Carla Grazielle Durães

AVALIAÇÃO DOS IMUNOSSUPRESSORES MICOFENOLATO, SIROLIMO E TACROLIMO USADOS NO TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO DE TRANSPLANTES RENAIS REALIZADOS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE DO BRASIL ENTRE 2000 E 2006.

Universidade Federal de Minas Gerais
Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública
Belo Horizonte - MG
2013

Carla Grazielle Durães

AVALIAÇÃO DOS IMUNOSSUPRESSORES MICOFENOLATO MOFETIL, SIROLIMO E TACROLIMO USADOS NO TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO DE TRANSPLANTES RENAIS REALIZADOS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE DO BRASIL ENTRE 2000 E 2006.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública (área de concentração em Epidemiologia).

Orientador: Prof. Francisco de Assis Acúrcio

Belo Horizonte – MG
2013

Durães, Carla Grazielle.
D947a Avaliação dos imunossupressores micofenolato mofetil, sirolimo e
tacrolimo usados no tratamento de manutenção de transplantes renais
realizados no Sistema Único de Saúde do Brasil entre 2000 e 2006
[manuscrito]. / Carla Grazielle Durães. - - Belo Horizonte: 2013.
127f.: il.
Orientador: Francisco de Assis Acúrcio.
Área de concentração: Saúde Pública.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor
Prof. Clélio Campolina Diniz

Vice-Reitor
Prof[a]. Rocksane de Carvalho Norton

Pró-reitor de Pós-graduação
Prof. Ricardo Santiago Gomez

Pró-reitor de Pesquisa
Prof. Renato de Lima Santos

FACULDADE DE MEDICINA
Diretor
Prof. Francisco José Penna

Chefe do Departamento de Medicina Preventiva e Social
Prof. Antônio Leite Alves Radicchi

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA
Coordenadora
Prof[a] Ada Ávila Assunção

Sub-Coordenadora
Prof[a]. Sandhi Maria Barreto

Membros do Colegiado
Prof[a]. Ada Ávila Assunção – Titular
Prof[a]. Carla Jorge Machado – Suplente
Prof[a]. Cibele Comini César – Suplente
Prof[a]. Eli Iola Gurgel Andrade – Titular
Prof. Fernando Augusto Proietti – Titular
Prof. Francisco de Assis Acurcio - Suplente
Prof[a]. Maria Fernanda Furtado de Lima e Costa - Suplente
Prof[a]. Mariângela Leal Cherchiglia – Titular
Prof. Mark Drew Crosland Guimarães – Titular
Prof[a]. Sandhi Maria Barreto – Titular
Prof[a]. Soraia de Almeida Belisário - Suplente
Prof. Tarcísio Márcio Magalhães Pinheiro – Suplente
Maryane Oliveira Campos – Representante Discente Titular
Tiago Lopes Coelho – Representante Discente Titular

FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640

UFMG

DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores: Francisco de Assis Acurcio, Alessandra Maciel Almeida, Juliana Alvares, aprovou a defesa da dissertação intitulada **"AVALIAÇÃO DOS IMUNOSSUPRESSORES MICOFENOLATO, SIROLIMO E TACROLIMO USADOS NO TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO DE TRANSPLANTES RENAIS REALIZADOS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE, 2000-2006"** apresentada pela aluna **CARLA GRAZIELLE DURÃES** para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública, pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública - Área de Concentração em Epidemiologia, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 28 de junho de 2013.

Prof. Francisco de Assis Acurcio
Orientador

Profa. Alessandra Maciel Almeida

Profa. Juliana Alvares

FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640
UFMG

ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de **CARLA GRAZIELLE DURÃES** número de registro 2011656090. As quatorze horas do dia **vinte e oito de junho de dois mil e treze,** reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG a Comissão Examinadora de dissertação indicada pelo Colegiado do Programa para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: **"AVALIAÇÃO DOS IMUNOSSUPRESSORES MICOFENOLATO, SIROLIMO E TACROLIMO USADOS NO TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO DE TRANSPLANTES RENAIS REALIZADOS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE, 2000-2006",** requisito final para a obtenção do Grau de Mestre em Saúde Pública - Área de Concentração em Epidemiologia. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, Prof. Francisco de Assis Acurcio, após dar a conhecer aos presentes o teor das normas regulamentares do trabalho final, passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof. Francisco de Assis Acurcio/orientador	Instit: UFMG	Indicação: APROVADA
Profa. Alessandra Maciel Almeida	Instit: FCMMG	Indicação: APROVADA
Profa. Juliana Alvares	Instit: UFMG	Indicação: APROVADA

Pelas indicações a candidata foi considerada APROVADA

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 28 de junho de 2013.

Prof. Francisco de Assis Acurcio _____

Profa. Alessandra Maciel Almeida _____

Profa. Juliana Alvares _____

Profa. Ada Ávila Assunção/coordenadora _____

Profa. Ada Ávila Assunção
Coord. do PG em Saúde Pública
Faculdade de Medicina / UFMG

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.

Aos meus pais pelo amor extremo e
professores, alicerces de minha formação.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha mãe, Maria das Graças, por toda dedicação, apoio e sacrifício neste momento e também em todos esses anos de estudos.

À minha irmã Giselle, sempre tão cuidadosa e gentil comigo, cúmplice de minha dedicação a este trabalho.

Aos meus familiares e amigos pela paciência e compreensão por minha ausência em muitos momentos que não pude desfrutar da companhia de vocês.

À profa. Maria das Graças Braga Ceccato pela contribuição durante todos esses anos, por ter acreditado em mim e me oferecer todo apoio necessário.

À profa. Vânia Eloísa de Araújo por todo ensinamento, carinho, e motivação: elementos essenciais à conclusão desta obra.

Ao prof. Francisco Acúrcio pela oportunidade de ser sua orientanda, pela paciência e todo ensinamento.

Ao prof. Augusto Guerra por todas as oportunidades oferecidas, pelo carinho, pelas importantes contribuições dadas este trabalho e todo ensinamento desde a época da graduação.

A colega Juliana Giannetti pelo incentivo a realização do mestrado, pela colaboração nos estudos, companhia e carinho.

Aos colegas Juliana Costa, Felipe Ferré e ao Grupo de Pesquisa em Farmacoepidemiologia e Economia da Saúde da UFMG pelas importantes contribuições dadas a este trabalho, pelos momentos de descontração e pela disponibilidade em ajudar sempre que foi necessário.

A todos vocês, minha eterna gratidão!

"Viver é isso: ficar se equilibrando, o tempo todo, entre escolhas e consequências."

Jean Paul Sartre.

RESUMO

Na literatura são encontrados alguns estudos que comparam a eficácia e segurança de esquemas terapêuticos incluindo o micofenolato mofetil e sirolimo, mas os dados não estão consolidados a ponto de permitir claras conclusões a respeito da eficácia e segurança destes medicamentos e diferenças no que se refere a sobrevida do paciente e do enxerto. Neste trabalho foi realizada uma revisão sistemática com metanálise para avaliar a eficácia e segurança dos medicamentos micofenolato mofetil e sirolimo utilizados em associação ao tacrolimo na manutenção do transplante renal em adultos. Também foram descritos e analisados os gastos do Ministério da Saúde com os imunossupressores usados no tratamento de transplantados renais entre 2000 a 2006 e traçado o perfil epidemiológico desses indivíduos a partir de dados coletados nas APAC's do SIA/SUS. A busca dos estudos para inclusão na revisão sistemática foi realizada nas bases de dados MEDLINE, EMBASE, CENTRAL e LILACS. As metanálises foram feitas com o software Review Manager®. Foram incluídos na revisão sistemática nove ensaios clínicos randomizados. Pequenas diferenças relacionadas à função do enxerto foram observadas entre as intervenções, sendo os resultados mais favoráveis nos participantes tratados com TAC/MMF. Em relação à eficácia, os resultados das metanálises mostraram que os participantes tratados com TAC/SRL apresentam maior risco de sofrerem rejeição aguda após 36 e 48 meses de tratamento. Não houve diferença estatisticamente significante na sobrevida dos participantes entre os grupos comparados. Os participantes tratados com TAC/MMF por 36 meses apresentaram maior sobrevida do enxerto quando comparados aos participantes tratados com TAC/SRL. Em relação à segurança, os resultados das metanálises não mostraram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos comparados para os eventos adversos: diabetes mellitus pós-transplante, infecções, cicatrização anormal de feridas, carcinoma e anemia. A população de transplantados renais tratados com imunossupressores entre 2000 a 2006 no Brasil foi composta por 50.409 indivíduos. A maioria dos participantes era do sexo masculino (53,6%), com idade entre 30 e 59 anos. Em relação à nacionalidade, 57,8% dos transplantados eram da região Sudeste e 21,5% da região Sul. O gasto médio per capita dos transplantados renais com os medicamentos imunosupressores para cada período de 12 meses foi de R$ 1.247,04. O gasto com os indivíduos do sexo masculino foi maior que o gasto com os indivíduos do sexo feminino ($p<0,05$). Os medicamentos mais fornecidos foram a ciclosporina (44,7%), azatioprina (22,8%), micofenolato mofetil (18,0%) e tacrolimo (13,5%). Modificações nos protocolos envolvendo o sirolimo continuam a ser realizadas na tentativa de se explorar seus efeitos benéficos e reduzir os eventos adversos. Acredita-se que os resultados mostrados nesta revisão possam auxiliar os profissionais de saúde e gestores na escolha do melhor esquema imunossupressor. O conhecimento do perfil demográfico e epidemiológico dos transplantados renais possui grande utilidade para o planejamento das ações de saúde e a estruturação dos serviços tornando as decisões tomadas pelos gestores mais equânimes e efetivas.

Palavras-chave: Revisão sistemática; metanálise; transplante renal; micofenolato mofetil; sirolimo; tacrolimo

ABSTRACT

Are found in the literature some studies that compare the efficacy and safety of therapeutic regimens including mycophenolate mofetil, and sirolimus, but the data are not consolidated enough to allow clear conclusions regarding the efficacy and safety of these drugs and differences as regards the survival graft and the patient. In this work we performed a systematic review and meta-analysis to assess the efficacy and safety of drugs mycophenolate mofetil and sirolimus in combination with tacrolimus used in the maintenance of renal transplantation in adults. Were also described and analyzed the expenses of the Ministry of Health with the immunosuppressants used in the treatment of kidney transplant between 2000-2006 and traced the epidemiological profiles of individuals from data collected in APAC's SIA / SUS. The pursuit of studies for inclusion in the systematic review was conducted in MEDLINE, EMBASE, CENTRAL and LILACS. Meta-analyzes were performed using the software Review Manager®. Were included in the systematic review of nine randomized controlled trials. Small differences related to graft function were observed between the intervention and the results were more favorable in participants treated with TAC / MMF. Regarding efficacy, the results of meta-analyzes showed that participants treated with TAC / SRL have higher risk of acute rejection after 36 and 48 months of treatment. There was no statistically significant difference in survival between the groups of participants compared. Participants treated with TAC / MMF for 36 months had higher graft survival when compared with participants treated with TAC / SRL. Regarding security, the results of meta-analyzes showed no statistically significant differences between the two groups for adverse events: post-transplant diabetes mellitus, infections, abnormal wound healing, carcinoma and anemia. The population of kidney transplant patients treated with immunosuppressive drugs between 2000-2006 in Brazil consisted of 50,409 individuals. Most participants were male (53.6%), aged between 30 and 59 years. Regarding nationality, 57.8% were transplanted from the Southeast and 21.5% of the South The average expenditure per capita annual renal transplantation with immunosuppressive drugs was R $ 1,247.04. The spent with males was higher than that spent with females ($p < .05$). The drugs most commonly given were cyclosporine (44.7%), azathioprine (22.8%), mycophenolate mofetil (18.0%) and tacrolimus (13,5%). Changes in Protocols involving sirolimus continue to be performed in an attempt to exploit its beneficial effects and reduce adverse effects. It is believed that the results shown in this review may assist health professionals and managers in choosing the best immunosuppressive regimen. Knowledge of demographic and epidemiological profile of kidney transplant has great utility for the planning of health services and the structuring of making the decisions taken by the most equitable and effective managers.

Keywords: Systematic review; meta-analyses; kidney transplantation; mycophenolate mofetil; sirolimus; tacrolimus

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Apresentação esquemática dos relatos de estudos incluídos e excluídos na revisão sistemática	37
Figura 2	Resultado por estudo dos critérios de avaliação do risco de viés	44
Figura 3	Resultados das metanálises para a função do enxerto	51
Figura 4	Resultados das metanálises para a rejeição aguda	56
Figura 5	Resultados das metanálises para a sobrevida do participante	60
Figura 6	Resultados das metanálises para a sobrevida do enxerto	64
Figura 7	Resultados das metanálises para os eventos adversos	73
Gráfico 1	Pacientes por sexo e ano do primeiro registro de fornecimento de medicamento imunossupressor. Ministério da Saúde, 2000 a 2006	75
Gráfico 2	Medicamentos imunossupressores usados no tratamento dos transplantados renais por ano de seguimento. Ministério da Saúde, 2000 a 2006	76

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características gerais dos estudos selecionados	42
Tabela 2	Avaliação da qualidade metodológica e risco de viés	45
Tabela 3	Resultados da função do enxerto por tempo de seguimento	47
Tabela 4	Resultados dos desfechos de eficácia por tempo de seguimento	65
Tabela 5	Resultados das metanálises para os eventos adversos	72
Tabela 6	Distribuição dos transplantados renais em uso de imunossupressores por faixa etária e sexo. Ministério da Saúde, 2000 a 2006	74
Tabela 7	Distribuição dos transplantados renais em uso de imunossupressores por sexo e região de nascimento. Ministério da Saúde, 2000 a 2006	75
Tabela 8	Distribuição dos transplantados renais em uso de imunossupressores por medicamento e sexo. Ministério da Saúde, 2000 a 2006	76
Tabela 9	Distribuição dos gastos individuais dos transplantados renais com medicamentos imunossupressores por sexo e ano de seguimento. Ministério da Saúde, 2000 a 2006	79
Tabela 10	Distribuição de gastos dos transplantados renais com medicamentos imunossupressores por sexo e faixa etária. Ministério da Saúde, 2000 a 2006	79
Tabela 11	Distribuição dos gastos médios dos transplantados renais com medicamentos imunossupressores por região de nascimento e ano de seguimento. Ministério da Saúde, 2000 a 2006	80

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABTO	Associação Brasileira de Transplante de Órgãos
APAC	Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade/Custo
CAPD	Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CENTRAL	Centro Cochrane de Registro de Ensaios Clínicos Controlados
CMV	Citomegalovirus
CNI	Inibidores da Calcineurina
DCE	Doador Falecido com Critério Expandido
DGF	Função Retardada do Enxerto
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DPA	Diálise Peritoneal Automática
DRC	Doença Renal Crônica
GFR	Índice de Filtração Glomerular
HLA	Antígenos Leucocitários Humanos
IL	Interleucina
LILACS	Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde
MMF	Micofenolato mofetil
MS	Ministério da Saúde
MTOR	Proteína-alvo da Rapamicina
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PMP	Pacientes por Milhão de População
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia
SRL	Sirolimo
SUS	Sistema Único de Saúde
TAC	Tacrolimo
TAC/MMF	Tacrolimo + Micofenolato Mofetil
TAC/SRL	Tacrolimo + Sirolimo
TRS	Terapia Renal Substitutiva
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
2.1	**A DOENÇA RENAL CRÔNICA**	**17**
2.2	**MODALIDADES DE TRATAMENTO**	**18**
2.2.1	A HEMODIÁLISE E A DIÁLISE PERITONEAL	18
2.2.2	O TRANSPLANTE RENAL	20
2.3	**MEDICAMENTOS IMUNOSSUPRESSORES**	**21**
2.3.1	OS ANTICORPOS POLICLONAIS E MONOCLONAIS	22
2.3.2	OS GLICOCORTICOIDES	23
2.3.3	OS ANTIMETABÓLICOS	23
2.3.4	OS INIBIDORES DA CALCINEURINA	24
2.3.5	OS INIBIDORES DA PROTEÍNA-ALVO DA RAPAMICINA (MTOR)	25
3	OBJETIVOS	27
3.1	**OBJETIVO GERAL**	**27**
3.2	**OBJETIVOS ESPECÍFICOS**	**27**
4	MÉTODOS	28
4.1	**REVISÃO SISTEMÁTICA: AVALIAÇÃO DOS IMUNOSSUPRESSORES TACROLIMO, MICOFENOLATO MOFETIL E SIROLIMO NO TRATAMENTO DO TRANSPLANTE RENAL**	**28**
4.1.1	ESTRATÉGIA DE BUSCA DOS ESTUDOS	28
4.1.2	BUSCA DOS ESTUDOS NA BASE DE DADOS MEDLINE	28
4.1.3	BUSCA DOS ESTUDOS NA BASE DE DADOS EMBASE	29
4.1.4	BUSCA DOS ESTUDOS NA BASE DE DADOS CENTRAL	31
4.1.5	BUSCA DOS ESTUDOS NA BASE DE DADOS LILACS	31
4.1.6	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DOS ESTUDOS	31
4.1.7	MEDIDAS DE RESULTADOS DOS ESTUDOS	32
4.1.8	SELEÇÃO DOS ESTUDOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA	32
4.1.9	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS	33
4.2	**PERFIL DEMOGRÁFICO E GASTOS DOS TRANSPLANTADOS RENAIS TRATADOS COM IMUNOSSUPRESSSORES NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE DO BRASIL ENTRE 2000 E 2006**	**34**
4.2.1	DESENHO E POPULAÇÃO	34
4.2.2	VARIÁVEIS	35
4.2.3	ANÁLISE DOS DADOS	35
4.2.4	ASPECTOS ÉTICOS	35
5	RESULTADOS	36
5.1	**REVISÃO SISTEMÁTICA**	**36**
5.1.1	SELEÇÃO DOS ESTUDOS	36
5.1.2	CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	38
5.1.3	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS	43
5.1.4	MEDIDAS DE RESULTADOS DOS ESTUDOS	46
5.1.4.1	**Função do Enxerto**	**46**
5.1.4.1.1	**Metanálises para a Função do Enxerto**	**50**
5.1.4.2	**Rejeição Aguda**	**52**
5.1.4.2.1	**Metanálises para a Rejeição Aguda**	**54**

5.1.4.3 Sobrevida do Participante 57
5.1.4.3.1 Metanálises para a Sobrevida do Participante 59
5.1.4.4 Sobrevida do Enxerto 61
5.1.4.4.1 Metanálises para a Sobrevida do Enxerto 63
5.1.4.5 Eventos Adversos 66
5.1.4.5.1 Metanálises para os Eventos Adversos 71
5.2 PERFIL DEMOGRÁFICO E GASTOS DOS TRANSPLANTADOS RENAIS 74
6 DISCUSSÃO 81
6.1 REVISÃO SISTEMÁTICA 81
6.2 PERFIL DEMOGRÁFICO E GASTOS DOS TRANSPLANTADOS RENAIS 86
7 CONCLUSÕES 91
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 93
APÊNDICE: ARTIGO SUBMETIDO PARA PUBLICAÇÃO 100
ANEXO A: APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA 125
ANEXO B: COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO.. 126

1. INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é considerada um sério problema de saúde pública devido a sua crescente prevalência em diversos países incluindo o Brasil. Estima-se que mais de 92.000 brasileiros estejam em tratamento da doença por meio de diálise. O crescente número de indivíduos com DRC é explicado pelo aumento da expectativa de vida da população e de comorbidades associadas ao surgimento da doença como hipertensão arterial e diabetes mellitus (SESSO et al., 2011).

As lesões irreversíveis causadas pela DRC podem provocar importantes mudanças na vida dos pacientes levando-os a dependência de tratamentos especializados, também chamados de terapias renais substitutivas (TRS), dos quais são exemplo a hemodiálise, a diálise peritoneal e o transplante renal.

Um estudo populacional realizado com 58.746 portadores de DRC atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) mostrou que até o ano de 2004, a prevalência de pacientes em TRS era de 354 pacientes por milhão da população (pmp) com crescimento médio de 5,5% entre 2000 a 2004 (CHERCHIGLIA et al., 2010). Estudos mais recentes mostram que a prevalência chegou a 483 pmp em 2010 e que o crescimento em relação aos quatro últimos anos anteriores foi de 6,5% ao ano (SESSO et al., 2011). Este aumento progressivo de pacientes em TRS torna preocupante a situação do atendimento a estes pacientes nos próximos anos.

Uma consequência do aumento de portadores de DRC é o crescente volume de recursos financeiros empregados no tratamento da doença. No Brasil, 85,8% dos tratamentos dialíticos são financiados pelo Sistema Único de Saúde (SESSO et al., 2011). O gasto do Ministério da Saúde com as TRS ultrapassa 2,0 bilhões de reais por ano (SBN, 2007).

O transplante renal é atualmente considerado a melhor alternativa para a doença renal crônica no estágio final. Estudos têm demonstrado que a sobrevida dos pacientes com doença renal crônica em fase avançada que realizaram o transplante é superior a dos pacientes que iniciaram a TRS em outras modalidades como a hemodiálise e a diálise peritoneal. Dos 90.356 pacientes em TRS acompanhados no Brasil entre 2000 e 2004 foram a óbito 45% dos pacientes não transplantados e 7% dos transplantados. O tempo de sobrevida médio dos

pacientes não transplantados era de 19 meses e dos transplantados 41 meses (CHERCHIGLIA et al., 2010). O transplante renal também é mais custo-efetivo porque o gasto a longo prazo com os pacientes transplantados é inferior ao gasto com pacientes em outras modalidades de tratamento (SILVA et al., 2011; MUTINGA et al., 2005). A qualidade de vida é outro fator associado aos benefícios dos transplantes. Estudos comprovam que os pacientes em hemodiálise e diálise peritoneal possuem qualidade de vida inferior aos pacientes transplantados (ALVARES et al., 2013).

O programa de transplantes de órgãos do Brasil se destaca entre os maiores do mundo. Em 2011, foram realizados 45.371 transplantes de órgãos e tecidos. O sistema público de saúde financia todos os procedimentos relativos aos transplantes, desde os exames necessários para a inclusão do paciente na lista de espera, até o acompanhamento pós-transplante e toda medicação imunossupressora necessária (ABTO, 2011).

Os medicamentos utilizados na manutenção do transplante renal têm o objetivo de reduzir a ocorrência de rejeição aguda e aumentar a sobrevida do paciente. A base da terapia é composta por glicocorticóides e inibidores de calcineurina que são utilizados em associação a outros imunossupressores com mecanismos de ação diferentes. A escolha do melhor esquema imunossupressor se baseia na estratégia terapêutica inicial usada para prevenção de rejeição aguda, nas características próprias do paciente (fatores de risco imunológico e não imunológico), no tipo de doador (vivo ou falecido) e no custo do tratamento (BRASIL, 2002; SALOMÃO, 2007).

A ciclosporina é o inibidor de calcineurina mais freqüentemente utilizado nos esquemas imunossupressores de manutenção no Brasil, mas um aumento no número de pacientes que iniciam o tratamento com o tacrolimo tem sido observado (Guerra Júnior et al., 2010). Embora os esquemas imunossupressores nos quais o tacrolimo é incluído possuam valor mais elevado, foi comprovado por meio de metanálise que esse medicamento possui maior eficácia na redução da incidência de rejeição aguda no primeiro ano pós-transplante e melhor função do enxerto quando comparado a ciclosporina (ACURCIO et al., 2011).

Tanto a ciclosporina como o tacrolimo possuem efeitos nefrotóxicos que podem levar a perda do enxerto a longo-prazo. Por isso, estes medicamentos são utilizados em doses mais baixas e em associação ao micofenolato mofetil e sirolimo. Existem ainda suposições de que os

inibidores de calcineurina deixem de ser utilizados na terapia de imunossupressão nos próximos anos devido aos seus efeitos nefrotóxicos (CHADBAN et al., 2008).

Modificações nos esquemas de imunossupressão podem ser necessárias se o regime inicial ou de manutenção não estiverem sendo eficazes ou se eventos adversos ocorrerem. De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde (2002), o micofenolato mofetil ou sirolimo podem ser usados como alternativa a azatioprina. Estudos demonstram que o micofenolato mofetil usado em associação aos inibidores de calcineurina é mais efetivo que a azatioprina na prevenção de rejeição aguda, além de permitir a obtenção de melhores resultados em relação à sobrevida do enxerto e do paciente. (ACURCIO et al., 2011).

A associação de sirolimo e tacrolimo é descrita na literatura como mais efetiva na prevenção da rejeição aguda e mais segura pela redução na incidência de disfunção renal, diabetes melittus pós-transplante e hipertensão (LO, 2003). No protocolo clínico do MS seu uso é indicado em transplantes renais cujo enxerto originou de doador HLA não idêntico, vivo ou falecido, como alternativa a azatioprina, ciclosporina ou tacrolimo (MS, 2002).

Na literatura são encontrados alguns estudos que comparam a eficácia e segurança de esquemas terapêuticos incluindo micofenolato mofetil e sirolimo usados em associação ao tacrolimo, mas os dados não estão consolidados a ponto de permitir claras conclusões a respeito da eficácia e segurança destes medicamentos na prevenção de rejeição aguda e diferenças no que se refere aos resultados da sobrevida do paciente e do enxerto. Tal fato só seria possível por meio da realização de uma revisão sistemática com metanálise.

As revisões sistemáticas são realizadas por meio de uma metodologia específica e reprodutível que permite reunir as informações de diversos estudos para a obtenção de resultados precisos que demonstrem as evidências de forma confiável, auxiliando a tomada de decisão principalmente para a incorporação de novas tecnologias.

O uso de novos imunossupressores no tratamento de manutenção do transplante renal possui impacto sobre a expectativa de vida dos pacientes e sobre os gastos do serviço público de saúde. Assim, se faz necessário conhecer as alternativas imunossupressoras disponibilizadas pelo sistema, a evolução de seus gastos e o perfil dos usuários destes medicamentos.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 A DOENÇA RENAL CRÔNICA

A doença renal crônica é definida como uma anormalidade da função renal por período igual ou superior a três meses com apresentação da taxa de filtração glomerular (TFG) < 60 mL/min/1,73 m^2 ou TFG > 60 mL/min/1,73 m^2 com evidência de lesão da estrutura renal, alteração em exame de imagem ou presença de uma anormalidade urinária como, hematúria glomerular e/ou microalbuminúria/proteinúria (ROMÃO, 2004; KDIGO, 2013).

Os principais fatores relacionados ao desenvolvimento da DRC são diabetes mellitus, hipertensão arterial, envelhecimento e história familiar da doença. Além destes, outros fatores podem estar relacionados à perda da função renal como, infecções urinárias, doenças auto-imunes, glomerulopatias e efeito tóxico de medicamentos. O diagnóstico da DRC baseia-se na identificação dos grupos de risco, presença de alterações no exame de urina (microalbuminúria, proteinúria, hematúria) e redução do ritmo de filtração glomerular, avaliado por meio de um teste chamado clearance de creatinina. (SBN, 2007).

A doença renal crônica pode ser dividida em seis estágios de acordo com as condições da função renal:

Estágio 0 - Função renal normal sem lesão renal: inclui pessoas dos chamados grupos de risco para o desenvolvimento da DRC (portadoras de diabetes, hipertensão, idosos e com histórico familiar de DRC) que ainda não desenvolveram lesão renal.

Estágio 1 - Lesão com função renal normal: corresponde às fases iniciais de lesão renal (microalbuminúria, proteinúria), mas com o RFG igual ou acima de 90 mL/min.

Estágio 2 - Insuficiência renal leve: corresponde ao início da insuficiência renal. Nesta fase o indivíduo não apresenta sinais ou sintomas de doença renal, mas o RFG se encontra entre 60 e 89 mL/min.

Estágio 3 - Insuficiência renal moderada: os sintomas renais podem estar presentes de forma branda e geralmente o indivíduo apresenta somente queixas relacionadas a sua doença de base (diabetes, hipertensão, etc.). O RFG se encontra entre 30 e 59 mL/min.

Estágio 4 - Insuficiência renal severa: o paciente já apresenta disfunção renal com sinais e sintomas de uremia (náuseas, vômitos, perda do apetite, emagrecimento, falta de ar, edema, palidez, etc.). O RFG se encontra entre 15 e 29 mL/min.

Estágio 5 - Insuficiência renal terminal: Há perda progressiva e irreversível da função renal e O RFG se encontra abaixo de 15 mL/min. Nesta fase, os sintomas se intensificam e o paciente necessita de terapia renal substitutiva para sobreviver. A terapia renal substitutiva pode ser feita por meio dos métodos de depuração artificial do sangue (hemodiálise e diálise peritoneal) ou do transplante renal (SBN, 2007).

2.2 MODALIDADES DE TRATAMENTO

2.2.1 A HEMODIÁLISE E A DIÁLISE PERITONEAL

Existem três modalidades de tratamento para a doença renal crônica: a modalidade conservadora, a diálise e o transplante renal. A modalidade conservadora é indicada para a fase inicial da doença que será tratada por meio de medicamentos, dietas e controle da pressão arterial. A diálise é indicada quando surgem sinais e sintomas importantes de uremia devido ao comprometimento do sistema renal em depurar do sangue produtos nitrogenados tóxicos como ureia e creatinina.

Por meio da diálise, é possível reverter alterações metabólicas, distúrbios hidroeletrolíticos e reduzir o risco de morte imposta pela doença. A presença de disfunção renal eleva o risco de morrer prematuramente por doença cardiovascular em 10 vezes se comparado à população normal (SBN, 2007). A mortalidade bruta dos indivíduos em tratamento dialítico em 2010 foi de 17,9% ao ano, de acordo com o censo realizado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) com 92.091 pessoas (SESSO et al., 2011).

Existem dois tipos de diálise: hemodiálise e diálise peritoneal. A escolha do tipo de tratamento se baseia em diversos fatores como a idade do paciente, comorbidades,

possibilidade de realização do procedimento e preferência do paciente. A hemodiálise é a modalidade mais usada no Brasil, na qual estão submetidos 90,6% dos pacientes em tratamento dialítico (SESSO et al., 2011).

A hemodiálise promove a retirada das toxinas, água e sais minerais do organismo através da passagem do sangue por um filtro chamado de dialisador composto por dois compartimentos, um por onde circula o sangue e outro por onde circula a solução de diálise. A hemodiálise é realizada em clínicas especializadas, com o auxílio de uma máquina e em geral é realizada três vezes por semana, em sessões com duração média de 3 a 4 horas. Para que o sangue passe pela máquina é necessário a colocação de um cateter ou a confecção de uma fístula, comumente nas veias do braço, para permitir que estas fiquem mais calibrosas e, desta forma, forneçam o fluxo de sangue adequado para ser filtrado (SBN, 2002).

Na diálise peritoneal, o sangue é filtrado através de uma membrana localizada dentro do abdômen chamada peritônio. Por meio da implantação de um cateter intra-abdominal é feita a infusão de uma solução salina com dextrose na cavidade peritoneal. Este líquido, chamado de banho de diálise, entrará em contato com o peritônio, e por ele será feita a retirada das substâncias tóxicas do sangue. Após um período de permanência do banho de diálise na cavidade abdominal, este fica saturado de substâncias tóxicas, e é então retirado, sendo feita em seguida a infusão de novo banho de diálise. Em geral, são feitas de 3 a 6 trocas de líquido ao longo do dia. Esse processo é realizado de uma forma contínua, e é conhecido por diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD). A diálise peritoneal é uma forma segura de tratamento que pode ser feita na própria casa do paciente, ou ainda no local de trabalho, já que o processo de troca do banho de diálise é feito pelo próprio paciente ou por algum familiar (SBN, 2002).

Além do CAPD, existe outra forma de realizar a diálise peritoneal, conhecida por diálise peritoneal automática (DPA). Este tratamento funciona de forma semelhante à CAPD, ou seja, também se baseia na infusão e drenagem do banho de diálise na cavidade abdominal. Entretanto, ao invés das trocas serem efetuadas ao longo do dia é realizada à noite, enquanto o paciente está dormindo, de forma automática, com o auxílio de uma máquina conhecida como cicladora. A cicladora pode ser colocada à beira da cama do paciente, possibilitando desta forma, o tratamento noturno, liberando o paciente da necessidade de trocas durante o dia (SBN, 2002).

2.2.2. O TRANSPLANTE RENAL

O transplante renal consiste no procedimento de retirada de um rim em boas condições de funcionamento de um doador para transferência a um indivíduo com doença renal crônica no estágio cinco.

O primeiro transplante renal realizado no Brasil ocorreu em 1965, no estado de São Paulo, com doador vivo. Dois anos depois foi realizado o primeiro transplante renal com doador falecido (SALOMÃO, 2000). A realização de transplantes no Brasil evolui até o desenvolvimento, provavelmente, do maior sistema público de transplante de órgãos do mundo. Desde 1988, o número de transplantes renais aumentou de 920 (5,8 pmp) para 4.957 (26,0 pmp) em 2011, sendo atualmente o tipo de transplante de órgão mais realizado no país. (MEDINA-PESTANA, 2011; ABTO, 2011).

Em 1997, foi aprovada a lei nº 9434 que passa a autorizar a o transplante de órgãos com doador falecido mediante o consentimento do familiar ou cônjuge. Esta lei foi regulamentada pelo decreto 2.268/97 que instituiu a doação presumida onde todo indivíduo, independente de autorização de familiar, passa a ser doador de órgãos caso não declare sua objeção. Por meio do decreto também é criado o Sistema Nacional de Transplante para estruturação do processo de captação e distribuição de órgãos e tecidos. A aprovação dessas leis não resultou no aumento do número de doadores e então foi restabelecido consentimento familiar para a doação de órgãos a partir de 2001.

Em 2005 foi implantada a portaria GM/MS 1.752 que estabeleceu a obrigatoriedade de serem constituídas Comissões Intra-Hospitalares de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplantes (CIHDOTT) em todos os hospitais com mais de 80 leitos. As comissões melhoram a organização do processo de captação de órgãos, aumentaram a identificação de potenciais doadores com adequada abordagem aos familiares e facilitaram a articulação do hospital com a respectiva Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos (CNCDO).

Até 2010, foram aprovadas outras portarias e medidas provisórias resultando no aumento do número de doadores efetivos e também de doadores falecidos que contribuíram de forma importante para o crescimento do número de transplantes. Atualmente, 66,8% dos transplantes renais são realizados com doadores falecidos (ABTO, 2011).

2.3 MEDICAMENTOS IMUNOSSUPRESSORES

O estabelecimento do estado de imunossupressão se refere ao tratamento utilizado no momento do transplante ou imediatamente antes dele, necessário para se evitar a rejeição do enxerto. A rejeição do enxerto é uma resposta imunológica do receptor contra o órgão transplantado e constitui a maior causa de insucesso dos transplantes, apesar dos grandes avanços ocorridos e da diversidade de medicamentos atualmente disponíveis.

A rejeição aguda de enxerto renal é definida como uma deterioração aguda na função do enxerto associada com características histopatológicas específicas podendo ser acompanhada de diminuição do débito urinário, hipertensão arterial sistêmica, febre, ou sensibilidade aumentada no enxerto. A rejeição aguda pode se iniciar uma semana após o transplante ocorrendo na maioria dos casos entre 3 a 6 meses. O diagnóstico pode ser clínico ou laboratorial. Neste último caso, os níveis elevados de creatinina sérica levantam a hipótese de deterioração na função do enxerto e a biópsia do enxerto pode confirmá-la (BRASIL, 2002).

A rejeição crônica é a principal causa da perda do enxerto após o primeiro ano. Ela é caracterizada pela perda progressiva da função renal com manifestação clínica de proteinúria, hipertensão arterial, elevação progressiva da creatinina e alterações histopatológicas típicas como: atrofia tubular, fibrose intersticial, hiperplasia fibro-intimal das artérias e glomerulopatia do enxerto. O aparecimento da rejeição crônica está associado a vários fatores imunológicos, a exemplo histocompatibilidade, presença e intensidade de episódios de rejeição aguda e não imunológicos como condição do órgão doado, idade do doador, causa da morte encefálica, condição hemodinâmica, tempo de isquemia fria, comorbidades presentes e esquema imunossupressor utilizado (JIRASIRITHAM et al., 2000; SBN, 2002).

Os imunossupressores também podem ser usados na manutenção do estado de imunossupressão para prevenir o desenvolvimento de rejeição aguda e crônica obedecendo a uma sequencia racional de continuidade em relação à estratégia utilizada na terapia inicial (BRASIL, 2002). Os esquemas de manutenção convencionais consistem na combinação de imunossupressores com mecanismos de ação diferentes na tentativa de reduzir a morbidade e mortalidade associada a cada classe isoladamente. A combinação dos agentes utilizados varia entre os centros de transplantadores, sendo adotado na maioria destes locais um esquema

tríplice de imunossupressão composto por um inibidor de calcineurina, um corticosteróide e um medicamento antimetabólico (SALOMÃO, 2007).

A resposta imunológica contra o órgão transplantado é um processo dependente da proliferação de células T após encontrar-se com os antígenos. Para que isso ocorra é necessária à ativação de três sinais em receptores localizados na membrana das células T que causam apoptose das células alogênicas, produção de citocinas e expansão clonal dos linfócitos. A compreensão destes três mecanismos tem permitido o desenvolvimento de novos imunossupressores (DURRBACH et al., 2010; BESTARD et al., 2012).

Os imunossupressores podem ser agrupados conforme seu local de ação e efeitos sobre os linfócitos T. Os anticorpos monoclonais, policlonais e antagonistas dos receptores da interleucina IL-2 agem afetando as estruturas da membrana celular do linfócito, os glicocorticoides, inibidores de calcineurina e da proteína-alvo da rapamicina (mtor) agem inibindo a síntese de citocinas e agentes antimetabólicos afetam a síntese de nucleotídeos (WATSON, 2001).

2.3.1 OS ANTICORPOS POLICLONAIS E MONOCLONAIS

Os anticorpos policlonais e monoclonais são agentes biológicos que impedem o reconhecimento dos antígenos na superfície do linfócito T e consequentemente a proliferação destas células. São usados durante a terapia de indução, sendo o tratamento iniciado pouco antes do transplante se estendendo por até 14 dias. O objetivo da terapia de indução é reduzir a ocorrência de rejeição aguda e permitir a redução do uso de outros imunossupressores como os inibidores de calcineurina ou glicocorticoides. Embora alguns estudos tenham destacado os benefícios desses medicamentos na prevenção de rejeições agudas, eles não podem ser usados por tempo prolongado devido às complicações a que estão associados, como ocorrência de infecções e desenvolvimento de tumores. Os medicamentos timoglobulina (Thymoglobulin®), globulina antitimocítica ATG (ATGAM®) e globulina antilinfocítica ALG (Ahlbulin®) são exemplos de anticorpos policlonais (KDIGO, 2009; WOODROFFE et al., 2005).

Os anticorpos monoclonais foram lançados após os policlonais visando proporcionar maior seletividade na imunossupressão. Eles também impedem o reconhecimento antigênico pelos linfócitos por bloquearem os receptores da interleucina (IL-2) no linfócito ativado impedindo

sua proliferação. Estudos clínicos mostraram que estes anticorpos, quando associados a esquema de imunossupressão com a ciclosporina e prednisona, reduzem em cerca de 30% os episódios de rejeição aguda durante o primeiro ano pós-transplante com a ocorrência de poucas de reações adversas. O anticorpo monoclonal anti-CD25 muronomab (OKT3) foi largamente utilizados na terapia de indução por cerca de 20 anos. Posteriormente foram lançados o daclizumab (Zenapax®) e basiliximab (Simulect®) que mostraram ser mais seguros e efetivos quando usados em esquema de imunossupressão com ciclosporina, micofenolato mofetil e corticosteróides (VICENTI et al., 2003).

2.3.2 OS GLICOCORTICÓIDES

Os glicorticóides são utilizados no transplante de órgãos desde a década de 50 quando se descobriu que estes medicamentos podiam prevenir e reverter rejeições severas do enxerto. Eles constituem a base da terapia inicial pós-transplante e da terapia de manutenção. Os benefícios dos glicocorticóides são contrabalançados por suas reações adversas, responsáveis por um grande número de complicações dos transplantes incluindo aumento do risco de ocorrência de infecções, catarata, hipertensão, obesidade, diabetes mellitus, dislipidemia, fraturas, osteopenia, doenças cardiovasculares, problemas dermatológicos e necrose avascular (SALOMÃO, 2007).

A redução ou retirada dos glicocorticóides dos esquemas imunossupressores é defendida em estudos que demonstraram os benefícios a longo-prazo em termos de redução do risco cardiovascular, hipertensão, diabetes, ganho de peso e perda óssea. Em contraposição, outros estudos mostram que a retirada dos glicocorticóides dos esquemas de imunossupressão está associada com aumento do risco de ocorrência de rejeição aguda (GASTON et al., 2006).

2.3.3 OS ANTIMETABÓLICOS

A azatioprina, lançada na década de 60, foi o primeiro imunossupressor a ganhar amplo uso no transplante de órgãos. Por mais de 20 anos, a azatioprina em combinação com os corticosteróides serviu como terapia imunossupressora primária para todos os transplantados renais. Hoje é frequentemente usada em associação aos inibidores de calcineurina (GASTON, 2001).

A azatioprina é um agente antimetabólico derivado da 6-mercaptopurina que inibe a replicação do DNA, como um análogo antagonista de purina, impedindo a divisão celular de linfócitos e outras células. Devido a sua ação inespecífica, possui efeitos tóxicos sobre todos os órgãos, causando principalmente supressão da medula óssea. Em consequência, são comuns reações adversas como leucopenia, anemia, trombocitopenia. Hepatite também pode ocorrer e mais raramente pancreatite (GASTON, 2001).

A azatioprina tem sido substituída em muitos centros transplantadores pelo micofenolato mofetil por este inibir seletivamente a síntese de purinas, promovendo inibição mais específica e potente da proliferação de linfócitos T e B (Salomão, 2000). Uma maior incidência de rejeição aguda tem sido observada com o uso da azatioprina em comparação ao micofenolato mofetil. Por outro lado, esse medicamento possui custo mais elevado e mais eventos adversos estão associados ao seu uso (ALMEIDA, 2011).

O micofenolato mofetil (Cellcept®) foi aprovado para tratamento da rejeição aguda no transplante renal em 1995, nos E.U.A. (TRIEMER, 2000). O Micofenolato mofetil é uma pró-droga que só se torna ativa após convertida no trato gastrointestinal em ácido micofenólico. Atualmente o ácido micofenólico é comercializado na forma de comprimidos de liberação entérica como nome de Myfortic® como alternativa ao micofenolato mofetil (SALOMÃO, 2007).

O micofenolato mofetil não é nefrotóxico e interage farmacologicamente com menos medicamentos quando comparado aos inibidores de calcineurina. Reações adversas gastrointestinais são comuns incluindo diarreia, náuseas, vômitos, dispepsia, gastrite e hemorragias gástricas. Reações hematológicas também podem ocorrer, tais como, leucopenia e anemia (GASTON, 2001).

2.3.4 OS INIBIDORES DE CALCINEURINA

A ciclosporina (Sandimmun®) é um inibidor de calcineurina derivada de duas espécies de fungo (*Tolyplocadium infaltum* e *Cylindrocarpon lucidum*), lançada no inicio da década de 80. Ela atua formando um complexo com a ciclofilina, uma proteína da família das imunofilinas, que posteriormente se liga a calcineurina, inibindo a atividade enzimática das fosfatases responsáveis pelos sinais de ativação celular e da ativação de fatores envolvidos na

regulação da transcrição dos genes que codificam a formação da interleucina-2 (IL-2) e de outras citocinas. Adicionalmente, a ciclosporina é potente indutor da expressão de fator β de transformação de crescimento (TGF-β), um potente inibidor da proliferação celular mediada pela IL-2 e da geração de linfócitos T citotóxicos (TEIXEIRA; RESENDE, 2004; GASTON, 2001).

Embora a ciclosporina possa ser utilizada isoladamente, habitualmente é usada em associação a outros medicamentos como a azatioprina e prednisona, permitindo a redução das dosagens individuais devido ao sinergismo de ação entre eles. As principais reações adversas da ciclosporina incluem: hipertensão arterial, diabetes pós-transplante, nefrotoxicidade, hepatoxicidade e edema gengival. A nefrotoxicidade é a reação adversa mais importante associada ao uso prolongado dos inibidores de calcineurina por ser um dos principais motivos de descontinuidade do tratamento com esses imunossupressores. Por esta razão, a monitorização do nível sanguíneo dos inibidores de calcineurina torna-se relevante para a determinação da dosagem de manutenção destes medicamentos (GASTON, 2001).

Uma década após o surgimento da ciclosporina, é lançado o tacrolimo (Prograf®), também inibidor de calcineurina, que age se ligando a 12-FK506 (FKBP12), outra imunofilina, formando um complexo capaz de inibir a ação da calcineurina com maior intensidade que a ciclosporina (GASTON, 2001, SALOMÃO, 2007).

Devido ao mecanismo de ação semelhante, tacrolimo e ciclosporina não podem ser administrados juntos. A ocorrência de diabetes mellitus está mais associada ao uso com tacrolimo quando comparado a ciclosporina, mas hipertensão, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia são menos frequentes (ACURCIO et al., 2011).

2.3.5 OS INIBIDORES DA PROTEÍNA-ALVO DA RAPAMICINA (MTOR)

O sirolimo e everolimus são dois componentes novos no arsenal terapêutico imunossupressor atual. O sirolimo ou rapamicina é um antibiótico macrolídeo isolado do fungo Streptomyces hygroscopius, descoberto pela primeira vez no solo da ilha da Páscoa (Rapa Nui), localizada no oceano pacífico, próximo a capital do Chile. O sirolimo inibe a ativação e proliferação dos linfócitos T que ocorrem em resposta ao estímulo de antígenos e de citocinas (IL-2, IL-4 e IL-15). Nas células T, o sirolimo liga-se à imunofilina FKBP-12, formando um complexo. Este

complexo não inibe a calcineurina, mas liga-se à mTOR (*Mammalian Target of Rapamycin*) inibindo a atividade dessa importante proteína necessária para a proliferação de células T (AUGUSTINE et al., 2007).

O sirolimo foi aprovado em 1999, nos E.U.A, com o nome de Rapamune® após comprovação da redução de rejeição aguda em transplantados renais. Inicialmente o sirolimo era utilizado em associação com ciclosporina e corticosteróides. Atualmente não se recomenda o uso deste medicamento com ciclosporina por períodos prolongados, pois esta associação leva a piora da função renal com mais intensidade que o observado quando o sirolimo é usado em associação com outros imunossupressores. O everolimo pode ser usado como alternativa ao sirolimo em associação à ciclosporina em baixas doses (AUGUSTINE et al., 2007; RIBES et al., 2005).

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

- Avaliar o uso dos imunossupressores no tratamento de manutenção do transplante renal.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar uma revisão sistemática com metanálise para avaliar comparativamente a eficácia e segurança dos medicamentos micofenolato mofetil e sirolimo utilizados em associação ao tacrolimo na terapia imunossupressora de manutenção no transplante renal em adultos.
- Descrever e analisar o perfil dos transplantados renais tratados com os imunossupressores no SUS do Brasil entre 2000 e 2006.
- Avaliar o gasto do Ministério da Saúde com os imunossupressores no Brasil entre 2000 e 2006.

4. MÉTODOS

4.1. REVISÃO SISTEMÁTICA: AVALIAÇÃO DOS IMUNOSSUPRESSORES TACROLIMO, MICOFENOLATO MOFETIL E SIROLIMO NO TRATAMENTO DO TRANSPLANTE RENAL

4.1.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA DOS ESTUDOS

Os estudos publicados para compor a revisão sistemática foram buscados até julho de 2012 nas revistas das bases de dados eletrônicas:

- MEDLINE;
- EMBASE;
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials);
- LILACS (Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde);
- Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP;
- Banco de Teses do Portal CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior)

Os estudos não publicados ou em andamento foram buscados nas bases de dados Clinical Trials, Current Controlled Trials, International Clinical Trials Registry Platform Search Portal e Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos que são bases específicas para registro dos protocolos dos estudos que serão conduzidos. Buscou-se ainda realizar busca manual nas referências bibliográficas dos estudos selecionados e nas revistas Transplantation e Transplantation Proceeding publicadas entre 1999 e 2012.

4.1.2 BUSCA DOS ESTUDOS NA BASE DE DADOS MEDLINE

A estratégia de busca das publicações na base de dados MEDLINE (via interface Pubmed) foi construída com as palavras-chave conforme esquema abaixo:

1. kidney transplantation/
2. mycophenolate mofetil [Text Word]
3. “mycophenolate mofetil" [Supplementary Concept]
4. myfortic [Text Word]
5. cellcept [Text Word]

6. tacrolimus [Text Word]
7. prograf [Text Word]
8. advagraf [Text Word]
9. sirolimus [Text Word]
10. rapamune [Text Word]
11. randomized controlled trial [pt]
12. controlled clinical trial [pt]
13. randomized [tiab]
14. placebo [tiab]
15. randomly [tiab]
16. trial [tiab]
17. groups [tiab]
18. drug therapy [sh]
19. animals [mh]
20. humans [mh]
21. or/2-9, 11-17
22. not/18-19
23. and/1, 10

4.1.3 BUSCA DOS ESTUDOS NA BASE DE DADOS EMBASE

A estratégia de busca das publicações na base de dados EMBASE foi construída com as palavras-chave conforme esquema abaixo:

1. 'kidney transplantation'/exp
2. 'kidney allograft transplantation'
3. 'kidney allotransplantation'
4. 'kidney cadaver transplantation'
5. 'kidney grafting'
6. 'kidney homotransplantation'
7. 'kidney retransplantation'
8. 'renal homotransplantation'
9. 'renal transplantation'
10. 'second set kidney transplantation'
11. 'transplantation, kidney'
12. 'mycophenolic acid 2 morpholinoethyl ester'/exp
13. 'cell cept'
14. 'cellcept'
15. 'cellmune'

16. 'cellsept'
17. 'munoloc'
18. 'myclausen'
19. 'mycophenolate mofetil'
20. 'mycophenolate mofetil hydrochloride'
21. 'mycophenolic acid mofetil'
22. 'myfenax'
23. 'rs 61443'
24. 'rs 61443 190'
25. 'rs61443'
26. 'rs61443 190'
27. 'tacrolimus'/exp
28. 'advagraf'
29. 'fk-506'
30. 'fk 506'
31. 'fk506'
32. 'fr 900506'
33. 'fr900506'
34. 'fujimycin'
35. 'modigraf'
36. 'mustopic oint'
37. 'prograf'
38. 'prograft'
39. 'protopic'
40. 'protopic ointment'
41. 'protopy'
42. 'tacrolimus hydrate'
43. 'tsukubaenolide'
44. 'rapamycin'/exp
45. 'ay 22989'
46. 'ay22989'
47. 'cypher (drug)'
48. 'rapamune'
49. 'sirolimus'
50. 'cohort analysis'/exp
51. 'case control study'/exp
52. 'randomized controlled trial'/exp
53. 'trial, randomized controlled'
54. 'controlled clinical trial'
55. 'randomized'

56. 'randomly'
57. or/1-10, 12-48, 50-55
58. and/11, 49,

4.1.4 BUSCA DOS ESTUDOS NA BASE DE DADOS CENTRAL

A estratégia de busca das publicações na base de dados CENTRAL (via interface BIREME) foi construída com as palavras-chave conforme esquema abaixo:

1. MeSH descriptor Kidney Transplantation, this term only
2. MeSH descriptor Sirolimus, this term only
3. MeSH descriptor Mycophenolic Acid, this term only
4. MeSH descriptor Tacrolimus, this term only
5. (Mycophenolic Acid):ti,ab,kw in Trials
6. (Sirolimus):ti,ab,kw in Trials
7. (Tacrolimus):ti,ab,kw in Trials
8. (Cellcept):ti,ab,kw in Trials
9. (Myfortic):ti,ab,kw in Trials
10. (Prograf):ti,ab,kw in Trials
11. (Advagraf):ti,ab,kw in Trials
12. (Rapamune):ti,ab,kw in Trials
13. (2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12)
14. (1 AND 13)

4.1.5 BUSCA DOS ESTUDOS NA BASE DE DADOS LILACS

A estratégia de busca das publicações na base de dados LILACS (via interface BIREME) foi construída com as palavras-chave conforme esquema abaixo:

((mh:"Transplante Renal") OR (Kidney Transplantation) AND (mycophenolate mofetil OR "mycophenolate mofetil" OR micofenolato mofetil OR micofenolato de sódio OR myfortic OR cellcept OR tacrolimus OR Tacrolimo OR D02.540.505.810 OR prograf OR advagraf OR sirolimus OR sirolimo OR D02.540.505.760 OR Rapamune OR Rapamicina))

4.1.6 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DOS ESTUDOS

Foram selecionados para a revisão sistemática ensaios clínicos randomizados e quase-randomizados que avaliassem comparativamente a eficácia ou segurança dos

imunossupressores micofenolato e sirolimo usados em associação ao tacrolimo na terapia de manutenção do transplante renal. Os indivíduos avaliados nos estudos tinham que ter idade superior a 12 anos, ser submetidos a transplante renal e acompanhados por um período superior a 3 meses.

4.1.7 MEDIDAS DE RESULTADOS DOS ESTUDOS

Para a avaliação da eficácia dos imunossupressores foram usadas as medidas de resultado abaixo:

- Sobrevida do paciente;
- Sobrevida do enxerto;
- Rejeição aguda diagnosticada clinicamente ou por biópsia;
- Função renal avaliada por meio dos níveis de creatinina sérica, clearance de creatinina (depuração de creatinina plasmática).

Para a avaliação da segurança dos imunossupressores foram usados os resultados referentes à ocorrência de eventos adversos tais como: diabetes mellitus pós-transplante, hipercolesterolemia, infecções, anemia, eventos gastrointestinais e outros.

4.1.8 SELEÇÃO DOS ESTUDOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os estudos encontrados nas bases de dados eletrônicas foram reunidos em uma única base para exclusão dos estudos duplicados realizada com o auxílio de um *software* desenvolvido para este fim.

Utilizando o *software*, dois revisores analisaram os estudos a partir do título para decidirem pela inclusão ou exclusão na revisão sistemática. Os casos de discordância entre os revisores eram avaliados por um terceiro revisor. Os estudos não excluídos foram avaliados em seguida pelo resumo. Uma vez selecionados pelo resumo, o estudo foi então avaliado pela leitura completa do artigo. Os dados dos estudos selecionados foram coletados e compilados em planilhas de Excel.

Para realização das metanálises, combinou-se os estudos primários utilizando o *software Review Manager* (RevMan) 5.1.0, elaborado pela *Cochrane Collaboration*.

Como medida do efeito foi utilizada a diferença de médias ponderadas para os desfechos contínuos e risco relativo para dados dicotômicos. Para ambos, adotou-se o intervalo de confiança de 95%.

A premissa de presença de heterogeneidade entre os estudos foi usada para aplicação do modelo de efeito aleatório nas metanálises. Considerou-se haver heterogeneidade estatística quando o valor p do teste qui-quadrado é inferior a 0,10 e I^2 superior a 40%.

4.1.9 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS

A qualidade metodológica dos estudos selecionados foi avaliada de forma independente por dois revisores. Em casos de discordância, os estudos eram avaliados por um terceiro revisor.

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos foi realizada por meio da escala de Jadad modificada (JADAD et al., 1996). Os estudos que obtiveram pontuação entre 0 a 2 foram considerados de baixa qualidade, estando sujeitos a alto risco de viés. Os estudos com pontuação entre 3 e 4 foram considerados de qualidade apropriada, estando sujeitos a moderado risco de viés e os estudos com pontuação entre 5 a 6 foram considerados de alta qualidade, apresentando baixo risco de viés.

Ainda para avaliação do risco de viés foram usados os parâmetros citados no *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, versão 5.1.0 que são: Geração da sequência de alocação, sigilo de alocação, cegamento dos participantes e pesquisadores, dados de desfechos incompletos, relato seletivo de desfechos e outros vieses.

4.2. PERFIL DEMOGRÁFICO E GASTOS DOS TRASPLANTADOS RENAIS TRATADOS COM IMUNOSSUPRESSORES NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE DO BRASIL ENTRE 2000 E 2006

4.2.1: DESENHO E POPULAÇÃO

Utilizou-se como fonte de dados a Base Nacional em Terapia Renal Substitutiva, construída por meio do método de pareamento determinístico-probabilístico, com dados das Autorizações de Procedimentos de Alta Complexidade/Custo (APAC) do Sistema de Informação Ambulatorial (SIA) do SUS e do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) tendo como o objetivo a unificação dos dados de um mesmo paciente em um único registro para possibilitar o seguimento do mesmo na coorte. Este processo é descrito detalhadamente em Cherchiglia et al. (2007).

Dados das APAC's do SIA/SUS foram coletados para compor uma coorte histórica dos pacientes que iniciaram uso de imunossupressores entre 2000 a 2006, em todo território nacional. A população de transplantados renais acompanhada na coorte foi constituída por todos os pacientes classificados com o código Z94.0 (Rim Transplantado) e T86.1 (Falência ou rejeição de transplante de rim) referente ao CID informado na primeira APAC registrada no período de 2000 a 2006. Os dados coletados na APAC foram: nome do paciente, nome da mãe, data de nascimento, sexo, CPF, endereço, unidade federativa e município de residência no momento do inicio do tratamento, CID principal, medicamento solicitado e quantidade. Os imunossupressores estão classificados no SIA/SUS como um subgrupo do procedimento de código 36.

Para a análise de gastos com medicamentos, considerou-se como o preço pago por cada medicamento o valor descrito na APAC, atualizado para dezembro de 2012, conforme o índice de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA) do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Foram incluídos na análise os indivíduos com entrada na coorte entre 2000 e 2005 e que apresentaram no mínimo dois registros de gasto no primeiro semestre de cada período de seguimento de 12 meses. O gasto médio mensal per capita foi calculado como sendo a soma dos gastos individuais a cada período de 12 meses divididos pelo número de meses em que houve registro de gasto.

4.2.2: VARIÁVEIS

As variáveis abaixo foram estratificadas pela variável sexo e classificadas da seguinte forma:

- Demográficas: idade, nacionalidade e ano de início de tratamento.
- Clínicas: diagnóstico no início do tratamento segundo a Classificação Internacional de Doenças (CID-10).
- Econômicas: gasto médio mensal per capita
- Esquema terapêutico usado para tratamento de manutenção do transplante renal e rejeição aguda.

4.2.3: ANÁLISE DOS DADOS

A análise descritiva dos dados foi feita por meio de distribuições de freqüências, medidas de tendência central e de dispersão para as variáveis estudadas. O teste t de Student e Mann-Whitney foi utilizado para comparar diferenças de médias para as variáveis contínuas e o teste χ^2 de Pearson foi utilizado para comparação de proporções das variáveis categóricas. Foi adotado o nível de significância de 5%. Os softwares Microsoft Office Excel® 2007 e SPSS® 19.0 foram utilizados para realizar as análises estatísticas.

4.2.4: ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo é integrante da pesquisa intitulada "Avaliação Farmacoeconômica e Epidemiológica do Programa de Medicamentos Excepcionais do SUS no Brasil", financiada pelo CNPq e desenvolvida pelo Grupo de Pesquisas em Farmacoepidemiologia da Faculdade de Farmácia e pelo Grupo de Pesquisas em Economia da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Tal projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética de Pesquisas da UFMG, Parecer nº. ETIC 0101/06.

5. RESULTADOS

5.1: REVISÃO SISTEMÁTICA

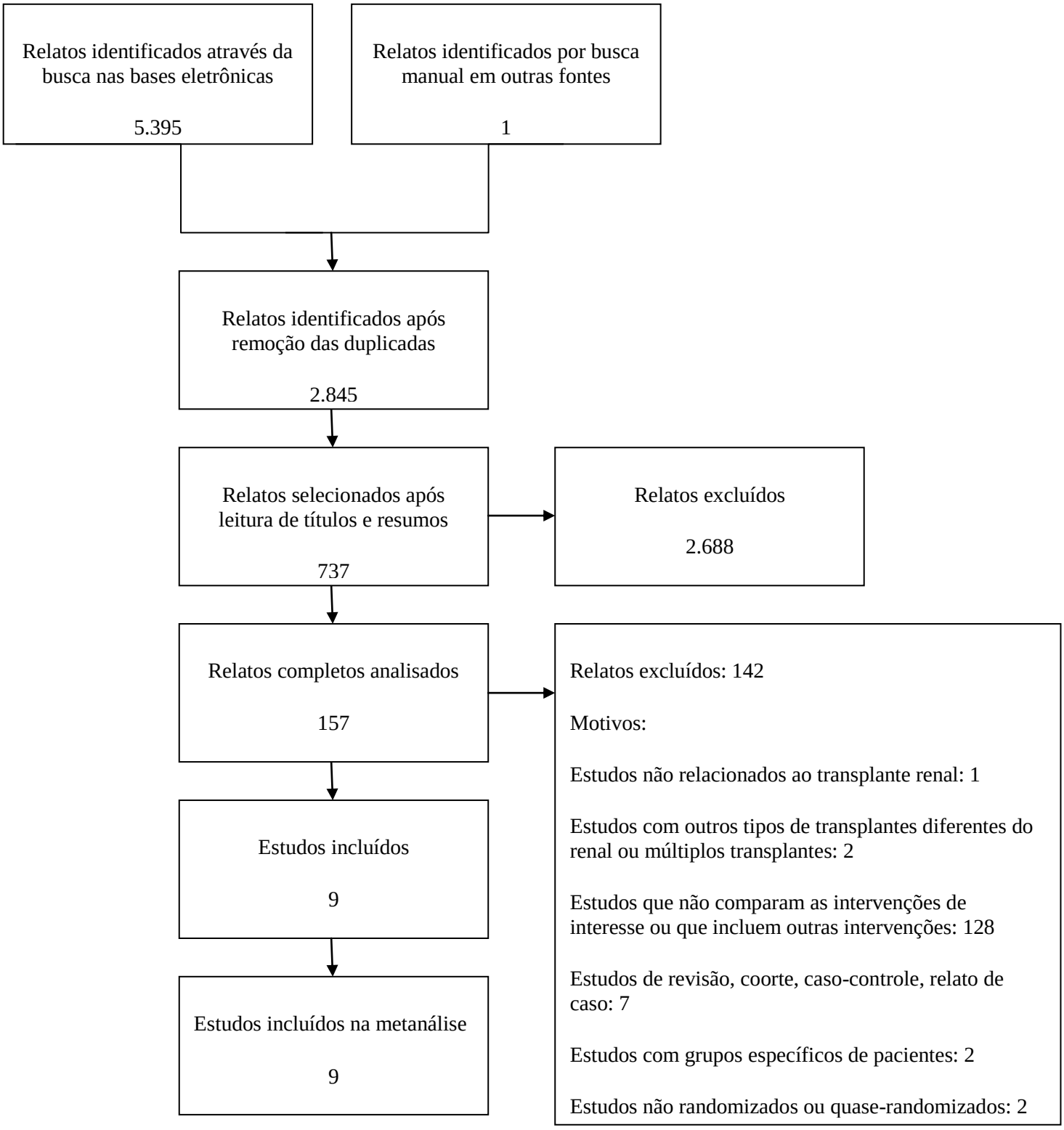
5.1.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Foram identificadas 5.395 referências de estudos ou relatos nas bases de dados eletrônicas e mais um por busca manual. Desses foram excluídos 2.551 relatos duplicados, restando 2.845 relatos que foram avaliados a partir da leitura do título quanto ao cumprimento dos critérios para inclusão na revisão sistemática.

Após a leitura do título foram excluídos 2.108 relatos. Os 737 relatos restantes foram avaliados em seguida a partir da leitura do resumo. Destes foram excluídos 580 relatos, restando 157 relatos para serem, posteriormente, avaliados pela leitura completa do relato.

Após leitura completa, exclui-se 142 relatos de estudos que não cumpriam os critérios de inclusão na revisão sistemática. Foram selecionados 15 relatos de estudos que correspondem a nove ensaios clínicos realizados com 2.540 participantes. Os principais motivos de exclusão dos relatos após sua leitura completa são mostrados na figura 1.

Figura 1: Apresentação esquemática dos relatos de estudos incluídos e excluídos na revisão sistemática



5.1.2: CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Foram incluídos na revisão sistemática nove ensaios clínicos randomizados que comparavam a eficácia ou segurança dos imunossupressores micofenolato e sirolimo usados em associação ao tacrolimo na terapia de manutenção do transplante renal (Tabela1).

Os estudos foram publicados em oito diferentes revistas. A maioria das publicações ocorreram na Transplantation (7 relatos), American Journal of Transplantation (2 relatos) e Transplantation Proceedings (2 relatos). As demais publicações ocorreram nas revistas Clinical Transplantation (1 relato), Transplantation Immunology (1 relato), Journal American Society of Nephrology (1 relato) e Journal Transplantation (1 relato).

A maioria dos estudos foi financiada pela empresa fabricante do medicamento Prograf® (tacrolimo), a Astellas Pharma e sua antecessora, a Fujisawa Health Care.

Os estudos apresentaram tempo de acompanhamento variando entre 6 e 96 meses. Os transplantes foram realizados mais frequentemente com doadores falecidos (80,15%) que vivos. Os participantes, submetidos a transplante renal, eram na maioria brancos, do sexo masculino e com idade variando entre 37,4 a 59 anos.

Pequenas diferenças são percebidas nos esquemas de tratamento usados nos estudos, sendo compostos na maioria das vezes por terapia de indução feita com anticorpos monoclonais, uso de corticosteroides iniciados no período pré-operatório, terapia de manutenção do transplante renal feito com TAC associado à SRL ou MMF e terapia profilática a infecções. Apenas os participantes do estudo TERRA e do realizado por Sampaio et al. (2008) não fizeram uso de terapia de indução. No estudo PROGRAF, a terapia de indução foi usada apenas para os participantes que desenvolveram Função Retardada do Enxerto (DGF), definida como a necessidade de realização de diálise nos primeiros sete dias após o transplante. A dose de tacrolimo usada nos estudos variou de 0,02 mg/kg/dia a 0,30 mg/kg/dia, sirolimo variou de 0,5 mg a 3,0 g/dia e micofenolato mofetil variou de 1,0 a 2,0 g/dia .

Diferenças nos critérios de exclusão de participantes também foram observadas entre os estudos. Na maioria deles, os participantes com alto risco de sofrer rejeição ou perda do enxerto foram excluídos (indivíduos com painel de anticorpos reativos maiores que 50,0% ou

85,0%, tempo de isquemia fria acima de 30 ou 40h, indivíduos com cross-match positivo, que é um teste feito para avaliar se o receptor possui anticorpos contra o potencial doador). Os participantes do estudo realizado por Kumar et al (2005) foram considerados de maior risco imunológico se comparados aos participantes de outros estudos, por serem em maioria da raça negra (60,0%), terem recebido o enxerto de doador falecido (87,0%) e com critério expandido (44,0%).

O estudo CIANCIO (BURKE et al., 2002; CIANCIO et al., 2004a,b; GUERRA et al., 2011) foi realizado apenas com transplantados primários (transplantados pela primeira vez), acompanhados por um período de 96 meses. O estudo foi realizado nos E.U.A., sendo financiado pela Fujisawa Health Care, Wyeth, Hoffman La Roche e Veterans Administration. Todos os participantes fizeram uso de terapia de indução, corticosteroides e terapia profilática a infecção por citomegalovírus. O uso do tacrolimo foi iniciado na concentração de 0,20 mg/kg/dia até atingir a concentração alvo de 10 ng/mL. Micofenolato mofetil foi administrado na dose de 2 g/dia e sirolimo na dose de 4 mg/dia. Sirolimo foi mantido na dose média de 3 mg/dia.

O estudo PROGRAF (GONWA et al., 2003; MENDEZ et al., 2005) foi realizado em 27 centros dos E.U.A., do qual participaram apenas transplantados primários, acompanhados por um período de 12 meses. O estudo foi financiado pela Fujisawa Health Care. Todos os participantes foram tratados com corticosteroides e terapia profilática à citomegalovírus. Terapia de indução foi usada apenas nos participantes que desenvolveram Função Retardada do Enxerto (DGF). O uso do tacrolimo foi iniciado na concentração de 0,15 a 0,20 mg/kg/dia. Sirolimo (Rapamune) foi iniciado na dose de 6 mg/dia e mantido na dose de 2 mg/dia. Micofenolato mofetil foi administrado na dose de 2 g/dia.

O estudo RESTORE (VAN GURP et al., 2010) é multicêntrico, sendo realizado em 51 centros de países europeus e financiado pela Astellas Pharma Europe. Participaram deste estudo, transplantados renais primários e retransplantados. Todos fizeram uso de terapia de indução, corticosteroides e profilaxia a citomegalovírus. Os participantes foram acompanhados por um período de 6 meses. O uso do tacrolimo foi iniciado na dose de 0,4 mg/kg/dia até atingir a concentração alvo de 4 a 6 ng/mL no grupo tratado com Sirolimo e 5 a 10 ng/mL no grupo tratado com micofenolato. Sirolimo foi administrado inicialmente na dose

de 6 mg/dia e mantido a 1 mg/dia. Micofenolato mofetil foi iniciado e mantido na dose de 1 g/dia.

O estudo realizado por Gelens et al. (2006) é unicêntrico, realizado na Holanda, também financiado pelas empresas Fujisawa Benelux e Roche. O estudo foi realizado com transplantados primários e retransplantados acompanhados por um período de 9 meses. Todos os participantes fizeram uso de terapia de indução e corticosteroides. Tacrolimo foi administrado na dose de 0,2 mg/dia, com concentração alvo de 5 a 8 ng/mL. Sirolimo foi administrado inicialmente na dose de 3 mg/dia, sendo mantido na dose de 1 mg/dia. Micofenolato foi administrado na dose inicial de 2 g/dia, podendo ser reduzido a 1 g/dia.

Os dois estudos realizados por Kumar et al. (2005; 2008) também são unicêntricos, ambos realizados nos E.U.A. com transplantados renais não sensibilizados, na maioria negros. O primeiro estudo foi financiado pela Fujisawa, Clinical Revenue of Division of Transplantation e pela faculdade de Medicina Drexel, na Filadelfia, E.U.A. No segundo estudo não foi declarada a fonte de financiamento.

O primeiro estudo de Kumar et al. (2005) foi realizado entre em outubro de 2001 e junho de 2004. Foram acompanhados 75 participantes em cada grupo por um período de 24 meses. Todos os participantes fizeram uso de terapia de indução e profilaxia a infecções por citomegalovírus. A terapia com corticosteroides foi permitida apenas no primeiro dia pós-transplante. Tacrolimo foi iniciado na dose de 0,02 mg/kg/dia, sendo gradualmente aumentada até atingir a concentração alvo de 12 a 18 ng/mL. Micofenolato foi iniciado na dose de 2 g/dia e sirolimo na dose de 2 mg/dia sendo ajustada para manter concentrações sanguíneas entre 6 a 10 ng/mL.

O segundo estudo realizado por Kumar et al. (2008) foi realizado entre junho de 2000 e outubro de 2004 com participação de 50 indivíduos em cada grupo de comparação que foram acompanhados por um período de 60 meses. Todos os participantes fizeram uso de terapia de indução e terapia profilática a infecção por citomegalovírus. O uso de corticosteroides foi rapidamente eliminado depois do primeiro dia pós-transplante. O uso do tacrolimo foi iniciado na concentração de 0,02 mg/kg/dia até atingir a concentração alvo de 10 ng/mL. Micofenolato mofetil foi administrado na dose de 2 g/dia e sirolimo na dose de 2 mg/dia, sendo ajustado até atingir concentração de 5 a 10 ng/mL.

O estudo de Gallon et al. (2006) é unicêntrico, sendo realizado nos E.U.A com financiamento da industria farmacêutica Astella e universidade Northwestern em Chicago. Todos os participantes eram retransplantados, sendo acompanhados por um período de 36 meses. Nesse estudo, todos os participantes fizeram uso de terapia de indução e tratamento profilático a citomegalovírus. Os corticosteroides foram administrados aos pacientes apenas até o segundo dia pós-transplante. Tacrolimo foi iniciado na concentração alvo de 8 a 10 ng/mL e mantido na concentração de 6 a 8 ng/mL. Micofenolato mofetil foi iniciado na dose de 2 g/dia. Sirolimo foi iniciado na dose de 3 mg/dia e ajustada para manter concentrações sanguíneas entre 7 a 10 ng/mL.

O estudo de Sampaio et al. (2008) é unicêntrico, financiado pela Janssen-Cilag, industria fabricante do Prograf® (tacrolimo) no Brasil. Participaram do estudo transplantados primários acompanhados por um período de 12 meses. Todos os pacientes receberam glicocorticoides, mas terapia de indução não permitida para nenhuma participante. Tacrolimo foi administrado na dose inicial de 0,20 a 0,30 mg/kg/dia. As doses de tacrolimo foram mantidas na concentração de 5 a 10 ng/mL após os três primeiros meses. Micofenolato mofetil foi administrado na dose de 2 g/dia. Sirolimo foi administrado na dose inicial de 15 mg e reduzido a 2 mg/dia até o fim do primeiro ano.

O estudo TERRA (VITKO et al., 2006; WLODARCZYK et al., 2005) é multicêntrico, sendo realizado em 72 centros de países europeus e 3 centros de países australianos. O financiamento foi feito pela Fujisawa da Alemanha. Participaram deste estudo, transplantados renais primários e retransplantados acompanhados por um período de 6 meses. Todos fizeram uso de corticosteroides e terapia profilática a citomegalovírus. Nenhum participante fez uso de terapia de indução. O uso do tacrolimo foi iniciado na dose de 0,2 mg/kg/dia até atingir a concentração de 5 a 10 ng/mL. Sirolimo foi administrado inicialmente na dose de 1,5 mg/dia e mantido a 0,5 mg/dia no grupo 1. No grupo 2, a dose inicial de sirolimo foi de 6 mg/dia e de manutenção 2 mg/dia. Micofenolato mofetil foi administrado na dose de 1g/dia.

Tabela 1: Características gerais dos estudos selecionados

Estudo	Autores principais/ano	Local do estudo	Comparação	N	Doador falecido (%)	Idade (média ± DP)	Sexo Masculino (%)	Raça negra (%)	Tempo seguimento
CIANCIO	Ciancio,	E.U.A	TAC/SRL 3mg	50	86,0	49,6 ± 1,8	70,0	28,0	96 meses
	Burke, Guerra		TAC/MMF 2g	50	80,0	47,4 ± 2,3	64,0	16,0	
KUMAR	Kumar	E.U.A	TAC/SRL 2mg	50	86,0	59,0 ± 12,0	68,0	52,0	60 meses
			TAC/MMF 2g	50	88,0	48,0 ± 14,0	68,0	54,0	
GALLON	Gallon	E.U.A	TAC/SRL 3mg	37	27,0	46,3 ± 12,6	59,0	30,0	36 meses
			TAC/MMF 2g	45	33,0	42,3 ± 11,9	63,0	20,0	
KUMAR	Kumar	E.U.A	TAC/SRL 2mg	75	87,0	55,0 ± 12,0	72,0	59,0	24 meses
			TAC/MMF 2g	75	89,0	49,0 ± 13,7	68,0	60,0	
PROGRAF	Gonwa, Mendez	Multicêntrico	TAC/SRL 2mg	185	63,2	45,3 ± 12,4	66,5	27,6	12 meses
			TAC/MMF 2g	176	64,2	47,8 ± 12,3	69,9	24,4	
SAMPAIO	Sampaio	Brasil	TAC/SRL 2mg	50	24,0	37,4 ± 10,3	62,0	46,0	12 meses
			TAC/MMF 2g	50	24,0	42,6 ± 14,2	76,0	32,0	
RESTORE	Van Gurp	Multicêntrico	TAC/SRL 1mg	318	87,1	44,3 ± 11,3	64,2	3,1	6 meses
			TAC/MMF 2g	316	89,9	44,9 ± 11,1	64,6	2,2	
TERRA	Wlodarczyk	Multicêntrico	TAC/SRL 0,5mg	325	90,8	44,6 ± 12,9	64,6	4,0	6 meses
	Vitko		TAC/SRL 2mg	325	88,9	47,3 ± 12,4	60,3	2,0	
			TAC/MMF 1g	327	91,7	46,0 ± 11,7	66,7	3,0	
GELENS	Gelens	Holanda	TAC/SRL 1mg	18	83,0	59,3	72,0	NR	6 meses
			TAC/MMF 2g	18	83,0	47,6	67,0	NR	

TAC: Tacrolimo; SRL: Sirolimo; MMF: Micofenolato mofetil, NR: Não relatado

5.1.3: AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS

A avaliação feita por meio da escala de Jadad mostrou que cinco estudos (CIANCIO, PROGRAF, SAMPAIO, GELENS, TERRA) possuem qualidade metodológica moderada alcançando pontuação entre 3 e 4 pontos. Três estudos (GALLON, KUMAR 2008, RESTORE) foram considerado de baixa qualidade por atingir apenas 2 pontos na escala e um único estudo (KUMAR 2005) foi considerado de alta qualidade metodológica por atingir 5 pontos na escala. A avaliação dos estudos para os parâmetros da escala de Jadad é mostrada na tabela 2.

Todos os estudos são citados como randomizados, mas apenas três estudos utilizam métodos adequados para geração da sequencia de alocação aleatória como, por exemplo, uso de programa computacional ou envelopes selados (KUMAR 2005, KUMAR 2008 e SAMPAIO 2008). Nenhum estudo descreveu um método apropriado para garantir o sigilo da alocação (Figura 2).

Em nenhum estudo houve cegamento dos participantes e investigadores, mas acredita-se que isso não represente um alto risco de viés, uma vez que os desfechos principais dificilmente podem ser modificados devido ao conhecimento da intervenção usada no paciente. O mascaramento dos avaliadores de resultados das biópsias foi citado em dois estudos, mas também não representa um alto risco para introdução de viés nos estudos.

Oito estudos apresentaram resultados com baixo risco para viés causado pela perda de participantes (viés de atrição). Seis estudos realizaram a análise dos resultados por meio da técnica de intenção de tratar que só é realizada quando existem dados dos resultados completos para todos os participantes aleatorizados. Apenas um estudo (KUMAR 2005) teve um alto percentual de perdas (45%) provocando um alto risco para introdução de viés no estudo.

A maioria dos estudos apresentou baixo risco de viés de publicação. Apenas no RCT PROGRAF os resultados referentes à frequência de rejeição aguda aos 12 meses de seguimento e uso de terapia antilinfocitária não foram relatados no estudo como proposto no protocolo e no estudo realizado por Gelens et al. (2006) não foram relatados os resultados referente a função renal.

Figura 2. Resultado por estudo dos critérios de avaliação do risco de viés

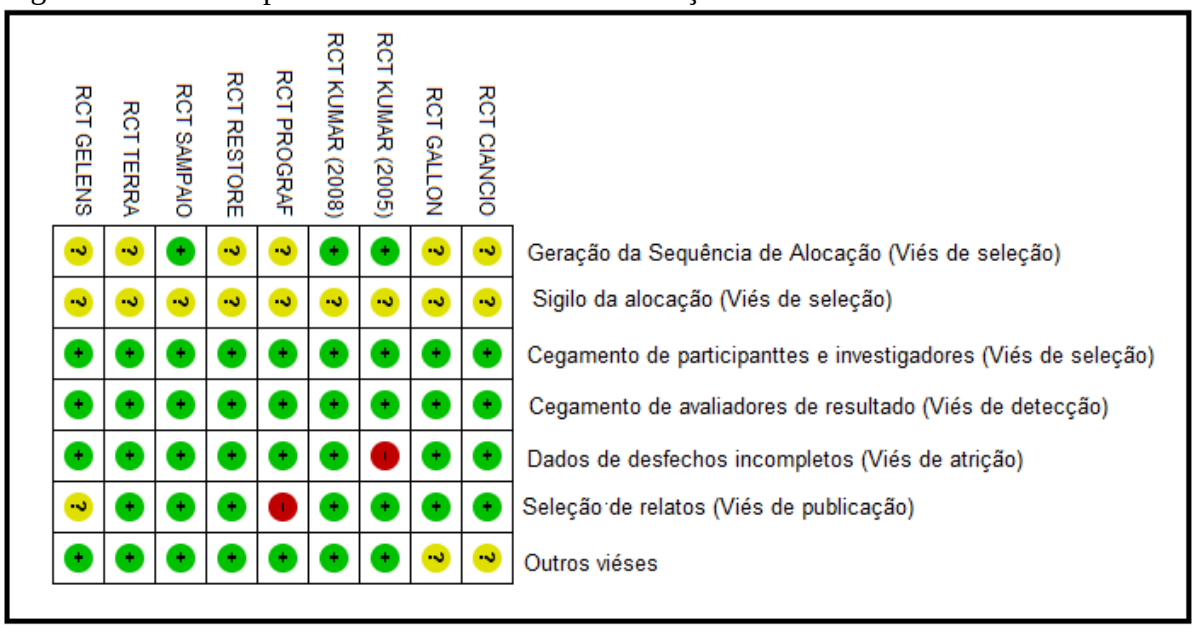


Tabela 2 - Avaliação da qualidade metodológica e risco de viés

	Escala de Jadad modificada								Risco de viés						
Estudo	Randomização	Randomização apropriada	Randomização inapropriada	Mascaramento dos avaliadores	Mascaramento adequado	Perdas	Análise por intenção de tratar	**Pontuação**	sequência de alocação	Sigilo da alocação	Mascaramento de participantes	Mascaramento dos avaliadores	Dados de desfechos incompletos	Relato seletivo dos desfechos	**Risco de viés global**
CIANCIO	1	0	0	0	0	1	1	**3**	I	I	B	B	B	B	**I**
GALLON	1	0	0	0	0	1	0	**2**	I	I	B	B	B	B	**I**
GELENS	1	0	0	1	1	0	1	**4**	I	I	B	B	B	I	**I**
KUMAR (2005)	1	1	0	1	1	1	0	**5**	B	I	B	B	A	B	**A**
KUMAR (2008)	1	1	0	0	0	0	0	**2**	B	I	B	B	B	B	**I**
PROGRAF	1	0	0	0	0	1	1	**3**	I	I	B	B	B	A	**A**
SAMPAIO	1	1	0	0	0	1	1	**4**	B	I	B	B	B	B	**I**
RESTORE	1	0	0	0	0	1	0	**2**	I	I	B	B	B	B	**I**
TERRA	1	0	0	0	0	1	1	**3**	I	I	B	B	B	B	**I**

I – Incerto A- Alto risco e B- Baixo risco

5.1.4: MEDIDAS DE RESULTADO DOS ESTUDOS

5.1.4.1: Função do Enxerto

Os resultados referentes à função do enxerto de todos os estudos são mostrados na tabela 3. Após seis meses de acompanhamento, dois estudos mostraram melhores resultados referentes à função do enxerto no grupo tratado com TAC/MMF e apenas um estudo mostrou melhores resultados para o grupo tratado com TAC/SRL.

No estudo CIANCIO o grupo tratado com TAC/MMF apresentou níveis de creatinina sérica mais baixos, entretanto esta diferença não era estatisticamente significativa. Entretanto, diferença estatisticamente significativa foi observada entre os grupos em relação ao clearance de creatinina médio. O grupo tratado com TAC/MMF mostrou melhores resultados, pois o clearance de creatinina médio foi mais elevado.

No estudo PROGRAF, observou-se que após seis meses de tratamento mais participantes tratados com TAC/MMF (21,0%) que os tratados com TAC/SRL (11,9%, p = 0,02) sofreram necrose tubular aguda e tiveram maior tendência a desenvolver Função Retardada do Enxerto (DGF), que ocorreu em 31,3% dos participantes tratados com TAC/MMF e 22,7% dos participantes tratados com TAC/SRL, entretanto as diferenças não eram estatisticamente significantes (p = 0,07). Os participantes tratados com TAC/MMF apresentaram melhor função renal com níveis médios de creatinina sérica mais baixos (1,44 ± 0,45 mg/dL) que os participantes tratados TAC/SRL (1,77 ± 1,42 mg/dL, p = 0,018). Os resultados também se mostraram favoráveis ao grupo tratado com TAC/MMF, sendo os valores do clearence de creatinina médio mais elevado nesse grupo.

No estudo TERRA não foi observada grande diferença de resultados referentes aos níveis de creatinina sérica entre os grupos após 6 meses de tratamento. A mediana da creatinina sérica dos grupos tratados com TAC/SRL na dose de 0,5 mg e 2,0 mg era 130,0 µmol/L e 132,6 µmol/L, respectivamente e do grupo tratado com TAC/MMF na dose de 1,0 g era 131,0 µmol/L. Também não foram observadas grandes diferenças referente a excreção de creatinina. O clearance de creatinina mediano do grupo tratado com TAC/SRL na dose de 0,5 mg e 2,0 mg foi 51,7 mL/min e 49,5 mL/min respectivamente e 52,5 mL/min para o grupo tratado com TAC/MMF.

Tabela 3: Resultados da função do enxerto por tempo de seguimento

Estudo	Comparação	N	Creatinina sérica (mg/dL)	Valor p	Clearance de creatinina (mL/min)	Valor p
6 meses						
CIANCIO	TAC/SRL	48	1,3 ± 1,4	0,03	76,0 ± 27	0,03
	TAC/MMF	46	1,2 ± 1,3		85,0 ± 29	
GALLON	TAC/SRL	37			50,0****	0,001
	TAC/MMF	45			60,0****	
KUMAR (2005)	TAC/SRL	75	1,6	ns	51,0	ns
	TAC/MMF	75	1,9		68,0	
PROGRAF	TAC/SRL	185	1,77 ± 1,42	0,018	71,0 ± 27,4	0,05
	TAC/MMF	176	1,44 ± 0,45		76,9 ± 28,0	
RESTORE	TAC/SRL	250	133,9 ± 51,4*	ns	66,4 ± 1,4	ns
	TAC/MMF	266	137,2 ± 52,7*		65,2 ± 1,3	
TERRA	TAC/SRL 0,5mg	325	130,0***		51,7**	
	TAC/SRL 2,0g	325	132,6***	ns	49,5**	ns
	TAC/MMF	327	131,0***		52,5**	
12 meses						
CIANCIO	TAC/SRL	48	1,4 ± 1,3	0,02	73,0 ± 25	0,04
	TAC/MMF	43	1,2 ± 1,4		84,0 ± 39	
GALLON	TAC/SRL	37			50,0****	0,0001
	TAC/MMF	45			65,0****	
KUMAR (2005)	TAC/SRL	75	1,5		59,0	
	TAC/MMF	75	1,7		70,0	
PROGRAF	TAC/SRL	185	1,70 ± 0,90	0,03	54,3**	0,06
	TAC/MMF	176	1,50 ± 0,68		58,4**	
SAMPAIO	TAC/SRL	50	1,6 ± 0,50	0,007	63,4 ± 17,1	0,234
	TAC/MMF	50	1,4 ± 0,30		67,6 ± 16,4	
24 meses						
CIANCIO	TAC/SRL	46	1,54 ± 1,07	0,05	66,3 ± 3,7	0,04
	TAC/MMF	45	1,31 ± 1,06		75,4 ± 4,2	
GALLON	TAC/SRL	37			45,0****	0,01
	TAC/MMF	45			60,0****	
KUMAR (2005)	TAC/SRL	75	1,4	ns	45,0	ns
	TAC/MMF	75	1,7		65,0	
36 meses						
CIANCIO	TAC/SRL	41	1,39 ± 1,05	0,8	72,8 ± 4,3	0,1
	TAC/MMF	44	1,36 ± 1,06		72,1 ± 4,1	
GALLON	TAC/SRL	37			42,0****	0,01
	TAC/MMF	45			60,0****	
60 meses						

CIANCIO	TAC/SRL	30	1,47 ± 1,09	0,8	57,2 ± 4,4****	0,1
	TAC/MMF	26	1,33 ± 1,07		59,1 ± 4,1****	
KUMAR (2008)	TAC/SRL	41	1,9	0,19	50,0	ns
	TAC/MMF	44	2,0		50,0	
84 meses						
CIANCIO	TAC/SRL	27	1,38 ± 1,06	0,1	59,5 ± 4,2****	0,1
	TAC/MMF	18	1,15 ± 1,08		67,4 ± 6,2****	

* Média de creatinina sérica em µmol/L

** Mediana do clearance de creatinina

*** Mediana de creatinina sérica em µmol/L

**** Indice de filtração glomerular em mL/min/1,73m^2

No Estudo RESTORE não houve diferença nos resultados referentes ao clearance de creatinina entre os grupos. A média do clearance de creatinina no grupo tratado com TAC/SRL foi de 66,4±1,4 mL/min e no grupo tratado com TAC/MMF foi de 65,2±1,3 mL/min. Entretanto, a ocorrência de DGF foi observada em 20,1% dos participantes tratados com TAC/SRL e em 16,7% dos participantes tratados com TAC/MMF. Por outro lado, os níveis de creatinina sérica foram mais baixos nos participantes tratados com TAC/SRL que nos participantes tratados com TAC/MMF. A superioridade nos resultados foi ainda maior no subgrupo de participantes sem DGF tratados com TAC/SRL.

Kumar et al. (2005) não observaram diferenças significativas na ocorrência de DGF entre os grupos, mas 14 participantes tratados com TAC/MMF (18%) e 25 tratados com TAC/SRL (33%) necessitaram de diálise pós-transplante (p = 0,05). Também não foram observadas entre os grupos diferenças significativas nos níveis de creatinina sérica após os 6 meses de seguimento. Melhores resultados relativos ao clearance de creatinina médio foram observados para os participantes tratados com TAC/MMF, entretanto, não foi relatado se há diferença estatística significativa entre os grupos.

Cinco estudos relataram os resultados referentes à função do enxerto após 12 meses de tratamento. Destes, três estudos mostraram resultados favoráveis ao grupo tratado com TAC/MMF referente à função do enxerto e nenhum estudo mostrou resultado favorável ao grupo tratado com TAC/SRL.

No estudo CIANCIO, o grupo tratado com TAC/MMF apresentou níveis de creatinina sérica mais baixo que o grupo tratado com TAC/SRL, sendo esta diferença estatisticamente

significativa (p = 0,02) após 12 meses de tratamento. Diferença estatisticamente significativa também foi observada entre os grupos em relação ao clearance de creatinina médio, cujo resultado se mostrou melhor no grupo tratado com TAC/MMF (p = 0,04).

O estudo PROGRAF mostrou que a função renal após 12 meses foi significativamente melhor nos participantes em uso de TAC/MMF, cuja creatinina sérica média foi de 1,70 ± 0,90 mg/dL e no grupo tratado com TAC/SRL 1,50 ± 0,68 mg/dL (p = 0,03). Mais participantes no grupo tratado com TAC/SRL (20,4%) apresentaram creatinina sérica média acima de 2mg/dL comparados aos participantes do grupo tratado com TAC/MMF (11,0%, p = 0,02). As diferenças observadas entre os grupos em relação ao clearance de creatinina não eram estatisticamente significativas (p = 0,06).

Sampaio et al. (2008) também avaliaram a função do renal após 12 meses de tratamento. Melhores resultados relativos aos níveis de creatinina sérica foram observados no grupo tratado com TAC/MMF, onde a média foi de 1,4 ± 0,3 mg/dL se comparado ao grupo tratado com TAC/SRL, cujo valor foi de 1,6 ± 0,50 mg/dL (p = 0,007). Entretanto o clearance de creatinina médio foi mais elevado no grupo tratado com TAC/MMF (67,6 ± 16,4 mL/min) que no grupo tratado com TAC/SRL (63,4 ± 17,1 mL/min), entretanto estas diferenças não são estatisticamente significativas (p = 0,233).

No estudo realizado por Kumar et al. (2005) observaram que os níveis de creatinina sérica após 12 meses de tratamento eram mais altos no grupo de participantes tratados com TAC/SRL que no grupo trado com TAC/MMF e aos 24 meses, os níveis médios de creatinina sérica dos participantes tratados com TAC/MMF eram mais altos, mas não foi relatado se essas diferenças eram estatisticamente significativas. O clearance de creatinina médio foi mais elevado no grupo tratado com TAC/SRL que no grupo tratado com TAC/MMF tanto aos 12 meses quanto aos 24 meses de tratamento, entretanto não foi relatado se essas diferenças são estatisticamente significativas.

Em outro estudo realizado por Kumar et al. (2008) mostraram que os níveis médios de creatinina sérica após 12 meses e 24 meses de tratamento não eram diferentes entre os grupos comparados, assim como o clearance de creatinina.

Contrariamente, no estudo CIANCIO foi observada diferença significativa na função do enxerto entre os grupos. Os resultados da creatinina sérica média dos participantes de pesquisa tratados com TAC/MMF foram melhores que dos participantes tratados com TAC/SRL (p = 0,05) após 24 meses de tratamento. Entretanto após 36, 60 e 84 meses de tratamento, as diferenças observadas não eram significativas (p = 0,81; p = 0,19 e p = 0,10, respectivamente). Também não foram observadas diferenças significativas nos resultados referentes ao clearance de creatinina após 24, 36, 60 e 84 meses de acompanhamento (p = 0,10; p = 0,12 e p = 0,16, respectivamente).

Gallon et al. (2006) avaliaram a função do enxerto por meio do índice de filtração glomerular (GFR) após 6, 12, 24 e 36 meses de tratamento. Em todos os períodos, melhores resultados foram observados nos participantes tratados com TAC/MMF, onde o índice de filtração glomerular desses se mostrou mais elevado que dos participantes tratados com TAC/SRL, sendo essas diferenças estatisticamente significativas em todos os períodos.

5.1.4.1.1: Metanálises para a Função do Enxerto

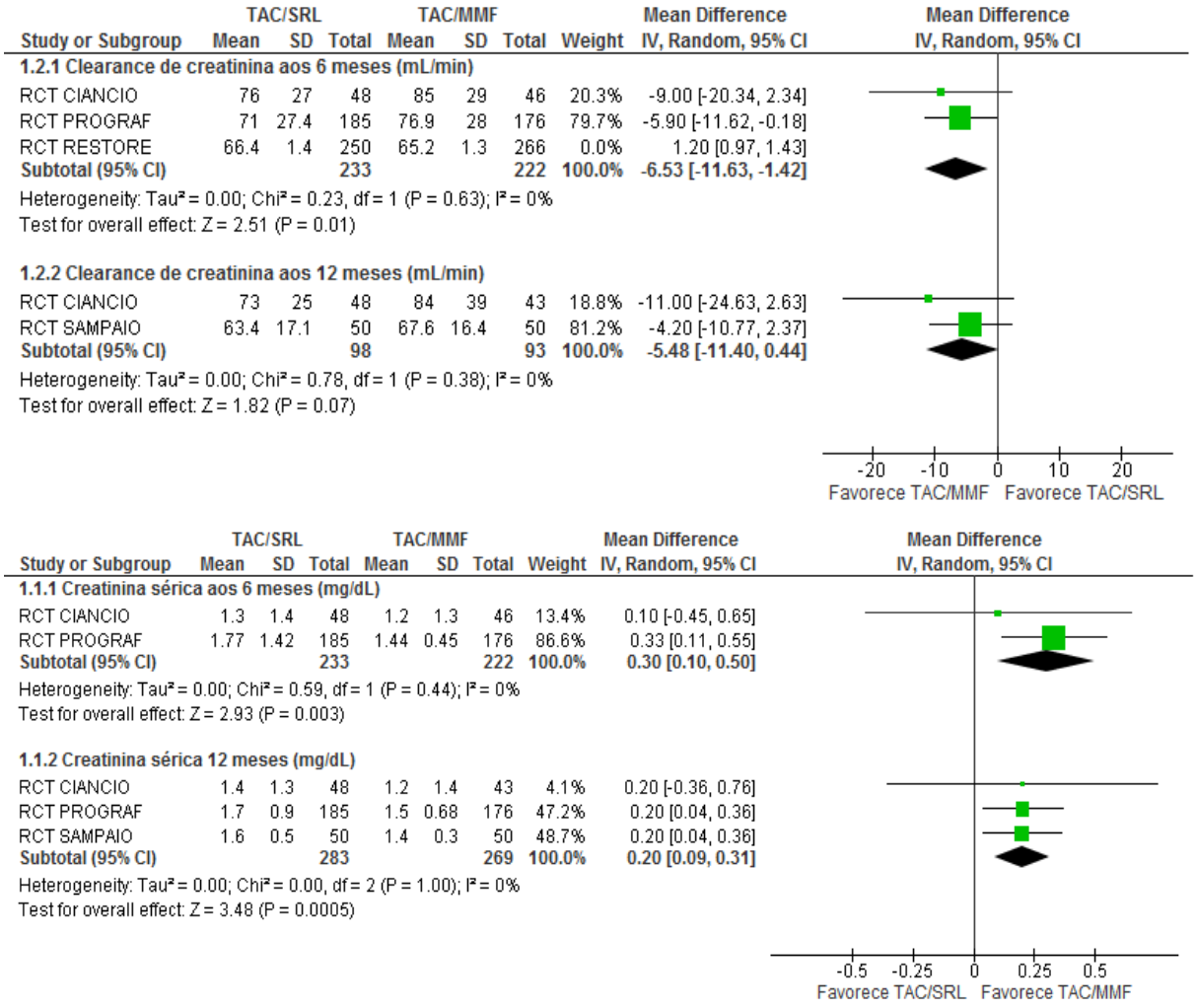
Nas metanálises que avaliaram os níveis de creatinina sérica foram incluídos 455 participantes para estudos com seis meses de acompanhamento e 552 indivíduos para estudos com 12 meses. Os estudos incluídos apresentaram baixa heterogeneidade e foi comprovado que os participantes tratados com TAC/SRL possuem pior função do enxerto que os participantes tratados com TAC/MMF (RR = 0,30, I^2 = 0,0%, p = 0,003 e RR = 0,20, I^2 = 0,0%, p = 0,0005, respectivamente).

Na metanálise que avaliou o clearance de creatinina após 6 meses do transplante foram incluídos os estudos CIANCIO, PROGRAF e RESTORE que somaram 971 participantes. Os estudos apresentaram alta heterogeneidade (78,0%, p = 0,01) e não foi comprovado haver diferença na função do enxerto entre os grupos comparados. Para reduzir a heterogeneidade entre os estudos, foi excluído da combinação o estudo RESTORE. Assim, a heterogeneidade deixou de existir e os participantes tratados com TAC/MMF apresentaram melhor função do enxerto que os participantes tratados com TAC/SRL (RR = - 6,53, I^2 = 0,0%, p = 0,01).

Na metanálise realizada para avaliação do clearance de creatinina após 12 meses de acompanhamento, foram incluídos os estudos CIANCIO e realizado por Sampaio et al. (2008)

que juntos totalizaram 98 participantes. Não foi comprovado haver diferença na função do enxerto entre os grupos comparados (RR = - 5,48, I^2 = 0,0%, p = 0,07). Os resultados dos estudos incluídos nas metanálises são apresentados na Figura 3.

Figura 3. Resultados das metanálises para a função do enxerto



5.1.4.2: Rejeição Aguda

A incidência de rejeição aguda confirmada por biópsia após seis meses de tratamento foi relatada em seis estudos. Em nenhum estudo foi observada diferença estatisticamente significante entre os grupos tratados com TAC/SRL na dose de 0,5 mg comparado ao grupo tratado com TAC/MMF na dose de 1,0 g. Entretanto, quando este grupo foi comparado ao grupo tratado com TAC/SRL na dose de 2,0 mg, observou-se uma diferença estatisticamente significativa, conforme mostrado abaixo.

No estudo TERRA observou-se que a incidência de rejeição aguda nos participantes tratados com TAC/SRL na dose de 0,5 mg foi maior que a incidência nos participantes tratados com TAC/SRL na dose de na dose de 2,0 g ($p = 0,003$), conforme pode ser observado na tabela abaixo. Quando o grupo tratado com TAC/SRL na dose de 0,5 mg foi comparado ao grupo tratado com TAC/MMF na dose de 1,0 g observou-se que a incidência de rejeição aguda era menor neste grupo, entretanto as diferenças não eram estatisticamente significativas. Quando o grupo tratado com TAC/MMF na dose de 1,0 g foi comparado ao grupo tratado com TAC/SRL na dose de 2,0 g, observou-se que a incidência de rejeição aguda no grupo tratado com sirolimo foi significativamente menor ($p = 0,026$).

A incidência de rejeição aguda confirmada por biópsia nos participantes do estudo RESTORE após seis meses de tratamento foi menor no grupo tratado com TAC/MMF (12,3%) em comparação ao grupo tratado com TAC/SRL (15,1%), entretanto essa diferença não é estatisticamente significativa.

No estudo PROGRAF a incidência de rejeição aguda confirmada por biópsia nos participantes do grupo tratado com TAC/MMF na dose de 2,0 g foi de 11,4% e no grupo tratado com TAC/SRL na dose de 2,0 mg foi de 13,0%, sendo que essas diferenças são estatisticamente não significativas ($p = 0,64$).

No estudo CIANCIO, após 6 meses de tratamento não houve diferença na incidência de rejeição aguda entre o grupo tratado com TAC/MMF (2,0%) e o grupo tratado com TAC/SRL (2,0%).

No estudo realizado por Kumar et al. (2005) os participantes tratados por 6 meses com TAC/MMF na dose de 2,0 g apresentaram incidência mais alta de rejeição aguda (8,0%) que o grupo tratado com TAC/SRL na dose de 2,0 mg (6,0%), entretanto esta diferença não estatisticamente significativa (p = 0,7).

No estudo realizado por Gelens et al. (2006) foi observada pequena diferença na incidência de rejeição aguda entre os grupos comparados após 6 meses de acompanhamento. A incidência foi mais alta no grupo tratado com TAC/MMF (28,0%) que no grupo tratado com TAC/SRL (17,0%), entretanto essa diferença não é estatisticamente significativa.

Após 12 meses de tratamento, no primeiro estudo realizado por Kumar at al. (2005) foi observada menor incidência de rejeição aguda no grupo tratado com TAC/SRL (4,0%) comparado ao grupo tratado com TAC/MMF (15,0%, p = 0,02). Resultados semelhantes foram observados no outro estudo realizado por Kumar at al. (2005), cuja incidência de rejeição aguda no grupo tratado com TAC/SRL foi igual a 4,0% e no grupo tratado com TAC/MMF igual a 14,0% (p = 0,05).

Sampaio et al. (2008) também avaliaram a ocorrência de rejeição aguda após 12 meses de tratamento, entretanto não comprovou haver diferença na incidência de rejeição aguda entre os grupos tratados. Da mesma forma, não foi observada diferença entre os grupos comparados no estudo CIANCIO.

A rejeição aguda confirmada por biópsia pós 24 meses de tratamento foi relatada em três estudos. Nos estudos realizados por Kumar at al. (2005; 2008) a incidência de rejeição aguda foi mais alta no grupo tratado com TAC/MMF que no grupo tratado com TAC/SRL, entretanto esta diferença não é estatisticamente significativa. No estudo CIANCIO foi observada maior incidência de rejeição aguda no grupo tratado com TAC/SRL (20,0%) quando comparado ao grupo tratado com TAC/MMF (8,0%).

Três estudos avaliaram a rejeição aguda confirmada por biópsia pós 36 meses de tratamento. No estudo CIANCIO, o grupo tratado com TAC/SRL apresentou maior incidência de rejeição aguda (26,0%) quando comparado ao grupo tratado com TAC/MMF (10,0%, p = 0,05).

No estudo realizado por Kumar et al. (2008), a incidência de rejeição aguda no grupo tratado com TAC/SRL foi de 2,0% e no grupo tratado com TAC/MMF foi de 4,0%, entretanto esta diferença não é estatisticamente significante.

Da mesma forma, Gallon et al. (2006) relataram não haver diferenças significativas na incidência de rejeições agudas aos 36 meses, ocorrendo em 17,7% dos participantes tratados com TAC/MMF e 29,7% dos participantes tratados com TAC/SRL (p = 0,310).

Dois estudos avaliaram a incidência de rejeição aguda após 48 meses de tratamento. No estudo CIANCIO a incidência foi mais baixa no grupo tratado com TAC/MMF (10,0%) em comparação ao grupo tratado com TAC/SRL (27,0%), entretanto essa diferença não é estaticamente significativa. No estudo realizado por Kumar at al. (2008) não houve diferença na incidência (4,0%) entre os grupos comparados.

A rejeição aguda confirmada por biópsia após 60 meses de tratamento foi relatada em dois estudos. No estudo CIANCIO foi observado que a incidência foi maior no grupo tratado com TAC/SRL (27,0%) quando comparado ao grupo tratado com TAC/MMF (14%), entretanto essa diferença não é estaticamente significativa. No estudo realizado por Kumar at al. (2008) não houve diferença na incidência (2,0%) entre os grupos comparados.

A rejeição aguda após 96 meses de acompanhamento foi relata no estudo CIANCIO. A rejeição aguda no grupo tratado com TAC/SRL foi igual a 34,0 ± 7,0% e no grupo tratado com TAC/MMF igual a 14,0 ± 5,0%. Os resultados referentes à incidência de rejeição aguda por tempo de seguimento dos estudos são mostrados na tabela 4.

5.1.4.2.1: Metanálises para a Rejeição Aguda

Os resultados referentes à rejeição aguda comprovada por biópsia foram avaliados por meio de metanálise para todos os tempos de seguimentos relatados nos estudos com exceção do tempo de seguimento de 96 meses, pois os resultados foram relatados em apenas um estudo.

Na metanálise referente à rejeição aguda ocorrida após 6 meses de acompanhamento foram incluídos seis estudos onde foram avaliados 1933 participantes. Os estudos incluídos apresentaram baixa heterogeneidade, mas o resultado da metanálise mostrou não haver

diferença estatisticamente significante na incidência de rejeição aguda entre os participantes tratados com TAC/SRL e TAC/MMF (RR = 0,92, I^2 = 12,0%, p = 0,50).

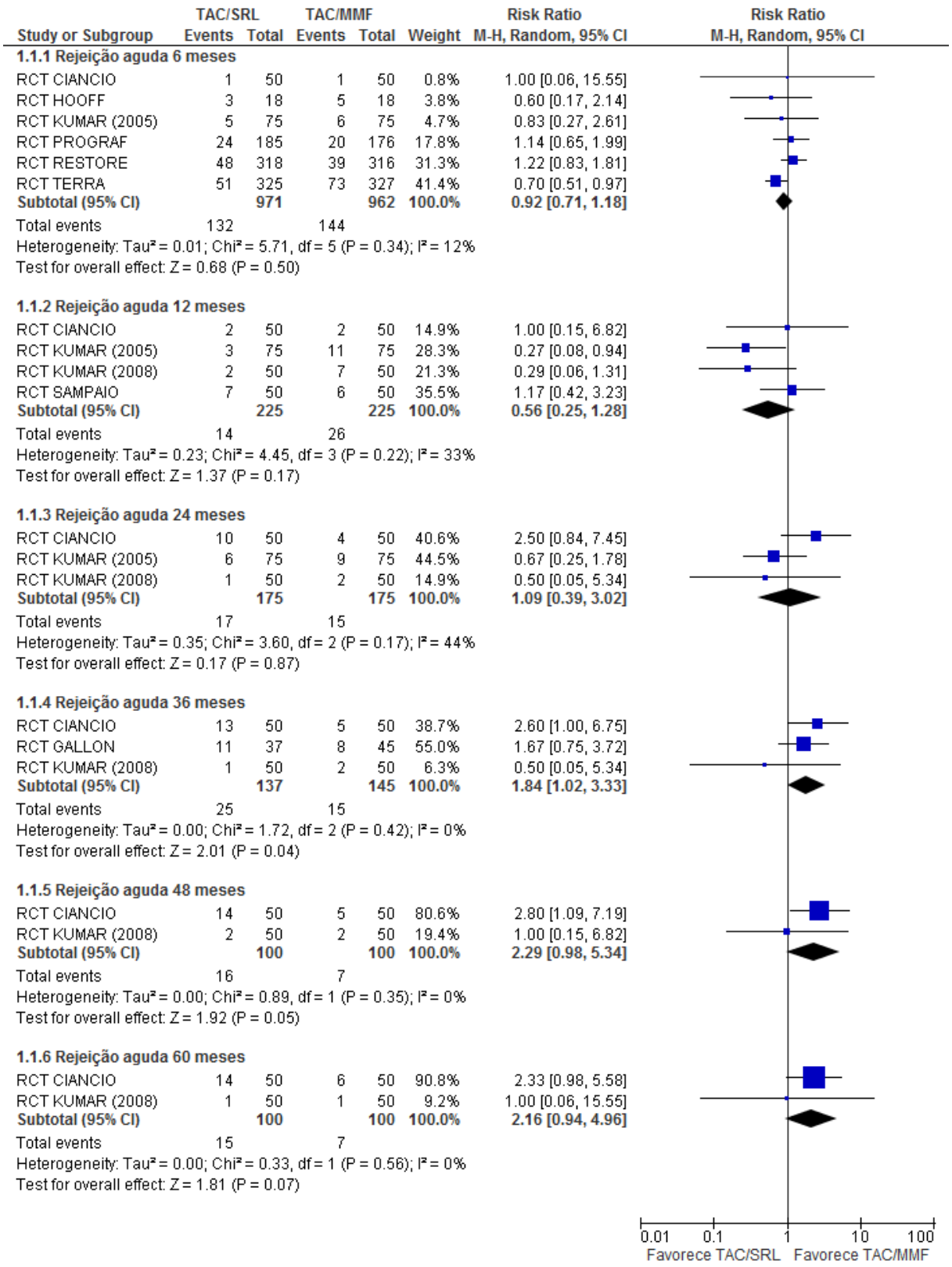
Na metanálise realizada para o tempo de seguimento de 12 meses foram incluídos quatro estudos onde participaram 450 indivíduos. A heterogeneidade entre os estudos foi considerada baixa e foi comprovado não haver diferença estatisticamente significante na incidência de rejeição aguda entre os grupos comparados (RR = 0,56, I^2 = 33,0%, p = 0,17).

Os três estudos incluídos na metanálise realizada para o tempo de seguimento de 24 meses, com 350 indivíduos, apresentaram alta heterogeneidade, mas a diferença na incidência de rejeição aguda entre os grupos tratados com TAC/SRL e TAC/MMF não se mostrou ser estatisticamente significante (RR = 1,09, I^2 = 44,0%, p = 0,87).

A metanálise referente à rejeição aguda ocorrida após 36 meses de acompanhamento foi realizada com três estudos sem heterogeneidade entre si onde foram avaliados 282 participantes. Na metanálise realizada para 48 meses de acompanhamento foram incluídos dois estudos, com participação de 200 indivíduos. Os resultados das metanálises mostraram que os participantes tratados com TAC/SRL apresentam maior risco de sofrerem rejeição aguda (RR = 1,84, I^2 =0,0%, p = 0,04 e RR = 2,29, I^2 =0,0%, p = 0,05, respectivamente).

Na metanálise realizada para 60 meses de acompanhamento foram incluídos dois estudos, onde participaram 200 indivíduos. Não houve heterogeneidade entre os estudos e foi comprovado não haver diferença estatisticamente significante na incidência de rejeição aguda entre os participantes dos grupos comparados (RR = 2,16, I^2 =0,0%, p = 0,07). Os Resultados das metanálises para o desfecho rejeição aguda comprovada por biópsia são mostrados na figura 4.

Figura 4. Resultados das metanálises para a rejeição aguda



5.1.4.3: Sobrevida do Participante

Seis estudos avaliaram a sobrevida do participante após seis meses de tratamento, entretanto, não foram observadas diferenças significativas nos resultados entre os grupos comparados, conforme mostrado nos estudos abaixo.

No estudo CIANCIO, a taxa de sobrevida dos participantes tratados com TAC/SRL foi igual a 96,0% e no grupo tratado com TAC/MMF igual a 98,0%, entretanto, essas diferenças não são estatisticamente significativas.

No estudo PROGRAF a taxa de sobrevida no grupo tratado com TAC/SRL foi igual a 97,3% e no grupo tratado com TAC/MMF igual a 97,7% (p = 0,53). No estudo TERRA a taxa de sobrevida no grupo tratado com TAC/SRL na dose de na dose de 2,0 g foi de 98,1% e 97,8% no grupo tratado com TAC/SRL na dose de 0,5 mg. No grupo tratado com TAC/MMF a taxa de sobrevida foi igual a 97,9%. No estudo RESTORE a sobrevida dos participantes foi semelhante entre os grupos comparados, sendo igual a 99,0% no grupo tratado com TAC/SRL e 99,1% no grupo tratado TAC/MMF.

No estudo realizado por Gelens et al. (2006) não foram observadas diferenças significativas entre os grupos comparados, sendo a sobrevida dos participantes do grupo tratado com TAC/SRL igual a 94,0% e no grupo tratado com TAC/MMF igual a 100,0%.

No estudo realizado por Kumar et al. (2005), a sobrevida do participante no grupo tratado com TAC/SRL foi igual a 100,0% e no grupo tratado com TAC/MMF igual a 96,0%, entretanto esta diferença não é estatisticamente significante.

Resultados referentes à sobrevida dos participantes após 12 meses de tratamento são apresentados em cinco estudos. As taxas de sobrevida foram elevadas em todos os estudos, variando entre 95,7% a 98,0% nos grupos tratados com TAC/SRL e 92,0% a 97,2% nos grupos tratados com TAC/MMF.

No estudo CIANCIO não foi observada diferença estatisticamente significante na sobrevida dos participantes do grupo tratado com TAC/SRL (96,0%) e do grupo tratado com TAC/MMF (92,0%, p = 0,36).

Kumar et al. (2005) relataram que a taxa sobrevida dos participantes do grupo tratado com TAC/SRL foi igual a 97,0% e 95,0% no grupo tratado com TAC/MMF, entretanto, essa diferença não é estatisticamente significativa. Valores muito próximos foram observados no outro estudo realizado por Kumar et al. (2008), onde a sobrevida do participante no grupo tratado com TAC/SRL foi igual a 96,0% e 94,0% no grupo tratado com TAC/MMF.

No estudo realizado por Sampaio et al. (2008), a sobrevida dos participantes tratados com TAC/SRL foi igual 98,0% e 94,0% no grupo tratado com TAC/MMF (p = 0,308).

Não houve diferença estatística entre os participantes do estudo PROGRAF, sendo a sobrevida dos participantes tratados com TAC/SRL igual a 95,7% e dos participantes tratados com TAC/MMF igual a 97,2% (p = 0,45).

A sobrevida dos participantes após 24 meses de acompanhamento foram relatadas nos estudos realizados por Kumar et al. (2005; 2008). No primeiro estudo, a sobrevida do participante foi igual a 97,0% no grupo tratado com TAC/SRL e 95,0% no grupo tratado com TAC/MMF e no segundo estudo igual a 96,0% no grupo tratado com TAC/SRL e 94,0% no grupo tratado com TAC/MMF.

A sobrevida dos participantes após 36 meses foi relatada em três estudos, variando entre 88,0% a 98,0% no grupo tratado com TAC/SRL e 90,0% a 100,0% no grupo tratado com TAC/MMF. No estudo CIANCIO a sobrevida dos participantes tratados com TAC/SRL (92,0%) foi maior que no grupo tratado com TAC/MMF (90,0%), entretanto essas diferenças não são significativas (p = 0,51). Da mesma forma, Gallon et al. (2006) observaram que não havia diferenças estatisticamente significantes entre os grupos comparados no estudo, sendo a sobrevida dos participantes tratados com TAC/SRL igual a 98,0% e 100,0% dos tratados com TAC/MMF (p = 0,43). No estudo realizado por Kumar et al. (2008), maior sobrevida foi observada no grupo tratado com TAC/MMF (90,0%) comparado ao grupo tratado com TAC/SRL (88,0%).

Apenas Kumar et al. (2008) relataram a sobrevida dos participantes após 48 meses de acompanhamento, sendo igual em ambos grupos comparados (86,0%). Kumar et al. (2008) também relataram a sobrevida dos participantes após 60 meses de acompanhamento. A

sobrevida dos participantes tratados com TAC/SRL (82,0%) foi menor que dos participantes do grupo tratado com TAC/MMF (84,0%), entretanto essas diferenças não são significativas (p = 0,9).

A sobrevida dos participantes após 96 meses de acompanhamento foi relata no estudo CIANCIO, sendo igual a 34,0 ± 7,0% no grupo tratado com TAC/SRL e 15,0 ± 5,0% no grupo tratado com TAC/MMF. Os resultados dos os estudos supracitados são apresentados na tabela 4.

5.1.4.3.1: Metanálises para a Sobrevida do Participante

Os estudos incluídos nas metanálises de sobrevida do participante para os tempos de seguimento de 6, 12, 24 e 36 meses são mostrados na figura 4. As metanálises foram realizadas por tempo de seguimento, sendo excluídos os estudos com tempo seguimento de 48, 60 e 96 meses, pois os resultados foram relatados em apenas um estudo para cada período.

Na metanálise referente sobrevida do participante para 6 meses de acompanhamento foram incluídos seis estudos onde foram avaliados 1933 participantes. Os estudos incluídos apresentaram baixa heterogeneidade, mas o resultado da metanálise mostrou não haver diferença estatisticamente significante na sobrevida dos participantes tratados com TAC/SRL e TAC/MMF (RR = 1,00, I^2 = 0,0%, p = 0,82).

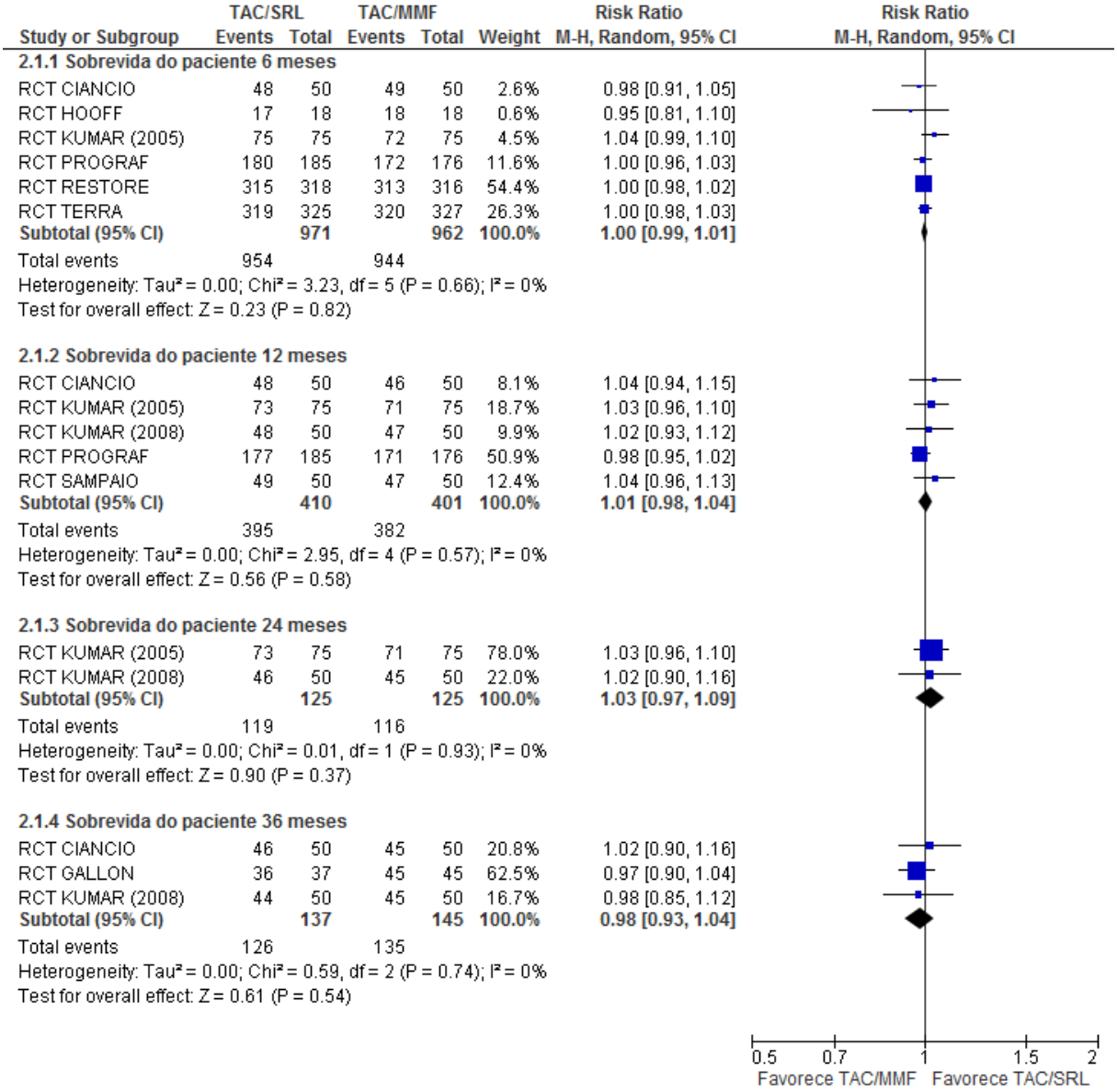
Na metanálise realizada para o tempo de seguimento de 12 meses foram incluídos cinco estudos onde participaram 811 indivíduos. Os estudos não apresentaram heterogeneidade e não houve diferença estatisticamente significante na sobrevida dos participantes entre os grupos comparados (RR = 1,01, I^2 = 0,0%, p = 0,58).

A metanálise referente à sobrevidas do participante acompanhados por 24 meses foi realizada com dois estudos sem heterogeneidade entre si, sendo avaliados 250 indivíduos. Não foi observada diferença estatisticamente significante na sobrevida dos participantes tratados com TAC/SRL e TAC/MMF (RR = 1,03, I^2 =0,0%, p = 0,37).

Na metanálise realizada para 36 meses de acompanhamento foram incluídos três estudos, onde participaram 282 indivíduos. Os estudos não apresentaram heterogeneidade entre si

também foi comprovado não haver diferença estatisticamente significante na sobrevida dos participantes comparados (RR = 0,98, I^2 =0,0%, p = 0,54). Os estudos incluídos nas metanálises referente à sobrevida do participante são mostrados na figura 5.

Figura 5. Resultados das metanálises para a sobrevida do participante



5.1.4.4: Sobrevida do Enxerto

A sobrevida do enxerto em um período de seis meses de acompanhamento é relatada em seis estudos, variando entre 83,3% a 100,0% nos grupos tratados com TAC/SRL e 83,3% a 96,0% nos grupos tratados com TAC/MMF. Entretanto, em nenhum dos estudos foi observada diferença estatística entre os grupos comparados.

No estudo CIANCIO, a sobrevida do enxerto do grupo tratado com TAC/SRL foi igual a do grupo tratado com TAC/MMF (96,0%). No estudo realizado por Gelens et al. (2006) também não foram observadas diferenças na sobrevida do enxerto dos participantes de ambos grupos (83,3%).

No estudo PROGRAF a sobrevida do enxerto no grupo tratado com TAC/SRL foi igual a 93,0% e 95,5% no grupo tratado com TAC/MMF (p = 0,53). No estudo TERRA a sobrevida do enxerto foi semelhante entre os grupos comparados, sendo igual a 92,6% no grupo tratado com TAC/SRL na dose de 0,5 mg, 91,0% no grupo tratado com TAC/SRL na dose de 2,0 g e 92,4% no grupo tratado TAC/MMF. A perda do enxerto foi mais frequente nos participantes tratados com doses mais altas de Sirolimo. A perda do enxerto ocorreu em 4,9% dos participantes tratados com TAC/SRL na dose de 2,0 mg, em 3,3% dos participantes tratados com TAC/SRL na dose de 0,5 mg e em 3,3% dos participantes tratados com TAC/MMF na dose de 1,0 g.

No estudo RESTORE a sobrevida do enxerto foi semelhante entre os grupos comparados, sendo igual a 92,7% no grupo tratado com TAC/SRL e 93,3% no grupo tratado TAC/MMF.

No estudo realizado por Kumar et al. (2008), maior sobrevida do enxerto foi observada no grupo tratado com TAC/SRL (100,0%) comparado ao grupo tratado com TAC/MMF (94,0%).

A sobrevida do enxerto após 12 meses de acompanhamento é relatada em quatro estudos, variando entre 90,8% a 98,0% nos grupos tratados com TAC/SRL e 90,0% a 94,3% nos grupos tratados com TAC/MMF. Em nenhum estudo foi observada diferença estatisticamente significativa.

No estudo CIANCIO foi relatado que a sobrevida do enxerto dos grupos tratados com TAC/SRL e TAC/MMF foi respectivamente 96,0% e 90,0%, (p = 0,51). Kumar et al. (2005) encontraram valores muitos próximos entre os grupos comparados, sendo a sobrevida do enxerto no grupo tratado com TAC/SRL igual a 94,0% e no grupo tratado com TAC/MMF igual a 93,0%. A significância estatística não foi mencionada.

Sampaio et al. (2008) relataram que a sobrevida do enxerto no grupo tratado com TAC/SRL foi de 98,0% e no grupo tratado com TAC/MMF 92,0% (p = 0,168). No estudo PROGRAF (GONWA et al., 2003; MENDEZ et al., 2005) foi relatado que a sobrevida do enxerto é menor no grupo tratado com TAC/SRL 90,8% que no grupo tratado com TAC/MMF (94,3%, p = 0,22).

A sobrevida do enxerto após 24 meses de seguimento foi relatada no estudo realizado por Kumar et al. (2005) e no estudo CIANCIO. No estudo realizado por Kumar et al. (2005), a taxa de sobrevida do enxerto foi igual a 90,0% para ambos os grupos e no estudo CIANCIO foi igual a 92,0% no grupo tratado com TAC/SRL e 90,0% no grupo tratado com TAC/MMF.

A sobrevida do enxerto após 36 anos foi relatada em apenas dois estudos. No estudo realizado por Gallon et al. (2006) a sobrevida do enxerto foi melhor no grupo tratado com TAC/MMF com diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, sendo a sobrevida do enxerto no grupo tratado com TAC/MMF igual a 98,0% e no grupo tratado com TAC/SRL igual a 84,0% (p = 0,04). No estudo CIANCIO também foram observados melhores resultados no grupo tratado com TAC/MMF, cuja sobrevida do enxerto foi igual a 88,0% e no grupo tratado com TAC/SRL igual a 82,0%, entretanto sem diferenças significativas entre os grupos (p = 0,68).

A sobrevida do enxerto após 60 meses foi relatada em dois estudos, sem diferenças estatisticamente significante entre os grupos comparados. Kumar et al. (2008) relataram que a sobrevida do enxerto no grupo tratado com TAC/SRL foi igual a 64,0% e no grupo tratado com TAC/MMF igual a 62,0% (p = 0,90) e no estudo CIANCIO foi relatado que a sobrevida do enxerto no grupo tratado com TAC/SRL foi igual a 70,0 ± 6% e no grupo tratado com TAC/MMF 71,0 ± 7% (p = 0,17).

No estudo CIANCIO também foi relatada a sobrevida do enxerto após 96 meses de acompanhamento, sendo a sobrevida do enxerto no grupo tratado com TAC/SRL igual a 55,0 ± 7% no grupo tratado com TAC/SRL e 66,0 ± 7% (p = 0,17). Os resultados de todos os estudos analisados são mostrados na tabela 4.

5.1.4.4.1: Metanálises para a Sobrevida do Enxerto

Os resultados referentes à sobrevida do enxerto foram avaliados por meio de metanálise para todos os tempos de seguimentos relatados nos estudos com exceção para o tempo de seguimento de 96 meses onde foi incluído um único estudo.

Diferença estatisticamente significante na sobrevida do enxerto foi comprovada apenas para a metanálise realizada com dois estudos que acompanharam 160 participantes por 36 meses (Figura 6). O resultado da metanálise mostrou que os participantes tratados com TAC/MMF apresentaram maior sobrevida do enxerto quando comparados aos participantes tratados com TAC/SRL (RR = 0,89, I^2 =0,0%, p = 0,04).

Figura 6. Resultados das metanálises para a sobrevida do enxerto

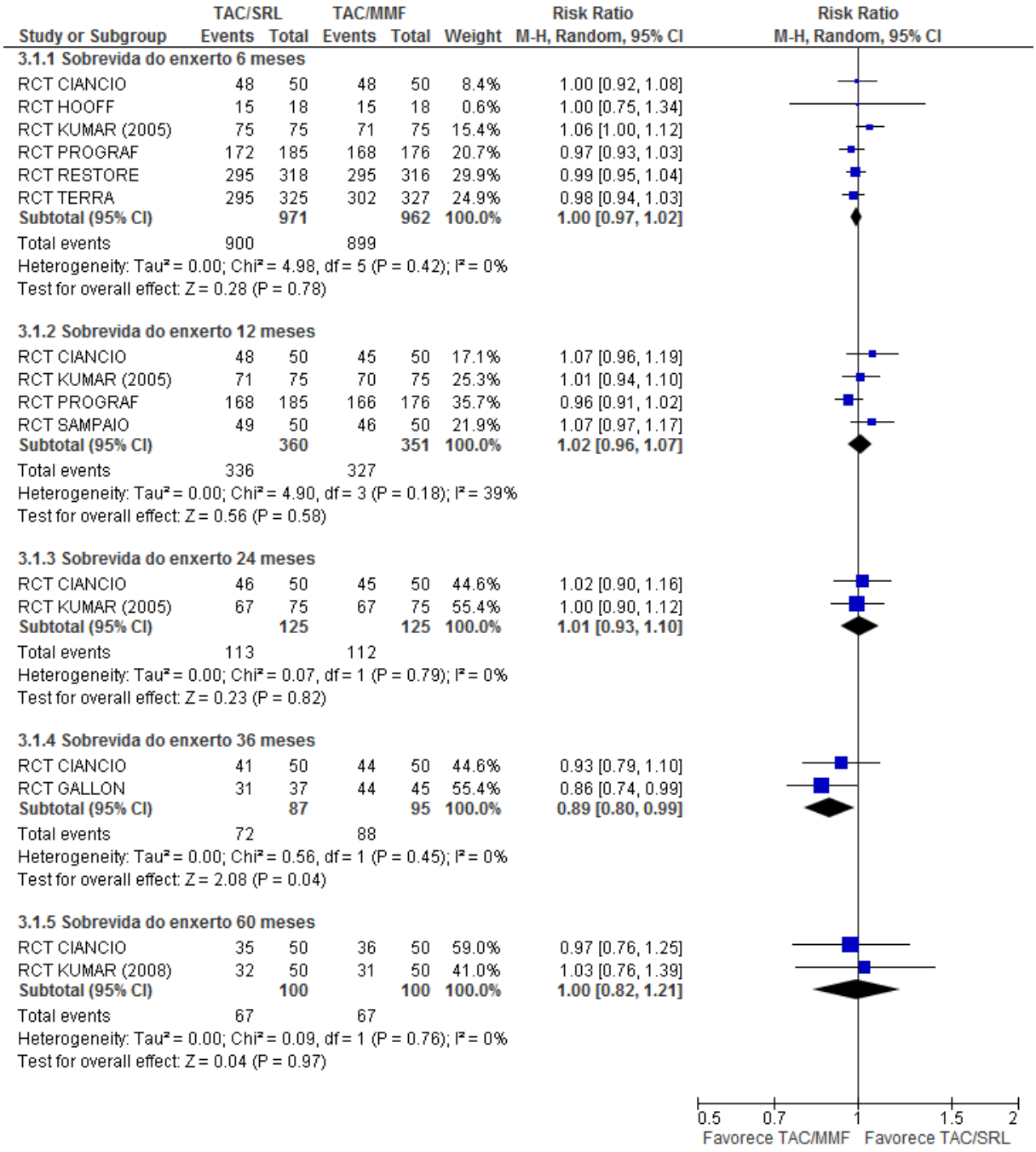


Tabela 4: Resultados dos desfechos de eficácia por tempo de seguimento

Estudo	Comparação	N	Rejeição aguda (%)	Valor p	N	Sobrevida do paciente (%)	Valor p	N	Sobrevida do enxerto (%)	Valor p
6 meses										
CIANCIO	TAC/SRL	1	2,0	ns	48	96,0	ns	48	96,0	ns
	TAC/MMF	1	2,0		49	98,0		48	96,0	
GELENS	TAC/SRL	3	17,0	ns	17	94,0	ns	15	83,3	ns
	TAC/MMF	5	28,0		18	100,0		15	83.3	
KUMAR (2005)	TAC/SRL	5	6,0	ns	75	100,0	ns	75	100,0	ns
	TAC/MMF	6	8,0		75	100,0		71	94,0	
PROGRAF	TAC/SRL	24	13,0	ns	180	97,3	ns	172	93,0	ns
	TAC/MMF	20	11,4		172	97,7		168	95,5	
RESTORE	TAC/SRL	48	15,1	ns	315	99,0	ns	295	92,7	ns
	TAC/MMF	39	12,3		313	99,1		295	93,3	
TERRA	TAC/SRL 0,5mg	82	25,2	0,003	318	97,8		301	92,6	
	TAC/SRL 2,0g	51	15,7	0,026	319	98,1	ns	295	91,0	ns
	TAC/MMF	73	22,3		320	97,9		302	92,4	
12 meses										
CIANCIO	TAC/SRL	4	2,0	ns	48	96,0	ns	48	96,0	ns
	TAC/MMF	4	2,0		46	92,0		45	90,0	
KUMAR (2005)	TAC/SRL	3	4,0	0,02	75	100,0	ns	75	100,0	ns
	TAC/MMF	11	15,0		72	96,0		71	94,0	
KUMAR (2008)	TAC/SRL	2	4,0	0,05	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	TAC/MMF	7	14,0			NR		NR	NR	
PROGRAF	TAC/SRL	NR	NR	NR	177	95,7	ns	168	90,8	ns
	TAC/MMF	NR	NR		171	97,2		166	94,3	
SAMPAIO	TAC/SRL	7	14,0	ns	49	98,0	ns	49	98,0	ns
	TAC/MMF	6	12,0		47	94,0		46	92,0	
24 meses										
CIANCIO	TAC/SRL	10	20,0	ns	NR	NR	NR	46	92,0	ns
	TAC/MMF	4	8,0		NR	NR		45	90,0	
KUMAR (2005)	TAC/SRL	6	8,0	ns	73	97,0	ns	67	90,0	ns
	TAC/MMF	9	12,0		71	95,0		67	90,0	
KUMAR (2008)	TAC/SRL	1	2,0	ns	46	92,0	ns	NR	NR	NR
	TAC/MMF	2	4,0		45	90,0		NR	NR	
36 meses										
CIANCIO	TAC/SRL	13	26,0	ns	46	92,0	ns	41	82,0	ns
	TAC/MMF	5	10,0		45	90,0		44	88,0	
GALLON	TAC/SRL	11	29,7	ns	36	98,0	ns	31	84,0	0,04
	TAC/MMF	8	17,7		45	100,0		44	98,0	
KUMAR (2008)	TAC/SRL	1	2,0	ns	44	88,0	NR	NR	NR	NR
	TAC/MMF	2	4,0		45	90,0		NR	NR	
48 meses										

CIANCIO	TAC/SRL	14	27,0	ns	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	TAC/MMF	5	10,0		NR	NR		NR	NR	
KUMAR (2008)	TAC/SRL	2	4,0	ns	43	86,0	ns	NR	NR	NR
	TAC/MMF	2	4,0		43	86,0		NR	NR	
60 meses										
CIANCIO	TAC/SRL	14	27,0	ns	NR	NR	NR	35	70,0	ns
	TAC/MMF	6	14,0		NR	NR		36	71,0	
KUMAR (2008)	TAC/SRL	1	2,0	ns	41	82,0	ns	32	64,0	ns
	TAC/MMF	1	2,0		42	84,0		31	62,0	
96 meses										
CIANCIO	TAC/SRL	15	34,0	0,09	17	34,0	ns	28	55,0	ns
	TAC/MMF	6	14,0		7	15,0		33	66,0	

TAC: Tacrolimo; SRL: Sirolimo; MMF: Micofenolato mofetil, NR: Não relatado, ns: não significativo

5.1.4.5: Eventos Adversos

O estudo realizado por Gelens et al. (2006) e os estudos TERRA, RESTORE, PROGRAF relatam a ocorrência de eventos adversos em participantes acompanhados por um período de seis meses.

No estudo realizado por Gelens et al. (2006) foi relatada a ocorrência de infecção por citomegalovirus em um participante tratado com TAC/SRL (6,0%), pancitopenia e diarreia em dois participantes tratados com TAC/MMF (11%).

No estudo TERRA mais eventos adversos foram relatados no grupo de participantes tratados com TAC/SRL (94,8) na dose de 2,0 g quando comparado ao grupo tratado com TAC/MMF (91,7%). No grupo tratado com TAC/SRL na dose de 0,5 mg foi relatada ocorrência de eventos adversos em 90,8% dos participantes. Dislipidemias, hipertensão, linfoceles (cisto linfático), diabetes mellitus pós-transplante e outras e desordens relacionadas ao metabolismo da glicose ocorreram mais frequentemente nos participantes tratados com TAC/SRL 2,0 g quando comparado ao grupo tratado com TAC/MMF ($p < 0,05$). Leucopenia e diarreia ocorreram com frequência significativamente maior nos participantes tratados com TAC/MMF ($p < 0,05$). Os participantes tratados com TAC/SRL na dose de 2,0 g e 0,5 mg apresentaram níveis de colesterol total mais elevados que os participantes tratados com TAC/MMF. Hipercolesterolemia foi relatada por 13,2% dos participantes tratados com TAC/SRL na dose de 2,0 g, por 5,8% dos participantes tratados com TAC/SRL na dose de 0,5

mg e 5,5% dos participantes tratados com TAC/MMF. A ocorrência de cicatrização anormal de feridas foi similar entre os grupos comparados. Proteinúria ocorreu em 4,9% dos participantes tratados com TAC/SRL na dose de 0,5 mg, 6,5% dos participantes tratados com TAC/SRL na dose de 2,0 g e 4,3% dos participantes tratados com TAC/MMF (p = 0,452). Infecções foram relatadas com mais frequência no grupo tratado com TAC/MMF (48,9%).

No estudo RESTORE a ocorrência de eventos adversos foi relatada em aproximadamente 93,0% dos participantes de cada grupo. Hipercolesterolemia e edema periférico ocorreram mais frequentemente nos participantes tratados com TAC/SRL (p < 0,05). Hipercalemia, infecções por citomegalovirus, faringite, leucopenia e diarreia ocorreram mais frequentemente nos participantes tratados com TAC/MMF. Dois participantes de cada grupo foram diagnosticados com carcinoma. Não foram observadas diferenças significativas nos níveis de colesterol dos participantes entre o início e o fim do estudo. A incidência de hipertensão arterial foi semelhante entre os grupos comparados e a incidência de diabetes mellitus pós-transplante foi menor no grupo tratado com TAC/SRL (17,8%) que no grupo tratado com TAC/MMF (24,8%). A incidência de infecções virais foi significativamente mais elevada no grupo tratado com TAC/MMF (19,6%) que no grupo tratado com TAC/SRL (10,4%, p = 0,001).

No estudo PROGRAF a ocorrência de hipercolesterolemia foi significativamente mais prevalente no grupo tratado com TAC/SRL (56,5%), assim como trombocitopenia (4,9%) e anemia (4,3%) que no grupo tratado com TAC/MMF (37,4%, 4,9% e 0,6%, respectivamente). A incidência de hiperlipidemia foi significativamente maior no grupo em uso de TAC/SRL (89,0%) quando comparada ao grupo que fez uso de TAC/MMF (72,0%, p = 0.005). A incidência de diabetes mellitus pós-transplante foi igual a 7,7% no grupo tratado com TAC/MMF e 7,6% no grupo tratado com TAC/SRL (p = 0,97). A ocorrência de leucopenia foi significativamente mais elevada no grupo tratado com TAC/MMF (24,4%) que no grupo tratado com TAC/SRL (13,5%, p = 0,008). Os níveis de pressão arterial diastólica e sistólica foram mais baixos nos participantes tratados com TAC/MMF, entretanto diferenças estatisticamente significativas foram observadas apenas para a pressão diastólica. Não houve diferença entre os grupos na proporção de participantes que desenvolveram hipercalemia e hipomagnesemia. Não houve diferença na incidência de infecções bacterianas entre os grupos comparados. A proporção de participantes que desenvolveram citomegalovirus no grupo tratado com TAC/SRL foi de 3,8% e 5,1% no grupo que fez uso de TAC/MMF, entretanto,

estas diferenças não são estatisticamente significativas. Infecção por aspergilose não ocorreram nos participantes tratados com TAC/MMF, mas foi relatada por 1,1% dos participantes tratados com TAC/SRL. Nenhum participante foi diagnosticado com câncer no período de seis meses de seguimento. Após doze meses de seguimento, a incidência de diabetes mellitus pós-transplante foi aproximadamente 8,0% em ambos os grupos. Um participante tratado com TAC/MMF foi diagnosticado com câncer e dois participantes tratados com TAC/SRL.

Sampaio et al. (2008) relataram a ocorrência de eventos adversos em um período de 12 meses de seguimento. Os participantes em uso de TAC/MMF apresentaram níveis de pressão diastólica mais baixa. Neste grupo, 15,2% dos participantes foram tratados com medicamentos anti-hipertensivos e 22,4% no grupo tratado com TAC/SRL, entretanto, estas diferenças não são estatisticamente significativas (p = 0,436). As concentrações médias de colesterol total também foram mais baixas no grupo tratado com TAC/MMF, onde 15,2% dos participantes necessitaram fazer uso de algum medicamento hipocolesterolêmico. Já no grupo em uso do TAC/SRL 22,4% dos participantes necessitaram de algum medicamento para baixar o colesterol. A incidência de diabetes mellitus pós-transplante foi alta ocorrendo em 18,9% dos participantes de cada grupo. A incidência de infecções por citomegalovirus foi baixa em ambos os grupos (12%). A incidência de infecção pulmonar foi mais alta no grupo tratado com TAC/SRL (12,0%) que no grupo tratado com TAC/MMF (8,0%), entretanto, estas diferenças não são estatisticamente significativas (p = 0,741). Não existe diferença na incidência de infecções de feridas, linfoceles, fístulas urinárias e doenças cardiovasculares entre os grupos. Diarreia ocorreu apenas no grupo tratado com TAC/MMF (6,0%, p = 0,242). A ocorrência de carcinoma não foi observada no estudo realizado por Sampaio et al. (2008).

Kumar et al. (2005) relataram a ocorrência de eventos adversos em participantes acompanhados por 24 meses. Entre os participantes do estudo, 53 em uso de TAC/MMF e 48 em uso de TAC/SRL tinham alto risco para desenvolver diabetes mellitus pós-transplante. Entretanto, apenas dois participantes em cada grupo (4,0%) desenvolveram a doença. Os níveis de HDL e LDL não foram muito diferentes entre os grupos comparados, entretanto, os participantes que fizeram uso de TAC/SRL mantiveram níveis mais elevados de colesterol total e triglicérides (p = 0,08). Os participantes tratados com TAC/SRL apresentaram em média, níveis de colesterol total entre 180 mg/dL durante 12 e 24 meses de acompanhamento e níveis de triglicérides entre 230 mg/dL aos 12 meses e 260 mg/dL aos 24 meses. Já os

participantes tratados com TAC/MMF apresentaram níveis de colesterol total em torno de 150 mg/dL aos 12 meses e 170 mg/dL aos 24 meses e os níveis de triglicérides permaneceram em torno de 160 mg/dL aos 12 meses e 210mg/dL aos 24 meses. A incidência de cicatrização anormal de feridas foi semelhante entre os grupos, ocorrendo em 9,0% dos participantes tratados com TAC/SRL e em 8,0% dos participantes tratados com TAC/MMF. Infecções relacionadas às feridas ocorreram em 4,0% dos participantes no grupo em uso de TAC/MMF e em 2,6% dos participantes tratados com TAC/SRL. Linfoceles e incontinência urinária ocorreram em 2,6% e 4,0% dos participantes tratados com TAC/SRL e 1,3% e 2,6% dos participantes tratados com TAC/MMF.

Após 36 meses de seguimento, Gallon et al. (2006) relataram que a incidência de diabetes pós-transplante era semelhante entre os grupos tratados, ocorrendo em 3,0% dos participantes que fizeram uso de TAC/MMF e 5,0% dos participantes que fizeram uso de TAC/SRL. Hiperlipidemia foi relatada por 53,0% dos participantes tratados com TAC/SRL e 35,0% dos participantes em uso de TAC/MMF ($p = 0,0001$). A incidência de infecções por citomegalovirus foi baixa ocorrendo em 2,0% dos participantes tratados com TAC/SRL e 3,0% dos participantes tratados TAC/MMF, sem diferenças significativas entre os grupos. A ocorrência de pneumonia foi semelhante entre os grupos comparados, sendo igual a 2,0% em cada grupo. Anemia ocorreu em 16,0% dos participantes tratados com TAC/SRL e 17,0% dos participantes tratados TAC/MMF. Infecções do trato urinário foram mais frequentes no grupo tratado com TAC/MMF (11,0%) que no grupo tratado com TAC/SRL (5,0%). Leucopenia ocorreu mais frequentemente nos participantes tratados com TAC/MMF (13,0%) que nos participantes tratados com TAC/SRL (5,0%).

Após 60 meses de seguimento, Kumar et al. (2008) relataram que a incidência de diabetes pós-transplante era semelhante entre os grupos tratados, ocorrendo em 6,0% dos participantes do grupo tratado com TAC/MMF e 4,0% no grupo tratado com TAC/SRL. Infecções bacterianas graves foram observadas em 24,0% dos participantes tratados com TAC/SRL e 18,0% dos participantes em uso de TAC/MMF. Infecção por citomegalovirus ocorreu em um participante tratado com TAC/MMF. Refluxo gastroesofágico e diarreia grave foram observados em 10% e 8,0% dos participantes tratados com TAC/MMF, respectivamente. A incidência de cicatrização anormal de ferida foi semelhante entre os grupos, ocorrendo em 6,0% dos participantes de cada grupo. Em oito anos pós-transplante, a ocorrência de

carcinoma foi observada em dois participantes tratados com TAC/SRL e dez participantes tratados com TAC/MMF.

No estudo CIANCIO, as infecções com necessidade de hospitalização após doze meses de acompanhamento ocorreram em 24,0% dos participantes tratados com TAC/SRL e 20,0% dos participantes tratados com TAC/MMF. A incidência de pneumonia foi igual entre os grupos comparados, ocorrendo em 4,0% dos participantes. Infecções por citomegalovirus ocorreram apenas nos participantes tratados com TAC/MMF (4,0%). Linfoceles ocorreu mais frequentemente no grupo tratado com TAC/SRL (16,0%) que nos participantes tratados TAC/MMF (6,0%). Da mesma forma, cicatrização anormal de feridas ocorreu com mais frequência no grupo tratado com TAC/SRL (6,0%) que no grupo tratado com TAC/MMF (4,0%). A incidência de diabetes mellitus pós-transplante foi maior no grupo tratado com TAC/SRL (17,0%) que no grupo tratado com TAC/MMF (14,0%). Os participantes tratados com TAC/SRL apresentaram em média, níveis de colesterol total entre 202 ± 39 mg/mL e os participantes tratados com TAC/MMF, níveis em média níveis de 193 ± 52 mg/mL após 12 meses de acompanhamento. A incidência de infecções com necessidade de hospitalização após 36 meses de acompanhamento foi semelhante entre os grupos comparados, ocorrendo em 32,0% dos participantes tratados com TAC/SRL e 22,0% dos participantes tratados com TAC/MMF ($p = 0,5$). A incidência de diabetes mellitus pós-transplante permaneceu mais elevada no grupo tratado com TAC/SRL (27,0%) que no grupo tratado com TAC/MMF (11,0%). Os níveis de colesterol permaneceram mais elevados no grupo tratado com TAC/SRL em comparação ao grupo tratado com TAC/MMF ($p = 0,02$). Após 96 meses de seguimento, a incidência infecções com necessidade de hospitalização permaneceu elevada, ocorrendo em 40,0% dos participantes tratados com TAC/SRL e 30,0% dos participantes tratados com TAC/MMF ($p = 0,41$). Infecções urinárias, pneumonia e Herpes Zoster ocorreram com mais frequência no grupo tratado com TAC/SRL. Infecções por citomegalovirus foram mais frequentes nos participantes tratados com TAC/MMF. A incidência de diabetes mellitus pós-transplante foi maior no grupo tratado com TAC/SRL (32,0%) que no grupo tratado com TAC/MMF (19,0%).

5.1.4.5.1: Metanálises para os Eventos Adversos

A metanálise realizada com os estudos GALLON, PROGRAF, RESTORE E TERRA comprova que o risco de ocorrência de hipercolesterolemia é maior com o uso de TAC/SRL (RR = 1,64), apesar dos estudos apresentaram alta heterogeneidade (I^2 = 83,0%, p = 0,02) entre si. Retirando-se o estudo PROGRAF da análise, a heterogeneidade desaparece, mas permanece aumentado o risco de ocorrência de hipercolesterolemia com o uso de TAC/SRL (I^2 = 0,0%, p < 0,00001). Os resultados também mostram que os participantes tratados com TAC/SRL possuem maior risco de desenvolver linfoceles (RR = 2,33, I^2 = 0,0%, p = 0,02).

Os estudos incluídos na metanálise para avaliação da ocorrência de diarreia se mostraram homogêneos e menor risco de ocorrência foi observado para os participantes tratados com TAC/SRL (RR = 0,61, I^2 = 0,0%, p = 0,0004).

Também foi comprovado haver menor risco de ocorrência de leucopenia nos participantes tratados com TAC/SRL (RR = 0,37, I^2 = 52,0%, p = 0,01), embora a heterogeneidade entre os estudos seja grande. Para diminuir a heterogeneidade entre os estudos, retirou-se da análise o estudo RESTORE. Mesmo assim, a o risco de ocorrência de leucopenia permanece menor nos participantes tratados com TAC/SRL (RR = 0,54, I^2 = 0,0%, p = 0,02).

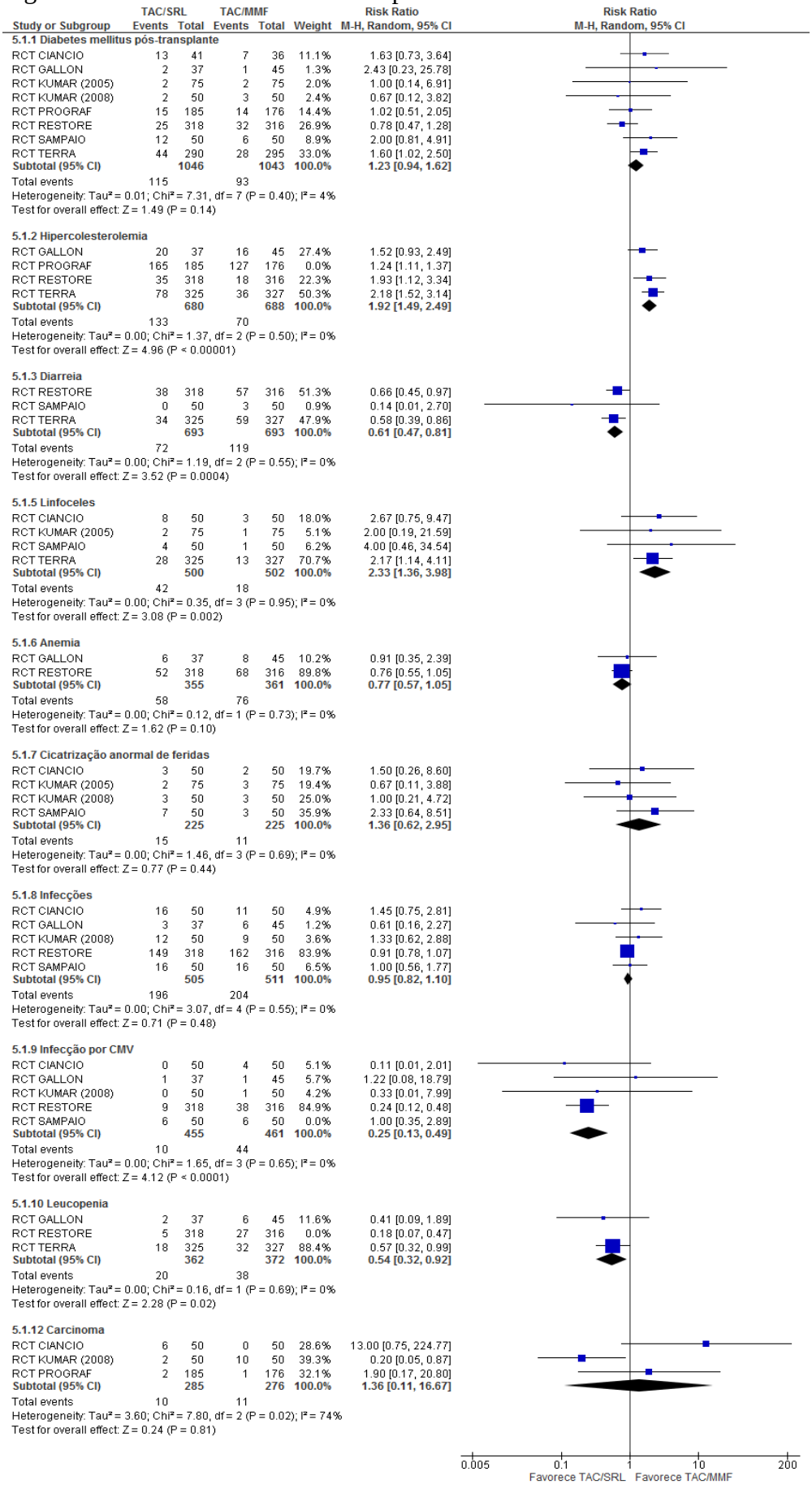
O risco de ocorrência de infecções por citomegalovirus também é menor nos participantes tratados com TAC/SRL (RR = 0,42), apesar dos estudos apresentaram alta heterogeneidade (I^2 = 38,0%, p = 0,06) entre si. O estudo realizado por Sampaio et al. (2008) foi retirado da análise para diminuir a heterogeneidade entre os estudos (RR = 0,25, I^2 = 0,0%, p < 0,0001). Para os demais eventos adversos mostrados na tabela 5, não houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos comparados. Os estudos incluídos nas metanálises são mostrados na figura 7.

Tabela 5: Resultados das metanálises para os eventos adversos

Evento adverso	Estudos incluídos	TAC/SRL		TAC/MMF		Risco Relativo (IC 95%)	I^2	Valor P
		Eventos	Total	Eventos	Total			
Diabetes mellitus pós-transplante	8	115	1046	93	1043	1,23 (0,94 - 1,62)	4%	0,14
Infecções	5	196	505	204	511	0,95 (0,82 - 1,10)	0%	0,48
Infecções por CMV	5	16	505	50	511	0,42 (0,17 - 1,14)	38%	0,06
Hipercolesterolemia	4	298	865	197	864	1,64 (1,09 - 2,48)	83%	0,02
Cicatrização anormal de feridas	4	15	225	11	225	1,36 (0,62 - 2,95)	0%	0,44
Linfoceles	4	42	500	18	502	2,33 (1,36 - 3,98)	0%	0,002
Leucopenia	3	25	680	65	688	0,37 (0,17 - 0,80)	52%	0,01
Diarréia	3	72	693	119	693	0,61 (0,47 - 0,81)	0%	0,0004
Carcinomas	3	10	285	11	276	1,36 (0,11 - 16,67)	74%	0,81
Anemia	2	58	355	76	361	0,77 (0,57 - 1,05)	0%	0,10

TAC: Tacrolimo; SRL: Sirolimo; MMF: Micofenolato mofetil, CMV: Citomegalovirus. IC: Intervalo de confiança. I2: Heterogeneidade estatística entre os estudos.

Figura 7. Resultados das metanálises para os eventos adversos



5.2: PERFIL DEMOGRÁFICO E GASTOS DOS TRANSPLANTADOS RENAIS

A população de transplantados renais em tratamento com imunossupressores entre 2000 a 2006 foi composta por 50.409 indivíduos com idade média de 41,1±17,8 anos. Destes, 27.033 indivíduos eram do sexo masculino (53,6%) e 23.376 era do sexo feminino (46,4%). A média de idade dos homens foi de 41,8±17,7 anos e mediana de 41,7 anos, sendo que 65,0% dos homens tinham idade entre 30 e 59 anos. A média de idade das mulheres foi de 40,1±17,9 anos, a mediana de 39,2 anos e 64,0% delas tinha idade entre 20 e 49 anos. A diferença da média de idade entre homens e mulheres foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Para as faixas etárias até 12 anos e acima de 70 anos de idade não houve diferença estatisticamente significante entre os sexos.

Tabela 6 - Distribuição dos transplantados renais em uso de imunossupressores por faixa etária e sexo. Ministério da Saúde, 2000 a 2006.

	Feminino		**Masculino**			
Faixa etária (anos)	Nº tratados	%	Nº tratados	%	Total	%
até 12	885	3,8	1.048	3,9	1.933	3,8
13 a 19	1.754	7,5	1.677	6,2	3.431	6,8
20 a 29	3.989	17,1	3.764	14,0	7.753	15,4
30 a 39	5.430	23,3	5.867	21,8	11.297	22,5
40 a 49	5.392	23,2	6.650	24,7	12.042	24,0
50 a 59	3.514	15,1	5.065	18,8	8.579	17,1
60 a 69	1.389	6,0	1.860	6,9	3.249	6,5
70 a 79	322	1,4	327	1,2	649	1,3
80 e mais	605	2,6	688	2,6	1.293	2,6
Total	23.280	100,0	26.946	100,0	50.226	100,0

Em relação à região de nascimento, 57,8% dos transplantados renais nasceu na região Sudeste, 21,5% na Sul, 13,9% na região Nordeste, 4,4% na Centro-Oeste, 1,5% na Norte e 0,9% não era nascidos no Brasil. A distribuição de homens e mulheres por região de nascimento foi bastante semelhante, não havendo diferença estatisticamente significante entre os sexos (Tabela7).

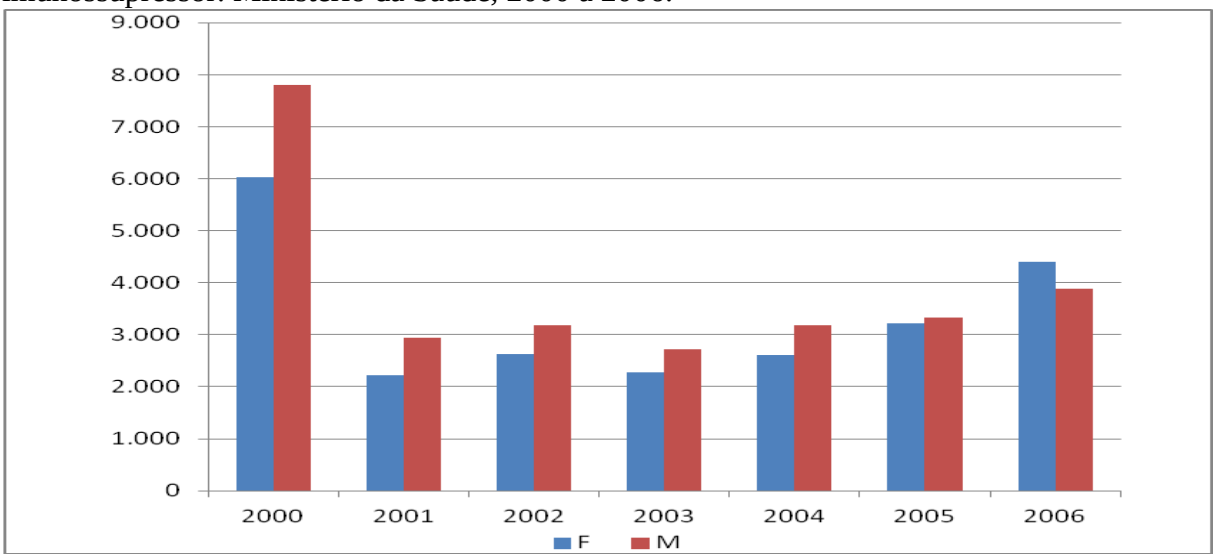
O transplante renal (CID Z94.0) foi o motivo do uso dos imunossupressores para 99,7% dos indivíduos desta coorte e falência ou rejeição do enxerto foi o principal motivo para o restante deles (0,3%). Dentre os homens, 53,6% fizeram uso de imunossupressores devido ao CID Z94.0 e dentre as mulheres 46,4%.

Tabela 7 - Distribuição dos transplantados renais em uso de imunossupressores, por sexo e região de nascimento. Ministério da Saúde, 2000 a 2006.

Região	Feminino	%	Masculino	%	Total	%
Sudeste	13524	57,9	15591	57,7	29.115	57,8
Sul	5025	21,5	5820	21,5	10.845	21,5
Nordeste	3210	13,7	3790	14,0	7.000	13,9
Centro-oeste	1029	4,4	1188	4,4	2.217	4,4
Norte	363	1,6	408	1,5	771	1,5
Outros países	225	1,0	236	0,9	461	0,9
Total	23.376	100,0	27.033	100,0	50.409	100,0

Dos 50.409 indivíduos, 27,4% tiveram o primeiro registro de APAC no ano 2000, referente ao fornecimento de imunossupressores para tratamento do transplante renal. No ano de 2001 houve uma redução no número de primeiro registro de APAC (10,2%) dos transplantados renais com crescimento nos anos seguintes. Para o ano de 2002 houve primeiro registro de 11,5% dos indivíduos da coorte. No ano 2003 foram registrados 9,9% dos transplantados e 11,5% em 2004. A partir deste ano é observada uma tendência de crescimento no número de registros, sendo 13,0% em 2005 e 16,4% em 2006 (Gráfico 1).

Gráfico 1: Pacientes por sexo e ano do primeiro registro de fornecimento de medicamento imunossupressor. Ministério da Saúde, 2000 a 2006.



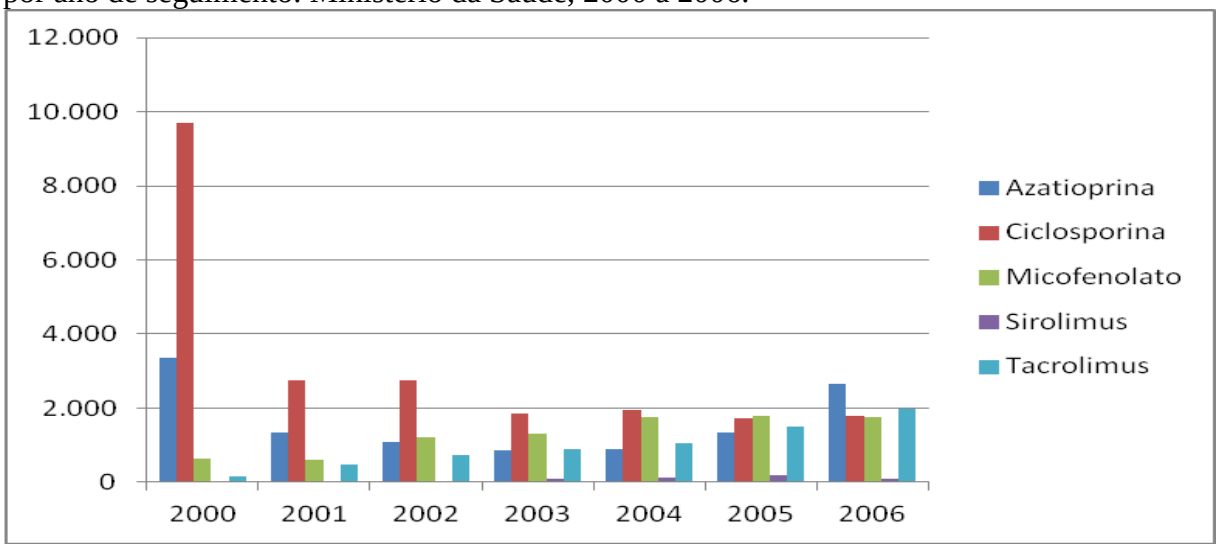
Os imunossupressores contemplados no PCDT do Ministério da Saúde para os transplantados renais e para tratamento de rejeição aguda são mostrados na tabela 8. Os medicamentos mais usados pelos transplantados foram a ciclosporina (44,7%) e azatioprina (22,8%). A ciclosporina e o sirolimus foram os medicamentos mais usados pelos homens (60,7%) e a azatioprina foi o medicamento mais usado no tratamento das mulheres (62,4%).

Tabela 8 - Distribuição dos transplantados renais em uso de imunossupressores por medicamento e sexo. Ministério da Saúde, 2000 a 2006.

Imunossupressor	Total	%	Feminino		Masculino	
			N	%	N	%
Ciclosporina	22521	44,7	8848	39,3	13673	60,7
Azatioprina	11484	22,8	7169	62,4	4315	37,6
Micofenolato	9059	18,0	4083	45,1	4976	54,9
Tacrolimus	6788	13,5	3057	45,0	3731	55,0
Sirolimus	557	1,1	219	39,3	338	60,7
Total	50409	100,0	23.376	46,4	27.033	53,6

A ciclosporina foi o imunossupressor mais usado no tratamento dos transplantados renais no ano de 2000, sendo responsável pelo tratamento de 70,0% deles. A azatioprina foi o segundo medicamento mais utilizado, sendo usado em 24,3% dos transplantados. Nos anos seguintes houve uma redução no uso da ciclosporina e aumento do uso do micofenolato e tacrolimo a partir do ano de 2002 (Gráfico 2). Em 2006, azatioprina foi o imunossupressor mais fornecido, sendo usado no tratamento de 32,0% dos indivíduos e o tacrolimo o segundo imunossupressor mais usado, sendo responsável pelo tratamento de 23,9% dos transplantados.

Gráfico 2: Medicamentos imunossupressores usados no tratamento dos transplantados renais por ano de seguimento. Ministério da Saúde, 2000 a 2006.



No período de 2000 a 2006 foi possível obter os dados referentes a pelo menos um ano completo de acompanhamento para 30.511 transplantados renais cujo gasto total com medicamentos foi de R$ 320.811.182,10. O gasto médio per capita para um período de 12 meses foi igual a R$ 1.247,04 e mediana de R$ 1.121,83. Os gastos médios mensais no primeiro (R$ 1.311,24) e segundo (R$ 1.410,44) ano de acompanhamento foram os mais elevados e os menores gastos foram observados no quinto (R$ 1.181,10) e no quarto ano (R$ 1.220,59). O gasto médio mensal per capita com os indivíduos do sexo masculino (R$ 1.296,74) foi maior que o gasto com os indivíduos do sexo feminino (R$ 1.243,19; $p < 0,05$). Diferenças estatisticamentes significativas no gasto médio mensal entre homens e mulheres foram observadas para o primeiro e segundo ano de seguimento ($p \leq 0,01$). O gasto médio mensal per capita de homens e mulheres para cada período de acompanhamento de 12 meses é mostrado na tabela 9.

Os transplantados renais na faixa etária de 13 a 19 anos apresentaram maior gasto médio mensal per capita. Entre os indivíduos do sexo feminino, maior gasto médio mensal foi observado para as mulheres na faixa etária entre 13 a 29 anos e menor gasto foi observado para as mulheres na faixa etária entre 70 e 79 anos. Entre os homens, maior gasto foi observado para os indivíduos na faixa etária de entre 13 e 49 anos e menor entre os indivíduos abaixo de 13 anos e entre 70 e 79 anos. Diferenças estatisticamente significante no gasto médio entre homens e mulheres foram observadas para os indivíduos acima de 30 anos de idade. O gasto médio mensal per capita de homens e mulheres para todos os períodos de seguimento são mostrados na tabela 10.

A tabela 11 mostra os gastos médios mensais com medicamentos imunossupressores nas regiões do Brasil. Em relação à região de nascimento, maior gasto médio mensal para todo o período de acompanhamento é observado para os indivíduos nascidos na região Norte (R$ 1.376,44) e região Centro-oeste (R$ 1.345,92). Menor gasto médio mensal per capita para o mesmo período foi observado na região Sul (R$1.223,80) e Nordeste (R$ 1.275,11). No sexto ano de acompanhamento é observado o maior gasto médio mensal per capita para os indivíduos da região Norte e o menor gasto é observado no quinto ano de acompanhamento para os indivíduos da região Centro-oeste (R$ 1.068,86).

No período de 2000 a 2006, 4.682 indivíduos estavam em tratamento com TAC/MMF e 254 em tratamento com TAC/SRL. O gasto total dos indivíduos tratados TAC/MMF foi igual a R$9.403.406,72 e dos indivíduos tratados com TAC/SRL igual a R$ 480.884,04. Os indivíduos tratados com TAC/MMF apresentaram maior gasto médio mensal (R$ 2.008,42) que os indivíduos tratados com TAC/SRL (R$1.893,24).

Tabela 9 - Distribuição dos gastos individuais dos transplantados renais com medicamentos imunossupressores por sexo e ano de seguimento. Ministério da Saúde, 2000 a 2006.

	Feminino					**Masculino**					
						Gasto mensal per capita (R$)					
Seguimento	Nº tratados	Média	Mín	Máximo	DP	Nº tratados	Média	Mín	Máximo	DP	Valor p
1º ano	4.196	1.236,75	16,02	6.939,81	653,20	6.267	1.361,12	22,01	7.619,49	673,55	0,00
2º ano	1.447	1.377,07	14,80	7.156,68	981,58	2.332	1.431,15	27,60	14.866,44	984,57	0,00
3º ano	1.818	1.285,18	4,79	45.298,67	1.399,04	2.514	1.216,04	34,22	6.929,23	888,22	0,56
4º ano	1.496	1.210,68	4,95	11.469,97	888,06	2.123	1.227,57	2,60	6.594,35	834,02	0,35
5º ano	1.580	1.169,84	4,71	6.235,92	760,02	2.219	1.189,12	4,71	5.994,31	791,31	0,71
6º ano	1.942	1.202,74	1,67	8.184,43	856,87	2.577	1.246,95	2,33	21.388,47	960,63	0,20

Min: Minimo; DP: Desvio Padrão

Tabela 10 - Distribuição de gastos dos transplantados renais com medicamentos imunossupressores por sexo e faixa etária. Ministério da Saúde, 2000 a 2006.

	Feminino					**Masculino**					
						Gasto mensal per capita (R$)					
Faixa Etária	Nº tratados	Média	Mín	Máximo	DP	Nº tratados	Média	Mín	Máximo	DP	Valor p
Abaixo de 13 anos	592	1.040,02	1,67	4.630,00	752,86	741	1034,08	4,40	5758,85	730,26	0,848
13 a 19 anos	817	1.344,78	20,49	11.469,97	963,95	934	1386,90	67,27	6787,69	926,79	0,409
20 a 29 anos	2093	1.319,52	9,74	6.939,81	860,15	2477	1320,08	32,05	6809,52	811,10	0,328
30 a 39 anos	2991	1.284,00	4,71	6.954,27	809,68	3981	1338,04	2,33	7502,23	817,66	0,002
40 a 49 anos	2842	1.294,76	4,79	45.298,67	1.175,94	4471	1332,41	21,61	21388,47	858,88	0,000
50 a 59 anos	1892	1.157,00	4,95	7.156,68	734,20	3423	1249,34	4,71	6759,77	789,37	0,000
60 a 69 anos	655	1.038,01	5,03	4.795,69	690,27	1202	1228,80	33,96	5994,31	784,34	0,000
70 a 79 anos	108	820,52	54,10	2.918,45	525,48	200	1171,75	59,93	14866,44	1271,38	0,001
Acima de 80 anos	361	1.131,74	5,00	6.219,04	694,11	445	1280,00	2,60	7619,49	808,05	0,001

Mín: Mínimo; DP: Desvio Padrão.

Tabela 11 - Distribuição dos gastos médios dos transplantados renais com medicamentos imunossupressores por região de nascimento e ano de seguimento. Ministério da Saúde, 2000 a 2006.

Gasto mensal per capita (R$)															
	Norte			Nordeste			Centro-oeste			Sudeste			Sul		
Período	Média	DP	valor p	Média	DP	valor p	Média	DP	valor p	Média	DP	valor p	Média	DP	valor p
1º ano	1.374,78	616,93	d,	1.394,91	720,31	d,c,e	1.482,76	947,98	b,d,e	1.264,02	631,50	a b,c,d	1.325,55	605,52	b,d,c,
2º ano	1.433,17	787,02		1.352,73	890,89	d,	1.340,67	774,68		1.451,56	1.058,69	b,d	1.332,94	816,42	d,
3º ano	1.187,92	538,39		1.119,03	1.002,22	d,e	1.159,88	593,33	d,	1.270,53	1.252,19	b,c,	1.264,90	842,24	b,
4º ano	1.343,22	633,93		1.175,52	900,77		1.291,19	698,34	e,	1.247,64	901,25	e,	1.165,16	746,75	d, c,
5º ano	1.397,27	723,73	b,c,d,e	1.193,52	794,84	a,c,	1.068,86	570,63	a,b,d,e	1.196,50	789,24	a,c,e	1.132,31	762,86	a,d,c
6º ano	1.541,69	894,12	b,c,d,e	1.223,52	885,84	a,d,e	1.203,27	976,67	e,	1.323,00	916,09	a,b,e	1.098,51	906,06	a,b,c,d
Geral	1.376,44	705,98		1.275,11	844,27		1.345,92	856,27		1.286,94	903,85		1.223,80	775,28	

a: valor p < 0,05 para região Norte; b: valor p < 0,05 para região Nordeste; c: valor p < 0,05 para região Centro-oeste; d: valor p < 0,05 para região Sudeste; e: valor p < 0,05 para região Sul. Mín: Mínimo; DP: Desvio Padrão.

6. DISCUSSÃO

6.1: REVISÃO SISTEMÁTICA

Os nove ensaios clínicos randomizados dos quais participaram 2.540 indivíduos constituem uma base sólida para avaliar o uso do tacrolimo associado ao micofenolato mofetil ou sirolimo no tratamento de manutenção do transplante renal. A avaliação dessas terapias é complexa devido à diversidade de combinações terapêuticas e doses das terapias imunossupressoras. Por serem considerados substitutos dos inibidores da calcineurina e dos antimetabólitos, a avaliação dos inibidores da rapamicina é ainda mais complexa porque esses agentes são usados de diferentes formas: em combinação com os inibidores da calcineurina ou após sua retirada, em doses reduzidas ou completas. Além disso, os inibidores da rapamicina (sirolimo e everolimo) foram os últimos imunossupressores lançados no mercado e consequentemente o número de publicação ainda é reduzido.

Estudos demonstram que melhores resultados são alcançados quando o transplante é realizado com doador vivo e que receptores negros possuem maior risco de rejeições agudas e mortalidade, influenciando negativamente a sobrevida do paciente e do enxerto (HARADA et al., 2008). Entretanto, nos estudos incluídos nesta revisão, observou-se que os participantes, submetidos a transplante renal, eram na maioria brancos, do sexo masculino e com idade variando entre 37 a 59 anos, considerados de baixo risco para a rejeição do enxerto, perda de enxerto e morte**.** Dessa forma, os estudos futuros deveriam avaliar o impacto dos imunossupressores em grupos específicos considerados de alto risco. Outra limitação importante dos estudos incluídos na revisão sistemática refere-se ao tempo de seguimento dos participantes que variou entre 6 e 96 meses, sendo que cinco estudos apresentaram desfechos com tempo de seguimento não superior a um ano. Esse curto período de acompanhamento pode ser insuficiente para medir desfechos como a sobrevida e os efeitos adversos, o que pode comprometer as evidências entre as intervenções comparadas. Contudo, revisões sistemáticas realizadas com estudos de coorte podem fortalecer essas evidências.

Em relação à qualidade dos estudos incluídos, segundo a análise baseada nos parâmetros citados no Cochrane Handbook (HIGGINS et al., 2012) constatou-se que a qualidade metodológica da maioria dos estudos ficou comprometida por não fornecer informação

suficiente para o julgamento sobre a randomização e sigilo da alocação. Quanto ao critério de cegamento, mesmo tendo sido incomum entre os ensaios, todos foram avaliados com baixo risco de viés considerando objetiva a medida de resultado, por exemplo, a sobrevida do enxerto e do paciente. Ao avaliar por meio da escala de Jadad, a maioria dos estudos foi considerada com qualidade metodológica adequada. Na avaliação global, o risco de viés permaneceu incerto para a maioria dos estudos, mas isso não invalida os resultados da metanálise. A heterogeneidade dos resultados de eficácia foi baixa demonstrando uma pequena variabilidade entre os estudos.

Ao longo dos últimos 20 anos têm ocorrido importantes modificações nos esquemas imunossupressores devido ao surgimento de novos medicamentos que contribuíram para reduzir a ocorrência de rejeição aguda, resultando em uma maior sobrevida dos indivíduos transplantados. Inseridos neste contexto, tacrolimo associado ao micofenolato mofetil se tornou o esquema imunossupressor mais utilizado no tratamento de manutenção, tanto nos EUA quanto em outros países (HARIHARAN et al., 2000; MEIER-KRIESCHE et al., 2006). O sirolimo foi aprovado após comprovada redução na incidência de rejeição aguda em transplantados renais. Entretanto, as evidências ainda são fracas, pois a maioria dos ensaios clínicos publicados foi realizada com amostras pequenas e não relataram resultados para períodos de acompanhamento mais longos (RIBES et al., 2005).

Embora a descoberta de novos imunossupressores tenha resultado em taxas mais baixas de rejeição aguda e maior sobrevida dos indivíduos transplantados nos últimos vinte anos, ainda há dúvidas sobre qual esquema imunossupressor apresenta melhores resultados a longo-prazo e se realmente os medicamentos mais novos permitem avanços significativos sobre a sobrevida do enxerto (MEIER-KRIESCHE et al, 2004). O uso do TAC associado ao MMF a partir da década de 90 tem contribuído para a redução do número de indivíduos em tratamento para rejeição aguda durante o primeiro ano pós-transplante. O SRL é descrito na literatura como um possível substituto ao TAC ou MMF pela redução na incidência de rejeição aguda e efeitos adversos gastrointestinais, diabetes melittus pós-transplante e hipertensão (HARIHARAN et al., 2000; GRALLA; WISEMAN, 2009; LO et al., 2003). Ainda não foram demonstrados melhores resultados para os pacientes com o uso dos inibidores de rapamicina quando utilizado quer como substituto para agentes antiproliferativos ou inibidores da calcineurina, ou como terapia adjuvante, e eles têm importantes eventos adversos a curto e longo prazo (LEVEY et al., 2005).

Considerando os resultados de eficácia avaliados por meio desta metanálise em nove ensaios clínicos randomizados demostraram que os participantes do grupo TAC/MMF possuíam melhor função do enxerto em até 12 meses após o transplante (n=369). Com relação à rejeição aguda, foi possível verificar diferenças entre os esquemas nos estudos com 36 meses de acompanhamento (n=137), com menor risco no grupo TAC/MMF. Apesar dos pacientes que utilizaram o esquema TAC/MMF apresentarem melhor função do enxerto até 12 meses, estes resultados não se refletiram em melhor sobrevida do enxerto ou do paciente, tanto nos relatos isolados quanto na combinação dos estudos por meio de metanálise.

A grande desvantagem dos inibidores de calcineurina, como a ciclosporina e o tacrolimo, é a nefrotoxicidade causada por estes medicamentos. Uma tendência de diminuição da ciclosporina associada a micofenolato mofetil e sirolimo foi observada a partir do ano 2000, pois estudos têm demonstrado que a nefrotoxicidade causada pela ciclosporina poderia aumentar o risco de perda do enxerto a longo-prazo devido a alterações patológicas irreversíveis (MEIER-KRIESCHE et al, 2004, VAN HOOFF et al, 2003). Em consequência, foi observado um aumento da frequência de associação do tacrolimo ao micofenolato mofetil e sirolimo. Acredita-se que o sirolimo pode potencializar a nefrotoxicidade causada pelo tacrolimo e que esta associação é mais prejudicial que a associação do micofenolato ao tacrolimo para a recuperação da função retardada do enxerto (RIBES et al., 2005). Esse dado é concordante com o resultado entrados nesta metanálise, que favoreceu participantes do grupo TAC/MMF em relação à função do enxerto em até 12 meses após o transplante. A função renal deve ser cuidadosamente monitorizada em pacientes em uso da terapia SRL associado aos inibidores da calcineurina (RIBES et al., 2005).

Em relação aos dados de eficácia, a evidência fornecida por nosso resultado foi inconsistente com aqueles resultados relatados de um estudo retrospectivo, que analizou cerca de 45.000 pacientes com os dados obtidos no banco de registro Scientific Renal Transplant Registry (SRTR) dos EUA, de 2000 a 2004. A sobrevida do enxerto censurada por morte foi significativamente favorável para TAC/MMF contra TAC/SRL (e CSA/SRL) (MEIER-KRIESCHE et al, 2005).

Resultados divergentes sobre a sobrevida do paciente foram encontrados em um mesmo estudo. No estudo restrospectivo que avaliou 307 participantes com esquema TAC/SRL e 211 participantes com o esquema TAC/MMF, em diferentes períodos (entre 2000-2002 e 2003-

2006), não foi observada diferença estatisticamente significante nas taxas de sobrevida dos participantes. Entretanto, quando os grupos foram comparados por período de realização do transplante, foi observado que os participantes do grupo TAC/SRL, entre 2003-2006, apresentaram maior taxa de sobrevida que os participantes com o mesmo esquema entre 2000-2002. A ocorrência de mortes com mais frequência no período de 2000-2002 foram atribuídas, principalmente, às doenças cardiovasculares sofridas pelos participantes que utilizaram SRL. Em relação ao grupo que utilizou TAC/MMF, a sobrevida dos participantes, entre 2000-2002, foi mais alta que dos participantes entre 2003-2006. A análise multivariada realizada no estudo mostra que as mortes ocorridas estão associadas à idade do doador maior ou igual a 50 anos, idade do transplantado mais ou igual a 55 anos e painel de anticorpos reativos maior ou igual a 20% que refere-se ao risco imunológico avaliado por meio do número de transfusões sanguíneas realizadas pelo transplantado (GRALLA; WISEMAN, 2009).Vale ressaltar que estes resultados devem ser interpretados dentro do contexto das limitações inerentes de qualquer base de dados de análise retrospectiva e estão sendo comparados no contexto de dados de ensaios clínicos prospectivos.

Em relação à segurança, os resultados desta metanálise não mostraram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos comparados para os efeitos adversos: diabetes mellitus pós-transplante, infecções, cicatrização anormal de feridas, carcinoma e anemia. Entretanto, o esquema TAC/SRL proporcionou menor incidência de diarreia, leucopenia e infecções por CMV e maior incidência de hipercolesterolemia e linfoceles.

Ambos os medicamentos MMF e SRL são associados com a supressão da medula óssea, e leucopenia é mais característico do MMF enquanto trombocitopenia do SRL. Apesar de que estudos relatam tanto a incidência de leucopenia quanto trombocitopenia em pacientes que utilizaram SRL ou MMF. Há estudos que reportam a incidência de leucopenia semelhante no grupo com MMF sem SRL e trombocitopenia comparável ao grupo com SRL sem MMF (GRALLA; WISEMAN, 2009).

Os resultados desta metanálise estão condizentes com aqueles apresentados por um estudo multicêntrico realizado com 104 participantes que utilizaram TAC associado a diferentes doses de SRL, no qual mostrou que a incidência de hipercolesterolemia está associada a dose do sirolimo. Mais participantes do grupo TAC/SRL na dose de 2,0 g (50,0%) sofreram

hipercolesterolemia comparado aos participantes do grupo TAC/SRL na dose de 1,0 g (48,0%) e 0,5 mg (36,0%, p = 0,019) (VAN HOOFF et al, 2003).

O uso de SRL associado ao TAC pode resultar em um aumento do risco de complicações de cicatrização e diabetes mellitus pós-transplante (RIBES et al., 2005; WOODROFFE et al., 2005). Controversamente, nesta metanálise não houve diferença significantiva entre os dois imunossupressores.

A terapia de manutenção é fundamental para evitar a perda crônica do enxerto e por isso, a escolha do melhor esquema ainda é considerada um grande desafio. Resultados de estudos recentes têm provocado modificações nos protocolos de tratamento do transplante renal, entretanto, mais estudos são necessários para fortalecer as evidências com relação à eficácia, efetividade e segurança destes medicamentos, conforme foi demonstrado neste trabalho. Acredita-se que os resultados dessa revisão sistemática possam auxiliar os profissionais de saúde e gestores na escolha do melhor esquema imunossupressor, na elaboração de protocolos e na tomada de decisões.

6.2: PERFIL DEMOGRÁFICO E GASTOS DOS TRANSPLANTADOS RENAIS

O transplante renal é uma modalidade de tratamento da doença renal crônica, cujo sucesso depende principalmente do uso de medicamentos imunossupressores. No Brasil, esses medicamentos são fornecidos pelo Ministério da Saúde e fazem parte do programa de medicamentos de dispensação excepcional, conhecidos popularmente como "medicamentos de alto-custo" (BRASIL, 2006). A partir de 2010, esses medicamentos passaram a integrar o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) regulamentado pela portaria GM/MS nº 2.981 de 2009 (BRASIL, 2009).

A população de transplantados renais tratados com os imunossupressores do programa de medicamentos de dispensação excepcional entre 2000 a 2006 em todo Brasil foi composta por 50.409 indivíduos, na maioria do sexo masculino, com idade média de 41,1±17,8 anos, sendo que 65,0% dos homens tinham idade entre 30 e 59 anos.

Estes resultados estão de acordo com um inquérito realizado em 2010 pela Sociedade Brasileira de Nefrologia com 49.077 portadores de doença renal crônica em tratamento dialítico em todo território nacional. Neste estudo, 38,7% dos indivíduos estavam na fila de espera por transplante, 57,0% da população eram do sexo masculino e 69,3% tinha idade abaixo de 65 anos (SESSO et al., 2011).

Almeida (2011) avaliou os transplantados renais que requisitaram o fornecimento de imunossupressores por meio do programa de medicamentos excepcionais no estado de Minas Gerais em 2008 e também observou mais solicitações de medicamentos por parte da população masculina (61,6%), com idade média de 42,9 ± 14,1 anos.

A população composta pelos usuários de medicamentos excepcionais do SUS do Brasil é predominantemente formada por indivíduos do sexo feminino (ACURCIO et al., 2009; BRANDÃO et al., 2011). Uma explicação para o fato dos indivíduos do sexo masculino ser maioria na população dos estudos realizados com usuários de imunossupressores pode estar relacionado ao fato do diagnóstico da doença renal crônica em estágio avançado ser mais frequente nos homens. No estudo realizado por Acurcio et al. (2009), 13,75% dos homens foram diagnosticados com essa doença contra 6,63% das mulheres ($p < 0,001$).

Maiores gastos ocorreram para os transplantados renais mais jovens. Embora indivíduos em idades mais avançadas utilizem mais os serviços de saúde acarretando aumento dos gastos (TRAVASSOS et al., 2002) estudos previamente realizados mostram que a idade é uma variável associada aos gastos com medicamentos excepcionais e que o aumento da idade leva à redução dos gastos (SILVA, 2008, BRANDÃO et al., 2011). Condizente com os resultados destes estudos, menores gastos foram observados para as mulheres na faixa etária entre 70 e 79 anos.

Em relação à região de nascimento, a maioria era nascida na região Sudeste e Sul. A minoria era da região Norte ou não eram nascidos no Brasil. Os indíviduos do sexo masculino eram maioria em todas as regiões. Maior gasto médio mensal per capita foi observado para as regiões Norte e Centro-oeste. Esses achados podem estar relacionados à organização dos serviços de saúde e acesso aos serviços (disponibilidade de médicos e mão de obra especializada, número de hospitais, centros de transplantes e ambulatórios disponíveis). Condições mais favoráveis em termos geográficos, sociais e de acesso aos serviços de saúde de que dependem os transplantados renais são observadas nas regiões sudeste e sul (MESQUITA, 2008).

Em relação ao primeiro registro de APAC para fornecimento de medicamento, maior incidência foi observada para o ano de 2000 e uma tendência de crescimento no número de registros foi observada a partir do ano de 2003. A estratificação por sexo demonstrou uma mesma tendência de registro no decorrer dos anos, com maior registro observado para indivíduos do sexo masculino.

No estudo realizado por Acurcio et al. (2009) que avaliaram o perfil demográfico e epidemiólogico de 611.419 usuários de medicamentos excepcionais no SUS também foi observado que o ano de 2000 foi o ano em que houve mais registro de APAC's referentes ao primeiro registro de fornecimento de medicamento excepcional, entretanto, 7,8% desses indivíduos com o primeiro registro de APAC no ano 2000 relataram início de tratamento antes deste ano. Segundo os autores essa maior proporção de pacientes atendidos no ano de 2000 pode ser devido ao recente processo de informatização do sistema de registro de APAC que ocasionou uma sobre-estimação do número de indivíduos atendidos neste ano. Esta explicação também serve para este estudo onde também foi observado maior número de registro no ano de 2000. Além disso, uma das limitações deste trabalho é a utilização de fonte

de base secundária originada de banco de dados administrativo. Vale ressaltar que não se trata de um banco desenvolvido para a pesquisa por isso está sujeito a erros como informações incompletas, incosistentes e que podem ter a qualidade e fidedignidade comprometida.

O número de portadores de doença renal crônica no estágio mais avançado em tratamento tem apresentado crescimento contínuo desde o surgimento da diálise que permitiu um aumento na expectativa de vida destes pacientes, assim como os avanços conseguidos com o transplante (MOELLER et al., 2002). Um estudo populacional realizado com 58.746 portadores de DRC atendidos pelo Sistema Único de Saúde mostrou que até o ano de 2004, a prevalência de pacientes em TRS era de 354 pacientes por milhão da população (pmp) com crescimento médio de 5,5% entre 2000 a 2004 (CHERCHIGLIA et al., 2010). Estudos mais recentes mostram que a prevalência chegou a 483 pmp em 2010 e que o crescimento em relação aos quatro últimos anos anteriores foi de 6,5% ao ano (SESSO et al., 2011).

Os gastos médios per capita dos transplantados renais com medicamentos imunossupressores foram de R$ 1.247,04 para um período de 12 meses. Esse valor é significativamente mais baixo que os gastos médios per capita com os demais medicamentos excepcionais (R$ 4.794,34/ano) avaliados por Brandão et al. (2011) entre 2000 e 2004. O gasto médio mensal per capita com os indivíduos do sexo masculino foi maior que o gasto com os indivíduos do sexo feminino. Estes achados estão de acordo com os resultados mostrados em outros estudos nacionais e regionais que avaliaram os imunossupressores e outros medicamentos fornecidos por meio do programa de medicamentos excepcionais (ALMEIDA, 2011; BRANDÃO et al., 2011, SILVA et al., 2011).

Os imunossupressores correspondem à quinta classe terapêutica dos medicamentos mais fornecidos pelo programa de medicamentos de dispensação excepcional do SUS. Os medicamentos destinados ao tratamento dos transplantados renais são fornecidos pelo SUS desde 1993, quando a ciclosporina foi incorporada à primeira lista de medicamentos excepcionais (BRASIL, 1993). Desde então, vários outros medicamentos usados na profilaxia da rejeição do órgão transplantado foram incorporados aos PCTD, sendo sua última atualização ocorrida em 2012, com a inclusão do medicamento everolimo (BRASIL, 2012).

A ciclosporina e a azatioprina foram os medicamentos mais usados pelos transplantados renais avaliados entre 2000 e 2006, representando cerca de 70% dos imunossupressores utilizados neste período. A ciclosporina foi responsável pelo tratamento de 70,0% dos indivíduos no ano de 2000 com redução do uso nos anos seguintes. Tacrolimo e micofenolato apresentaram tendência de crescimento nos anos posteriores se tornando o segundo e quarto imunossupressor mais usado em 2006, respectivamente. A azatioprina foi o imunossupressor mais fornecido neste mesmo ano, sendo usada no tratamento de aproximadamente um terço dos indivíduos. O medicamento sirolimo passou a ser fornecido a partir do ano de 2002, apresentando crescimento nos anos posteriores.

Os resultados deste estudo vão de encontro aos achados do estudo realizado por Meier-kriesche et al., (2006) onde foi observada uma diminuição no uso da ciclosporina no tratamento dos transplantados renais a partir da década de 90 devido ao surgimento do tacrolimo. Embora os esquemas imunossupressores com tacrolimo possuam valor mais elevado, foi comprovado que esse medicamento possui maior eficácia na redução da incidência de rejeição aguda no primeiro ano pós-transplante e no melhoramento da função renal quando comparado a ciclosporina (ACURCIO et al., 2011).

Uma tendência de diminuição no uso do micofenolato mofetil associado à ciclosporina tem sido observada, pois estudos demonstraram que a nefrotoxicidade causada pela ciclosporina aumenta o risco de perda do enxerto a longo-prazo. Em contrapartida, o uso do tacrolimo associado ao micofenolato mofetil ou sirolimo têm crescido a partir do ano 2000 (MEIER-KRIESCHE et al., 2006; BAKKER et al., 2004).

Almeida (2011) ressalta que os imunossupressores mais novos e nem sempre mais efetivos, possuem impacto financeiro importante para os serviços de saúde. Em seu estudo foi avaliado o custo mensal da terapia imunossupressora de manutenção para a Secretaria de Saúde do Estado de Minas Gerais no ano de 2008 comparando a ciclosporina ao seu análogo, o tacrolimo, e foi constatado um custo cerca de quatro vezes maior para essa última alternativa.

No período de 2000 a 2006, o número de indivíduos tratados com TAC/MMF foi significativamente mais elevado que os indivíduos tratados com TAC/SRL. Os indivíduos tratados com TAC/MMF apresentaram maior gasto médio mensal que os indivíduos tratados com TAC/SRL. Contrariamente, no estudo realizado por Almeida (2011), o custo do

tratamento mensal com TAC/MMF foi significativamente mais baixo que o tratamento com TAC/SRL.

7. CONCLUSÕES

A utilização de tecnologias cada vez mais dispendiosas é apontada como uma das principais causas da elevação dos gastos com saúde. Essa tendência é mundial e a busca por eficiência na alocação dos recursos tem despertado atenção e preocupação de diversos segmentos da sociedade.

Na área da saúde, novas tecnologias são incorporadas muitas vezes de forma acelerada, mesmo antes de haver evidências suficientes que comprovem sua segurança, eficácia e efetividade, pois a identificação das alternativas mais relevantes é dependente da realização de análises sistematizadas, com maior rigor metodológico.

As revisões sistemáticas são instrumentos úteis na avaliação de tecnologias e de tomada de decisões, pois sintetizam as evidências mais relevantes das intervenções avaliadas, apresentando menor risco de viés que dos estudos isolados.

Esta revisão sistemática concentrou grandes esforços na busca de estudos que comparassem os esquemas de tratamento com tacrolimo associado ao micofenolato mofetil ou sirolimo a fim de produzir evidências suficientes para comprovar a superioridade de uma intervenção sobre a outra em termos de eficácia e segurança.

Graças aos avanços tecnológicos, hoje estão disponíveis vários imunossupressores para uso no transplante renal. Acredita-se que os resultados mostrados nesta revisão possam auxiliar os profissionais de saúde e gestores na escolha do melhor esquema imunossupressor.

No que se refere à análise do perfil demográfico e epidemiológico dos transplantados renais cabe ressaltar que a implantação do Sistema de Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade/Custo (APAC) foi um marco importante para a gestão e controle dos recursos destinados a financiamento dos medicamentos excepcionais.

As informações do banco de dados de registros de APAC foram complementadas com informações de outros sistemas de informação para construção de um banco de dados que

permitiu fazer um acompanhamento dos transplantados renais em uso de medicamentos imunossupressores em todo território nacional.

Os registros da APAC apresentam grande potencialidade de informações apesar da limitação imposta pela utilização de dados administrativos onde estão ausentes informações clínicas e sociais que também são importantes para o acompanhamento dos ususários dos serviços de saúde.

O conhecimento do perfil demográfico e epidemiológico dos transplantados renais possui grande utilidade para o planejamento das ações de saúde e a estruturação dos serviços tornando as decisões tomadas pelos gestores mais equânimes e efetivas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

ABTO, Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. **Registro Brasileiro de Transplantes**. Brasil, n. 4, jan-dez, 2011. 19p. Disponível em: <http://www.abto.org.br> Acesso em 15 jun. 2012.

ACURCIO, F. A. et al. Perfil demográfico e epidemiológico dos usuários de medicamentos de alto custo no Sistema Único de Saúde. **Revista Brasileira de Estudos de População**. Rio de Janeiro, v. 26, n. 2, p. 263-282, 2009.

ACURCIO, F. A. et al. Revisão sistemática e avaliação econômica de imunossupressores na prevenção de rejeição do transplante renal. Relatório. Belo Horizonte: Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais; 2011. Edital do MCT/CNPq/MS_SCTIE-DECIT/MS nº 37/2008.

ALMEIDA, D. E. S. Avaliação do processo de dispensação de imunossupressores para transplantados renais, SES/MG, 2008. [Dissertação de Mestrado]. Belo Horizonte: Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais; 2011.

ALVARES, J. et al. Fatores associados à qualidade de vida de pacientes em terapia renal substitutivas no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**. Rio de Janeiro, v. 18, n. 7, p. 1903-1910, jul, 2013.

AUGUSTINE, J. J. et al. Use of sirolimo in solid organ transplantation. **Drugs**. v. 67, n. 3, p. 369-391, 2007.

BAKKER, R. C. et al. Chronic cyclosporine nephrotoxicity in renal transplantation. **Transplantation Reviews**. v. 18, n. 1, p. 54-64, 2004.

BESTARD, O. et al. Advances in immunosuppression for kidney transplantation: new strategies for preserving kidney function and reducing cardiovascular risk. **Nefrologia**. v. 32, n. 3, p. 374-384, jan, 2012.

BRANDÃO, C. M. R. et al. Gastos do Minitério da Sáude do Brasil com Medicamentos de Alto-custo: Uma análise Centrada no Paciente. **Value in Health**, v. 14,: p. S71-S77, 2011.

BRASIL. Portaria nº 142 de 06 de outubro de 1993. Inclui na Tabela de Valor de Procedimentos do SIA/SUS os medicamentos considerados excepcionais. **Diário Oficial da União**, Brasília, 18 out. de 1993. p. 15-541.

BRASIL. Lei nº 9.434, de 04 de fevereiro de 1997. Dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplantes e tratamento e da outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 05 fev. 1997. p. 2191.

BRASIL. Decreto nº 2.268/97, de 01 de julho de 1997. Regulamenta a Lei nº 8.974, de 5 de janeiro de 1995, dispõe sobre a vinculação, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 01 jul. 1997. Seção 1, p. 13739.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Secretaria de Atenção à Saúde**. Portaria SAS/MS nº 221, de 01 de abril de 2002. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Transplantes Renais – Medicamentos Imunossupressores. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/dsra/protocolos/do_t31_01.pdf>.Acesso em 15 jun. 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Secretaria de Atenção à Saúde**. Portaria nº 1.752, de 23 de setembro de 2005. Determina a constituição de comissão intra-hospitalar de doação de órgãos e tecidos para transplante em todos os hospitais públicos, privados e filantrópicos com mais de 80 leitos. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/gab05/gabset05.htm>. Acesso em 13 jul. 2012.

BRASIL. Portaria nº 2.577 de 27 de outubro de 2006. Aprova o Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. **Diário Oficial da União**, Brasília, 30 out. de 2006. Seção 1, p. 147-165.

BRASIL. Portaria nº 2.981 de 26 de novembro de 2009. Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. **Diário Oficial da União**, Brasília, 30 nov. de 2009.

BRASIL. Portaria nº 666 de 17 de julho de 2012. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Imunossupressão no Transplante Renal. **Diário Oficial da União**, Brasília, 20 jul. de 2012.

CHADBAN, S. et al. Immunosuppression in renal transplantation: some aspects for the modern era. **Transplantation Reviews**. v. 22, p. 241-251, 2008.

CHERCHIGLIA, M. L. et al. A construção da base de dados nacional em Terapia Renal Substitutiva (TRS) centrada no indivíduo : aplicação do método de linkage determinístico-probabilístico. **Revista Brasileira de Estudos de População**. São Paulo, v. 24, n. 1, p. 163-167, 2007.

CHERCHIGLIA, M. L. et al. Perfil epidemiológico dos pacientes em terapia renal substitutiva no Brasil, 2000-2004. **Revista de Saúde Pública**. São Paulo, v. 44, n. 4, p. 639-649, ago, 2010.

DURRBACH, A. et al. Advances in immunosuppression for renal transplantation. **Nat. Rev. Nephrol**. v. 6, p. 160-167, mar, 2010.

GALLON, L. et al. Long-term renal allograft function on a tacrolimo-based, pred-free maintenance immunosuppression comparing sirolimo vs. MMF. **American Journal of Transplantation**. v. 6, p. 1617-1623, 2006.

GASTON, R. S. Maintenance immunosuppression in the ranal transplant recipient: an overview. **American Journal of Kidney Diseases**. v. 38, n. 6, p. 25-35, dez, 2001. Suplemento 6.

GASTON, R. S. Current and evolving immunosuppressive regimens in kidney transplantation. **American Journal of Kidney Diseases**. v. 47, n. 4, p. 3-21, abr, 2006. Suplemento 2.

GONWA, T. et al. Randomized trial of tacrolimo in combination with sirolimo ou mycophenolate mofetil in kidney transplantation: results at 6 month. **Transplantation**. v. 75, n. 8, p. 1213-1220, 2003.

GRALLA, J.; WISEMAN, A. C. Tacrolimus/sirolimus versus tacrolimus/mycophenolate in kidney transplantation: improved 3-year graft and patient survival in recent era. **Clin. Translat. Research**. v. 87, 1712-1719, 2009.

GUERRA JUNIOR, A. A. et al. Ciclosporina versus tacrolimo no transplante renal no Brasil: uma comparação de custos. **Cadernos de Saúde Pública**. Rio de Janeiro, v. 26, n. 1, p. 163-174, jan, 2010.

GUERRA G. et al. Randomized trial of immunosuppressive regimens in renal transplantation. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 22, p. 1758-1768, 2011.

HARADA K. M., et al. Fatores de risco associados à Perda do enxerto e óbito após o transplante renal. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 30, n. 3, p. 213-220, 2008.

HARIHARAN, S. et al. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. **The New England Journal of Medicine**. v. 343, n. 9, p. 605-612,mar, 2000.

HIGGINS, J. P. T., et al (Ed.). Chapter 8: assessing risk of bias in included studies. In:____. **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 5.1.0**. 2012. [updated March 2011].

HRICIK D. E., et al. Outcomes of african american transplant recipients treated with sirolimo, tacrolimo and corticosteroids. **J. Am Soc Nephrol**. v. 4, p. 1300-1305, 1993.

JADAD A.R., et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? **Control Clin Trials**. v. 17, n. 1, p. 1-12, feb,1996

JIRASIRITHAM S., et al. The treatment of chronic rejection with mycophenolate mofetil versus azathioprine in kidney transplantation. **Transplantation Proceedings**. v. 32, p. 2040-2042, 2000. Suplemento 3.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. Clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. **American Journal of Transplantation**. v. 9, s.3, p. s1-157, 2009.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. **Kidney Inter. Suppl.** v. 3, p.1-150, 2013.

KUMAR, M. S. A. et al. Comparision of steroid avoidance in tacrolimo/mycophenolate mofetil and tacrolimo/sirolimo combination in kidney transplantation monitored by surveillance biopsy. **Clinical Transplantation.** v. 80, n. 6, p. 807-814, 2005.

LEVEY, A. S. ET AL. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). **Kidney International.** v. 67, 2089-2100, 2005.

LO, A. et al. Observations on the use of sirolimo and tacrolimo in high-rish renal transplant recipients. **Transplantation Proceedings**. v. 35, p. 105-108, 2003. Suplemento 3.

MEDINA-PESTANA, J. O. et al. O contexto do transplante renal no Brasil e sua disparidade. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 33, n. 4, p. 472-484, setembro, 2011.

MEIER-KRIESCHE, H. U. et al. Long-term renal allograft survival: have we made significant progress or is it time to rethink our analytic and therapeutic strategies? **American Journal Transplantation**. v. 4, p. 1289-1295, 2004.

MEIER-KRIESCHE, H. U. et al. Sirolimo in combination with tacrolimo is associated with worse renal allograft survival compared to mycophenolate mofetil combined with tacrolimo. **American Journal Transplantation**. v. 5, p. 2273-2280, 2005.

MEIER-KRIESCHE, H. U. et al. Immunosuppression: Evolution in Practice and Trends, 1994–2004. **American Journal Transplantation**. v. 6, p. 1111-1131, 2006.

MENDEZ et al. A prospective, randomized trial of tacrolimo in combination with sirolimo or mycophenolate mofetil in kidney transplantation: results at 1 year. **Transplantation**. v. 80, n. 3, p. 303-309, 2005.

MESQUITA, A. C. S. Análise da distribuição da oferta e da utilização de serviços públicos de saúde no âmbito nacional. Ministério da Saúde. **Secretaria Executiva**. Brasília, 23p., jan, 2008. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/area.cfm?id_area=1001

MOELLER, S. et al. ESRD patients in 2001: global overview of patients, treatment modalities and development trends**. Nephrology Dialysis Transplantation**. n. 17, p. 2071-2076, 2002.

MUTINGA, N. et al. Consequences of eliminating HLA-B in deceased donor kidney allocation to increase minority transplantation. **American Journal Transplantation**. v. 5, p. 1090-1098, 2005.

RIBES, D., et al. Combined use of tacrolimo and sirolimo in de novo renal transplant pacients: current data. **Transplantation Proceedings**. v. 37, p. 2813-2816, 2005.

ROMÃO, JR J.E. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 26, p. 1-3, 2004. Suplemento 1.

SALOMÃO, A. Atualização em transplante renal. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 22, n. 4, p. 244-248, 2000.

SALOMÃO, A. Imunossupressão em transplante renal de adultos: conceitos básicos e aplicação clínica. **Prática Hospitalar**, n.52, p. 177-182, jul-ago, 2007.

SAMPAIO, E. L. et al. Mycophenolate mofetil vs. sirolimo in kidney transplant recipients receiving tacrolimo-based immunoppressive regimen. **Clinical Transplantation**. v. 22, n. 2, p. 141-149, 2008.

SBN, Sociedade Brasileira de Nefrologia. **Diretrizes em Transplante Renal**. 2002. Disponível em: <http://www.nefrologiaonline.com.br/Diretrizes/tx.asp>. Acesso em 05 mai. 2012.

SBN, Sociedade Brasileira de Nefrologia. **Perfil da Doença Renal Crônica. O Desafio Brasileiro**. 2007. Disponível em:< http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/programas/Doenca_Renal_Cronica.pdf>. Acesso em 11 jul. 2012.

SESSO, R. et al. Relatório do Censo Brasileiro de Diálise, 2010. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**. v. 33, n.4, p. 442-447, 2011.

SILVA, G. D. Avaliação dos gastos realizados pelo Ministério da Saúde com medicamentos de alto custo utilizados no Tratamento da DRC por pacientes do SUS no Estado de Minas Gerais – 2000 a 2004. 2008. [Dissertação de Mestrado]. Belo Horizonte: Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, 2008.

SILVA, G. D. et al. Medicamentos excepcionais para doença renal crônica: gastos e perfil de utilização em minas gerais, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**. Rio de Janeiro, v. 27, n. 2, p. 357-368, fev, 2011.

TEIXEIRA, M. W.; REZENDE C. M. DE F. Imunossupressão e transplantes: perspectivas atuais e futuras. **Revista Científica de Medicina Veterinária**, Curitiba, n. 7, p. 12-16, 2004.

TRAVASSOS, C. et al. Utilização dos serviços de saúde no brasil: gênero, características familiares e condição social. Rev Panam. Salud Publica. v. 5, P. 365-373. 2002.

TRIEMER H. L. et al. Analysis of a single-center experience with mycophenolate mofetil based immunosuppression in renal transplantation. **Clinical Transplantation**. v. 14, p. 413-420, 2000.

VAN HOOFF, J. P. et al. A prospective randomized multicenter study of tacrolimus in combination with sirolimus in renal transplant recipients. **Transplantation.** v. 75, p. 1934-1939, 2003.

VICENTI, F. et al. Multicenter randomized prospective trial of steroid withdrawal in renal transplant recipients receiving basiliximab, cyclosporine microemulsion and mycophenolate mofetil. **American Journal of Transplantation**. v. 3, p. 306-311, 2003.

VITKO, S. et al. Tacrolimo combined with two different dosages of sirolimo in kidney transplantation: results of a multicenter study. **American Journal of Transplantation**. v. 6, p. 531-538, 2006.

WATSON, C. J. E. et al. Sirolimus (rapamycin) in clinical transplantation. **Transplantation Reviews**. v. 15, n. 4, p. 165-177, out, 2001.

WOODROFFE, R. et al. Clinical and cost-effectiveness of newer immunosuppressive regimens in renal transplantation: a systematic review and modeling study. **Health Technology Assessment**. v. 9, n. 21, 2005. 202 p.

APÊNDICE: ARTIGO SUBMETIDO PARA PUBLICAÇÃO

Pharmaceuticals **2013**, *6*, 1-x manuscripts; doi:10.3390/ph60x000x

OPEN ACCESS

pharmaceuticals

ISSN 1424-8247

www.mdpi.com/journal/pharmaceuticals

Efficacy and safety of the immunosuppressant tacrolimus combined with mycophenolate mofetil or sirolimus in the maintenance treatment of kidney transplantation: systematic review and meta-analysis

Carla Grazielle Durães[1]*, Maria das Graças Braga Ceccato[2], Vânia Eloisa de Araújo[2], Juliana de Oliveira Costa[2], Micheline Rosa Silveira[2] and Francisco de Assis Acurcio[2]

[1]Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Prof. Alfredo Balena, 190, Belo Horizonte/MG, Brazil;

[2]Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Av.Antônio Carlos, 6627, Campus Pampulha, Belo Horizonte/MG, Brazil; e-mail: mgbceccato@gmail.com (M.G.B.C.), juliana.olic@gmail.com (J.O.C.), michelinerosa@gmail.com (M.R.S.); vaniaearaujo@gmail.com (V.E.A.); and fracurcio@gmail.com (F.A.A.)

*Author to whom correspondence should be addressed; e-mail: carlagraz@hotmail.com; Tel.: +1-55-31-25520711

Received: *; in revised form:* *; Accepted:*
Published:

Abstract: Sirolimus (SRL) does not improve patient or graft survival after kidney transplantation. The toxicity of calcineurin inhibitors is potentiated by their combination with SRL. The aim of the present systematic review was to assess the efficacy and safety of tacrolimus (TAC) combined with mycophenolate mofetil (MMF) or SRL in the maintenance treatment of kidney transplantation in adults by means of a meta-analysis. We searched for relevant studies in Medline, EMBASE, CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials), and LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde/Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences). The meta-analysis was performed using Review Manager®. Nine randomized clinical trials comprising a total of 2,540 participants were included in the systematic review. The results of the meta-analysis were favorable to combination TAC/MMF regarding graft function, acute rejection, and graft survival 36 months post-transplantation. Patient survival was not significantly different among

the groups. In regard to safety, TAC/MMF exhibited higher incidences of diarrhea, leukopenia, and cytomegalovirus (CMV) infection and lower incidences of hypercholesterolemia and lymphoceles.

Keywords: Meta-analysis; kidney transplantation; mycophenolate mofetil; sirolimus; tacrolimus

1. Introduction

Chronic kidney disease (CKD) is a serious public health problem in several countries because of its increasing prevalence. The increased prevalence of CKD might be explained by the longer life expectancy of the overall population, as well as by the comorbidities associated with the onset of this condition, such as arterial hypertension and diabetes mellitus [1]. The increased numbers of individuals with CKD exert a significant impact on the financial resources allocated to its treatment. In Brazil, 85.8% of dialysis treatments are funded by the Unified Health System. The expenses of the Health Ministry for renal replacement therapy (RRT) represent more than two billion Brazilian reals per year [1,2].

Kidney transplantation currently represents the best therapeutic option for the final stages of CKD. According to some studies, the survival of patients with advanced stages of CKD subjected to transplantation is greater than the survival of patients who start RRT using other therapeutic modalities, such as hemodialysis and peritoneal dialysis [3,4].

The aim of the drugs used in kidney transplant maintenance is to reduce the occurrence of acute rejection and increase the patients' survival. Base immunosuppressant therapy includes glucocorticoids and calcineurin inhibitors (CNIs), which might be combined with other immunosuppressants that exhibit different action mechanisms [5]. Some studies have compared the efficacy and safety of therapeutic regimens including mycophenolate mofetil (MMF) or sirolimus (SRL). However, the data are not consistent enough to allow us to draw conclusions on the efficacy and safety of those drugs in the prevention of acute transplant rejection or their effects on patient and graft survival rates [6, 7].

To produce more robust results regarding the efficacy and safety of those immunosuppressants, systematic reviews with specific and reproducible methods need to be performed. Such reviews combine the results of various studies to produce more reliable evidence to support decision-making, particularly regarding the inclusion of novel technologies [8].

The aim of the present study was to perform a systematic review with meta-analysis to assess the efficacy and safety of the immunosuppressant tacrolimus (TAC) combined with MMF or SRL in kidney transplant maintenance therapy in adults.

2. Methods

The present systematic review was performed according to the parameters described in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, version 5.1.0, elaborated by the Cochrane

Collaboration [9]. The structure and description of the results followed the guidelines in "Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement" [10].

2.1. Criteria for Inclusion of Studies

Randomized controlled clinical trials conducted with adult patients (older than 12 years of age) subjected to kidney transplantation, who used tacrolimus combined with sirolimus (TAC/SRL) or with mycophenolate mofetil (TAC/MMF) and were followed up for more than three months, were included.

2.2. Strategy for the Search of Studies

We searched for studies in the electronic databases EMBASE, Medline, CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), and the Brazilian Digital Library of Theses and CAPES Theses Database [11] for studies published through July 2012. Ongoing or unpublished studies were searched in databases Clinical Trials, Current Controlled Trials, International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, and the Brazilian Clinical Trials Registry [12]. A manual search was performed based on the references cited by the selected studies and the issues of journals Transplantation and Transplantation Proceedings published from 1999 to 2012.

2.3. Selection of Studies and Data Collection

The studies we found were entered into a single database to avoid duplicates. Two reviewers analyzed the titles and abstracts of the studies to decide whether they met the inclusion criteria; any disagreements were resolved by a third reviewer. The data extracted from the selected studies were compiled in standardized forms, including the participants' characteristics, type of study, length, interventions, and measures of efficacy and safety. Efficacy was assessed based on the outcomes graft function, acute rejection, patient survival, and graft survival, and safety was assessed based on the reported adverse effects.

2.4. Assessment of the Methodological Quality and Risk of Bias

The methodological quality of the studies was assessed using the modified Jadad scale, including the criteria for randomization, blinding, and loss to follow-up [13]. The studies that scored 0 to 2 were considered poor-quality, 3 and 4 as appropriate-quality, and 5 and 6 as high-quality. Risk of bias was assessed by means of the parameters described in the *Cochrane Handbook*: allocation sequence generation, allocation concealment, blinding of participants and researchers, incomplete outcome data, and selective outcome reporting [9]. Studies were considered to exhibit low risk of bias when all criteria were reported and adequate, high risk when at least one criterion was inadequate, and uncertain risk when one or more items were not reported.

2.5. Meta- Analysis

The primary studies were combined using Review Manager (RevMan) 5.1.0, elaborated by *Cochrane Collaboration* for meta-analyses. The difference between weighted means was used as the effect measure for continuous outcomes, and relative risk (RR) was used for dichotomous data. In both cases, 95% confidence intervals were calculated.

The presence of heterogeneity among studies was used as the premise for applying the random-effects model to the meta-analysis. Significant heterogeneity was indicated by a p-value less than 0.10 in the chi-square test and I^2 above 40%.

3. Results

3.1 Selected Studies

A total of 5,395 studies were retrieved from various electronic databases, and one by manual search. Following the exclusion of the studies that did not meet the inclusion criteria, 15 reports of nine clinical trials comprising 2,540 participants were selected (Figure 1).

3.2. Characteristics of the Included Studies

The length of follow-up varied from 6 to 96 months. Transplants mostly involved dead donors (80.15%). Most participants who underwent kidney transplantation were white, male, and aged 37 to 59 years. Seven studies were conducted in a single center, four of which were in the USA and one in Brazil. All studies involved dead donors except for the ones by Gallon et al. (2006) and Sampaio et al. (2008) (Table 1). Four studies involved patients receiving transplants for the first time (primary transplantation), two involved patients undergoing both primary and retransplantation, and one study involved retransplantation only.

Most studies were funded by the pharmaceutical industry, none by SRL or MMF manufacturers, but some by the manufacturer of Prograf® (tacrolimus), which was used in combination with the compared interventions.

Slight differences were found in the therapeutic regimens used in the studies. Most regimens included induction therapy (using monoclonal antibodies), corticosteroids starting in the preoperative period, maintenance treatment with TAC combined with SRL or MMF, and prophylaxis against infection. Only the participants in the TERRA study and the study conducted by Sampaio et al. (2008) were not subjected to induction therapy. The dose of TAC varied from 0.02 to 0.30 mg/kg/day, SRL from 0.5 mg to 3.0 g/day, and MMF from 1.0 to 2.0 g/day.

The studies exhibited different exclusion criteria. Most studies excluded individuals with high risk of graft rejection or loss, except for the one conducted by Kumar et al. (2005), whose participants exhibited greater immunological risk because most were black (60.0%) and received grafts from dead (87.0%) and expanded-criteria donors (44.0%).

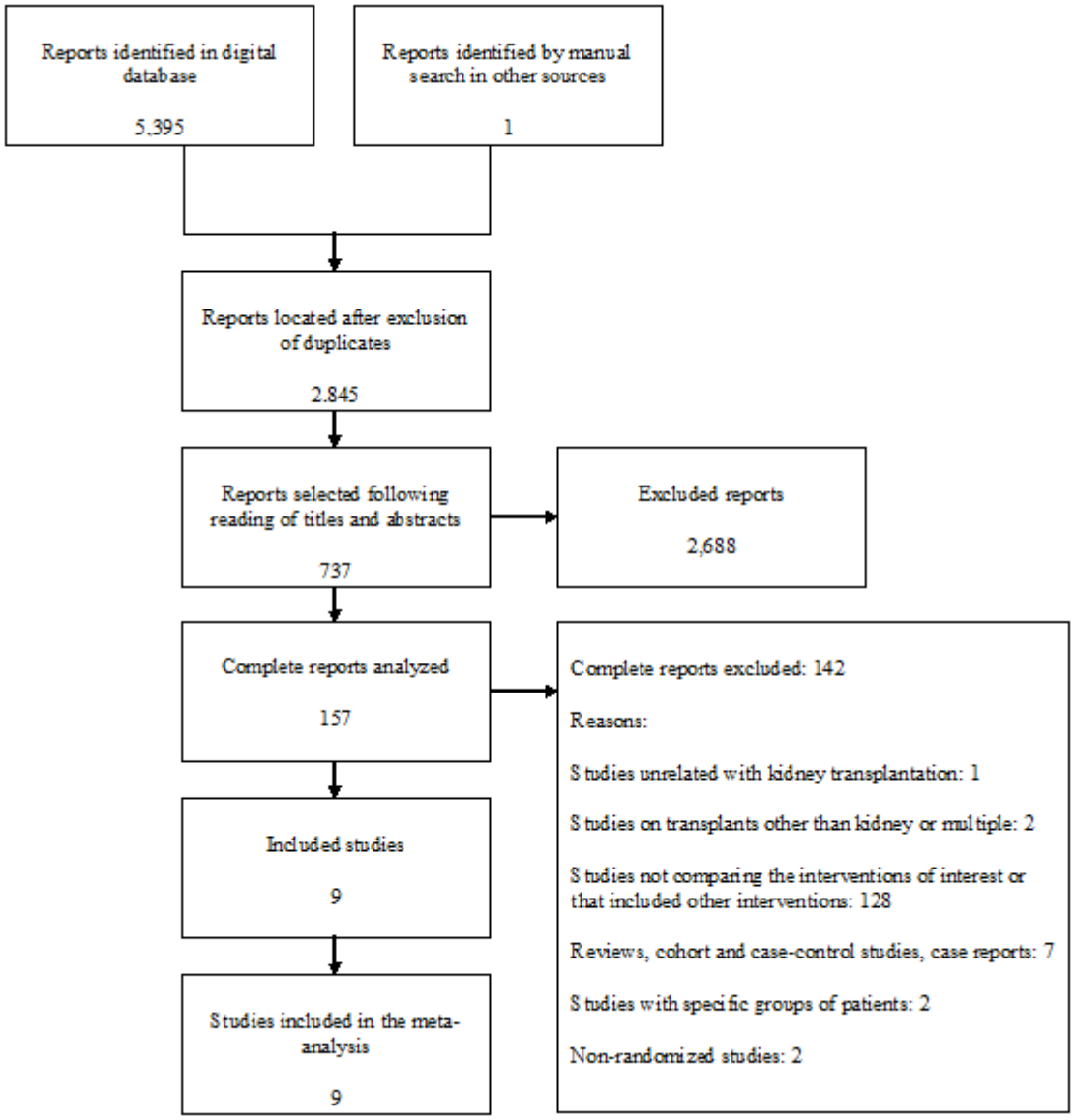


Figure 1. Flowchart of the studies included in and excluded from the systematic review

Table 1: Overall characteristics of the selected studies

Study	First authors/year	Location	Comparison	N	Dead donor (%)	Age (mean ± SD)	Male gender (%)	Black ethnicity (%)	Length of follow-up
CIANCIO	Ciancio [25, 26, 27]	USA	TAC/SRL 3 mg	50	86.0	49.6 ± 1.8	70.0	28.0	96 months
	Burke [28], Guerra [29]		TAC/MMF 2 g	50	80.0	47.4 ± 2.3	64.0	16.0	
KUMAR	Kumar [30]	USA	TAC/SRL 2 mg	50	86.0	59.0 ± 12.0	68.0	52.0	60 months
			TAC/MMF 2 g	50	88.0	48.0 ± 14.0	68.0	54.0	
GALLON	Gallon [31]	USA	TAC/SRL 3 mg	37	27.0	46.3 ± 12.6	59.0	30.0	36 months
			TAC/MMF 2 g	45	33.0	42.3 ± 11.9	63.0	20.0	
KUMAR	Kumar [32]	USA	TAC/SRL 2 mg	75	87.0	55.0 ± 12.0	72.0	59.0	24 months
			TAC/MMF 2 g	75	89.0	49.0 ± 13.7	68.0	60.0	
PROGRAF	Gonwa [33], Mendez [34]	Multicenter	TAC/SRL 2 mg	185	63.2	45.3 ± 12.4	66.5	27.6	12 months
			TAC/MMF 2 g	176	64.2	47.8 ± 12.3	69.9	24.4	
SAMPAIO	Sampaio [35]	Brazil	TAC/SRL 2 mg	50	24.0	37.4 ± 10.3	62.0	46.0	12 months
			TAC/MMF 2 g	50	24.0	42.6 ± 14.2	76.0	32.0	
RESTORE	Van Gurp [36]	Multicenter	TAC/SRL 1 mg	318	87.1	44.3 ± 11.3	64.2	3.1	6 months
			TAC/MMF 2 g	316	89.9	44.9 ± 11.1	64.6	2.2	
TERRA	Wlodarczyk [37]	Multicenter	TAC/SRL 0.5 mg	325	90.8	44.6 ± 12.9	64.6	4.0	6 months
	Vitko [38]		TAC/SRL 2 mg	325	88.9	47.3 ± 12.4	60.3	2.0	
			TAC/MMF 1 g	327	91.7	46.0 ± 11.7	66.7	3.0	
GALLON	Gallon [39]	Netherlands	TAC/SRL 1 mg	18	83.0	59.3	72.0	NR	6 months
			TAC/MMF 2 g	18	83.0	47.6	67.0	NR	

TAC: tacrolimus; SRL: sirolimus; MMF: mycophenolate mofetil; NR: not reported

3.3. Methodological Quality and risk of bias of the Studies

All studies were described by their authors as randomized, but only three used appropriate methods (computer software, sealed envelopes) to generate random allocation sequences, and none described appropriate methods of allocation concealment. Upon assessment of the global risk of bias, potential risk was identified in two studies, and the remainder of the sample was classified as being of uncertain risk. Assessment using the Jadad scale showed that most studies had appropriate quality, with scores between 3 and 4 (Table 2).

Table 2 – Assessment of the methodological quality and risk of bias of the selected studies

	Modified Jadad scale								Risk of bias						
Study	Randomization	Appropriate randomization	Inappropriate randomization	Rater blinding	Appropriate blinding	Losses	Intention-to-treat analysis	**Score**	Allocation sequence	Allocation concealment	Participant blinding	Rater blinding	Incomplete outcome data	Selective outcome reporting	**Global risk of bias**
CIANCIO	1	0	0	0	0	1	1	**3**	U	U	L	L	L	L	**U**
GALLON	1	0	0	0	0	1	0	**2**	U	U	L	L	L	L	**U**
GALLON	1	0	0	1	1	0	1	**4**	U	U	L	L	L	U	**U**
KUMAR (2005)	1	1	0	1	1	1	0	**5**	L	U	L	L	H	L	**H**
KUMAR (2008)	1	1	0	0	0	0	0	**2**	L	U	L	L	L	L	**U**
PROGRAF	1	0	0	0	0	1	1	**3**	U	U	L	L	L	H	**H**
SAMPAIO	1	1	0	0	0	1	1	**4**	L	U	L	L	L	L	**U**
RESTORE	1	0	0	0	0	1	0	**2**	U	U	L	L	L	L	**U**
TERRA	1	0	0	0	0	1	1	**3**	U	U	L	L	L	L	**U**

U: uncertain; H: high; L: low

3.4. Graft Function

Eight studies reported results related to graft function. Kidney function was assessed by means of the glomerular filtration rate in the study by Gallon et al. (2006) and the serum creatinine and creatinine clearance levels in the remainder of the studies. After six-month follow-up, three studies found improved graft function in the TAC/MMF group compared to the TAC/SRL group, expressed as higher creatinine clearance rate ($p = 0.30$) in the CIANCIO study, lower serum creatinine ($p = 0.018$) in the PROGRAF study, and higher glomerular filtration rate ($p = 0.001$) in the study conducted by Gallon et al. (2006).

No difference in graft function, expressed as serum creatinine and creatinine excretion levels, was found between the groups in the TERRA, RESTORE, and Kumar et al. (2005) studies. The RESTORE study reported delayed graft function (DGF) in 20.1% of the patients who used TAC/SRL and in 16.5% of the ones who used TAC/MMF.

The TERRA study did not show variation in serum creatinine level, even among the participants who used different doses of SRL. The median serum creatinine of the groups who used TAC/SRL at doses of 0.5 mg and 2.0 mg were 130.0 µmol/L and 132.6 µmol/L, respectively, and 131.0 µmol/L in the group that used TAC/MMF at a dose of 1.0 g. Differences were also not found in creatinine excretion. The median values of creatinine clearance in the groups that used TAC/SRL at doses of 0.5 mg and 2.0 mg were 51.7 mL/min and 49.5 mL/min, respectively, and 52.5 mL/min in the group that used TAC/MMF.

Kumar et al. (2005) found no significant difference in the occurrence of DGF, creatinine level, or creatinine clearance among the compared groups. The mean serum creatinine concentration of the patients who used TAC/SRL up to six months after transplantation was 1.6 mg/dL, and 1.9 mg/dL in the group that used TAC/MMF. The mean creatinine clearance was 51.0 mL/min in the TAC/SRL and 68.0 mL/min in the TAC/MMF group.

Five studies reported data on graft function after 12 months of treatment. Only the study by Kumar et al. (2005) found no differences between the compared groups.

In the study by Sampaio et al. (2008), the mean serum creatinine level in the TAC/SRL group (1.6 ± 0.50 mg/dL) was higher than the TAC/MMF group (1.4 ± 0.3 mg/dL, p = 0.007). There was, however, no difference in the mean creatinine clearance between the groups (p = 0.233).

In the study by Gallon et al., (2006), the glomerular filtration rate was significantly different between groups; its value was 65.0 mL/min/1.73 m^2 in the TAC/MMF group and 50.0 mL/min/1.73 m^2 in the TAC/SRL group (p = 0.0001).

In the CIANCIO study, the serum creatinine concentration was significantly lower in the TAC/MMF (1.2 ± 1.4 mg/dL) compared to the TAC/SRL group (1.4 ± 1.3 mg/dL, p = 0.020). The creatinine clearance was significantly higher in the TAC/MMF (84.0 ± 39 mL/min) than the TAC/SRL group (73.0 ± 25 mL/min, p = 0.040).

In the PROGRAF study, kidney function was significantly better in patients who used TAC/MMF (mean serum creatinine 1.70 ± 0.90 mg/dL) compared to the group that used TAC/SRL (1.50 ± 0.68 mg/dL, p = 0.030). A higher percentage of patients in the TAC/SRL (20.4%) had mean serum creatinine above 2.0 mg/dL compared to the TAC/MMF group (11.0%, p = 0.020). The difference between the groups' creatinine clearance was not significant (p = 0.060).

Three studies reported data on the graft function after 24 months of treatment. In the studies by Kumar et al. (2005; 2008), the serum creatinine level and creatinine clearance did not exhibit significant differences between the groups. Conversely, the CIANCIO study showed significant differences in graft function between groups. The mean serum creatinine level was better in the TAC/MMF group compared to the TAC/SRL group (1.31 ± 1.06 mg/dL *vs*. 1.54 ± 1.07 mg/dL, p = 0.050).

Three studies reported data on the graft function after 36 months of treatment. The studies by Gallon et al. (2006) and Kumar et al. (2008) did not find differences in the results between the groups. In the CIANCIO study, the glomerular filtration rate was higher in the TAC/MMF group (60.0 mL/min/1.73 m^2 compared to TAC/SRL (42.0 mL/min/1.73 m^2, p = 0.010).

Our meta-analysis of the creatinine clearance of 971 participants six months post-transplantation did not find differences in graft function between the groups, and high heterogeneity (78.0%, p = 0.01) was observed (Figure 2). If we excluded the RESTORE study, no heterogeneity was found, and the TAC/MMF group exhibited better graft function compared to TAC/SRL (RR = -6.53, I^2 = 0.0%, p = 0.010). After 12-month follow-up, the groups did not exhibit differences in graft function (Figure 2).

The meta-analysis of serum creatinine of 455 participants six months post-transplantation and 522 participants after 12-month follow-up found that the TAC/MMF group exhibited better graft function compared to TAC/SRL (Figure 2).

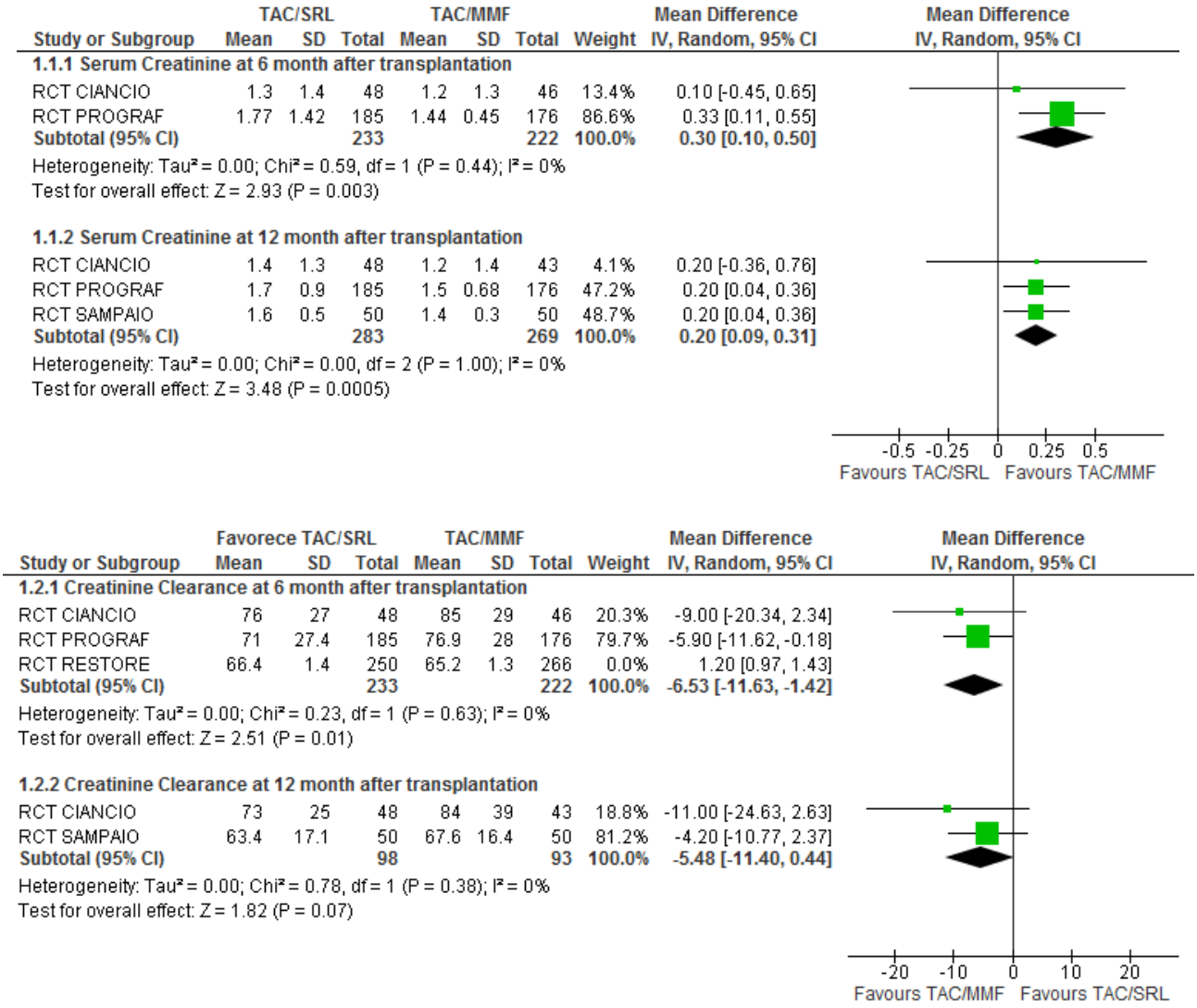


Figure 2. **Results of meta-analyses relative to graft function**

3.5. Acute Rejection

Six studies assessed biopsy-confirmed acute rejection in individuals treated for six months. A statistically significant difference was found only between the groups in the TERRA study. The prevalence of acute rejection in the group that used low-dose TAC/SRL (0.5 mg) was significantly greater ($p = 0.003$) compared to high-dose TAC/SRL (2.0 g). The prevalence of acute rejection was higher ($p = 0.026$) in the TAC/MMF group compared to high-dose TAC/SRL (Table 3).

Four studies reported acute rejection after 12 months of follow-up. In the studies by Kumar et al. (2005, 2008), the incidence of acute rejection was higher in the TAC/MMF group. The remainder of the studies did not find a significant difference between the groups (Table 3).

Three studies assessed acute rejection after 24-month follow-up, three after 36 months, two after 48 months, and one after 96 months, and none found significant differences between the compared groups.

The meta-analysis of biopsy-confirmed acute rejection comprised 1,933 participants six months post-transplantation, and 450 participants after 12-month follow-up. The heterogeneity was low, and no statistically significant difference was found in the incidence of acute rejection between the groups. Only the meta-analysis performed with 137 patients after 36 months of follow-up exhibited lower risk of acute rejection in the TAC/MMF group compared to TAC/SRL. The same result was not found for follow-up periods of 24, 48, and 60 months (Figure 3).

Table 3: Results of the efficacy outcomes by length of follow-up

Study	Comparison	N	Acute rejection (%)	P value	N	Patient survival (%)	P value	N	Graft survival (%)	P value
6 months										
CIANCIO	TAC/SRL	1	2.0	ns	48	96.0	ns	48	96.0	ns
	TAC/MMF	1	2.0		49	98.0		48	96.0	
GALLON	TAC/SRL	3	17.0	ns	17	94.0	ns	15	83.3	ns
	TAC/MMF	5	28.0		18	100.0		15	83.3	
KUMAR (2005)	TAC/SRL	5	6.0	ns	75	100.0	ns	75	100.0	ns
	TAC/MMF	6	8.0		75	100.0		71	94.0	
PROGRAF	TAC/SRL	24	13.0	ns	180	97.3	ns	172	93.0	ns
	TAC/MMF	20	11.4		172	97.7		168	95.5	
RESTORE	TAC/SRL	48	15.1	ns	315	99.0	ns	295	92.7	ns
	TAC/MMF	39	12.3		313	99.1		295	93.3	
TERRA	TAC/SRL 0.5 mg	82	25.2	0.003	318	97.8	ns	301	92.6	ns
	TAC/SRL 2.0 g	51	15.7	0.026	319	98.1		295	91.0	
	TAC/MMF	73	22.3		320	97.9		302	92.4	
12 months										
CIANCIO	TAC/SRL	4	2.0	ns	48	96.0	ns	48	96.0	ns
	TAC/MMF	4	2.0		46	92.0		45	90.0	
KUMAR (2005)	TAC/SRL	3	4.0	0.02	75	100.0	ns	75	100.0	ns
	TAC/MMF	11	15.0		72	96.0		71	94.0	
KUMAR (2008)	TAC/SRL	2	4.0	0.05	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	TAC/MMF	7	14.0			NR		NR	NR	
PROGRAF	TAC/SRL	NR	NR	NR	177	95.7	ns	168	90.8	ns
	TAC/MMF	NR	NR		171	97.2		166	94.3	
SAMPAIO	TAC/SRL	7	14.0	ns	49	98.0	ns	49	98.0	ns
	TAC/MMF	6	12.0		47	94.0		46	92.0	
24 months										
CIANCIO	TAC/SRL	10	20.0	ns	NR	NR	NR	46	92.0	ns
	TAC/MMF	4	8.0		NR	NR		45	90.0	
KUMAR (2005)	TAC/SRL	6	8.0	ns	73	97.0	ns	67	90.0	ns
	TAC/MMF	9	12.0		71	95.0		67	90.0	
KUMAR (2008)	TAC/SRL	1	2.0	ns	46	92.0	ns	NR	NR	NR
	TAC/MMF	2	4.0		45	90.0		NR	NR	
36 months										
CIANCIO	TAC/SRL	13	26.0	ns	46	92.0	ns	41	82.0	ns
	TAC/MMF	5	10.0		45	90.0		44	88.0	
GALLON	TAC/SRL	11	29.7	ns	36	98.0	ns	31	84.0	0.04
	TAC/MMF	8	17.7		45	100.0		44	98.0	
KUMAR (2008)	TAC/SRL	1	2.0	ns	44	88.0	NR	NR	NR	NR
	TAC/MMF	2	4.0		45	90.0		NR	NR	
48 months										

CIANCIO	TAC/SRL	14	27.0	ns	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	TAC/MMF	5	10.0		NR	NR		NR	NR	
KUMAR (2008)	TAC/SRL	2	4.0	ns	43	86.0	ns	NR	NR	NR
	TAC/MMF	2	4.0		43	86.0		NR	NR	
60 months										
CIANCIO	TAC/SRL	14	27.0	ns	NR	NR	NR	35	70.0	ns
	TAC/MMF	6	14.0		NR	NR		36	71.0	
KUMAR (2008)	TAC/SRL	1	2.0	ns	41	82.0	ns	32	64.0	ns
	TAC/MMF	1	2.0		42	84.0		31	62.0	
96 months										
CIANCIO	TAC/SRL	15	34.0	0.09	17	34.0	ns	28	55.0	ns
	TAC/MMF	6	14.0		7	15.0		33	66.0	

TAC: tacrolimus; SRL: sirolimus; MMF: mycophenolate mofetil; NR: not reported; ns: not significant; N: number of events

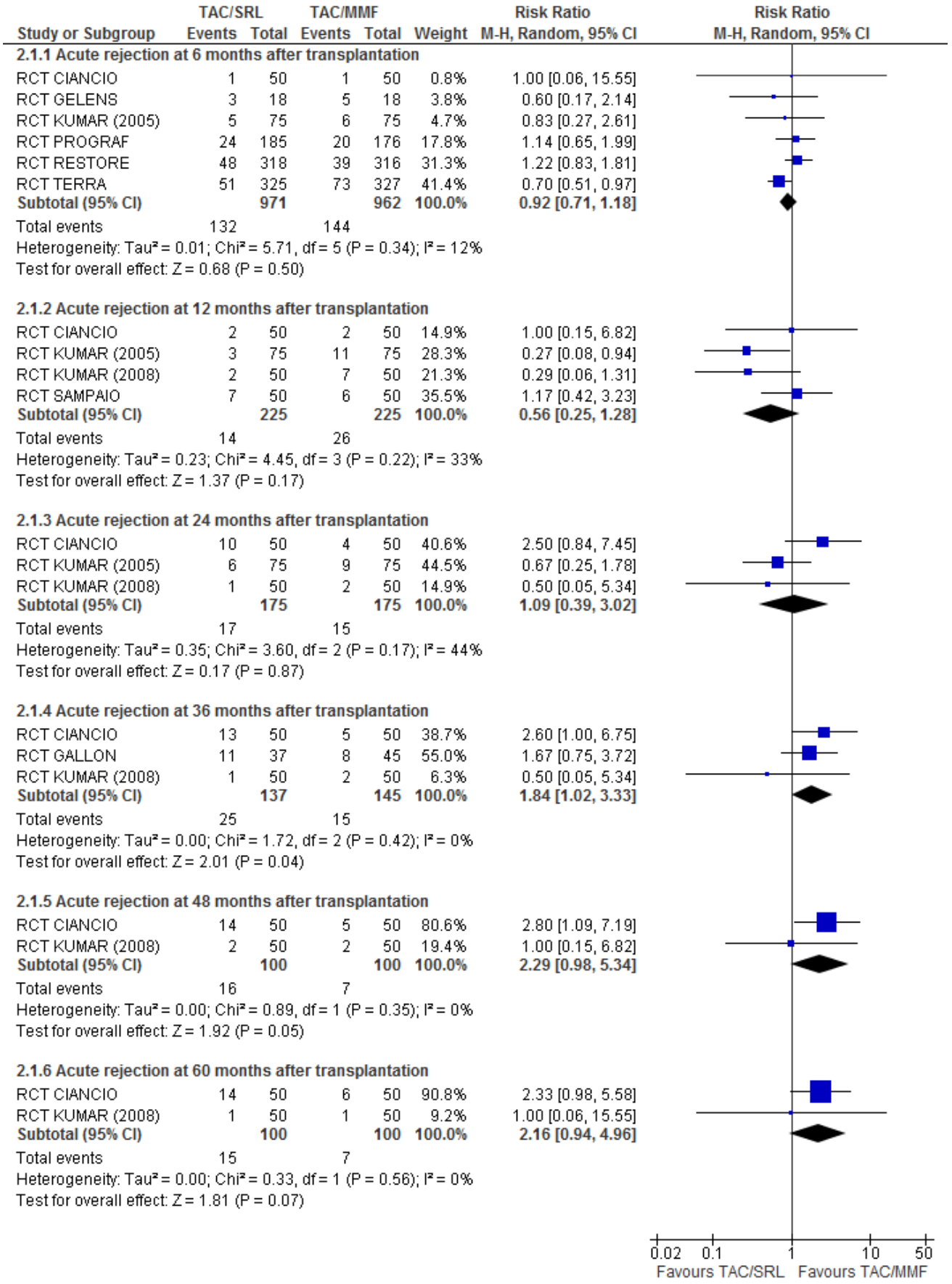


Figure 3. Results of meta-analysis of acute rejection

3.6. Patient Survival

The assessed interventions were effective, and the participants' survival rates were high in all studies (Table 3). Nevertheless, significant differences were not found between the groups after six months of follow-up (six studies), 12 months (four studies), 24 months (two studies), 36 months (three studies, 48 months (one study), 60 months (one study), or 96 months (one study).

Our meta-analysis included studies with follow-up periods lasting six, 12, 24, and 36 months, and the heterogeneity was low. No intervention showed a superior performance relative to another in regard to the short- or long-term survival of patients (Figure 4).

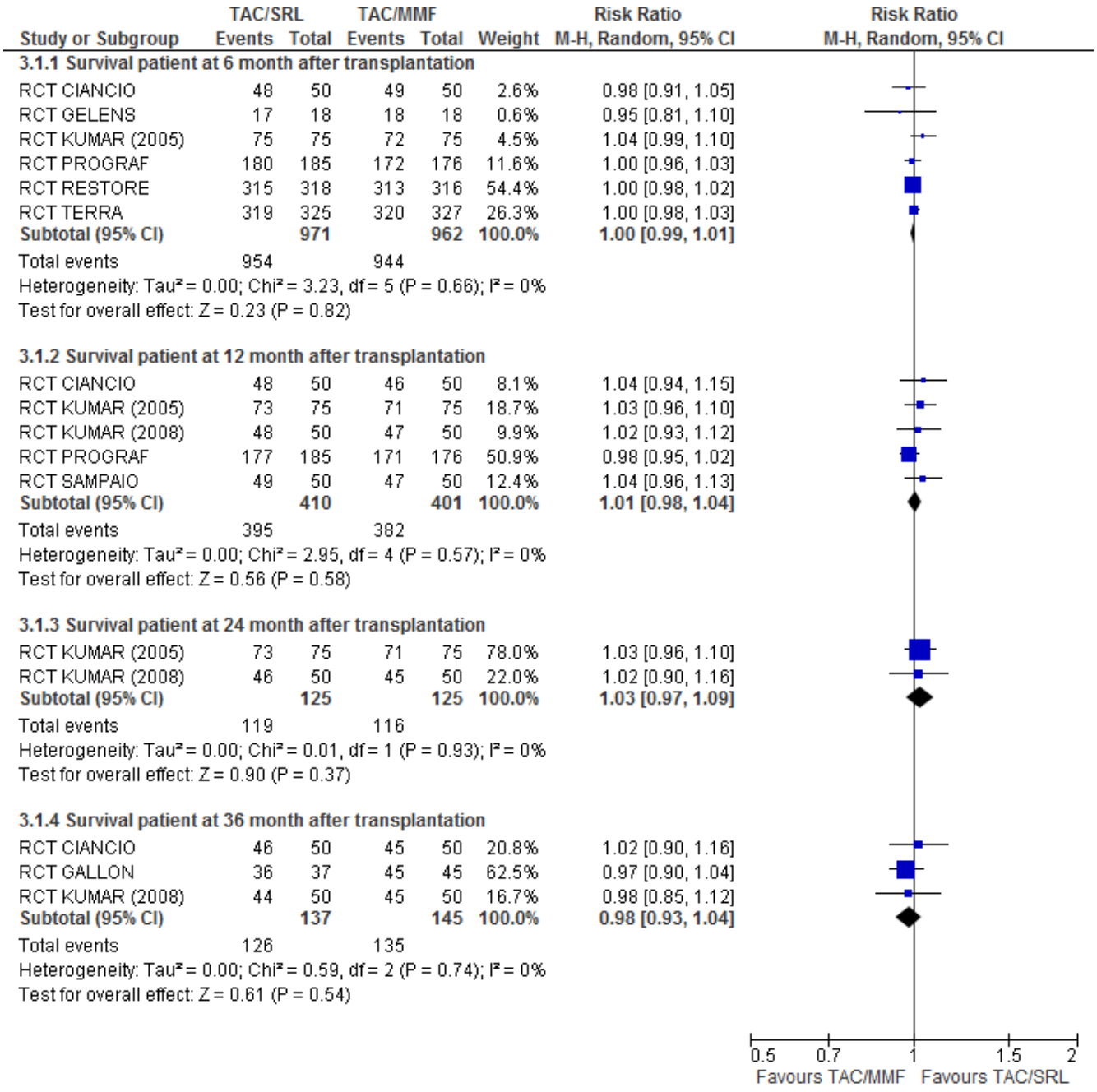


Figure 4. Results of meta-analysis of patient survival

3.6. Graft Survival

Graft survival rates six months post-transplantation were reported in six studies and varied from 83.3% to 100% in the TAC/SRL groups and from 83.3% to 96.0% in the TAC/MMF groups. In the TERRA study, graft survival was assessed according to various SRL doses (Table 3).

Graft survival rates 12 months post-transplantation were reported in four studies and varied from 90.8% to 98.0% in the TAC/SRL group and from 90.0% to 94.3% in the TAC/MMF group. No study found statistically significant differences between treatments (Table 3).

Graft survival rates 24 months post-transplantation were reported in the study by Kumar et al. (2005) and the CIANCIO study, and the results were similar between TAC/SRL and TAC/MMF groups.

Graft survival rates 36 months post-transplantation were reported in two studies. In Gallon et al. (2006), the graft survival rate was significantly higher ($p = 0.04$) in the TAC/MMF group compared to TAC/SRL (98.0% vs. 84.0%). The CIANCIO study did not find a difference between the groups ($p = 0.68$).

Graft survival rates 60 months post-transplantation were reported in the study by Kumar et al. (2005) and the CIANCIO study, and no significant differences were found between the groups ($p = 0.90$ and $p = 0.17$, respectively). After 96 months of follow-up, the CIANCIO study found a 55.0 ± 7% (SD) rate of graft survival in the TAC/SRL group vs. 66.0 ± 7% in the TAC/MMF group ($p = 0.17$).

Only the meta-analysis of the two studies with 36-month follow-up, with a total of 160 participants, found a significant difference in the graft survival. In the meta-analysis, the TAC/MMF group exhibited a greater graft survival rate than TAC/SRL (Figure 5).

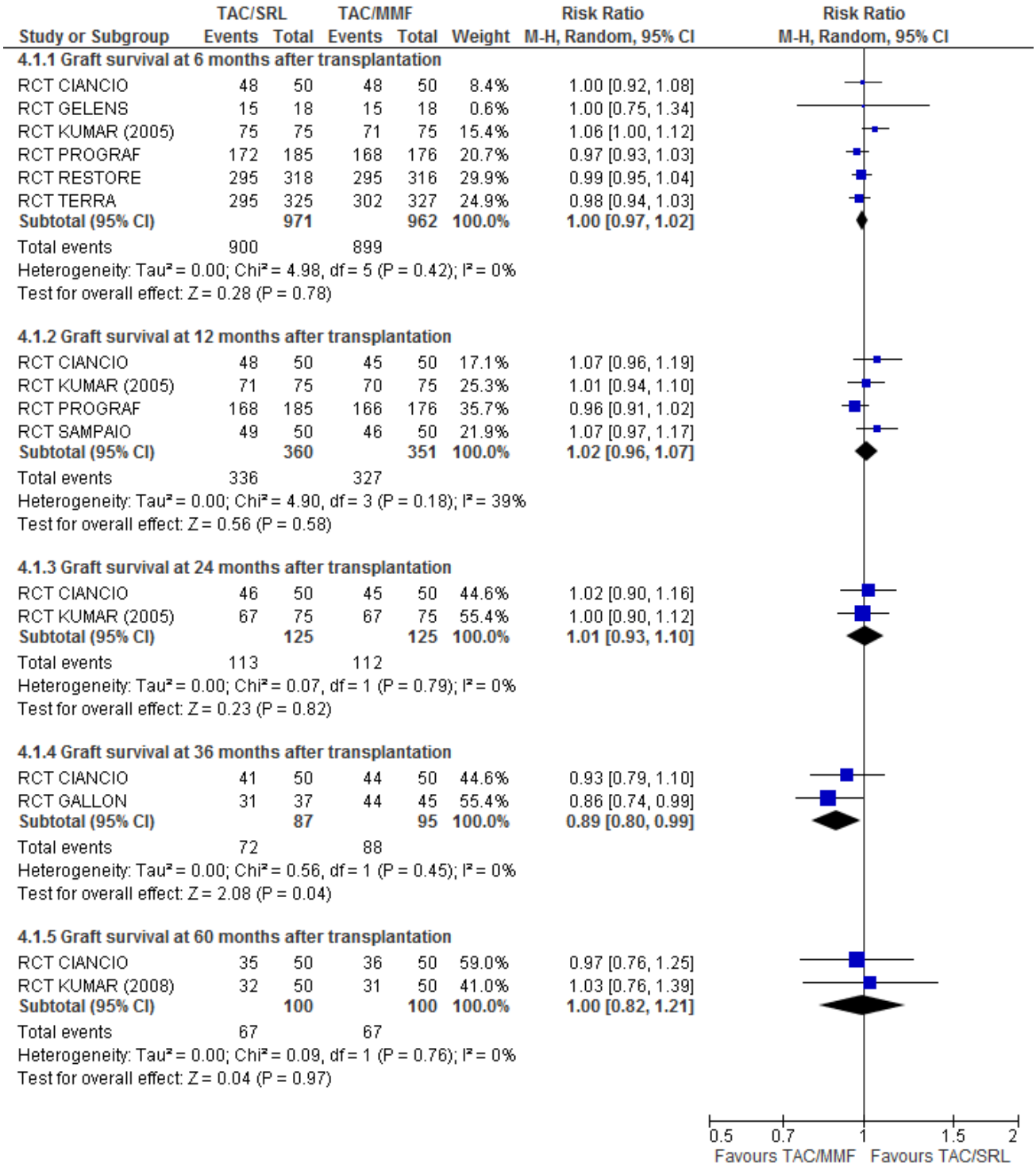


Figure 5. Results of meta-analysis of graft survival

3.7. Adverse Effects

The adverse effects most frequently reported in the studies are depicted in Figure 6. Diabetes mellitus was reported in eight studies; however, different parameters were used to assess it, which makes comparison difficult. In most studies, the incidence of post-transplant diabetes mellitus was low and without significant difference between TAC/SRL and TAC/MMF groups.

Adverse effects occurring six months post-transplantation were reported by Gallon et al. (2006), TERRA, RESTORE, and PROGRAF. In the study by Gallon et al. (2006), one patient who used TAC/SRL (6.0%) exhibited cytomegalovirus (CMV) infection, and two patients treated with TAC/MMF (11%) exhibited pancytopenia and diarrhea.

The TERRA study found adverse effects in 94.8% of the participants who used TAC/SRL at a dose of 2.0 g, 91.7% in the TAC/MMF group, and 90.8% among the patients who used TAC/SRL at a dose of 0.5 mg. Dyslipidemia, hypertension, lymphoceles (lymphatic cyst), post-transplant diabetes mellitus, and other disorders related to glucose metabolism occurred more frequently among the patients who used TAC/SRL 2.0 g compared to TAC/MMF ($p < 0.05$). Leukopenia and diarrhea were significantly more frequent among the patients treated with TAC/MMF ($p < 0.05$). The participants who used TAC/SRL at doses of 0.5 and 2.0 g exhibited higher total cholesterol compared to the TAC/MMF group. Infections occurred more often in the TAC/MMF group (48.9%).

In the RESTORE study, adverse events occurred in approximately 93.0% of the participants in both groups. Hypercholesterolemia and peripheral edema occurred more often in the TAC/SRL group ($p < 0.05$). Hyperkalemia, CMV infection, pharyngitis, leukopenia, and diarrhea occurred more often in the group treated with TAC/MMF. The cholesterol level did not exhibit a significant difference between the groups. The incidence of hypertension was similar in both groups, and the incidence of post-transplant diabetes mellitus was 17.8% and 24.8% in TAC/SRL and TAC/MMF, respectively. The incidence of viral infections was significantly higher in TAC/MMF (19.6%) compared to TAC/SRL (10.4%, $p = 0.001$).

In the PROGRAF study, the occurrence of hypercholesterolemia was significantly higher in the TAC/SRL group (56.5%), as was thrombocytopenia (4.9%) and anemia (4.3%), compared to TAC/MMF (37.4%, 4.9%, and 0.6%, respectively). The incidence of hyperlipidemia was significantly higher in the TAC/SRL (89.0%) compared to the TAC/MMF group (72.0%, $p = 0.005$). The incidence of post-transplant diabetes mellitus was 7.7% in the TAC/MMF group and 7.6% in TAC/SRL ($p = 0.97$). After 12 months of follow-up, the incidence of post-transplant diabetes mellitus was approximately 8.0% in both groups.

Sampaio et al. (2008) reported the occurrence of adverse effects after 12 months of follow-up. The participants in the TAC/MMF group exhibited lower diastolic pressure and total cholesterol compared to the TAC/SRL group. The incidence of post-transplant diabetes mellitus was high, affecting 18.9% of the participants in each group. The incidence of CMV infection was 12% in both groups. Differences were not found in the incidence of wound infection, lymphoceles, urinary fistulas, or cardiovascular disease between the groups. Diarrhea occurred only in the group that used TAC/MMF (6.0%, $p = 0.242$).

Kumar et al. (2005) reported the occurrence of adverse effects in participants followed up for 24 months. Only two participants in each group (4.0%) developed post-transplant diabetes mellitus. The levels of high-density and low-density lipoprotein cholesterol did not differ between the groups. However, the participants who used TAC/SRL exhibited higher total cholesterol and triglycerides ($p = 0.08$). The incidence of abnormal wound healing was similar in both groups, affecting 9.0% of the participants in the TAC/SRL group and 8.0% in the TAC/MMF group. Wound infection occurred in 4.0% of the participants in the TAC/MMF group and 2.6% of the participants in the TAC/SRL group. Lymphoceles and urinary incontinence occurred in 2.6% and 4.0%, respectively, of the patients in the TAC/SRL group and 1.3% and 2.6%, respectively, in the TAC/MMF group.

After 36 months of follow-up, Gallon et al. (2006) found a similar incidence of post-transplant diabetes mellitus in both groups, 3.0% in TAC/MMF and 5.0% in TAC/SRL. Hyperlipidemia was found in 53.0% of the participants in the TAC/SRL group and 35.0% in the TAC/MMF group ($p = 0.0001$).

Infection by CMV occurred in 2.0% of the participants in the TAC/SRL group and 3.0% in TAC/MMF.

After 60 months of follow-up, Kumar et al. (2008) found a similar incidence of post-transplant diabetes in both groups, 6% in TAC/MMF and 4.0% in TAC/SRL. Severe bacterial infections affected 24.0% of the patients in the TAC/SRL group and 18.0% in the TAC/MMF group. CMV infection CMV occurred in one participant who used TAC/MMF. The incidence of abnormal wound healing was similar in both groups, affecting approximately 6.0% of the participants in each group.

In the CIANCIO study, infection requiring hospitalization after 12 months of follow-up occurred in 24.0% of the participants in the TAC/SRL group and 20.0% in the TAC/MMF group. The incidence of pneumonia was 4.0% in both groups. CMV infection occurred in the TAC/MMF group only (4.0%). Lymphoceles occurred in 16.0% of the participants in the TAC/SRL group and 6.0% in the TAC/MMF group. Abnormal wound healing occurred in 6.0% of participants in the TAC/SRL group and 4.0% in TAC/MMF. After 96 months of follow-up, the incidence of infections requiring hospitalization remained high, at 40.0% in the TAC/SRL group and 30.0% in TAC/MMF ($p = 0.41$). The incidence of post-transplant diabetes mellitus was higher in TAC/SRL (32.0%) compared to TAC/MMF (19.0%).

The results of the studies included in the meta-analysis regarding safety are depicted in Figure 6. The risk of hypercholesterolemia was higher in the TAC/SRL group (RR = 1.64). That meta-analysis exhibited high heterogeneity ($I^2 = 83.0\%$, $p = 0.02$). After the exclusion of the PROGRAF study from the analysis, there was no heterogeneity ($I^2 = 0.0\%$, $p < 0.00001$), but the risk of hypercholesterolemia when using TAC/SRL remained high (*data not shown*). The participants in the TAC/SRL group exhibited greater risk of developing lymphoceles (RR = 2.33, $I^2 = 0.0\%$, $p = 0.02$) but lower risk of diarrhea (RR = 0.61, $I^2 = 0.0\%$, $p = 0.0004$). Additionally, the risk of leukopenia was lower in the TAC/SRL group, but with significant heterogeneity (RR = 0.37, $I^2 = 52.0\%$, $p = 0.01$). When we excluded the RESTORE study, the risk of leukopenia remained lower in the TAC/SRL group (RR = 0.54, $I^2 = 0.0\%$, $p = 0.02$). The risk of CMV infection was lower in the TAC/SRL group (RR = 0.25, $I^2 = 0.0\%$, $p < 0.0001$). The results of the meta-analysis of the adverse effects post-transplant diabetes mellitus, infections, abnormal wound healing, carcinoma, and anemia did not exhibit significant differences between the groups.

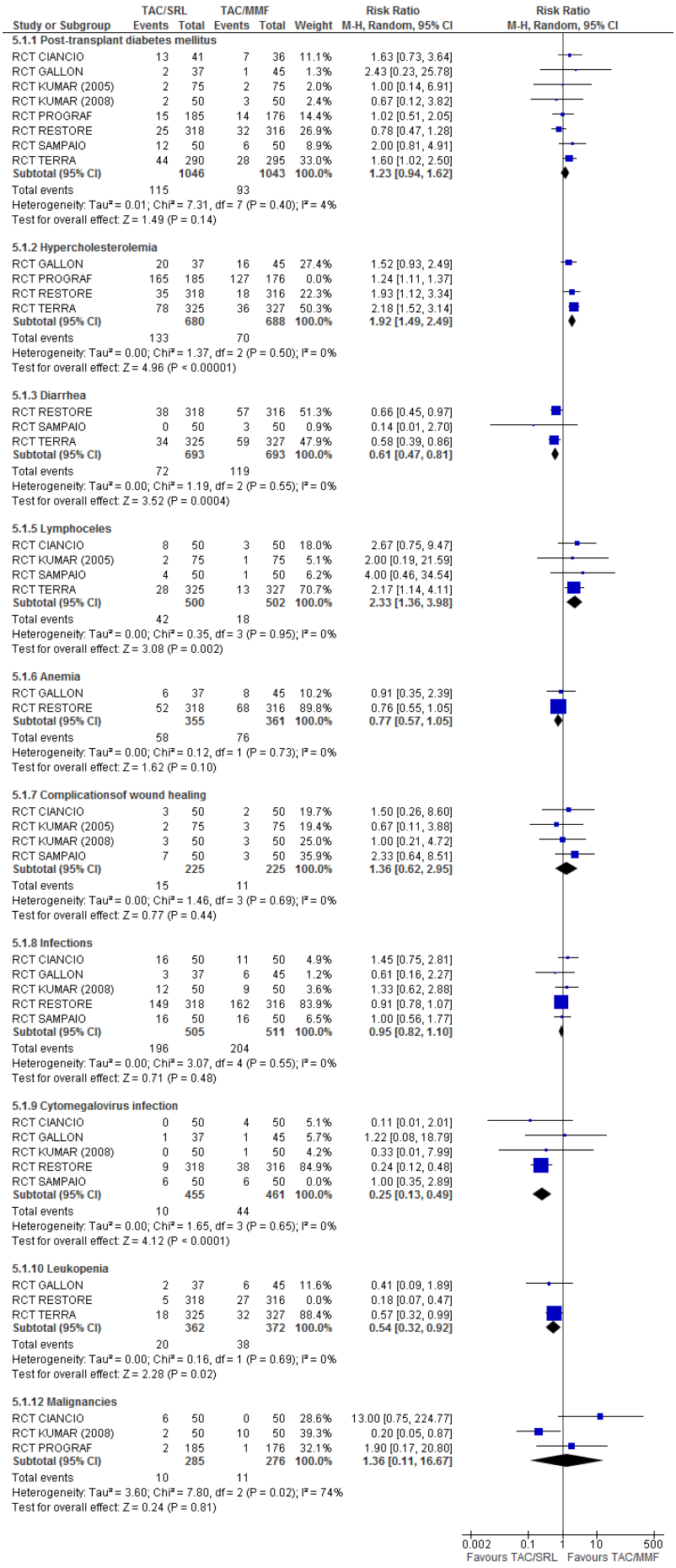


Figure 6. Results of meta-analysis of safety

4. Discussion

The nine randomized controlled trials which involved 2,540 individuals constitute basis for evaluating the use of tacrolimus associated with mycophenolate mofetil or sirolimus maintenance therapy in renal transplantation. The evaluation of these therapies is complex due to the diversity of therapeutic combinations and doses of immunosuppressive therapies. Because they are considered substitutes of calcineurin inhibitors and antimetabolites, evaluation of TOR inhibitors is even more complex because these agents are used in different ways: in combination with calcineurin inhibitors or after its withdrawal in reduced doses or complete. In addition, the TOR inhibitors (sirolimus and everolimus) are the latest immunosuppressive launched on the market and thus the number of publishing is also reduced.

According to some studies, better results are achieved in transplants using living donors, and black patients exhibit higher risk of acute rejection and death [14]. Most participants in the studies included in the present review were white, male, and 37 to 59 years old, i.e., a population considered to exhibit low risks of graft rejection, graft loss, and death. For that reason, future studies ought to assess the impact of immunosuppressants on specific high-risk groups. Another important limitation exhibited by the reviewed studies concerns the length of follow-up, which varied from six to 96 months and was less than one year in five studies. Such short follow-up periods might not suffice for accurate measurement of outcomes such as survival and adverse effects and thus might compromise the comparisons of the interventions.

Based on the parameters described in the Cochrane Handbook [9], the quality of most studies was compromised by a lack of sufficient information with which to judge the randomization and allocation concealment. In regard to blinding, even though it was uncommon in the included studies, all studies were classified as having low risk of bias; therefore, the outcome measures, e.g., graft and patient survival, were considered objective. In the global assessment, the risk of bias was mostly considered uncertain. Based on the Jadad scale, the methodological quality of most studies was considered adequate. However, this quality assessment did not invalidate the results of the meta-analysis. The heterogeneity of the treatment-efficacy results was overall low, indicating small inter-study variability.

Important changes have been introduced in the immunosuppressant regimens during the last 20 years as a result of the development of new drugs, which has contributed to a reduction in the occurrence of acute rejection, with consequent improvement of the survival of transplanted patients. Within this context, the combination of TAC with MMF became the immunosuppressant regimen most widely employed in the maintenance treatment of transplant recipients in the USA and other countries [15, 16]. Sirolimus was approved after proven reduction in the incidence of acute rejection in renal transplant recipients. However, the majority of published clinical trials has been conducted with small samples and reported no results for longer periods of follow-up [17].

Although the discovery of novel immunosuppressants resulted in lower rates of acute rejection and improved patient survival in the last 20 years, the immunosuppressant regimen that induces the best long-term results and whether the newest drugs truly result in significant improvement of graft survival have not yet been established [18]. The combination of TAC and MMF was introduced in the 1990s and indeed reduced the rate of acute rejection in the first year post-transplantation. SRL is a possible substitute for TAC or MMF because of its reduced rates of acute rejection, gastrointestinal adverse effects, post-transplant diabetes mellitus, and hypertension [15, 19, 20]. The use of TOR inhibitors as substitutes for antiproliferative agents or CNIs or as adjuvant therapy has not been shown to lead to better results in patients, while it is associated with considerable adverse events in the short and long-term [21].

Based on the outcomes of efficacy assessed by the present meta-analysis in nine randomized clinical trials, the participants in TAC/MMF groups exhibited better graft function up to 12 months post-transplantation (n = 369). Significant differences in the acute rejection rate were found between the investigated therapeutic regimens after 36 months of follow-up (n = 137); the TAC/MMF groups exhibited lower risk. Although the patients who used TAC/MMF exhibited better graft function up to 12 months post-transplantation, those results did not correlate with better graft or patient survival in the isolated reports or the combination of studies in the meta-analysis.

The major disadvantage of CNIs such as cyclosporine A (CsA) and TAC is their nephrotoxicity. Starting 2000, a trend to reduce the dose of CsA combined with MMF and SRL was observed because its nephrotoxicity might increase the risk of graft loss in the long run due to irreversible pathological alterations [16, 22]. As a consequence, the combination of TAC with MMF or SRL became more frequently used. It is believed that SRL might potentiate the nephrotoxicity of TAC and that this combination is more noxious than the combination of TAC and MMF for DGF recovery [17]. These data agree with the results of graft function up to 12 months post-transplantation in the present meta-analysis, which were favorable to the participants taking TAC/MMF. Kidney function must be carefully monitored in patients using SRL combined with CNIs [17].

In regard to the outcomes of efficacy, the evidence provided by our meta-analysis is inconsistent with the results reported by a retrospective study that analyzed approximately 45,000 patients using the data in the USA database *Scientific Renal Transplant Registry* from 2000 to 2004. The graft survival censored for death was significantly favorable for TAC/MMF compared to TAC/SRL (and CsA/SRL) [7].

One study reported divergent results of patient survival. In a retrospective study that assessed 307 participants who used TAC/SRL and 211 participants who used TAC/MMF, both during different periods of time (2000-2002 and 2003-2006), the survival rate was not significantly different between groups. However, when the groups were compared as a function of the period when transplantation was performed, the participants in the 2003-2006 TAC/SRL group exhibited higher survival rates than the patients who used that same therapeutic combination in 2000-2002. The greater frequency of deaths in 2000-2002 was mainly attributed to cardiovascular disease in the patients who used SRL. The survival of the patients transplanted in 2000-2002 who used TAC/MMF was higher than in the TAC/MMF group in 2003-2006. Multivariate analysis showed that death was associated with a donor age $\geq$ 50 years, a recipient age $\geq$ 55 years, and panel-reactive antibody (which assesses immunological risk based on the number of blood transfusions received by transplant recipients) $\geq$ 20% [19]. It is worth stressing that these results must be interpreted within the context defined by the

limitations inherent to any database-based retrospective analysis and that it is problematic to compare them to data from prospective clinical studies.

The present meta-analysis of drug safety did not show statistically significant differences between the compared groups regarding the following adverse effects: post-transplant diabetes mellitus, infection, abnormal wound healing, carcinoma, and anemia. Nevertheless, combination TAC/SRL was associated with lower incidences of diarrhea, leukopenia, and CMV infection and higher incidences of hypercholesterolemia and lymphoceles.

Both MMF and SRL are associated with bone marrow suppression, leukopenia being more characteristically associated with MMF and thrombocytopenia with SRL. Nevertheless, according to some studies, SRL and MMF were associated with similar incidences of both leukopenia and thrombocytopenia. One study reported similar incidences of leukopenia between the MMF/SRL group and the group with MMF but without SRL, and thrombocytopenia in the MMF/SRL group was comparable to the SRL without MMF group [19].

The results of the present meta-analysis agree with the findings of a multicenter study conducted in 104 patients who used TAC combined with various doses of SRL, which showed that the incidence of hypercholesterolemia was associated with the dose of SRL. Consistently, a greater proportion of patients (50%) in the TAC/SRL group with the dose of 2.0 g exhibited hypercholesterolemia compared to the TAC/SRL 1.0 g (48%) and 0.5 mg groups (36.0%, $p = 0.019$) [23].

Use of SRL combined with TAC might increase the risk of wound healing complications and post-transplant diabetes mellitus [17, 24]. The present meta-analysis did not find significant differences in these rates between immunosuppressant regimens.

Modifications are still being introduced in protocols that include SRL to take advantage of its beneficial actions and reduce the adverse effects. The results of the present review might assist healthcare professionals and managers in the choice of the best immunosuppressant regimen.

5. Conclusion

The present systematic review included a thorough analysis of studies that have compared therapeutic regimens combining TAC with MMF or SRL in kidney transplant recipients. We aimed to gather sufficient evidence to establish the superiority of the efficacy and safety of one intervention over the other. However, the data did not point to the superiority of either, so the choice of treatment must be performed by the clinical staff based on the specificities of patients. Methodologically robust studies assessing the long-term impact of treatment as well as graft and patient survival are required to corroborate the available evidence.

Acknowledgments

We thank the research group on pharmacoepidemiology of the Federal University of Minas Gerais (Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG), Felipe Ferré in particular, for their considerable contributions to the present study.

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. Sesso, R. C.; Lopes, A. A. 2010 report of the Brazilian dialysis census. *J. Bras. Nefrol.* **2011**, 33, 442-447.
2. Sociedade Brasileira de Nefrologia [Brazilian Society of Nephrology]. Perfil da doença renal crônica. O desafio brasileiro [Profile of chronic kidney disease. The Brazilian challenge]. 2007. Prefeitura de São Paulo. Available online: www.prefeitura.sp.gov.br (accessed on 07 Apr 2013).
3. Mutinga, N.; Brennan, D. C. Consequences of Eliminating HLA-B in Deceased Donor Kidney Allocation to Increase Minority Transplantation. *Am J Transplant.* **2005,** 5, 1090-1098.
4. Machnicki, G.; Seriai, L. Economics of transplantation: a review of the literature. *Transp. Reviews*. **2006**, 20, 61-75.
5. Salomão, A. Immunosuppression in renal transplantation in adults: basic concepts and clinical application. *Prática Hospitalar*. **2007**, 52, 177-182.
6. Augustine, J. J.; Bodziak, K. A. Use of sirolimus in solid organ transplantation. *Drugs*. **2007**, 67, 369-391.
7. Meier-Kriesche, H. U.; Schold, J. D. Sirolimus in combination with tacrolimus is associated with worse renal allograft survival compared to mycophenolate mofetil combined with tacrolimus. *Am. J. Transplantation.* **2005**, 5, 2273-2280.
8. Green, S.; Higgins, J. P. T. Introduction. In *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, v*ersion 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. 2011. Available online: www.cochrane-handbook.org (accessed on 05 Apr 2013).
9. Higgins, J. P. T, Sterne, J. A. C, eds. Chapter 8: assessing risk of bias in included studies. In: Higgins J. P. T, Altman D. G, Sterne J. A. C, eds. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions Version 510 [updated March 2011]. 2012. Epub Version 5.1.0 [updated March 2011]
10. Moher, D.; Liberati, A. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine*. **2009**, 6, 1-6.
11. Banco de Teses do Portal CAPES [CAPES Theses Database]. Available online: www.capes.gov.br/servicos/banco-de-teses (accessed on 10 Jun 2012).
12. Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos [Brazilian Clinical Trials Registry]. Available online: www.ensaiosclinicos.gov.br (accessed on 10 Jun 2012).
13. Jadad, A. R.; Moore, R. A. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control. Clin. Trials*. **1996**, 17, 1-12.

14. Harada, K. M.; Sampaio, E. L. M. Risk factors associated with graft loss and patient survival after kidney transplant. *J. Bras. Nefrol*. **2008**, 30, 213-220.
15. Hariharan, S.; Johnson, C. P. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *The New Eng. J. Medicine*. **2000**, 343, 605-612.
16. Meier-Kriesche, H. U.; Li S. Immunosuppression: evolution in practice and trends, 1994-2004. *Am. J. Transplantation*. **2006**, 6, 1111-1131.
17. Ribes, D.; Kamar, N. Combined use of tacrolimus and sirolimus in de novo renal transplant patients: current data. *Transpl. Proceedings*. **2005**, 37, 2813-2816.
18. Meier-Kriesche, H. U.; Schold, J. D. Long-term renal allograft survival: have we made significant progress or is it time to rethink our analytic and therapeutic strategies? *Am. J. Transplantation*. **2004**, 4, 1289-1295.
19. Gralla, J.; Wiseman, A. C. Tacrolimus/sirolimus versus tacrolimus/mycophenolate in kidney transplantation: improved 3-year graft and patient survival in recent era. *Clin. Translat. Research.* **2009**, 87, 1712-1719.
20. Lo, A.; Egidi, M. F. Observations on the use of sirolimus and tacrolimus in high-risk renal transplant recipients. *Transpl. Proceedings*. **2003**, 35, 105–108. Suppl. 3A.
21. Levey, A. S.; Eckardt, K. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International*, **2005,** 67, 2089–2100.
22. Bakker, R. C.; Scholten E. M. Chronic cyclosporine nephrotoxicity in renal transplantation. *Transpl. Reviews.* **2004**, 18, 54-64.
23. Van Hooff, J. P.; Squifflet, J. P. A prospective randomized multicenter study of tacrolimus in combination with sirolimus in renal transplant recipients. *Transplantation.* **2003**, 75, 1934-1939.
24. Woodroffe, R; Yao G. L. Clinical and cost-effectiveness of newer immunosuppressive regimens in renal transplantation: a systematic review and modelling study. *Health Technology Assessment*. **2005,** 9, 21, 202 p.
25. Burke G. W.; Ciancio G. Randomized trial three different immunosuppressive regimens to prevent chronic renal allograft rejection. *Transpl. Proceedings*. **2002**, 34, 1610-1611.
26. Ciancio G.; Burke G. W. A Randomized long-term trial of tracrolimus and sirolimus versus tacrolimus and mycophenolate mofetil versus cyclosporine (neoral) and sirolimus in renal transplantation. I drug interactions and rejection at one year. *Transplantation*. **2004**, 77, 244-251.
27. Ciancio G.; Burke G. W. A Randomized long-term trial of tracrolimus/sirolimus versus tacrolimus/mycophenolate mofetil versus cyclosporine (neoral)/sirolimus in renal transplantation. II. Survival, function and protocol compliance at 1 year. *Transplantation*. **2004**, 77, 252-258.
28. Ciancio G.; Burke G. W. A Randomized long-term trial of tracrolimus/sirolimus versus tacrolimus/mycophenolate versus cyclosporine/sirolimus in renal transplantation: three-year analysis. *Transplantation*. **2006**, 81, 845-852.

29. Guerra G.; Ciancio G. Randomized trial of immunosuppressive regimens in renal transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol*. **2011**, 22, 1758-1768.
30. Kumar M. S., Heifets M. Comparison of steroid avoidance in tracrolimus/mycophenolate mofetil and tacrolimus/sirolimus combination in kidney transplantation monitored by surveillance biopsy. *Transplantation*. **2005**, 80, 807-814.
31. Gallon L.; Perico N. Long-term renal allograft function on a tracrolimus-based, pred-free maintenance immunosuppression comparing sirolimus vs. MMF. *Am. J. Transplantation*. **2006**, 6, 1617-1623.
32. Kumar M. S.; Saeed M. Irfan. Comparison of four different immunosuppression protocols without long-term steroid therapy in kidney recipients monitored by surveillance biopsy: five-year outcomes. *Transpl. Immunology*. **2008**, 20, 32-42.
33. Gonwa T.; Mendez R. Randomized trial of tracrolimus in combination with sirolimus or mycophenolate mofetil in kidney transplantation: results at 6 months. *Transplantation*. **2003**, 76, 1213-1220.
34. Mendez R.; Gonwa T. A prospective, randomized trial of tracrolimus in combination with sirolimus or mycophenolate mofetil in kidney transplantation: results at 1 year. *Transplantation*. **2005**, 80, 303-309.
35. Sampaio E.L.; Pinheiro-Machado P. G. Mycophenolate mofetil vs. sirolimus in kidney transplant recipients receiving tracolimus-based immunosuppressive regimen. *Clin. Transplantation.* **2008**, 22, 141-149.
36. Van Gurp E.; Bustamante J. Comparable renal function at 6 months with tracrolimus combined with fixed-dose sirolimus or MMF: results of a randomized multicenter trial in renal transplantation. *J. Transplantation*. **2010**, DOI:10.1155/2010/731426.
37. Wlodarczyk Z.; Vitko S. Lipid metabolism in renal transplant patients receiving tacrolimus/sirolimus combination therapy. *Transpl. Proceedings*. **2005**, 37, 1871-1873.
38. Vitko S.; Wlodarczyk Z. Tacrolimus combined with two different dosagens of sirolimus in kidney transplantation:Results of multicenter study. *Am. J. Transplantation*. **2006**, 6, 531-538.
39. Gelens M. A. C. J.; Christiaans M. H. L. High rejection rate during calcineurin inhibitor-free and early steroid withdrawal immunosuppression in renal transplantation. *Transplantation*. **2006**, 82, 1221-1223.

2013 by the authors; licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution license (http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/).

ANEXO A: APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP

Parecer nº. ETIC 0101/06

Interessado: Francisco de Assis Acurcio
Departamento de Farmácial Social
Faculdade de Farmácia-UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou no dia 01 de junho de 2006, depois de atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado **"Avaliação farmaeconômica e epidemiológica do programa de medicamentos excepcionais do SUS Brasil (2000 e 2005)"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

Profa. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Presidente do COEP/UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos, 6627, Prédio da Reitoria – 7º andar sala: 7018 - 31.270-901– BH - MG
(31) 3499-4592 - FAX: (31) 3499-4027 - coep@prpq.ufmg.br

ANEXO B: COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO

---------- Forwarded message ----------

From: **Submission System** <submission@mdpi.com>

Date: 2013/5/29

Subject: [Pharmaceuticals] Manuscript ID: pharmaceuticals-36204 - Manuscript uploaded

To: Maria das Gracas Braga Ceccato <mgbceccato@gmail.com>

Cc: Carla Grazielle Durães <carlagraz@hotmail.com>, Vânia Eloisa Araújo <vaniaearaujo@gmail.com>, Juliana de Oliveira Costa <ju_ocosta@hotmail.com>, Micheline Rosa Silveira <michelinerosa@gmail.com>, Francisco de Assis Acurcio <fracurcio@gmail.com>

Dear Dr. Ceccato,

Thank you very much for uploading the following manuscript to the MDPI submission and editorial system at www.mdpi.com. One of our editors will be in touch with you soon.

Manuscript ID: pharmaceuticals-36204

Type of manuscript: Short Note

Title: Efficacy and safety of the immunosuppressant tacrolimus combined with mycophenolate mofetil or sirolimus in the maintenance treatment of kidney transplantation: systematic review and meta-analysis

Authors: Carla Grazielle Durães, Maria das Graças Braga Ceccato *, Vânia Eloisa Araújo, Juliana de Oliveira Costa, Micheline Rosa Silveira, Francisco de Assis Acurcio

Received: 29 May 2013

E-mails: carlagraz@hotmail.com, mgbceccato@gmail.com, vaniaearaujo@gmail.com, ju_ocosta@hotmail.com, michelinerosa@gmail.com, fracurcio@gmail.com

Submitted to special issue: Immunosuppressant Drugs, http://www.mdpi.com/journal/pharmaceuticals/special_issues/immunosup_drugs/

Kind regards,

MDPI AG

--

Pharmaceuticals Editorial Office

Postfach, CH-4005 Basel, Switzerland

Office: Kandererstrasse 25, CH-4057 Basel

Tel. +41 61 683 77 34 (office)

Fax +41 61 302 89 18 (office)

E-mail: pharmaceuticals@mdpi.com

http://www.mdpi.com/journal/pharmaceuticals/