

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE FARMÁCIA

ROSÂNGELA MARIA GOMES

CUSTO-EFETIVIDADE DOS REGIMES IMUNOSSUPRESSORES
UTILIZADOS NA MANUTENÇÃO DO TRANSPLANTE RENAL: COORTE DE
DEZESSEIS ANOS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

Universidade Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte – MG
2020

ROSÂNGELA MARIA GOMES

CUSTO-EFETIVIDADE DOS REGIMES IMUNOSSUPRESSORES UTILIZADOS NA
MANUTENÇÃO DO TRANSPLANTE RENAL: COORTE DE DEZESSEIS ANOS NO
SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de
Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como
requisito à obtenção do grau de Doutora em Medicamentos e
Assistência Farmacêutica.

Área de concentração: Farmacoeconomia
Orientador: Prof. Dr. Augusto Afonso Guerra Júnior

Belo Horizonte
2020

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora: Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Fábio Alves da Silva Júnior

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Mario Fernando Montenegro Campos

FACULDADE DE FARMÁCIA

Diretora: Profa. Leiliane Coelho André

Vice Diretora: Profa. Micheline Rosa Silveira

Chefe do Departamento de Farmácia Social: Profa. Djenane Ramalho de Oliveira

Subchefe do Departamento de Farmácia Social: Prof. Augusto Afonso Guerra Júnior

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA – PPGMAF

Coordenadora: Profa. Juliana Alvares Teodoro

Sub-Coordenadora: Profa. Clarice Chemello

Membros do Colegiado

Profa. Djenane Ramalho de Oliveira

Profa. Wânia da Silva Carvalho

Profa. Micheline Rosa Silveira

Profa. Cristina Mariano Ruas

Prof. Augusto Afonso Guerra Júnior

Profa. Cristiane Aparecida Menezes de Pádua

Profa. Clarice Chemello

Discente Ludmila Peres Gargano

Discente Natália Dias Brandão

FICHA CATALOGRÁFICA

G633c Gomes, Rosângela Maria.
Custo-efetividade dos regimes imunossupressores utilizados na manutenção do transplante renal: coorte de dezesseis anos no Sistema Único de Saúde / Rosângela Maria Gomes. – 2020.
154 f. : il.

Orientador: Augusto Afonso Guerra Júnior.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

1. Rins – Transplante – Teses. 2. Imunossupressão – Teses. 3. Análise de sobrevida – Teses. 4. Sistema Único de Saúde (Brasil) – Teses. 5. Análise custo-benefício – Teses. 6. Custos de cuidados de saúde – Teses. I. Guerra Júnior, Augusto Afonso. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. III. Título.

CDD: 617.461

Elaborado por Darlene Teresinha Schuler – CRB-6/1759

FOLHA DE APROVAÇÃO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA
FOLHA DE APROVAÇÃO

DEZESSEIS ANOS DE TRANSPLANTE RENAL EM COORTE ABERTA NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE - ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DAS TERAPIAS IMUNOSSUPRESSORAS DE MANUTENÇÃO.

ROSÂNGELA MARIA GOMES

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, como requisito para obtenção do grau de Doutora em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.

Aprovada em 17 de agosto de 2020, pela banca constituída pelos membros:

Prof. Augusto Afonso Guerra Junior - Orientador (FAFAR/UFMG)
Profa. Micheline Rosa Silveira (FAFAR/UFMG)
Dr. Daniel Resende Faleiros (CONASEMS/DF)
Prof. Everton Nunes da Silva (UNB)
Prof. Charles Simão Filho (Faculdade de Medicina/UFMG)
Prof. Paulo Dornelles Picon (UFRGS).



Documento assinado eletronicamente por **Augusto Afonso Guerra Junior, Professor do Magistério Superior**, em 17/08/2020, às 18:16, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Daniel Resende Faleiros, Usuário Externo**, em 17/08/2020, às 18:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Everton Nunes da Silva, Usuário Externo**, em 17/08/2020, às 18:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Micheline Rosa Silveira, Vice diretor(a) de unidade**, em 17/08/2020, às 18:20, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Charles Simão Filho, Professor do Magistério Superior**, em 18/08/2020, às 12:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Paulo Dornelles Picon, Usuário Externo**, em 19/08/2020, às 16:38, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0188497** e o código CRC **EE1C9662**.

AGRADECIMENTOS E DEDICATÓRIA

A Deus, luz da minha vida, por ser a fonte de tudo.

Aos grandes amores da minha vida, Wallace, Davi e Bernardo, que estiveram ao meu lado em todos os momentos, a quem dedico esta tese.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Augusto Afonso Guerra Júnior, que tem me acompanhado desde o início da minha formação, pela oportunidade, confiança e incentivo.

*“A mente que se abre a uma nova ideia jamais
voltará ao seu tamanho original.”*

Albert Einstein

RESUMO DA TESE

Introdução: No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) é universal e responsável por 95% de todos os transplantes renais. Os esquemas imunossupressores consistem em corticosteróide, inibidor da calcineurina (CNI) (ciclosporina ou tacrolimus), agente antiproliferativo (azatioprina ou micofenolato) e sirolimus ou everolimus. O impacto econômico causado pela distribuição desses medicamentos no SUS é crescente. **Objetivos:** O objetivo desta tese foi avaliar a efetividade e custo-efetividade entre regimes terapêuticos utilizados na manutenção do transplante renal. **Métodos:** Coorte histórica aberta de 2000 a 2015, envolvendo 44.795 pacientes transplantados renais pelo SUS, construída por meio de pareamento determinístico-probabilístico de bases de dados do Sistema Nacional de Informações em Saúde. Artigo-1 realizou-se análise de sobrevida do enxerto renal dos pacientes que realizaram transplante renal no SUS. A probabilidade acumulada de sobrevida foi estimada por Kaplan-Meier. Potenciais fatores associados à perda do enxerto foram avaliados por análises uni e multivariada pelo modelo de Cox. Artigo-2 realizou-se análise de efetividade dos regimes de tratamento contendo CNI após transplante renal. Os pacientes foram pareados (1: 1). A efetividade foi estabelecida pela sobrevida do enxerto avaliada pelo método de Kaplan-Meier e modelo de Cox. Artigo-3 foi realizada avaliação econômica de custo-efetividade na perspectiva do SUS, conduzida a partir de dados da coorte histórica com pacientes submetidos a transplante renal e que usaram CNI. **Resultados:** A taxa de sobrevida do enxerto renal foi de 91,2%, 77,0%, 57,5% e 42,1% para um, cinco, dez e 15 anos respectivamente. A maioria dos pacientes era do sexo masculino, que realizaram transplante com órgão de doadores falecidos e idade mediana de 42 anos. Maior risco de perda do enxerto foi associado ao órgão proveniente de doador falecido (HR 1.64; IC 95% 1.55 -1.73), anos adicionais de idade (1.013; 1.011 -1.015), cor da pele preta (1.54; 1.39 – 1.71), maior tempo de diálise anterior ao transplante (1.20; 1.14 -1.26), diagnóstico primário de diabetes mellitus (1.21; 1.09 -1.34), hipertensão arterial (1.19, 1.14 -1.25) e regimes de medicamentos contendo micofenolato. A avaliação de efetividade dos regimes terapêuticos incluiu 2.318 pacientes e demonstrou maior risco de perda do enxerto em pacientes em uso do regime tacrolimus mais micofenolato (2.17; 1.02- 2.41) em comparação aos pacientes tratados com ciclosporina mais azatioprina. A avaliação de custo-efetividade apontou que o regime ciclosporina mais azatioprina foi custo-efetivo em comparação com os demais regimes avaliados. **Conclusões:** A avaliação econômica demonstrou que o regime ciclosporina mais azatioprina foi custo-efetivo comparado com os demais regimes avaliados. Esses achados podem ser úteis para orientar os formuladores de políticas e prescritores na prática clínica.

Palavras-Chave: Transplante renal. Regimes imunossupressores. Análise de sobrevida. Sistema Único de Saúde. Dados do mundo real. Análise de custo-efetividade.

THESIS ABSTRACT

THESIS ABSTRACT

Introduction: In Brazil, Unified Health System is universal and responsible for ninety-five percent of all kidney transplants. The immunosuppressive regimens required after transplantation consist of a corticosteroid, a calcineurin inhibitor (cyclosporine or tacrolimus), an antiproliferative agent (azathioprine or mycophenolate mofetil), and sirolimus or everolimus. **Objectives:** The objective of this thesis was to compare the cost-effectiveness of therapeutic regimens used in the maintenance of kidney transplantation in SUS. **Methods:** Open historical cohort from 2000 to 2015, involving 44,795 kidney transplant patients by SUS in Brazil, constructed through deterministic-probabilistic matching of databases of the SUS. Article-1 analysis of the survival of renal graft of patients was performed. Patients who underwent kidney transplantation in SUS. The cumulative probability of survival was estimated by Kaplan-Meier. Potential factors associated with graft loss were assessed by univariate and multivariate analyzes using the Cox model. Article-2 the effectiveness analysis of treatment regimes containing CNI after kidney transplantation. Effectiveness was established by patient survival assessed by the Kaplan-Meier method. The patients were matched (1: 1). Article-3 has performed a cost-effectiveness evaluation in SUS perspective, carried out from data from the historical cohort from 2000 to 2015, with 2,318 patients who underwent kidney transplantation and who used CNI. **Results:** The renal graft survival rate was 91.2%, 77.0%, 57.5% and 42.1% for one, five, ten and 15 years respectively. Most of the patients were men, who underwent organ transplant from deceased donors and median age of 42 years. Higher risk of graft loss was associated with deceased donor organ (HR = 1.63; 95% CI 1.55 - 1.73), additional years of age (1.013; 1.011 -1.015), patients of black skin color (1.54; = 1,390 - 1.710), longer dialysis time prior to transplantation (1.203; 1.112 -1.268), primary diagnosis of diabetes mellitus (1.206; 1.089 -1.336), arterial hypertension (1.118, 1.114 -1.259) and mycophenolate regimens. The effectiveness assessment after paired analysis included 2,318 patients and demonstrated a higher risk of graft loss in patients using tacrolimus plus mycophenolate (2.17; 1.02-2.241) compared to those treated with cyclosporine plus azathioprine. The cost-effectiveness assessment showed that cyclosporine plus azathioprine demonstrated to be more cost effective compared to other regimens. **Conclusions:** The economic evaluation showed that the cyclosporine plus azathioprine regimen was cost effective than the other regimens evaluated. These findings can be useful to guide policy makers and prescribers in clinical practice.

Key words: Kidney transplantation. Immunosuppressive regimes. Survival analysis. Unified Health System. Real-world data. Cost-effectiveness analysis.

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	12
1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS	15
1.1 Doença renal crônica	15
1.2 Epidemiologia.....	16
1.3 Transplante renal	18
1.3.1 Sobrevida	20
1.4 Imunossupressão no transplante.....	20
1.5 Assistência farmacêutica.....	23
1.5.1 Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica	25
1.6 Crescimento dos gastos no SUS.....	26
1.7 Avaliações econômicas em saúde	27
1.7.1 Análise de custo-efetividade	28
1.8 Estudo com bases de dados retrospectivos.....	29
1.9 Elaboração de uma base de dados centrada no paciente.....	29
2 OBJETIVOS.....	34
2.1 Objetivo geral	34
2.2 Objetivos específicos	34
3 MÉTODOS	36
3.1 Questões éticas	36
3.2 Banco de dados e elaboração da coorte	36
3.3 Análise de sobrevida	36
3.4 Análise de efetividade	37
3.5 Análise de custo-efetividade	38
3.6 Limitações.....	41
4 ARTIGO ORIGINAL 1.....	42
5 ARTIGO ORIGINAL 2.....	73
6 ARTIGO ORIGINAL 3.....	98
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	124
8 CONCLUSÕES	130
REFERÊNCIAS	135
APÊNDICE 1: ARTIGO PUBLICADO	138

APRESENTAÇÃO

O presente trabalho constitui tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, linha de pesquisa em Farmacoeconomia, como requisito parcial para a obtenção do grau de doutor (a) em Medicamentos e Assistência Farmacêutica. É apresentado no formato de Artigo Científico, conforme estabelecido no Regulamento do Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, no seu Capítulo VIII, Art. 64, Parágrafo 1º.

Esse estudo integra o projeto de investigação “Avaliação epidemiológica, econômica e de trajetórias assistenciais de procedimentos de alto custo no SUS: utilização de base de dados centrada no paciente a partir da integração de registros dos sistemas de informação em saúde”, que foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (Parecer No. CAAE - 44121315.2.0000.5149).

O objetivo desta tese foi o de avaliar a relação de custo-efetividade entre regimes terapêuticos utilizados na manutenção do transplante renal com banco de dados do Sistema Único de Saúde. A efetividade clínica, bem como, custo-efetividade, foram realizadas com a finalidade de avaliar o desempenho de tecnologias em saúde. A avaliação de desempenho de tecnologias é útil para subsidiar o processo de tomada de decisões em saúde utilizando os dados gerados em vida real nos sistemas de saúde, a exemplo do SUS, contribuindo para compreender os benefícios em saúde para os pacientes e conseqüentemente, impactando na eficiência do sistema (Guerra Júnior et al., 2017; Brasil, 2017). O desenvolvimento deste projeto de doutorado ocorreu por meio da elaboração de artigos científicos, que em conjunto, integram a tese.

Este volume contém:

1. Considerações iniciais: apresenta a fundamentação teórica, a partir de breve revisão da literatura;
2. Apresentação dos objetivos da tese que serão respondidos nos artigos científicos;

3. Apresentação dos métodos;

4. Resultados: Artigo 1: No primeiro artigo, intitulado “*Dezesseis anos de transplante renal em coorte aberta no Sistema Único de Saúde do Brasil*” foi realizada uma análise de sobrevida do enxerto dos pacientes transplantados renais, inseridos na Base Nacional de Dados do Sistema Único de Saúde (SUS), durante um período de acompanhamento de 16 anos. Foram avaliados os resultados dos transplantes renais por meio das curvas de sobrevida do enxerto e por tipo de doador, assim como foram analisados os fatores de risco para perda de enxerto dos pacientes transplantados renais por meio das características clínicas e demográficas disponíveis na base de dados do SUS.

Artigo 2: No segundo artigo, intitulado “*Efetividade das terapias de imunossupressão de manutenção em uma coorte pareada em 16 anos de transplante renal no Sistema Único de Saúde no Brasil*” foi realizada uma análise da efetividade dos regimes imunossupressores com dados do mundo real do SUS. Os pacientes foram previamente pareados pelo escore de propensão (1: 1) por variáveis selecionada. A efetividade foi medida por meio da taxa de sobrevida. A análise de Kaplan-Meier foi usada para estimar as probabilidades cumulativas de sobrevida e o modelo de risco proporcional de Cox foi utilizado para avaliar os fatores associados à progressão para a perda do enxerto.

Artigo 3: No terceiro artigo, intitulado “*Custo-efetividade dos regimes imunossupressores utilizados após o transplante renal: 16 anos de acompanhamento de uma coorte nacional no Sistema Único de Saúde*” foi realizada avaliação econômica de custo-efetividade na perspectiva do SUS, conduzida a partir de dados da coorte histórica com pacientes submetidos a transplante renal e que usaram CNI, pareados 1:1.

5. Nas considerações finais são apresentadas as conclusões da tese relacionando os principais resultados dos artigos, bem como, são abordadas as principais limitações do estudo.

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1 Doença renal crônica

A doença renal crônica (DRC) é uma carga global de saúde com alto custo econômico para os sistemas de saúde (HILL et al., 2016). Possui elevada morbidade e mortalidade e pode ser definida como uma lesão renal decorrente de múltiplas etiologias, que leva à perda progressiva da função dos rins, devido ao desgaste dos néfrons, tanto em função quanto em quantidade (SBN, 2007; HARRISON, 2002). A diminuição progressiva da função renal, avaliada pela taxa de filtração glomerular, implica em comprometimento da manutenção do equilíbrio eletrolítico corporal, que afeta todos os outros órgãos do corpo (BASTOS et al., 2010).

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da DRC são a presença de *diabetes mellitus*, hipertensão arterial e história familiar de DRC (SESSO et al., 2017; SBN, 2007). Segundo dados do censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia, hipertensão arterial e diabetes foram identificados em 34% e 30% dos pacientes que estavam em tratamento dialítico no país no ano de 2016, respectivamente, seguidos por glomerulonefrite crônica (9%) (SESSO et al., 2017).

A DRC pode ser classificada em seis estágios, de acordo com os níveis da função renal (quadro 1). Todos os estágios da DRC estão associados a riscos aumentados de morbidade cardiovascular, mortalidade prematura e / ou diminuição da qualidade de vida e geralmente nos estágios iniciais é assintomática (HILL et al., 2016). Quando a taxa de filtração glomerular atinge valores muito baixos, inferiores a 15mL/min/1,73m², constata-se falência funcional renal, ou seja, o estágio mais avançado de perda funcional (BASTOS, 2010). Nesta fase, também chamada de insuficiência renal crônica (IRC) faz-se necessária a implementação de uma das terapias renais substitutivas (TRS) disponíveis, quais sejam: a hemodiálise, as diversas modalidades de diálise peritoneal e o transplante renal para a manutenção do equilíbrio orgânico compatível com a vida. (ROMÃO JR. 2004; SBN, 2007; SESSO et al., 2006, SOUZA et al., 2017)

Quadro 1- Estadiamento e classificação da doença renal crônica

Estágio	Filtração glomerular (ml/min)	Grau de Insuficiência Renal
0	>90	Grupos de risco para DRC Ausência de Lesão Renal
1	>90	Lesão Renal com Função Renal Normal
2	60-89	Insuficiência Renal leve ou funcional
3	30 – 59	Insuficiência Renal Moderada ou Laboratorial
4	15- 29	IR Severa ou Clínica
5	<15	IR Terminal ou Dialítica

Fonte: Romão Jr, 2004

Independente da doença de base, os principais desfechos em pacientes com DRC são a falência renal e o óbito. A falência renal leva ao comprometimento da qualidade de vida e consequente carga social e econômica (LUGON *et al.*, 2009; BASTOS *et al.*, 2010).

1.2 Epidemiologia

A DRC tem alta prevalência global (~ 13%) e é considerada mundialmente como um problema de saúde pública. O aumento no número de casos tem sido reportado na última década em diferentes contextos (NOBLE *et al.*, 2020, MARINHO *et al.*, 2017). No Brasil, a incidência e a prevalência de indivíduos com IRC estão aumentando, o prognóstico ainda é ruim e os custos do tratamento da doença são altos (BASTOS *et al.*, 2010).

Estima-se que existam de 3 a 6 milhões de brasileiros com doença renal crônica (MARINHO *et al.*, 2017). O aumento do número de casos pode ser explicado, em grande parte, pelo aumento da expectativa de vida da população e pelo expressivo

crescimento do número de casos de hipertensão arterial e diabetes que são as principais causas, sendo que as disparidades socioeconômicas, raciais e de gênero também são fatores determinantes (SALGADO FILHO *et al.*, 2006; SBN, 2007, SESSO *et al.*, 2017, MARINHO *et al.*, 2017).

De acordo com Sesso *et al.* (2017), a prevalência de pacientes com IRC em tratamento dialítico no Brasil foi de 596 pacientes por milhão da população (pmp). Acrescentado à estimativa dos pacientes com transplante renal funcionante (cerca de 230/pmp) eleva-se para 826/pmp no ano 2016. Estas taxas de IRC tratadas são inferiores a de países como o Chile (1294/pmp), Uruguai (1127/pmp) e dos países do oeste Europeu, que estão ao redor de 1000-1200/pmp, e também da norte-americana, 2043/pmp em 2015 (SESSO *et al.*, 2017).

Dentre alguns fatores explicativos para diferenças encontradas, se supõe haver baixo índice de diagnóstico da DRC e/ou menor sobrevida dos pacientes com diabetes e hipertensão no país, que morrem mais precocemente de outras causas, impedindo que atinjam a DRC em estágio avançado (SESSO *et al.*, 2017). Além disso, como há grandes variações regionais e estaduais no Brasil, observa-se que as taxas de tratamento renal substitutivo das regiões sudeste e sul, por exemplo, estão muito próximas dos países desenvolvidos, cerca de 950/pmp.

O número de pacientes em diálise vem aumentando ao longo dos anos. Em julho de 2017, estimou-se que havia 126.583 mil pacientes em diálise no país. Este número representa um aumento de 35,2 mil pacientes nos últimos seis anos (91.314 em 2011) (THOMÉ *et al.*, 2018). De acordo com Sesso *et al.*, (2017), houve um aumento anual médio no número de pacientes de 6,3% em relação aos anos 2011 a 2016 no Brasil.

O SUS é responsável pelo financiamento de 82% de todos os tratamentos dialíticos realizados no país e 95% dos transplantes renais, além de garantir o acesso aos medicamentos necessários ao pós-transplante, inclusive os imunossupressores. A incidência e prevalência elevadas de IRC implicam na manutenção de grande número

de pacientes em TRS, o que por sua vez implica em elevados custos para o sistema de saúde (THOMÉ et al., 2018; GUERRA Jr et al., 2010; MEDINA et al., 2002).

1.3 Transplante Renal

O transplante renal é considerado a melhor escolha para a maioria dos pacientes com IRC. Uma vez que melhora a qualidade e, em alguns casos, aumenta a expectativa de vida, além de ser mais custo-efetivo do que as diálises (LIU, 2014, ALVARES *et al.*, 2012; OPELZ *et al.*, 2009). Existem dois tipos de doadores para o transplante renal: o doador vivo, que pode ser relacionado (parente) ou não relacionado (não parente) e o doador falecido (MEDINA *et al.*, 2011).

No Brasil, o transplante de órgãos foi regulamentado pela Lei Federal nº 9.434, de quatro de fevereiro de 1997, criada com o objetivo de garantir a igualdade de acesso ao tratamento em escala nacional (BRASIL, 1997). Dentro do sistema nacional de transplante do Ministério da Saúde, cada um dos 26 estados e o Distrito Federal tem uma Central de Notificação, Doação e Buscas, localizados na Secretaria Estadual de Saúde, que coordena uma ou mais organizações de busca de órgãos, dependendo do tamanho da população do estado. O sucesso desse programa permitiu o estabelecimento e o crescimento de muitos centros de transplantes em todo o país (BRASIL, 2009; MEDINA, 2017).

O Brasil é o terceiro maior país do mundo em termos de número absoluto de transplantes de rim realizados anualmente, atrás apenas dos Estados Unidos da América e da China e ocupa a 33ª posição em termos de número de transplantes ajustado pelo tamanho da população (GODT, 2020; IRODAD, 2019).

O número de transplantes realizados no país vem aumentando ao longo dos anos e de acordo com os dados do censo da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO) no ano 2000 foram realizados 2.914 transplantes renais, e 6.283 em 2019 (ABTO, 2020). A figura 1 apresenta os números de transplantes renais realizados no país nos últimos anos, de acordo com o tipo de doador (ABTO, 2020).

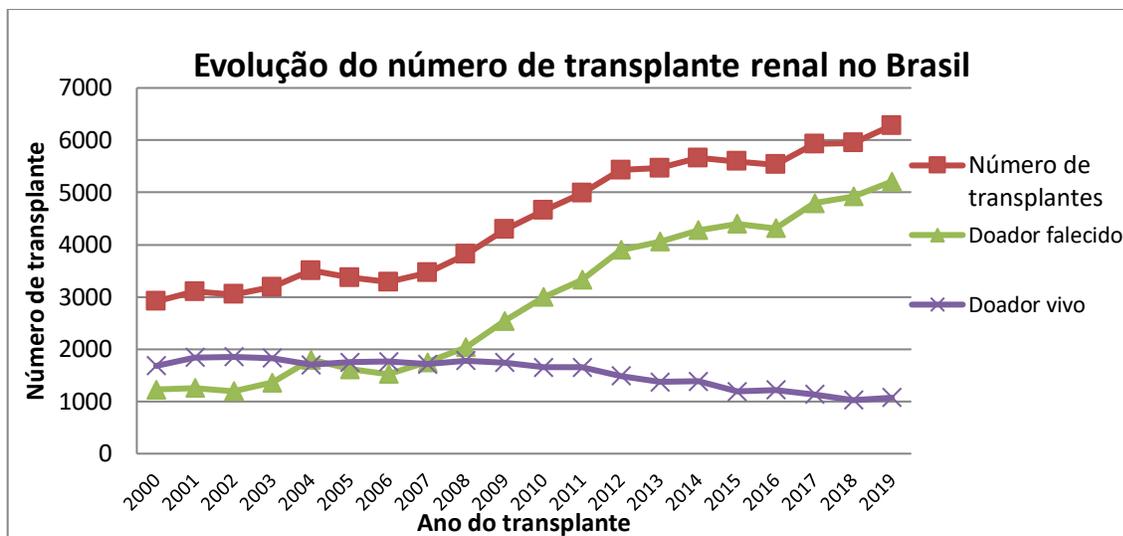


Figura 1: Transplantes renais realizados no Brasil, 2000-2019. Fonte: Elaboração própria. Dados obtidos do Censo dos Registros Brasileiros de Transplantes da ABTO

Foi possível observar que houve uma inversão quanto ao tipo de doador. No ano de 2019 os órgãos obtidos por doadores falecidos representaram 83%. Esta inversão ocorreu a partir do ano de 2008 (Figura 1) e pode estar relacionada com o aprimoramento dos programas de doação de órgãos e maior comprometimento dos profissionais de saúde na notificação de pacientes com morte encefálica, o que oferece à família a possibilidade de decidir pela doação ou não do órgão (ABTO, 2019).

Contudo, mesmo com aumento na quantidade de cirurgias realizadas, o número de pessoas que aguardam por um transplante renal no país é alarmante. De acordo com a ABTO, em dezembro de 2019 havia 25.163 pessoas ativas* na lista de espera por um transplante renal no país (ABTO, 2019), demonstrando o crescente desafio para o sistema de saúde (CREWS et al., 2019; MEDINA, 2011).

*1 Situação “ativo” na lista de espera: quando o indivíduo está apto para realização do transplante, seu cadastro e exames pré-transplante estão completos e dentro do prazo de validade, e o paciente encontra em condições clínicas adequadas para a realização do transplante (Fonte: MINAS GERAIS, 2012).

1.3.1 Sobrevida

Os resultados obtidos pelos pacientes após o transplante renal melhoraram sensivelmente nos últimos anos, com o desempenho aprimorado do procedimento e os avanços nos tratamentos com os imunossupressores (CHAPMAN, 2017; PORT et al., 2005). Nos Estados Unidos, em 1988, foram avaliadas a sobrevida do enxerto um ano pós-transplante em doadores vivos (89,7%) e doadores falecidos(76,0%), e em 2004 estes valores foram de 94,3% e 88,7%, respectivamente (HARIHARAN, 2000; PORT et al., 2005). A sobrevida relatada na Turquia, em cinco anos foi de 85% (SOYLU et al 2015); em Taiwan, foi de 84,7% (CHEN et al., 2013); e a sobrevida em dez anos foi de 77,7% na Grécia (KOSTAKIS et al., 2013). Taxas inferiores foram relatadas no Irã (62,1%) e na Europa (56%) (GONDOS et al., 2013). No Brasil os resultados de sobrevida acompanham a tendência internacional, estudo realizado em 2009 demonstrou que a sobrevida do paciente em dois anos com órgão proveniente de doador falecido foi de 88,3% e a sobrevida do enxerto renal foi de 80,3% (HARADA et al., 2009). Estudos recentes relataram que a sobrevida do enxerto em um ano foi de 97,6%, 85,3% em cinco anos e 69,5% em 10 anos (GOMES et al., 2016); sendo maior em algumas unidades de saúde (MEDINA, 2011).

1.4 Imunossupressão no transplante

Os imunossupressores são medicamentos utilizados para evitar a rejeição e deterioração da função do enxerto. Estes medicamentos são utilizados em combinação para se conseguir uma imunossupressão suficiente e minimizar a toxicidade associada aos agentes imunossupressores. Vários medicamentos imunossupressores estão disponíveis para a manutenção do enxerto renal, sendo recomendada a utilização de uma associação de medicamentos, comumente chamada de “esquema ou regime” (KDIGO, 2009).

As recomendações para uso dos medicamentos imunossupressores são complexas. Uma vez que combinações de classes de medicamentos são utilizadas e porque as escolhas entre diferentes regimes são determinadas pela avaliação de trocas entre

benefícios e danos (KDIGO, 2009). Os esquemas normalmente consistem em ciclosporina ou tacrolimus + azatioprina ou micofenolato + prednisona (BRASIL, 2014; KDIGO, 2009).

Os primeiros medicamentos utilizados no transplante renal no Brasil foram os corticosteroides, agentes anti-inflamatórios não específicos, em 1960. Suas ações incluem a inibição direta da síntese da interleucina (IL-1) e bloqueio indireto da liberação de IL-2, que em altas doses podem ser utilizados no tratamento de rejeição aguda. O uso combinado de esteroides (prednisona) com a azatioprina - um agente antiproliferativo análogo da purina que inibe a síntese de DNA - foi a base do regime imunossupressor de manutenção utilizado entre as décadas de 1960 e 1980 (SALOMÃO, 2000; BRASIL, 2002).

Os inibidores da calcineurina – ciclosporina e tacrolimus – são os agentes imunossupressores mais amplamente utilizados no controle da rejeição de transplantes. A ciclosporina foi precursora lançada no final da década de 1970 e representou uma revolução na terapia, aumentando a sobrevida do enxerto renal e diminuindo a incidência de rejeição aguda. Mesmo utilizada com rigoroso controle, pode causar nefrotoxicidade crônica, hipertensão e dislipidemia, A introdução do tacrolimus (em 1990) promoveu resultados semelhantes na imunossupressão de transplantados. De forma semelhante à ciclosporina, o tacrolimus pode ocasionar nefrotoxicidade, mas menos hiperlipidemia e hipertensão. Por outro lado, tem apresentado maior incidência de diabetes mellitus pós-transplante. O uso do tacrolimus aumentou na última década e, atualmente ele tem sido preferido na maioria dos centros de referência (JAMIL et al., 2013; SALOMÃO, 2000; JOHNSON & SCHONDER, 2016).

Embora possua mecanismos de ação similares, responsáveis tanto pelo efeito desejado quanto pelos principais efeitos indesejáveis, ciclosporina e tacrolimus apresentam estruturas e origens distintas (Figura 2) e têm diferentes perfis farmacocinéticos, o que pode levar a diferentes perfis de benefícios e danos (GARCIA et al., 2004; LIU et al., 2014).

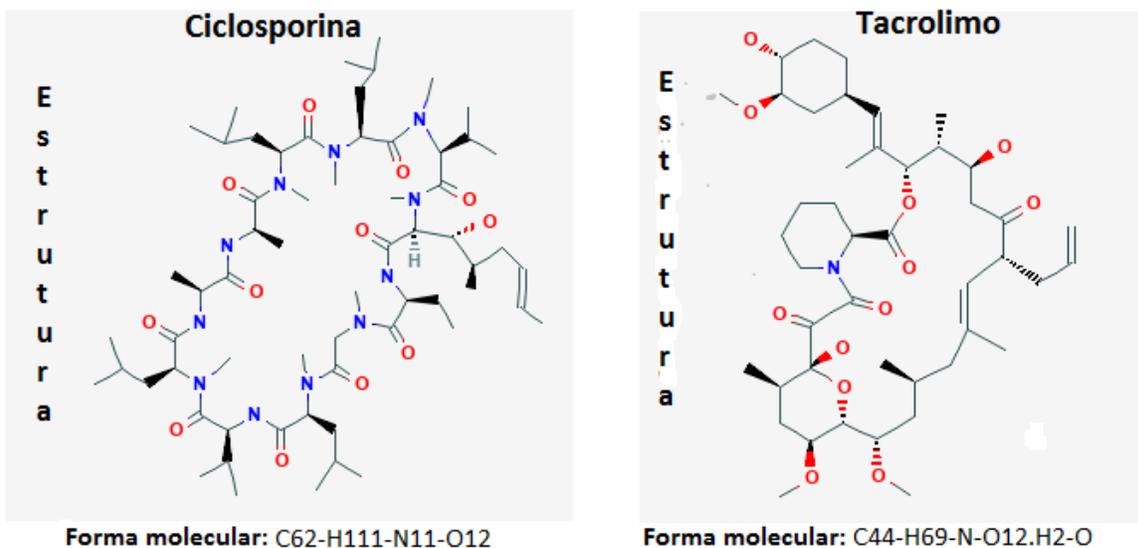


Figura 2. Estrutura química dos inibidores de calcineurina. Fonte: NCBI, 2020

Os agentes antiproliferativos (azatioprina e micofenolato) (Figura 3) geralmente são análogos da purina e inibem a síntese de DNA. A azatioprina, imunossupressor mais antigo, tem sido substituído pelo micofenolato por se acreditar que possua inibição mais seletiva da biossíntese da purina, provendo uma atuação mais específica e potente na imunossupressão (SALOMÃO, 2000).

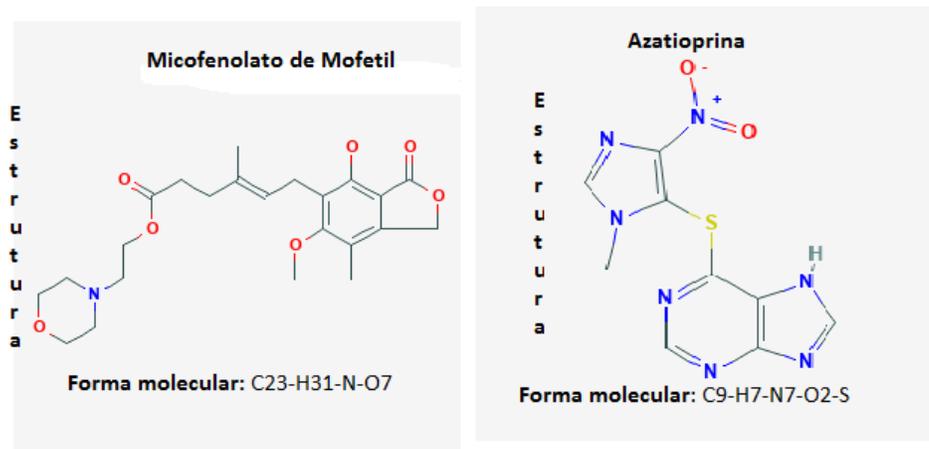


Figura 3. Estrutura química dos agentes antiproliferativos. Fonte: NCBI, 2020

Os *mammalian target of rapamycin* (mTOR) ou inibidores do sinal de proliferação é a classe mais recente de imunossupressores utilizada no transplante e está relacionada

à interferência em mecanismos celulares. Representados pelo sirolimus e pelo everolimus que apresentam semelhanças químicas e físicas (Figura 4), mas farmacocinéticas diferentes, sobretudo o tempo de meia vida, que é menor para o everolimus. Com um novo mecanismo de ação, o sirolimus e o everolimus apresentam propriedades imunossupressoras potentes e mais específicas. Tal como os CNI, a ação terapêutica dos mTOR requerem a formação do complexo com a imunofilina FKBP-12, que inibe a mammalian target of rapamycin, proteína chave na progressão do ciclo celular (STETON et al., 2005; WOODROFFE et al., 2005). Estes agentes são recomendados como segunda linha de tratamento no Brasil (BRASIL, 2014).

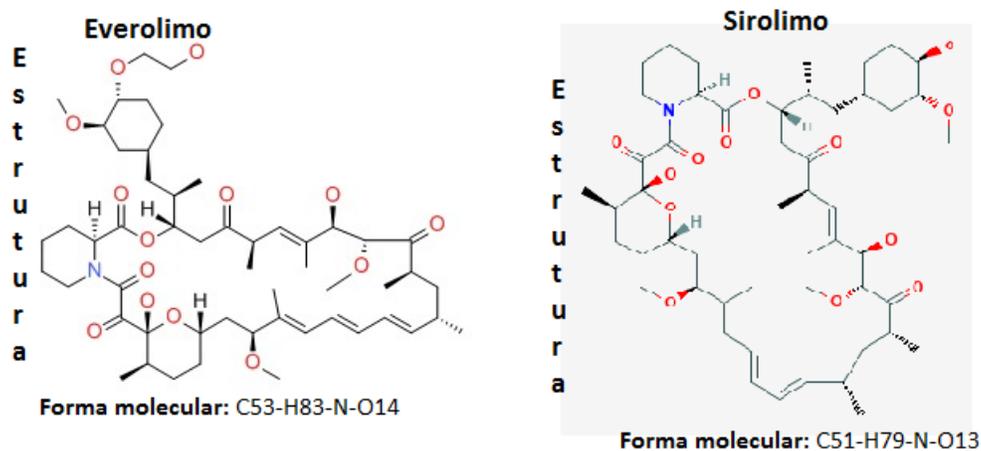


Figura 4. Estrutura química dos inibidores do sinal de proliferação. **Fonte:** NCBI, 2020

O principal objetivo desses medicamentos é evitar a rejeição e aumentar a sobrevivência do enxerto, reduzindo os eventos adversos, uma vez que tais efeitos podem comprometer a adesão ao tratamento, a qualidade de vida dos pacientes e consequentemente o sucesso do transplante (SALOMÃO et al., 2000; GENTIL et al., 2009, KDIGO 2009).

1.5 Assistência Farmacêutica

Com a promulgação da Constituição Federal de 1988, o direito a saúde passa a ser garantido a todos os brasileiros e, a partir da Lei 8080/1990, esse direito passa a

incluir a assistência terapêutica e farmacêutica integral (BRASIL, 1988; BRASIL, 1990). Desde então, a assistência farmacêutica passou a integrar a Política Nacional de Saúde, influenciando na elaboração de políticas importantes no país, entre as quais se destaca a Política Nacional de Medicamentos de 1998 (BRASIL, 1998; BRASIL, 2002). O SUS é responsável pelo atendimento exclusivo de cerca de 75% da população brasileira, sendo considerado um dos maiores sistemas público de saúde do mundo, uma vez que a população que está estimada em 211,5 milhões de pessoas (CONASS, 2018, IBGE, 2020).

A assistência farmacêutica no SUS é organizada por meio de componentes, quais sejam: Componente Básico da Assistência Farmacêutica, Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica e Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Estes componentes estão agrupados segundo a abrangência do público ao qual se destina, o tipo de agravo à saúde e a estratégia de tratamento (BRASIL, 2014).

O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), anteriormente denominado “Programa de Medicamentos de Dispensação Excepcional”, ou popularmente denominado de “medicamento de alto custo”, objetiva garantir os medicamentos para agravos crônicos, cujos custos de tratamento são mais elevados. Entre os usuários desses medicamentos estão: transplantados, portadores de insuficiência renal crônica, esclerose múltipla, hepatite viral crônica B e C, epilepsia e esquizofrenia refratária, doenças genéticas como fibrose cística, doença de Gaucher, entre outros (BRASIL, 2009a; BRASIL, 2014).

O acesso aos medicamentos do CEAF é feito mediante abertura de um processo administrativo pelo paciente ou responsável na unidade de saúde designado pelo gestor estadual. Este processo contém informações cadastrais do paciente, como o número do cadastro de pessoa física (CPF), comprovante de residência, documentos que comprovem a necessidade do uso do medicamento (relatório médico e exames) e o Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos (LME). Essa documentação é analisada por um avaliador independente e o processo pode ser

deferido, indeferido ou devolvido para esclarecimentos, de acordo com critérios estabelecidos pelos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Em caso de deferimento, o LME origina uma Autorização de Procedimento Ambulatorial de Alta Complexidade/Custo (APAC) (BRASIL, 2010).

A APAC foi implantada em 1996 com o objetivo de aprimorar o controle e a avaliação dos procedimentos, considerados de alta complexidade/custo, para individualizar o registro das informações e possibilitar o acompanhamento dos usuários submetidos aos procedimentos (BRASIL, 1996). Em 1999, a sistemática da APAC foi implantada para o ressarcimento de todos os medicamentos do Programa/CEAF (BRASIL, 1999).

A incorporação de novos medicamentos no SUS e conseqüentemente os que são disponibilizados no CEAF é feita considerando-se os preceitos da avaliação de tecnologias em saúde. Assim, os solicitantes devem apresentar estudos que demonstrem a eficácia e a segurança do medicamento em questão, sua vantagem com relação à opção terapêutica padronizada ou oferecer concorrência dentro de um mesmo subgrupo (VIEIRA, 2009). Esses estudos são submetidos a análise da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – Conitec, que foi criada pela lei nº 12.401 de 28 de abril de 2011, na qual dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do SUS. A Comissão, assistida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde - DGITIS, tem por objetivo assessorar o Ministério da Saúde - MS nas atribuições relativas à incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde pelo SUS, bem como na constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – PCDT (Conitec, 2020). Os Protocolos e Diretrizes são ferramentas que caracterizam as linhas de cuidado referentes ao tratamento das diversas fases evolutivas das doenças abordadas no CEAF (BRASIL, 2010).

1.5.1 Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica

Os primeiros PCDT foram implantados no SUS a partir do ano de 2002 (PICON et al., 2002) com o propósito de orientar o uso dos medicamentos do CEAF. Dentre os

primeiros, foi também implantado o PCDT sobre imunossupressão no transplante renal, no qual os medicamentos já eram fornecidos pelo sistema público de saúde do Brasil desde 1982 (BRASIL, 2002; CARIAS *et al.*, 2011).

Em sua primeira edição, o PCDT de imunossupressão no transplante renal, recomendava como tratamento de manutenção, uma sequência racional de seguimento em relação à estratégia utilizada na terapia inicial (indução). De acordo com essa primeira edição do PCDT (BRASIL, 2002), a terapia de imunossupressão pós-transplante era baseada entre outros critérios, no tipo de doador.

Dez anos após a publicação do primeiro PCDT, foi aprovada uma nova versão em 2012, a qual foi atualizada em 2014 (BRASIL, 2012; BRASIL, 2014). Em ambas versões, o PCDT recomenda para o tratamento de manutenção em receptores de doador vivo (HLA idêntico ou não) ou falecido, a associação de três classes terapêuticas: um corticosteroide, um inibidor de calcineurina, (ciclosporina ou tacrolimus), e um agente antiproliferativo (azatioprina).

Alternativamente, o protocolo permite a substituição da azatioprina por micofenolato. O sirolimus ou everolimus podem substituir tanto os inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimus), como os agentes antiproliferativos (BRASIL, 2012; BRASIL, 2014). No PCDT atual, não é considerado o tipo de doador e não há recomendação de iniciar o tratamento com ciclosporina, diferente do primeiro PCDT.

1.6 Crescimento dos gastos no SUS

O financiamento dos sistemas de saúde tem se tornado um grande desafio frente à crescente demanda por ações e serviços de saúde. No SUS, assim como em vários países, tem-se observado crescimento do gasto com medicamentos que vem se conformando como uma verdadeira ameaça à sustentabilidade dos sistemas públicos. Estes gastos podem ser bastante significativos em função do alto valor unitário de alguns medicamentos ou pelo grande volume de itens necessários a suprir as necessidades da população (MOTA *et al.*, 2009; FALEIROS *et al.*, 2017).

De acordo com Vieira et al., (2018), que avaliou a evolução do gasto com medicamentos do sistema único de saúde no período de 2010 a 2016, o gasto do SUS com medicamentos nas três esferas de governo passou, em termos reais, de R\$ 14,3 bilhões em 2010 para quase R\$ 20 bilhões em 2015 (crescimento de 40%), caindo para R\$ 18,6 bilhões em 2016 (-7% nos últimos dois anos). Entre 2010 e 2016, registrou-se crescimento de 30%.

O financiamento federal da aquisição de medicamentos está regulamentado pela Portaria GM nº 204, de 29 de janeiro de 2007, que organizou e categorizou os recursos para a compra desses produtos no bloco de financiamento da assistência farmacêutica e pelo programa Farmácia Popular do Brasil. Esse bloco de financiamento foi dividido em três componentes: básico, estratégico e componente especializado da assistência farmacêutica. Esse último componente se destaca em relação aos demais quanto aos recursos despendidos, o que o torna um dos grandes componentes no aumento dos gastos com medicamentos do Ministério da Saúde (Vieira, 2018; CARIAS et al., 2011).

A insuficiência renal crônica ocupa lugar de destaque em relação aos gastos para o SUS. Estudo de Carias *et al.* (2011) demonstrou que no período compreendido entre 2000 e 2001 foi a doença para a qual mais se gastou na aquisição de medicamentos, sendo que entre os anos de 2002 e 2007, a aquisição dos medicamentos para prevenção a rejeição de órgãos pós-transplante ocupou o primeiro lugar nos gastos do CEAF. O crescente aumento dos gastos com esses medicamentos pelo sistema de saúde reforça a importância de estudos de avaliação de desempenho dessas tecnologias no mundo real.

1.7 Avaliações econômicas em saúde

Os estudos de avaliações econômicas compreendem um grande grupo de métodos usados na avaliação de tecnologias em saúde. Esses estudos vêm sendo objeto de

muita atenção tanto por parte dos planejadores de saúde como das agências e demais organismos responsáveis pela avaliação de tecnologias em saúde em diversos países. Esse interesse tem sido alimentado pelas preocupações com a elevação dos gastos em saúde, pelas pressões sobre os gestores nas decisões sobre a alocação de recursos e pela necessidade dos produtores de demonstrar os benefícios de suas tecnologias (BRASIL, 2009b; SECOLI *et al.*, 2010).

Há quatro tipos fundamentais de avaliações econômicas completas: análise de custo-minimização; análise de custo-efetividade; análise de custo-utilidade e análise de custo-benefício. Cada método mede custos em valores monetários, mas são diferentes no que diz respeito a como os desfechos de saúde são medidos e comparados (BRASIL, 2009b; RASCATI, 2010).

1.7.1 Análise de custo-efetividade

O conceito custo-efetividade na saúde surgiu em países desenvolvidos, no final dos anos de 1970 (SECOLI *et al.*, 2005). A análise de custo-efetividade (ACE) é uma metodologia de síntese em que os custos são confrontados com desfechos clínicos (SECOLI *et al.*, 2010). Portanto, uma característica importante é que os estudos de ACE são sempre comparativos e se destinam a selecionar a melhor opção para atingir a eficiência (RASCATI, 2010; SECOLI *et al.* 2010).

Nesse tipo de análise, os custos são medidos em unidades monetárias e os desfechos em unidades clínicas. Os resultados da ACE são expressos por um quociente, em que o numerador é o custo e o denominador a efetividade (custo/efetividade). Assim, a ACE é expressa em termos do custo por unidade clínica de sucesso. Por exemplo, custo por anos de vida ganhos, ou por mortes evitadas, ou por dias sem dor, ou ainda por hospitalizações evitadas (RASCATI, 2010; SECOLI *et al.*, 2010).

1.8 Estudo com bases de dados retrospectivos

Os métodos de pesquisa que costumam serem utilizados para coleta de informações necessárias às decisões farmacoeconômicas são os ensaios controlados randomizados (ECRs) e os estudos observacionais. Os ECRs são essenciais como primeira etapa para determinar a eficácia de um novo medicamento ou tratamento. Depois que o medicamento é lançado no mercado é importante saber a efetividade do produto, ou seja, se o medicamento funciona nas condições reais de cada paciente. Esta resposta pode ser diferente da encontrada pelo estudo no ECR, uma vez que em condições reais, haverá um número muito maior de pacientes que utilizam o medicamento e assim, poderá haver diferença no comportamento desses pacientes (RASCATI, 2010).

Os estudos observacionais podem ser prospectivos ou retrospectivos. Os estudos prospectivos registram os tratamentos e os desfechos à medida que eles ocorrem. Os retrospectivos analisam os tratamentos e os desfechos que já ocorreram (RASCATI, 2010).

O uso de base de dados retrospectivos para analisar informações observacionais de assistência à saúde consome menos tempo, sendo menos dispendiosos que a realização de ECRs. Informações retrospectivas podem vir de três principais categorias de bases de dados: prontuários eletrônicos, levantamentos nacionais de saúde e operadoras de saúde (RASCATI, 2010).

O SUS, por meio do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), dispõe de grandes bases de dados com estrutura de armazenamento de dados (*storage*) de informações sobre saúde de toda população brasileira (DATASUS, 2020).

1.9 Elaboração de uma base de dados centrada no paciente

Uma base de dados foi desenvolvida por meio da técnica de relacionamento probabilístico e determinístico (*linkage*) de todos os registros de três grandes sistemas de informações administrativas do MS (Figura 5): Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA/SUS), Sistema de Informações Hospitalares (SIH/SUS) e Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM). O SIM fornece informações de mortalidade oriundas das declarações de óbito. O SIH e o SIA fornecem registros atinentes aos procedimentos de internação hospitalar e ambulatoriais realizados e financiados pelo sistema público de saúde, respectivamente. Elaborada, esta base fornece informações agregadas por paciente, possibilitando a visualização da sua trajetória e da sua linha de cuidado (CHERCHIGLIA et al., 2007; GUERRA JUNIOR et al., 2018).

O Sistema de Informações Hospitalares (SIH) registra as Autorizações de Internações Hospitalares (AIH), de todos os procedimentos realizados em estabelecimentos hospitalares integrantes da rede de atendimento do SUS. A AIH é o instrumento de registro utilizado por todos os gestores e prestadores de serviços do SUS e apresenta como característica a proposta de pagamento por valores fixos dos procedimentos médico hospitalar onde estão inseridos os materiais que devem ser utilizados, os procedimentos que são realizados, os profissionais de saúde envolvidos e a estrutura de hotelaria (BRASIL, 2017^a).

O Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA/SUS) processa informações dos atendimentos realizados em nível ambulatorial, por meio do Boletim de Produção Ambulatorial (BPA) e da APAC. A APAC é um instrumento específico para autorização, cobrança e informações gerenciais dos procedimentos de alta complexidade/custo e do fornecimento de medicamentos de alto custo/especializados realizados pelas unidades prestadoras de serviços cadastrados no SIA/SUS (BRASIL, 2009c; 2009d; 2016). Mensalmente, as Secretarias Estaduais de Saúde (SES) enviam ao Sistema de Informática do SUS (DATASUS) as informações, via APAC, dos procedimentos autorizados. Após consolidação, os dados são disponibilizados pelo Ministério da Saúde.

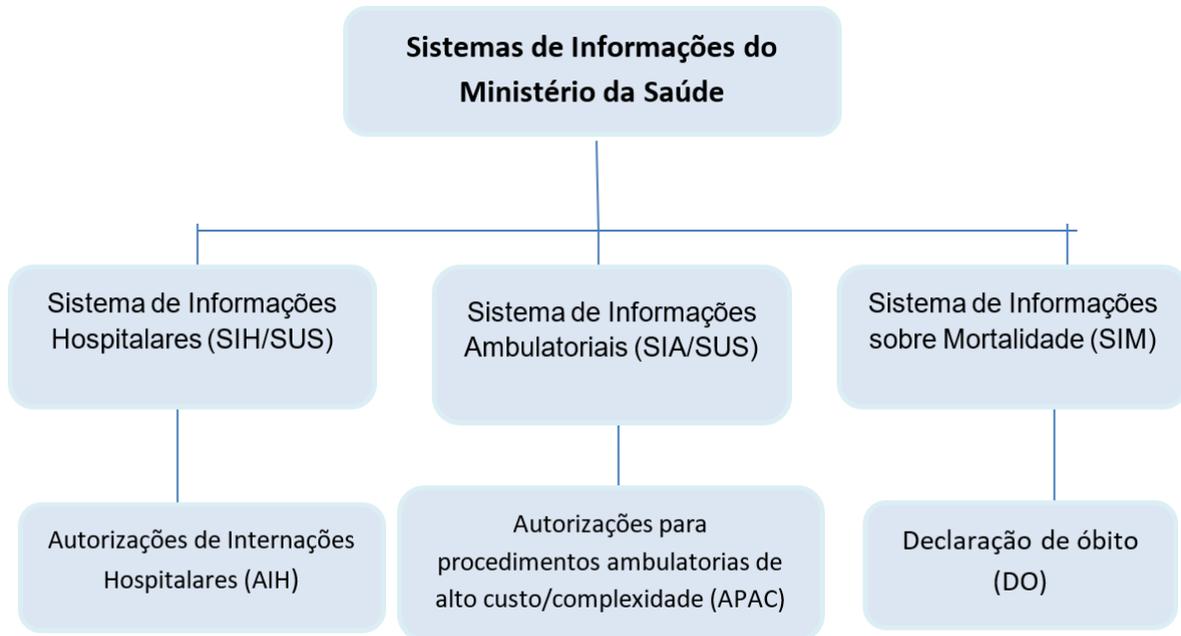


Figura 5: Estrutura das fontes de dados utilizadas para elaboração da base de dados

O Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) é a base administrativa do SUS que registra todos os óbitos ocorridos no Brasil, seu documento padrão é a Declaração de Óbito (DO). Entre outros dados, na DO são fornecidos a data e a causa do óbito, utilizando a Classificação Internacional de Doenças – CID-10, da Organização Mundial de Saúde (OMS) (DATASUS, 2017^a).

Esses sistemas de informações do SUS, embora condizentes com as necessidades administrativas de pagamentos e de repasse de recursos ou monitoramento epidemiológico, não são vinculados e assim, não compartilham o mesmo número identificador pessoal. A técnica de vinculação de registros, que inclui uma desduplicação determinística e probabilística de registros, tem o objetivo de integrar diferentes bancos de dados sem um identificador (GUERRA JR et al., 2018).

O *linkage* visa encontrar registros para o mesmo paciente em um mesmo arquivo ou em arquivos diferentes e unificá-los como um único registro em uma base de dados (CHERCHIGLIA et al., 2007; GUERRA JUNIOR et al., 2018). A ligação determinística é usada quando os registros são confiáveis e capazes de serem comparados,

enquanto a ligação probabilística é usada quando os registros têm problemas de consistência, erros ou informações não declaradas (CHERCHIGLIA et al., 2007).

Maiores informações sobre a construção do Banco de Dados Nacional de Saúde do Brasil centrado no indivíduo pode ser encontrado na publicação de GUERRA Jr et al., (2018).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a efetividade e custo-efetividade dos principais regimes imunossupressores utilizados na manutenção do transplante renal em coorte de 16 anos no Sistema Único de Saúde.

2.2 Objetivos específicos

- Realizar análise de sobrevida do enxerto renal em pacientes adultos, que realizaram transplante renal no SUS, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2015;
- Realizar análise de efetividade dos principais regimes imunossupressores utilizados na manutenção do transplante renal no SUS.
- Realizar, na perspectiva do SUS, análise de custo-efetividade comparando os principais regimes imunossupressores utilizados na manutenção do transplante renal.

3 MÉTODOS

3.1 Questões éticas

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais (Parecer No. CAAE - 44121315.2.0000.5149).

3.2 Banco de dados e elaboração da coorte

Trata-se de uma coorte não concorrente, aberta, de âmbito nacional, elaborada utilizando a base de dados descrita no item 1.9 desta tese e considerando todos os pacientes que se submeteram ao transplante renal em todos os centros transplantadores do SUS no período de 01/01/2000 a 31/12/2015. Esse banco foi desenvolvido por meio da técnica de relacionamento probabilístico-determinístico das bases de dados: AIH/SIH, APAC/SIA e DO/SIM. O pareamento determinístico-probabilístico é uma alternativa para integrar dados de sistemas de informação em saúde e tem como objetivo encontrar os registros para um mesmo paciente nos arquivos e unificá-los em um único registro. Na fase determinística o pareamento é realizado por meio de um identificador único confiável, já a fase probabilística é realizada quando o identificador único não é confiável, sendo realizada, portanto, comparações de múltiplos identificadores. A Base Nacional de dados foi construída com base nesse preceito e possui uma estimativa de cerca de 97% de concordância entre os pares julgadores, conforme procedimentos metodológicos previamente publicados (GUERRA JUNIOR et al., 2018, CHERCHIGLIA et al., 2007). Esse banco permite aferir os custos dos procedimentos hospitalares (AIH) e ambulatoriais de alta complexidade (APAC/SIA) financiados pelo SUS bem como a sobrevida do enxerto renal, conforme procedimentos metodológicos e outros resultados já publicados (CHERCHIGLIA et al., 2007; ACURCIO et al., 2009; GUERRA Jr et al., 2010; GOMES et al., 2016, GUERRA JUNIOR et al., 2017; GUERRA JUNIOR et al., 2018; BARBOSA et al., 2018; LEMOS et al., 2018).

3.3 Análise de sobrevida

Inicialmente foram incluídos no estudo todos os pacientes adultos, com 18 anos ou mais de idade, que se submeteram ao transplante de rim pelo SUS, no período de 01/01/2000 a 31/12/2014, para a avaliação da sobrevida geral e dos fatores a ela relacionados.

O evento adotado para análise de sobrevida foi a perda de enxerto, definido como a morte ou a necessidade de diálise por mais de três meses sem o uso concomitante de medicamento imunossupressor ou o re-transplante. A ocorrência do evento foi definida como a data de registro do óbito, do re-transplante ou a data do retorno para diálise, o que ocorresse primeiro. A censura informativa foi caracterizada como a data do último registro referente à imunossupressão e, para censura à direita, a data de término de acompanhamento do estudo (31/12/2015). Assim, cada paciente foi acompanhado durante pelo menos um ano.

O estimador Kaplan-Meier foi utilizado para determinar a probabilidade acumulada de sobrevida do enxerto dos pacientes incluídos em grupos diversos. A diferença entre as curvas foi comparada por meio do Teste de Log-Rank. Potenciais associações entre variáveis explicativas e o evento foram avaliadas por análises uni e multivariada e o valor de $p < 0,20$ foi considerado para inclusão no modelo multivariado. O modelo semiparamétrico de riscos proporcionais, modelo de Cox, foi utilizado para calcular o *Hazard-Ratio* (HR) considerando o intervalo de confiança de 95%.

Em seguida, foi construída uma coorte pareada por meio do escore de propensão para análise da efetividade dos principais regimes de medicamentos utilizados.

3.4 Análise de efetividade

O esquema terapêutico de entrada foi definido como o primeiro esquema utilizado pelo paciente considerado intenção de tratar (*Intention to treat* - ITT). Foram considerados os seguintes esquemas, estratificados pelo uso de ciclosporina ou tacrolimus: monoterapia, uso concomitante de azatioprina, micofenolato, everolimus ou sirolimus.

Foi estabelecida um escore de propensão por meio de análise pareada 1:1 (um pra um) de pares combinados por tipo de transplante (doador vivo e falecido), sexo (masculino ou feminino), idade em anos no momento do transplante e ano em que foi realizado o transplante (de 2000 a 2014) entre os pacientes que usaram ciclosporina e tacrolimus.

O escore de propensão, definido como a probabilidade condicional de alocação para um determinado tratamento dado um vetor de covariáveis observadas, é uma técnica analítica apropriada e comumente utilizada para controlar confundimento em estudos que utilizam bancos de dados para avaliar o efeito de uma intervenção. A estratégia metodológica do pareamento é usada com o objetivo de minimizar o risco de vies decorrentes de diferenças nas distribuições entre os grupos. Visa assim, equilibrar as características entre os grupos. Quando um paciente ingressa no estudo, outro paciente, com características semelhantes, ingressa no grupo de comparação (Paul et al., 1993; Moss et al., 2003)..

3.5 Análise de custo-efetividade

A avaliação econômica foi realizada em conformidade com as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde para Avaliação Econômica (BRASIL, 2014^b), e a Diretriz de Avaliação de Desempenho de Tecnologias em Saúde (ADTS) (BRASIL, 2017).

Desenho e população do estudo

A escolha de um modelo analítico em estudos de avaliação econômica devem considerar as características da doença sob investigação, o horizonte temporal, a interação entre os indivíduos e a disponibilidade de recursos (SILVA, EM da; SILVA MT; PEREIRA, 2016a). O modelo proposto deve representar adequadamente os eventos do mundo real, prezando pelo equilíbrio (BRASIL, 2009^b; 2014^b).

Utilizamos o modelo de Markov, com ciclos anuais, baseado nos resultados encontrados na coorte não concorrente, composta pelos pacientes submetidos ao transplante renal e em uso de imunossupressores no SUS. A coorte foi pareada 1: 1 (um para um) estabelecida pelo tipo de transplante (doador vivo ou falecido), sexo (masculino ou feminino), idade em anos no momento do transplante e ano de realização do transplante (2000 a 2014) entre os pacientes que foram prescrito ciclosporina ou tacrolimus.

O regime terapêutico do paciente foi definido como a primeira vez que o paciente foi tratado (intenção de tratar - ITT) com duração de pelo menos 90 dias. Foram considerados os seguintes esquemas, estratificados pelo uso de ciclosporina ou tacrolimus: uso concomitante de azatioprina e micofenolato.

Efetividade

A efetividade dos medicamentos imunossupressores foi medida por meio de dados da sobrevida do enxerto, conforme descrito no item análise de efetividade.

Custos

O total de gastos associados a uma doença incorpora elementos que podem ser divididos em custos diretos, indiretos e intangíveis. Por definição, os custos diretos são aqueles que podem ser atribuídos diretamente nas intervenções de saúde (médicos) ou aqueles relacionados ao apoio e à operacionalização das intervenções (não médicos) (BRASIL, 2009^b; BRASIL, 2014^b)

Uma abordagem de macrocusteio (de cima para baixo “*top-down approach*”) (Brasil, 2014^b) foi usada para estimar os custos diretos de assistência médica, a partir das bases de dados SIA e SIH, para cada paciente transplantado renal.

Os valores monetários foram ajustados usando o fator de conversão de paridade do poder de compra (PPP) do Banco Mundial, no respectivo ano de ocorrência do procedimento. As taxas de PPP têm periodicidade anual e fornecem uma medida padrão com a qual os níveis de despesa podem ser comparados entre os países (World Bank, 2019).

Perspectiva da análise

A análise econômica foi realizada sob a perspectiva do sistema público de saúde (Ministério da Saúde), e se limitou aos gastos diretos da atenção à saúde, utilizados como *proxy* para custos, de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde do Brasil (BRASIL, 2009^b, 2014^b).

Horizonte temporal

Entende-se por horizonte temporal o período no qual são coletados os dados de custos e os desfechos em saúde. O período deve ser longo o suficiente para que nenhum evento relevante deixe de ser contemplado na análise (Silva EN et al., 2016; BRASIL, 2009b, 2014b). O horizonte temporal adotado neste estudo foi de quinze anos, de acordo com os dados disponíveis nas bases de dados administrativas nacionais do SUS e alinhado ao tempo de sobrevida média de transplantados renais no Brasil (SBN, 2020; GENTIL et al. 2012).

Taxa de desconto

Os custos e desfechos futuros foram descontados para refletir o valor presente, como recomendado pelas boas práticas econômicas. Neste estudo adotaram-se as diretrizes nacionais do Ministério da Saúde, que preconizam a taxa de desconto dos estudos de avaliação econômica conduzidos no Brasil em 5%, com análise de sensibilidade variando de 0 a 10%, para melhorar a comparabilidade dos estudos (BRASIL, 2009b; Brasil 2014b).

Análise estatística

Desenvolvemos um modelo de Markov usando o programa TreeAge Pro® 2018, com o foco em uma análise de custo-efetividade de 15 anos para comparar o uso de ciclosporina+azatioprina, ciclosporina+micofenolato, tacrolimus+azatioprina e tacrolimus+micofenolato, na prevenção de perda de enxerto renal. O regime ciclosporina+azatioprina foi selecionado como comparador por ser a estratégia mais antiga utilizada no Brasil e o regime imunossupressor de primeira escolha em protocolos clínicos anteriores do SUS. Os regimes contendo everolimus e sirolimus,

por serem utilizados em segunda linha no Brasil, apresentaram uma quantidade pequena de uso (figura 1), portanto não foram avaliados nesta análise.

Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade foi realizada a fim de determinar o impacto estimado na razão de custo efetividade incremental. A análise de sensibilidade unidirecional foi realizada variando os valores individuais: taxas de desconto (0.0% a 10%), custos, magnitude da efetividade do tratamento e sobrevida do enxerto renal. Esta análise permite comparar a importância das variáveis consideradas no modelo (Silva EN, 2016; Brasil 2014b). A análise de sensibilidade probabilística foi usada para avaliar o impacto da incerteza em todos os valores dos parâmetros simultaneamente.

3.6 Limitações

O fato de os dados utilizados para o estabelecimento dessa coorte provir de grandes bases de dados administrativas imprime algumas limitações inerentes à característica retrospectiva do estudo. Fatores clínicos que podem influenciar na sobrevida do enxerto renal não serão analisados, como por exemplo, a taxa de rejeição aguda, a compatibilidade imunológica, e a função do enxerto no primeiro ano após o transplante. Além disso, os valores tabulados foram retirados diretamente do banco de dados de compras públicas e representam uma estimativa dos custos reais.

4 ARTIGO ORIGINAL 1

Dezesseis anos de transplante renal em coorte aberta no Sistema Único de Saúde no Brasil

|Artigo proposto para submissão na revista *Frontiers in Pharmacology*|

Resumo

Introdução: O transplante renal é considerado a principal alternativa para pacientes com doença renal em fase avançada, uma vez que possibilita melhor qualidade e expectativa de vida além de ser mais custo-efetivo do que as diálises, o que faz com que a sua importância no cenário mundial seja crescente. O programa nacional de transplante de órgãos no Brasil é considerado o maior programa público de transplantes do mundo e o número de transplantes renais, assim como as taxas de sobrevida, têm aumentado progressivamente. Diversos fatores de risco influenciam na sobrevida do enxerto, como características demográficas e clínicas e o regime imunossupressor. **Objetivo:** Analisar a sobrevida do enxerto dos pacientes transplantados renais no Brasil entre 2000-2015. **Métodos:** Trata-se de uma coorte histórica aberta, de pacientes transplantados renais pelo Sistema Único de Saúde no Brasil, construída por meio de pareamento determinístico-probabilístico de bases de dados administrativos. A probabilidade acumulada de sobrevida foi estimada por Kaplan-Meier e a diferença entre as curvas foi comparada pelo Teste de Log-Rank. Potenciais fatores associados à perda do enxerto foram avaliados por análises uni e multivariada. O modelo de Cox foi utilizado para calcular o Hazard-Ratio (HR) considerando o intervalo de confiança a 95%. **Resultados:** Foram incluídos 44.795 pacientes, sendo 59,6% dos transplantes com órgão proveniente de doador falecido. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (60,1%) com idade mediana de 42 anos. A análise demonstrou taxas de sobrevida do enxerto renal de 91,2%, 77,0%, 57,5% e 42,1% para um, cinco, dez e 15 anos respectivamente. Um risco maior de perda do enxerto foi associado ao transplante com órgãos de doador falecido, anos adicionais de idade, pacientes que se declararam de cor da pele preta, maior período mediano de diálise anterior ao transplante, diagnóstico primário de diabetes mellitus e hipertensão arterial como principal causa de doença renal crônica e regime imunossupressor contendo micofenolato. **Conclusão:** A mediana de sobrevida do transplante renal foi de 12 anos. A taxa de sobrevida foi maior entre pacientes que receberam rim de doador vivo quando comparado aos pacientes que receberam o órgão de doadores falecidos. Além do tipo de doador, características clínicas, demográficas e o tipo de regime terapêutico influenciaram na sobrevida do enxerto, sendo que melhores resultados foram obtidos com regimes contendo azatioprina.

Palavras-chave: transplante renal, enxerto renal, imunossupressores, sobrevida, SUS.

INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) tem uma alta prevalência global (~ 13%) em todo o mundo (1) e é caracterizada pela perda lenta, progressiva, e irreversível da função renal, causada principalmente por diabetes mellitus e hipertensão arterial. A sobrevivência dos pacientes com insuficiência renal em fase avançada depende do uso de terapia renal substitutiva (TRS)(2,3,4). As diálises fornecem suporte à vida, mas oferecem uma alta possibilidade de complicações, deterioração da qualidade e redução da expectativa de vida. O transplante renal garante melhor reabilitação, a possibilidade de uma vida normal e a reintegração familiar, social e laboral. Portanto, é considerado a melhor escolha para a maioria destes pacientes, uma vez que possibilita melhor qualidade de vida e, em alguns casos, aumenta a expectativa de vida, além de ser mais custo-efetivo do que as diálises (5,6,7). Com esses benefícios evidentes, a sua importância no cenário mundial é crescente (8).

Os resultados obtidos pelos pacientes após o transplante renal melhoraram sensivelmente nos últimos anos, com o desempenho aprimorado do procedimento e os avanços nos tratamentos imunossupressores (8,9). Isso resultou em demanda por melhor financiamento e disponibilidade desse transplante, havendo incentivos e investimentos nessa área (10).

Estudos recentes no Brasil sugerem que a sobrevivência do enxerto em um ano é de 97,6%, 85,3% em cinco anos e 69,5% em 10 anos (11); sendo maior em algumas unidades de saúde(12) Esses resultados são relevantes, considerando o recente crescimento anual do número de transplantes de rim no país superior a 300%, passando de 1.811 transplantes em 1995 para 6.283 em 2019 (12,13).

No entanto, embora o Brasil seja o terceiro maior país do mundo em termos de número absoluto de transplantes de rim realizados anualmente, atrás apenas dos Estados Unidos e da China, ocupa a 33ª posição em termos de número de transplantes ajustado pelo tamanho da população (14). Além disso, o número de pacientes em lista de espera supera 50% do total de transplantes renais realizados no país (13), havendo preocupações de que o número anual de transplantes de rim tenha se estabilizado

nos últimos anos devido a não disponibilidade de rins provenientes de doadores falecidos (15).

Consequentemente, existe uma possibilidade de maior crescimento no número anual de transplantes de rim no Brasil, especialmente porque o programa nacional de transplante de órgãos, que fornece procedimentos médicos e medicamentos pós-transplante, é considerado o maior programa público de transplantes do mundo com taxas de sobrevida do enxerto semelhantes às aquelas observadas em países desenvolvidos (10,11,15).

O Ministério da Saúde (MS) aloca cerca de um bilhão de reais anualmente nesse programa (10), destinado às despesas relacionadas à organização de procura de órgãos, despesas hospitalares com a realização dos procedimentos cirúrgicos e readmissões hospitalares para tratamento de suas complicações, atendimento ambulatorial e fornecimento de medicamentos imunossupressores. Mais de 95% dos transplantes (16) e 82% de todas as diálises (4) no país são realizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Os regimes imunossupressores utilizados na manutenção do transplante renal utilizam geralmente uma combinação de dois ou três agentes de classes terapêuticas diferentes para evitar a rejeição e manter o enxerto funcional (2,17). No Brasil, o Protocolo Clínico e as Diretrizes Terapêuticas do MS seguem a conduta mundial e recomenda um regime triplo como imunossupressão de manutenção, contendo um corticosteroide, um inibidor da calcineurina (CNI) (ciclosporina ou tacrolimus) e um agente antiproliferativo (azatioprina, micofenolato mofetil ou micofenolato de sódio). Alternativamente, qualquer uma das últimas duas classes pode ser substituída por sirolimus ou everolimus (mammalian target of rapamycin (mTOR)), dependendo das características clínicas do paciente (11,18).

Neste contexto, uma avaliação da evolução dos resultados obtidos, em longo prazo, dos pacientes que realizaram transplante de rim é de suma importância, especialmente dada à heterogeneidade da população brasileira, do reconhecimento cada vez maior da rejeição crônica como uma importante causa de perda do enxerto

e da elevada escassez de órgãos para o transplante renal. Assim, o objetivo deste estudo foi analisar a sobrevida do enxerto renal e os fatores associados à perda do enxerto dos pacientes que realizaram transplante renal no SUS em todo território nacional por meio de uma coorte de 16 anos de acompanhamento.

MÉTODOS

Este estudo retrospectivo não concorrente, aberto, incluiu pacientes que realizaram transplante renal (doadores vivos ou falecidos) em todos os centros transplantadores do Brasil. A coorte foi desenvolvida por meio de pareamento determinístico-probabilístico dos seguintes bancos de dados administrativos do SUS: Sistema de Informação Hospitalar do SUS (SIH/SUS), Sistema de Procedimentos de Alta Complexidade, (SIA/SUS) e Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) ⁽¹⁹⁻²²⁾. No Brasil, a notificação de mortalidade é obrigatória (SIM) e o tratamento imunossupressor dispensado mensalmente para pacientes no SUS é registrado no SIA/SUS, assim como as diálises realizadas.

Foram incluídos no estudo todos os pacientes adultos, com 18 anos ou mais de idade, que se submeteram ao transplante de rim pelo SUS, no período de 01/01/2000 a 31/12/2014

O evento adotado para análise de sobrevida foi a perda de enxerto, definido como a morte ou a necessidade de diálise por mais de três meses sem o uso concomitante de medicamento imunossupressor ou o re-transplante. A ocorrência do evento foi definida como a data de registro do óbito, do re-transplante ou a data do retorno para diálise, o que ocorresse primeiro. A censura informativa foi caracterizada como a data do último registro referente à imunossupressão e, para censura à direita, a data de término de acompanhamento do estudo (31/12/2015). Assim, cada paciente foi acompanhado durante pelo menos um ano.

Análises estatísticas descritivas foram realizadas para todas as variáveis utilizadas no estudo, isto é, distribuição de frequência para variáveis categóricas e medidas de tendência central para variáveis contínuas. As variáveis explicativas analisadas foram:

(a) a região onde o transplante foi realizado, (b) ano calendário de transplante categorizado como eras: 2000 a 2004; 2005 a 2009; 2010 a 2014; (c) sexo, (d) idade no momento do transplante, (e) cor da pele declarada pelo paciente, (f) diagnóstico primário de doença renal, (g) esquema terapêutico de imunossupressão, (h) tipo de transplante recebido (doador vivo ou falecido) e (i) período de diálise antes do transplante renal. Para a variável esquema terapêutico foi considerada a intenção de tratar (*Intention to treat- ITT*) e que todos os esquemas continham corticosteróide. O *Teste-t de Student* foi utilizado para avaliar a diferença das médias entre os grupos e o teste do qui-quadrado para avaliar as diferenças de frequências.

O estimador Kaplan-Meier foi utilizado para determinar a probabilidade acumulada de sobrevida do enxerto dos pacientes incluídos em grupos diversos. A diferença entre as curvas foi comparada por meio do Teste de Log-Rank. Potenciais associações entre variáveis explicativas e o evento foram avaliadas por análises uni e multivariada e o valor de $p < 0,20$ foi considerado para inclusão no modelo multivariado. O modelo semiparamétrico de riscos proporcionais, modelo de Cox, foi utilizado para calcular o *Hazard-Ratio* (HR) considerando o intervalo de confiança a 95%.

Adicionalmente, realizamos análise estratificada por tipo de doador, uma vez que o transplante renal com doadores vivos tem apresentado melhores resultados ^(19,20,23-25) podendo afetar, por exemplo, na escolha do regime imunossupressor. A fim de verificar a taxa de sobrevida do paciente, realizamos também uma análise considerando somente o óbito como evento.

Todas as análises estatísticas foram realizadas no software “R”, versão 3.6.0, da R Foundation for *Statistical Computing* e considerou um nível de significância de 5%.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (Parecer No. CAAE - 44121315.2.0000.5149).

RESULTADOS

Um total de 44.795 pacientes transplantados renais foram identificados (figura 1) entre os anos de 2000-2014, sendo 26.689 (59,6%) transplantes realizados com órgão proveniente de doador falecido e 18.106 (40,4%) de doador vivo. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (60,1%) com a idade mediana de 42 anos (Tabela 1).

A maioria dos transplantes ocorreu na região sudeste (56,7%), seguido pela região sul (22,1%) (Tabela 1). A principal etiologia da insuficiência renal crônica identificada foi hipertensão/doenças cardiovasculares (29,1%). A segunda e terceira causas foram nefrites/pielonefrites (6,3%) e diabetes mellitus (2,7%), respectivamente. No entanto, muitos pacientes apresentavam diagnóstico indeterminado (59,8%), dificultando a identificação etiológica (Tabela1).

A maioria dos pacientes foram identificados utilizando diálise antes da realização de transplante e foi observado que tempo mediano de diálise anterior ao transplante foi de 38 meses. Durante o acompanhamento ocorreram 10.807 (24,1%) perdas de enxerto (óbito 15,6%, diálise por mais de três meses 6,9% e re-transplante 1,6%). Observou-se também que 22,0% (9.921) dos indivíduos da coorte não utilizaram medicamentos pelos SUS. É esperado que dentre os indivíduos sem registro de medicamentos estejam, além das pessoas que adquirem os imunossupressores por meio do sistema de saúde suplementar ou por recursos próprios, aquelas que vieram a óbito durante ou poucos dias após a realização do transplante. Observou-se que entre os 9.921 indivíduos, 20,1% foram a óbito nos três primeiros meses após o transplante renal. As demais características da população do estudo são apresentadas na Tabela 1.

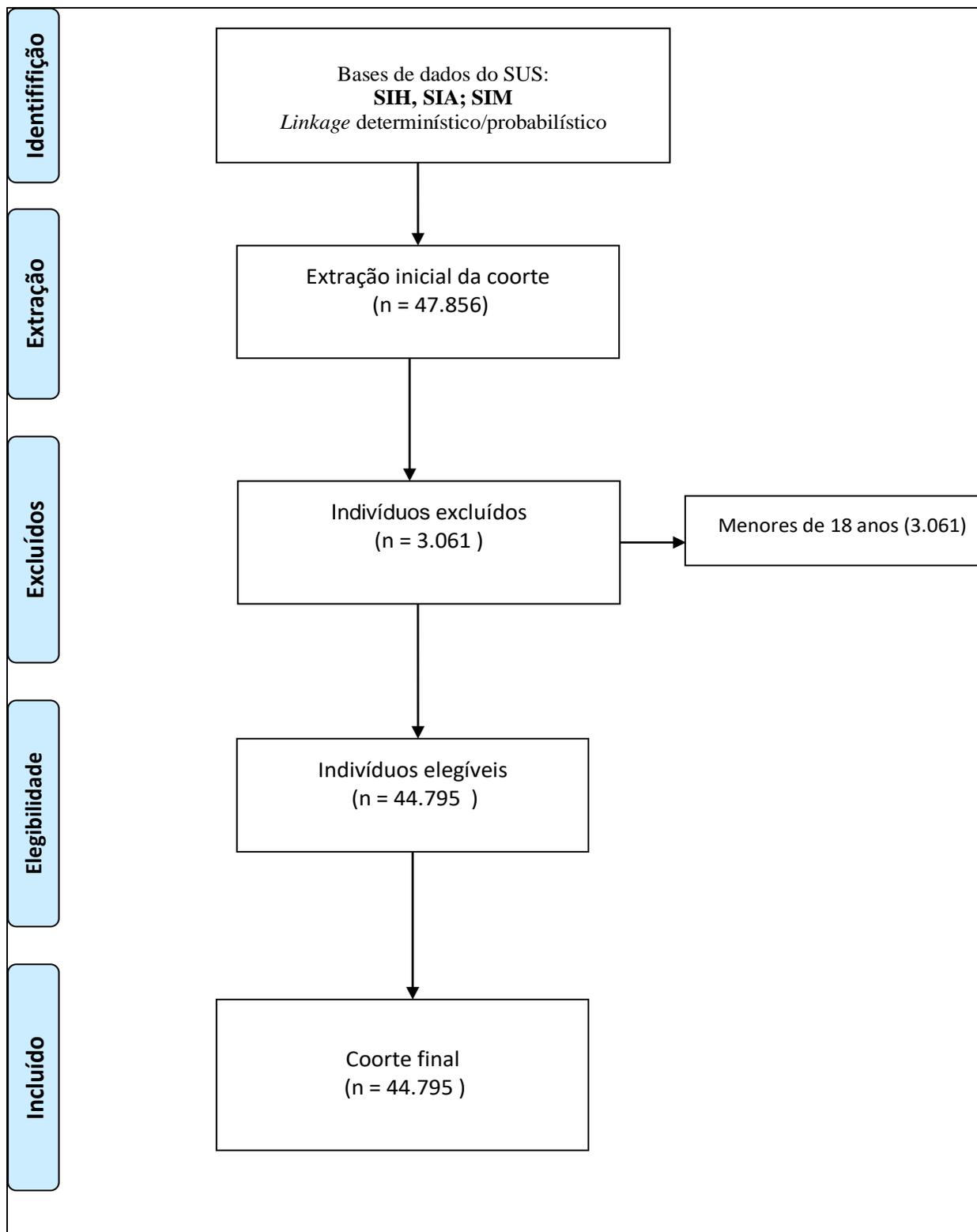


Figura 1: Fluxograma de construção da coorte, Brasil 2000-2015.

Tabela 1. Características da população total de transplantados, Brasil, 2000 a 2015 (N=44.795)

Característica	Coorte total					
	Total		Doador vivo		Doador falecido	
	44.795	100	18.106	40.4%	26.689	59.6%
	N	%	N	%	N	%
Região de realização do transplante						
Sudeste	25.396	56,7	11.025	60,9	14.371	53,8
Sul	9.914	22,1	3.598	19,9	6.316	23,7
Nordeste	6.572	14,7	2.138	11,8	4.434	16,6
Centro Oeste	2.227	5,0	1.036	5,7	1.191	4,5
Norte	686	1,5	309	1,7	377	1,4
Ano do transplante (era)						
2000 - 2003	8.902	19,9	5.129	28,3	3.773	14,1
2004 - 2007	8.626	19,3	4.444	24,5	4.182	15,7
2008 - 2011	14.164	31,6	5.251	29,0	8.913	33,4
2012 - 2014	13.103	29,3	3.282	18,1	9.821	36,8
Sexo do paciente						
Masculino	27.054	60,4	11.022	60,9	16.032	60,1
Feminino	17.741	39,6	7.084	39,1	10.657	39,9
Cor da pele^a						
Amarela	695	5,5	204	4,6	491	6,0
Branca	6.773	53,5	2.477	56,1	4.296	52,1
Indígena	5	0,04	1	0,02	4	0,05
Parda	4.053	32,0	1.426	32,3	2.627	31,9
Preta	1.134	9,0	307	7,0	827	10,0
Faixa etária (anos)						
18 – 25	4.333	9,7	2.691	14,9	1.642	5,1
26 – 35	9.480	21,2	5.063	28,0	4.417	16,5
36 – 45	10.956	24,5	4.865	26,9	6.091	22,8
46 – 55	11.297	25,2	3.662	20,2	7.635	28,6
56 – 65	7.165	16,0	1.614	8,9	5.551	20,8
≥ 65	1.564	3,5	211	1,2	1.353	5,1
Causa primária de DRC						
Nefrites ^b	2.804	6,3	1.229	6,8	1.575	5,9
Hipertensão/Doenças Cardiovasculares	13.042	29,1	5.205	28,7	7.837	28,5
Diabetes Mellitus	1.190	2,7	411	2,3	779	2,9
Neoplasias/Tumores	730	1,6	224	1,2	506	1,9
Uropatias	237	0,5	90	0,5	147	0,6
Indeterminada/Outras causas	26.792	59,8	10.947	60,5	10.844	40,6
Tempo de diálise anterior ao transplante ^a (meses)						
≤ 38	19.349	49,5	9.917	63,0	13.903	59,6
> 38	19.720	50,5	5.817	37,0	9.432	40,4
Eventos						
Censura*	33.938	75,9	14.324	79,1	19.664	73,7
Perda de enxerto	10.807	24,1	3.782	20,9	7.025	26,3
Óbito	6.973	15,6	2.331	12,9	4.642	17,4
Diálise (>3 meses)	3.112	6,9	1.092	6,0	2.020	7,6
Re- transplante	772	1,6	359	2,0	363	1,4
Pacientes identificados sem uso de medicamentos imunossupressores no SUS	9.921	22,0	3.125	17,3	6.796	25,4

^aPorcentagem referente o total de indivíduos com dado válido.

^bGlomerulonefrites/Nefrite Intersticial/Pielonefrites.

* Perda de acompanhamento ou censura à direita.

^c tempo mediano = 38 meses.

Ao longo dos 15 anos houve um aumento no número de transplantes renais realizados, sendo observado uma inversão no tipo de doador de vivo para falecido, devido ao aumento expressivo no número de transplantes com doadores falecidos no período mais recente (Figura 2).

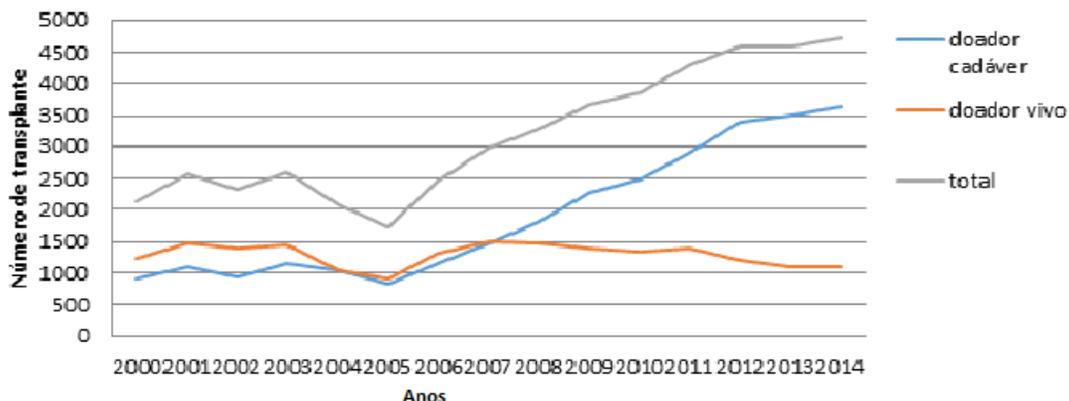


Figura 2: Número de transplantes renais realizados anualmente no período do estudo, Brasil 2000-2015.

Comparando os grupos de pacientes que receberam o rim de doadores vivos e falecidos, observou-se que a distribuição dos pacientes considerando faixas etárias apresentou diferenças estatisticamente significantes, sendo que entre os pacientes acima de 65 anos a maioria (86,5%) recebeu transplante de doador falecido. A idade mediana do grupo de doadores falecidos foi maior que do grupo de doadores vivos (46 anos vs. 37 anos $p < 0,001$). O tempo mediano de diálise anterior ao transplante foi maior no grupo de doadores falecidos (47,0 vs. 27,0%).

Análise de sobrevida

A análise da sobrevida excluiu os pacientes com idade inferior a 18 anos. Assim, a coorte com 44.795 pacientes adultos elegíveis (figura 1) demonstrou taxas de sobrevida do enxerto renal de 91,2%, 77,0%, 57,5% e 42,1% para um, cinco, dez e 15 anos respectivamente. A mediana de sobrevida do transplante renal no país nesse período foi alcançada em 12 anos. Pacientes que receberam o órgão de doador vivo apresentaram sobrevida do enxerto de 50,9% (IC 95% 49,1 – 52,6) enquanto os pacientes que receberam o órgão de doador falecido apresentaram sobrevida de 31,8% (IC 95% 29,7 – 34,3) em 15 anos de acompanhamento (Figura 3). A mediana

de sobrevida do transplante renal de doador vivo foi 15,6 anos, enquanto a mediana do paciente de doador falecido foi de 9,9 anos.

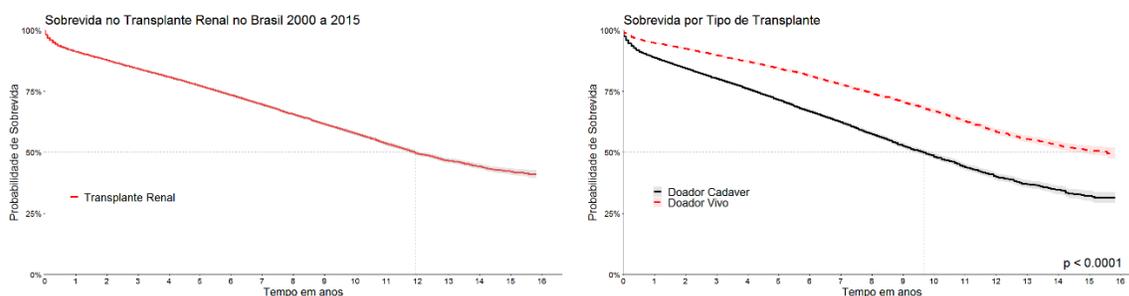


Figura 3. Estimativas de Kaplan-Meier de sobrevida do enxerto dos pacientes transplantados renais no Brasil período entre 200-2015, estratificado pelo tipo de doador.

As taxas de sobrevida do enxerto geral em um, cinco, dez e 15 anos para a população adulta do estudo e por tipo de doador, são apresentadas na tabela 2. Observa-se taxas mais altas de sobrevida do enxerto renal de transplante realizado com doador vivo em todos os anos de acompanhamento.

Tabela 2: Taxa anual de sobrevida da população geral do estudo de acordo com o tipo de doador. (Brasil: 2000-2015).

Ano de seguimento	Taxa de sobrevida (95% IC)		
	População adulta total	Doador vivo	Doador falecido
1°	91,2 (90,9 - 91,4)	98,3 (98,1 – 98,5)	95,9 (95,7 – 96,2)
5°	77,0 (76,6 – 77,5)	84,2 (83,6– 84,8)	71,3 (70,6 – 72,0)
10°	57,5 (56,7 – 58,3)	66,8 (65,8 – 67,8)	48,2 (47,0 – 49,4)
15°	42,1 (40,8 – 43,4)	50,9 (49,1 – 52,6)	31,8 (29,7– 34,0)

IC: Intervalo de confiança.

Potenciais fatores associados à perda do enxerto renal

A análise univariada dos potenciais fatores de risco para a sobrevida do enxerto demonstrou aumento no risco de perda do enxerto para cada ano adicional de idade do receptor (HR = 1,02; 95% CI = 1,01– 1,03), entre os pacientes que foram submetidos à diálise pré-transplante por mais de 38 meses (HR = 1,59; 95% IC = 1,30–1,95), entre os pacientes que receberam o órgão de doador falecido (HR = 1,88 IC95% = 1,46–2,16) , entre aqueles pacientes com diabetes (HR = 1,36; IC95% =

1,25-1,48 e hipertensão/doenças cardiovasculares (HR = 1,09; IC95% = 1,04-1,12), como o principal causa da DRC, além dos pacientes de cor da pele preta (HR = 1,54; IC 95% = 1,39 – 1,71). A representação gráfica da taxa de sobrevida referente às variáveis mencionadas é mostrada na Figura 3. O uso de determinados medicamentos imunossupressores também apresentou risco de perda de enxerto e será abordado em seguida.

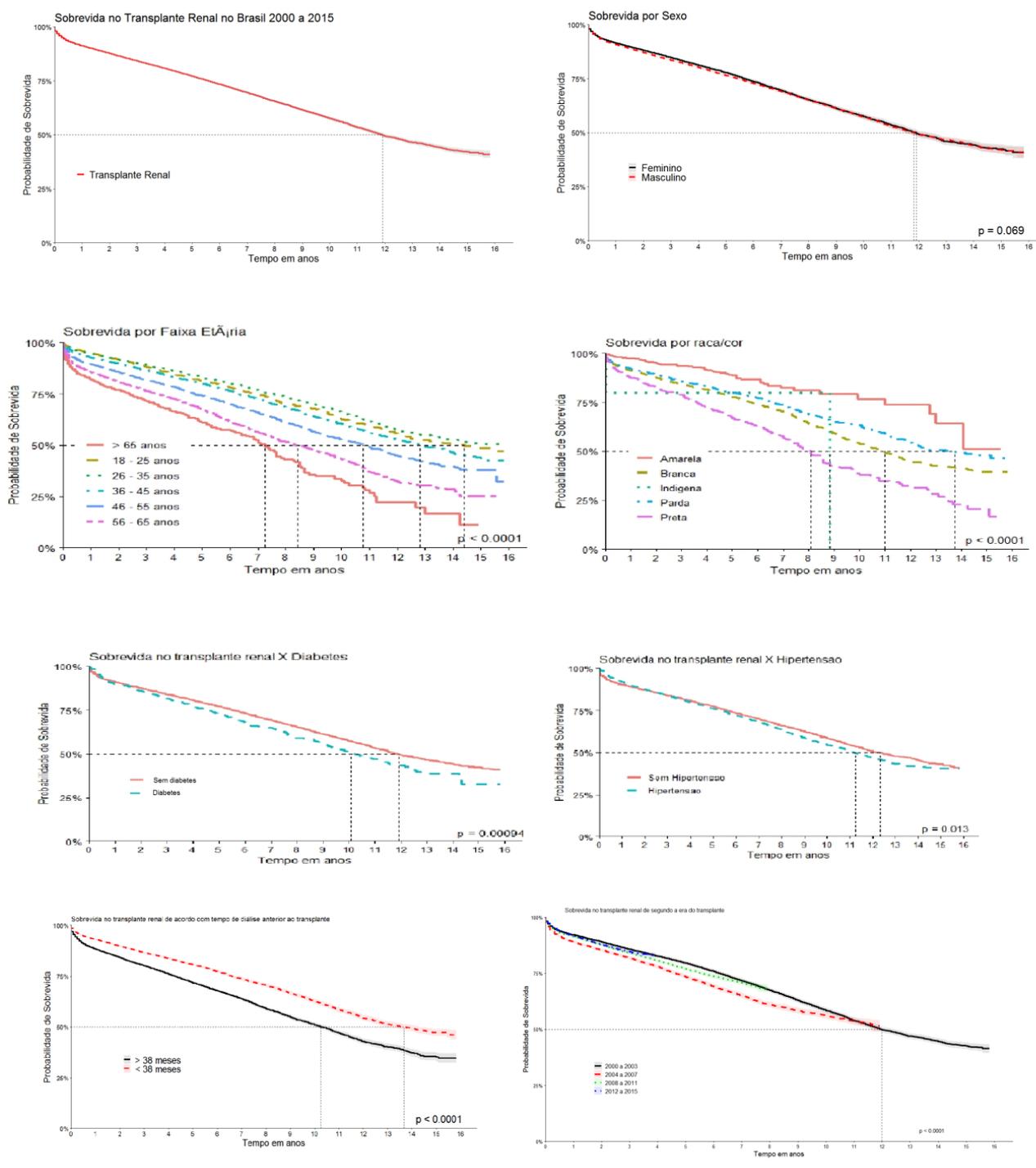


Figura 3: sobrevida do enxerto renal em 15 anos de acompanhamento pelo método Kaplan Meyer de acordo com sexo, faixa etária e cor da pele do paciente, diagnostico primário de DRC (diabetes, hipertensão), tempo de diálise anterior ao transplante, era de realização do transplante.

Análise de sensibilidade

A fim de conhecer a taxa de sobrevida do paciente transplantado renal no Brasil, foi realizada uma análise considerando somente o evento óbito. A taxa de sobrevida no final de 15 anos de acompanhamento foi 60,0% (IC 95; 58,5 -61,1). A figura 4 apresenta a taxa de sobrevida desta análise.

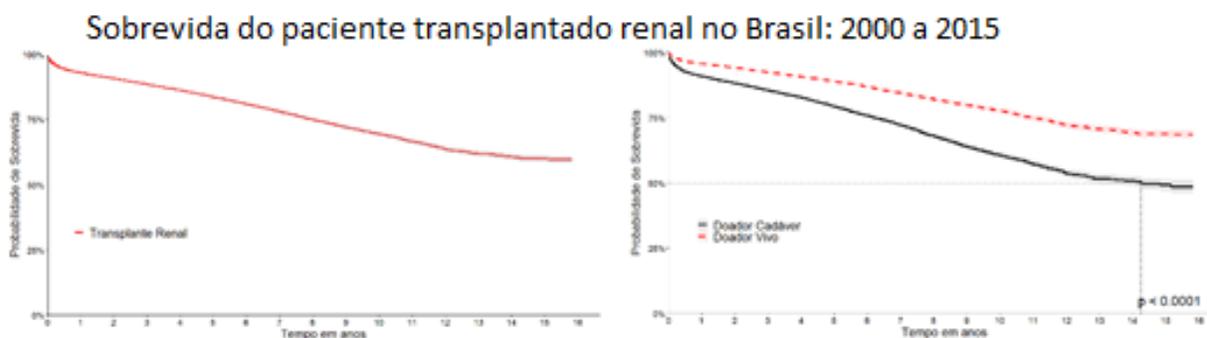


Figura 4. Estimativas de Kaplan-Meier de sobrevida do paciente transplantado renal no Brasil período entre 200-2015, estratificado pelo tipo de doador.

Medicamentos Imunossupressores

Dos pacientes que fizeram transplante, 37.303 (79,0%) utilizaram medicamentos pelo SUS. Ao longo dos anos, observou-se que houve um expressivo aumento no número de pacientes em uso de regimes a base de tacrolimus e diminuição de pacientes em uso de regimes com ciclosporina (Figura 5).

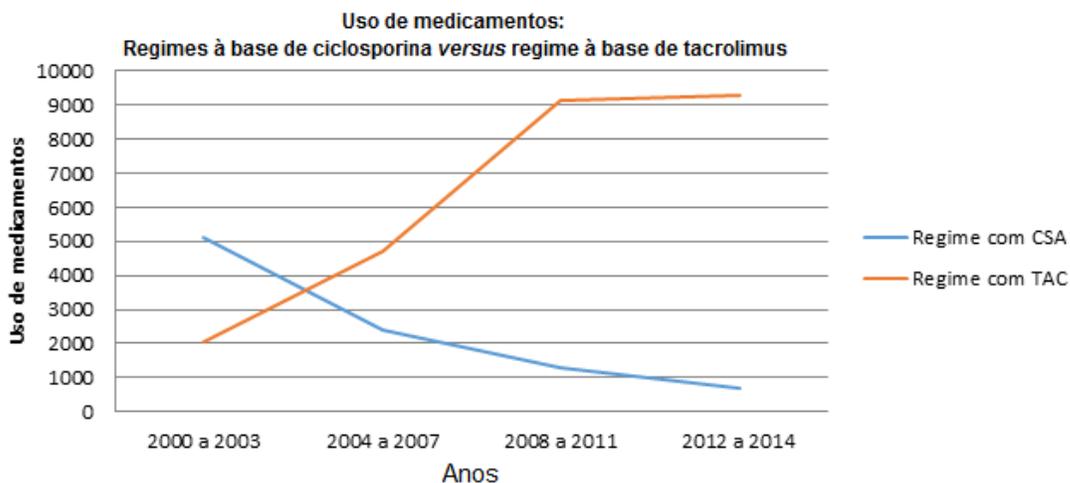


Figura 5: Quantidade de pacientes em uso dos regimes imunossupressores baseados em tacrolimus e ciclosporina no SUS, Brasil, 2000 a 2015.

Foi observado que 50,8% (18.933) dos pacientes utilizaram o regime tacrolimus+micofenolato, e 11,3% (4.205) utilizaram ciclosporina+micofenolato. Em seguida, os esquemas mais prevalentes incluíram a associação de CNI e azatioprina, dos quais 3.685 (9,9%) utilizaram ciclosporina+azatioprina e 3.630 (9,7%) tacrolimus+azatioprina. Medicamentos imunossupressores utilizados em monoterapia foram observados em 11,4% dos pacientes (Tabela 3).

Tabela 3. Uso de medicamentos imunossupressores de manutenção no SUS, Brasil: 2000 a 2015 (N: 37.303)

Esquema Terapêutico	Pacientes em uso		
	n	%	% acumulado
Tacrolimus + Micofenolato	18.933	50,8	50,8
Ciclosporina + Micofenolato	4.205	11,3	62,0
Ciclosporina + Azatioprina	3.685	9,9	71,9
Tacrolimus +Azatioprina	3.630	9,7	81,6
Micofenolato	1.606	4,3	85,9
Ciclosporina	1.299	3,5	89,4
Tacrolimus	1.060	2,8	92,3
Azatioprina	296	0,8	93,1
Outros esquemas	2.589	6,9	100,0
<i>Sirolimus+Micofenolato</i>	<i>723</i>	<i>1,94</i>	<i>1,94</i>
<i>Tacrolimus+Everolimus</i>	<i>478</i>	<i>1,30</i>	<i>3,24</i>
<i>Everolimus+Micofenolato</i>	<i>296</i>	<i>0,80</i>	<i>4,04</i>
<i>Sirolimus+Tacrolimus</i>	<i>228</i>	<i>0,61</i>	<i>4,65</i>
<i>Everolimus+Micofenolato+Tacrolimus</i>	<i>164</i>	<i>0,44</i>	<i>5,09</i>
<i>Sirolimus</i>	<i>146</i>	<i>0,40</i>	<i>5,49</i>
<i>Sirolimus+Micofenolato+Tacrolimus</i>	<i>118</i>	<i>0,32</i>	<i>5,81</i>
<i>Azatioprina+Micofenolato+Tacrolimus</i>	<i>96</i>	<i>0,26</i>	<i>6,07</i>
<i>Azatioprina+Ciclosporina+Micofenolato</i>	<i>60</i>	<i>0,16</i>	<i>6,23</i>
<i>Ciclosporina+Sirolimus</i>	<i>53</i>	<i>0,14</i>	<i>6,37</i>
<i>Outros</i>	<i>227</i>	<i>0,53</i>	<i>6,90</i>
Total	37.303	100	100

O uso do regime tacrolimus+micofenolato aumentou de 67 no ano 2000 para 2.241 em 2014, e o esquema tacrolimus+azatioprina aumentou de 54 para 386 no mesmo período. O número de pacientes em uso de ciclosporina+azatioprina reduziu de 788 no ano 2000 para 45 no ano de 2014, já o esquema ciclosporina+micofenolato foi utilizado no ano 2000 por 241 indivíduos, subiu para 590 em 2003 e reduziu para 142 no ano de 2014 (Figura 6).

O uso do esquema tacrolimus+micofenolato (56,9%) foi mais prevalente entre pacientes que receberam órgão de doador falecido que entre pacientes que receberam órgão de doador vivo (42,5%) ($p<0,001$). E, o esquema ciclosporina+azatioprina foi mais utilizado pelo grupo de doadores vivos ($p<0,001$) (Figura 6).

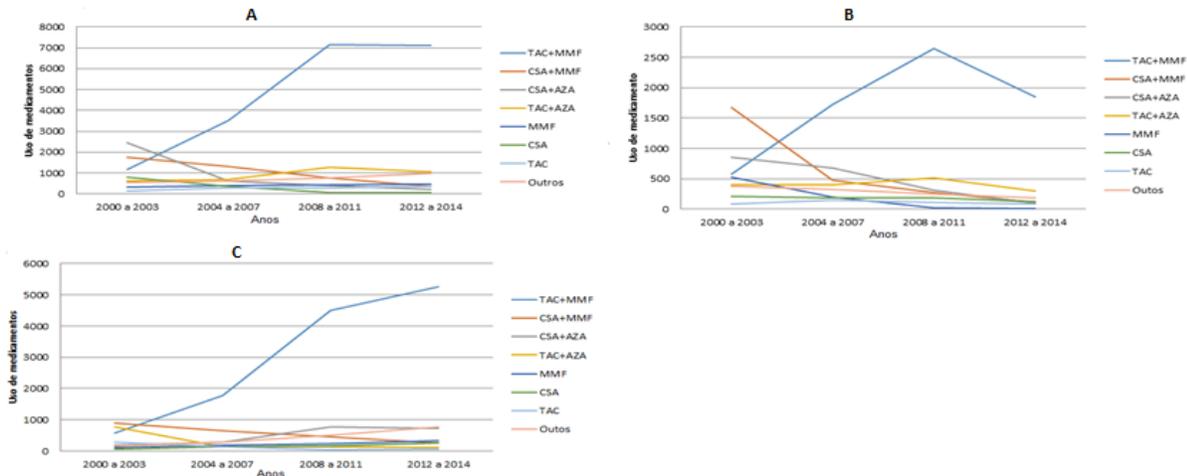


Figura 6: Uso de imunossupressão de manutenção em receptores de transplante de rim adultos e número de transplantes renais realizados, conforme dados do Sistema Único de Saúde (SUS) de 2000 a 2014. A). Uso de medicamentos imunossupressores na coorte; B) Uso de imunossupressores na coorte no grupo de doador vivo; C) Uso de imunossupressores na coorte no grupo de doador falecido. CSA: ciclosporina; TAC: tacrolimus; MMF: micofenolato; AZA: azatioprina

As probabilidades de sobrevida do enxerto para os esquemas terapêuticos mais frequentes durante o acompanhamento desta coorte são apresentados na figura 7. A diferença na probabilidade de sobrevida entre estes esquemas foi estatisticamente significativa ($p < 0,0001$). Esquemas baseados em azatioprina (ciclosporina +azatioprina e tacrolimus+ azatioprina) obtiveram as melhores probabilidades de sobrevida. Os resultados da análise univariada de Cox, estratificada por esquema terapêutico de entrada são apresentados na figura 8. Esquemas com micofenolato apresentam maior risco de perda do enxerto.

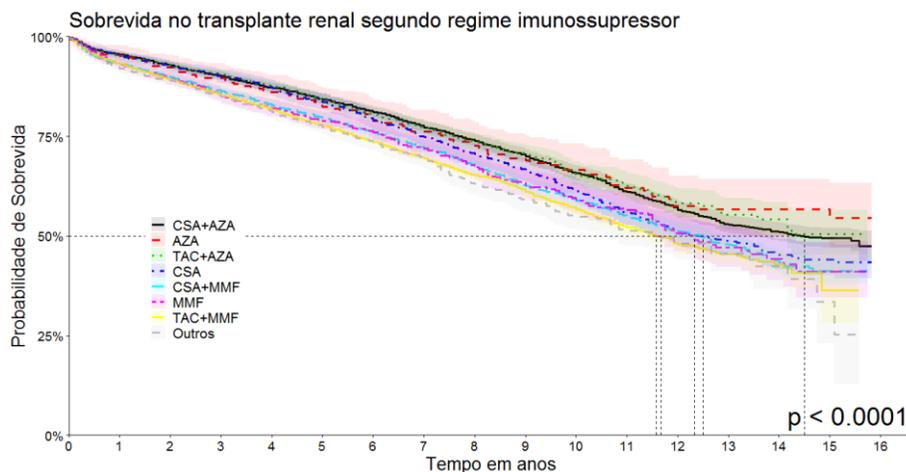


Figura 7: Probabilidade de sobrevida do enxerto de acordo com o regime terapêutico

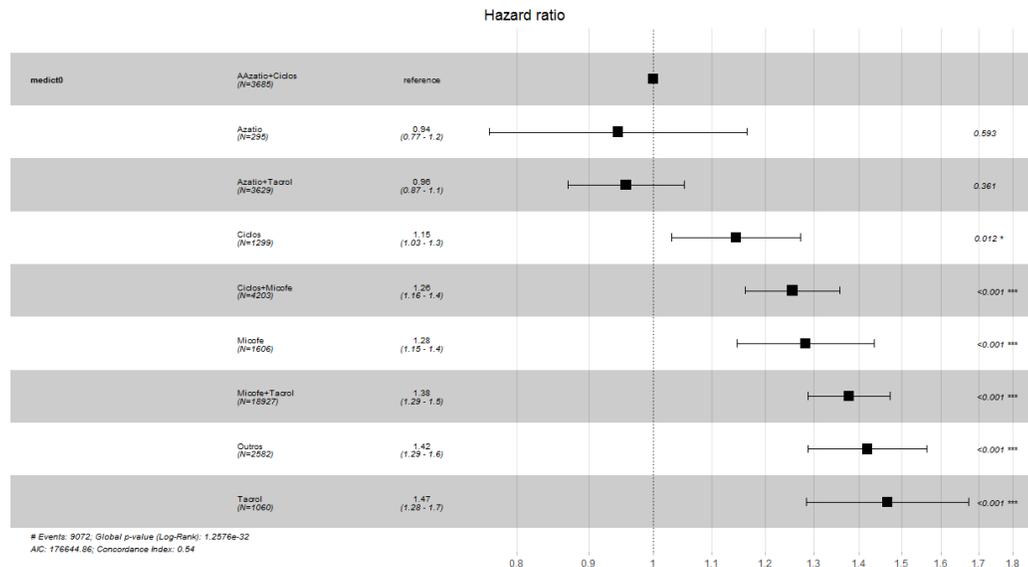


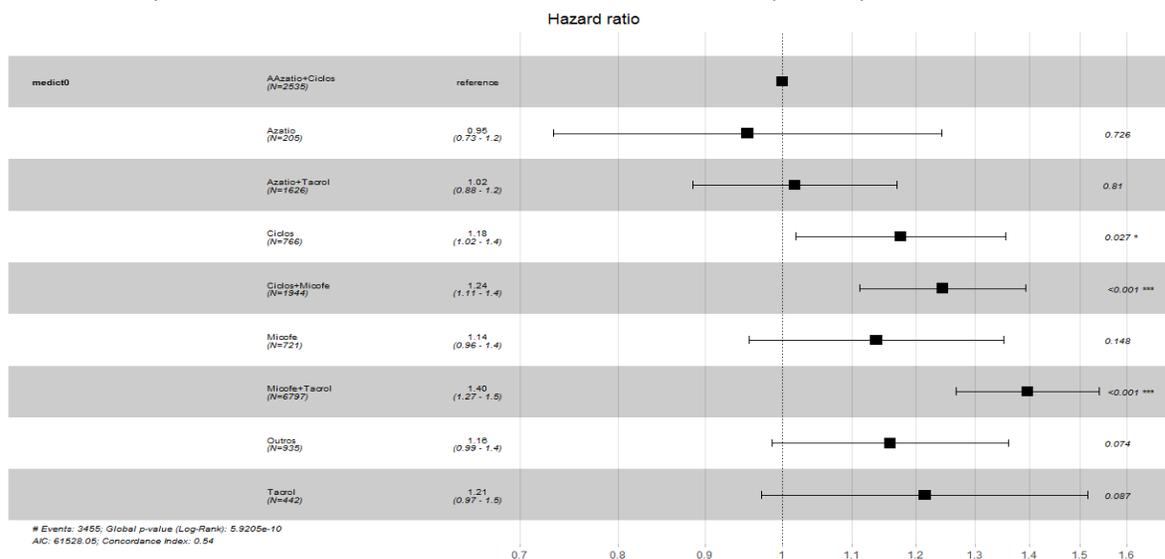
Figura 8. Análise univariada de Cox, Hazard Ratio de acordo com o esquema terapêutico utilizado.

A análise univariada de Cox, para o uso dos regimes terapêuticos, de acordo com o tipo de doador é apresentada na figura 9.

Análise multivariada

A análise multivariada revelou que as seguintes variáveis foram associadas a um maior risco de perda de enxerto: doador falecido (1,637; IC 95% 1,550 -1,730), ano adicional de idade do paciente (1,013; IC 95% 1,011 -1,015), tempo mediano de diálise anterior ao transplante superior a 38 meses (1,203; IC 95% 1,142 -1,268). Além disso, os diagnósticos de diabetes mellitus (1,206; IC 95% 1,089 -1,336) e hipertensão arterial (1,198, IC 95% 1,140 -1,259) como causa primária da DRC estavam associados a maior risco de perda de enxerto. Pacientes que utilizaram regimes terapêuticos com micofenolato apresentaram risco de perda de enxerto, enquanto regimes com azatioprina demonstraram proteção do enxerto (Tabela 4). Análise multivariada considerando o tipo de doador seguiu a mesma tendência da análise global. A variável sexo do paciente mostrou associação com o evento (Tabela 4).

Grupo doador vivo: análise univariada de Cox, Hazard Ratio de acordo com o esquema terapêutico utilizado.



Grupo doador cadáver: análise univariada de Cox, Hazard Ratio de acordo com o esquema terapêutico utilizado.

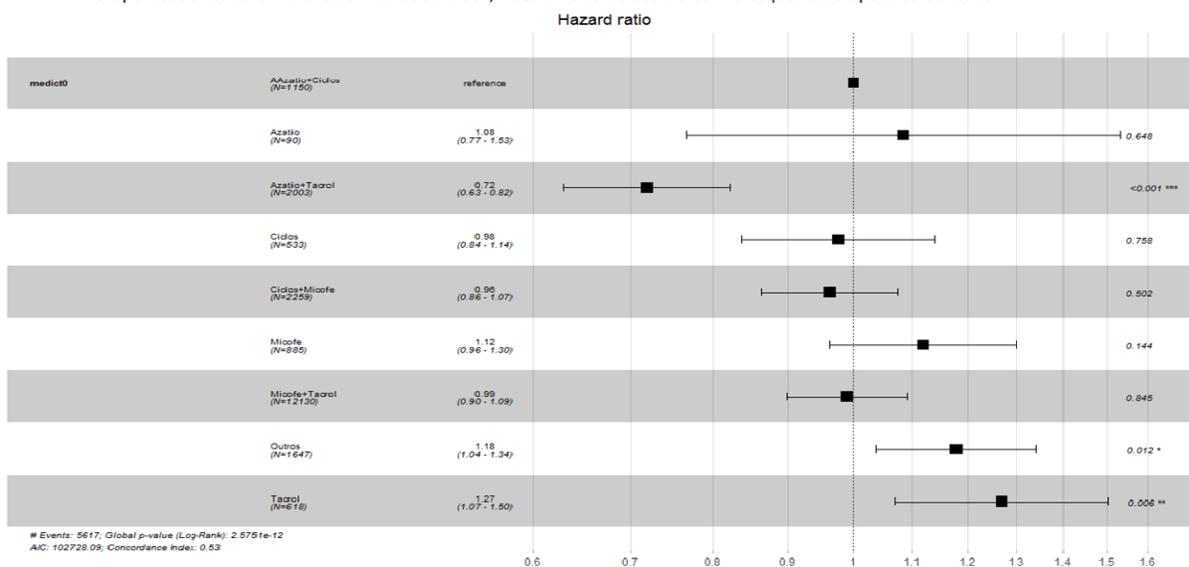


Figura 9. Análise univariada de Cox, Hazard Ratio de acordo com o esquema terapêutico utilizado para o grupo doador vivo e doador falecido.

Análise dos resíduos demonstrou que os modelos multivariados apresentaram boa adequação, de acordo com Schoenfeld, com média próxima de zero e não violação do pressuposto de homoscedasticidade.

Tabela 4: Razão de risco para perda de enxerto: regressão de Cox, Brasil: 2000–2015.

Características	Total		Doador vivo		Doador falecido	
	Razão de Risco (IC95%)	Valor-p	Razão de Risco (IC 95%)	Valor-p	Razão de Risco (IC95%)	Valor-p
Tipo de transplante (doador falecido)	1,648 (1,550 - 1,730)	< 0,001	-	-	-	-
Tempo mediano de diálise anterior ao transplante (>38 meses)	1,196 (1,142 - 1,268)	< 0,001	1,173 (1,065 - 1,251)	< 0,001	1,180 (1,178 - 1,356)	< 0,001
Idade (ano adicional)	1,014 (1,011 - 1,015)	< 0,001	1,010 (1,008 - 1,013)	< 0,001	1,095 (1,008 - 1,011)	< 0,001
Sexo (masculino)	1,022 (0,979 - 1,068)	0,314	0,912 (0,848 - 0,978)	0,0106	1,094 (1,035 - 1,156)	< 0,001
Diagnóstico primário de causa de DRC:						
Diabetes mellitus	1,257 (1,089 - 1,336)	< 0,001	1,356 (1,160 - 1,583)	< 0,001	1,207 (1,081 - 1,347)	< 0,001
Hipertensão arterial/doenças cardiovasculares	1,162 (1,140 - 1,259)	< 0,001	1,150 (1,071 - 1,234)	0,001	1,174 (1,112 - 1,240)	< 0,001
Esquema terapêutico de entrada						
CSA+AZA	1,0		1,0		1,0	
TAC+MMF	1,151 (1,073 - 1,233)	< 0,001	1,387 (1,254 - 1,533)	< 0,001	0,976 (0,885 - 1,076)	< 0,001
CSA+MMF	1,041 (0,964 - 1,136)	0,233	1,210 (1,077 - 1,359)	< 0,001	0,914 (0,818 - 1,021)	0,636
TAC+AZA	0,876 (0,794 - 0,968)	0,001	1,007 (0,871 - 1,164)	0,920	0,747 (0,651 - 0,856)	< 0,001
CSA (monoterapia)	1,064 (0,956 - 1,362)	0,253	1,160 (1,001 - 1,344)	0,049	0,942 (0,806 - 1,102)	0,460
MMF (monoterapia)	1,187 (1,105 - 1,339)	< 0,003	1,132 (0,944 - 1,358)	0,179	1,156 (0,993 - 1,347)	< 0,061
TAC (monoterapia)	1,132 (1,162 - 1521)	<0,001	1,238 (0,985 - 1,555)	0,066	1,269 (1,069 - 1,507)	< 0,006

IC: intervalo de confiança

CSA: ciclosporina; TAC: tacrolimus; MMF: micofenolato; AZA: azatioprina

DISCUSSÃO

Este estudo de coorte de abrangência nacional demonstrou aumento no número de transplantes renais realizados ao longo dos anos de implementação do SUS, acompanhado de mudanças no perfil de doadores e de utilização de medicamentos imunossupressores. A sobrevida encontrada na população do estudo foi de 91,2% em um ano, 77,0% em cinco, 57,5% em dez anos, chegando em 42,1% em 15 anos. A mediana de sobrevida do transplante renal nesse período foi alcançada em 12 anos. A taxa de sobrevida foi maior entre pacientes que receberam rim de doador vivo quando comparado a pacientes que receberam o órgão de doadores falecidos. Além do tipo de doador, características clínicas, demográficas e o tipo de regime terapêutico influenciaram na sobrevida do enxerto, sendo que melhores resultados foram obtidos com regimes contendo azatioprina.

O perfil de pacientes e das características do transplante do presente estudo se assemelha a de estudos previamente publicados no Brasil (19,20,10). Observou-se uma tendência de aumento da proporção de transplantes por doadores falecidos, quando comparado com estudos enfocando períodos anteriores (10,19). Ao longo dos anos, também houve um expressivo aumento no uso de tacrolimus em detrimento do uso de ciclosporina, assim como do micofenolato em detrimento da azatioprina, principalmente entre pacientes que receberam rim de doadores falecidos. A frequência do uso de tacrolimus foi de aproximadamente 72% no presente estudo, versus 63,1% em estudo prévio (19), sendo ainda mais elevada em centros específicos, atingindo valores superiores a 90%(10). Estudos publicados previamente relataram taxas de sobrevida do enxerto semelhantes à deste estudo. Na Turquia, a sobrevida em cinco anos foi de 85% (27); em Taiwan, foi de 84,7% (28); e a sobrevida em dez anos foi de 77,7% na Grécia (29). Taxas inferiores foram relatadas no Irã (62,1%), na Europa (56%) e em três populações dos Estados Unidos (46% para brancos, 48% para hispânicos e 34% para afro-americanos) (30). No Brasil, a sobrevida do enxerto em cinco anos variou entre 46,5 e 93,1% dependendo do tipo de doador e da época em que o transplante foi realizado (10,20) e em dez anos, a sobrevida do enxerto foi de 69,5% (19). Em 15 anos, a projeção de sobrevida foi de 57% para

doadores vivos e 32,7% para falecidos em pacientes transplantados em um centro especializado (23), valores semelhantes aos encontrados neste estudo.

A análise dos fatores associados à sobrevida do enxerto nos subgrupos de doadores vivos e falecidos foi semelhante à análise global, com especificidades quanto ao sexo, causas de DRC e esquemas imunossupressores independentemente associadas à sobrevida.

Estudos recentes têm discutido o papel do sexo nos resultados do transplante renal, e parece haver consenso de que os homens apresentam maior risco de perda do enxerto em longo prazo comparado às mulheres (28,31,32). Entretanto, estes resultados são influenciados pelo tipo de doador e pelo pareamento de sexo entre doador/receptor, podendo a sobrevida dos homens ser maior do que a das mulheres quando o pareamento é realizado (31).

Nos últimos 15 anos, houve um aumento na idade tanto dos doadores quanto receptores de transplante renal no Brasil (19,20,23). Idade mais avançada foi associada à pior sobrevida independentemente do tipo de doador (vivo ou falecido) neste e em estudos prévios (19-20,32-33). Estes resultados podem estar relacionados à alterações imunológicas próprias à idade (34), maior ocorrência de rejeição aguda e de perfil de HLA distinto entre indivíduos mais velhos (35), bem como à maior ocorrência de outras complicações (36).

Dentre as variáveis clínicas, maior tempo de diálise previamente à realização do transplante influenciou negativamente a sobrevida do enxerto (19-20,33), principalmente entre doadores falecidos, neste e em outros estudos (23,37-38). Os diagnósticos primários de DRC, incluindo hipertensão e diabetes, também foram associados a um risco aumentado de perda de enxerto. Estudos prévios relataram que pacientes com diabetes além de obterem piores resultados pós transplante (19,20), apresentam menor probabilidade de serem transplantados e de obter rim de doador vivo (38). Além disso, essa comorbidade geralmente está relacionada a outros fatores cardiovasculares associados à pior prognóstico e à idade mais elevada (38-39). A miscigenação é característica demográfica particular da população brasileira (40) e o seu preenchimento se tornou obrigatório nos sistemas de informação do SUS recentemente(41). Os pacientes

que se autodeclararam de cor da pele preta apresentaram maior risco de perda de enxerto. Os achados deste estudo são semelhantes a outro estudo realizado no Brasil (42) que avaliou os fatores associados a perda do enxerto renal. Esses resultados sugerem que empenho adicional deve ser direcionado ao desenvolvimento e à aplicação de políticas/diretrizes para o acompanhamento de grupos específicos, como por exemplo, os receptores de etnia negra, conforme já apontado anteriormente (Medina 2011).

Nosso estudo indicou uma maior concentração de transplantes em regiões mais desenvolvidas do país, como relatado em estudos anteriores(11,19), entretanto, não encontramos relação entre taxa de sobrevida do enxerto e a macrorregião de realização do transplante, sugerindo uma melhor equiparação na qualidade dos serviços de saúde especializados em transplante renal em território nacional, em acordo com o princípio de descentralização do SUS. Tampouco a época de realização do transplante se traduziu em diferenças nos resultados clínicos quando avaliados conjuntamente, embora essa associação tenha sido descrita em estudos internacionais (9,33) e nacionais prévios de menor período de seguimento (11,19). Provavelmente, os efeitos relacionados à técnica do transplante, ao tipo de esquema imunossupressor, acesso aos medicamentos e adesão ao tratamento possuem maior impacto nos primeiros anos pós-transplante. Além disso, é razoável supor que poucas mudanças ocorreram nestes fatores nos últimos anos, reduzindo, assim, a associação entre o efeito de época e a sobrevida do enxerto.

Quanto aos resultados de acordo com os regimes terapêuticos, observou-se que os regimes combinados com micofenolato apresentaram piores resultados de perda do enxerto renal, enquanto os esquemas combinados com azatioprina apresentaram redução no risco de perda do enxerto. Em nossa coorte o uso do regime tacrolimus+micofenolato aumentou notavelmente ao longo dos anos e, por consequência, foi a combinação mais frequente. Isto também foi observado nos Estados Unidos em estudo com mais de 50 mil pacientes (7), demonstrando a tendência mundial de uso desta combinação de agentes. No entanto, nossa análise multivariada mostrou que pacientes que foram tratados com este regime apresentaram maior risco de perda do enxerto na análise global (HR = 1,15) e

no grupo doador vivo (HR = 1,38) comparado com o regime ciclosporina+azatioprina. Estes achados foram semelhantes aos encontrados por outros estudos (25,43), que também encontraram maior risco de perda de enxerto no grupo de pacientes tratados com tacrolimus+micofenolato.

Pacientes tratados com ciclosporina+micofenolato, o segundo regime mais utilizado em nossa coorte (12,3%), apresentou maior risco de perda comparado com regime ciclosporina+azatioprina tanto na análise univariada global (HR 1,26) e no grupo de doador vivo (HR 1,24). Quando avaliado conjuntamente, este regime apresentou risco (HR 1,21) somente no grupo doador vivo. Esses resultados são coerentes com os encontrados por Goldfarb- Rumyantzev et al. (2006) (25) em seu estudo com 22.080 pacientes transplantados com doador falecido, que observou melhor resultado para o grupo ciclosporina+micofenolato. Com base nestes achados, sugere-se que o uso deste regime considere o tipo de doador, sendo recomendado para pacientes com rim proveniente de doador falecido.

Quanto aos esquemas combinados com azatioprina, pacientes que utilizaram esse medicamento combinado com ciclosporina apresentaram maior taxa de sobrevida ao longo dos 15 anos. O esquema tacrolimus+azatioprina seguiu a mesma tendência e apresentou redução do risco de perda do enxerto (12,4%) análise multivariada global. Esses achados sugerem que regimes imunossupressores em combinação com azatioprina devem ser estimulados, uma vez que apresentaram melhor resultado a longo prazo. Em 15 anos de acompanhamento, esses regimes foram utilizados em cerca de 20,0% da população do nosso estudo.

O protocolo de imunossupressão do transplante renal do Brasil ⁽¹⁸⁾ recomenda que seja utilizado um esquema imunossupressor tríplice, no entanto foi observado que 10,2% da população no nosso estudo utilizaram regimes com somente um imunossupressor (monoterapia), ou seja, para esta população não foi seguida a recomendação do protocolo. Além disso, o uso destes medicamentos em monoterapia, exceto a azatioprina, foi associado a piores resultados clínicos ⁽⁴⁵⁾.

Com base em nossos achados, que considerou toda a população brasileira que realizou transplante renal no SUS (~ 48 mil), em longo período de acompanhamento (16 anos), sugere-se que a decisão em relação ao uso do regime imunossupressor, além de considerar a efetividade na prevenção da rejeição aguda, deve também analisar a segurança e o resultado em longo prazo de acompanhamento. Isso, principalmente tendo em conta o reconhecimento cada vez maior da rejeição crônica como importante causa de perda do enxerto, a heterogeneidade da população brasileira e o elevado número de pessoas aguardando por um transplante renal nos países. A fim de aprofundar as evidências obtidas, sugere-se que o resultado do uso desses regimes imunossupressores em longo prazo seja também avaliado por meio de uma análise pareada entre os grupos, com objetivo de diminuir as diferenças basais entre os pacientes e melhor estabelecer a efetividade dos regimes imunossupressores.

Limitações

Este estudo apresenta limitações relacionadas ao desenho do estudo e à fonte de informação. Registros administrativos podem apresentar informações incompletas ou inconsistentes, inerentes à característica retrospectiva do estudo. Além disso, não estão disponíveis informações clínicas que potencialmente afetam a sobrevida do enxerto. Também, informações sobre os níveis sanguíneos de imunossupressores e sobre a adesão à terapia imunossupressora não estavam disponíveis. No entanto, o Protocolo Clínico e as Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde do Brasil recomendam o monitoramento do nível de drogas, e o SUS disponibiliza estes procedimentos. Como ponto forte, ressalta-se o elevado número de pacientes e a representatividade da amostra, que compreende toda a população adulta que realizou transplante renal pelo SUS em nível nacional o que reflete a efetividade de mundo real no Brasil.

CONCLUSÃO

Esta análise retrospectiva de âmbito nacional, utilizando banco de dados administrativos do SUS com longo período de acompanhamento, apresenta dados epidemiológicos robustos e de relevância para a saúde pública acerca da

taxa de sobrevida e fatores de risco associados a perda do enxerto de pacientes adultos transplantados renais no SUS. A mediana de sobrevida do transplante renal nesse período foi alcançada em 12 anos. A taxa de sobrevida foi maior entre pacientes que receberam rim de doador vivo quando comparado a pacientes que receberam o órgão de doadores falecidos. Além do tipo de doador, características clínicas, demográficas e o tipo de regime terapêutico influenciaram na sobrevida do enxerto, sendo que melhores resultados foram obtidos com regimes contendo azatioprina. Os resultados obtidos possibilitam uma visão do panorama atual do transplante de rim no país, demonstrando eficiência e melhorias progressivas, potencialmente úteis para os gestores na reavaliação de diretrizes e protocolos clínicos

REFERÊNCIAS

1. Noble J, Jouve T, Malvezzi P et al. Transplantation of Marginal Organs: Immunological Aspects and Therapeutic Perspectives in Kidney Transplantation. *Front. Immunol.*, 31 January 2020 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03142>.
2. Levin A, Stevens PE, Bilous RW. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation* 2009; 9(Suppl 3): S1–S157.
4. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, et al. Brazilian Chronic Dialysis Survey 2016 –. *J Bras Nefrol.* 2017;39(3): 261-266hr
5. Liu JY, You RX, Guo M, et al. Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppressant after renal transplantation: a meta-analysis and economics evaluation. *Am J Ther.* 2016;23(3):e810–e824.
6. Álvares J, Cesar CC, Acurcio FA, et al. Quality of life of patients in renal replacement therapy in Brazil: comparison of treatment modalities. *Qual Life Res.* 2012;21(6):983–991
7. Opelz G, Döhler B. Influence of Immunosuppressive Regimens on Graft Survival and Secondary Outcomes After Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2009;87: 795-802.
8. Chapman JR. Progress in Transplantation: Will It Be Achieved in Big Steps or by Marginal Gains? *Am J Kidney Dis* 2017;69:287-95
8. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, et al. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med.* 2000;342(9):605–612.
9. Port FK, Dykstra DM, Merion RM, et al. Trends and results for organ donation and transplantation in the United States, 2004. *Am J Transplant.* 2005;5(4p2):843–849.

10. Medina-Pestana JO, Galante NZ, Tedesco-Silva Jr. H, et al. Kidney transplantation in Brazil and its geographic disparity. *J Bras Nefrol.* 2011;33(4):472–484
11. Medina-Pestana JO, Vaz ML, Park SI, et al. Organ transplantation in Brazil in the year 2002. *Transplant Proc.* 2004;36(4):799–801
12. Kroth LV, Barreiro FF, Saitovitch D, Traesel MA, d'Avila DO, Poli-de-Figueiredo CE. Kidney Transplantation at a Southern Brazilian University Hospital: A 35-Year Practice Review.
13. ABTO. Associação Brasileira de transplantes de Órgãos. Registro Brasileiro de Transplante. 2019. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2019/RBT-2019-leitura.pdf>. Acesso em 05 de maio de 2020.
14. Global Observatory on Donation and Transplantation. World Health Organization (WHO) and Organización Nacional de Trasplantes (ONT) collaboration. 2017. Available at URL: <http://www.transplant-observatory.org/>
15. Registro Brasileiro de Transplantes - Veículo Oficial da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2010-2017). 2017. Available at URL: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2017/rbt-imprensa-leitura-compressed.pdf>
16. Medina-Pestana JO, Vaz ML, Park SI, et al. Organ transplantation in Brazil in the year 2002. *Transplant Proc.* 2004;36(4):799–801.
17. Wagner M, Earley AK, Webster AC, et al. Mycophenolic acid versus azathioprine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 12. Art. No.: CD007746. DOI: 10.1002/14651858.CD007746.pub2.
18. BRASIL. Portaria SAS/MS nº 666, de 17 de julho de 2012 da Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde. Aprova a Diretrizes Clínicas e Protocolos Terapêuticos de Medicamentos Excepcionais e de Alto Custo no SUS. Transplantes Renais [Internet]. In: Saúde Md, ed. Diário Oficial da União, República Federativa do Brasil Imprensa Nacional Brasília - DF .Nº 140 - DOU - 20/07/12 - seção 1 - p.69 2012. ftp://ftp.saude.sp.gov.br/ftpssp/bibliote/informe_eletronico/2012/iels.jul.12/iels136/U_PTMS-SAS-666_170712.pdf
19. Gomes, RM, Guerra, AA, Lovato LPL et al. ten-year kidney transplant survival of cyclosporine- or tacrolimus-treated patients in Brazil, *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 9:7, 991-999, DOI: 10.1080/17512433.2016.1190270
20. Guerra AA, Cesar CC, Cherchiglia ML, et al. Cyclosporine versus tacrolimus in immunosuppressive maintenance regimens in renal transplants in Brazil: survival analysis from 2000 to 2004. *Ann Pharmacother.* 2010;44(1):192–201.
21. Coeli CM, Camargo K Jr. Avaliação de diferentes estratégias de blocagem no relacionamento probabilístico de registros. *Rev Bras Epidemiol.* 2002;5(2):185–196.
22. Cherchiglia ML, Guerra Júnior AA, Andrade EIG, 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.* 2007;24(1):163.
23. Medina-Pestana JO. Clinical outcomes of 11,436 kidney transplants performed in a single center - Hospital do Rim *J Bras Nefrol* 2017;39(3):287-295

24. Harada KM, Mandia-Sampaio EL, de Sandes-Freitas TV, et al. Risk factors associated with graft loss and patient survival after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2009;41(9):3667–3670.
25. Goldfarb-Rumyantzev AS, Smith L, Shihab FS et al. Role of Maintenance Immunosuppressive Regimen in Kidney Transplant Outcome *Clin J Am Soc Nephrol* 2006. 1: 563–574, doi: 10.2215/CJN.00640805
27. Soylyu H, Oruc M, Demirkol OK, et al. Survival of renal transplant patients: data from a tertiary care center in Turkey. *Transplant Proc.* 2015;47(2):348–353.
28. Chen PD, Tsai MK, Lee CY, et al. Gender differences in renal transplant graft survival. *J Formos Med Assoc.* 2013;112(12):783–788.
29. Kostakis ID, Moris DN, Barlas A, et al. Impact of donor and recipient age difference on long-term allograft survival after living donor renal transplantation: analysis of 478 cases. *Clin Transplant.* 2013;27(6):838–843.
30. Gondos A, Dohler B, Brenner H, Opelz G Kidney Graft Survival in Europe and the United States: Strikingly Different Long-Term Outcomes. *Transplantation* 2013;95: 267Y274
31. Zhou JY, Cheng J, Huang HF, et al. The effect of donor-recipient gender mismatch on short- and long-term graft survival in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant.* 2013;27(5):764–771.
32. Traynor C, Jenkinson A, Williams Y, et al. Twenty-year survivors of kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2012;12(12):3289–3295.
33. Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, et al. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int.* 2002;62(1):311–318.
34. Abecassis M, Bridges ND, Clancy CJ et al. Solid Organ Transplantation in Older Adults: Current Status and Future Research *Am J Transplant.* 2012 October ; 12(10): 2608–2622. doi:10.1111/j.1600-6143.2012.04245.x.
35. Fritsche L, Horstrup J, Budde K et al. Old-for-Old Kidney Allocation Allows Successful Expansion of the Donor and Recipient Pool. *American Journal of Transplantation* 2003; 3: 1434–1439
36. Okumi M, Unagami K, Kakuta Y et al. Elderly living donor kidney transplantation allows worthwhile outcomes: The Japan Academic Consortium of Kidney Transplantation study. *International Journal of Urology* 2017
37. Schold JD, Sehgalb AR, Srinivasd TR, Poggiod ED, Navaneethand S D, Kaplane B. Marked Variation of the Association of ESRD Duration Before and After Wait Listing on Kidney Transplant Outcomes. *Am J Transplant.* 2010 September ; 10(9): . doi:10.1111/j.1600-6143.2010.03213.x.
38. Machado EL, Gomes IC, Acurcio FA, César CC, 2 et al. Fatores associados ao tempo de espera e ao acesso ao transplante renal em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. *Cad. Saúde Pública* 2012. 28(12):2315-2326
39. Cosio FG, Hickson LJ, Griffin MD, et al. Patient survival and cardiovascular risk after kidney transplantation: the challenge of diabetes. *Am J Transplant.* 2008;8(3):593–599.
- 40 Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Acesso em: 30 de janeiro de 2019. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br>.
- 41 BRASIL. PORTARIA No - 344, DE 1º DE FEVEREIRO DE 2017 Dispõe sobre o preenchimento do quesito raça/cor nos formulários dos sistemas de informação em saúde. <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=62&data=02/02/2017>

7. Diário Oficial da União, República Federativa do Brasil Imprensa Nacional Brasília – DF Nº155 -DOU 14/08/2014 - seção 01

42 Harada KM, Mandia-Sampaio EL, de Sandes-Freitas TV, et al. Risk factors associated with graft loss and patient survival after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2009;41(9):3667–3670.

43. Bunnapradist S, Daswani A, Takemoto SK. Graft survival following living-donor renal transplantation: a comparison of tacrolimus and cyclosporine microemulsion with mycophenolate mofetil and steroids. *Transplantation.* 2003;76(1):10–15.

44. Vacher-Coponat, H.; Moal, V.; Indreies, M.; Purgus, R.; Loundou, A.; Burtey, S.; Brunet, P.; Moussi-Frances, J.; Daniel, L.; Dussol, B.; et al. A Randomized Trial with Steroids and Antithymocyte Globulins Comparing Cyclosporine/Azathioprine Versus Tacrolimus/Mycophenolate Mofetil (CATM2) in Renal Transplantation. *Transplantation* 2012, 93, 437–443.

45. Ferreira E, Costa J, Romãozinho C, Santos L, Macário F, Bastos C, Alves R, Figueiredo A. Long-Term Outcomes of Kidney Transplantation From Expanded-Criteria Deceased Donors: A Single-Center Experience. *Transplant Proc.* 2017 49(4):770-776.

5 ARTIGO ORIGINAL 2

Efetividade das terapias de imunossupressão de manutenção em uma coorte pareada em 16 anos de transplante renal no Sistema Único de Saúde no Brasil

Rosângela Maria Gomes^{1,2,3,*},

Wallace Breno Barbosa^{1,2},

Brian Godman^{4,5,6,7},

Juliana de Oliveira Costa^{2,8},

Nélio Gomes Ribeiro Junior²,

Charles Simão Filho⁹,

Mariângela Leal Cherchiglia⁸,

Francisco de Assis Acurcio^{1,2} e

Augusto Afonso Guerra Júnior^{1,2}

| Artigo publicado na revista *Internacional Journal of Environmental Research and Public Health- Special Issue: Real World Data in Health Care Decisions* |

Instituições:

- 1 Departamento de Farmácia Social, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Av. Antônio Carlos, 6627. Belo Horizonte, MG, Brasil. CEP: 31270901;
- 2 Centro Colaborador do SUS- Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Av. Antônio Carlos, 6627. Belo Horizonte, MG, Brasil. CEP: 31270901, Brasil;
- 3 Programa de Pós-graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, Departamento de Farmácia Social, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais—UFMG. Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 Campus Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais, 31270-901 Brasil;
- 4 Strathclyde Institute of Pharmacy and Biomedical Sciences, Strathclyde University, Glasgow G4 ORE, UK;
- 5 Department of Laboratory Medicine, Division of Clinical Pharmacology, Karolinska Institute, Karolinska University Hospital Huddinge, SE-141 86 Stockholm, Sweden
- 6 Health Economics Centre, Liverpool University Management School, Chatham Street, Liverpool L69 7ZH, UK
- 7 School of Pharmacy, Sefako Makgatho Health Sciences University, Ga-Rankuwa, South Africa
- 8 Departamento de Medicina Preventiva e Social, Faculdade de Medicina, Universidade Federal Minas Gerais (UFMG). Av. Alfredo Balena, 190. Belo Horizonte, MG, Brasil. CEP: 30130100.;
- 9 Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Av. Alfredo Balena, 190. Belo Horizonte, MG, Brasil. CEP: 30130100.

* autor correspondente: rosangelagomes@ufmg.br; Tel.: +55-31-3409-6847

RESUMO

A manutenção de pacientes com transplante renal geralmente envolve dois ou mais medicamentos para prevenir a rejeição e prolongar a sobrevida do enxerto. Os inibidores da calcineurina (CNI) são os medicamentos mais comumente recomendados em combinação com outros. Embora os regimes de tratamento imunossupressores estejam bem estabelecidos, os dados de efetividade a longo prazo são insuficientes para ajudar a orientar futuras decisões de gestão. O estudo analisa a efetividade de regimes de tratamento contendo CNI após transplante renal durante 16 anos de acompanhamento com dados do mundo real do Sistema Único de Saúde (SUS). Este foi um estudo retrospectivo com 2318 pacientes do SUS após transplante renal. Os pacientes foram pareados pelo escore de propensão (1: 1) por sexo, idade, tipo e ano de transplante. A análise de Kaplan-Meier foi usada para estimar as probabilidades cumulativas de sobrevida. O modelo de risco proporcional de Cox foi utilizado para avaliar os fatores associados à progressão para a perda do enxerto. A análise multivariada, ajustada para diabetes mellitus e cor da pele do paciente, mostrou um maior risco de perda do enxerto nos pacientes em uso de tacrolimus mais micofenolato em comparação aos pacientes tratados com ciclosporina mais azatioprina. Em conclusão, este estudo brasileiro com dados do mundo real, com um longo período de acompanhamento usando análise combinada para características clínicas relevantes e a representatividade da amostra, demonstrou maior efetividade em longo prazo para regimes terapêuticos contendo ciclosporina mais azatioprina. Conseqüentemente, recomendamos que os protocolos e diretrizes clínicas para transplante renal considerem o regime de ciclosporina mais azatioprina como uma opção potencial de primeira linha, juntamente com outros.

Palavras-chave: dados do mundo real; evidência do mundo real; transplante renal; imunossupressores; sobrevida do enxerto; efetividade, tacrolimus; ciclosporina; epidemiologia clínica

ABSTRACT

The maintenance of patients with renal transplant typically involves two or more drugs to prevent rejection and prolong graft survival. The calcineurin inhibitors (CNI) are the most commonly recommended medicines in combinations with others. While immunosuppressive treatment regimens are well established, there is insufficient long-term effectiveness data to help guide future management decisions. The study analyzes the effectiveness of treatment regimens containing CNI after renal transplantation during 16 years of follow-up with real-world data from the Brazilian National Health System (SUS). This was a retrospective study of 2318 SUS patients after renal transplantation. Patients were propensity score-matched (1:1) by sex, age, type and year of transplantation. Kaplan–Meier analysis was used to estimate the cumulative probabilities of survival. A Cox proportional hazard model was used to evaluate factors associated with progression to graft loss. Multivariable analysis, adjusted for diabetes mellitus and race/color, showed a greater risk of graft loss for patients using tacrolimus plus mycophenolate compared to patients treated with cyclosporine plus azathioprine. In conclusion, this Brazilian real-world study, with a long follow-up period using matched analysis for relevant clinical features and the representativeness of the sample, demonstrated improved long-term effectiveness for therapeutic regimens containing cyclosporine plus azathioprine. Consequently, we recommend that protocols and clinical guidelines for renal transplantation should consider the cyclosporine plus azathioprine regimen as a potential first line option, along with others.

Keywords: real-world data; real-world evidence; renal transplantation; immunosuppressants; graft survival; effectiveness; tacrolimus; cyclosporine; clinical epidemiology

1. Introdução

O transplante renal é considerado a melhor opção para o tratamento de pacientes com insuficiência renal avançada devido à melhoria da qualidade de vida e da expectativa de vida em comparação à diálise renal, e também é a opção mais econômica em comparação à diálise [1–6]. O Sistema Único de Saúde (SUS) realiza mais de 95% de todos os transplantes de rim no país e garante acesso a imunossuppressores para pacientes transplantados sem co-pagamento [7,8].

De acordo com as diretrizes internacionais [9,10], a imunossupressão de manutenção recomendada no Brasil consiste em um regime triplo contendo corticosteróide, inibidor de calcineurina (CNI) (ciclosporina ou tacrolimus) e agente antiproliferativo (azatioprina ou micofenolato). Como alternativa, qualquer uma das duas últimas classes de medicamentos pode ser substituída pelo alvo de mamíferos da rapamicina (mTOR), sirolimus ou everolimus, dependendo das características clínicas do paciente [8,11].

Resultados diferentes em relação à eficácia e segurança entre possíveis regimes imunossupressores foram relatados em vários estudos [7,12,13,14]. Com relação ao tacrolimus e ciclosporina, considerados elementos-chave de qualquer regime imunossupressor, vários estudos compararam sua relativa eficácia e segurança. Uma revisão sistemática não mostrou diferenças entre tacrolimus e ciclosporina em um e cinco anos de sobrevida do enxerto [15], bem como mortalidade. No entanto, outra revisão sistemática mostrou que o tacrolimus é superior à ciclosporina em relação à perda do enxerto e à eficiência geral [16]. Controvérsias semelhantes existem em relação aos antiproliferativos [10], bem como com sirolimus e everolimus [14,16,17]. Isso ilustra o fato de que as recomendações para o uso de diferentes esquemas imunossupressores são complexas e influenciadas pelo tipo de doador e outros fatores clínicos, incluindo tempo de diálise anterior, idade do receptor e sexo [7,18].

Estudos anteriores do mundo real realizados no Brasil comparando resultados de pacientes com ciclosporina versus tacrolimus em associação com qualquer outro imunossupressor aos cinco [18] e 10 anos de seguimento [7] mostraram um benefício clínico favorável à ciclosporina. No entanto, considerando que o tratamento recomendado geralmente consiste em um regime triplo e que o tempo é um fator fundamental em qualquer análise de sobrevida, ainda há dúvidas sobre qual regime imunossupressor é o mais eficaz na manutenção de enxertos renais por mais tempo. Isso é importante, especialmente se houver diferenças consideráveis de custo entre esses imunossupressores, como visto atualmente no Brasil [7]. Conseqüentemente, este estudo de longo prazo foi realizado para aprofundar nossa compreensão de possíveis abordagens de tratamento para pacientes submetidos a transplante renal no Brasil, especialmente dada a heterogeneidade da população e preocupações com os resultados de estudos de acompanhamento de curto prazo. Como resultado, podemos fornecer informações adicionais ao Ministério da Saúde do Brasil, bem como a profissionais e pacientes de saúde, sobre possíveis escolhas de imunossupressores que contêm ciclosporina ou tacrolimus ao longo de 15 anos de acompanhamento.

2. Materiais e métodos

2.1 Desenho de estudo

Este estudo de coorte aberta não concorrente incluiu todos pacientes que realizaram transplante renal (doadores vivo ou falecido) em todos os centros transplantadores do Brasil. A coorte foi desenvolvida por meio do pareamento determinístico-probabilístico dos seguintes bancos de dados administrativos do SUS: Sistema de Informação Hospitalar do SUS (SIH/SUS), Sistema de Procedimentos de Alta Complexidade, (SIA/SUS) e Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) [7,19,20]. No Brasil, a notificação de mortalidade é obrigatória (SIM) e o tratamento imunossupressor é dispensado mensalmente para pacientes no SUS (SIA/SUS). A diálise é registrada da mesma forma que a terapia imunossupressora.

A coorte do estudo consistiu de pacientes do SUS submetidos a transplantes de rim e que receberam regimes imunossupressores contendo ciclosporina (código químico anatômico terapêutico (ATC): L04AD01) ou tacrolimus (L04AD02) entre 1 de janeiro de 2000 e 31 de dezembro de 2014. Os pacientes foram acompanhados subsequentemente de 1 janeiro de 2001 a 31 de dezembro de 2015. O período de entrada foi estabelecido para garantir um acompanhamento mínimo de 12 meses. A data de entrada na coorte correspondeu à data do transplante registrado no SIH / SUS. Foram excluídos pacientes menores de 18 anos e que morreram entre o primeiro e o sexto mês após o transplante, pois isso pode estar relacionado ao procedimento cirúrgico e não à falta de efetividade dos medicamentos imunossupressores de manutenção, o que está de acordo com estudos anteriores [4 7,18].

O regime terapêutico foi definido como o primeiro regime em que o paciente foi tratado (*Intention to treat*- ITT) com uma duração de pelo menos 90 dias. Foram considerados os seguintes regimes, estratificados pelo uso de ciclosporina ou tacrolimus: monoterapia, uso concomitante de azatioprina (L04AX01), micofenolato (L04AA06), everolimus (L04AA18) ou sirolimus (L04AA10). Quaisquer outros regimes imunossupressores utilizados pelos pacientes foram agrupados na categoria "outros regimes". Considerou-se que todos os pacientes faziam uso concomitante de corticosteroide.

Os pacientes foram pareados de acordo com o escore de propensão correspondente a 1: 1 (um para um). Isso foi estabelecido pelo tipo de transplante, sexo, idade em anos no momento do transplante e ano do transplante, entre os pacientes que usaram ciclosporina e tacrolimus. Quando mais de um indivíduo em qualquer grupo era candidato terapêutico ao pareamento pelas quatro variáveis, a alocação dos pares foi selecionada aleatoriamente.

2.2 Evento

O evento utilizado para análise de sobrevida foi a perda do enxerto, definida como a necessidade de diálise por mais de três meses sem o uso concomitante de medicamento imunossupressor, retransplante ou morte. A efetividade do medicamento foi medida por meio dos dados de sobrevida do enxerto. A data do evento foi definida como a data do retorno para diálise, data do retransplante ou a data da morte, o que ocorresse primeiro. A censura foi caracterizada como perda de seguimento, adotando a data do último registro referente à imunossupressão, ou o final do seguimento (censura à direita). A censura à direita foi definida como a não observação do evento de interesse até o final do estudo, ou seja, qualquer indivíduo que não tivesse um evento até 31 de dezembro de 2015 foi censurado.

2.3 Análise Estatística

Foi realizada análise estatística descritiva de todas as variáveis deste estudo; isto é, a distribuição de frequência para variáveis categóricas e de tendência central para variáveis contínuas. As variáveis incluíram: (a) a região geográfica do hospital onde o transplante foi realizado; (b) o ano calendário do transplante, categorizado como eras do transplante: 2000 e 2003, 2004 a 2007, 2008 a 2011 e 2012 a 2014; (c) o sexo do receptor; (d) idade no momento do transplante; (e) a cor da pele do paciente; (f) o diagnóstico primário de doença renal; (g) o tipo de transplante recebido (doador vivo ou falecido) e (h) o período de diálise anterior ao transplante renal.

A probabilidade cumulativa de sobrevida do enxerto em 15 anos de acordo com o regime terapêutico foi avaliada pelo método de Kaplan-Meier, e as curvas de sobrevida foram comparadas usando o teste log-rank. Os fatores que influenciaram a sobrevida do enxerto foram avaliados inicialmente por meio de análise univariada de cada variável e sua associação com a perda de enxerto. Foram incluídas no modelo multivariado variáveis com um valor de $p < 0,20$ na análise univariada e aquelas consideradas clinicamente relevante. O risco relativo de progressão para o evento ajustado pelo modelo multivariado foi calculado usando o modelo de riscos proporcionais de Cox e apresentado considerando um intervalo de confiança de 95% (IC de 95%). A adequação do modelo multivariado foi avaliada pela análise de resíduos. A fim de avaliar o impacto do óbito na sobrevida do enxerto, também foi realizada uma análise de perda do enxerto censurada por óbito, ou seja, considerando apenas o retorno à diálise como evento. Em vista da comparação entre os regimes, também realizamos uma análise da morte do paciente com o enxerto funcionante.

A análise estatística foi realizada utilizando o programa R, versão 4.3.1 (Fundação R para Estatística em Computação, Viena, Áustria) e SPSS, versão 17 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) e foi considerado um nível de significância de 5%.

2.4 Aspectos éticos

O Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais no Brasil aprovou este estudo (número 44121315.2.0000.5149).

3. Resultados

3.1 Características do paciente e taxas de sobrevida

No período de janeiro de 2000 a dezembro de 2015, 3729 (23%) pacientes utilizaram regimes imunossupressores baseados em ciclosporina e 12.259 (77%) pacientes utilizaram regimes baseados em tacrolimus. No total, 1159 pares foram combinados por tipo de transplante, sexo, idade e ano de transplante entre os grupos ciclosporina e tacrolimus. A distribuição do número de pacientes recebendo os esquemas dentro de cada grupo é apresentada na Figura 1.

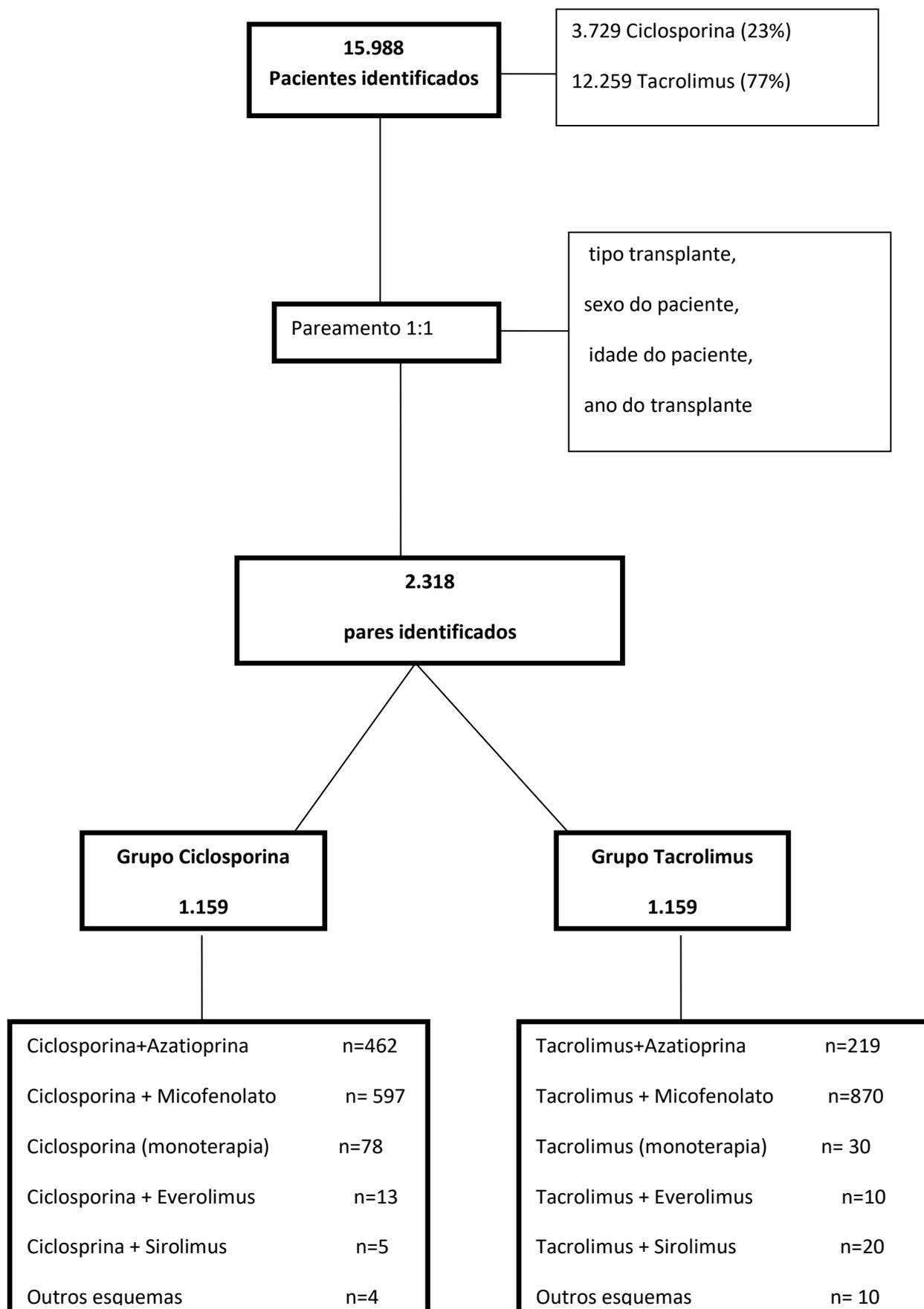


Figura 1. Fluxograma do estudo (Brasil, 2000–2015; n = 2318).

Dos 2318 indivíduos incluídos no estudo, a maioria (63,0%) utilizou o micofenolato em associação ao CNI, seguidos por azatioprina (29%). Apenas 3% da população do estudo utilizaram esquemas com sirolimus (1,3%) ou everolimus (1,7%). No grupo do tacrolimus a maioria (75%) dos pacientes utilizou o esquema tacrolimus mais micofenolato, seguido pelo esquema tacrolimus mais azatioprina (18,8%). No grupo da ciclosporina o esquema ciclosporina mais micofenolato foi utilizado pela metade dos pacientes (50,8%) e o esquema ciclosporina mais azatioprina por 40,0% dos pacientes do estudo. Os demais esquemas representaram menos de 10% dos pacientes nos dois grupos (Figura 1).

A maioria dos pacientes era do sexo masculino (63,2%), que se declarou branco / caucasiano (55,0%) e com mediana de idade de 43 anos. A principal etiologia da insuficiência renal crônica foi hipertensão / doença cardiovascular (19,2%). A maioria dos transplantes ocorreu na região sudeste do Brasil (60,9%), seguida pela região sul (23,3%). O tipo mais comum de transplante foi de doador vivo (63,7%) e o tempo médio de diálise antes de um transplante foi de 26 meses (intervalo interquartil: 13 a 53 meses). Durante o seguimento, ocorreram 421 perdas de enxerto (18,2%), incluindo perdas por morte (13,8% da população do estudo), retorno à diálise por mais de três meses (4,0%) e re-transplante (0,4%). Houve também 1897 (81,8%) censuras (Tabela 1).

Tabela 1. Características demográficas dos pacientes do estudo (Brasil, 2000–2015; $n = 2318$).

Característica	Todos os pacientes		Grupo	Grupo
	$(n = 2318)$		Ciclosporina	Tacrolimus
	n	%	$(n = 1159)$	$(n = 1159)$
			%	%
Origem geográfica				
Sudeste	1370	59,1	25,2	33,9
Sul	534	23,0	15,6	7,4
Nordeste	237	10,2	5,5	4,7
Centro Oeste	134	5,8	2,8	2,9
Norte	43	1,9	0,9	1,0
Ano de transplante				
2000–2003	592	25,5	12,8	12,8
2004–2007	592	25,5	12,8	12,8
2008–2011	720	31,1	15,5	15,5
2012–2014	414	17,9	8,9	8,9
Sexo do destinatário				
Feminino	852	36,8	18,4	18,4
Masculino	1466	63,2	31,6	31,6
Faixa etária, anos				
18–25	224	9,7	4,8	4,8
26–35	530	22,9	11,4	11,4
36–45	594	25,6	12,8	12,8
46–55	580	25,0	12,5	12,5
56–65	316	13,6	6,8	6,8
>65	74	3,2	1,6	1,6
Cor da pele do paciente ^a				
Branca	312	55,0	23,1	31,9
Parda	178	31,4	23,1	18,7
Preta	34	6,0	1,2	4,8
Outras	43	7,6	3,9	3,7
Causa primária de doença renal crônica				
Hipertensão / doença cardiovascular	444	19,2	9,2	10,9
Nefrites ^b	199	8,6	3,0	3,3
Insuficiência ou rejeição de órgãos	52	2,2	1,2	1,1
Diabetes mellitus	67	2,9	1,4	1,5
Doença cística do rim / neoplasias / tumores	30	1,3	0,9	0,3
Uropatias	33	1,4	0,8	0,6
Infecções / outras causas / indeterminado	1493	64,4	31,2	33,2
Tipo de doador				
Vivo	1476	63,7	36,3	36,3
Falecido	842	36,3	18,2	18,2
Tempo de diálise antes do transplante, meses ^{a, c}				
≤26	1050	50,7	25,8	24,9
>26	1023	49,3	24,6	24,7
Eventos				
Censura ^d	1897	81,8	41,0	40,9
Perda de enxerto	421	18,2	9,0	9,1
Morte	320	13,8	7,2	6,6
Diálise por mais de 3 meses	93	4,0	1,7	2,3
Re-transplante	8	0,4	0,2	0,2

^a Refere-se a indivíduos com dados válidos. ^b Glomerulonefrite / nefrite intersticial / pielonefrite. ^c Tempo mediano = 26 meses. ^d Perda de acompanhamento ou censura a direita (final do estudo/accompanhamento).

A efetividade dos diferentes regimes terapêuticos é mostrada na Tabela 2. Das 421 (18,2%) perdas de enxertos ocorridas, 61% foram relacionadas a pacientes que receberam um regime associado ao micofenolato, dos quais 35,2% receberam uma

combinação de micofenolato e tacrolimus e 25,8% de micofenolato mais ciclosporina. O regime de ciclosporina em combinação com azatioprina demonstrou uma proteção de 25,0% na análise univariada ($p = 0,04$). As demais combinações não apresentaram diferenças estatisticamente perceptíveis. Os pacientes que receberam o regime de ciclosporina mais azatioprina tiveram uma sobrevida de 54,0% (IC 95% = 43,9 a 66,4) aos 15 anos de acompanhamento, enquanto os pacientes que receberam o tacrolimus mais azatioprina tiveram uma sobrevida de 37,3% (IC 95% = 21,5 a 64,6). Os regimes de micofenolato apresentaram taxas de sobrevida semelhantes (Tabela 2).

Tabela 2: Medidas de desfecho da efetividade dos pacientes do estudo em uma coorte pareada (Brasil, 2000 a 2015; n = 2318)

Variável	Perda do enxerto (%)					
	Total de pacientes		morte		Diálise por mais 3 meses / re - transplante	
	421 (18,2%)		320 (13,8%)		101 (4,4%)	
Regime imunossupressor	Grupo Ciclosporina	Grupo Tacrolimus	Grupo Ciclosporina	Grupo Tacrolimus	Grupo Ciclosporina	Grupo Tacrolimus
Azatioprina	3,3	2,1	2,7	1,6	0,6	0,4
Micofenolato	4,7	6,4	3,9	4,4	0,8	1,9
Monoterapia	0,7	0,4	0,5	0,3	0,2	0,1
Everolimus	0,1	0,0	0,1	0,0	0	0,0
Sirolimus	0,1	0,3	0,1	0,2	0	0,1
Outros esquemas	0,1	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0
Total grupo	9,0	9,2	7,2	6,6	1,9	2,5
Estimativas de risco ^a (Hazard ratio - HR) para falha do enxerto em cada grupo estudado					Sobrevida ^b (Intervalo de confiança de 95%)	
Regime imunossupressor	Grupo Ciclosporina		Grupo Tacrolimus		Grupo Ciclosporina	Grupo Tacrolimus
	HR (IC 95,%)	p	HR (IC 95,%)	p		
Total					52,1 (44,7;60,8	47,5 (36,1 – 62,7)
Azatioprina	0,75 (0,57; 0,99)	0,04	1,06 (0,78;1,43)	0,68	54,0(43,9; 66,4)	37,3(21,5; 64,6)
Micofenolato	1,30 (0,98;1,71)	0,10	0,88(0,65; 1,18)	0,39	60,9 (51,9; 71,5)	60,9 (52,1; 71,1)
Monoterapia	0,85 (51,4; 1,39)	0,50	1,28 (0,66;2,47)	0,48	67,7 (54,8; 83,7)	51,4 (29,8; 88,9)
Everolimus ^c	0,97 (0,24; 3,95)	0,97	NA		57,1 (24,3; 1,00)*	NA
Sirolimus	1,42 (0,35; 5,72)	0,62	2,02 (93,8;4,18)	0,06	40,0 (29,7;93,5)*	50,5 (28,0; 90,8)*

Nota: ^a Resultado da análise univariada; ^bTaxa de sobrevivida do enxerto renal ao final de 15 anos de acompanhamento; . NA não foi possível estimar, devido ao pequeno número de pacientes; ^c incorporado no SUS em 2008; * esquema que não completou 15 anos de acompanhamento.

A sobrevida do enxerto de pacientes na coorte pareada foi de 50,1% (IC 95% = 43,0 a 58,3) ao final de 15 anos de acompanhamento. Os indivíduos do grupo ciclosporina apresentaram sobrevida do enxerto de 52,1% (IC95% = 44,7 a 60,8) ao final de 15 anos de acompanhamento, e os pacientes do grupo tacrolimus tiveram sobrevida de 47,5% (IC95% = 36,1 a 62,7) (Tabela 3). As probabilidades anuais de sobrevida do enxerto observadas para cada grupo durante o período de 15 anos são apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3. Taxas anuais de sobrevida do enxerto dos pacientes do estudo de acordo com o grupo inibidor da calcineurina em uma coorte pareada (Brasil, 2000 a 2015; n = 2318).

Ano de acompanhamento	Taxas de sobrevida do enxerto (IC 95%)		
	Todos os pacientes n = 2318	Grupo Ciclosporina n = 1159	Grupo Tacrolimus n = 1159
1º	99,2 (98,9 - 99,6)	99,6 (99,2 - 99,9)	98,9 (98,3 - 99,5)
2º	96,2 (95,4 - 97,0)	96,7 (95,6 - 97,8)	95,8 (94,6 - 97,0)
3º	93,5 (92,5 - 94,6)	93,3 (91,8 - 94,9)	93,8 (92,3 - 95,2)
4º	90,4 (89,1 - 91,7)	89,9 (88,0 - 91,8)	90,9 (89,1 - 92,7)
5º	87,4 (85,9 - 88,9)	87,0 (84,8 - 89,2)	87,3 (85,2 - 89,6)
6º	83,5 (81,7 - 85,3)	83,5 (80,9 - 86,1)	83,5 (81,0 - 86,1)
7º	79,9 (77,8 - 82,0)	80,4 (77,5 - 83,4)	79,4 (76,5 - 82,5)
8º	74,9 (72,4 - 77,5)	74,8 (71,2 - 78,5)	75,0 (71,6 - 78,6)
9º	71,4 (68,6 - 74,3)	70,4 (66,3 - 74,7)	71,9 (68,1 - 75,9)
10º	67,2 (64,0 - 70,6)	66,7 (62,1 - 71,6)	67,7 (63,2 - 72,5)
11º	64,1 (60,5 - 68,0)	61,8 (56,4 - 67,7)	64,7 (59,0 - 69,7)
12º	59,1 (54,9 - 63,7)	59,1 (53,2 - 65,6)	57,1 (50,9 - 64,2)
13º	55,1 (50,3 - 60,3)	56,6 (50,2 - 63,9)	56,0 (49,6 - 63,3)
14º	52,9 (47,4 - 58,9)	54,1 (47,2 - 62,0)	53,5 (45,9 - 62,3)
15º	50,1 (43,0 - 58,3)	52,1 (44,7 - 60,8)	47,5 (36,1 - 62,7)

IC: intervalo de confiança.

3.2 Fatores associados à perda de enxerto

3.2.1 Análise univariada

A análise univariada indicou aumento no risco de perda do enxerto para cada ano adicional de idade do receptor (HR = 1,03; 95% CI = 1,02– 1,03), risco maior de perda do enxerto entre os pacientes que foram submetidos à diálise pré transplante por mais de 26 meses (HR = 1,59; 95% IC = 1,30–1,95) e entre aqueles que receberam transplantes há mais tempo, no período entre 2000 e 2003 (HR = 1,49; IC95% = 1, 21–1,83). Os pacientes que receberam o órgão de doador falecido também tiveram maior risco de perda do enxerto (HR = 1,77; IC95% = 1,46–2,16) e, similarmente, aqueles pacientes com diabetes (HR = 1,49; IC95% = 1,24-1,80) e hipertensão/doenças cardiovasculares (HR = 1,32; IC95% = 1,06-1,66), como o principal causa da DRC. Pacientes de cor da pele preta apresentaram elevado risco de perda do enxerto (HR =

3,09; IC95% = 1,47-6,46). A representação gráfica da taxa de sobrevida de acordo com estas variáveis é mostrada na Figura 2.

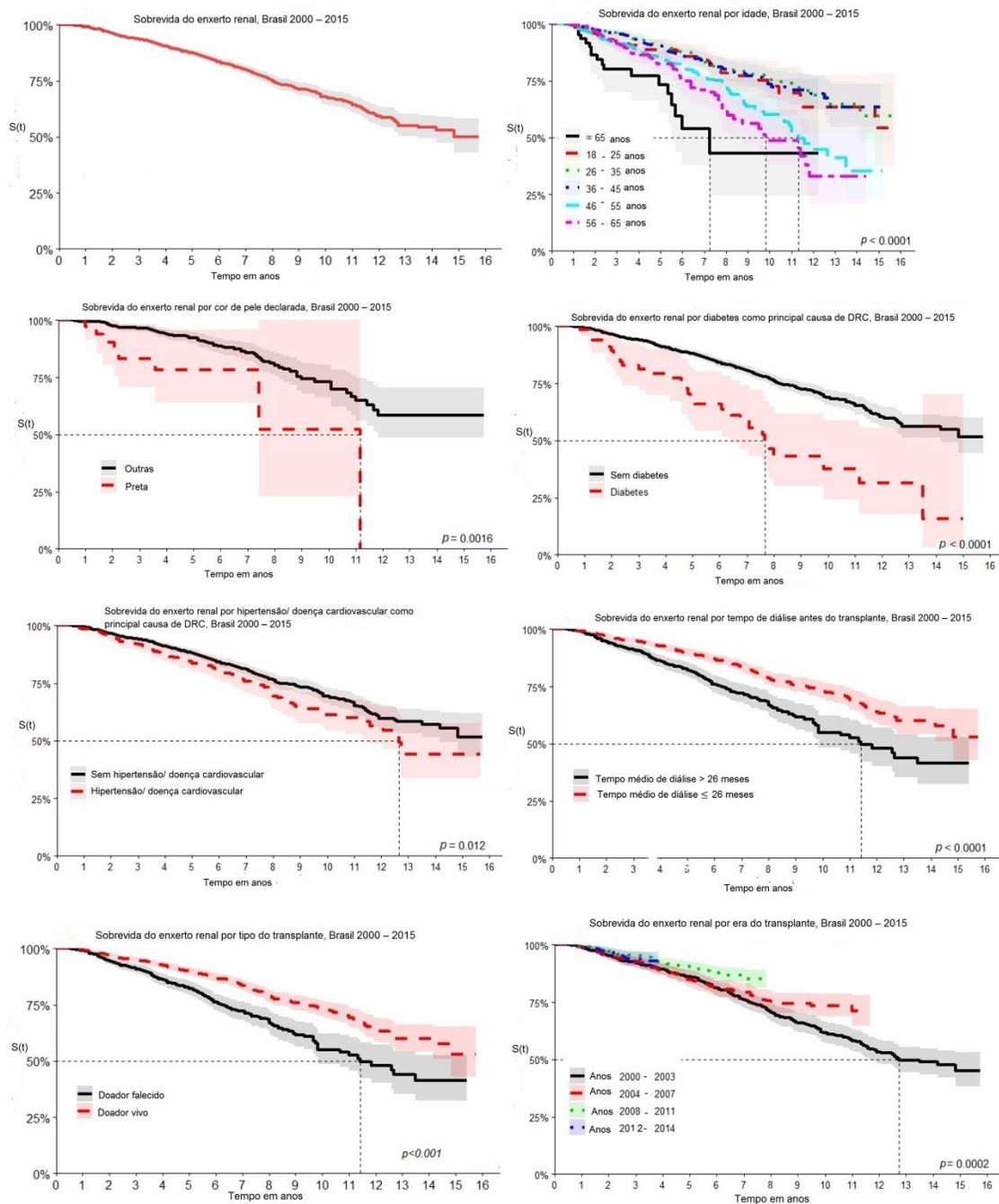


Figura 2.

Estimativas de sobrevida do enxerto renal pelo método Kaplan – Meier 15 anos após o transplante renal, de acordo com a idade do receptor, cor da pele declarada pelo paciente, diagnóstico primário de doença renal crônica (DRC), tipo de doador, período de diálise antes do transplante e ano do transplante.

3.2.2 Análise Multivariada

Considerando o nível de significância estatística utilizado na análise univariada ($p < 0,20$) e os dados clínicos epidemiológicos relevantes, foram realizadas análises multivariáveis. Como cor da pele declarada pelos pacientes teve impacto considerável na sobrevida do enxerto, mas faltaram informações sobre essa variável para uma grande proporção da população estudada (Tabela 1), dois modelos multivariados adicionais foram considerados.

Uma análise multivariada, incluindo todos os pacientes, revelou que as seguintes variáveis foram associadas a um maior risco de perda do enxerto: pacientes com tempo de diálise superior a 26 meses antes do transplante (HR = 1,53 (IC 95% = 1,25 a 1,88)), bem como pacientes com diagnóstico de diabetes mellitus (HR = 2,55 (IC 95% = 1,55 a 3,71)) e hipertensão / doenças cardiovasculares (HR = 1,28 (IC 95% = 1,102 a 1,61)) como a principal causa de DRC (Tabela 4)

Tabela 4. Razões de risco para perda de enxerto de acordo com a regressão logística de Cox com 15 anos de seguimento (Brasil 2000–2015; n = 2318).

Variável	HR (95% CI)	p-Value
Causa primária de doença renal crônica		
Diabetes mellitus	2,55 (1,55, 3,71)	<0,01
Hipertensão / doenças cardiovasculares	1,28 (1,02, 1,61)	0,033
Período de diálise antes do transplante (> 26 meses)	1,53 (1,25, 1,88)	<0,01

HR: Hazard ratio; IC: Intervalo de confiança

A análise multivariada também demonstrou maior risco de perda do enxerto associado aos pacientes diagnosticados com diabetes mellitus como principal causa de DRC (FC = 3,14 (IC 95% = 1,11 a 8,81)), pacientes que se declararam de cor da pele preta (HR = 2,61 (IC 95% = 1,13 a 6,02)) e pacientes que utilizaram o regime tacrolimus mais micofenolato (HR = 2,17 (IC 95% = 1,02 a 2,41)) em comparação com com pacientes que utilizaram regime de ciclosporina mais azatioprina (Tabela 5).

Tabela 5. Razões de risco para perda de enxerto de acordo com a regressão logística de Cox de um seguimento de 15 anos considerando cor da pele do paciente (Brasil, 2000–2015; n = 567).

Variável	HR (95% IC)	p valor
Cor da pele declarada pelo paciente		
Preta	2,61 (1,13, 6,02)	0,024
Causa primária de doença renal crônica		
<i>Diabetes Mellitus</i>	3,14 (1,11, 8,81)	0,029
Regime terapêutico		
Ciclosporina + Azatioprina	1.0	
Ciclosporina	1,35 (0,37, 4,92)	0,647
Ciclosporina + Micofenolato	2,14 (0,97, 4,67)	0,058
Ciclosporina + Sirolimus	NA	
Ciclosporina + Everolimus	NA	
Tacrolimus + Azatioprina	1,02 (0,40, 2,56)	0,967
Tacrolimus	3,93 (0,86, 18,05)	0,077
Tacrolimus + Micofenolato	2,17 (1,02, 2,41)	0,028
Tacrolimus + Sirolimus	4,63 (1,007, 21,26)	0,050
Tacrolimus + Everolimus	NA	

NA: não é possível estimar devido ao pequeno número; HR: Hazard ratio; IC: intervalo de confiança

A análise dos resíduos demonstrou que os modelos multivariáveis apresentaram boa adequação, segundo Schoenfeld, com média próxima de zero e sem violação do pressuposto de homoscedasticidade.

3.3 Análise de sensibilidade

Na análise da sobrevida vivência do enxerto censurado pela morte, a sobrevida global aos 15 anos foi de 78,2% (IC 95% = 67,4 a 90,6). Os pacientes do grupo ciclosporina tiveram sobrevida de 87,1% (IC95% = 80,7 a 94,1), enquanto os do grupo tacrolimus tiveram sobrevida de 70,3% (IC95% = 52,7 a 93,9) ($p = 0,04$). Quanto aos regimes terapêuticos, observou-se que os pacientes que utilizaram o regime tacrolimus mais micofenolato apresentaram maior risco de perda do enxerto (HR = 1,82, $p = 0,04$), assim como tacrolimus mais azatioprina (HR = 1,35, $p = 0,45$) e ciclosporina mais micofenolato (HR = 1,21, $p = 0,57$) em comparação com pacientes que receberam ciclosporina associada com azatioprina. Na análise "morte do paciente com enxerto funcional", nenhum regime mostrou uma vantagem maior do que a ciclosporina mais a azatioprina. A ciclosporina mais o micofenolato apresentaram um risco maior de perda do enxerto (HR = 1,38, $p = 0,04$) em comparação com a ciclosporina mais a azatioprina, e os diferentes regimes com tacrolimus não mostraram diferença estatisticamente perceptível (tacrolimus mais micofenolato HR = 0,99, $p = 0,84$; tacrolimus mais azatioprina HR = 1,20, $p = 0,35$).

4. DISCUSSÃO

Após quinze anos de acompanhamento, a sobrevida global do enxerto renal foi de 50,1%. Os pacientes que receberam ciclosporina mais azatioprina apresentaram uma taxa de sobrevida de Kaplan-Meier mais alta ao longo dos 15 anos em comparação aos pacientes que usaram tacrolimus mais azatioprina (54,0% vs 37,3%) (Tabela 2). No geral, comparando regimes de ciclosporina mais azatioprina com todos os outros regimes, nosso modelo, ajustado para cor da pele e diabetes mellitus, mostrou superioridade para esse regime versus tacrolimus mais micofenolato, sem diferenças entre os outros regimes (tabela 5). O ajuste para diabetes é importante, pois estudos anteriores relataram que pacientes com diabetes obtêm resultados piores após transplante [7,18]. Além disso, o diabetes geralmente está relacionado a outros fatores cardiovasculares associados a um pior prognóstico [21,22]. Esses achados são semelhantes a outros estudos publicados e se baseiam em nossos estudos anteriores [7,18,23,24].

Isso se compara a Vacher-Coponat et al. (2012) que descobriram que a combinação de tacrolimus e micofenolato não é mais eficiente do que uma combinação de ciclosporina e azatioprina [25]. O regime de ciclosporina mais micofenolato, que foi o segundo regime mais prescrito em nossa coorte (26,0%), não apresentou benefício associado significativamente; no entanto, em nosso modelo final, esse regime mostrou uma tendência maior à perda do enxerto quando comparado à ciclosporina associada à azatioprina (Tabela 5).

Goldfarb-Rumyantzev et al. [24] relataram que um regime de ciclosporina mais micofenolato está associado a um menor risco de falha do enxerto em comparação com tacrolimus mais micofenolato, que foi comparável a um regime de ciclosporina mais azatioprina, contrastando com os achados de nosso estudo. Wagner et al. em sua revisão sistemática, relataram uma redução de 22% no risco de perda do enxerto devido à morte (risco relativo (RR) = 0,78 (IC 95% = 0,62 a 0,99)) para pacientes tratados com micofenolato versus azatioprina em combinação com um CNI [10] Não temos certeza das razões por trás das diferenças nos achados entre os estudos; no entanto, isso pode estar relacionado ao tipo de estudo e às limitações inerentes a cada tipo de estudo. Além disso, sabemos que pacientes negros precisam de doses mais altas de tacrolimus para atingir níveis terapêuticos devido a polimorfismos específicos do CYP3A5. Isso poderia, em parte, explicar a superioridade da ciclosporina encontrada em nosso estudo [26–28], embora não tenhamos sido capazes de avaliar a dosagem neste estudo.

Em nosso estudo, idade mais avançada foi associada a pior sobrevida, semelhante a estudos anteriores [7,18,29,30]. Dentre as variáveis clínicas, o maior tempo de diálise antes do transplante teve influência negativa na sobrevida do enxerto, novamente semelhante a outros estudos [7,18,21,30,31]. Estudos anteriores mostraram que hipertensão e doenças cardiovasculares, nefrite e pielonefrite e diabetes mellitus são as principais causas de DRC [7,19,32,33]. Os diagnósticos primários da DRC, incluindo hipertensão, diabetes mellitus e nefrite, também estão associados a um risco aumentado de perda do enxerto. No entanto, apenas o grupo de pacientes com diagnóstico primário de diabetes mellitus e hipertensão permaneceu em nosso modelo final, apresentando risco de aumento da perda do enxerto. A miscigenação é uma característica demográfica particular da população brasileira [34]. Embora não tivéssemos os registros de cor da pele para todos os pacientes, uma vez que essas informações apenas recentemente se tornaram obrigatórias nos sistemas de informações do SUS [35], os pacientes que se declararam negros apresentaram maior risco de perda do enxerto. Esses achados são semelhantes a outro estudo realizado no Brasil [36], que também encontrou piores resultados em pacientes que se declararam de cor preta.

Estamos cientes de que o tacrolimus substituiu tipicamente a ciclosporina e o micofenolato substituiu a azatioprina nos atuais regimes imunossupressores [10,37,38]. No entanto, como mencionado, esses dois imunossupressores são atualmente mais caros no Brasil e sua efetividade tem sido objeto de debates em andamento, os quais foram aprimorados por nossos achados. Outras questões importantes a serem consideradas pelos médicos e autoridades ao prescrever imunossupressores incluem o fato de 30 a 60% dos receptores desenvolverem viremia de BK, com até 70% a perder o rim transplantado devido à infecção [39,40]. Racionalmente, pode-se supor que quanto mais forte o regime imunossupressor, maior a possibilidade de desenvolver viremia por BK. Em consonância com isso, Bernnan et al. (2005) [41] avaliaram o efeito de uma CNI com micofenolato ou azatioprina na incidência de infecções pelo vírus BK em pacientes transplantados renais. No entanto, eles descobriram que a incidência de viremia de BK era igual em pacientes que receberam um regime de tacrolimus mais micofenolato ou ciclosporina mais azatioprina. Consequentemente, é difícil dizer se atualmente uma combinação de tacrolimus e micofenolato é mais forte do que um regime de ciclosporina mais azatioprina.

Nas últimas décadas, a introdução de novos imunossupressores com novos mecanismos de ação aumentou o número de opções e estratégias para evitar a rejeição, além de reduzir os

efeitos colaterais associados às terapias com tacrolimus e ciclosporina. Sirolimus e everolimus (mTOR) estão entre os agentes mais novos [17]. Atualmente, esses imunossupressores são recomendados como segunda linha de tratamento no Brasil [11], o que se reflete em seu uso limitado em nosso estudo (3,0%). No entanto, há controvérsia em relação à eficácia dessas combinações [13,14,17,42,43,44]. Alguns ensaios clínicos [45] apoiam o uso do everolimus como um medicamento imunossupressor padrão, levando a uma menor exposição ao CNI; no entanto, isso não é universal. Uma revisão sistemática recente [45], que comparou o mTOR com outros imunossupressores, constatou que o everolimus ou o sirolimus combinado com um CNI impediram a falha e a rejeição do transplante renal, tão eficazmente quanto outros imunossupressores combinados com um CNI em curtos períodos de acompanhamento. No entanto, o risco de infecções virais (citomegalovírus e BK) foi significativamente menor com mTOR combinado com everolimus. Buscaremos explorar isso ainda mais no futuro, tendo em vista o baixo número de pacientes prescritos com mTOR em nosso estudo.

Estamos cientes de que existem várias limitações relacionadas ao desenho deste estudo e à fonte de informação; conseqüentemente, os resultados devem ser avaliados com cautela. Nosso estudo foi retrospectivo e, infelizmente, não forneceu explicações para todas as associações observadas. Estudos futuros são necessários para confirmar associações identificadas. Os registros administrativos podem apresentar informações incompletas ou inconsistentes, inerentes à natureza retrospectiva do estudo. Além disso, informações clínicas que potencialmente afetam a sobrevida do enxerto, como taxas de rejeição aguda, compatibilidade imunológica, tempos de isquemia e função do enxerto no primeiro ano após o transplante, não estavam disponíveis em nosso banco de dados. Outra limitação é que a ciclosporina, ao inibir a circulação entero-hepática do micofenolato, aumenta a dose necessária de micofenolato. No entanto, os níveis sanguíneos de imunossupressores e os dados sobre a adesão a terapias imunossupressoras também não estavam disponíveis. Isso apesar das diretrizes brasileiras atualmente recomendarem o monitoramento do nível desses imunossupressores, e o SUS financia esses procedimentos. No geral, acreditamos que a diferença na sobrevida do enxerto entre esses regimes pode ser explicada pela diferença de nefrotoxicidade, comorbidade associada, risco imunológico ou diferentes perfis de efeitos adversos.

Apesar das limitações, acreditamos que o longo período de acompanhamento, a representatividade da amostra (que incluiu praticamente toda a população do país em transplante renal) e o uso de imunossupressores no SUS reflete o cenário do mundo real no Brasil.

Conseqüentemente, acreditamos que nossas descobertas sejam robustas, fornecendo orientações não apenas para os principais interessados no Brasil, mas também para públicos mais amplos.

5. Conclusões

Este estudo retrospectivo, no mundo real, em âmbito nacional, com um longo período de acompanhamento, revelou melhores resultados a longo prazo para a ciclosporina mais a azatioprina versus outros regimes para a manutenção de transplantes renais no Brasil. Apesar das limitações do desenho do estudo e dos dados disponíveis, incluindo características clínicas, acreditamos que esses achados possam orientar os formuladores de políticas e prescritores na prática clínica, ajudando-os a escolher entre várias combinações possíveis como tratamento de primeira linha.

Acreditamos que estudos do mundo real como esses se tornarão cada vez mais importantes no futuro para ajudar a orientar a tomada de decisões, devido ao acompanhamento de curto prazo na maioria dos ensaios clínicos, incluindo os de novos imunossupressores. No entanto, sugerimos também que novos estudos prospectivos sejam conduzidos para aumentar nossas descobertas e o debate geral sobre os méritos relativos dos vários imunossupressores. Enquanto isso, protocolos e diretrizes clínicas para transplante renal podem considerar o regime de ciclosporina mais azatioprina como uma opção potencial de primeira linha, juntamente com outros.

Contribuições do autor

Conceptualização, R.M.G. e A.A.G.J.; Curadoria de dados, R.M.G. e A.A.G.J. ; Análise formal, R.M.G., W.B.B. e A.A.G.J. ; Investigação, R.M.G. e A.A.G.J. ; Metodologia, R.M.G., W.B.B. e A.A.G.J. ; Administração do projeto, A.A.G.J. ; Software, A.A.G.J. ; R.M.G., Supervisão, R.M.G. e A.A.G.J. ; Validação, R.M.G., B.G. e A.A.G.J. ; Redação - rascunho original, R.M.G., W.B.B., B.G., J.d.O.C. e F.d.A.A. ; Redação - revisão e edição, R.M.G., W.B.B., B.G., J.d.O.C., N.G.R.J., C.S.F., M.L.C., F.d.A.A. e A.A.G.J. Todos os autores leram e concordaram com a versão publicada do manuscrito.

Financiamento

Suporte financeiro da CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior). Número de concessão não fornecido. Nenhuma outra fonte de financiamento foi usada para conduzir este estudo.

Agradecimentos

Os autores agradecem o apoio institucional do Centro Colaborador do SUS - Avaliação de Tecnologia e Excelência em Saúde – CCATES/UFMG.

Conflitos de interesse

RM Gomes recebeu uma bolsa de doutorado da CAPES. Os autores não têm outras afiliações ou envolvimento financeiro relevante com nenhuma organização ou entidade com interesse financeiro ou conflito financeiro com o assunto ou os materiais discutidos no manuscrito além daqueles divulgados.

Referências

1. Kaballo, M.A.; Canney, M.; O’Kelly, P.; Williams, Y.; O’Seaghdha, C.M.; Conlon, P.J. A comparative analysis of survival of patients on dialysis and after kidney transplantation. *Clin. Kidney J.* **2017**, *11*, 389–393.
2. Yoo, K.D.; Kim, C.; Kim, M.-H.; Noh, J.; Kim, G.; Kim, H.; An, J.N.; Park, J.Y.; Cho, H.; Kim, K.H.; et al. Superior outcomes of kidney transplantation compared with dialysis. *Medicine* **2016**, *95*, e4352.
3. Alvares-Teodoro, J.; César, C.C.; Acurcio, F.D.A.; Andrade, E.I.G.; Cherchiglia, M.L. Quality of life of patients in renal replacement therapy in Brazil: Comparison of treatment modalities. *Qual. Life Res.* **2011**, *21*, 983–991.
4. Opelz, G.; Döhler, B. Influence of Immunosuppressive Regimens on Graft Survival and Secondary Outcomes after Kidney Transplantation. *Transplantation* **2009**, *87*, 795–802.
5. Rosselli, D.; Rueda, J.-D.; Diaz, C. Cost-effectiveness of kidney transplantation compared with chronic dialysis in end-stage renal disease. *Saudi J. Kidney Dis. Transplant.* **2015**, *26*, 733.
6. Yaghoubigard, S.; Goudarzi, R.; Etminan, A.; Baneshi, M.; Barouni, M.; Sirizi, M.J. Cost-effectiveness analysis of dialysis and kidney transplant in patients with renal impairment using disability adjusted life years in Iran. *Med. J. Islam. Repub. Iran* **2016**, *30*, 390.
7. Gomes, R.M.; Junior, A.A.G.; Lemos, L.; Costa, J.D.O.; Almeida, A.M.; Alvares-Teodoro, J.; Filho, C.S.; Cherchiglia, M.L.; Andrade, E.I.G.; Godman, B.; et al. Ten-year kidney transplant survival of cyclosporine- or tacrolimus-treated patients in Brazil. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* **2016**, *9*, 991–999.
8. Pestana, J.L.; Vaz, M.; Park, S.; Garcia, V.; Abbud-Filho, M.; Campos, H.H. Organ transplantation in Brazil in the year 2002. *Transplant. Proc.* **2004**, *36*, 799–801.
9. Andrassy, K.M. Comments on ‘KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease’. *Kidney Int.* **2013**, *84*, 622–623.
10. Wagner, M.; Earley, A.K.; Webster, A.C.; Schmid, C.H.; Balk, E.M.; Uhlig, K. Mycophenolic acid versus azathioprine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2015**, *2015*, doi:10.1002/14651858.CD007746.pub2.
11. BRASIL. Portaria SAS/MS nº 712, de 13 de agosto de 2014 da Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde. Aprova a Diretrizes Clínicas e Protocolos Terapêuticos de Medicamentos Excepcionais e de Alto Custo no SUS. Transplantes Renais [Internet]. In: Saúde Md, Ed. *Diário Oficial*

da União, República Federativa do Brasil Imprensa Nacional Brasília—DF Nº155 -DOU 14/08/2014-seção 01. Available online: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Imunossupressao_no_Transplante_Renal.pdf. accessed on Mar 11, 2020)

12. Yan, H.; Zong, H.; Cui, Y.; Li, N.; Zhang, Y. Calcineurin Inhibitor Avoidance and Withdrawal for Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Transplant. Proc.* **2014**, *46*, 1302–1313.
13. Zhao, D.; Li, S.; Sun, Q. Sirolimus-Based Immunosuppressive Regimens in Renal Transplantation: A Systemic Review. *Transplant. Proc.* **2016**, *48*, 3–9.
14. Liu, J.; Liu, N.; Li, J.; Zhu, L.; Zhang, C.; Lei, K.; Xu, Q.; You, R. Efficacy and Safety of Everolimus for Maintenance Immunosuppression of Kidney Transplantation: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0170246.
15. Liu, J.; You, R.; Guo, M.; Zeng, L.; Zhou, P.; Zhu, L.; Xu, G.; Li, J.; Liu, N. Tacrolimus Versus Cyclosporine as Primary Immunosuppressant after Renal Transplantation. *Am. J. Ther.* **2016**, *23*, e810–e824.
16. Ravanshad, Y.; Azarfar, A.; Mehrad-Majd, H.; Esmaeili, M.; Aval, S.; Emadzadeh, M.; Salehi, M.; Moradi, A.; Golsorkhi, M.; Khazaei, M. Comparison of tacrolimus and cyclosporine for immunosuppression after renal transplantation: An updated systematic review and meta-analysis. *Saudi J. Kidney Dis. Transplant.* **2018**, *29*, 1376.
17. Webster, A.C.; Lee, V.W.; Chapman, J.R.; Craig, J. Target of Rapamycin Inhibitors (Sirolimus and Everolimus) for Primary Immunosuppression of Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Transplantation* **2006**, *81*, 1234–1248.
18. Guerra, A.A.; Cesar, C.C.; Cherchiglia, M.L.; Andrade, E.L.G.; De Queiroz, O.V.; Silva, G.D.; Acurcio, F.D.A. Cyclosporine Versus Tacrolimus in Immunosuppressive Maintenance Regimens in Renal Transplants in Brazil: Survival Analysis from 2000 to 2004. *Ann. Pharmacother.* **2010**, *44*, 192–199.
19. Cherchiglia, M.L.; Andrade, E.L.G.; Júnior, W.M.; De Paula, B.D.; De Queiroz, O.V.; Junior, A.A.G.; Machado, C.J.; Acurcio, F.D.A. A construção da base de dados nacional em Terapia Renal Substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: Aplicação do método de linkage determinístico-probabilístico. *Rev. Bras. Estud. Popul.* **2007**, *24*, 163–167.
20. Junior, A.A.G.; Pereira, R.G.; Gurgel, E.I.; Cherchiglia, M.; Dias, L.V.; Ávila, J.; Santos, N.; Reis, A.; Acurcio, F.A.; Junior, W.M. Building the National Database of Health Centred on the Individual: Administrative and Epidemiological Record Linkage—Brazil, 2000–2015. *Int. J. Popul. Data Sci.* **2018**, *3*, doi:10.23889/ijpds.v3i1.446.
21. Machado, E.L.; Gomes, I.C.; Acurcio, F.D.A.; César, C.C.; Almeida, M.C.D.M.; Cherchiglia, M.L. Fatores associados ao tempo de espera e ao acesso ao transplante renal em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. *Cad. Saúde Pública* **2012**, *28*, 2315–2326.
22. Cosio, F.G.; Hickson, L.J.; Griffin, M.D.; Stegall, M.D.; Kudva, Y. Patient Survival and Cardiovascular Risk after Kidney Transplantation: The Challenge of Diabetes. *Am. J. Transplant.* **2008**, *8*, 593–599.
23. Bunnapradist, S.; Daswani, A.; Takemoto, S.K. Graft survival following living-donor renal transplantation: A comparison of tacrolimus and cyclosporine microemulsion with mycophenolate mofetil and steroids. *Transplantation* **2003**, *76*, 10–15.
24. Goldfarb-Rumyantzev, A.S.; Smith, L.; Shihab, F.S.; Baird, B.C.; Habib, A.N.; Lin, S.-J.; Barenbaum, L.L. Role of Maintenance Immunosuppressive Regimen in Kidney Transplant Outcome. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2006**, *1*, 563–574.
25. Vacher-Coponat, H.; Moal, V.; Indreies, M.; Purgus, R.; Loundou, A.; Burtey, S.; Brunet, P.; Moussi-Frances, J.; Daniel, L.; Dussol, B.; et al. A Randomized Trial with Steroids and Antithymocyte Globulins Comparing Cyclosporine/Azathioprine Versus Tacrolimus/Mycophenolate Mofetil (CATM2) in Renal Transplantation. *Transplantation* **2012**, *93*, 437–443.

26. Choi, Y.; Jiang, F.; An, H.; Park, H.J.; Choi, J.H.; Lee, H. A pharmacogenomic study on the pharmacokinetics of tacrolimus in healthy subjects using the DMETTM Plus platform. *Pharmacogenom. J.* **2016**, *17*, 174–179.
27. Jacobson, P.A.; Oetting, W.S.; Brearley, A.M.; LeDuc, R.; Guan, W.; Schladt, D.; Matas, A.J.; Lamba, V.; Julian, B.A.; Mannon, R.B.; et al. Novel polymorphisms associated with tacrolimus trough concentrations: Results from a multicenter kidney transplant consortium. *Transplantation* **2011**, *91*, 300–308.
28. Trofe-Clark, J.; Brennan, D.C.; West-Thielke, P.; Milone, M.C.; Lim, M.A.; Neubauer, R.; Nigro, V.; Bloom, R.D. Results of ASERTAA, a Randomized Prospective Crossover Pharmacogenetic Study of Immediate-Release Versus Extended-Release Tacrolimus in African American Kidney Transplant Recipients. *Am. J. Kidney Dis.* **2018**, *71*, 315–326.
29. Traynor, C.; Jenkinson, A.; Williams, Y.; O'Kelly, P.; Hickey, D.; Denton, M.; Magee, C.; Conlon, P.J. Twenty-Year Survivors of Kidney Transplantation. *Am. J. Transplant.* **2012**, *12*, 3289–3295.
30. Hariharan, S.; McBride, M.A.; Cherikh, W.S.; Tolleris, C.B.; Bresnahan, B.A.; Johnson, C.P. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int.* **2002**, *62*, 311–318.
31. Pestana, J.L. Clinical outcomes of 11,436 kidney transplants performed in a single center—Hospital do Rim. *Braz. J. Nephrol.* **2017**, *39*, 287–295.
32. Chen, P.-D.; Tsai, M.-K.; Lee, C.-Y.; Yang, C.-Y.; Hu, R.-H.; Lee, P.-H.; Lai, H.-S. Gender differences in renal transplant graft survival. *J. Formos. Med. Assoc.* **2013**, *112*, 783–788.
33. Kostakis, I.; Moris, D.; Barlas, A.; Bokos, I.; Darema, M.; Theodoropoulou, E.; Karaolanis, G.; Kostakis, A.; Boletis, I.; Zavos, G. Impact of donor and recipient age difference on long-term allograft survival after living donor renal transplantation: Analysis of 478 cases. *Clin. Transplant.* **2013**, *27*, 838–843.
34. Petruccelli, J.L.; Saboia, A.L. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística-IBGE. Estudos e Análises: Informação Demográfica e Socioeconômica. Características Étnico-raciais da População. Disponível em. Available online: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv63405.pdf> (accessed on Mar 11, 2020).
35. Brasil. Portaria no—344, de 1º de Fevereiro de 2017. Dispõe Sobre o Preenchimento do Quesito Raça/Cor Nos Formulários dos Sistemas de Informação em Saúde. Available online: <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=62&data=02/02/2017> (accessed on Mar 11, 2020).
36. Harada, K.; Mandia-Sampaio, E.; De Sandes-Freitas, T.; Felipe, C.; Park, S.; Pinheiro-Machado, P.; Garcia, R., Jr.; H.T.-S.; Pestana, J.L. Risk Factors Associated With Graft Loss and Patient Survival After Kidney Transplantation. *Transplant. Proc.* **2009**, *41*, 3667–3670.
37. Remuzzi, G.; Lesti, M.; Gotti, E.; Ganeva, M.; Dimitrov, B.D.; Ene-lordache, B.; Gherardi, G.; Donati, D.; Salvadori, M.; Sandrini, S.; et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of acute rejection in renal transplantation (MYSS): A randomised trial. *Lancet* **2004**, *364*, 503–512.
38. Remuzzi, G.; Cravedi, P.; Costantini, M.; Lesti, M.; Ganeva, M.; Gherardi, G.; Ene-lordache, B.; Gotti, E.; Donati, D.; Salvadori, M.; et al. Mycophenolate Mofetil versus Azathioprine for Prevention of Chronic Allograft Dysfunction in Renal Transplantation: The MYSS Follow-Up Randomized, Controlled Clinical Trial. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2007**, *18*, 1973–1985, doi:10.1681/ASN.2006101153.
39. Ahuja, M.; Cohen, E.P.; Dayer, A.M.; Kampalath, B.; Chang, C.C.; A Bresnahan, B.; Hariharan, S. Polyoma virus infection after renal transplantation. Use of immunostaining as a guide to diagnosis. *Transplantation* **2001**, *71*, 896–899.
40. Mengel, M.; Marwedel, M.; Radermacher, J.; Eden, G.; Schwarz, A.; Haller, H.; Kreipe, H. Incidence of polyomavirus-nephropathy in renal allografts: Influence of modern immunosuppressive drugs. *Nephrol. Dial. Transplant.* **2003**, *18*, 1190–1196.
41. Brennan, D.C.; Agha, I.; Bohl, D.L.; Schnitzler, M.A.; Hardinger, K.L.; Lockwood, M.B.; Torrence, S.; Schuessler, R.; Roby, T.; Gaudreault-Keener, M.; et al. Incidence of BK with Tacrolimus Versus

- Cyclosporine and Impact of Preemptive Immunosuppression Reduction. *Am. J. Transplant.* **2005**, *5*, 582–594.
42. De Andrade, L.G.M.; Tedesco-Silva, H. Critical analysis of graft loss and death in kidney transplant recipients treated with mTOR inhibitors. *Braz. J. Nephrol.* **2017**, *39*, 70–78.
 43. Pascual, J.; Diekmann, F.; Fernández-Rivera, C.; Gómez-Marqués, G.; Gutiérrez, A.; Pérez-Sáez, M.J.; Sancho-Calabuig, A.; Oppenheimer, F. Recomendaciones para el uso de everolimus en trasplante renal de novo: Falsas creencias, mitos y realidades. *Nefrología* **2017**, *37*, 253–266.
 44. Pascual, J.; Berger, S.P.; Witzke, O.; Tedesco, H.; Mulgaonkar, S.; Qazi, Y.; Chadban, S.; Oppenheimer, F.; Sommerer, C.; Oberbauer, R.; et al. Everolimus with Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in Renal Transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2018**, *29*, 1979–1991.
 45. Hahn, D.; Hodson, E.M.; A Hamiwka, L.; Lee, V.W.; Chapman, J.R.; Craig, J.C.; Webster, A.C. Target of rapamycin inhibitors (TOR-I; sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2019**, *12*, [doi:10.1002/14651858.CD004290.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004290.pub3).

6 ARTIGO ORIGINAL 3

Custo-efetividade dos regimes imunossupressores utilizados após o transplante renal: 15 anos de acompanhamento de uma coorte nacional no Sistema Único de Saúde.

|Artigo proposto para publicação na revista Plos One|

RESUMO

Introdução: O transplante renal é considerado um tratamento custo-efetivo comparado à diálise e representa uma porcentagem relevante dos recursos financeiros em saúde pública. Os esquemas imunossupressores consistem em um corticosteróide, um inibidor da calcineurina (ciclosporina ou tacrolimus) e um agente antiproliferativo (azatioprina ou micofenolato mofetil), podendo também incluir sirolimus ou everolimus. No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) é responsável por 95% de todos os transplantes renais, além de garantir o acesso aos medicamentos necessários no pós-transplante, incluindo os imunossupressores que o paciente utilizará durante todo o tempo de sobrevivência do enxerto renal. O gasto do sistema público com a aquisição desses medicamentos é substancial.

Objetivos: Análise de custo-efetividade dos regimes imunossupressores utilizados na manutenção do transplante renal, na perspectiva do SUS.

Métodos: Uma análise de custo-efetividade foi conduzida utilizando dados de um estudo de coorte histórica nacional, pareada, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2015, com pacientes submetidos a transplante renal (doadores vivos ou falecidos) que usavam CNI (considerados medicamentos de alto custo) em todos os centros de transplante do SUS no Brasil. A análise de propensão do escore foi estabelecida. A análise econômica adotou a perspectiva do pagador público. Foi utilizado modelo de Markov, com um horizonte temporal de 15 anos, para comparar a relação custo-efetividade do uso de quatro regimes imunossupressores na prevenção de perda de enxerto no transplante renal: ciclosporina+azatioprina, ciclosporina+micofenolato, tacrolimus+azatioprina, e tacrolimus+micofenolato. A sobrevivência por ano de acompanhamento e os custos foram calculados diretamente a partir da coorte. Os valores monetários foram ajustados usando como fator de conversão a paridade do poder de compra (PPP) do Banco Mundial. O modelo estimou os benefícios clínicos em termos de anos de vida ganhos (LYG) com um enxerto funcional e os custos de medicamentos alternativos, no período de acompanhamento.

Resultados: 2.318 pacientes incluídos, combinados em 1.159 pares. A maioria dos pacientes era do sexo masculino; com idade mediana de 43 anos. Em quinze anos, tacrolimus+micofenolato resultou em uma expectativa de vida média de 8,53 LYG, tacrolimus+azatioprina em 8,82 LYG e ciclosporina+micofenolato em 8,09 LYG em comparação com 9,37 LYG obtidos com ciclosporina+azatioprina. Os custos anuais do tratamento foram, respectivamente, de US\$ 75,130.56; US\$ 65,557.24 ; US\$ 54,178.78 e US\$ 42,962.93.

Conclusões: O regime imunossupressor ciclosporina+azatioprina mostrou-se o mais custo efetivo em comparação com os demais regimes na manutenção do transplante renal, em um horizonte temporal de 15 anos.

Palavras-chave

custo-efetividade, modelo econômico, imunossupressão, transplante de rim, tacrolimus, ciclosporina, azatioprina, micofenolato

Abstract

Title: Cost-effectiveness of immunosuppressive regimens used after kidney transplantation: performance in the real world in 16 years of follow-up in a national cohort in the Unified Health System.

Introduction: Kidney transplantation is considered a cost-effective treatment compared to dialysis and represents a significant percentage of financial resources in public health. Immunosuppressive regimens consist of a corticosteroid, a calcineurin inhibitor (cyclosporine or tacrolimus), and an antiproliferative agent (azathioprine or mycophenolate mofetil) and also by sirolimus or everolimus. In Brazil, the Brazilian Public Health System (SUS) is responsible for 95% of all kidney transplants performed, in addition to ensuring access to the drugs needed for post-transplantation, including the immunosuppressants that the transplanted patient will use for the entire duration of the renal graft. The expenditure of the public system with the purchase of these drugs is significant.

Objectives: Analyze the comparison of the cost-effectiveness of treatment regimens containing calcineurin inhibitors (CNI) plus antiproliferative agents after renal transplantation in the SUS.

Methods: We conducted cost-effectiveness analysis using data from a national cohort study conducted from January 2000 to December 2015 with patients undergoing kidney transplantation (living or deceased donors) who used CNI (considered high-cost drugs) in all SUS transplant centers in Brazil. Propensity score matching analysis was established. The economic analysis was from a public-payer perspective. Markov model with focus on 15-year cost-effectiveness analysis to compare the use of cyclosporine plus azathioprine versus cyclosporine plus mycophenolate, tacrolimus plus azathioprine and tacrolimus plus mycophenolate regimens in preventing graft loss in kidney transplantation. Survival by follow-up year and costs were calculated directly from the historical cohort. Monetary values were adjusted using the purchasing power parity (PPP) conversion factor of the World Bank. The model was used to estimate clinical benefits in life-years gained (LYG) with a functioning graft and the costs of alternative drugs in the follow-up period.

Results: 2,318 patients included, 1,159 pairs were combined. Most patients were male; with median age was 43 years. In fifteen years, tacrolimus plus mycophenolate resulted in average life expectancy of 8.53 LYG, tacrolimus plus azathioprine in 8.82 LYG and cyclosporine plus mycophenolate in 8.09 LYG compared with 9.37 LYG in case of cyclosporine plus azathioprine. The annual cost of treatment was \$US 75,130.557 with tacrolimus plus mycophenolate, \$US

65.557,24 US tacrolimus plus azathioprine, \$US 54.178,78 US cyclosporine plus mycophenolate and \$US 42,962.93 US with cyclosporine plus azathioprine.

Conclusions: Our results showed that the cyclosporine plus azathioprine regimen was more cost-effective compared to the other regimens in maintaining kidney transplantation.

Keywords: cost-effectiveness, economic model, immunosuppression, kidney transplantation, tacrolimus, cyclosporine; azathioprine, mycophenolate

1. Introdução

A incidência e a prevalência de doença renal crônica (DRC) são altas o que implica na manutenção de um grande número de pacientes em terapia renal substitutiva (TRS) (KDIGO, 2009; SBN, 2019). O transplante renal é reconhecido como a abordagem preferencial para o tratamento de pacientes com DRC, que se encontram em fase avançada, tanto da perspectiva clínica quanto econômica (Hutton J. 1999). A diálise envolve custos contínuos ao longo da vida do paciente e, em comparação com o transplante, está associada a uma menor qualidade de vida (Álvares et al. 2011). O regime imunossupressor utilizado pelo paciente constitui um elemento chave para garantir que os rins dos doadores não sejam rejeitados (KDIGO, 2009). Os resultados do transplante renal, observados nos pacientes após o procedimento, melhoraram sensivelmente nos últimos anos, com o desempenho aprimorado do transplante e os avanços nos tratamentos imunossupressores (Garcia et al., 2013).

No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) é responsável pelo financiamento de quase totalidade dos transplantes renais (95%) e de 84% de todos os tratamentos de diálise, além de garantir o acesso aos medicamentos necessários para o pós-transplante, incluindo os imunossupressores que o paciente utilizará durante todo o tempo de sobrevivência do enxerto renal. O gasto do sistema público com a aquisição desses medicamentos é substancial (CARIAS et al., 2011; GUERRA Jr et al., 2010; MEDINA et al., 2002, CHAMA et al., 2017).

As avaliações econômicas têm sido ferramentas importantes nos processos de tomada de decisão quanto à incorporação de tecnologias e alocação de recursos em saúde no SUS. Uma vez que investiga a efetividade, os custos e os impactos do uso de uma tecnologia no sistema de saúde, essas análises podem auxiliar na seleção das melhores intervenções para o paciente e sistema de saúde e adicionar elementos para mudanças e aprimoramento das políticas de saúde, aumentando a eficiência, a efetividade dos serviços e a qualidade da assistência prestada (BRASIL, 2014).

O transplante renal é uma área terapêutica complexa, onde o crescimento do número de transplantes e o aumento progressivo de complicações pós-transplante se acumulam ao longo do tempo, impondo desafios à clínica e ao gerenciamento, mesmo em sistemas de saúde organizados (Medina et al., 2011)

As necessidades dos pacientes podem variar substantivamente, sendo importante uma abordagem centrada no paciente para prolongar a sobrevida do enxerto e gerenciar as comorbidades existentes. Isso justifica avaliar quais medicamentos imunossupressores são custo-efetivos e mais econômicos para a maioria dos pacientes, para que recursos limitados destinados a assistência médica possam ser direcionados para os pacientes mais complexos em outras áreas do sistema de saúde (Snowsil et al., 2017).

Assim, essa avaliação econômica, baseada em dados do mundo real, enfocou os regimes imunossupressores de manutenção para transplante renal em adultos, tendo os benefícios à saúde sido expressos em anos de vida ganhos (LYG).

O objetivo deste estudo foi comparar a relação custo-efetividade dos regimes de tratamento contendo ciclosporina+azatioprina, tacrolimus+micofenolato, tacrolimus+azatioprina, e ciclosporina+micofenolato, utilizados por transplantados renais, no Sistema Único de Saúde do Brasil.

2. Métodos

Desenho do estudo e população

Uma análise de custo-efetividade foi conduzida utilizando dados de uma coorte histórica, aberta, que incluiu pacientes submetidos ao transplante renal em uso de imunossupressores em todos os centros de transplante do SUS.

Essa coorte foi construída por meio de pareamento determinístico e probabilístico dos registros do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) e dos dados administrativos nacionais do SUS: (1) o Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA / SUS), que inclui dados sobre procedimentos ambulatoriais e dos medicamentos considerando de alto custo (2), e o Sistema de Informações Hospitalares (SIH / SUS),

que inclui os dados sobre internações. O pareamento visa encontrar registros para o mesmo paciente em arquivos diferentes e unificá-los como um único registro em um banco de dados. O pareamento determinístico é usado quando os registros são confiáveis e podem ser comparados, enquanto o pareamento probabilístico é usado quando os registros apresentam algum problema de consistência, erros ou informações não declaradas. No Brasil, a notificação sobre mortalidade (SIM) é obrigatória e o tratamento imunossupressor é dispensado mensalmente para pacientes no SUS (SIA / SUS). A diálise é registrada da mesma maneira que a terapia imunossupressora. Essa metodologia foi descrita em outros estudos (Guerra Jr. et al., 2018; Lemos et al., 2017; Barbosa et al., 2018; Gomes et al., 2015).

A população foi composta por pacientes submetidos a transplante de rim no SUS (SIH / SUS) e que receberam regimes imunossupressores (SIA / SUS) entre 01 de janeiro de 2000 e 31 de dezembro de 2014. Os pacientes foram acompanhados de 01 de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2015, garantindo assim um acompanhamento mínimo de 12 meses. A data de entrada na coorte correspondeu à data da realização do transplante registrado no SIH / SUS. Foram excluídos pacientes menores de 18 anos e aqueles falecidos nos primeiros seis meses após o transplante, pois essa ocorrência pode estar relacionada ao procedimento cirúrgico e não à falta de efetividade dos medicamentos imunossupressores de manutenção (Opelz et al., 2009, Guerra Jr et al, 2010, Gomes et al., 2016).

O regime terapêutico do paciente foi definido como o primeiro a que ele foi submetido (intenção de tratar - ITT) com duração de pelo menos 90 dias. Foram considerados os seguintes esquemas, estratificados pelo uso de ciclosporina [Anatomical Therapeutic Chemical - código ATC: (L04AD01)] ou tacrolimus (L04AD02): uso concomitante de azatioprina (L04AX01) ou micofenolato (L04AA06). Considerou-se que todos os esquemas incluem também um corticosteroide.

Uma análise pareada por meio de escore de propensão 1:1 (um para um) foi estabelecida entre os pacientes para os quais foram prescritos ciclosporina ou tacrolimus, de acordo com tipo de transplante (doador vivo ou falecido), sexo (masculino ou feminino), idade em anos no momento do transplante e ano de realização do transplante (2000 a 2014).

Quando mais de um paciente em qualquer dos dois grupos era candidato terapêutico ao pareamento pelas quatro variáveis, a alocação dos pares foi selecionada aleatoriamente.

Análise de efetividade

A efetividade dos medicamentos imunossupressores foi medida por meio da sobrevida do enxerto. O evento utilizado para a análise de sobrevida foi a perda do enxerto, definida como a necessidade de diálise por mais de três meses sem o uso concomitante do imunossupressor, re-transplante ou morte. A data do evento foi definida como a data de retorno para diálise, do re-transplante ou do óbito, o que ocorresse primeiro. A censura foi caracterizada como perda de seguimento, adotando-se a data do último registro referente à imunossupressão, ou a data de conclusão do estudo (censura à direita).

Análise de custos

O total de gastos associados a uma doença incorpora elementos que podem ser divididos em custos diretos, indiretos e intangíveis. Por definição, os custos diretos são aqueles que podem ser atribuídos diretamente nas intervenções de saúde (médicos) ou aqueles relacionados ao apoio e à operacionalização das intervenções (não médicos) (BRASIL, 2009; BRASIL,2014)

O sistema SIA processa toda a produção de atendimento ambulatorial ou dispensa de medicamentos de alto custo e o SIH processa toda a produção relacionada ao atendimento ao paciente em hospitais. O termo produção refere-se a procedimentos realizados durante o atendimento ao paciente, que podem incluir materiais e medicamentos utilizados, profissionais de saúde envolvidos e estrutura de hotelaria em caso de hospitalização. Cada procedimento ou medicamento de alto custo registrado para cada indivíduo nas bases de dados SIA e SIH apresenta informações como sua descrição e seu valor (Brasil 2016; Brasil 2017).

Uma abordagem de macrocusteio (de cima para baixo “top-down approach”) (Brasil., 2014) foi usada para estimar os custos diretos de assistência médica, a partir das bases de dados SIA e SIH, para cada paciente transplantado renal. Todos os valores referentes aos procedimentos ambulatoriais ou hospitalares, assim como aos medicamentos de alto

custo utilizados pelo paciente foram somados para obter o custo total no período do estudo, considerando o mês como unidade de tempo.

Os valores monetários foram ajustados usando o fator de conversão de paridade do poder de compra (PPP) do Banco Mundial, no respectivo ano de ocorrência do procedimento. As taxas de PPP têm periodicidade anual e fornecem uma medida padrão com a qual os níveis de despesa podem ser comparados entre os países (World Bank, 2019).

Para análise dos custos, calculamos o valor gasto (U\$PPP) de acordo com as seguintes categorias: acompanhamento e exames clínicos, hospitalização, diálise, medicamentos estudados, outros medicamentos imunossupressores e outros medicamentos. Assim, calculamos o gasto médio anual por paciente, para cada grupo de pacientes segundo regime terapêutico, no período estudado.

Perspectiva da análise

A análise econômica foi realizada sob a perspectiva do sistema público de saúde (Ministério da Saúde), e se limitou aos gastos diretos da atenção à saúde, utilizados como *proxy* para custos, de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde do Brasil (BRASIL, 2009, 2014).

Horizonte temporal

Entende-se por horizonte temporal o período no qual são coletados os dados de custos e os desfechos em saúde. O período deve ser longo o suficiente para que nenhum evento relevante deixe de ser contemplado na análise (Silva EN et al., 2016). O horizonte temporal adotado neste estudo foi de quinze anos, de acordo com os dados disponíveis nas bases de dados administrativas nacionais do SUS e alinhado ao tempo de sobrevivência média (15 anos) de transplantados renais no Brasil (SBN, 2020; Gentil et al. 2012; Gomes et al., 2020).

Taxa de desconto

Os custos e desfechos futuros foram descontados para refletir o valor presente, como recomendado pelas boas práticas econômicas. Neste estudo adotaram-se as diretrizes nacionais do Ministério da Saúde, que preconizam a taxa de desconto dos estudos de avaliação econômica conduzidos no Brasil em 5%, com análise de sensibilidade variando de 0 a 10%, para melhorar a comparabilidade dos estudos (BRASIL, 2009; Brasil 2014).

Análise estatística

O método Kaplan-Meier foi utilizado para estimar a probabilidade cumulativa de sobrevida com nível de significância de 5%. A análise estatística foi realizada com o software R, versão 4.3.1, R Foundation for Statistical Computing e Microsoft Excel® (2010) e TreeAge Pro® 2018

Desenvolvemos um modelo de Markov usando o programa TreeAge Pro® 2018, com o foco principal em uma análise de custo-efetividade de 15 anos para comparar o uso de ciclosporina+azatioprina, ciclosporina+micofenolato, tacrolimus+azatioprina e tacrolimus+micofenolato, na prevenção de perda de enxerto renal. O regime ciclosporina+azatioprina foi selecionado como comparador por ser a estratégia mais antiga utilizada no Brasil e também considerada o regime imunossupressor de primeira escolha em protocolos clínicos anteriores do SUS.

A sobrevida por ano de acompanhamento e os custos foram calculados diretamente a partir da coorte histórica. O modelo consistia em de dois estados de saúde: vivo com transplante (estado inicial de saúde) e perda do enxerto (a necessidade de diálise por mais de três meses, re-transplante ou morte). Os custos e resultados foram utilizados sem descontos e com taxa anual de desconto de 5%, conforme recomendação do Ministério da Saúde (Brasil, 2014).

O modelo de Markov estimou os benefícios clínicos como anos de vida ganhos (*life-years gained* LYG) com um enxerto funcional e os custos de medicamentos alternativos, no período de acompanhamento. A comparação entre as alternativas de tratamento foi obtida pela razão de custo-efetividade incremental, definida como a razão entre o custo adicional do tratamento e a efetividade clínica adicional em comparação com a

alternativa com a menor relação de custo-efetividade. No Brasil, não há uma definição de limiar de custo-efetividade, que se encontra atualmente em debate (Brasil, 2020).

Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade foi realizada a fim de determinar o impacto estimado na razão de custo efetividade incremental. A análise de sensibilidade unidirecional foi realizada variando os valores individuais: taxas de desconto (0.0% a 10%), custos, magnitude da efetividade do tratamento (valores mínimos e máximos das probabilidades de transição). Esta análise permite comparar a importância das variáveis consideradas no modelo (Brasil 2014; Silva EN, 2016). A análise de sensibilidade probabilística foi usada para avaliar o impacto da incerteza em todos os valores dos parâmetros simultaneamente; a análise de sensibilidade probabilística foi realizada por simulações de Monte Carlo de segunda ordem (1000 iterações) e o resultado é apresentado em uma curva de aceitação de custo-efetividade (CEAC).

Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil, Parecer No. CAAE 44121315.2.0000.5149

3. Resultados

Entre janeiro de 2000 e dezembro de 2015, dentre as combinações de medicamentos imunossupressores fornecidos pelo SUS, observou-se que para 77% (12.259) dos pacientes foi prescrito um regime à base de tacrolimus e para 23% (3.729) dos pacientes um regime à base de ciclosporina. Um total de 1.159 pares foram combinados para os grupos ciclosporina e tacrolimus. A distribuição do número de pacientes que receberam os esquemas específicos em cada grupo é mostrada na Figura 1.

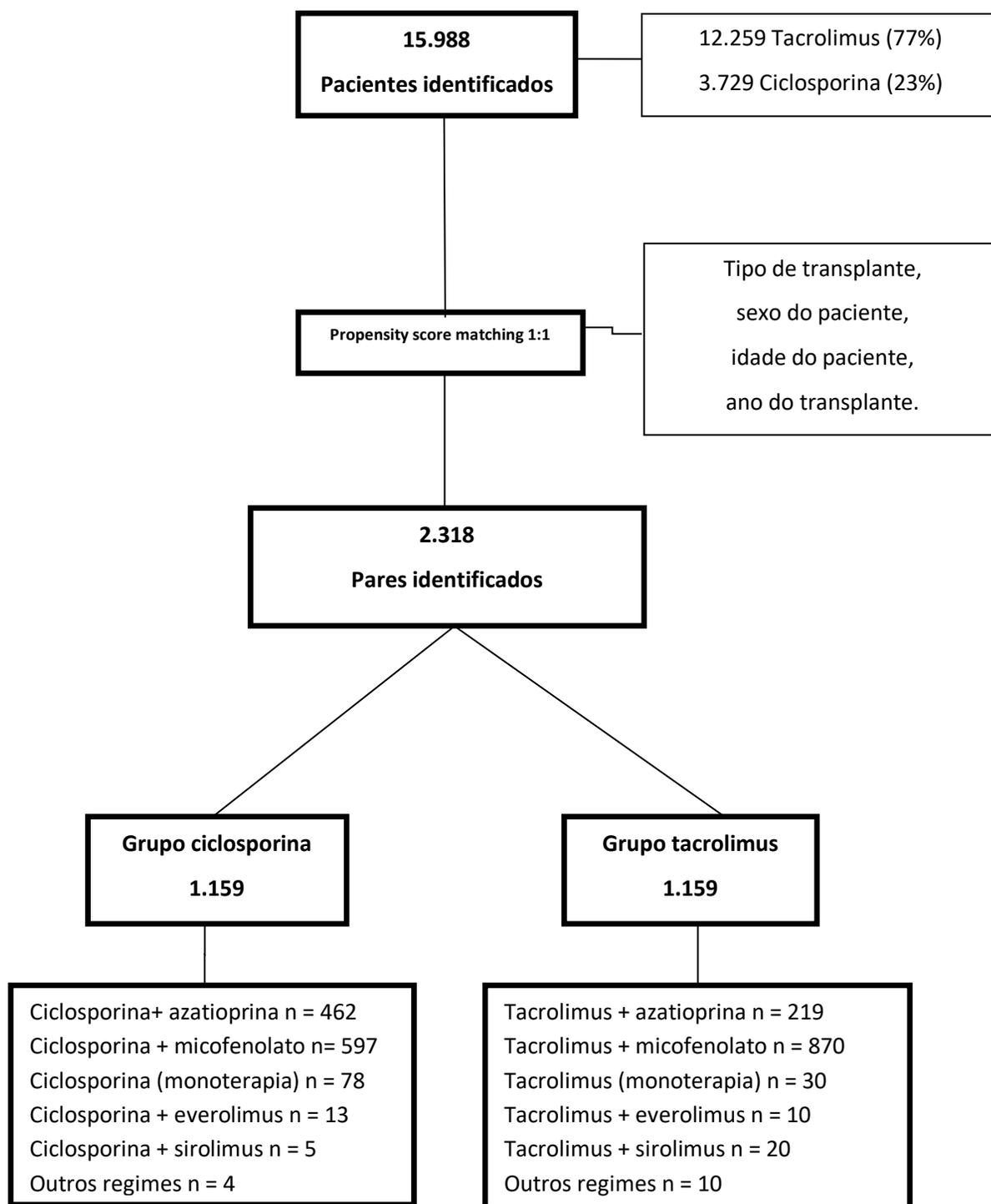


Figura 1. Fluxograma do estudo, Brasil: 2000-2015 (N=2,318)

A maioria dos pacientes era do sexo masculino, se declararam branco / caucasiano e a mediana da idade foi de 43 anos. A principal etiologia da insuficiência renal crônica foi hipertensão / doenças cardiovasculares. O tipo mais comum de transplante renal foi de doador vivo (63,7%) e o período médio de diálise pré-transplante foi de 26 meses (intervalo interquartil de 13 a 53 meses). Durante o seguimento, ocorreram 421 perdas de enxerto (18,2%), incluindo perdas por morte (13,8%), retorno à diálise por mais de três meses (4,0%) e re-transplante (0,4%). As probabilidades anuais de sobrevida do enxerto no período de 1 a 15 anos observadas para cada regime imunossupressor são apresentados na Tabela 1. Foi possível observar que os pacientes que utilizaram o regime ciclosporina mais azatioprina apresentaram maior taxa de sobrevida em relação aos pacientes que utilizaram os demais regimes durante a maioria do tempo observado (até o 11° ano de acompanhamento). Os pacientes que utilizaram os regimes ciclosporina mais micofenolato e tacrolimus mais micofenolato apresentaram taxa de sobrevida semelhantes entre si. Observou-se que no final do acompanhamento (apartir do 13° ano) os pacientes que utilizaram estes dois regimes apresentaram sobrevida maior em relação aos pacientes do grupo azatioprina. Cabe ressaltar que o regime ciclosporina mais micofenolato apresentou dados de sobrevida somente até o 13° ano de acompanhamento (Tabela 1).

Tabela 1. Taxa anual de sobrevida do enxerto da população estudada de acordo com regime terapêutico em uma análise pareada. (Brasil: 2000-2015; N=2,318).

Ano de acompanhamento	Probabilidade de sobrevida do enxerto (IC 95%)				
	Total de pacientes	Ciclosporina + Azatioprina	Tacrolimus + Azatioprina	Ciclosporina + Micofenolato	Tacrolimus + Micofenolato
	N= 2.318	N= 462	N= 219	N=597	N= 870
1°	99.2 (98.9, 99.6)	99.6 (99.0, 1.00)	98.6 (97.1, 1.00)	99.5 (98.9, 1.00)	99.0 (98.3, 99.6)
3°	93.8 (92.8, 94.8)	95.8 (94.0, 97.7)	95.1 (92.1, 98.1)	91.9 (89.6, 94.2)	93.8 (92.2, 95.5)
5°	88.1 (86.6, 89.5)	90.8 (87.9, 93.7)	90.9 (86.9, 95.2)	85.2 (82.0, 88.5)	87.7 (85.3, 90.2)
7°	81.2 (79.2, 83.1)	86.0 (82.3, 89.9)	82.1 (76.3, 88.4)	78.5 (74.5, 82.8)	81.0 (77.8, 84.3)
9°	73.6 (71.0, 76.2)	76.1 (70.6, 82.1)	72.8 (65.3, 81.2)	70.3 (64.7, 76.4)	75.3 (71.3, 79.5)
11°	67.2 (63.9, 70.7)	69.3 (62.3, 77.1)	64.4 (54.7, 75.9)	66.1 (59.3, 73.7)	69.3 (64.0, 75.1)
13°	59.0 (54.5, 63.8)	56.6 (47.0, 68.1)	46.6 (33.5, 64.9)	60.9 (51.9, 71.5)	64.4 (57.8, 71.8)
15°	50.1 (43.0, 58.3)	54.0 (43.9, 66.4)	37.3 (21.5, 64.6)	60.9 (51.9, 71.5) ¹	60.9 (52.1, 71.1)

IC: Intervalo de confiança * Média de seguimento dos pacientes na coorte 73 meses. ¹Assumiu-se a probabilidade para os esquemas que não completaram 15 anos de acompanhamento, como a probabilidade encontrada no último ano de acompanhamento deste regime.

Em relação à avaliação econômica, observamos que os pacientes que usaram tacrolimus+azatioprina apresentaram os maiores custos médios \pm DP anuais, por

paciente, para as categorias: medicamentos em estudo (US \$ 3527,84 ± 2185,20, mediana US \$ 2020,88), hospitalização (US \$ 4343,79 ± 6271,28, mediana US \$ 819,32) além de monitoramento e exames clínicos dos pacientes (US \$ 860,74 ± 437,61, mediana US \$ 675,45). Os pacientes que usaram tacrolimus+micofenolato apresentaram os maiores custos médios ± DP anuais, por paciente, para as categorias: outros agentes imunossupressores (US \$ 3952,08 ± 1120,28, mediana US \$ 3870,75) e diálise (US \$ 5111,30 ± 3836,3 US \$ 3203,32) (Tabela 2).

Em quinze anos, o regime tacrolimus+micofenolato resultou em uma expectativa de vida média de 8,53 LYG, tacrolimus+azatioprina em 8,82 LYG e ciclosporina+micofenolato em 8,09 LYG em comparação com 9,37 LYG obtidos no regime ciclosporina+azatioprina. Os custos anuais do tratamento em cada regime foram, respectivamente, de US \$ 75.130,56, US \$ 65.557,24, US \$ 54.178,78 e US \$ 42.962,93. Para a análise de custo-efetividade, o regime comparador adotado foi ciclosporina+azatioprina. Com base nesses resultados, observa-se que todos os esquemas alternativos foram dominados, ou seja, apresentaram menor efetividade e maior custo que o regime comparador (Figura 2, Tabela 3). Quando aplicamos um desconto de 5,0% nos custos e efeitos, o regime com tacrolimus+micofenolato resultou em uma expectativa de vida média de 6,96 LYG, tacrolimus+azatioprina em 7,17 LYG e ciclosporina+micofenolato em 8,09 LYG em comparação com 7,53 LYG obtido com o regime comparador. Os custos anuais dos tratamentos foram, respectivamente, de US \$ 64.585,40, US \$ 56.328,06, US \$ 47.370,44 e US \$ 37.250,16. Nesta análise de sensibilidade, observou-se que os regimes com tacrolimus+micofenolato e tacrolimus+azatioprina foram dominados novamente. Por outro lado, a alternativa ciclosporina+micofenolato não foi dominada, mas apresentou um custo superior ao do regime comparador (Figura 2, Tabela 3). Em ambas as análises (sem desconto ou com desconto), o regime ciclosporina+azatioprina foi o dominante (*cost-saving*).

Tabela 2: Custo anual dos pacientes transplantados renais durante o período de acompanhamento, estratificado por categoria de procedimento e agrupado por regime terapêutico. Coorte pareada, Brasil, 2000-2015.

Categoria do procedimento	Ciclosporina + Azatioprina (n=462)		Tacrolimus + azatioprina (n=219)		Ciclosporina + Micofenolato (n=597)		Tacrolimus + Micofenolato (n=870)	
	%	Custos médios ^a e medianos ^b	%	Custos médios ^a e medianos ^b	%	Custos médios ^a e medianos ^b	%	Custos médios ^a e medianos ^b
Medicamentos em estudo	100,0	1552,62 (609,08) 785,11 (558,24;1017,00)	100,0	3527,84 (2185,20) 2720,88 (1983,15;3369,32)	100,0	2849,59 (1266,44) 2439,26 (1647,75; 2985,04)	100,0	2787,82 (4875,10) 531,16 (461,55;772,38)
Outros imunossupressores	6,7	3898,88 (1400,84) 3816,26 (2566,34;4414,71)	10,5	3451,49 (1292,42) 3727,91 (2533,07;4752,59)	12,0	3387,23 (1292,05) 3363,54 (2559,99;4437,86)	20,1	3952,08 (1120,28) 3870,75 (3646,83;4182,13)
Outros medicamentos	4,1	457,36 (225,28) 137,97 (90,86;22,12)	48,9	318,56 (119,03) 156,24 (96,01;223,27)	45,2	303,60 (205,72) 114,94 (58,93;137,86)	51,0	461,03 (194,36) 119,85 (87,80;158,00)
Monitoramento e exame clínico do paciente	96,3	273,87 (114,75) 221,85 (164,46; 266,56)	96,3	860,74 (437,61) 675,45 (519,59;746,93)	96,5	231,45 (108,95) 239,99 (125,03;230,12)	96,2	222,99 (101,55) 163,57 (101,25;200,01)
Hospitalização	100,0	3032,91 (4214,48) 723,405 (600,38;855,76)	100,0	4343,79 (6271,28) 819,32 (723,39;1023,74)	100,0	2996,17 (4950,33) 793,63 (643,98;949,96)	100,0	2787,82 (4875,10) 531,16 (428,79;772,77)
Diálise	12,6	5105,84 (3412,74) 3582,42 (1441,67;5509,05)	5,0	3259,22 (3335,21) 1926,5 (442,39;3872,46)	16,1	3065,60 (1648,79) 1432,18 (492,44;3742,64)	11,7	5111,30 (3836,37) 3203,32 (672,45;14400,27)

Os custos são apresentados em US \$; Os valores foram convertidos para US \$ e ajustados pela taxa de paridade do poder de compra (Banco Mundial); IQR faixa interquartil; ^a Custo anual médio por paciente, apresentado como média ± desvio padrão; ^b Custo mediano anual por paciente, apresentado como custo mediano (IQR 1; IQR 3); % de proporção de n para cada medicamento do estudo.

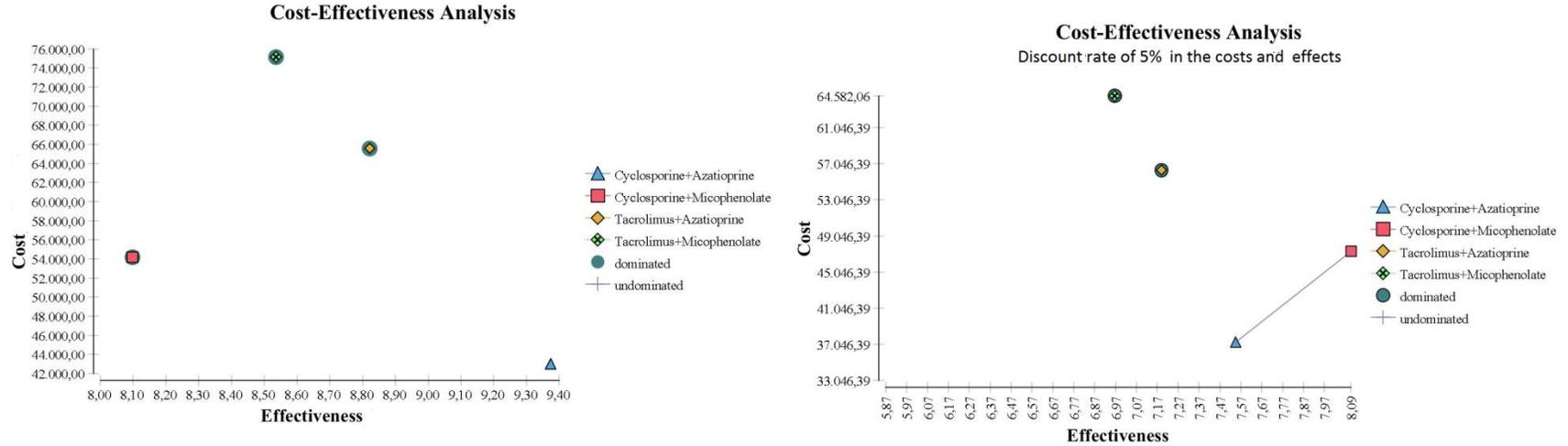


Figura 2: Resultados da relação custo-efetividade dos regimes de tratamento utilizados na manutenção do transplante renal no Sistema de Único de Saúde (SUS), 2000-2015

Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade determinística demonstrou que o parâmetro que mais impactou no modelo foi o custo de cada regime terapêutico. Quando comparado ciclosporina+azatioprina com os demais regimes, os parâmetros que mais provocaram variação no modelo foram custo do regime comparado, seguido pelo custo do comparador (ciclosporina+azatioprina) e a taxas de desconto aplicadas (0,05 a 0,1%).

A análise de sensibilidade probabilística (Figura 3) demonstrou que a alternativa ciclosporina+azatioprina foi considerada opção ótima comparada com todos os outros regimes. Com o aumento da disposição a pagar, ciclosporina+micofenolato também passa a ser uma alternativa viável, sendo que admitindo-se disposição a pagar de U\$15,000.0 ciclosporina+azatioprina e ciclosporina+micofenolato foram consideradas opções ótimas em 50% dos ensaios. Com disposição a pagar acima deste valor, ciclosporina+micofenolato vai se tornando uma melhor opção. A análise

demonstrou que os regimes com tacrolimus não foram considerados melhores opções em comparação com os regimes com ciclosporina em nenhuma situação de disposição a pagar.

Tabela 3. Resultados da análise de custo-efetividade e análise de sensibilidade considerando diferentes taxas de desconto nos custos e nos efeitos, para os regimes de tratamento após o transplante renal. Brasil, 2000-2015

Regimes de tratamento	Custo(\$US)	Custo incremental (\$US)	Efetividade (LYG)	Efetividade incremental	RCE (\$US/LYG)	ICER
Sem desconto						
Ciclosporina + Azatioprina	42.962,93		9,37		4.583,54	
Ciclosporina+ Micofenolato	54.178,77	11.215,84	8,09	-1,27	6.690,34	dominado
Tacrolimus + Azatioprina	65.557,23	22.594,30	8,82	-0,55	7.431,64	dominado
Tacrolimus + Micofenolato	75.130,55	32.167,62	8,53	-0,83	8.801,84	dominado
Taxa de desconto de 5%						
Ciclosporina + Azatioprina	37.250,16		7,53			
Ciclosporina+ Micofenolato	47.370,44	10.120,27	8,09	0,56	17.993,79	18.071,91
Tacrolimus + Azatioprina	56.328,06	8.957,61	7,17	-0,91	-9.743,53	dominado
Tacrolimus + Micofenolato	64.585,40	17.214,95	6,96	-1,13	-15.137,10	dominado
Taxa de desconto de 10%						
Ciclosporina + Azatioprina	33,045,28		6,27			
Ciclosporina+ Micofenolato	42.214,56	9.169,27	7,89	1,82	5.024,60	5.038,06
Tacrolimus + Azatioprina	49.506,78	7.292,22	6,03	-2,06	-3.526,23	dominado
Tacrolimus + Micofenolato	56,758,75	14.544,19	5,86	-2,23	-6.511,91	dominado

LYG: *life-years gained* (anos de vida ganhos) RCE: *razão de custo efetividade* (*Cost effectiveness ratio*); ICER: *Incremental cost effectiveness ratio* (*custo efetividade incremental*); Custos são apresentado em dólar PPP(U\$US). Os valores foram convertidos para dólar e ajustados usando (purchasing power parity rate) paridade de poder de compra (Banco Mundial)

CE Acceptability Curve

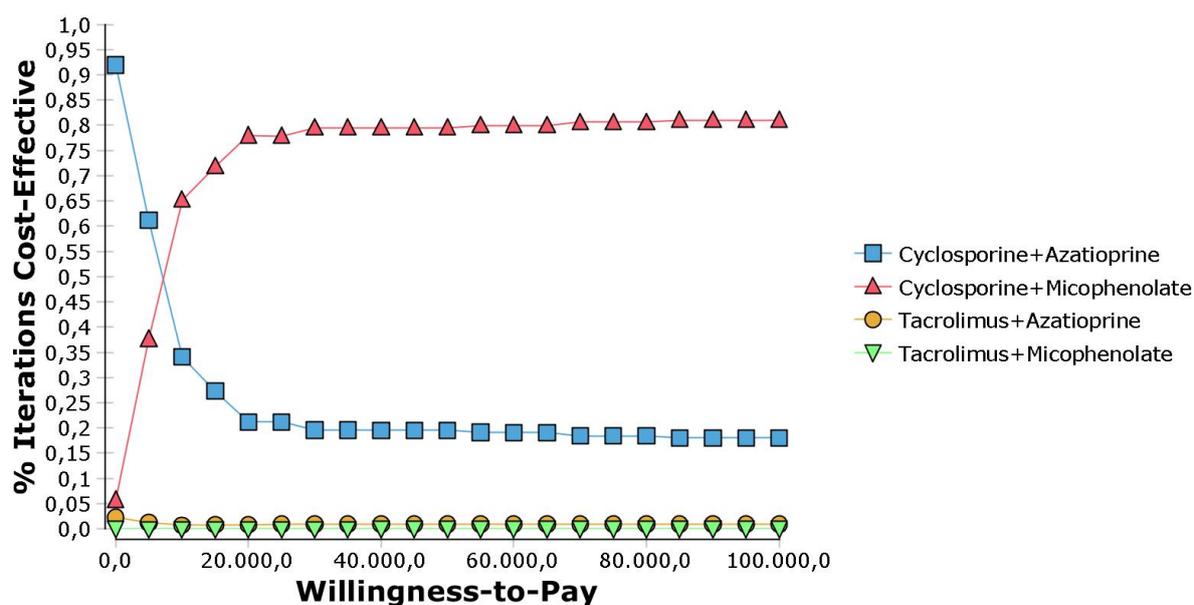


Figura 3: Fronteira de aceitabilidade dos tratamentos avaliados na Análise de Sensibilidade Probabilística (PSA).

Discussão

Este estudo, de âmbito nacional e com 15 anos de acompanhamento, comparando os regimes imunossupressores utilizados para prevenir a perda de enxerto renal em grupos pareados por características selecionadas, revelou resultados robustos de custo-efetividade. Nossos resultados indicam que o regime a base de ciclosporina foi mais custo-efetivo (maior efetividade e menor custo) em comparação com o regime a base de tacrolimus. Comparando ciclosporina+azatioprina com todos os outros regimes, nossos resultados mostraram que esta alternativa foi dominante (maior efetividade e menor custo) em relação à tacrolimus+ micofenolato, o regime mais prescrito em nossa coorte, assim como à tacrolimus+azatioprina, em todas as análises realizadas. Quando comparada à ciclosporina+micofenolato, a alternativa ciclosporina+azatioprina foi dominante na análise sem desconto e apresentou dominância econômica nas demais análises. Esses achados são consistentes com avaliação econômica conduzida por Acurcio et al (2013), com outros estudos publicados (Bunnapradist et al., 2003; Goldfarb-Rumyantzev et al., 2006) e confirmam nossos estudos anteriores (Guerra Jr et al., 2001; Gomes et al., 2016, Gomes et al., 2020), que mostraram melhores resultados para pacientes tratados com regimes a base de ciclosporina comparados àqueles tratados com regimes a base de tacrolimus.

O imunossupressor mais antigo utilizado no Brasil é a azatioprina. A introdução da ciclosporina revolucionou o transplante renal devido ao aumento da sobrevida do paciente resultante de sua utilização. Desde então, a inibição da calcineurina tem sido o objetivo mais importante do tratamento em pacientes transplantados. Entretanto, apesar de sua comprovada eficácia, mesmo quando utilizada com rigoroso controle, a ciclosporina e o tacrolimus, considerados medicamentos chaves no tratamento do transplante, apresentam nefrotoxicidade crônica como um importante evento adverso (KDIGO, 2012). Por esse motivo foram introduzidos, nas últimas décadas, novos imunossupressores com diferentes mecanismos de ação, aumentando o número de opções e estratégias para evitar a rejeição, além de reduzir os efeitos adversos associados às terapias com tacrolimus e ciclosporina. Sirolimus e everolimus (mTOR) estão entre os agentes mais novos (Webster et al., 2006). No momento, encontra-se em debate a utilização dos mTOR em associação aos CNI, em doses reduzidas,

buscando minimizar os efeitos adversos (Pascual et al., 2018; Han et al., 2019). Atualmente, esses imunossupressores são recomendados como segunda linha de tratamento no Brasil (Brasil, 2014), o que se reflete em seu uso limitado em nosso estudo (3,0%). Devido a isso, postergamos a abordagem dos mTOR para análises futuras.

Sabemos que o tacrolimus substituiu tipicamente a ciclosporina e o micofenolato substituiu a azatioprina nos atuais regimes imunossupressores (Wagner et al., 2015; Remuzzi et al., 2004; Remuzzi et al., 2007). No entanto, esses dois imunossupressores são mais caros no Brasil e sua efetividade tem sido objeto de debates, os quais foram aprimorados por nossos achados anteriores (Guerra et al., 2011; Gomes et al., 2016; Gomes et al., 2020). A avaliação de custo-efetividade incremental demonstrou dominância do regime ciclosporina+azatioprina sobre todos os demais regimes em nosso estudo. Outras questões importantes a serem consideradas pelos médicos e gestores na prescrição de imunossupressores incluem o fato de que 30 a 60% dos receptores desenvolvem viremia de BK, o que resulta em até 70% de probabilidade de perder o rim transplantado por infecção (Ahuja et al., 2001; Mengel et al., 2003). Racionalmente, pode-se supor que quanto mais forte o regime imunossupressor, maior a possibilidade de desenvolver viremia por BK. Em consonância com isso, Bernnan et al. (2005) avaliaram o efeito de um CNI combinado com micofenolato ou azatioprina na incidência de infecções pelo vírus BK, em pacientes transplantados renais. No entanto, eles observaram que a incidência de viremia por BK era semelhante nos pacientes que receberam um regime de tacrolimus+micofenolato ou ciclosporina+ azatioprina, o que dificulta afirmar que a primeira combinação seria mais forte do que a última.

O regime de ciclosporina+micofenolato, o segundo regime mais prescrito em nossa coorte (26,0%), foi ligeiramente mais efetivo nas análises com desconto, embora seja mais caro que o regime ciclosporina+azatioprina, e foi dominante (mais efetivo e menos caro) em comparação com os regimes tacrolimus+micofenolato e tacrolimus+azatioprina. Vacher-Coponat et al. (2012) demonstraram que tacrolimus+micofenolato não foi mais eficiente do que ciclosporina+azatioprina. Goldfarb-Rumyantzev et al. (2006) relataram que o regime ciclosporina+micofenolato esteve associado a um menor risco de falha do enxerto em comparação com

tacrolimus+micofenolato, em linha com nossos achados. Entretanto, Wagner et al. (2015) em sua revisão sistemática, relataram uma redução de 22% no risco de perda do enxerto devido à morte para pacientes tratados com micofenolato versus azatioprina em combinação com um CNI. As razões das diferenças dos resultados clínicos entre os estudos podem estar relacionadas, ao menos parcialmente, ao tipo de estudo e às limitações inerentes a cada estudo.

Cabe ressaltar que os pacientes tratados com regimes a base de tacrolimus apresentaram maiores despesas em todas as categorias: medicamento em estudo, hospitalizações, monitoramento e exames clínicos, outros agentes imunossupressores, outros medicamentos e diálises. Maiores despesas com o medicamento em estudo, já eram esperadas, pois o tratamento mensal com regimes a base de tacrolimus chegou a ser 2,6 vezes mais caro do que com regimes a base de ciclosporina (Guerra Jr et al, 2011), no Brasil. No entanto, encontrar maiores despesas com internações hospitalares, monitoramento e exames clínicos e uso de outros agentes imunossupressores relacionadas a estes regimes nos surpreendeu. Considerando que regimes com tacrolimus teriam efeito imunossupressor mais acentuado, esperávamos que os gastos nestas categorias, principalmente em hospitalizações, fossem menores em relação ao grupo ciclosporina. Os resultados econômicos apresentados podem ser úteis no processo de regulação de preços desses medicamentos.

O estudo adotou os valores gastos com saúde como *proxy* para custos, coerente com outros estudos, onde as funções de custo e produção são definidos como gastos executados pelo financiador ou consumidor (Ormer et al., 2003). O valor pago pelo Ministério da Saúde em sistemas ambulatoriais e hospitalares geralmente não reflete o valor real de mercado dos medicamentos adquiridos e procedimentos realizados pelos diversos hospitais e ambulatórios. No entanto, esse potencial diferença ocorre igualmente entre os grupos avaliados, porque a regra de financiamento é a mesma para ambos. Como a escolha do regime de tratamento não é aleatória, procuramos minimizar as diferenças entre os grupos por meio da análise pareada, que utilizou variáveis importantes para tornar os grupos mais homogêneos. Não obstante, estava além do escopo deste estudo examinar as razões pelas quais os médicos recomendaram um regime imunossupressor específico.

O estudo apresenta limitações relacionadas ao seu desenho e às fontes de informação. Os dados administrativos coletados retrospectivamente que possibilitaram avaliar os resultados dos tratamentos e os custos envolvidos com o transplante podem apresentar informações incompletas ou potencialmente inconsistentes, inerentes à natureza do estudo. Além disso, informações clínicas que potencialmente afetam a sobrevida do enxerto, como taxas de rejeição aguda, compatibilidade imunológica, tempos de isquemia e função do enxerto no primeiro ano após o transplante, não estavam disponíveis em nosso banco de dados.

Apesar das limitações, acreditamos que o longo período de acompanhamento, a representatividade da amostra (que incluiu praticamente toda a população do país que realizou transplante renal no período) e o uso de imunossupressores por meio do SUS reflete o cenário de mundo real no Brasil. Conseqüentemente, é razoável supor que nossas descobertas sejam robustas, fornecendo ferramenta útil para orientar os tomadores de decisões em saúde, principalmente para fins regulatórios.

Conclusão

Este estudo retrospectivo de âmbito nacional, com dados de mundo real e longo período de acompanhamento, revelou que o regime ciclosporina mais azatioprina foi mais custo-efetivo, sendo dominante ou *cost saving* (menor custo e maior efetividade) comparado com os regimes tacrolimus mais micofenolato e tacrolimus mais azatioprina em todas as análises realizadas. Quando comparado com o regime ciclosporina mais micofenolato, ciclosporina mais azatioprina foi mais custo-efetivo na análise sem desconto. Esses resultados podem ser úteis para orientar os atores interessados na oferta e na regulação de preços desses medicamentos.

Referências

ACURCIO, Francisco. Medicamentos: Políticas, Assistência Farmacêutica, Farmacoepidemiologia e Farmacoeconomia. Belo Horizonte: Coopmed, 2013, 320 p.

ACURCIO, Francisco de Assis et al. Análise de custo-efetividade dos imunossupressores utilizados no tratamento de manutenção do transplante renal em pacientes adultos no Brasil. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 29, supl. 1, p. s92-s109, 2013. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-

311X2013001300009&Ing=en&nrm=iso>. access on 04 Apr. 2020. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00006913>.

Álvares J, Cesar CC, Acurcio FA, et al. Quality of life of patients in renal replacement therapy in Brazil: comparison of treatment modalities. *Qual Life Res.* 2012;21(6):983–991.

ÁLVAREZ, Javier Soto. Evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias: principios, métodos, y aplicaciones em política sanitaria. Madrid: Springer SBM, 2012.

Ahuja, M.; Cohen, E.P.; Dayer, A.M.; Kampalath, B.; Chang, C.C.; A Bresnahan, B.; Hariharan, S. Polyoma virus infection after renal transplantation. Use of immunostaining as a guide to diagnosis. *Transplantation* 2001, 71, 896–899.

Brennan, D.C.; Agha, I.; Bohl, D.L.; Schnitzler, M.A.; Hardinger, K.L.; Lockwood, M.B.; Torrence, S.; Schuessler, R.; Roby, T.; Gaudreault-Keener, M.; et al. Incidence of BK with Tacrolimus Versus Cyclosporine and Impact of Preemptive Immunosuppression Reduction. *Am. J. Transplant.* 2005, 5, 582– 594.

BRASIL. Ministério da Saúde. Oficina de limiares de custo-efetividade - Propostas para o Sistema Único de Saúde. Oficina, realizada em 03 de março de 2020, Brasília, DF.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 145p. : il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

BRASIL. Portaria SAS/MS nº 712, de 13 de agosto de 2014 da Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde. Aprova a Diretrizes Clínicas e Protocolos Terapêuticos de Medicamentos Excepcionais e de Alto Custo no SUS. Transplantes Renais [Internet]. In: Saúde Md, Ed. Diário Oficial da União, República Federativa do Brasil Imprensa Nacional Brasília—DF Nº155 -DOU 14/08/2014-seção 01. Available online: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Imunossupressao_no_Transplante_Renal.pdf. accessed on Mar 11, 2020)

Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p.: il. ISBN 978-85-334-2182-0

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Regulação, Avaliação e Controle. Coordenação Geral de Sistemas de Informação. SIA - Sistema de Informação Ambulatorial do SUS: Manual de Operação do Sistema. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Regulação, Avaliação e Controle. Coordenação Geral de Sistemas de Informação. SIH - Sistema de Informação Hospitalar do SUS: Manual de Operacional do Sistema. Brasília: Ministério da Saúde, 2017

Bunnapradist, S.; Daswani, A.; Takemoto, S.K. Graft survival following living-donor renal transplantation: A comparison of tacrolimus and cyclosporine microemulsion with mycophenolate mofetil and steroids. *Transplantation* 2003, 76, 10–15.

CARIAS, C. M. et al. Medicamentos de dispensação excepcional: histórico e gastos do Ministério da Saúde do Brasil. *Revista de Saúde Pública*, v. 45, n. 2, p.233-240. 2011

Chama Borges Luz T, Garcia Serpa Osorio-de-Castro C, Magarinos-Torres R, Wettermark B (2017) Trends in medicines procurement by the Brazilian federal government from 2006 to 2013. *PLoS ONE* 12(4): e0174616. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174616>

Cherchiglia, M.L.; Andrade, E.I.G.; Júnior, W.M.; De Paula, B.D.; De Queiroz, O.V.; Junior, A.A.G.; Machado, C.J.; Acurcio, F.D.A. A construção da base de dados nacional em Terapia Renal Substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: Aplicação do método de linkage determinístico-probabilístico. *Rev. Bras. Estud. Popul.* 2007, 24, 163–167.

DRUMMOND, M.F. et al. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 2nd Edition. Oxford: Oxford University Press, 1997

Garcia GG, Harden P, Chapman J. The global role of kidney transplantation. *Current opinion in organ transplantation*. 2012;17(4):362-7.

Goldfarb-Rumyantzev, A.S.; Smith, L.; Shihab, F.S.; Baird, B.C.; Habib, A.N.; Lin, S.-J.; Barenbaum, L.L. Role of Maintenance Immunosuppressive Regimen in Kidney Transplant Outcome. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006, 1, 563–574.

Gomes, R.M.; Junior, A.A.G.; Lemos, L.; Costa, J.D.O.; Almeida, A.M.; Alvares-Teodoro, J.; Filho, C.S.; Cherchiglia, M.L.; Andrade, E.I.G.; Godman, B.; et al. Ten-year kidney transplant survival of cyclosporine- or tacrolimus-treated patients in Brazil. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2016, 9, 991–999

Guerra, A.A.; Cesar, C.C.; Cherchiglia, M.L.; Andrade, E.L.G.; De Queiroz, O.V.; Silva, G.D.; Acurcio, F.D.A. Cyclosporine Versus Tacrolimus in Immunosuppressive Maintenance Regimens in Renal Transplants in Brazil: Survival Analysis from 2000 to 2004. *Ann. Pharmacother.* 2010, 44, 192–199.

Guerra Junior, A.A.; Pereira, R.G.; Gurgel, E.I.; Cherchiglia, M.; Dias, L.V.; Ávila, J.; Santos, N.; Reis, A.; Acurcio, F.A.; Junior, W.M. Building the National Database of Health Centred on the Individual: Administrative and Epidemiological Record Linkage—Brazil, 2000–2015. *Int. J. Popul. Data Sci.* 2018, 3, doi:10.23889/ijpds.v3i1.446.

Hahn, D.; Hodson, E.M.; A Hamiwka, L.; Lee, V.W.; Chapman, J.R.; Craig, J.C.; Webster, A.C. Target of rapamycin inhibitors (TOR-I; sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019, 12, doi:10.1002/14651858.CD004290.pub3.

Hutton J. The economics of immunosuppression in renal transplantation: a review of recent literature. *Transplant Proc* 1999;

KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation* 2009; 9(Suppl 3): S1–S157.

Lemos LLP; Guerra Jr AA; Santos M. The Assessment for Disinvestment of Intramuscular Interferon Beta for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Brazil. *Pharmacoeconomics* 2017. DOI 10.1007/s40273-017-0579-0

MEDINA-PESTANA JO, VAZ MLS, PARK SI, GARCIA VD, ABBUD-FILHO M, CAMPOS HH. Organ transplantation in Brazil in the year 2002. *Transplantation Proceedings* 2004; 36:799-801

Mengel, M.; Marwedel, M.; Radermacher, J.; Eden, G.; Schwarz, A.; Haller, H.; Kreipe, H. Incidence of polyomavirus-nephropathy in renal allografts: Influence of modern immunosuppressive drugs. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003, 18, 1190–1196.

- Opelz, G.; Döhler, B. Influence of Immunosuppressive Regimen on Graft Survival and Secondary Outcomes after Kidney Transplantation. *Transplantation* 2009, 87, 795–802.
- Orme ME, Jurewicz WA, Kumar N, McKechnie TC. The cost effectiveness of tacrolimus versus microemulsified cyclosporine: a 10-year model of renal transplantation outcomes. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(17):1263-76. DOI:10.2165/00019053-200321170-00003
- Pascual, J.; Berger, S.P.; Witzke, O.; Tedesco, H.; Mulgaonkar, S.; Qazi, Y.; Chadban, S.; Oppenheimer, F.; Sommerer, C.; Oberbauer, R.; et al. Everolimus with Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in Renal Transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2018, 29, 1979–1991.
- Remuzzi, G.; Lesti, M.; Gotti, E.; Ganeva, M.; Dimitrov, B.D.; Ene-Iordache, B.; Gherardi, G.; Donati, D.; Salvadori, M.; Sandrini, S.; et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of acute rejection in renal transplantation (MYSS): A randomised trial. *Lancet* 2004, 364, 503–512.
- Remuzzi, G.; Cravedi, P.; Costantini, M.; Lesti, M.; Ganeva, M.; Gherardi, G.; Ene-Iordache, B.; Gotti, E.; Donati, D.; Salvadori, M.; et al. Mycophenolate Mofetil versus Azathioprine for Prevention of Chronic Allograft Dysfunction in Renal Transplantation: The MYSS Follow-Up Randomized, Controlled Clinical Trial. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007, 18, 1973–1985, doi:10.1681/ASN.2006101153.
- Silva EN, Galvão TF, Pereira MG, Silva MT. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. *Rev Panam Salud Publica*. 2014;35(3):219–2
- Silva EN, Silva MT, Pereira MG. Health economic evaluation studies: definition and applicability to health systems and services. *Epidemiol. Serv. Saude, Brasília*, 25(2):437-439, abr-jun 2016
- Snowsil TM, Moore J, Mota REM. Immunosuppressive agents in adult kidney transplantation in the National Health Service: a model-based economic evaluation. *Nephrol Dial Transplant* (2017) 32: 1251–1259 doi: 10.1093/ndt/gfx074
- Sociedade Brasileira de Nefrologia. Censo 2019. Disponível em: <<http://www.sbn.org.br/censos>>
- Wagner, M.; Earley, A.K.; Webster, A.C.; Schmid, C.H.; Balk, E.M.; Uhlig, K. Mycophenolic acid versus azathioprine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015, doi:10.1002/14651858.CD007746.pub2
- Webster, A.C.; Lee, V.W.; Chapman, J.R.; Craig, J. Target of Rapamycin Inhibitors (Sirolimus and Everolimus) for Primary Immunosuppression of Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Transplantation* 2006, 81, 1234–1248
It 31: 1328-32
- World Bank, International Comparison Program database. 2019. <http://data.worldbank.org/indicator/PA.NUS.PPP?end=2016&locations=BR&start=2000>. Accessed 15 Jul 2019.
- Vacher-Coponat, H.; Moal, V.; Indreies, M.; Purgus, R.; Loundou, A.; Burtey, S.; Brunet, P.; Moussi-Frances, J.; Daniel, L.; Dussol, B.; et al. A Randomized Trial with Steroids and Antithymocyte Globulins Comparing Cyclosporine/Azathioprine Versus Tacrolimus/Mycophenolate Mofetil (CATM2) in Renal Transplantation. *Transplantation* 2012, 93, 437–443.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doença renal é um problema de saúde pública global e o transplante renal é considerado a principal alternativa para pacientes com doença renal em fase avançada, o que faz com que a sua importância no cenário mundial seja crescente. No Brasil, o SUS é universal e tem sido majoritariamente responsável pela realização e manutenção do transplante renal. Para isso o sistema, mesmo com as dificuldades crônicas de financiamento vivenciadas, realiza as cirurgias e fornece o acompanhamento que o paciente necessitará por toda a vida. Entre outros procedimentos fornecidos, estão os medicamentos imunossupressores, assim como as diálises e hospitalizações necessárias. O programa nacional de transplante de órgãos é considerado um dos maiores programas públicos de transplantes do mundo e o número de transplantes renais, assim como as taxas de sobrevida, têm aumentado progressivamente.

Este estudo teve como objetivo principal, avaliar a efetividade e custo-efetividade dos regimes imunossupressores utilizados na manutenção dos transplantes renais realizados no Brasil no período de 2000 a 2014. Para isso, foi conduzido um pareamento determinístico-probabilístico dos bancos de dados administrativos do SUS e extraída uma coorte de pacientes transplantados renais no SUS. Em seguida foi realizada análise pareada entre os grupos de pacientes que utilizaram regimes que continham ciclosporina ou tacrolimus. A análise geral do estudo (artigo 1) revelou aumento no número de transplantes renais realizados ao longo dos anos de implementação do SUS, acompanhado de mudanças no perfil de doadores e de utilização de medicamentos imunossupressores.

A mediana de sobrevida do enxerto renal no país (artigo 1) nesse período foi alcançada em 12 anos, o que demonstra o aprimoramento do sistema com resultados comparáveis aos resultados obtidos em países desenvolvidos. A taxa de sobrevida foi maior entre pacientes que receberam rim de doador vivo quando comparado aos pacientes que receberam o órgão de doadores falecidos, Além do tipo de doador, características clínicas, demográficas e o tipo de regime terapêutico influenciaram na sobrevida do enxerto, sendo que melhores resultados foram obtidos em pacientes que utilizaram regimes contendo azatioprina.

Durante o período do estudo, foi possível observar uma inversão no tipo de doador, de vivo para falecido, com aumento expressivo no número de transplante com doadores falecidos no período mais recente, refletindo uma maior conscientização das pessoas e as campanhas de doação de órgãos (ABTO, 2019 MEDINA et al, 2011).

Sabemos que diversos são os fatores que se constituem como fatores de risco para o transplante renal, e, portanto, influenciam na sobrevida do enxerto renal. Muitos deles não estavam disponíveis na coorte em estudo. Dos fatores avaliados, coerente com a literatura, ano adicional de idade, paciente que se declararam de cor preta, a presença de diabetes mellitus e hipertensão arterial/ doenças cardiovasculares, bem como, pacientes que ficaram maior tempo em diálise anterior ao transplante e que realizaram o transplante em períodos anteriores, estiveram associadas a um maior risco de perda do enxerto, comprometendo, conseqüentemente, a sobrevida do enxerto.

O regime terapêutico de manutenção mais frequente no Brasil, no período de seguimento, foi o tacrolimus associado ao micofenolato, sendo possível observar o expressivo aumento do uso deste regime e a diminuição do uso do regime com ciclosporina mais azatioprina. Sabemos que o tacrolimus normalmente substituiu a ciclosporina e o micofenolato substituiu a azatioprina nos atuais regimes imunossupressores. No entanto, esses dois imunossupressores são atualmente mais caros no Brasil e sua efetividade tem sido objeto de debates em andamento, os quais foram aprimorados por nossos achados.

As diretrizes terapêuticas e protocolos clínicos do Brasil, recomendam o regime de imunossupressão tríplice com prednisona, azatioprina e ciclosporina ou tacrolimus. Alternativamente o regime contendo micofenolato, ficando o uso deste reservado para as situações clínicas específicas (Brasil, 2014). Ainda de acordo com a Diretriz, a azatioprina deveria ser mantida como um dos imunossupressores preferenciais. No entanto, foi possível observar que o micofenolato foi majoritariamente utilizado pela população do estudo.

No artigo 2 desta tese, o modelo final construído, após análise pareada (1:1) demonstrou um risco 2,17 vezes maior de perda de enxerto entre os pacientes que utilizaram o regime tacrolimus mais micofenolato quando comparados com pacientes

que usaram o regime ciclosporina mais azatioprina. Ficamos surpresos com esses achados, que são comparáveis com os achados de Vacher-Coponat *et al.* (2012) que também descobriram que a combinação de tacrolimus e micofenolato não é mais eficiente do que uma combinação de ciclosporina e azatioprina, uma vez que tanto o tacrolimus quanto o micofenolato são considerados imunossupressores mais potentes e amplamente mais utilizados tanto no Brasil como no mundo. Cabe destacar que uma questão importante a se considerar ao recomendar e prescrever imunossupressores inclui o fato de 30 a 60% dos receptores desenvolverem viremia por BK, com até 70% de chance de perder o rim transplantado por infecção (AHUJA *et al.*, 2001; MENGEL *et al.*, 2003). Racionalmente, pode-se supor que quanto mais forte o regime imunossupressor, maior a possibilidade de desenvolver viremia por BK. Em consonância com isso, um estudo avaliou o efeito de uso de CNI com micofenolato ou azatioprina na incidência de infecções pelo vírus BK em pacientes transplantados renais e descobriram que a incidência de viremia por BK era igual nos pacientes que receberam um regime de tacrolimus mais micofenolato ou ciclosporina mais azatioprina (BERNNAN *et al.* 2005). Consequentemente, é difícil dizer se atualmente uma combinação de tacrolimus e micofenolato apresenta imunossupressão mais forte que ciclosporina mais azatioprina.

Comparando regimes de ciclosporina mais azatioprina com os demais regimes (ciclosporina+micofenolato, tacrolimus+micofenolato e tacrolimus+azatioprina) avaliados, nosso modelo, ajustado por diabetes mellitus e cor da pele do paciente, mostrou superioridade para ciclosporina mais azatioprina versus tacrolimus mais micofenolato, sem diferenças estatisticamente significantes entre o regime ciclosporina mais azatioprina e os outros regimes avaliados (artigo 2). Consideramos o ajuste por diabetes importante, pois nossos achados assim como estudos anteriores demonstraram que pacientes com diabetes obtêm resultados piores após transplante. Além disso, o diabetes geralmente está relacionado a outros fatores cardiovasculares associados a um pior prognóstico.

Além do aspecto clínico, há de se pensar no gasto que a utilização desses medicamentos em detrimento à ciclosporina mais azatioprina, imprime aos cofres públicos. Estudo revelou que o custo mensal de tratamento com tacrolimus foi cerca de três vezes maior que o tratamento com ciclosporina (GUERRA JR *et al.*, 2011) e

o custo do micofenolato em relação à azatioprina segue a mesma tendência (CMED, 2019). Em nossa análise econômica (artigo 3) a avaliação de custo efetividade revelou que o regime ciclosporina mais azatioprina foi mais eficiente (custo-efetivo), comparado com os regimes tacrolimus mais micofenolato e tacrolimus mais azatioprina em todas as análises realizadas. Quando comparado com o regime ciclosporina mais micofenolato, foi mais eficiente (custo-efetivo) na análise sem desconto e na análise com desconto apresentou dominância econômica, uma vez que ciclosporina mais micofenolato foi ligeiramente mais efetivo. De acordo com nossos achados, o regime mais utilizado no sistema (tacrolimus mais micofenolato), apresenta menor efetividade em termos de sobrevida do enxerto e maior custo.

Cabe ressaltar que os pacientes tratados com regimes a base de tacrolimus apresentaram maiores despesas nas categorias: medicamento em estudo, hospitalizações, monitoramento e exames clínicos, diálises, além de outros agentes imunossupressores. Maiores despesas com o medicamento em estudo, já eram esperadas (GUERRA JR et al, 2011). No entanto, encontrar maiores despesas com internações hospitalares, monitoramento e exames clínicos e uso de outros agentes imunossupressores relacionadas a estes regimes surpreendeu. Considerando que regimes com tacrolimus teriam efeito imunossupressor mais acentuado, esperávamos que os gastos nestas categorias, principalmente em hospitalizações, fossem menores em relação ao grupo ciclosporina.

Desta forma, a disseminação do uso tanto do tacrolimus quanto do micofenolato, mostrada no presente estudo, revela-se ainda mais preocupante considerando o impacto financeiro para o SUS. Ressalta-se que estava além do âmbito deste estudo pesquisar as razões pelas quais os prescritores possam ter ou não recomendado um regime específico. Contudo os resultados encontrados nesta avaliação sugerem que o uso das diretrizes contidas nos protocolos clínicos pode levar a maior efetividade e eficiência às ações desenvolvidas no cuidado aos transplantados renais e que a atualização das diretrizes poderia levar em consideração as reavaliações das tecnologias considerando os dados do mundo real.

As descobertas deste estudo não devem ser generalizadas de forma irrestrita para outras situações. No entanto, nossos achados refletem resultados de mais de 40 mil

pacientes que foram submetidos ao transplante renal no Brasil. E que após análise pareada em 1:1 entre pacientes com regimes terapêuticos com ciclosporina versus tacrolimus, o regime ciclosporina mais azatioprina mostrou-se mais eficiente (mais efetivo e mais econômico) frente às demais alternativas.

O fato de os dados utilizados para o desenvolvimento desta tese provir de grandes bases de dados administrativas imprime algumas limitações ao estudo. As informações dos registros administrativos podem estar incompletas ou em alguns casos potencialmente inconsistentes, inerentes à característica retrospectiva do estudo. Fatores clínicos que podem influenciar na sobrevida pacientes dos transplantados renais, como por exemplo, a taxa de rejeição aguda, a compatibilidade imunológica, e a função do enxerto no primeiro ano após o transplante, não foram analisadas. Além disso, os valores tabulados foram retirados diretamente do banco de dados de compras públicas e representam uma estimativa dos custos reais.

Apesar das limitações do desenho do estudo e dos dados disponíveis, incluindo características clínicas, acreditamos que esses achados possam fornecer orientações aos formuladores de políticas e prescritores na prática clínica, ajudando-os a escolher entre várias combinações possíveis como tratamento de primeira linha. Os resultados econômicos podem ser úteis para orientar os atores quanto à oferta e regulação de preços desses medicamentos, fornecendo subsídios aos gestores para negociação de preços e reorganização do fornecimento dos medicamentos. Acreditamos que estudos do mundo real como esses se tornarão cada vez mais importantes no futuro para ajudar a orientar a tomada de decisões. Entretanto, sugerimos também que novos estudos prospectivos sejam conduzidos para aumentar nossos achados e o debate geral sobre os méritos relativos dos vários imunossupressores.

Os resultados dos estudos compreendidos nesta tese, em acordo com a diretriz de avaliação de desempenho de tecnologias (BRASIL, 2017), visa ser útil para subsidiar o processo de tomada de decisões sobre os regimes terapêuticos que representem melhor alternativa para os pacientes e para o sistema de saúde, contribuindo para aumentar a eficiência e racionalizar os gastos do SUS.

8 CONCLUSÕES

Este estudo retrospectivo, no mundo real, em âmbito nacional, utilizando banco de dados administrativos do SUS, incluiu mais de 40 mil indivíduos com um longo período de acompanhamento. A mediana de sobrevida do enxerto renal no país nesse período foi alcançada em 12 anos. A taxa de sobrevida do enxerto renal foi de 91,2%, 77,0%, 57,5% e 42,1% para um, cinco, dez e 15 anos respectivamente. Fatores clínicos e demográficos influenciaram na sobrevida do enxerto. A avaliação de efetividade após análise pareada demonstrou maior risco de perda do enxerto em pacientes que usaram o regime tacrolimus mais micofenolato em comparação aos tratados com ciclosporina mais azatioprina. A avaliação de custo-efetividade apontou que ciclosporina mais azatioprina foi mais eficiente (custo-efetivo) comparado com os demais regimes avaliados.

REFERÊNCIAS

ACURCIO FA, BRANDÃO CMR, GUERRA JÚNIOR AA, et al. Perfil demográfico e epidemiológico dos usuários de medicamentos de alto custo no Sistema Único de Saúde; Perfil demográfico y epidemiológico de los usuarios de medicamentos de costo elevado en el Sistema Único de Salud. *Rev Bras Estud Popul.* 2009;26(2):263–282.

AHUJA, M.; COHEN, E.P.; DAYER, A.M.; KAMPALATH, B.; CHANG, C.C.; A BRESNAHAN, B.; HARIHARAN, S. Polyoma virus infection after renal transplantation. Use of immunostaining as a guide to diagnosis. *Transplantation* 2001, 71, 896–899.

ÁLVARES J, CESAR CC, ACURCIO FA, et al. Quality of life of patients in renal replacement therapy in Brazil: comparison of treatment modalities. *Qual Life Res.* 2012;21(6):983–991

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS-ABTO. **Registro Brasileiro de Transplantes Estatística de Transplantes:** Censo 2016. Disponível em:<http://www.abto.org.br>. Acesso em agosto de 2017

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS (ABTO). Registro Brasileiro de Transplante.2019. Disponível em:<http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2019/RBT-2019-leitura.pdf>. Acesso em 05 de maio de 2020

BASTOS MG, BREGMAN R, KIRSTAJN GM. Doença renal crônica: freqüente e grave, mas também prevenível e tratável. *RAMB.* 2010; 56(2): 248-253 < <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v56n2/a28v56n2.pdf>>

BASTOS MARCUS G., CASTRO Wander Barros, ABRITA Rodrigo Reis, et al . Doença Renal Crônica: Problemas e Soluções. *J. Bras. Nefrol.* 2004;26(4):202-21

BRENNAN, D.C.; AGHA, I.; BOHL, D.L.; SCHNITZLER, M.A.; HARDINGER, K.L.; LOCKWOOD, M.B.; TORRENCE, S.; SCHUESSLER, R.; ROBY, T.; GAUDREAUULT-KEENER, M.; et al. Incidence of BK with Tacrolimus Versus Cyclosporine and Impact of Preemptive Immunosuppression Reduction. *Am. J. Transplant.* 2005, 5, 582–594.

BRASIL. **Lei no 8.080 (Lei Orgânica da Saúde)**, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização dos serviços correspondentes, e dá outras providências. *Diário Oficial da União, Brasília*, 20 set. 1990.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 2.043, de 11 de outubro de 1996. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, nº199 de 14 out 1996.

BRASIL. **Constituição Federal de 1988.** *Diário Oficial da União - Anexos, Brasília*, Out. 1988.

BRASIL. PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA.. Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil.** Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos Brasília.1997.

BRASIL. Portaria no 3.916 de 30 de outubro de 1998 do Ministério da Saúde. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. **Diário Oficial da União**, Brasília, out. 1998.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 409, de 5 de agosto de 1999. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, nº150-E de 06 ago1999.

BRASIL. Portaria no 221 de 01 de abril de 2002 da Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde. **Aprova a Diretrizes Clínicas e Protocolos Terapêuticos de Medicamentos Excepcionais e de Alto Custo no SUS.** *Diário Oficial da União, Brasília*, abr. 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria no 204 de 9 de janeiro de 2007. **Regulamenta o financiamento e a transferência dos recursos federais para as ações e os serviços de saúde, na forma de blocos de financiamento, com o respectivo monitoramento e controle.** *Diário Oficial da União, Brasília*, jan. 2007.

BRASIL. SISTEMA NACIONAL DE TRANSPLANTE. SNT. **Regulamento Técnico do Sistema Nacional De Transplantes.** 2009. Capítulo I da estrutura e funcionamento do sistema nacional de transplantes

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria no 2.981 de 26 de novembro de 2009. Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, no 229 de 1 dez. 2009^a.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 3.439 de 11 de novembro de 2010. Altera os arts. 3º, 15, 16 e 63 e os Anexos I, II, III, IV e V à Portaria nº 2.981/GM/MS, de 26 de novembro de 2009, republicada em 1º de dezembro de 2009. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 17 nov 2010. Seção 1, p. 31

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Regulação, Avaliação e Controle. Coordenação Geral de Sistemas de Informação – 2009º BPA – Boletim de Produção Ambulatorial: Manual de Operação do Sistema 25 p. Disponível em: <ftp://arpoador.datasus.gov.br/siasus/Documentos/BPA/Manual_Operacional_BPA.pdf>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Regulação, Avaliação e Controle. Coordenação Geral de Sistemas de Informação – 2009º APAC – Autorização de Procedimento Ambulatorial: Manual de Operação do Sistema 23 p. Disponível em: <ftp://arpoador.datasus.gov.br/siasus/Documentos/APAC/Manual_Operacional_APAC_v_1_1.pdf>..

BRASIL. Ministério da Saúde. Da excepcionalidade às linhas de cuidado: o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. **Série B. Textos Básicos de Saúde**. 262 p. 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília - DF 2010. Disponível em: http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_v1.pdf. Acesso em: 05 de junho de 2020

BRASIL. Portaria nº 666, de 17 de julho de 2012 da Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde. Aprova a Diretrizes Clínicas e Protocolos Terapêuticos de Medicamentos Excepcionais e de Alto Custo no SUS. **Diário Oficial da União**, Brasília, abr.2012

BRASIL. Portaria no 712 de 13 de agosto de 2014 da Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde. **Aprova a Diretrizes Clínicas e Protocolos Terapêuticos de Medicamentos Excepcionais e de Alto Custo no SUS**. Diário Oficial da União, Brasília, abr. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica** / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014^b. 132 p. : il. ISBN 978-85-334-2182-0

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Regulação, Avaliação e Controle. Coordenação Geral de Sistemas de Informação – 2016 SIA – Sistema de Informação Ambulatorial do SUS: Manual de Operação do Sistema 43 p. Disponível em: <ftp://arpoador.datasus.gov.br/siasus/Documentos/sia/Manual_Operacional_SIA_v2.pdf>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Regulação, Avaliação e Controle. Coordenação Geral de Sistemas de Informação – 2017ª SIH – Sistema de Informação Hospitalar do SUS: Manual Técnico Operacional do Sistema 103 p. Disponível em: <ftp://ftp2.datasus.gov.br/public/sistemas/dsweb/SIHD/Manuais/MANUAL_SIH_janeiro_2017.pdf>. Acesso em: 21 de maio, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. **Diretrizes metodológicas : avaliação de desempenho de tecnologias em saúde** [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2017. 45 p. : il. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Diretrizes/DIRETRIZ_AdTS_final_ISBN.pdf Acesso em 30 de junho de 2020

CARIAS, C. M. et al. Medicamentos de dispensação excepcional: histórico e gastos do Ministério da Saúde do Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 45, n. 2, p.233-240. 2011

CÂMARA DE REGULAÇÃO DO MERCADO DE MEDICAMENTOS (CMED). Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos/compras-publicas>. Acesso em 03 de maio de 2020

CHAPMAN JR. Progress in Transplantation: Will It Be Achieved in Big Steps or by Marginal Gains? *Am J Kidney Dis* 2017;69:287-95

CHEN PD, TSAI MK, LEE CY, et al. Gender differences in renal transplant graft survival. *J Formos Med Assoc.* 2013;112(12):783–788.

CHERCHIGLIA ML, GUERRA JÚNIOR AA, ANDRADE EIG, 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.* 2007;24(1):163

CONSELHO NACIONAL DE SECRETARIOS DE SAUDE (CONASS) SUS, 2018: um desafio para o próximo presidente do Brasil. Disponível em: <http://www.conass.org.br/sus-um-desafio-para-o-proximo-presidente-do-brasil/>. Acesso em 03 de junho de 2020

CREWS, DEIDRA C.; BELLO, AMINU K.; SAADI, GAMAL. Editorial do Dia Mundial do Rim 2019 - impacto, acesso e disparidades na doença renal. *J. Bras. Nefrol.*, São Paulo, v. 41, n. 1, p. 1-9, Mar. 2019. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002019000100001&lng=en&nrm=iso>. access on 18 July 2020. Epub Feb 28, 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2018-0224>.

DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SUS – DATASUS. Disponível em: <http://datasus.saude.gov.br>. Acesso em 05 de maio de 2020.

FABIOLA SULPINO VIEIRA. Evolução do gasto com medicamentos do sistema único de saúde no período de 2010 a 2016. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada – ipea 2018. ISSN 1415-4765. Disponível em: http://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/8250/1/TD_2356.pdf. Acesso em 07/09/2020

FALEIROS DR, ACURCIO FA, ÁLVARES J, et al. Financiamento da assistência farmacêutica na gestão municipal do Sistema Único de Saúde. *Rev Saude Publica.* 2017;51 Supl 2:14s.

GARCIA SC; LOPES LS; SCHOTT KS et al., Ciclosporina A e tacrolimus: uma revisão. *J Bras Patol Med Lab* • v. 40 • n. 6 • p. 393-401 • dezembro 2004

GENTIL MA et al. Regional Survey of Patient Survival After Cadaver Renal Transplant. *Transplantation Proceedings*, 2009; 41, 2089-2091.

GENTIL MA, CANTARELL AC, RONCERO FMG, FRANCO JEM, LÓPEZ MMM. Impact of the new drugs in the cost of maintenance immunosuppression of renal transplantation. Is it justified?. *Nephrol Dial Transplant* 2004, 19 (supp3):iii77-iii82

GLOBAL OBSERVATORY ON DONATION AND TRANSPLANTATION (GODT). World Health Organization (WHO) and Organización Nacional de Trasplantes (ONT) collaboration. 2020. Available at URL: <http://www.transplant-observatory.org/>. Acesso em 24/08/2020

GOMES RM, GUERRA JÚNIOR AA, LEMOS LPL, et al. Ten-year kidney transplant survival of cyclosporine- or tacrolimus-treated patients in Brazil: Expert Review of Clinical Pharmacology. 2016 9:7, 991-999

GONDOS A, DOHLER B, BRENNER H, OPELZ G Kidney Graft Survival in Europe and the United States: Strikingly Different Long-Term Outcomes. *Transplantation* 2013;95: 267Y274

GUERRA JR, AUGUSTO AFONSO. CESAR, CIBELE COMINI. CHERCHIGLIA, MARIÂNGELA LEAL et al. Cyclosporine Versus Tacrolimus in Immunosuppressive Maintenance Regimens in Renal Transplants in Brazil: Survival Analysis from 2000 to 2004. *The Annals of Pharmacotherapy* 2010 January, Volume 44 .

GUERRA JUNIOR, A.A.; PEREIRA, R.G.; GURGEL, E.I.; CHERCHIGLIA, M.; DIAS, L.V.; ÁVILA, J.; SANTOS, N.; REIS, A.; ACURCIO, F.A.; JUNIOR, W.M. Building the National Database of Health Centred on the Individual: Administrative and Epidemiological Record Linkage—Brazil, 2000–2015. *Int. J. Popul. Data Sci.* **2018**, 3, doi:10.23889/ijpds.v3i1.446.

GUERRA-JÚNIOR AA, PIRES DE LEMOS LL, GODMAN B, BENNIE M, OSORIO-DE-CASTRO CGS, ALVARES J, et al. Health technology performance assessment: real-world evidence for public healthcare sustainability. *Int J Technol Assess Health Care.* 2017 Jan;33(2):279–87.

HARADA KM, MANDIA-SAMPAIO EL, DE SANDES-FREITAS TV, et al. Risk factors associated with graft loss and patient survival after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2009; 41 (9): 3667.

HARIHARAN S, JOHNSON CP, BRESNAHAN BA, TARANTO SE, MCINTOSH MJ, STABLEIN D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. **N Engl J Med** 2000; 342 (9): 605.

HARRISON, T. R.; FAUCI, ANTHONY S. **Medicina Interna**. 15 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2002

Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765. Published 2016 Jul 6. doi:10.1371/journal.pone.0158765

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Estatísticas populacionais. Disponível em: www.ibge.gov.br/. Acesso em: 05 de maio de 2020

INTERNATIONAL REGISTRY IN ORGAN DONATION AND TRANSPLANTATION-IRODaT. 2020. Disponível em: www.irodat.org. Acesso em: 20 de maio de 2020

JAMIL R. AZZI, MOHAMED H. SAYEGH,, AND SAMIR G. MALLAT. Calcineurin Inhibitors: 40 Years Later, Can't Live Without . . . **J Immunol** 2013; 191:5785-5791

JOHNSON, H. J.; SCHONDER, K. S. In: DIPIRO, J. T.; et al. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. McGraw-Hill, 2016. Cap. 89, pp3935-3991.

KOSTAKIS ID, MORIS DN, BARLAS A, et al. Impact of donor and recipient age difference on long-term allograft survival after living donor renal transplantation: analysis of 478 cases. *Clin Transplant*. 2013;27(6):838–843.

KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation* 2009; 9(Suppl 3): S1–S157.

LEMOS LLP, GUERRA JÚNIOR AA, SANTOS M, MAGLIANO C, DINIZ I, SOUZA K, ET AL. The Assessment for Disinvestment of Intramuscular Interferon Beta for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Brazil. *Pharmacoeconomics*. 2018 Feb;36(2):161–73.

LIU JY, YOU RX, GUO M, et al. Tacrolimus Versus Cyclosporine as Primary Immunosuppressant After Renal Transplantation: A Meta-Analysis and Economics Evaluation. **Am J Ther** 2014

LUGON JR. End-stage renal disease and chronic kidney disease in Brazil. **Ethnicity & Disease**. 2009; 19:1-7

LUZ CHAMA TB; GARCIA SOCC; MAGARINOS-TORRES R, et al., Trends in medicines procurement by the Brazilian federal government from 2006 to 2013. **PLoS ONE**. 2017. 12(4): e0174616. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174616>

MARINHO, ANA WANDA GUERRA BARRETO et al . Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. **Cad. saúde colet.**, Rio de Janeiro , v. 25, n. 3, p. 379-388, July 2017 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-462X2017000300379&lng=en&nrm=iso>. access on 18 July 2020. Epub Oct 09, 2017. <http://dx.doi.org/10.1590/1414-462x201700030134>.

MENGEL, M.; MARWEDEL, M.; RADERMACHER, J.; EDEN, G.; SCHWARZ, A.; HALLER, H.; KREIPE, H. Incidence of polyomavirus-nephropathy in renal allografts: Influence of modern immunosuppressive drugs. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2003, 18, 1190–1196.

MEDINA-PESTANA JO, VAZ MLS, PARK SI, GARCIA VD, ABBUD-FILHO M, CAMPOS HH. Organ transplantation in Brazil in the year 2002. **Transplantation Proceedings** 2004; 36:799-801.

MEDINA-PESTANA JO, GALANTE NZ, TEDESCO-SILVA H, ET AL. Kidney transplantation in Brazil and its geographic disparity. **J Bras Nefrol** 2011; 33 (4): 472

MEDINA-PESTANA JO. Clinical outcomes of 11,436 kidney transplants performed in a single center - Hospital do Rim J Bras Nefrol 2017;39(3):287-295

MINAS GERAIS. Fundação Hospitalar de Minas Gerais. MG transplantes. Epidemiologia e Estatística de Captação e Transplantes de Órgãos e Tecidos em Minas Gerais. Janeiro a Dezembro de 2012.

Moss RR, Humphries KH, Gao M, et al. Outcome of mitral valve repair or replacement: a comparison by propensity score analysis. *Circulation*. 2003;108 Suppl 1:II90-II97. doi:10.1161/01.cir.0000089182.44963.bb

MOTA DM, SILVA MGC, SUDO EC, *et al.*, Uso racional de medicamentos: uma abordagem econômica para tomada de decisões. *Cienc Saude Coletiva*. 2008;13 Supl:589-601. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232008000700008>

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION (NCBI). PubChem Database. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>. (accessed on June 29, 2020)

NOBLE J, JOUVE T, MALVEZZI P ET AL. Transplantation of Marginal Organs: Immunological Aspects and Therapeutic Perspectives in Kidney Transplantation. *Front. Immunol.*, 31 January 2020 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03142>.

OPELZ G, DÖHLER B. Influence of Immunosuppressive Regimens on Graft Survival and Secondary Outcomes After Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2009;87: 795-802.

PAUL R. ROSENBAUM, DONALD B. RUBIN, O papel central do escore de propensão em estudos observacionais para efeitos causais, *Biometrika*, Volume 70, Edição 1, abril de 1983, páginas 41–55, <https://doi.org/10.1093/biomet/70.1.41>

PICON, P. D. ; BELTRAME, A. (Org.) . Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - Medicamentos Excepcionais. Porto Alegre: Gráfica Pallotti, 2002. v. 1. 602p .

PORT FK, DYLLSTRA DM, MERION RM, WOLFE RA. Trends and results for organ donation and transplantation in the United States, 2005. **Am J Transp**. 2005;5 843 – 849.

RASCATI KL. **Introdução à farmacoeconomia**. 1 ed. Porto Alegre: Editora Artmed, 2010. 280p.

ROMÃO JUNIOR JE. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. **J. Bras. Nefrol**. 2004;26 (3 Suppl 1)(3):1-3

SALGADO FILHO N, BRITO DJA. Doença renal crônica: a grande epidemia deste milênio. **J Bras Nefrol**. 2006; 28(Supl 3): S1-S5.

SALOMÃO, Abrahão. Atualização em Transplante Renal. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**.2000. Disponível em: <http://www.jbn.org.br/busca_exibe.asp?tipo=2&buscaAvancada=2000>.

SECOLI, SILVIA REGINA; NITA, MARCELO EIDI; ONO-NITA, et al., Avaliação de tecnologia em saúde: II. A análise de custo-efetividade. *Arq. Gastroenterol*. [online]. 2010, vol.47, n.4, pp.329-333. ISSN 0004-2803. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-28032010000400002>.

SECOLI, Sílvia Regina; PADILHA, Kátia Grillo; LITVOC, Júlio *et al.*, Farmacoeconomia: perspectiva emergente no processo de tomada de decisão. *Ciênc. saúde coletiva* [online]. 2005, vol.10, suppl., pp.287-296. ISSN 1413-8123.

SESSO, RICARDO. Epidemiologia da Doença Renal Crônica no Brasil e sua prevenção. 2006. Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo. Disponível em < http://www.cve.saude.sp.gov.br/html/cronicas/irc_prof.htm>

SESSO RC, LOPES AA, THOMÉ FS, et al. Brazilian Chronic Dialysis Survey 2016 –. **J Bras Nefrol**. 2017;39(3): 261-266

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. Censo 2017. Disponível em: <<http://www.sbn.org.br/censos>>

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. Perfil da Doença Renal Crônica O Desafio Brasileiro. São Paulo. 2007. Disponível em: <http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/programas/Doenca_Renal_Cronica.pdf>. Acesso em 2013

SILVA, E. N. DA; SILVA, M. T.; PEREIRA, M. G. Analytical models in economic evaluation studies. **Epidemiologia e serviços de saúde: revista do Sistema Unico de Saude do Brasil**, v. 25, n. 4, p. 855–858, out. 2016a.

SILVA EN, SILVA MT, PEREIRA MG. Health economic evaluation studies: definition and applicability to health systems and services. *Epidemiol. Serv. Saude*, Brasília, 25(2):437-439, abr-jun 2016

SOUZA DA, SOUZA JUNIOR EV, SILVA JS, LAPA PS, BOERY EN, BOERY RNSO. Diálise Peritoneal e Qualidade de Vida. *Revista Saúde e Desenvolvimento* [internet]. 2017 Jan/Mar [cited 2018 July 5];11(6):230-41. Available from: <https://www.uninter.com/revistasaude/index.php/saudeDesenvolvimento/article/view/592/372>

SOYLU H, ORUC M, DEMIRKOL OK, et al. Survival of renal transplant patients: data from a tertiary care center in Turkey. *Transplant Proc.* 2015;47(2):348–353.

STENTON SB, PARTOVI N, ENSOM MHH. SIROLIMUS. The evidence for Clinical Pharmacokinetic Monitoring [Sirolimus - The evidence for Clinical Pharmacokinetic Monitoring]. *Clin Pharmacokinet* 2005;44(8):769-786.

THOMÉ FS, SESSO RC, LOPES AA et al. Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2017. **J. Bras. Nefrol.**, São Paulo, v. 41, n. 2, p. 208-214, June 2019. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002019000200208&Ing=en&nrm=iso>. access on 19 May 2020. Epub Mar 28, 2019. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-ibn-2018-0178>.

VACHER-COPONAT, H.; MOAL, V.; INDREIES, M.; PURGUS, R.; LOUNDOU, A.; BURTEY, S.; BRUNET, P.; MOUSSI-FRANCES, J.; DANIEL, L.; DUSSOL, B.; et al. A Randomized Trial with Steroids and Antithymocyte Globulins Comparing Cyclosporine/Azathioprine Versus Tacrolimus/Mycophenolate Mofetil (CATM2) in Renal Transplantation. *Transplantation* 2012, 93, 437–443.

VIEIRA FS. Gasto do Ministério da Saúde com medicamentos: tendência dos programas de 2002 a 2007. **Rev Saude Publica.** 2009; 43(4):674-81. DOI: 10.1590/S0034-89102009005000041 39

VIEIRA, FABIOLA Sulpino; ZUCCHI, PAOLA. Financiamento da assistência farmacêutica no sistema único de saúde. **Saude soc.**, São Paulo, v. 22, n. 1, p. 73-84, Mar. 2013. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-12902013000100008&Ing=en&nrm=iso>. access on 23 Nov. 2017. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-12902013000100008>.

WOODROFFE R, et al. Clinical and cost effectiveness of newer immunosuppressive regimens in renal transplantation: a systematic review and modeling study. *Health Technol Assess*, 2005.

WORLD BANK, International Comparison Program database. 2019. <http://data.worldbank.org/indicator/PA.NUS.PPP?end=2016&locations=BR&start=2000>. Accessed 15 Jul 2019.



Article

Effectiveness of Maintenance Immunosuppression Therapies in a Matched-Pair Analysis Cohort of 16 Years of Renal Transplant in the Brazilian National Health System

Rosângela Maria Gomes ^{1,2,3,*} , Wallace Breno Barbosa ^{1,2}, Brian Godman ^{4,5,6,7} ,
Juliana de Oliveira Costa ^{2,8} , Nélio Gomes Ribeiro Junior ², Charles Simão Filho ⁹,
Mariângela Leal Cherchiglia ⁸ , Francisco de Assis Acurcio ^{1,2} and
Augusto Afonso Guerra Júnior ^{1,2}

¹ Department of Social Pharmacy, College of Pharmacy, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte 31270-901, Brazil; wallacebrenobarbosa@gmail.com (W.B.B.); fracurcio@gmail.com (F.d.A.A.); augustoguerramg@gmail.com (A.A.G.J.)

² SUS Collaborating Centre—Technology Assessment & Excellence in Health, College of Pharmacy, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte 31270-901, Brazil; juliana.olic@gmail.com (J.d.O.C.); nelioribeiro@gmail.com (N.G.R.J.)

³ Programa de Pós-graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, Departamento de Farmácia Social, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais—UFMG. Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG 31270-901 Brazil

⁴ Strathclyde Institute of Pharmacy and Biomedical Sciences, Strathclyde University, Glasgow G4 ORE, UK; Brian.Godman@ki.se

⁵ Department of Laboratory Medicine, Division of Clinical Pharmacology, Karolinska Institute, Karolinska University Hospital Huddinge, SE-141 86 Stockholm, Sweden

⁶ Health Economics Centre, Liverpool University Management School, Chatham Street, Liverpool L69 7ZH, UK

⁷ School of Pharmacy, Sefako Makgatho Health Sciences University, Ga-Rankuwa, South Africa

⁸ Department of Preventive and Social Medicine, College of Medicine, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte 31270-901, Brazil; mcherchiglia@gmail.com

⁹ Department of Surgery, College of Medicine, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte 31270-901, Brazil; charlessimaofilho@gmail.com

* Correspondence: rosangelagomes@ufmg.br; Tel.: +55-31-3409-6847

Received: 11 January 2020; Accepted: 11 March 2020; Published: 17 March 2020



Abstract: The maintenance of patients with renal transplant typically involves two or more drugs to prevent rejection and prolong graft survival. The calcineurin inhibitors (CNI) are the most commonly recommended medicines in combinations with others. While immunosuppressive treatment regimens are well established, there is insufficient long-term effectiveness data to help guide future management decisions. The study analyzes the effectiveness of treatment regimens containing CNI after renal transplantation during 16 years of follow-up with real-world data from the Brazilian National Health System (SUS). This was a retrospective study of 2318 SUS patients after renal transplantation. Patients were propensity score-matched (1:1) by sex, age, type and year of transplantation. Kaplan–Meier analysis was used to estimate the cumulative probabilities of survival. A Cox proportional hazard model was used to evaluate factors associated with progression to graft loss. Multivariable analysis, adjusted for diabetes mellitus and race/color, showed a greater risk of graft loss for patients using tacrolimus plus mycophenolate compared to patients treated with cyclosporine plus azathioprine. In conclusion, this Brazilian real-world study, with a long follow-up period using matched analysis for relevant clinical features and the representativeness of the sample, demonstrated improved long-term effectiveness for therapeutic regimens containing cyclosporine plus azathioprine. Consequently, we recommend that protocols and clinical guidelines for renal

transplantation should consider the cyclosporine plus azathioprine regimen as a potential first line option, along with others.

Keywords: real-world data; real-world evidence; renal transplantation; immunosuppressants; graft survival; effectiveness; tacrolimus; cyclosporine; clinical epidemiology

1. Introduction

Kidney transplantation is considered the optimal choice for the treatment of patients with advanced renal failure due to improved quality of life and life expectancy versus renal dialysis, and it is also the most cost-effective option when compared to dialysis [1–6]. The Brazilian National Health System (Sistema Único de Saúde (SUS)) performs more than 95% of all kidney transplants in the country and guarantees access to immunosuppressants for transplant patients without co-payment [7,8].

In line with international guidelines [9,10], the recommended maintenance immunosuppression in Brazil consists of a triple regimen containing a corticosteroid, a calcineurin inhibitor (CNI) (cyclosporine or tacrolimus) and an antiproliferative agent (azathioprine or mycophenolate). Alternatively, either of the two latter drug classes may be replaced by the mammalian target of rapamycin (mTOR), sirolimus or everolimus, depending on the patient's clinical characteristics [8,11].

Different results regarding the effectiveness and safety among possible immunosuppressive regimens have been reported in multiple studies [7,12–14]. With respect to tacrolimus and cyclosporine, considered as key elements of any immunosuppressive regimen, a variety of studies compared their relative effectiveness and safety. A systematic review has not shown differences between tacrolimus and cyclosporine at one and five years of graft survival [15], as well as mortality. However, another systematic review has shown that tacrolimus is superior to cyclosporine in relation to graft loss and overall efficiency [16]. Similar controversies exist in relation to the anti-proliferatives [10] as well as with sirolimus and everolimus [14,16,17]. This illustrates the fact that recommendations for the use of different immunosuppressive regimens are complex and influenced by the type of donor and other clinical factors including prior dialysis length of time, recipient age, and sex [7,18].

Previous real-world studies conducted in Brazil comparing patient outcomes with cyclosporine versus tacrolimus in association with any other immunosuppressant at five [18] and 10-years follow-up [7] showed a clinical benefit favoring cyclosporine. However, considering that the recommended treatment typically consists of a triple regimen, and that time is a fundamental factor in any survival analysis, there is still doubt about which immunosuppressive regimen is the most effective in maintaining renal grafts over a longer time. This is important especially if there are appreciable cost differences between these immunosuppressants as currently seen in Brazil [7]. Consequently, this long-term study was undertaken to deepen our understanding of potential treatment approaches for patients undergoing renal transplantation in Brazil, especially given the heterogeneity of the population and concerns with the results of short-term follow-up studies. As a result, we can provide additional information to the Brazilian Ministry of Health, as well as to health professionals and patients, regarding potential immunosuppressant choices containing either cyclosporine or tacrolimus over 15 years of follow-up.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design

This non-concurrent open cohort study included all patients who underwent kidney transplantation (living donors or deceased donors) at transplantation centers throughout Brazil. The cohort was developed through deterministic-probabilistic matching of the following administrative databases: SUS Hospital Information System (SIH/SUS), SUS Ambulatory Information System (SIA/SUS)

and Mortality Information System (SIM), similar to previous studies undertaken in Brazil [7,19,20]. Notification regarding mortality (SIM) is mandatory in Brazil, and immunosuppressive treatment is dispensed monthly for patients in SUS (SIA/SUS) without any co-payment. Dialysis is recorded in the same way as immunosuppressive therapy.

The study cohort consisted of SUS patients who underwent kidney transplants and received immunosuppressive regimens containing either cyclosporine (Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) code: L04AD01) or tacrolimus (L04AD02) between 1 January 2000 and 31 December 2014. Patients were subsequently followed up from 1 January 2001 to 31 December 2015. The entry period was established to ensure a minimum follow-up of 12 months. The date of entry into the cohort corresponded to the date of the transplant registered in SIH/SUS. Patients younger than 18 years and patients who died between the first and the sixth month after transplantation were excluded as this could be related to the surgical procedure and not to a lack of effectiveness of maintenance immunosuppressive drugs, which is in line with previous studies [4,7,18].

The therapeutic regimen was defined as the first regimen the patient was treated with a duration of at least 90 days (intention to treat—ITT). The following regimens were considered, stratified by the use of cyclosporine or tacrolimus: monotherapy, concomitant use of azathioprine (L04AX01), mycophenolate (L04AA06), everolimus (L04AA18) or sirolimus (L04AA10). Any other immunosuppressant regimens used by patients were grouped in the category ‘other regimens’. All patients were considered to have concomitant corticosteroids.

The patients were matched according to propensity score matching 1:1 (one-to-one). This was established by the type of transplant, sex, age in years at the time of transplantation, and year of transplantation, among patients prescribed either cyclosporine or tacrolimus. When more than one individual in any group was a therapeutic candidate for pairing by the four variables, pair allocation was randomly selected.

2.2. Event

The event used for the survival analysis was graft loss, defined as the need for dialysis for more than three months without the concomitant use of immunosuppressive medication, re-transplantation or death. The effectiveness of the immunosuppressive medicines was measured by means of graft survival data. The date of the event was defined as the date of return to dialysis, the date of re-transplantation, or the date of death, whichever occurred first. Censorship was characterized as loss of follow-up, adopting the date of the last record referring to immunosuppression, or the end of follow-up (right censoring). Right censoring was defined as not observing the event of interest until the end of study, i.e., any individual that did not have an event until 31 December 2015 was censored.

2.3. Statistical Analysis

Descriptive statistical analysis of all variables in this study was performed; that is, the frequency distribution for categorical variables and central tendency for continuous variables. The variables included: (a) the geographic region of the hospital where the transplant was performed; (b) the calendar year of transplantation, categorized as transplants between 2000 to 2003, 2004 to 2007, 2008 to 2011 and 2012 to 2014; (c) the sex of the recipient; (d) the age at the time of transplantation; (e) the skin color/race of the patient; (f) the primary diagnosis of renal disease; (g) the type of transplant received (donor alive or deceased) and (h) the dialysis period prior to renal transplantation.

The cumulative probability of graft survival at 15 years according to the therapeutic regimen was assessed by the Kaplan–Meier estimator, and survival distributions were compared using the log-rank test. Factors influencing graft survival were assessed initially by univariate analysis of each variable and its association with graft loss. Variables with $p < 0.20$ in the univariate analysis and variables considered clinically relevant were included in the multivariable model. The relative risk of progression to the event adjusted for the multivariable model was calculated by the Cox proportional hazards model and was considered as a 95% confidence interval (95% CI). The adequacy of the multivariable

model was evaluated by the residue analysis. In order to evaluate the impact of death on graft survival, an analysis of graft loss censored for death, i.e., considering only the return to dialysis as an event, was also performed. In view of comparison between the regimens, we also performed an analysis of patient death with a functional graft.

Statistical analysis was performed using the program R, version 4.3.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) and SPSS, version 17 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and a significance level of 5% was considered.

2.4. Ethical Aspects

The Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais in Brazil approved this study (number 1072253/2015).

3. Results

3.1. Patient Characteristics and Survival Rates

From January 2000 until December 2015, 3729 (23%) patients were prescribed a cyclosporine based immunosuppressive regimen and 12,259 (77%) patients were prescribed a tacrolimus based regimen. A total of 1159 pairs were combined by type of transplantation, sex, age and year of transplantation between the cyclosporine and tacrolimus groups. The distribution of the number of patients receiving each regimen within the cyclosporine or tacrolimus group is shown in Figure 1.

Of the 2318 patients included in the study, most (63.0%) were prescribed mycophenolate in combination with a CNI, followed by azathioprine (29.0%). Only 3% of the study population were prescribed regimens with sirolimus (1.3%) or everolimus (1.7%). In the tacrolimus group, the majority (75.0%) of the patients were prescribed tacrolimus plus mycophenolate in combination, followed by a tacrolimus plus azathioprine combination (18.8%). In the cyclosporine group, the cyclosporine plus mycophenolate combination was used by half the patients (50.8%) and the cyclosporine plus azathioprine combination by 40.0% of the study patients. The other regimens represented less than 10.0% of patients in both groups (Figure 1).

Most of the patients were male (63.2%), who declared themselves to be white/caucasian (55.0%) and with a median age of 43 years. The main etiology of chronic renal failure was hypertension/cardiovascular disease (19.2%). Most transplants occurred in the southeast region of Brazil (60.9%), followed by the southern region (23.3%). The most common type of transplantation was from a living donor (63.7%) and the median dialysis time before a transplant was 26 months (interquartile interval: 13 to 53 months). During the follow-up, there were 421 graft losses (18.2%) which included graft losses due to death (13.8% of the population), return to dialysis for more than three months (4.0%) and re-transplantation (0.4%). There was also 1897 (81.8%) censored (Table 1).

The effectiveness of the different therapeutic regimens is shown in Table 2. Of the 421 (18.2%) graft losses that occurred, 61% were related to patients who were prescribed a mycophenolate associated regimen, 35.2% of whom were prescribed a mycophenolate plus tacrolimus combination and 25.8% mycophenolate plus cyclosporine. The cyclosporine regimen in combination with azathioprine demonstrated a 25.0% protection in the univariate analysis ($p = 0.04$). The other combinations did not present statistically noticeable differences. Patients who were prescribed the cyclosporine plus azathioprine regimen had a 54.0% survival (95% CI = 43.9 to 66.4) at 15 years of follow-up, whereas patients who were prescribed tacrolimus plus azathioprine had a survival rate of 37.3% (95% CI = 21.5 to 64.6). Mycophenolate regimens showed similar survival rates (Table 2).

Table 1. Demographic characteristics of study patients (Brazil, 2000–2015; $n = 2318$).

Characteristic	All Patients		Cyclosporine Group	Tacrolimus Group
	(n = 2318)		(n = 1159)	(n = 1159)
	n	%	%	%
Geographic origin				
Southeast	1370	59.1	25.2	33.9
South	534	23.0	15.6	7.4
Northeast	237	10.2	5.5	4.7
Midwest	134	5.8	2.8	2.9
North	43	1.9	0.9	1.0
Year of transplantation				
2000–2003	592	25.5	12.8	12.8
2004–2007	592	25.5	12.8	12.8
2008–2011	720	31.1	15.5	15.5
2012–2014	414	17.9	8.9	8.9
Recipient sex				
Female	852	36.8	18.4	18.4
Male	1466	63.2	31.6	31.6
Age group, years				
18–25	224	9.7	4.8	4.8
26–35	530	22.9	11.4	11.4
36–45	594	25.6	12.8	12.8
46–55	580	25.0	12.5	12.5
56–65	316	13.6	6.8	6.8
>65	74	3.2	1.6	1.6
Patient skin color ^a				
White	312	55.0	23.1	31.9
Brown	178	31.4	23.1	18.7
Black	34	6.0	1.2	4.8
Others	43	7.6	3.9	3.7
Primary cause of chronic kidney disease				
Hypertension/cardiovascular disease	444	19.2	9.2	10.9
Nephritis ^b	199	8.6	3.0	3.3
Organ failure or rejection	52	2.2	1.2	1.1
Diabetes mellitus	67	2.9	1.4	1.5
Kidney cystic disease/neoplasms /tumors	30	1.3	0.9	0.3
Uropathies	33	1.4	0.8	0.6
Infections/other causes/undetermined	1493	64.4	31.2	33.2
Donor type				
Living	1476	63.7	36.3	36.3
Deceased	842	36.3	18.2	18.2
Dialysis time before transplant, months ^{a, c}				
≤26	1050	50.7	25.8	24.9
>26	1023	49.3	24.6	24.7
Events				
Censoring ^d	1897	81.8	41.0	40.9
Graft loss	421	18.2	9.0	9.1
Death	320	13.8	7.2	6.6
Dialysis for more than 3 months	93	4.0	1.7	2.3
Re-transplant	8	0.4	0.2	0.2

^a Refers to individuals with valid data. ^b Glomerulonephritis/interstitial nephritis/pyelonephritis. ^c Median time = 26 months. ^d Lost to follow-up or right censoring (end of follow-up).

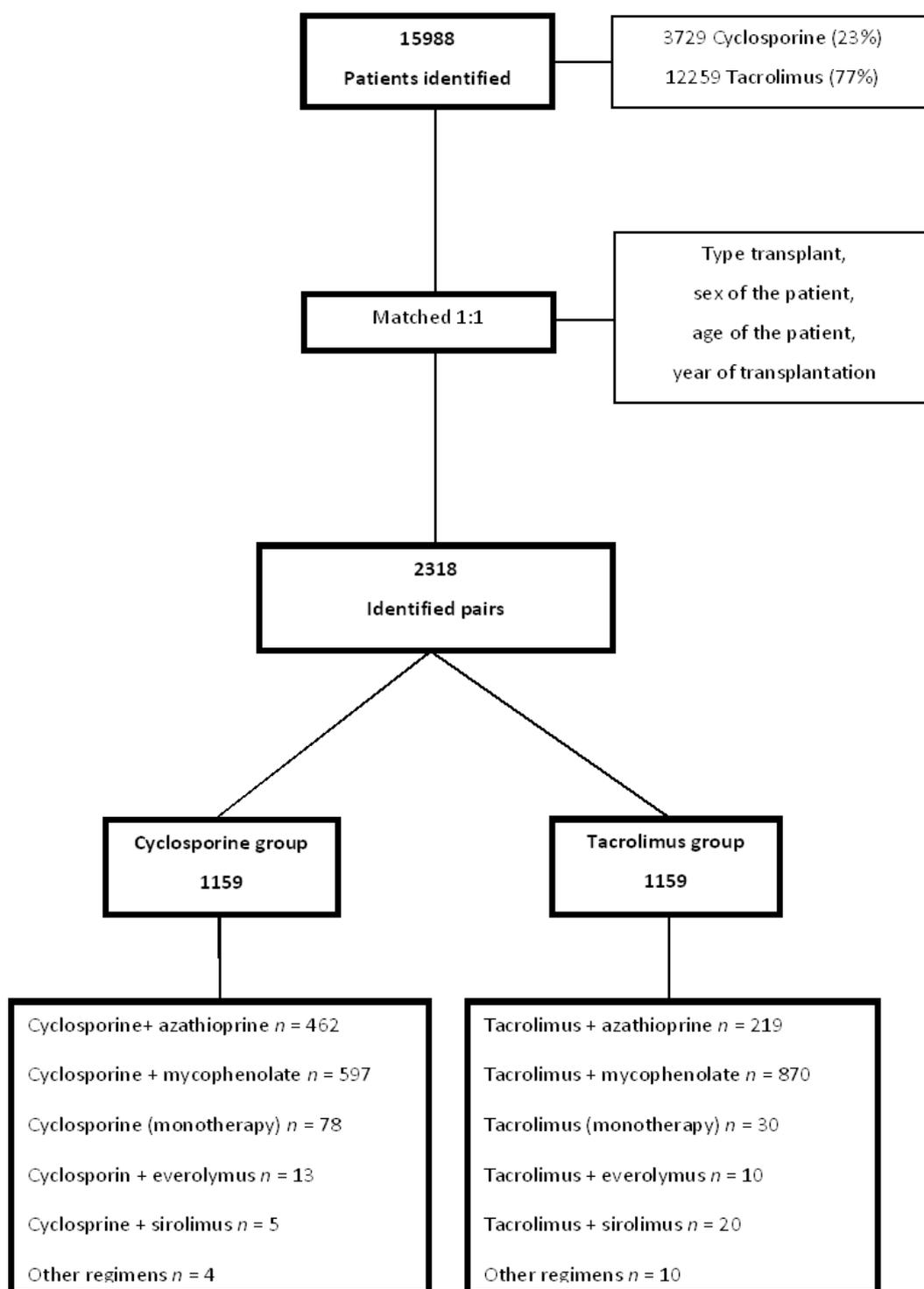


Figure 1. Study flowchart (Brazil, 2000–2015; n = 2318).

Patient graft survival in the paired cohort was 50.1% (95% CI = 43.0 to 58.3) at the end of 15 years of follow-up. Individuals in the cyclosporine group had a graft survival of 52.1% (95% CI = 44.7 to 60.8) at the end of 15 years follow-up, and patients in the tacrolimus group had a survival of 47.5% (95% CI = 36.1 to 62.7) (Table 3). The annual graft survival probabilities observed for each group over the 15-year period are presented in Table 3.

Table 2. Outcome measures of effectiveness of the study patients in a matched cohort (Brazil, 2000 to 2015; $n = 2318$).

Variable	Graft Loss (%)					
	All Patients		Death		Dialysis for More than Three Months/Re-Transplant	
	421 (18.2%)		320 (13.8%)		101 (4.4%)	
Immunosuppressive Regimen	Cyclosporine Group	Tacrolimus Group	Cyclosporine Group	Tacrolimus Group	Cyclosporine Group	Tacrolimus Group
Azathioprine	3.3	2.1	2.7	1.6	0.6	0.4
Mycophenolate	4.7	6.4	3.9	4.4	0.8	1.9
Monotherapy	0.7	0.4	0.5	0.3	0.2	0.1
Everolimus	0.1	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0
Sirolimus	0.1	0.3	0.1	0.2	0.0	0.1
Other schemes	0.1	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0
Total group	9.0	9.2	7.2	6.6	1.9	2.5
Hazard Ratio ^a (HR) Estimates for Graft Failure in Each Group Studied					Survival ^b (95% Confidence Interval)	
Immunosuppressive Regimen	Cyclosporine Group		Tacrolimus Group		Cyclosporine Group	Tacrolimus Group
	HR (95% CI)	<i>p</i>	HR (95% CI)	<i>p</i>		
Total					52.1 (44.7, 60.8)	47.5 (36.1, 62.7)
Azathioprine	0.75 (0.57, 0.99)	0.04	1.06 (0.78, 1.43)	0.68	54.0 (43.9, 66.4)	37.3 (21.5, 64.6)
Mycophenolate	1.30 (0.98, 1.71)	0.10	0.88 (0.65, 1.18)	0.39	60.9 (51.9, 71.5)	60.9 (52.1, 71.1)
Monotherapy	0.85 (0.51, 1.39)	0.50	1.28 (0.66, 2.47)	0.48	67.7 (54.8, 83.7)	51.4 (29.8, 88.9)
Everolimus ^c	0.97 (0.24, 3.95)	0.97	NA		57.1 (24.3, 100.0) *	NA
Sirolimus	1.42 (0.35, 5.72)	0.62	2.02 (0.94, 4.18)	0.06	40.0 (29.7, 93.5) *	50.5 (28.0, 90.8) *

Note: ^a Result of the univariate analysis; ^b Survival graft survival rate at the end of 15 years of follow-up. NA: not possible to estimate, due to the small number of patients; ^c incorporated in SUS in 2008; * Regimen that did not have 15 years of observation.

Table 3. Annual graft survival rates of the study patients according to the calcineurin inhibitor group in a matched cohort (Brazil, 2000 to 2015; $n = 2318$).

Follow-Up Year	Graft Survival Rates (95% CI)		
	All Patients $n = 2318$	Cyclosporine Group $n = 1159$	Tacrolimus Group $n = 1159$
1st	99.2 (98.9, 99.6)	99.6 (99.2, 99.9)	98.9 (98.3, 99.5)
2nd	96.2 (95.4, 97.0)	96.7 (95.6, 97.8)	95.8 (94.6, 97.0)
3rd	93.5 (92.5, 94.6)	93.3 (91.8, 94.9)	93.8 (92.3, 95.2)
4th	90.4 (89.1, 91.7)	89.9 (88.0, 91.8)	90.9 (89.1, 92.7)
5th	87.4 (85.9, 88.9)	87.0 (84.8, 89.2)	87.3 (85.2, 89.6)
6th	83.5 (81.7, 85.3)	83.5 (80.9, 86.1)	83.5 (81.0, 86.1)
7th	79.9 (77.8, 82.0)	80.4 (77.5, 83.4)	79.4 (76.5, 82.5)
8th	74.9 (72.4, 77.5)	74.8 (71.2, 78.5)	75.0 (71.6, 78.6)
9th	71.4 (68.6, 74.3)	70.4 (66.3, 74.7)	71.9 (68.1, 75.9)
10th	67.2 (64.0, 70.6)	66.7 (62.1, 71.6)	67.7 (63.2, 72.5)
11th	64.1 (60.5, 68.0)	61.8 (56.4, 67.7)	64.7 (59.0, 69.7)
12th	59.1 (54.9, 63.7)	59.1 (53.2, 65.6)	57.1 (50.9, 64.2)
13th	55.1 (50.3, 60.3)	56.6 (50.2, 63.9)	56.0 (49.6, 63.3)
14th	52.9 (47.4, 58.9)	54.1 (47.2, 62.0)	53.5 (45.9, 62.3)
15th	50.1 (43.0, 58.3)	52.1 (44.7, 60.8)	47.5 (36.1, 62.7)

CI: confidence interval.

3.2. Factors Associated with Graft Loss

3.2.1. Univariate Analysis

Univariate analysis indicated an increased risk of graft loss for each additional year of age of the recipient (HR = 1.03 (95% CI = 1.02 to 1.03)), an increased risk of graft loss among patients who had a dialysis time of more than 26 months and among those who were transplanted at an earlier time period between 2000 and 2003 (HR = 1.49 (95% CI = 1.21 to 1.83)).

Patients who received a deceased donor organ also had a higher risk of graft loss (HR = 1.77 (95% CI = 1.46 to 2.16)), and similarly, those with diabetes (HR = 1.49 (95% CI = 1.24 to 1.80)) or hypertension/cardiovascular disease (HR = 1.32 (95% CI = 1.06 to 1.66)) as the main cause of chronic kidney disease (CKD). Patients of color/black were also at higher risk of graft loss (HR = 3.09 (95% CI = 1.47 to 6.46)). The graphical representation of the survival rates according to these variables is shown in Figure 2.

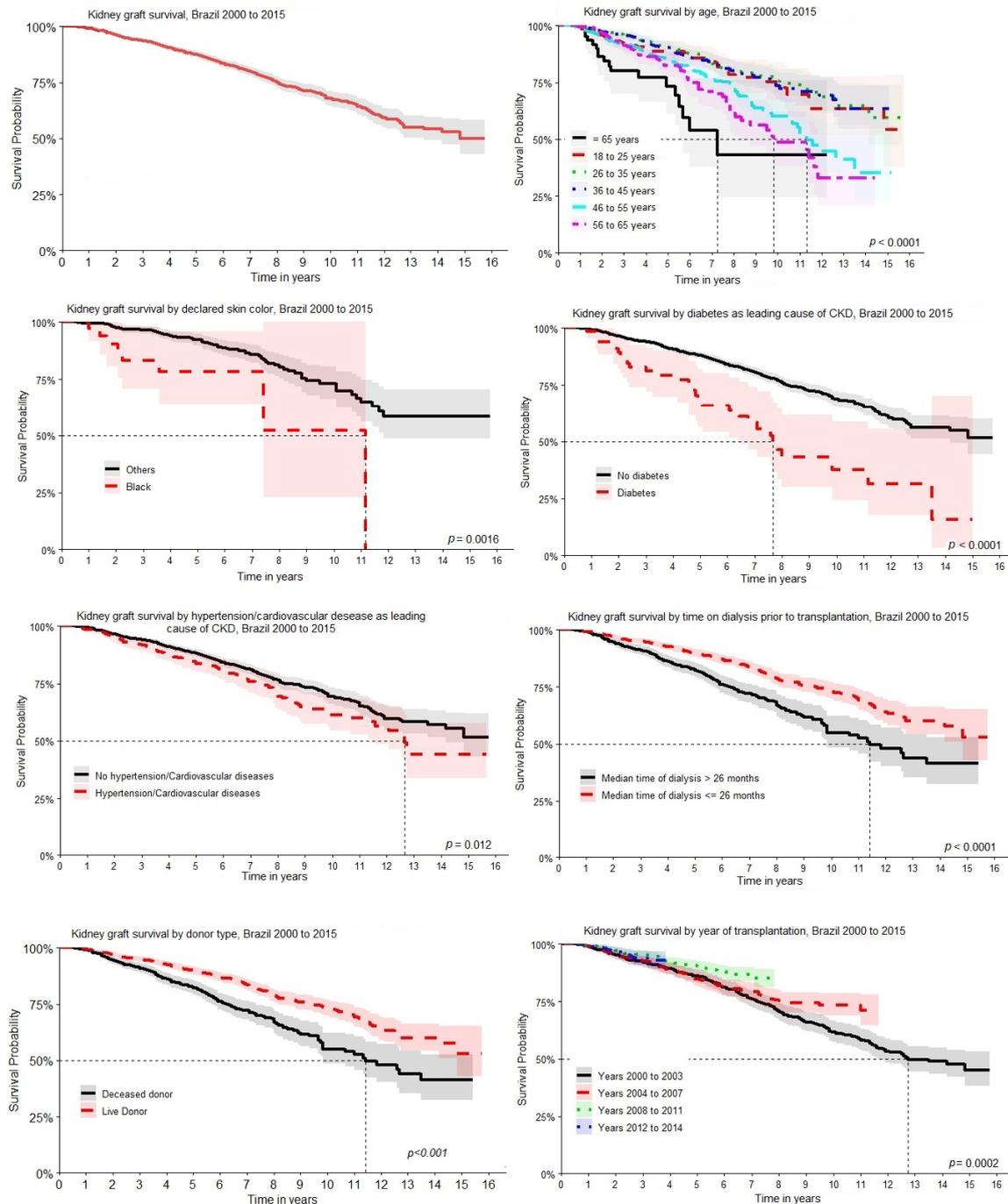


Figure 2. Kaplan–Meier graft survival estimates for 15 years after renal transplantation according to age of recipient, patient skin race/color, chronic kidney disease (CKD) primary diagnosis, donor type, dialysis length of time before transplant, and year of transplantation.

3.2.2. Multivariable Analysis

Considering the level of statistical significance used in the univariate analysis ($p < 0.20$) and the relevant epidemiological clinical data, multivariable analyses were performed. Since the race/color of patients has an appreciable impact on graft survival, but information on this variable is missing for a large proportion of the study population (Table 1), two additional multivariable models were considered.

A multivariable analysis including all patients revealed that the following variables were associated with a higher risk of graft loss: patients who had a dialysis length of time longer than 26 months before transplantation (HR = 1.53 (95% CI = 1.25 to 1.88)), as well as patients with a diagnosis of diabetes mellitus (HR = 2.55 (95% CI = 1.55 to 3.71)) and hypertension/cardiovascular diseases (HR = 1.28 (95% CI = 1.102 to 1.61)) as the primary cause of CKD (Table 4).

Table 4. Hazard ratios for graft loss according to Cox logistic regression of a 15-year follow-up (Brazil 2000–2015; $n = 2318$).

Variable	HR (95% CI)	<i>p</i> -Value
Primary cause of chronic kidney disease		
Diabetes mellitus	2.55 (1.55, 3.71)	<0.01
Hypertension/cardiovascular diseases	1.28 (1.02, 1.61)	0.033
Dialysis length of time before transplant (>26 months)	1.53 (1.25, 1.88)	<0.01

HR: hazard ratio; CI: confidence interval.

The multivariable analysis also demonstrated that a greater risk of graft loss was associated with patients diagnosed with diabetes mellitus as the main cause of CKD (HR = 3.14 (95% CI = 1.11 to 8.81)), patients who declared their race/color as black (HR = 2.61 (95% CI = 1.13 to 6.02)) and patients prescribed tacrolimus plus mycophenolate (HR = 2.17 (95% CI = 1.02 to 2.41)) compared to a cyclosporine plus azathioprine regimen (Table 5).

Table 5. Hazard ratios for graft loss according to Cox logistic regression of a 15-year follow-up considering patient race/color (Brazil, 2000–2015; $n = 567$).

Variable	HR (95% CI)	<i>p</i> Value
Race/color of the patient		
Black	2.61 (1.13, 6.02)	0.024
Primary cause of chronic kidney disease		
Diabetes Mellitus	3.14 (1.11, 8.81)	0.029
Therapeutic regimen		
Cyclosporine + Azathioprine	1.0	
Cyclosporine	1.35 (0.37, 4.92)	0.647
Cyclosporine + Mycophenolate	2.14 (0.97, 4.67)	0.058
Cyclosporine + Sirolimus	NA	
Cyclosporine + Everolimus	NA	
Tacrolimus + Azathioprine	1.02 (0.40, 2.56)	0.967
Tacrolimus	3.93 (0.86, 18.05)	0.077
Tacrolimus + Mycophenolate	2.17 (1.02, 2.41)	0.028
Tacrolimus + Sirolimus	4.63 (1.007, 21.26)	0.050
Tacrolimus + Everolimus	NA	

NA: not possible to estimate due to small numbers; HR: hazard ratio; CI: confidence interval.

Analysis of the residues demonstrated that the multivariable models showed good adequacy according to Schoenfeld, with an average close to zero and no violation of the homoscedasticity assumption.

3.3. Sensitivity Analysis

In the death censored analysis, the overall survival at 15 years was 78.2% (95% CI = 67.4 to 90.6). Patients in the cyclosporine group had a survival of 87.1% (95% CI = 80.7 to 94.1) while those in the tacrolimus group had a survival of 70.3% (95% CI = 52.7 to 93.9) ($p = 0.04$). Regarding the therapeutic regimens, it was observed that patients prescribed tacrolimus plus mycophenolate had a higher risk of graft loss (HR = 1.82, $p = 0.04$), alongside those prescribed tacrolimus plus azathioprine (HR = 1.35, $p = 0.45$) and cyclosporine plus mycophenolate (HR = 1.21, $p = 0.57$) compared with patients who were prescribed cyclosporine plus azathioprine. In the 'patient death with a functional graft' analysis, no regimen showed a greater advantage than cyclosporine plus azathioprine. Cyclosporine plus mycophenolate had a higher risk of graft loss (HR = 1.38, $p = 0.04$) compared with cyclosporine plus azathioprine, and the different regimens with tacrolimus showed no statistically noticeable difference (tacrolimus + mycophenolate HR = 0.99, $p = 0.84$; tacrolimus + azathioprine HR = 1.20, $p = 0.35$).

4. Discussion

After fifteen years of follow-up, overall renal graft survival was 50.1%. Patients who were prescribed cyclosporine plus azathioprine had a higher Kaplan–Meier survival rate over the 15 years compared to patients using tacrolimus plus azathioprine (54.0% vs 37.3%) (Table 2). Overall, comparing cyclosporine plus azathioprine regimens with all other regimens, our model, adjusted for race and diabetes mellitus, showed superiority for this regimen versus tacrolimus plus mycophenolate, with no differences between cyclosporine and the other regimens (Table 5). Adjusting for diabetes is important since previous studies have reported that patients with diabetes obtain worse post-transplant results [7,18]. In addition, diabetes is usually related to other cardiovascular factors associated with a worse prognosis [21,22]. These findings are similar to other published studies and build on our earlier studies [7,18,23,24].

This compares with Vacher-Coponat et al. (2012) who found that a tacrolimus plus mycophenolate combination is not more efficient than a cyclosporine plus azathioprine combination [25]. The cyclosporine plus mycophenolate regimen, which was the second most prescribed regimen in our cohort (26.0%), had no significant associated benefit; however, in our final model, this regimen showed a greater graft loss trend when compared with cyclosporine plus azathioprine (Table 5).

Goldfarb-Rumyantzev et al. [24] reported that a cyclosporine plus mycophenolate regimen is associated with a lower risk for graft failure compared with tacrolimus plus mycophenolate, which was comparable to a cyclosporine plus azathioprine regimen, contrasting with the findings of our study. Wagner et al. in their systematic review reported a 22% reduction in the risk of graft loss due to death (Relative risk (RR) = 0.78 (95% CI = 0.62 to 0.99)) for patients who were treated with mycophenolate versus azathioprine in combination with a CNI [10]. We are not sure of the reasons behind the differences in the findings between the studies; however, this may be related to the type of study and the limitations inherent to each type of study. In addition, we are aware that black patients need higher doses of tacrolimus to achieve therapeutic levels due to specific polymorphisms of CYP3A5. This could, in part, explain the superiority of cyclosporine found in our study [26–28], although we were not able to evaluate dosage in this study.

In our study, a more advanced age was associated with worse survival, similar to previous studies [7,18,29,30]. Among the clinical variables, a longer dialysis time before transplant had a negative influence on graft survival, again similar to other studies [7,18,21,30,31]. Previous studies have shown that hypertension and cardiovascular disease, nephritis and pyelonephritis, and diabetes mellitus are the main causes of CKD [7,19,32,33]. The primary diagnoses of CKD, including hypertension, diabetes mellitus and nephritis, are also associated with an increased risk of graft loss. However, only the group of patients with a primary diagnosis of diabetes mellitus and hypertension remained in our final model presenting with a risk of increased graft loss. Miscegenation is a particular demographic characteristic of the Brazilian population [34]. Whilst we did not have the race and color records for all patients, since this information only recently became mandatory in the SUS information systems [35],

patients who declared themselves as black presented with a greater risk of loss of graft. These findings are similar to another study conducted in Brazil [36], which also found worse results in patients who declared themselves to be black.

We are aware that tacrolimus has typically replaced cyclosporine and mycophenolate has typically replaced azathioprine in current immunosuppressive regimes [10,37,38]. However, as mentioned, these two immunosuppressants are currently more expensive in Brazil and their effectiveness has been the subject of ongoing debate which has been enhanced by our findings. Other important issues for physicians and authorities to consider when prescribing immunosuppressants include the fact that 30–60% of recipients develop BK viremia with up to 70% losing their transplanted kidney from infection [39,40]. Rationally, one can assume that the stronger the immunosuppressive regimen, the higher the possibility of developing BK viremia. In line with this, Bernnan et al. (2005) [41] evaluated the effect of a CNI with either mycophenolate or azathioprine on the incidence of BK virus infections in renal transplant patients. However, they found that the incidence of BK viremia was equal in patients receiving either a tacrolimus plus mycophenolate or a cyclosporine plus azathioprine regimen. Consequently, it is difficult to say whether a tacrolimus plus mycophenolate combination is currently stronger than a cyclosporine plus azathioprine regimen.

During the last few decades, the introduction of new immunosuppressants with new mechanisms of action has increased the number of options and strategies to avoid rejection, as well as reduce the side effects associated with tacrolimus and cyclosporine therapies. Sirolimus and everolimus (mTOR) are among the newer agents [17]. These immunosuppressants are currently recommended as second treatment line in Brazil [11], which is reflected in their limited use in our study (3.0%). However, there is ongoing controversy regarding the effectiveness of these combinations [13,14,17,42–44]. Some clinical trials [45] support the use of everolimus as a standard immunosuppressive drug leading to reduced exposure to CNI; however, this is not universal. A recent systematic review [45] which compared mTOR with other immunosuppressants found that everolimus or sirolimus combined with a CNI prevented kidney transplant failure and rejection as effectively as other immunosuppressants combined with a CNI in short follow-up periods. However, the risk of viral infections (cytomegalovirus and BK) was significantly less with mTOR combined with everolimus. We will be exploring this further in the future in view of the low number of patients prescribed mTOR in our study.

We are aware there are a number of limitations related to the design of this study, and to the source of information; consequently, the results must be evaluated with caution. Our study was retrospective and unfortunately did not provide explanations for all the observed associations. Future studies are needed to confirm identified associations. Administrative records may present incomplete or inconsistent information, inherent in the retrospective nature of the study. In addition, clinical information that potentially affects graft survival, such as acute rejection rates, immunological compatibility, ischemia times, and graft function in the first year after transplantation, was not available in our database. Another limitation is that cyclosporine, by inhibiting enterohepatic circulation of mycophenolate, increases the required dose of mycophenolate. However, blood levels of immunosuppressants and data on adherence to immunosuppressive therapies were also not available. This was despite the Brazilian Guidelines currently recommending monitoring the level of these immunosuppressants, and the SUS funds these procedures. Overall, we believe the difference in graft survival between these regimens can be explained by the difference in nephrotoxicity, associated comorbidity, immunological risk, or different adverse effect profiles.

Despite its limitations, we believe the long follow-up period, the representativeness of the sample (which included practically the entire population of the country undergoing kidney transplantation), and using immunosuppressants through SUS reflects the real-world scenario in Brazil. Consequently, we believe our findings to be robust, providing guidance not only to key stakeholders in Brazil, but also wider audiences.

5. Conclusions

This retrospective, real-world, nationwide study with a long follow-up period revealed better long-term outcomes for cyclosporine plus azathioprine versus other regimens for the maintenance of renal transplants in Brazil. Despite the limitations of the study design and available data, including clinical features, we believe these findings may give guidance to policy makers and prescribers in clinical practice, helping them to choose between several possible combinations as first line treatment.

We believe real-world studies such as these will become increasingly important in the future to help guide decision making given the short term follow-up in most clinical trials, including those for new immunosuppressants. However, we also suggest that further prospective studies are conducted to add to our findings and to the overall debate regarding the relative merits of the various immunosuppressants. In the meantime, protocols and clinical guidelines for renal transplantation could consider the cyclosporine plus azathioprine regimen as a potential first line option, along with others.

Author Contributions: Conceptualization, R.M.G. and A.A.G.J.; Data curation, R.M.G. and A.A.G.J.; Formal analysis, R.M.G., W.B.B. and A.A.G.J.; Investigation, R.M.G. and A.A.G.J.; Methodology, R.M.G., W.B.B. and A.A.G.J.; Project administration, A.A.G.J.; Software, A.A.G.J.; Supervision, R.M.G. and A.A.G.J.; Validation, R.M.G., B.G. and A.A.G.J.; Writing—original draft, R.M.G., W.B.B., B.G., J.d.O.C. and F.d.A.A.; Writing—review and editing, R.M.G., W.B.B., B.G., J.d.O.C., N.G.R.J., C.S.F., M.L.C., F.d.A.A. and A.A.G.J. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: Financial support from CAPES (in Portuguese: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior). Grant number not provided. No other source of funding were used to conduct this study

Acknowledgments: The authors are grateful for the institutional support of the SUS Collaborating Centre—Technology Assessment & Excellence in Health.

Conflicts of Interest: RM Gomes received a PhD scholarship from CAPES. The authors have no other relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript apart from those disclosed.

References

1. Kaballo, M.A.; Canney, M.; O’Kelly, P.; Williams, Y.; O’Seaghdha, C.M.; Conlon, P.J. A comparative analysis of survival of patients on dialysis and after kidney transplantation. *Clin. Kidney J.* **2017**, *11*, 389–393. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Yoo, K.D.; Kim, C.; Kim, M.-H.; Noh, J.; Kim, G.; Kim, H.; An, J.N.; Park, J.Y.; Cho, H.; Kim, K.H.; et al. Superior outcomes of kidney transplantation compared with dialysis. *Medicine* **2016**, *95*, e4352. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Alvares-Teodoro, J.; César, C.C.; Acurcio, F.D.A.; Andrade, E.I.G.; Cherchiglia, M.L. Quality of life of patients in renal replacement therapy in Brazil: Comparison of treatment modalities. *Qual. Life Res.* **2011**, *21*, 983–991. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Opelz, G.; Döhler, B. Influence of Immunosuppressive Regimens on Graft Survival and Secondary Outcomes after Kidney Transplantation. *Transplantation* **2009**, *87*, 795–802. [[CrossRef](#)]
5. Rosselli, D.; Rueda, J.-D.; Diaz, C. Cost-effectiveness of kidney transplantation compared with chronic dialysis in end-stage renal disease. *Saudi J. Kidney Dis. Transplant.* **2015**, *26*, 733. [[CrossRef](#)]
6. Yaghoobifard, S.; Goudarzi, R.; Etminan, A.; Baneshi, M.; Barouni, M.; Sirizi, M.J. Cost-effectiveness analysis of dialysis and kidney transplant in patients with renal impairment using disability adjusted life years in Iran. *Med. J. Islam. Repub. Iran* **2016**, *30*, 390.
7. Gomes, R.M.; Junior, A.A.G.; Lemos, L.; Costa, J.D.O.; Almeida, A.M.; Alvares-Teodoro, J.; Filho, C.S.; Cherchiglia, M.L.; Andrade, E.I.G.; Godman, B.; et al. Ten-year kidney transplant survival of cyclosporine- or tacrolimus-treated patients in Brazil. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* **2016**, *9*, 991–999. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Pestana, J.L.; Vaz, M.; Park, S.; Garcia, V.; Abbud-Filho, M.; Campos, H.H. Organ transplantation in Brazil in the year 2002. *Transplant. Proc.* **2004**, *36*, 799–801. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Andrassy, K.M. Comments on ‘KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease’. *Kidney Int.* **2013**, *84*, 622–623. [[CrossRef](#)]

10. Wagner, M.; Earley, A.K.; Webster, A.C.; Schmid, C.H.; Balk, E.M.; Uhlig, K. Mycophenolic acid versus azathioprine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2015**, *2015*. [[CrossRef](#)]
11. BRASIL. Portaria SAS/MS nº 712, de 13 de agosto de 2014 da Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde. Aprova a Diretrizes Clínicas e Protocolos Terapêuticos de Medicamentos Excepcionais e de Alto Custo no SUS. Transplantes Renais [Internet]. In: Saúde Md, Ed. Diário Oficial da União, República Federativa do Brasil Imprensa Nacional Brasília—DF N°155 -DOU 14/08/2014-seção 01. Available online: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Imunossupressao_no_Transplante_Renal.pdf (accessed on 11 March 2020).
12. Yan, H.; Zong, H.; Cui, Y.; Li, N.; Zhang, Y. Calcineurin Inhibitor Avoidance and Withdrawal for Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Transplant. Proc.* **2014**, *46*, 1302–1313. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Zhao, D.; Li, S.; Sun, Q. Sirolimus-Based Immunosuppressive Regimens in Renal Transplantation: A Systemic Review. *Transplant. Proc.* **2016**, *48*, 3–9. [[CrossRef](#)]
14. Liu, J.; Liu, N.; Li, J.; Zhu, L.; Zhang, C.; Lei, K.; Xu, Q.; You, R. Efficacy and Safety of Everolimus for Maintenance Immunosuppression of Kidney Transplantation: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0170246. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Liu, J.; You, R.; Guo, M.; Zeng, L.; Zhou, P.; Zhu, L.; Xu, G.; Li, J.; Liu, N. Tacrolimus Versus Cyclosporine as Primary Immunosuppressant after Renal Transplantation. *Am. J. Ther.* **2016**, *23*, e810–e824. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Ravanshad, Y.; Azarfar, A.; Mehrad-Majd, H.; Esmaili, M.; Aval, S.; Emadzadeh, M.; Salehi, M.; Moradi, A.; Golsorkhi, M.; Khazaei, M. Comparison of tacrolimus and cyclosporine for immunosuppression after renal transplantation: An updated systematic review and meta-analysis. *Saudi J. Kidney Dis. Transplant.* **2018**, *29*, 1376. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Webster, A.C.; Lee, V.W.; Chapman, J.R.; Craig, J. Target of Rapamycin Inhibitors (Sirolimus and Everolimus) for Primary Immunosuppression of Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Transplantation* **2006**, *81*, 1234–1248. [[CrossRef](#)]
18. Guerra, A.A.; Cesar, C.C.; Cherchiglia, M.L.; Andrade, E.L.G.; De Queiroz, O.V.; Silva, G.D.; Acurcio, F.D.A. Cyclosporine Versus Tacrolimus in Immunosuppressive Maintenance Regimens in Renal Transplants in Brazil: Survival Analysis from 2000 to 2004. *Ann. Pharmacother.* **2010**, *44*, 192–199. [[CrossRef](#)]
19. Cherchiglia, M.L.; Andrade, E.L.G.; Júnior, W.M.; De Paula, B.D.; De Queiroz, O.V.; Junior, A.A.G.; Machado, C.J.; Acurcio, F.D.A. A construção da base de dados nacional em Terapia Renal Substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: Aplicação do método de linkage determinístico-probabilístico. *Rev. Bras. Estud. Popul.* **2007**, *24*, 163–167. [[CrossRef](#)]
20. Junior, A.A.G.; Pereira, R.G.; Gurgel, E.I.; Cherchiglia, M.; Dias, L.V.; Ávila, J.; Santos, N.; Reis, A.; Acurcio, F.A.; Junior, W.M. Building the National Database of Health Centred on the Individual: Administrative and Epidemiological Record Linkage—Brazil, 2000–2015. *Int. J. Popul. Data Sci.* **2018**, *3*. [[CrossRef](#)]
21. Machado, E.L.; Gomes, I.C.; Acurcio, F.D.A.; César, C.C.; Almeida, M.C.D.M.; Cherchiglia, M.L. Fatores associados ao tempo de espera e ao acesso ao transplante renal em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. *Cad. Saúde Pública* **2012**, *28*, 2315–2326. [[CrossRef](#)]
22. Cosio, F.G.; Hickson, L.J.; Griffin, M.D.; Stegall, M.D.; Kudva, Y. Patient Survival and Cardiovascular Risk after Kidney Transplantation: The Challenge of Diabetes. *Am. J. Transplant.* **2008**, *8*, 593–599. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Bunnapradist, S.; Daswani, A.; Takemoto, S.K. Graft survival following living-donor renal transplantation: A comparison of tacrolimus and cyclosporine microemulsion with mycophenolate mofetil and steroids. *Transplantation* **2003**, *76*, 10–15. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Goldfarb-Rumyantzev, A.S.; Smith, L.; Shihab, F.S.; Baird, B.C.; Habib, A.N.; Lin, S.-J.; Barenbaum, L.L. Role of Maintenance Immunosuppressive Regimen in Kidney Transplant Outcome. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2006**, *1*, 563–574. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Vacher-Coponat, H.; Moal, V.; Indreies, M.; Purgus, R.; Loundou, A.; Burtey, S.; Brunet, P.; Moussi-Frances, J.; Daniel, L.; Dussol, B.; et al. A Randomized Trial with Steroids and Antithymocyte Globulins Comparing Cyclosporine/Azathioprine Versus Tacrolimus/Mycophenolate Mofetil (CATM2) in Renal Transplantation. *Transplantation* **2012**, *93*, 437–443. [[CrossRef](#)]

26. Choi, Y.; Jiang, F.; An, H.; Park, H.J.; Choi, J.H.; Lee, H. A pharmacogenomic study on the pharmacokinetics of tacrolimus in healthy subjects using the DMETTM Plus platform. *Pharmacogenom. J.* **2016**, *17*, 174–179. [[CrossRef](#)]
27. Jacobson, P.A.; Oetting, W.S.; Brearley, A.M.; LeDuc, R.; Guan, W.; Schladt, D.; Matas, A.J.; Lamba, V.; Julian, B.A.; Mannon, R.B.; et al. Novel polymorphisms associated with tacrolimus trough concentrations: Results from a multicenter kidney transplant consortium. *Transplantation* **2011**, *91*, 300–308. [[CrossRef](#)]
28. Trofe-Clark, J.; Brennan, D.C.; West-Thielke, P.; Milone, M.C.; Lim, M.A.; Neubauer, R.; Nigro, V.; Bloom, R.D. Results of ASERTAA, a Randomized Prospective Crossover Pharmacogenetic Study of Immediate-Release Versus Extended-Release Tacrolimus in African American Kidney Transplant Recipients. *Am. J. Kidney Dis.* **2018**, *71*, 315–326. [[CrossRef](#)]
29. Traynor, C.; Jenkinson, A.; Williams, Y.; O’Kelly, P.; Hickey, D.; Denton, M.; Magee, C.; Conlon, P.J. Twenty-Year Survivors of Kidney Transplantation. *Am. J. Transplant.* **2012**, *12*, 3289–3295. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Hariharan, S.; McBride, M.A.; Cherikh, W.S.; Tolleris, C.B.; Bresnahan, B.A.; Johnson, C.P. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int.* **2002**, *62*, 311–318. [[CrossRef](#)]
31. Pestana, J.L. Clinical outcomes of 11,436 kidney transplants performed in a single center—Hospital do Rim. *Braz. J. Nephrol.* **2017**, *39*, 287–295. [[CrossRef](#)]
32. Chen, P.-D.; Tsai, M.-K.; Lee, C.-Y.; Yang, C.-Y.; Hu, R.-H.; Lee, P.-H.; Lai, H.-S. Gender differences in renal transplant graft survival. *J. Formos. Med. Assoc.* **2013**, *112*, 783–788. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Kostakis, I.; Moris, D.; Barlas, A.; Bokos, I.; Darema, M.; Theodoropoulou, E.; Karaolani, G.; Kostakis, A.; Boletis, I.; Zavos, G. Impact of donor and recipient age difference on long-term allograft survival after living donor renal transplantation: Analysis of 478 cases. *Clin. Transplant.* **2013**, *27*, 838–843. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Petrucci, J.L.; Saboia, A.L.; Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística-IBGE. Estudos e Análises: Informação Demográfica e Socioeconômica. Características Étnico-raciais da População. Disponível em. Available online: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv63405.pdf> (accessed on 11 March 2020).
35. Brasil. Portaria no—344, de 1º de Fevereiro de 2017. Dispõe Sobre o Preenchimento do Quesito Raça/Cor Nos Formulários dos Sistemas de Informação em Saúde. Available online: <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=62&data=02/02/2017> (accessed on 11 March 2020).
36. Harada, K.; Mandia-Sampaio, E.; De Sandes-Freitas, T.; Felipe, C.; Park, S.; Pinheiro-Machado, P.; Garcia, R., Jr.; Tedesco-Silva, H., Jr.; Pestana, J.L. Risk Factors Associated With Graft Loss and Patient Survival After Kidney Transplantation. *Transplant. Proc.* **2009**, *41*, 3667–3670. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Remuzzi, G.; Lesti, M.; Gotti, E.; Ganeva, M.; Dimitrov, B.D.; Ene-Iordache, B.; Gherardi, G.; Donati, D.; Salvadori, M.; Sandrini, S.; et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of acute rejection in renal transplantation (MYSS): A randomised trial. *Lancet* **2004**, *364*, 503–512. [[CrossRef](#)]
38. Remuzzi, G.; Cravedi, P.; Costantini, M.; Lesti, M.; Ganeva, M.; Gherardi, G.; Ene-Iordache, B.; Gotti, E.; Donati, D.; Salvadori, M.; et al. Mycophenolate Mofetil versus Azathioprine for Prevention of Chronic Allograft Dysfunction in Renal Transplantation: The MYSS Follow-Up Randomized, Controlled Clinical Trial. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2007**, *18*, 1973–1985. [[CrossRef](#)]
39. Ahuja, M.; Cohen, E.P.; Dayer, A.M.; Kampalath, B.; Chang, C.C.; A Bresnahan, B.; Hariharan, S. Polyoma virus infection after renal transplantation. Use of immunostaining as a guide to diagnosis. *Transplantation* **2001**, *71*, 896–899. [[CrossRef](#)]
40. Mengel, M.; Marwedel, M.; Radermacher, J.; Eden, G.; Schwarz, A.; Haller, H.; Kreipe, H. Incidence of polyomavirus-nephropathy in renal allografts: Influence of modern immunosuppressive drugs. *Nephrol. Dial. Transplant.* **2003**, *18*, 1190–1196. [[CrossRef](#)]
41. Brennan, D.C.; Agha, I.; Bohl, D.L.; Schnitzler, M.A.; Hardinger, K.L.; Lockwood, M.B.; Torrence, S.; Schuessler, R.; Roby, T.; Gaudreault-Keener, M.; et al. Incidence of BK with Tacrolimus Versus Cyclosporine and Impact of Preemptive Immunosuppression Reduction. *Am. J. Transplant.* **2005**, *5*, 582–594. [[CrossRef](#)]
42. De Andrade, L.G.M.; Tedesco-Silva, H. Critical analysis of graft loss and death in kidney transplant recipients treated with mTOR inhibitors. *Braz. J. Nephrol.* **2017**, *39*, 70–78. [[CrossRef](#)]
43. Pascual, J.; Diekmann, F.; Fernández-Rivera, C.; Gómez-Marqués, G.; Gutiérrez, A.; Pérez-Sáez, M.J.; Sancho-Calabuig, A.; Oppenheimer, F. Recomendaciones para el uso de everolimus en trasplante renal de novo: Falsas creencias, mitos y realidades. *Nefrología* **2017**, *37*, 253–266. [[CrossRef](#)]

44. Pascual, J.; Berger, S.P.; Witzke, O.; Tedesco, H.; Mulgaonkar, S.; Qazi, Y.; Chadban, S.; Oppenheimer, F.; Sommerer, C.; Oberbauer, R.; et al. Everolimus with Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in Renal Transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2018**, *29*, 1979–1991. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Hahn, D.; Hodson, E.M.; A Hamiwka, L.; Lee, V.W.; Chapman, J.R.; Craig, J.C.; Webster, A.C. Target of rapamycin inhibitors (TOR-I; sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2019**, *12*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



© 2020 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 (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).