



ESTADO DE SANTA CATARINA
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE
SUPERINTENDÊNCIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE
DIRETORIA DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA
COMISSÃO DE FARMÁCIA E TERAPÊUTICA - CFT/DIAF/SES

PROTOCOLO DE USO DE TERLIPRESSINA 1mg

Terlipressina 1 frasco ampola = 1mg de acetato de terlipressina em 1 ml de pó liofilizado + diluente

Armazenamento:

- Deve ser armazenado a uma temperatura de 15-25 °C
- Após diluição do pó liofilizado com o diluente, é estável por 24 horas em temperatura refrigerada (entre 2 e 8°C) ou por 12 horas em temperatura ambiente.

Excipientes:

- Pó liofilizado: manitol e ácido clorídrico
- Diluente: cloreto de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis

1. Indicações

A Hipertensão Portal tem como principal etiologia a doença hepática crônica, é o desenvolvimento da hipertensão portal, responsável pelas conseqüências, complicações clínicas e o prognóstico reservado da hepatopatia crônica. Na fisiopatologia da hipertensão portal observa-se a liberação de substâncias vasoativas com vasodilatação esplâncnica e conseqüentemente um aumento do fluxo sanguíneo para o Sistema porta.

A Terlipressina é um análogo sintético da vasopressina que age na diminuição da pressão sanguínea portal devido a vasoconstrição no território esplâncnico.

Portanto a Terlipressina é indicada no tratamento das complicações resultantes da Hipertensão Portal presentes na forma mais severa da doença como:

- ✓ Controle do sangramento por ruptura de varizes esofágicas.
- ✓ Na Síndrome hepatorenal, a terlipressina causa vasoconstrição na circulação esplâncnica, aumenta o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular.

2. Diagnóstico através de avaliação clínica e exames complementares

2.1 Sangramentos de Varizes de Esôfago.

Hipertensão portal (HP) é o aumento mantido da pressão venosa no sistema portal, acima dos níveis de 5 mmHg. O sistema portal é uma rede venosa de baixa pressão, com níveis fisiológicos <5 mmHg. O risco do surgimento das varizes de esôfago (VE) acontece acima dos 10 mmHg. Níveis acima de 12 mmHg cursam como sangramento digestivo por rompimento dessas varizes.

As varizes esofágicas são vasos colaterais portossistêmicos, que se formam, preferencialmente na submucosa do esôfago inferior, embora possam ocorrer em qualquer parte do tubo digestivo.



PROTOCOLO DE USO DE TERLIPRESSINA 1mg

A frequência das varizes esofágicas varia entre 30% e 70% dos pacientes cirróticos, e 9–36% dos pacientes apresentam varizes conhecidas como de “alto risco”. No momento do diagnóstico de cirrose, aproximadamente 30% dos pacientes cirróticos apresentam varizes esofágicas, alcançando 90% após uns 10 anos.

A presença de varizes gastroesofágicas (VEG) está correlacionada com a gravidade da doença hepática. Cerca de 40% dos pacientes classificados como Child–Pugh A e 85% dos Child–Pugh C apresentam varizes. No entanto alguns pacientes podem apresentar varizes e hemorragia nas primeiras etapas da doença, apesar da ausência de cirrose.

Por esta razão, recomenda-se o rastreamento de VEG com exame endoscópico em todos os pacientes com diagnóstico de cirrose hepática. Os com Child A e sem varizes à endoscopia inicial devem fazer exame de controle a cada dois ou três anos; já nos Child B e C, controle endoscópico deve ser anual.

Os fatores de risco para sangramento de varizes incluem: disfunção hepática, ingestão contínua de álcool, varizes de grosso calibre e presença de sinais vermelhos nas varizes.

2.1.1 Fatores preditivos de sangramento

- Localização das varizes: varizes esofágicas sangram com maior frequência que as gástricas, porém quando ocorre sangramento por ruptura de varizes gástricas é de maior gravidade
- Tamanho das varizes: quanto maior o calibre, maior o risco de sangramento
- Aparência das varizes: tortuosas, presença de sinais vermelhos
- Pressão intravárica: quando $> 15,2$ mmHg é um valor preditivo independente da primeira hemorragia
- Fatores clínicos do paciente

2.1.2 Critérios clínicos de alto risco

- Idade maior que 60 anos
- Choque, instabilidade hemodinâmica, hipotensão postural
- Comorbidades associadas (cardiorrespiratória, renal, hepática e coagulopatia)
- Uso de medicações: anticoagulantes e AINES
- Hematêmese volumosa
- Enterorragia volumosa
- Melena persistente
- Hemorragia digestiva em pacientes internados
- Ressangramento em pacientes já tratados endoscopicamente



PROTOCOLO DE USO DE TERLIPRESSINA 1mg

- Necessidade de transfusão sanguínea de mais de 2 concentrados
- Redução hemoglobina > 2,0 g/dl
- Aspirado nasogástrico com sangue vivo

Estudos sugerem que terlipressina tem eficácia semelhante no controle do sangramento agudo. Porém comparado com octreotida e terlipressina pode ter efeitos hemodinâmicas mais sustentadas em pacientes com sangramento de varizes.

2.2 Síndrome Hepatorrenal

Síndrome hepatorrenal (SHR) é definida como uma insuficiência renal funcional em pacientes com doença hepática com hipertensão portal. É uma forma única de insuficiência renal funcional devido ao fluxo sanguíneo renal diminuído, o que ocorre normalmente em rins que são histologicamente normais. Ocorre devido a distúrbios circulatórios caracterizados por redução do volume de sangue circulante e, portanto, hipoperfusão renal, que é o mecanismo básico patogênico para o seu desenvolvimento.

A SHR é diagnosticada pela exclusão de outras formas de insuficiência renal. O prognóstico é pobre com a sobrevivência comumente medido em semanas a meses. Devido à ausência de biomarcadores reconhecidos, o diagnóstico baseia-se numa combinação dos critérios clínicos e laboratoriais.

A vasodilatação arterial na circulação esplâncnica, que é desencadeada por hipertensão portal, parece desempenhar um papel central nas alterações hemodinâmicas e o declínio da função renal na cirrose. O mecanismo presumido é um aumento da produção ou atividade de vasodilatadores, principalmente na circulação esplâncnica, sendo provavelmente o óxido nítrico, o fator mais importante.

À medida que a doença hepática torna-se mais grave, há um aumento progressivo na produção de óxido nítrico e queda na resistência vascular sistêmica cardíaca.

A redução na resistência vascular total resulta da diminuição da resistência vascular na circulação esplâncnica, talvez em parte sob a influência de óxido nítrico derivado do endotélio. A translocação bacteriana do intestino para os nódulos linfáticos mesentéricos parece desempenhar um papel importante neste processo.

O declínio na perfusão renal neste cenário está associado com reduções na taxa de filtração glomerular (TFG), excreção de sódio (muitas vezes para menos de 10 mEq / dia em cirrose avançada) e uma queda da pressão arterial média, apesar da intensa vasoconstrição renal.



PROTOCOLO DE USO DE TERLIPRESSINA 1mg

A sua incidência é de 18% em um ano e 39% em cinco anos em pacientes com cirrose e ascite.

Em quase metade dos casos de SHR, um ou mais fatores precipitantes podem ser identificados, entre as quais se podem incluir infecções bacterianas (57%), hemorragia gastrointestinal (36%) e paracentese terapêutica (7%).

A maioria dos pacientes com HRS estão na sexta ou sétima década. Há uma preponderância do sexo masculino, que é o reflexo do equilíbrio de gênero da cirrose subjacente.

2.2. 1 Principais critérios de diagnósticos de síndrome hepatorenal

1. Doença hepática crônica ou aguda e hipertensão portal.
2. Filtração glomerular diminuída dada por uma creatinina sérica $> 1,5$ mg / dL, ou clearance de creatinina menor que 40 ml/min progredindo ao longo de dias ou semanas.
3. Ausência de choque, infecção bacteriana, e tratamento atual ou recente com drogas nefrotóxicas;
4. Ausência de perdas de fluidos gastrointestinais (diarréia ou sangramento) ou renais (perda de peso maior que 500 g/dia para quem tem ascite sem edema periférico ou maior que 1000 g/dia em pacientes com ascite e edema de membros).
5. Sem melhora sustentada da função renal (diminuição da creatinina sérica de $<1,5$ mg / dl) após a retirada diurético e expansão do volume plasmático com albumina intravenosa (1 g / kg de peso corporal, até um máximo de 100 g).
6. Proteinúria <500 mg / dL e sem evidência de doença renal parênquima por exame de urina ou de uropatia obstrutiva por ultrassonografia.

2.2.2 Critérios diagnósticos menores para a síndrome hepatorenal

1. O volume de urina <500 ml / 24 h
2. Concentração de sódio na urina <10 mEq / L
3. Osmolalidade da urina maior do que a osmolalidade do plasma
4. Glóbulos vermelhos na urina menor que 50 por campo.
4. Concentração sérica de sódio <130 mEq / L



PROTOCOLO DE USO DE TERLIPRESSINA 1mg

Os doentes com insuficiência hepática podem desenvolver duas formas clínicas distintas de HRS, designado como de tipo 1 e tipo 2, com base no curso de tempo e fatores precipitantes.

2.2.3 SHR Tipo 1

O nível de creatinina sérica dobra para maior que 2,5 mg / dL dentro de 2 semanas. As principais características são a rápida progressão e mortalidade elevada, com uma sobrevida média de apenas 1 a 2 semanas. Pode ser precipitado por peritonite bacteriana espontânea, hemorragia por varizes, cirurgias de grande porte, hepatite alcoólica aguda ou lesão hepática aguda sobreposta à cirrose. A descompensação hepática aguda pode ocorrer a partir de hepatite viral aguda; lesão hepática induzida por drogas (paracetamol; hepatite induzida por drogas idiopática); ou isquemia hepática.

2.2.4 SHR Tipo 2

Insuficiência renal com uma creatinina sérica subindo ao longo de várias semanas ou meses, com uma redução gradual recíproca na taxa de filtração glomerular (TFG), na ausência de um fator precipitante. A sobrevida média de SHR tipo 2 é cerca de 6 meses, o que é significativamente maior do que para o tipo 1. Muitos pacientes com tipo 2 eventualmente podem evoluir para o Tipo 1, por causa de um fator precipitante ou sem um fator precipitante óbvio. Os mecanismos desta progressão não são claros.

3. Critérios de inclusão

Síndrome Hepatorrenal Tipo I

Hemorragia Digestiva Alta de origem varicosa

4. Critérios de exclusão

Critérios de Contraindicação da Terlipressina:

- ✓ Antecedentes de isquemia miocárdica, cerebral ou mesentérica, vasculite, ou arritmia cardíaca, devem ser considerados como contra-indicação ao tratamento com Terlipressina. Quando houver apenas suspeita, sem confirmação de isquemia, o paciente deve ter avaliação criteriosa dos riscos e benefícios do tratamento antes da sua indicação.
- ✓ Uso de outras drogas vasoativas (Octreotide, Vasopressina, Noradrenalina, Dopamina) não deve ser permitido concomitantemente com a Terlipressina.



PROTOCOLO DE USO DE TERLIPRESSINA 1mg

- ✓ Pacientes com sinais de insuficiência cardíaca congestiva não devem ser tratados pelo risco de congestão pulmonar com o uso de altas doses de Albumina.
- ✓ Gestação
- ✓ Choque séptico
- ✓ Hipersensibilidade à terlipressina ou a qualquer outro excipiente da fórmula

Precauções:

- ✓ Hipertensão , Aterosclerose, Arritmias cardíacas

5. Dose recomendada

5.1. Adulto

1 frasco ampola = 1mg de acetato de terlipressina em 1 ml de pó liofilizado + diluente

Administração em *bolus* lentamente e com controle da pressão sanguínea e frequência cardíaca.

Dose:

Condição	Dose	Frequência	Duração
Síndrome hepatorenal	0,5-2mg	A cada 4 horas	Até melhora da função renal (em média 10 dias) ¹
Varizes esofágicas	2mg nas primeiras 48hs e após 1mg ²	A cada 4-6 horas	48 horas até 5 dias

¹**Nota:** Suspender se, ao final de 3 dias de tratamento, não ocorrer diminuição da creatinina sérica. Continuar até obtenção da creatinina sérica inferior a 1,5 mg/dL ou diminuição de pelo menos 30% da creatinina sérica em relação ao valor medido no momento do diagnóstico.

²**Nota:** Dose de manutenção varia de acordo com o peso do paciente: Até 50 kg: 1,0 mg; 50 – 70 kg: 1,5 mg; mais de 70 kg: 2,0 mg.

5.2. Pediatria e Neonatologia

10 a 20 µg/kg, 4 – 6 horas em infusão contínua. Adolescentes recebem dose de adulto.

6. Monitorização laboratorial

Na Hemorragia varicosa controle de Hb/Ht, bem como dados abaixo relatados para a SHR



PROTOCOLO DE USO DE TERLIPRESSINA 1mg

Observação e Monitorização:

- Pressão Arterial Sistêmica
- Balanço hídrico e débito urinário
- **Potássio e sódio** séricos
- Creatinina e bilirrubina séricos

Reavaliação após 3 dias: Se houve melhora de pelo menos 30% nos níveis de **creatinina**, manter a dose até que caia abaixo de 1,5 mg/dl, por até mais 3 dias.

Se não houve melhora, aumentar frequência para 1mg EV de 4/4 horas por mais 3 dias.

Reavaliação após 6 dias: Se houve melhora de pelo menos 30% nos níveis de creatinina, manter a dose até que caia abaixo de 1,5 mg/dl, por até mais 3 dias.

Se não houver qualquer melhora dos níveis de creatinina, o caso será reavaliado e será considerada a possibilidade de parar o tratamento por falha ou a tentativa de elevação da dose de Terlipressina para 2 mg de 6/6 horas à critério da equipe, com nova avaliação após o 9º dia, e até no máximo por 12 dias.

OBS.: a Terlipressina deverá ter sua dose reduzida ou ser suspensa em casos de efeitos adversos graves como arritmias ou isquemia cardíaca, mesentérica ou de pele.

7. Tempo de tratamento estimado

Na Hemorragia Digestiva: 5 dias

Na Síndrome Hepatorrenal: no máximo 12 dias

8. Associações possíveis

- A associação com Albumina (1 g/kg no primeiro dia seguido por 40 g/dia) proporciona resposta mais adequada ao tratamento de urgência da SHR.

Interações medicamentosas:

- O efeito hipotensor dos beta-bloqueadores não seletivos na veia porta é aumentado.
- Administração concomitante com medicamentos que induzem bradicardia, como propofol e fentanil, poderão causar bradicardia severa.

9. Procedimento em caso de evolução clínica desfavorável

9.1 Hemorragia por varizes de esôfago:

A falha no controle do sangramento é definida como óbito ou necessidade de troca de terapia nos primeiros cinco dias pós-hematômese ou aspirado na SNG \geq 100 ml duas ou mais horas após o início da terapêutica específica (farmacológica e/ou endoscópica); choque hipovolêmico ou queda de 3 g/dL na hemoglobina (9% no hematócrito) dentro de 24 h em casos não transfundido. Ocorre após tratamento inicial adequado em 10-15% dos



PROTOCOLO DE USO DE TERLIPRESSINA 1mg

casos, mais frequentemente em pacientes com função hepática descompensada, cursando com mortalidade entre 30-50%. Os principais fatores associados com esse desfecho são: Child C, MELD>18, sangramento ativo à endoscopia e gradiente de pressão na veia hepática ≥ 20 mmHg.

Nesta situação, pode-se lançar mão da dose máxima das drogas vasoconstritoras, uma segunda tentativa de tratamento endoscópico ou nos casos de sangramento maciço, insuflação de balão esofágico, sendo o mais comum o de Sengstaken-Blakemore. Sua efetividade no controle do sangramento é de 80-90%; no entanto, a recidiva é alta (>50%). Esse dispositivo é de uso temporário e pode ser mantido insuflado por até 24 h pelo risco de lesão isquêmica esofágica, sendo dessa forma, método ponte para o tratamento definitivo.

Na falha do tratamento endoscópico e farmacológico, pode-se utilizar a colocação de um shunt portossistêmico não seletivo intra-hepático por radiologia intervencionista (TIPS - Shunt Portossistêmico Transjugular Intra-hepático) para diminuir a pressão no sistema portal e, conseqüentemente, no território das varizes esofagogástricas. Sua principal vantagem é a menor morbimortalidade quando comparado aos shunts cirúrgicos. Esse método está bem estabelecido no tratamento de resgate em pacientes cirróticos, com controle imediato do sangramento em mais de 90% dos casos e taxa de ressangramento de aproximadamente 12%.

9.2 Síndrome Hepatorrenal

Outras modalidades de tratamento que têm sido experimentadas no HRS incluem:

(A) Midodrine/Octreotide: Um agonista adrenérgico de alfa-oral (midodrine) em combinação com octreotide foi mostrado para melhorar um tipo SHR com resultados comparáveis com as relatadas pela Terlipressina. Midodrine é um vasoconstritor direto, enquanto que octreotide é inibidor endógeno de vasodilatadores.

(B) Shunt portossistêmico Transjugular intra-hepático (TIPS) é uma terapia teoricamente atraente, pois reduz drasticamente a pressão portal e o acúmulo de sangue no leito vascular esplâncnico um fator patogênico chave no SHR. No entanto, muitos pacientes com tipo 1 HRS não cumprem os critérios habituais para obter sua inserção (ou seja, bilirrubina < 5 mg / dL, INR < 2 , e Child-Pugh < 12).

(C) Transplante de Fígado - recurso para cura definitiva do quadro.

10. Referências

1. García-Pagán JC, Caca K, Bureau C et al. Early Use of TIPS in Patients with Cirrhosis and Variceal Bleeding. N Engl J Med 2010;362: 2370-9



PROTOCOLO DE USO DE TERLIPRESSINA 1mg

2. Garcia-Tsao G, Bosch JG. Management of Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis. *N Engl J Med* 2010;362:823-32
3. Lane L, Dennis JM. Management of Patients with Ulcer Bleeding. *Am J Gastroenterol* 2012;107:345-360
4. Saltzman JR, Feldman M, Travis AC. Approach to acute upper gastrointestinal bleeding in adults. Disponível em www.uptodate.com. ©2013 UpToDate®
5. Trawick EP, Yachimski PS. Management of non-variceal upper gastrointestinal tract hemorrhage: Controversies and areas of uncertainty. *World J Gastroenterol* 2012;18(11):1159-1165
6. Villanueva C, Colomo A, Bosch A et al. Transfusion Strategies for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. *N Engl J Med* 2013;368: 11-21
7. De Francis R, Baveno V Faculty. Revising consensus on portal hypertension. Report of the Baveno V consensus workshop of methodology in diagnosis and therapy of portal hypertension. *J Hepatol* 2010;53:762-781
8. Bittencourt PL, Farias AQ, Strauss E et al. Panel of the 1st Brazilian Consensus of Variceal Bleeding, Brazilian Society of Hepatology. Variceal Bleeding consensus meeting report from the Brazilian Society of Hepatology. *Arq Gastroenterol* 2010;47:202-13
9. Vieira da Rocha EC, Barban Sposeto VB, Farias AQ. Sangramento Gastrintestinal. Martins MA, Carrilho FJ, Ferreira Alves VA, et al. *Clínica Médica: doenças do aparelho digestivo, nutrição e doenças nutricionais*. Barueri: Manole; 2009. Vol.4.p.120-131.
10. Alexander JA. Nonvariceal Gastrointestinal Tract Bleeding. Hauser SC, Oxentenko AS, Poterucha JJ. *Mayo Clinic Gastroenterology and Hepatology Board Review*. Fourth Edition. New York: Oxford University Press; 2011.p.135-140.
11. Lane L. Gastrointestinal Bleeding. Longo DL, Fauci AS, et al. *Harrison's Gastroenterology and Hepatology*. Second Edition. New York: McGraw Hill Education Medical. 2013.p.57-61
12. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut*. 2007 Sep;56(9):1310-8
13. Nadim MK, Kellum JA, Davenport A, Wong F, Davis C, Pannu N, Tolwani A, Bellomo R, Genyk YS; ADQI Workgroup. **Hepatorenal syndrome**: the 8th International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2012
14. Bendtsen F.; Krag A.; Moller S. Treatment of acute variceal bleeding. *Digestive and Liver Disease* 40 (2008) 328–336
15. Baik, S.K.; et al. Acute hemodynamic effects of octreotide and terlipressin in patients with cirrhosis: a randomized comparison. *American Journal of Gastroenterology*, 2005.
16. Bittencourt, P.L. et al. Variceal bleed: consensus meeting report from the Brazilian Society of Hepatology. *Arq Gastroenterol*. v. 47, n 2. Apr/June 2010.
17. EASL. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guideline. Management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Journal of Hepatology*. v. 53 j 397 -417 , 2010.



PROTOCOLO DE USO DE TERLIPRESSINA 1mg

18. Angeli, P.; Merkel, C. Pathogenesis and management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. Review. Journal of Hepatology. 48 S93-S103, 2008.
19. AGRAWAL, A. et al. Therapeutic applications of vasopressin in pediatric patients. Indian Pediatr. 49:297-305. Apr. 2012. Disponível em: <http://www.indianpediatrics.net/apr2012/297.pdf> Acesso em: 12/04/2015
20. BAJAJ, J. S. et al. Methods to achieve hemostasis in patients with acute variceal hemorrhage. Uptodate on line, 2015. Disponível em: www.uptodateonline.com. Acesso em 03 de abril de 2015.
21. BITTENCOURT, P. L. et al. Variceal bleed: consensus meeting report from the Brazilian Society of Hepatology. Arq Gastroenterol. v. 47, n 2. Apr/June 2010.
22. COELHO, F. F. et al. Tratamento da hemorragia digestiva alta por varizes esofágicas: conceitos atuais. ABCD, arq. bras. cir. Dig., São Paulo, v. 27, n. 2, p. 138-144, Junho 2014. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-67202014000200138&lng=en&nrm=iso. Acesso em 15 abril de 2015.
23. CORDON, J.P. Endoscopic management of esophageal varices. World J Gastrointest Endosc; 4(7): 312-322, July 2012.
24. EASL. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guideline. Management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome in cirrhosis. Journal of Hepatology. v. 53 j 397 -417 , 2010.
25. GARCIA-TSAO, G. AASLD PRACTICE GUIDELINES Prevention and Management of Gastroesophageal Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis. Hepatology. v. 46, n. 3, 2007.
26. LATA, J. "Hepatorenal Syndrome." World Journal of Gastroenterology : WJG 18.36 (2012): 4978-4984. PMC. Web. 13 Apr. 2015.
27. LENZ, K. et al. "Treatment and Management of Ascites and Hepatorenal Syndrome: An Update." Therapeutic Advances in Gastroenterology 8.2 (2015): 83-100. PMC. Web. 14 Apr. 2015.
28. LOW, G. et al. "Hepatorenal Syndrome: Aetiology, Diagnosis, and Treatment," Gastroenterology Research and Practice, vol. 2015, Article ID 207012, 11 pages, 2015.
29. RAJEKAR, H. and CHAWLA, Y. Terlipressin in hepatorenal syndrome: Evidence for present indications. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 26: 109-114, 2011.
30. RUNYON, B. A. et al. Hepatorenal syndrome. Uptodateonline, 2015. Disponível em: www.uptodateonline.com. Acesso em 03 de abril de 2015.
31. SARIN, S. K. et al. Gastric varices: profile, classification and management. Am J Gastroenterol. 1989; 84:1244-9.
32. WGO. World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines. Varizes esofágicas. 14p., Janeiro 2014. Disponível em: <http://www.worldgastroenterology.org/treatment-of-esophageal-varices.html>. Acesso em: 15 de abril de 2015.