8.46 days: abdominal ultrasonography once; diagnostic paracentesis and ascitic fluid analysis once; common urine test once; 24-hour urine protein measurement once; whole blood cell count once; renal function tests and electrolytes every two days; liver-related tests every two days.

C – Composition of costs of treatment for hepatorenal syndrome under the perspective of Sistema Único de Saúde.

Composition of costs of treatment for hepatorenal syndrome under the perspective of Sistema Único de Saúde (SUS):

- Hospitalization for treatment of liver diseases in a regular ward – Int\$221.55;
- Gastroenterologist assistance – Int\$37.08;
- Diagnostic paracentesis – Int\$7.62;
- Ascites cytology – Int\$6.61;
- Abdominal ultrasonography – Int\$14.91;
- Intensive care unit rate – Int\$315.92/day.

D – Composition of costs of treatment for hepatorenal syndrome under the perspective of the tertiary general hospital providing health care for Sistema Único de Saúde.

Composition of costs of treatment for hepatorenal syndrome under the perspective of the tertiary general hospital providing health care for Sistema Único de Saúde (SUS):

- Terlipressin 1mg – Int\$126.93;
- Albumin solution 10g – Int\$44.35;
- Heparin 5,000 units – Int\$2.14;
- Noradrenaline 4mg – Int\$0.72;
- 5% glucose solution 250mL – Int\$0.71;
- 0.9% sodium chloride solution 1,000mL – Int\$1.02;
- Peripheral venous access catheter – Int\$0.57;
- Central venous access catheter – Int\$33.85;
- Catheter for mean invasive arterial pressure measurement – Int\$37.27;
- Transducer for mean invasive arterial pressure measurement – Int\$33.54;
- Creatinine – Int\$1.53;
- Urea – Int\$1.55;
- Sodium – Int\$1.53;
- Potassium – Int\$1.51;
- Aspartate aminotransferase – Int\$1.59;
- Alanine aminotrasferase – Int\$1.63;
- Alkaline phosphatase – Int\$1.47;

- Gamma-glutamyl transpeptidase – Int\$3.25;
- Bilirubin – Int\$1.55;
- Prothrombin time – Int\$3.35;
- Serum albumin – Int\$1.47;
- Physical therapy per day – Int\$5.49;
- Abdominal ultrasonography – Int\$53.58;
- Whole blood cell count – Int\$3.48;
- Ascites cytology – Int\$5.15;
- Ascites protein – Int\$2.98;
- Ascites albumin – Int\$2.91;
- Culture of ascites – Int\$6.96;
- Common urine test – Int\$1.91;
- 24-hour urine protein measurement – Int\$3.99;
- Intensive care unit daily rate – Int\$723.59;
- Regular ward daily rate – Int\$160.27;
- Daily meals – Int\$14.57;
- Gastroenterologist daily visit – Int\$13.50.

E – Composition of costs of treatment for hepatorenal syndrome under the perspective of the private health insurance.

Composition of costs of treatment for hepatorenal syndrome under the perspective of the private health insurance:

- Terlipressin 1mg – Int\$182.30;
- Albumin solution 10g – Int\$166.81;
- Heparin 5,000 units – Int\$2.86;
- Noradrenaline 4mg – Int\$10.91;
- 5% glucose solution 250mL – Int\$2.35;
- 0.9% sodium chloride solution 1,000mL – Int\$3.62;
- Peripheral venous access catheter – Int\$10.12;
- Central venous access catheter – Int\$53.43;
- Catheter for mean invasive arterial pressure measurement – Int\$62.11;
- Transducer for mean invasive arterial pressure measurement – Int\$70.81;
- Creatinine – Int\$1.57;
- Urea – Int\$1.57;
- Sodium – Int\$1.57;
- Potassium – Int\$1.57;
- Aspartate aminotransferase – Int\$1.57;
- Alanine aminotrasferase – Int\$1.57;
- Alkaline phosphatase – Int\$15.65;
- Gamma-glutamyl transpeptidase – Int\$2.24;
- Bilirubin – Int\$1.68;

- Prothrombin time – Int\$1.68;
- Serum albumin – Int\$1.68;
- Physical therapy per day – included in hospital daily rate;
- Abdominal ultrasonography – Int\$74.38;
- Whole blood cell count – Int\$4.47;
- Diagnostic paracentesis – Int\$25.16;
- Ascites cytology – Int\$2.24;
- Ascites protein – Int\$1.57;
- Ascites albumin – Int\$1.68;
- Culture of ascites – Int\$6.71;
- Common urine test – Int\$2.24;
- 24-hour urine protein measurement – Int\$1.57;
- Intensive care unit daily rate – Int\$919.42;
- Regular ward daily rate – Int\$154.60;
- Daily meals – included in hospital daily rate;
- Gastroenterologist daily visit – Int\$13.42.