

**Daniel Emílio da Silva Almeida**

**AVALIAÇÃO DO PROCESSO DE DISPENSAÇÃO DE IMUNOSSUPRESSORES  
PARA TRANSPLANTADOS RENAIIS, SES/MG, 2008**

**Universidade Federal de Minas Gerais**

**Belo Horizonte**

**2011**

**Daniel Emílio da Silva Almeida**

**AVALIAÇÃO DO PROCESSO DE DISPENSAÇÃO DE IMUNOSSUPRESSORES  
PARA TRANSPLANTADOS RENAIIS, SES/MG, 2008**

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

**Orientador: Francisco de Assis Acurcio**

**Universidade Federal de Minas Gerais**

**Belo Horizonte**

**2011**

## **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

### **Reitor**

Prof. Clélio Campolina Diniz

### **Vice-Reitora**

Profª. Rocksane de Carvalho Norton

### **Pró-Reitor de Pós-Graduação**

Prof. Ricardo Santiago Gomez

### **Pró-Reitor de Pesquisa**

Prof. Renato de Lima Santos

## **FACULDADE DE MEDICINA**

### **Diretor**

Prof. Francisco José Penna

### **Chefe do Departamento de Medicina Preventiva e Social**

Prof. Antônio Leite Alves Radicchi

## **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA**

### **Coordenadora**

Profª. Ada Ávila Assunção

### **Sub-Coordenador**

Profª. Sandhi Maria Barreto

### **Colegiado**

Profª. Ada Ávila Assunção

Profª. Carla Jorge Machado

Profª. Cibele Comini César

Profª. Eli Iola Gurgel Andrade

Prof. Fernando Augusto Proietti

Prof. Francisco de Assis Acurcio

Profª. Maria Fernanda Furtado Lima-Costa

Profª. Mariângela Leal Cherchiglia

Prof. Mark Drew Crosland Guimarães

Profª. Sandhi Maria Barreto

Profª. Soraia de Almeida Belisário

Prof. Tarcísio Márcio Magalhães Pinheiro

Larissa Fortunato Araujo

Gustavo Machado Rocha

**Dedico este trabalho a todos que oprimidos pelo sistema,  
não tem a oportunidade de trabalhar e viver por amor.  
Vocês são a chama para que meu trabalho faça sentido.**

## **AGRADECIMENTOS**

**Gostaria de agradecer aos meus pais e minha família pela presença, sacrifício e compreensão que me ofereceram, tornando possível estes anos de estudo.**

**Ao professor Francisco, por abrir-me as portas para o caminho da saúde pública, com confiança e direcionamento.**

**À Prof. (a) Graça, por ter sido muito mais que uma co-orientadora poderia ser.**

**À equipe do GPFE, que me ofereceu um agradável e empenhado ambiente de trabalho. Em especial à Luciana e ao Anderson por todo compartilhamento de experiências e apoio...**

**Aos meus amigos e a Júlia, que me deram estrutura, ouvidos, coragem e amor para o meu caminhar.**

**Aos companheiros Élide, Orozimbo, Elaine e Laine por me fazerem acreditar que ainda é possível...**

**Agradeço a todos de coração.**

*“Mais do que máquinas, precisamos de humanidade.  
Mais do que de inteligência, precisamos de afeição e doçura.*

*Sem essas virtudes,  
a vida será de violência e tudo será perdido.”*

Charles Chaplin

## **LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

Figura 1 – Organograma de seleção de estudos.....	33
Figura 2 – Metanálises de eficácia.....	49

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1(artigo 1) – Características gerais dos estudos.....	35
Tabela 2(artigo 1) – Resultados dos estudos selecionados.....	43
Tabela 3(artigo 1) – Resultado de metanálises de segurança.....	51
Tabela 1(artigo 2) – Medicamentos imunossuppressores solicitados à SES / MG no ano de 2008.....	62
Tabela 2(artigo 2) – Frequência e custo mensal por paciente de medicamentos imunossuppressores solicitados à SES/MG no ano de 2008.....	63
Tabela 3(artigo 2) – Trâmite dos processos na SES/MG, primeiro e segundo semestres, 2008 (n=915).....	65
Tabela 4(artigo 2) – Distribuição do tipo de esquema imunossupressor requerido na primeira solicitação à SES/MG, de acordo com os processos abertos pelos pacientes em 2008.....	66
Tabela 5(artigo 2)– Distribuição da origem das solicitações de terapia imunossupressora requerida na primeira solicitação à SES/MG, de acordo com os processos abertos pelos pacientes em 2008.....	67

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATS – Avaliação de Tecnologias em Saúde  
AZA – azatioprina  
BH – Belo Horizonte  
BIREME (BVS)  
BXM – basiliximab  
CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior  
CONASS – Conselho Nacional de Secretários de Saúde  
CEAF – Componente Especializado da Assistência Farmacêutica  
CID – Classificação Internacional de Doenças  
CMV – Citomegalovírus  
CNPQ – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico  
CORT – Corticóides  
CsA – Ciclosporina  
CPTG – Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines  
DCE – depuração da creatinina endógena  
DM – diabetes mellitus  
DRC – doença renal crônica  
DRCT – doença renal crônica terminal  
ECR – ensaio clínico randomizado  
g – gramas  
GMAC – Gerência de Medicamentos de Alto Custo  
GPES – Grupo de Pesquisa em Economia da Saúde  
GPFE – Grupo de Pesquisa em Farmacoepidemiologia  
GRS – Gerência Regional de Saúde  
HA – Hipertensão Arterial  
HLA – Human Leukocyte Antigen  
IC – Intervalo de Confiança  
LILACS - Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde  
Kg - quilos  
Mg - miligramas  
MG – Minas Gerais

MH – Maentel Haenzel

MMF – Micofenolato de Mofetila

PCDT – Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas

PRA – Pannel de reatividade contra pannel de linfócitos

RA – Rejeição Aguda

RevMan – Review Manager

RHM – Regional Health Management

RR – Risco Relativo

SAF – Superintendência de Assistência Farmacêutica

SBN – Sociedade Brasileira de Nefrologia

SES – Secretaria de Estado da Saúde

SUS – Sistema Único de Saúde

TFG – taxa de filtração glomerular

TRS – terapia renal substitutiva

UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais

## SUMÁRIO

### Conteúdo

RESUMO.....	16
1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	19
1.1 ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE.....	19
1.2 DOENÇA RENAL CRÔNICA E A TRS.....	21
1.3 PRODUÇÃO DE EVIDÊNCIAS E PROTOCOLOS CLÍNICOS .....	23
2 OBJETIVOS.....	27
2.1 OBJETIVO GERAL .....	27
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	27
3 ARTIGO 1.....	28
3.1 INTRODUÇÃO .....	28
3.2 MÉTODOS .....	29
3.2.1 Estratégia de Busca .....	29
3.2.2 Critérios de Inclusão/Exclusão .....	30
3.2.3 Seleção/Extração dos dados.....	31
3.2.4 Avaliação da qualidade metodológica e risco de viés dos estudos incluídos .....	31
3.2.5 Análise estatística .....	32
3.3 RESULTADOS.....	32
3.3.1 Seleção dos estudos .....	32
3.3.2 Características gerais dos pacientes e esquemas imunossupressores.....	34

3.3.3 Qualidade metodológica .....	39
3.3.4 Medidas de resultado .....	39
<b>3.4 DISCUSSÃO .....</b>	<b>52</b>
3.4.1 Características dos estudos: .....	52
3.4.2 Medidas de resultados .....	52
3.4.3 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	55
<b>4 ARTIGO 2.....</b>	<b>57</b>
4.1 INTRODUÇÃO .....	58
4.2 MATERIAL E MÉTODOS .....	59
4.3 RESULTADOS.....	61
4.4 DISCUSSÃO .....	68
4.5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:.....	71
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>74</b>
<b>6 APÊNDICE.....</b>	<b>78</b>
6.1 RESUMO DO PROJETO.....	78
<b>ANEXO A APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA .....</b>	<b>92</b>
<b>ANEXO B CERTIFICADO DE QUALIFICAÇÃO .....</b>	<b>93</b>
<b>ANEXO C COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DE ARTIGO.....</b>	<b>94</b>

## APRESENTAÇÃO

O presente trabalho constitui Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, área de concentração em Políticas de Saúde e Planejamento, na linha de pesquisa Avaliação em Saúde e Serviços de Saúde, para obtenção do grau de Mestre em Saúde Pública. É apresentado no formato de dois artigos científicos em conformidade com o que estabelece o Regimento do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, no seu Capítulo V, artigo 58, parágrafo 2º.

O estudo teve como objetivo avaliar o processo de dispensação de imunossuppressores para pacientes transplantados renais, pela Secretaria de Estado da Saúde (SES) de Minas Gerais, no ano de 2008. Os seus resultados, ao comparar o perfil de utilização desses medicamentos com as respectivas diretrizes clínicas e terapêuticas do SUS e com as evidências científicas disponíveis, buscam contribuir para a organização da assistência farmacêutica e fornecer subsídios para a racionalização da dispensação de imunossuppressores para transplantados renais pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF).

Este volume contém:

1. Considerações iniciais: apresenta a fundamentação teórica, a partir de breve revisão da literatura e a justificativa da dissertação;
2. Apresentação dos objetivos da dissertação que foram respondidos em dois artigos científicos;
3. O primeiro artigo, que constitui uma revisão sistemática da literatura com metanálise, avaliando a eficácia e segurança do medicamento micofenolato de sódio em substituição à azatioprina. O micofenolato de sódio foi o imunossupressor mais solicitado para os transplantados renais em Minas Gerais, no período analisado. Assim, a busca de evidências para os medicamentos escolhidos tem estreito vínculo com o perfil de dispensação dos medicamentos imunossuppressores pelo CEAF. Esta revisão sistemática é parte integrante do projeto de pesquisa “Revisão Sistemática e Avaliação Econômica de Imunossuppressores na Prevenção da Rejeição do Transplante Renal”, apoiado pelo CNPq/MS/DECIT e desenvolvido pelo Grupos de Pesquisa em Farmacoepidemiologia (GPFE) e em Economia da Saúde (GPES), da UFMG.

4. O segundo artigo avalia o processo de dispensação de imunossupressores aos pacientes que realizaram transplante renal e que solicitaram esses medicamentos à SES/MG, no ano de 2008, considerando-se sua adequação aos respectivos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, assim como aos princípios e políticas de Assistência Farmacêutica vigentes no SUS. O estudo integra o projeto de pesquisa “Análise do processo de programação, prescrição e dispensação no Programa de Medicamentos Excepcionais do SUS/MG no ano de 2008, desenvolvido pelo Grupo de Pesquisas em Farmacoepidemiologia (GPFE) da UFMG, que obteve financiamento da SES/MG e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (Projeto: CAAE – 0433.0.203.000-11)
5. Considerações finais: compreendem os aspectos críticos e relevantes do estudo, recomendações e aplicações em serviços de saúde;
6. Apêndice: Projeto de pesquisa apresentado ao Programa de Pós- Graduação em Saúde Pública
7. Anexo: Aprovação do projeto pelo Comitê de Ética da UFMG, certificado de exame de qualificação.

## RESUMO

**Introdução:** O fenômeno do envelhecimento populacional observado no Brasil tende a aumentar a demanda por serviços de saúde para doenças crônico-degenerativas. Atualmente, estima-se que mais de dois milhões de brasileiros sejam portadores de algum grau de disfunção renal, fato que tem sido agravado pelo aumento progressivo do número de indivíduos com doenças renais no Brasil. Em sua fase mais avançada, denominada doença renal crônica terminal- DRCT, ocorre perda progressiva e irreversível da função renal. A incidência e a prevalência de doenças renais crônicas elevadas implicam em manter grande número de pacientes em tratamento renal substitutivo (TRS), que inclui o transplante como uma de suas modalidades, no âmbito do SUS, que também disponibiliza medicamentos e acompanhamentos necessários ao pós-transplante. Esta situação tem gerado um alto custo para o sistema público de saúde brasileiro. Os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) aprovados pelo Ministério da Saúde recomendam a manutenção do estado de imunossupressão no transplante renal com a utilização de esquemas farmacológicos, onde o principal medicamento utilizado é a ciclosporina. Em Minas Gerais, o micofenolato de sódio é o imunossupressor mais dispensado pela Secretaria de Estado da Saúde (SES/MG) para os pacientes transplantados renais. Neste contexto, estudos que visem avaliar a eficácia e segurança das opções terapêuticas existentes e seu perfil de utilização, podem ser úteis ao planejamento e organização dos serviços de saúde, de modo a promover racionalidade em suas ações, evitar os perigos relacionados à saúde bem como o aumento exacerbado dos custos financeiros, devido à multiplicidade crescente de tecnologias novas em saúde.

**Objetivo:** Avaliar a utilização dos medicamentos imunossupressores para manutenção de transplantes renais no estado de Minas Gerais. **Métodos:** O estudo tem dois componentes. O primeiro, uma revisão sistemática de literatura com metanálise, com o objetivo de identificar, sumarizar e avaliar, comparativamente, os dados relacionados à eficácia e segurança dos medicamentos imunossupressores azatioprina e micofenolato mofetila ou sódio (entérico), utilizados na terapia imunossupressora de manutenção em pacientes que realizaram transplante renal. Foi realizada uma busca dos artigos até julho de 2011, nas bases de dados MEDLINE, interface Pubmed, Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde – LILACS, Grupo Renal Cochrane e a Central de registros de ensaios clínicos controlados Cochrane. Foram selecionados ensaios clínicos controlados randomizados e quase-randomizados, com duração maior que seis meses e que comparavam regimes farmacológicos incluindo os imunossupressores azatioprina, micofenolato mofetil ou entérico com qualquer combinação e dose em terapia de manutenção. Para avaliar a qualidade metodológica dos ensaios clínicos foram utilizadas a escala de Jadad modificada e a Ferramenta da Colaboração Cochrane. Para análise estatística foi adotado um software meta-analítico da Colaboração Cochrane (Revman 5.0). Os resultados dicotômicos foram expressos em risco relativo (RR) e tiveram sua heterogeneidade analisada utilizando-se qui-quadrado e  $I^2$ . O segundo componente compreende um estudo de utilização de medicamentos, do tipo corte transversal, que visou avaliar o processo de dispensação de imunossupressores pela SES / MG. A população do estudo foi constituída por todos os transplantados renais que solicitaram imunossupressores, por meio de abertura de processo naquela instituição, junto ao Programa de Medicamentos de Alto Custo (Componente Especializado da Assistência Farmacêutica), no ano de 2008. Foram selecionadas variáveis relacionadas: i. ao perfil demográfico (sexo e idade), ii. às características do processo (Gerência Regional de Saúde -GRS de origem, trâmite das etapas necessárias ao deferimento da solicitação e situação atual - deferido, indeferido ou sob avaliação), iii. aos medicamentos dispensados (apresentações, custo mensal e priorização no PCDT). A análise do trâmite do processo considerou sete etapas para o deferimento final dos medicamentos imunossupressores. Para a análise da adequação dos esquemas imunossupressores solicitados, foram consideradas, nos PDCT, as indicações gerais

de priorização de medicamentos segundo os principais tipos de transplantes, obedecendo a uma sequência racional de continuidade em relação à terapêutica inicial de imunossupressão. Foram realizadas análises descritivas utilizando proporções, medidas de tendência central e de dispersão. Nas análises estatísticas foram empregados os testes de Qui-quadrado para comparação de proporções e o teste T de Student e Mann-Whitney para comparação de médias. A significância considerada foi de 5%. O software utilizado foi o SPSS® versão 17.0.

**Resultados:** Na revisão sistemática, foram selecionados e incluídos na análise qualitativa dez estudos que compararam AZA versus MMF. Dentre esses, oito foram incluídos nas metanálises. Pode-se constatar pela literatura científica avaliada que o MMF apresenta resultados melhores para rejeição aguda, endossados em uma metanálise de 12 meses. Entretanto, não foram observados resultados estatisticamente significantes e favoráveis para os desfechos sobrevida do enxerto e sobrevida do paciente, que são os mais importantes para a determinação da terapia dos pacientes. Considerando os resultados de segurança, a maioria dos artigos verificou maior número de eventos adversos para os grupos que fizeram uso de micofenolato mofetila, tanto para seis, doze ou trinta e seis meses. Quanto ao estudo seccional, no ano de 2008 foram abertos 964 processos com o código Z94.0 referente ao transplante renal (CID-10), sendo que 915 (94,9%) desses solicitaram pelo menos um imunossupressor. Identificaram-se 687 pacientes responsáveis pelos pedidos, predominantemente do sexo masculino (n=423, 61,6%), com idade média de  $42,9 \pm 14,1$  anos (mediana= 46, amplitude de 2 a 79 anos). Considerando o conjunto de solicitações, a grande maioria dos medicamentos (87,4%, n=1288) foi classificada como de 2ª escolha (o micofenolato de sódio, tacrolimo e sirolimo), sendo somente 12,6% (185) de 1ª escolha (azatioprina e ciclosporina), o que representa acréscimo de pelo menos 301% no custo em relação às terapias de 1ª escolha. Pode-se verificar que, no período analisado, o trâmite do processo levou em média cerca de 22 dias para se concluir, sendo observado um trâmite mais ágil no segundo semestre do que no primeiro. Comparando-se o perfil dos processos de pacientes que solicitaram medicamentos de primeira escolha ou mista com os que solicitaram esquemas de segunda escolha, a GRS-BH apresentou uma menor proporção de dispensação de medicamentos de primeira escolha em relação ao conjunto das demais GRS's ( $p < 0,05$ ). Avaliando-se o perfil do processo de dispensação dos medicamentos por origem da solicitação, pôde-se constatar ainda diferença estatisticamente significativa quanto ao tempo de tramitação médio dos processos, com maior agilidade na GRS-BH.

**Conclusão:** O perfil de eficácia e segurança advindo das evidências científicas atualmente disponíveis sugere fortemente que a farmacoterapia imunossupressora deveria levar em consideração outros aspectos além do medicamento, como características da população (fatores de risco imunológicos e não-imunológicos), do paciente e do doador, uma vez que não há uma justificativa comprovada cientificamente de superioridade de um medicamento sobre o outro, independente da situação clínica considerada. Por outro lado, o estudo seccional mostrou uma proporção de dispensação de medicamentos que favorece muito os medicamentos de segunda escolha. Tal comportamento, além de não seguir o PCDT, não é sustentado devidamente pelas evidências científicas a respeito da eficácia destes imunossupressores. Produções científicas atualizadas suscitam sérias discussões a respeito da utilização de medicamentos de segunda escolha em tão larga escala. É necessária uma maior cautela, incorporando-se evidências de alto nível aos PCDT, e estudos regulares a respeito do perfil de dispensação de medicamentos e dos seus usuários, de modo a imprimir maior qualidade e racionalidade nas ações de saúde. Os resultados obtidos por este estudo indicam a importância da utilização de métodos de avaliação de tecnologias de saúde, assim como de análises epidemiológicas, para otimização dos serviços tendo em vista os princípios do Sistema Único de Saúde.

**Palavras-chave:** revisão sistemática, metanálise, processo de dispensação, imunossupressores, transplante renal.

**ABSTRACT:**

**Introduction:** We went through a period of aging, which tends to increase demand for health services for chronic diseases. Thus, studies aimed at evaluating the efficacy and safety of existing treatment options and their usage profile, are extremely important in order to optimize the service, avoiding the hazards to health and exacerbated increase in costs due to the growing multiplicity of new technologies in health. **Objective:** To evaluate the use of immunosuppressive drugs for maintenance of kidney transplants in the state of Minas Gerais. **Methods:** We used two designs to answer the question of the study. The first was a systematic review of the literature with meta-analysis that aimed to compare the drugs azathioprine and mycophenolate sodium for efficacy and safety. The second was a pharmacoepidemiological study that aimed to evaluate the process of dispensation of immunosuppressants for renal transplantation by SES / MG in 2008 by a cross-sectional design. **Results:** In the systematic review, mycophenolate sodium showed superior outcomes for acute rejection. However there was no statistically significant difference in the graft and patient survival. Considering the safety indicators, mycophenolate sodium had a higher frequency of adverse events. In the pharmacoepidemiological analysis, was found a higher frequency dispensing second-line drugs, and the Regional Health Management (RHM) of Belo Horizonte had a lower proportion of dispensing drugs of first choice when compared with other RHM's (comparison statistically significant). **Conclusion:** There is a proportion of dispensing drugs that greatly favors the second-line drugs. Such behavior, beyond not following the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines (CPTG) is not adequately supported by scientific evidence regarding the efficacy of these immunosuppressants. Greater caution is required, incorporating high-level evidence to CPTG and considering regular studies about the profile of drug dispensing and patient.

## 1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

### 1.1 ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

O direito do cidadão à saúde no Brasil é garantido pela Constituição Federal de 1988, e é pautado segundo os princípios da **universalidade, integralidade e equidade**, por meio de políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e o acesso a ações e serviços para promoção, proteção e recuperação da saúde com a realização integrada de atividades preventivas e assistenciais, no qual é incluída a assistência terapêutica integral, inclusive a farmacêutica<sup>1,2</sup>.

Frente a um dos grandes desafios, que é garantir a assistência farmacêutica integral aos usuários do SUS, surgiu em 1998 a Política Nacional de Medicamentos com o objetivo de estruturar/articular a área no Brasil enfocando basicamente as seguintes diretrizes: adoção de Relação de Medicamentos Essenciais, regulamentação sanitária de medicamentos, reorientação da Assistência Farmacêutica, promoção do uso racional de medicamentos, desenvolvimento científico e tecnológico, promoção da produção de medicamentos, garantia da segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos e desenvolvimento e capacitação de recursos humanos<sup>3</sup>.

Esta política é complementada e endossada pela Política Nacional de Assistência Farmacêutica<sup>4</sup>, que conceituou a área de Assistência Farmacêutica da seguinte forma:

“a Assistência Farmacêutica trata de um conjunto de ações voltadas à promoção, proteção e recuperação da saúde, tanto individual como coletivo, tendo o medicamento como insumo essencial e visando o acesso e ao seu uso racional. Este conjunto envolve a pesquisa, o desenvolvimento e a produção de medicamentos e insumos, bem como a sua seleção, programação, aquisição, distribuição, dispensação, garantia da qualidade dos produtos e serviços, acompanhamento e avaliação de sua utilização, na perspectiva da obtenção de resultados concretos e da melhoria da qualidade de vida da população”;

---

<sup>1</sup> BRASIL. Constituição (1988) *Constituição da República Federativa do Brasil*. Brasília: Senado, 1988. 168p.

<sup>2</sup> BRASIL. Lei n. 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*, 20 set. 1990.

<sup>3</sup> BRASIL. Portaria nº 3916, de 30 de outubro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos.

<sup>4</sup> BRASIL. Resolução no 338 de 6 de maio de 2004. Aprova a **Política Nacional de Assistência Farmacêutica**. Conselho Nacional de Saúde. Brasília.

Assim, de modo a concretizar os princípios preconizados pelo SUS, a gestão da Assistência Farmacêutica no país se dividiu basicamente em três componentes: o básico, estratégico e especializado (sendo este último anteriormente denominado de componente excepcional ou de alto-custo).

A Assistência Farmacêutica Básica diz respeito a um grupo de ações desenvolvidas para garantir o custeio e o fornecimento dos medicamentos e insumos essenciais destinados ao atendimento dos agravos prevalentes e prioritários da Atenção Básica.

O componente estratégico se refere a um conjunto de medicamentos de alto impacto na saúde pública e segue uma legislação específica com um caráter altamente centralizado no governo federal. Muitos de seus medicamentos são relacionados com doenças que trazem risco às coletividades e cuja estratégia de controle concentra-se no tratamento de seus portadores<sup>5</sup>. Além destes, certos medicamentos para diabetes, sangue e hemoderivados também são contemplados por este programa.

Este trabalho foca sua avaliação em medicamentos específicos relacionados ao Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), que de um modo geral é destinado ao tratamento de doenças tanto raras quanto de alta prevalência, desde que com indicação de uso de medicamento de alto valor unitário, ou que, em caso de uso crônico ou prolongado, seja um tratamento de custo elevado<sup>6</sup>. 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 muitas outras enfermidades<sup>5</sup>.

O CEAF, originalmente de financiamento federal é atualmente co-financiado pelas Secretarias Estaduais de Saúde (SES), sendo também responsáveis pela aquisição e dispensação dos medicamentos, salvo nos casos em que a aquisição centralizada é pactuada com o Ministério da Saúde<sup>5</sup>.

---

<sup>5</sup> BRASIL. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. Assistência Farmacêutica no SUS. Brasília: Conass, 2007. 186p (**Coleção Progestores – Para entender a gestão do SUS**).

<sup>6</sup> ACURCIO, F. A. et al. Perfil demográfico e epidemiológico dos usuários de medicamentos de alto custo no Sistema Único de Saúde. *R. bras. Est. Pop.*, Rio de Janeiro, v. 26, n. 2, p. 263-282, 2009.

Segundo levantamento feito pelo Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS) junto às Secretarias Estaduais de Saúde, o número de pacientes cadastrados no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica vem crescendo significativamente, sendo que em 2003 foram gastos R\$ 1,05 bilhão, em 2004 R\$ 1,448 bilhões e em 2005, aproximadamente, R\$ 1,9 bilhão com a aquisição desses medicamentos<sup>5</sup>.

Os medicamentos utilizados para o estabelecimento do estado de imunossupressão e manutenção dos transplantes renais são dispensados pelo CEAF, sendo este uma importante via de acesso da população a serviços de saúde. A sua estruturação permite aos usuários do sistema utilizarem medicamentos que poderiam ser difíceis de adquirir devido ao seu alto custo, o que garante o direito dos cidadãos a uma assistência terapêutica integral e universal.

## 1.2 DOENÇA RENAL CRÔNICA E A TRS

A incidência e a prevalência de indivíduos com doenças renais são muito elevadas e têm aumentado progressivamente, a cada ano, no Brasil e em todo o mundo. Estima-se que existam mais de dois milhões de brasileiros portadores de algum grau de disfunção renal<sup>7</sup>. A doença renal crônica (DRC) é uma doença de elevada morbidade e mortalidade, e em sua fase mais avançada, é chamada doença renal crônica terminal – DRCT, quando há perda progressiva e irreversível da função renal<sup>7,8</sup>.

Os principais fatores de risco para os indivíduos desenvolverem a doença renal crônica (DRC) são as morbidades *diabetes mellitus* (DM), hipertensão arterial (HA), serem portadores de outras doenças renais (rins policísticos, malformações congênitas, etc), com antecedentes de doença cardiovascular, história familiar de DRC, envelhecimento e serem negros.

A hipertensão arterial e a diabetes são responsáveis por cerca da metade dos pacientes que estão em tratamento dialítico. Tal fato causa grandes preocupações em termos de saúde pública ao considerarmos que a população acima de 60 anos, a faixa etária mais propensa a doenças crônico-degenerativas, representou 9,5% da população brasileira em 2008 (em torno

---

<sup>7</sup> Sociedade Brasileira de Nefrologia. **Perfil da doença renal crônica. O desafio brasileiro.** [http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/programas/Doenca\\_Renal\\_Cronica.pdf](http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/programas/Doenca_Renal_Cronica.pdf) (acessado em 06/Set/10)

<sup>8</sup> SESSO R. **Epidemiologia da doença renal crônica no Brasil e sua prevenção.** [http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/cronicas/irc\\_prof.htm](http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/cronicas/irc_prof.htm) (acessado em Set/2010).

de 16,7 milhões), e projeta-se que em 2020 representará 14% da população brasileira<sup>9</sup>. Assim, além do crescimento absoluto e relativo da população idosa ao longo dos anos, a situação é agravada pelo grande número de hipertensos e diabéticos sem diagnóstico e tratamento adequado no Brasil, indicando uma perspectiva preocupante de aumento do número de pacientes que poderão desenvolver doenças renais<sup>7</sup>.

A incidência e a prevalência da DRC elevadas implicam em manter grande número de pacientes em tratamento renal substitutivo (TRS), o que gera alto custo para o sistema público de saúde brasileiro que financia o tratamento em quase sua totalidade. A TRS consiste em tratamentos com diálise peritoneal, hemodiálise ou transplante, e é recomendada quando o ritmo de filtração glomerular é inferior a 15 mL/min. O transplante renal tem sido uma importante opção terapêutica para o paciente com insuficiência renal crônica, tanto do ponto de vista médico, quanto social ou econômico, promovendo melhor qualidade de vida e uma expectativa de vida prolongada em comparação com pacientes em diálise e/ou hemodiálise<sup>7,8</sup>.

O avanço tecnológico no que diz respeito à terapia de imunossupressão para a prevenção de rejeições agudas e/ou crônicas do enxerto determinante para que o transplante renal fosse considerado a melhor opção para o portador de DRC. O esquema imunossupressor é instituído na terapia de manutenção para prevenir as rejeições e/ou na terapia de indução que utiliza esquemas terapêuticos incluindo anticorpos monoclonais e policlonais. O principal objetivo da terapia imunossupressora é aumentar substancialmente a sobrevida do enxerto evitando as rejeições agudas e crônicas do órgão transplantado<sup>10</sup>.

O Brasil já dispõe de uma Política Nacional de Transplantes de Órgãos e Tecidos que está fundamentada nas leis nº 9.434/1997 e nº 10.211/2001, tendo como diretrizes a gratuidade da doação, a beneficência em relação aos receptores e não maleficência em relação aos doadores vivos. Estabelece também garantias e direitos aos pacientes que necessitam destes procedimentos e regula toda a rede assistencial através de autorizações de funcionamento das

---

<sup>9</sup>INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). *Projeção. IBGE: população brasileira envelhece em ritmo acelerado*  
[http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia\\_impressao.php?id\\_noticia=1272](http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_impressao.php?id_noticia=1272) (acessado em Set/10).

<sup>10</sup>COELHO, VSP. *Interesses e instituições na política de saúde: o transplante e a diálise no Brasil*. 1996. 210 f. Tese (Doutorado em Ciências Sociais) – Instituto de Filosofia e Ciências Humanas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 1996.

equipes e instituições. Toda a política de transplante está em conformidade com as Leis nº 8.080/1990 e nº 8.142/1990, que regem o funcionamento do SUS<sup>11</sup>.

O SUS financia todos os procedimentos relativos aos transplantes renais, incluindo os exames, os medicamentos e até o acompanhamento pós-transplante. O número de transplantes realizados no país é crescente graças aos investimentos feitos pelo Ministério da Saúde nessa área<sup>11</sup>.

### 1.3 Produção de evidências e protocolos clínicos

A assistência farmacêutica é componente fundamental da atenção à saúde e a garantia de acesso a medicamentos é, em diversos casos, essencial para o processo de atenção integral à saúde<sup>6</sup>. Assim, compatibilizar os princípios do SUS com a realidade e necessidades em saúde de uma população é um desafio para os gestores do sistema.

Como enfrentar o desafio da universalidade, a demanda por medicamentos não padronizados e o volume crescente de ações judiciais contra o sistema de saúde? O acesso deve ser ilimitado, mesmo que envolva medicamentos experimentais, sem registro no Brasil, sem comprovação científica de eficiência e eficácia, ou deve ser um acesso tecnicamente parametrizado<sup>6</sup>?

Esta discussão e definição são muito relevantes, pois, ao mesmo tempo em que o medicamento é um importante insumo no processo de atenção à saúde, pode constituir-se em fator de risco quando utilizado de maneira inadequada. Não se trata, portanto, de promover o acesso a qualquer medicamento ou de qualquer forma, mas de promover o uso racional e seguro de medicamentos, conforme estabelece a Política Nacional de Medicamentos. O escopo da ação estatal deve garantir a oferta adequada de medicamentos em termos de quantidade, qualidade e eficácia<sup>12</sup>.

---

<sup>11</sup> MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Secretaria de Atenção à Saúde. Política Nacional ao Portador de Doença Renal, Série B. Textos Básicos em Saúde. Brasília, 2004.*

<sup>12</sup> BELTRAME, A. *Ampliação do Acesso a Medicamentos de Alto Custo - uma Análise da Política Brasileira. Instituto de Medicina Social, 2002. Dissertação (mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Mestrado Profissional em Administração de Saúde, Área de Concentração em Gestão de Sistemas de Saúde. Disponível em: <http://www.opas.org.br/servico/Arquivos/Destaque922.pdf>*

A “Prática de Saúde Baseada em Evidências” é um método de avaliação de tecnologias de saúde que é baseado na integração de todo conhecimento científico disponível segundo seu nível de evidência e analisado criticamente por meio de uma metodologia científica estritamente rigorosa. Desse modo, visando à análise de tecnologias para tratamento, diagnóstico e prevenção em saúde, podem-se considerar cinco componentes específicos: acesso à informação; avaliação crítica da literatura; principais desenhos de pesquisa clínica; métodos estatísticos e planejamento de pesquisas clínicas. Por sua vez, para cada uma dessas situações básicas é necessário saber buscar a informação, avaliar a literatura, entender as limitações (vantagens e desvantagens) de cada desenho de estudo, compreender os métodos estatísticos envolvidos com a situação clínica e planejar pesquisas para que suas sínteses de literatura sejam válidas<sup>6</sup>.

O desenho de estudo de maior evidência científica para avaliação de tecnologias de saúde relacionadas a tratamentos e prevenção são as revisões sistemáticas de literatura (com ou sem metanálise)<sup>13,14</sup>. Ao sintetizar estes componentes e integrá-los à experiência clínica produz-se um substrato extremamente importante para elaboração de Protocolos Clínicos.

Entretanto, estes guias terapêuticos não podem levar em consideração somente tais tipos de análises. Estes devem considerar a necessidade de elaboração de pesquisas que objetivam criar conhecimentos do padrão de utilização de serviços e ações de saúde, por estas serem consideradas essenciais para que as respostas às demandas por esses serviços reflitam decisões equânimes e efetivas em relação aos custos, auxiliando inclusive durante processo de alocação e geração de recursos<sup>15</sup>.

Desigualdades na utilização de serviços de saúde vêm sendo demonstradas por diversos estudos, sendo associadas com múltiplas características, como gênero, idade, localização geográfica, oferta de serviços de saúde, enfermidade considerada, satisfação com o serviço de saúde e etc<sup>15</sup>.

---

<sup>13</sup> COOK JD et al. *Clinical Recommendations Using Levels of Evidence for Antithrombotic Agents*. **CHEST**, 1995; 108(4 Suppl):227S-30S.

<sup>14</sup> EL DIB, RP. *Como praticar a medicina baseada em evidências*. Editorial. **J. Vasc. Bras.** 2007, Vol. 6, n1.

<sup>15</sup> SAWYER, D. O.; LEITE, I. C.; ALEXANDRINO, R. *Perfis de utilização do serviços de saúde no Brasil*. **Ciência & Saúde**, Rio de Janeiro, n. 7 v.4, p. 757-776, 2002.

Diante destas questões e desafios, o gestor do SUS precisa se posicionar e fornecer uma resposta às demandas existentes. Resposta esta que respeite os princípios do SUS de universalidade, integralidade e equidade, e que leve em conta a qualidade e eficácia da assistência prestada e ainda tenha como substrato a economicidade das ações e a farmacoeconomia <sup>6</sup>.

Pode-se considerar a implantação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), no SUS, como uma das respostas mais relevantes neste âmbito, em que se enfoca como substratos à sua elaboração a prática de saúde baseadas em evidências e a avaliação de serviços de saúde, entre outras tecnologias <sup>6</sup>.

A partir de 2002, foram então, estabelecidos os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para o uso dos medicamentos do componente especializado no SUS, abrangendo os imunossupressores utilizados em transplantes renais. Os esquemas imunossupressores preconizados pelo Ministério da Saúde para utilização na terapia de indução e manutenção do transplante renal estão definidos na Portaria SAS/MS nº 1018, de 26 de dezembro de 2002.

A terapia é composta usualmente por esquemas tríplexes, constituídos por dois medicamentos de classes farmacológicas diferentes e um esteróide. As classes disponíveis são os inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimo), antimetabólitos (azatioprina, e micofenolato de sódio/mofetila) e o um inibidor da enzima mTOR (mammalian target of rapamicin) (sirolimo).

De acordo com estas diretrizes e com a Consulta Pública N°7 de 24 de julho de 2008, a terapia de imunossupressão pós-transplante é baseada nos fatores: doador vivo e HLA (Human Leukocyte Antigen) idêntico, doador vivo e HLA não-idêntico, doador falecido em receptor com baixa reatividade contra painel de linfócitos ( $PRA < 50\%$ ) e doador falecido em receptor com alta reatividade contra painel de linfócitos ( $PRA \geq 50\%$ ) e retransplantes. Aqueles pacientes considerados de alto risco (doador falecido e  $PRA \geq 50\%$ ) para desenvolver rejeição, recebem níveis adicionais de imunossupressão usando várias combinações dos agentes disponibilizados.

Assim, tendo em vista os crescentes aportes financeiros destinados ao programa de medicamentos do CEARF, a escassez de estudos nacionais sobre a utilização de medicamentos

de alto custo e a necessidade da aplicação de métodos consolidados de avaliação de tecnologias de saúde nos imunossuppressores para transplantados renais, torna-se oportuna a realização de investigações que avaliem e possam contribuir para uma melhor compreensão do perfil dos seus usuários no sistema, das solicitações/dispensações destes medicamentos no serviço, dos gastos relacionados, e a eficácia atribuída a estes imunossuppressores<sup>5</sup>.

Com isto, objetiva-se produzir evidência para potencializar a ação indutora/racionalizadora dos PCDT, de modo que o sistema possa garantir suas diretrizes constitucionais e o direito à saúde da população brasileira.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo Geral

Avaliar a utilização dos medicamentos imunossupressores para manutenção de transplantes renais no estado de Minas Gerais.

### 2.2 Objetivos Específicos

- Avaliar a eficácia e segurança do medicamento Micofenolato de Sódio em substituição à Azatioprina por meio de uma revisão sistemática da literatura;
- Analisar o perfil demográfico dos transplantados renais que iniciaram a utilização de imunossupressores, no Estado de Minas Gerais, no período de janeiro a dezembro de 2008;
- Comparar o perfil de utilização de medicamentos imunossupressores pelos pacientes que realizaram transplante renal e que solicitaram abertura de processo no ano de 2008, com as respectivas diretrizes clínicas e terapêuticas do Programa de Medicamentos do Componente Especializado do SUS e evidências científicas disponíveis;
- Analisar o Programa de Medicamentos do Componente Especializado (SES/MG) frente aos princípios e diretrizes do SUS, Política Nacional de Medicamentos, Política Nacional da Atenção ao Portador de Doença Crônica, entre outras.

### 3 ARTIGO 1

#### **Revisão Sistemática com metanálise do micofenolato de sódio em substituição à azatioprina na terapia imunossupressora de manutenção em pacientes que realizaram transplante renal**

##### 3.1 INTRODUÇÃO

Estima-se que existam mais de dois milhões de brasileiros portadores de algum grau de disfunção renal. Tal fato é agravado pelo aumento progressivo do número de indivíduos com doenças renais no Brasil e em todo o mundo (SBN, 2007). Na fase mais avançada da doença é chamada doença renal crônica terminal- DRCT, ou estágio final de doença renal- EFDR, quando há perda progressiva e irreversível da função renal.

A incidência e a prevalência de doenças renais crônicas elevadas implicam em manter grande número de pacientes em tratamento renal substitutivo (TRS) o que gera alto custo para o sistema público de saúde brasileiro (SBN, 2007; SESSO, 2009).

A TRS consiste em tratamentos com diálise peritoneal, hemodiálise ou transplante, e é recomendada quando o funcionamento dos rins é inferior a 10-12% (SBN, 2007). O transplante renal tem sido uma importante opção terapêutica para o paciente com insuficiência renal crônica, tanto do ponto de vista médico, quanto social ou econômico. Além disso, está associado a não dependência da diálise/hemodiálise, promovendo melhor qualidade de vida e uma expectativa de vida prolongada em comparação com pacientes em diálise e/ou hemodiálise (SBN, 2007).

Além de subsidiar as TRS, o SUS disponibiliza medicamentos e acompanhamentos necessários ao pós-transplante, o que tem gerado um aumento expressivo nos gastos dos recursos públicos. Ademais houve encarecimento do tratamento paralelamente à crescente multiplicidade de recursos terapêuticos disponíveis.

O sucesso do transplante renal está associado com o avanço da terapia imunossupressora que tem como principal objetivo aumentar substancialmente a sobrevida do enxerto (Gentil et al., 2009). O esquema imunossupressor é composto usualmente por esquemas tríplexes, constituídos de dois medicamentos de classes farmacológicas diferentes e um esteróide. As classes disponíveis são os inibidores da calcineurina (CNI) (ciclosporina e tacrolimo),

antimetabólitos (azatioprina, e micofenolato de sódio/mofetila) e o um inibidor da enzima mTOR (mammalian target of rapamicin) (sirolimo). As Diretrizes Terapêuticas e Protocolos Clínicos aprovados pelo Ministério da Saúde (2002) recomendam a manutenção do estado de imunossupressão no transplante renal com a utilização de esquemas farmacológicos, onde o principal medicamento utilizado é a ciclosporina. Alternativamente, os protocolos permitem a combinação ou substituição deste medicamento pelo tacrolimo. Também é possível substituir a azatioprina por micofenolato mofetil ou sirolimo, sendo que o everolimo aparece recentemente como alternativa terapêutica ao sirolimo.

A nefrotoxicidade associada aos CNI ainda é importante causa de perda de enxerto. Além disso, deve-se ressaltar que a administração conjunta dos CNI com os corticosteróides podem ocasionar sinergismo das reações adversas, uma vez que ambas as classes podem causar diabetes melito, hipertensão arterial, com conseqüente restrição da eficácia terapêutica (Kasiske, 2009). Para a melhoria dos resultados em longo prazo, tem-se utilizado alternativas incorporando estratégias de imunossupressão com baixas doses de CNI ou evitar o seu uso em longo prazo, minimização do uso de corticosteróide, incluindo MMF e combinação com anticorpos monoclonais (BMX e daclizumab) ou timoglobulina (Hernandez et al., 2007). Ademais, diante dos excelentes resultados obtidos na prevenção da rejeição aguda em curto prazo, o paradigma de imunossupressão mudou de maximização da imunossupressão para explorar alternativas e protocolos de segurança minimizando a dose da terapia medicamentosa.

Assim, este estudo visa realizar uma revisão sistemática da literatura com metanálise para identificar, sumarizar e avaliar, comparativamente, os dados relacionados à eficácia e segurança dos medicamentos imunossupressores azatioprina e micofenolato mofetila ou sódio (entérico), utilizados na terapia imunossupressora de manutenção em pacientes que realizaram transplante renal.

## **3.2 MÉTODOS**

### **3.2.1 Estratégia de Busca**

Foi realizada a busca dos artigos relevantes, até julho de 2011, publicados em revistas indexadas nas bases de dados MEDLINE, interface Pubmed e Literatura Latino-Americana

em Ciências da Saúde – LILACS. Para a busca no Pubmed utilizou-se o software Reference Manager 11 (<http://www.refman.com/>). A busca no LILACS foi realizada diretamente no portal BIREME (BVS). As bases dos registros especializados do Grupo Renal Cochrane e a Central de registros de ensaios clínicos controlados Cochrane também foram acessadas.

Para identificar eventuais estudos relevantes publicados e não capturados pela estratégia de busca inicial, foi realizada busca manual nas referências bibliográficas dos estudos selecionados e em revisões sistemáticas disponíveis, dentre elas, Health Technology Assessment (2005) (Woodreffe et al., 2005), e Cochrane Controlled Trials (Webster et al., 2009). Ademais, realizou-se busca no banco de teses do portal CAPES.

### **3.2.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO/EXCLUSÃO**

#### **Tipos de estudo**

Foram selecionados ensaios clínicos controlados randomizados e quase-randomizados, maiores de seis meses e que comparavam regimes farmacológicos incluindo os imunossuppressores azatioprina, micofenolato mofetil ou entérico com qualquer combinação e dose em terapia de manutenção.

#### **Tipos de participantes**

Os estudos incluídos nesta revisão são aqueles que apresentam resultados de pacientes em estágio final da doença renal crônica com idade igual ou maior a 16 anos, que receberam transplantes renais.

#### **Crítérios de exclusão**

Foram excluídos os artigos sobre estudos: inclusão de  $\leq 16$  anos; estudo não relacionado exclusivamente ao transplante renal; in vitro; relacionados com farmacocinética e/ou farmacodinâmica; ausência de resultados comparativos em relação à efetividade/eficácia ou segurança dos imunossuppressores; transplantes múltiplos, terapias imunossupressoras de indução, de avaliação econômica e artigos de revisão.

#### **Tipos de resultados**

Medidas de resultado de eficácia/ efetividade: sobrevida do enxerto e do paciente; rejeição aguda diagnosticada clinicamente ou por biópsia e esteróide resistente; dosagem de creatinina;

depuração da creatinina endógena ou clearance de creatinina (DCE) e taxa de filtração glomerular (TFG).

Medidas de segurança: infecções; neoplasias; efeitos gastrointestinais, entre outras citadas pelos autores.

### **3.2.3 Seleção/Extração dos dados**

Durante a busca, foram considerados os estudos em Inglês, Português ou Espanhol e em humanos.

Para verificar se os artigos atendiam aos critérios de inclusão, foi realizada uma avaliação por dois pares de revisores independentes na seguinte ordem: i. títulos dos estudos; ii. resumos dos estudos selecionados na fase anterior; e iii. leitura completa dos textos selecionados em ambas as etapas. Nos casos em que houve discordância entre os revisores, houve avaliação por um terceiro revisor.

Após a leitura minuciosa de todos os artigos selecionados, os dados foram coletados em formulários padronizados eletrônicos e manuais. Em reuniões prévias foram definidas as instruções para a coleta de dados e conduzido um teste piloto para determinar a exequibilidade do preenchimento dos formulários tanto eletrônicos quanto manuais propostos. O formulário eletrônico utilizado foi o do aplicativo RevMan (<http://ims.cochrane.org/revman>). As informações obtidas por meio do formulário manual foram digitadas em um banco de dados do Epiinfo (<http://www.cdc.gov/Epiinfo/>). Para a tabulação dos dados definitivos, os dados foram consolidados a fim de verificar e evitar erros de digitação.

### **3.2.4 Avaliação da qualidade metodológica e risco de viés dos estudos incluídos**

A qualidade dos estudos foi avaliada de forma independente por dois revisores, sem mascaramento da revista ou autoria e, no caso de não haver consenso, houve a participação de um terceiro revisor.

Os revisores avaliaram a qualidade metodológica dos ensaios clínicos por meio escala de Jadad modificada (JADAD et al., 1996)

Para avaliar o risco de viés desses estudos baseou-se na Ferramenta da Colaboração Cochrane (Handbook versão 5.0.2), utilizando o “Cochrane Review Manager Software versão 5.0” com os seguintes itens: Geração da sequência da alocação, sigilo da alocação, cegamento e dados de desfechos incompletos.

A confiabilidade inter examinador da avaliação de cada item do escore da escala de Jadad modificada e da ferramenta da Colaboração Cochrane dos ensaios incluídos foi medida pela estatística Kappa.

### **3.2.5 Análise estatística**

Os dados foram inseridos em um software meta-analítico da Colaboração Cochrane (Revman 5.0), extraídos dos estudos individuais e combinados. Os resultados dicotômicos foram expressos em risco relativo (RR) e tiveram sua heterogeneidade analisada utilizando-se qui-quadrado e  $I^2$  (sendo que a heterogeneidade foi considerada importante para valores acima de 40%) (HIGGINS et al. 2003).

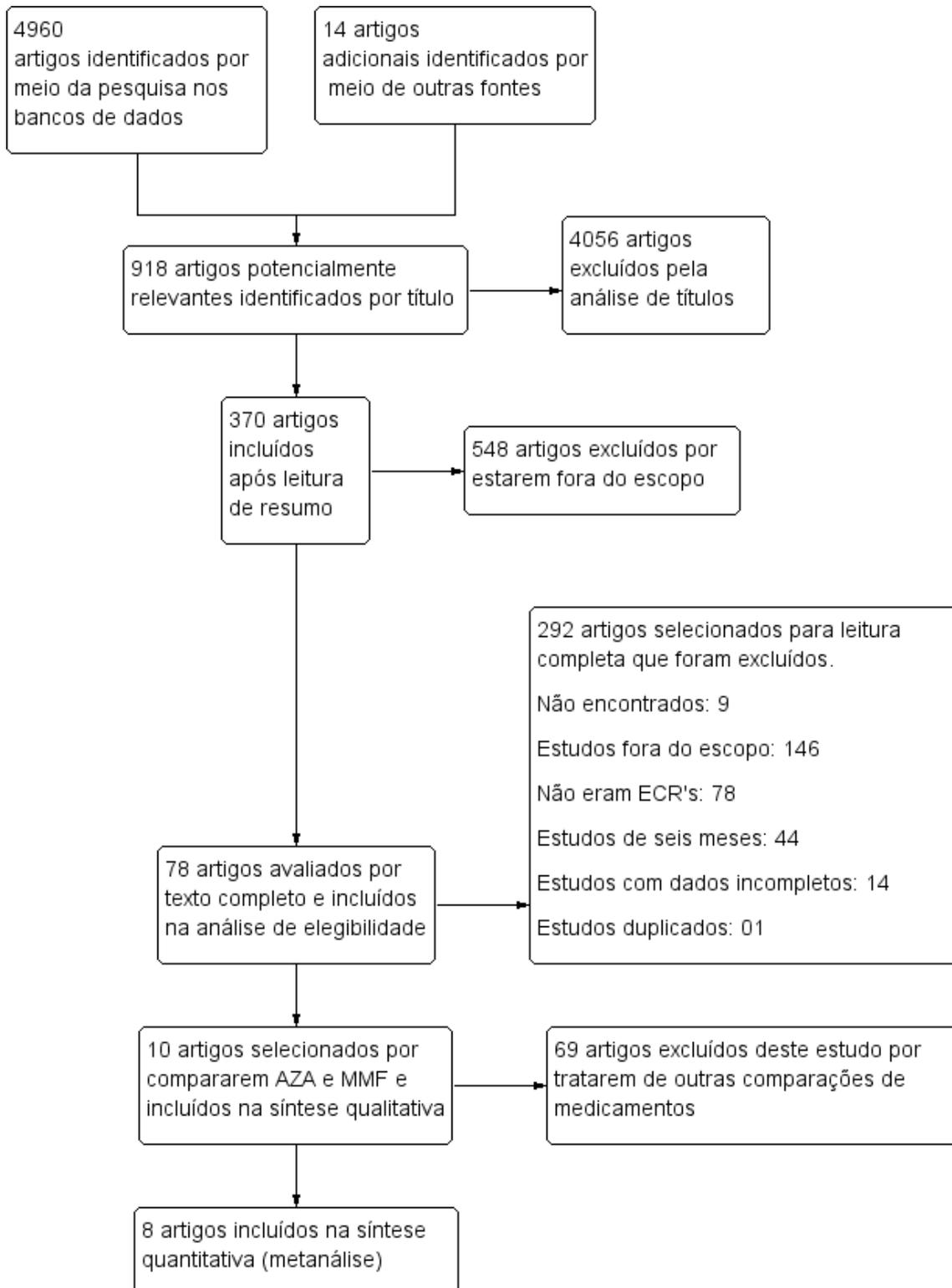
## **3.3 RESULTADOS**

### **3.3.1 Seleção dos estudos**

Pela estratégia de busca foram identificados 4960 títulos e resumos (Figura1). Foram incluídos 14 artigos por busca manual. Após a análise independente dos revisores quanto aos critérios de elegibilidade, foram excluídos, segundo o título, 4056 estudos. Dentre os 918 artigos restantes avaliados por resumo, foram excluídos 548 artigos.

Dos 370 artigos selecionados para a leitura completa, 292 foram excluídos. As principais razões de exclusão foram: não foram encontrados (9), estudos fora do escopo (146), não eram ensaios clínicos randomizados (ECR's) (78), estudos de seis meses (44), estudos com dados incompletos (14) e estudos duplicados (1).

Posteriormente, 69 artigos foram excluídos por se tratarem de outras comparações. Foram selecionados dez estudos que compararam AZA versus MMF e incluídos na análise qualitativa, e, dentre esses, oito foram incluídos nas metanálises.

**Figura 1** - Organograma de seleção de estudos

### **3.3.2 Características gerais dos pacientes e esquemas imunossupressores**

A grande maioria dos transplantes declarados são primários e provenientes de doadores falecidos. Os receptores apresentaram uma idade média variando entre 40,0 a 47,2 anos, sendo predominantemente do sexo masculino (Tabela 1).

A maior parte da população considerada nos estudos foi composta de brancos com exceção de PESCOVITZ et al. (1998) e NEYLAN et al., (1997) (Tabela 1).

Os estudos apresentaram resultados para tempos de acompanhamento variando de 6 a 60 meses (Tabela 1).

As dosagens de azatioprina foram, na maior parte dos estudos, dentro da faixa de 1 a 2 mg/kg/dia, e no caso de micofenolato mofetila, de 2 a 3 g/dia.

Apenas dois estudos, do total de nove, descreveram a utilização de terapias de indução e nenhum estudo descreveu a utilização de terapias profiláticas.



Tabela 1 – Características gerais dos estudos (continuação)

Autor/ano (Ensaio)	Comparação	Local do Estudo	Financiamento	Primeiro transplante		Doador falecido	Idade (média ± DP)	Sexo Masculino (%)	Raça Branca (%)	Tempo (meses)	Jadad modif.	Ferramenta Cohrane
				n	(%)							
Pescovitz 1998	<i>CsA + AZA</i>	EUA	NR	108	87	NR	43,7 ± 11,7	59,3	68,5	15	3	GSA: ND;
	<i>CsA + MMF</i>			113	91	NR	43,1 ± 11,6	63,7	21,3			SA: ND; C: A; DDI: B.
Jirasiritham 2000	<i>AZA + CsA</i>	Tailândia	NR	20	NR	40	40,0 ± 9,0	80,0	NR	NR	1	GSA: ND;
	<i>MMF + CsA</i>			20	NR	45	40,0 ± 12,0	75,0	NR			SA: ND; C: A; DDI: A.
Nowacka- Cieciura 2000	<i>CsA + MMF<sup>a</sup></i>	Polônia	NR	15	NR	100	43,5 ± 10,2	73,3	NR	20	1	GSA: ND;
	<i>CsA + MMF<sup>a</sup></i>			13	NR	100	44,5 ± 7,3	38,4	NR			SA: ND; C: A; DDI: ND.

**Tabela 1 – Características gerais dos estudos (continuação)**

Autor/ano (Ensaio)	Comparação	Local do Estudo	Financiamento	Primeiro transplante		Doador falecido	Idade (média ± DP)	Sexo Masculino (%)	Raça Branca (%)	Tempo (meses)	Jadad modif.	Ferramenta Cohrane
				n	(%)							
Pescovitz 2001 (Pescovitz 1998)	<i>CsA + AZA</i>	EUA	NR	108	87	NR	43,7 ± 11,7	59,3	68,5	36	2	GSA: ND;
	<i>CsA + MMF</i>			113	91	NR	43,1 ± 11,6	63,7	67,3			SA: ND; C: A; DDI: B.
Tuncer 2002	<i>AZA + CsA</i>	Turquia	NR	38	NR	16	41,4 ± 3,0	73,7	NR	60	1	GSA: ND;
	<i>MMF + CsA</i>			38	NR	24	34,8 ± 2,3	71,0	NR			SA: ND; C: A; DDI: A.
Folkmane 2002	<i>AZA + CsA + Pred</i>	Letônia	NR	23	NR	100	43,2 ± 12,1 (TODOS)	NR	NR	12	1	GSA: ND;
	<i>CsA + MMF</i>			23	NR	100		NR	NR			SA: ND; C: A; DDI: A.

**Tabela 1 – Características gerais dos estudos (final)**

Autor/ano (Ensaio)	Comparação	Local do Estudo	Financiamento	n	Primeiro transplante (%)	Doador falecido (%)	Idade (média ± DP)	Sexo Masculino (%)	Raça Branca (%)	Tempo (meses)	Jadad modif.	Ferramenta Cohrane
<b>Antimetabolito vs. Antimetabólito</b>												
Sadek 2002	<i>MMF + CsA<sup>a</sup></i>	Reino Unido	Novartis	158	100	86	44,7 ± 12,2 43,9 ± 12,8	64,6	89,9	12	4	GSA: B;
	<i>AZA + CsA</i>			157	100	87	43,9 ± 13,0	71,0	91,4			SA: B;
	<i>MMF + CsA</i>			162	100	86	59,9	90,4	C: A; DDI: B.			
Hernandez 2007	<i>CsA +AZA</i>	Espanha	Ministério da Saúde Espanhol	80	100	42	47 ± 12	73,8	NR	24	4	GSA: B;
	<i>CsA + MMF</i>			80	100	50	48 ± 14	62,5	NR			SA: B;
	<i>Tac +MMF</i>			80	100	59	47 ± 11	55,0	NR			C: A; DDI: B.

ad: alta dose; AZA: Azatioprina; bd: baixa dose; CsA: Ciclosporina; EUA: Estado Unidos; MMF: Micofenolato Mofetil; NR: Não relata; GSA: geração de sequência de alocação; AS: sigilo de alocação; C: cegamento; DDI: dados de desfechos incompletos; A: alto risco; B: baixo risco; ND: não descrito.

### 3.3.3 Qualidade metodológica

A maioria dos estudos apresentaram resultados com alto risco de viés. Apenas dois estudos realizaram corretamente a geração da sequência de alocação e o sigilo de alocação (SADEK 2002, HERNANDEZ 2007), nos restantes as informações não foram descritas. Somente um estudo foi duplo-cego (KEOWN 1995), e todos os restantes foram abertos.

Quatro estudos (cinco artigos) apresentaram resultados com baixo risco de viés para “dados de desfechos incompletos” (KEOWN 1995, PESCOVITZ 1998 e 2001, SADEK 2002 e HERNANDEZ), quatro estudos tiveram resultados com alto risco de viés porque não realizaram análise de “intenção de tratar” (NEYLAN 1997, JIRASIRITHAM 2000, FOLKMANE 2002, TUNCER 2002), e um estudo não descreveu este domínio (NOWACKA-CIECIURA 2000).

Ao utilizar a escala de Jadad modificada, observamos que a maioria dos artigos apresentou uma avaliação com resultado igual a um (NEYLAN 1997, JIRASIRITHAM 2000, NOWACKA CIECIURA 2000, FOLKMANE 2002 e TUNCER 2002), indicando qualidade pobre ou alto risco de viés. O restante das publicações apresentou resultados iguais a três (PESCOVITZ 1998 e 2001) ou quatro (KEOWN 1995, SADEK 2002 e HERNANDEZ 2007), sugerindo qualidade apropriada ou moderado risco de viés. Nenhum estudo apresentou alta qualidade/baixo risco de viés.

### 3.3.4 Medidas de resultado

#### **Função do enxerto**

Após seis meses de acompanhamento, no artigo de JIRASIRITHAM et al. (2000), o grupo que utilizou azatioprina apresentou menor redução do valor médio da creatinina do que o grupo que fez uso de micofenolato mofetila, sendo essa diferença estatisticamente significativa. Entretanto, em NOWACKA-CIECIURA et al. (2000), o resultado encontrado foi o inverso para o grupo que utilizou MMF por mais tempo, sem relevância estatística.

Quatro artigos apresentaram resultados de dosagem de creatinina para um tempo de seguimento de 12 meses, e dois apresentaram valores maiores de creatinina para os grupos que fizeram uso de MMF em relação aos grupos que utilizaram AZA (SADEK et al. 2002 e

NOWACKA-CIECIURA et al., 2000). No estudo de NOWACKA-CIECIURA et al., 2000 realizou-se a conversão de MMF para AZA nos dois grupos, um em período de quatro meses e o outro de 12 meses. O pior resultado da função renal ocorreu no grupo que usou o MMF em um período maior. Em KEOWN et al. (1996), o grupo que utilizou MMF dose baixa (2g/dia) apresentou os maiores valores de creatinina, quando comparado com o grupo em uso de MMF em alta dose (3g/dia) e o grupo em uso de AZA. O grupo que utilizou MMF alta dose (3g/dia) apresentou melhor resultado da função renal.

Em NEYLAN et al. (1997), no qual houve a divisão entre as comparações entre negros e outras etnias, os valores de creatinina foram maiores para os grupos que fizeram uso de AZA. Nenhum dos estudos relatou diferença estatisticamente significativa entre os dados.

Em PESCOVITZ et al. (1998), avaliou-se a função renal por meio do clearance de creatinina para o tempo de corte de doze meses, e o grupo que fez uso de MMF apresentou resultados melhores que o de AZA.

No estudo de PESCOVITZ et al. (2001) com um período de acompanhamento de 36 meses, foi avaliada a taxa de filtração glomerular e o clearance de creatinina. Em ambas as comparações entre os grupos, os pacientes que utilizaram MMF apresentaram resultados melhores. Os resultados não apresentaram relevância estatística.

Não foi realizada metanálise para a função do enxerto.

### **Rejeição aguda**

Em SADEK et al. (2002) dois grupos fizeram uso de MMF, sendo que um destes fez a conversão para AZA com três meses de estudo e o outro utilizou o micofenolato por doze meses. Estes apresentaram menor incidência de RA respectivamente (23,4 e 21%) quando comparados com o grupo que usou AZA (32,5%) sendo que ambos os grupos que utilizaram MMF apresentaram valor de p estatisticamente significativo em relação ao grupo que usou AZA. O resultado foi consonante no restante dos artigos, ou seja, menor incidência de RA para os grupos que utilizaram o MMF (KEOWN et al.,1996; NEYLAN et al., 1997; NOWACKA-CIECIURA et al.,2000; PESCOVITZ et al.,2001; TUNCER et al., 2002).

Em relação à metanálise, quando diagnosticado clinicamente ou comprovado por biópsia, os pacientes tratados com MMF apresentaram significativamente menos casos de rejeição aguda aos 12 meses (3 estudos, RR 0,62 IC de 95%, 0,48 a 0,81,  $I^2$ :0%) quando comparados à AZA. (Figura 2).

### **Rejeições resistentes a esteróide**

Apenas dois estudos fizeram menção às RA resistentes a esteróides. Em SADEK et al. (2002) os dois grupos que utilizaram MMF (sendo que um deles trocou a medicação por AZA durante o estudo) apresentaram taxas menores de RA resistentes a esteróides comparados com um grupo que utilizou somente AZA ( $p < 0,05$ ). No estudo de KEOWN et al. (1996) aos 6 meses de acompanhamento, o grupo que utilizou maior dose de MMF (3 g/dia) apresentou a menor taxa de RA resistente a esteróides (3,0%), sendo seguido pelo grupo que utilizou MMF com menor dose (2 g/dia) (6,9%) e finalmente pelo grupo que utilizou AZA (10,2%).

Não foi realizada metanálise para a rejeição resistentes à esteroide..

### **Sobrevida do enxerto e do paciente**

A maior parte dos estudos apresentou dados com menores taxas de sobrevida do enxerto para os grupos que utilizaram AZA. Apenas KEOWN et al. (1996) encontrou taxas menores de sobrevida do enxerto no grupo que utilizou MMF, e FOLKMANE et al. (2002), apresentou resultados iguais entre os grupos. Nenhum estudo apresentou resultados estatisticamente significantes.

Os resultados dos estudos combinados em metanálise não mostrou diferenças significantes aos 12 meses para sobrevida do enxerto (5 estudos, RR 1,04, IC de 95%, 0,99 a 1,09,  $I^2$ : 12%) (Figura 2).

A sobrevida dos pacientes variou de resultado de estudo para estudo, sendo que nenhuma comparação foi estatisticamente significativa. Assim, a sobrevida foi menor no grupo que utilizou AZA em TUNCER et al. (2002), e no grupo que utilizou MMF em PESCOVITZ et al. (1998). Em KEOWN et al. (1996), esta sobrevida variou de acordo com a dose, sendo que o grupo que utilizou MMF alta dose (3 g/dia) obteve o menor valor, e uma maior sobrevida foi encontrada para o grupo que utilizou MMF baixa dose (2g/dia) comparado com o grupo

que fez uso de AZA. Finalmente a sobrevida foi menor para o grupo que utilizou somente AZA (SADEK et al.,2002), no qual houve a comparação entre este grupo com outro que realizou a conversão de micofenolato para AZA e um terceiro que utilizou somente MMF (sendo este o que apresentou maior taxa de sobrevida).

Os resultados dos estudos combinados em metanálise não mostrou diferenças significantes aos 12 meses para sobrevida do paciente (5 estudos, RR 1,00, IC de 95%, 0,98 a 1,02,  $I^2$ : 0%) (Figura 2).

**Tabela 2 – Resultados dos estudos selecionados**

Autor (Ensaio)/ Ano	Comparação	Indicadores de eficácia	Eventos adversos	RAM (%)
<b>6 meses</b>				
Keown 1996	<i>MMF(ad)+CsA</i>	Rejeição aguda por biópsia (%)	15,9/ 19,7/ 35,5	
	<i>MMF+CsA</i> <i>AZA+CsA</i>	Rejeição aguda esteróide resistente (%)	3,0/ 6,9/ 10,2	
Neylan 1997 <sup>@</sup>	<i>AZA + CsA</i>	Rejeição aguda por biópsia (%)	N:47,5/ nN: 35,5	
	<i>MMF+ CsA</i>		N:31,8/ nN: 15,7	
	<i>MMF(ad) +CsA</i>		N:12,1/ nN:18,8	
Jirasiritham 2000	<i>AZA + CsA + CORT</i> <i>x MMF + CsA + CORT</i>	Creatinina*	3,09 ± NR/ 2,20 ± NR (mg/dl)	Infecções totais 0/ 10
		Rejeição aguda por biópsia	0,0/0,0	Diarréia 0/ 20
				Dispepsia 0/ 10
Nowacka-cieciura 2000	<i>CsA + MMF<sup>a1</sup></i>	Creatinina	14/ 16 (mg/dl)	
	<i>CsA + MMF<sup>a2</sup></i>			

**Tabela 2 – Resultados dos estudos selecionados (continuação)**

<b>Autor (Ensaio)/ Ano</b>	<b>Comparação</b>	<b>Indicadores de eficácia</b>		<b>Eventos adversos</b>	<b>RAM (%)</b>
<b>12 meses</b>					
Keown 1996	MMF(ad)+CsA	Creatinina	1,42± 0,07/ 1,64± 0,07/ 1,60± 0,07 (mg/dl)	Infecção do trato urinário	42,0/ 41,0/ 35,0
	MMF + CsA	Sobrevida do enxerto (%)	89,0/ 88,3/ 86,4	Infecção sistêmica	19,0/ 15,0/ 15,0
	AZA + CsA	Sobrevida do paciente (%)	95,7/ 96,5/ 95,7	Infecção por CMV	11,0/ 12,0/ 12,0
				Malignidade (câncer de pele)	5,0/ 9,0/ 5,0
				Diarréia	31,0/ 28,0/ 17,0/
				Náusea	20,0/ 14,0/ 20,0
				Vômito	16,0/ 12,0/ 6,0
Pescovitz 1998	CsA + AZA	DCE (ml/min/m <sup>2</sup> )	625/ 599	Pneumonia	0,9/ 0,9
	CsA + MMF	Sobrevida do enxerto (%)	96,3/ 98,2	Herpes	13,0/ 17,7
		Sobrevida do paciente (%)	98,1/ 97,3	Infecção por CMV	14,8/ 20,4
				Insônia	12,0/ 23,0
				Diarréia	38,9/ 50,4
				Náusea	27,8/ 35,4
				Dispepsia	19,4/ 25,7
				Vômito	16,7/ 23,9
				Gastrite	3,7/ 10,6

**Tabela 2 – Resultados dos estudos selecionados (continuação)**

<b>Autor (Ensaio)/ Ano</b>	<b>Comparação</b>	<b>Indicadores de eficácia</b>		<b>Eventos adversos</b>	<b>RAM (%)</b>
Neylan 1997	AZA + CsA MMF+ CsA MMF(ad) + CsA	Creatinina (mg/dl)	N:2,02± 0,24/ nN: 1,66± 0,06	Infecções totais	2,5/ 0,0/ 9,1 (negros)
			N:1,98± 0,12/ nN: 1,61± 0,05		
			N:1,85± 0,09/ nN:1,64± 0,06		
	Sobrevida do enxerto (%)	N:95,0/ nN:84,3	Infecção por CMV	25,0/ 15,9/ 12,1 (negros)	
		N:100,0/ nN: 64,5			
		N:100,0/ nN:81,2			12,9/ 14,0/ 14,3 (não-negros)
Nowacka-cieciura 2000	CsA + MMF <sup>a1</sup> CsA + MMF <sup>a2</sup>	Creatinina (mg/dl)	13/ 16		
			Rejeição aguda (%)	40/ 31	
Pescovitz 2001 (Pescovitz 1998)	CsA + AZA + CORT x CsA + MMF + CORT			Infecções totais	44,4/ 54,4
				Infecção por fungos	17,8/ 22,5
				Infecção por CMV	24,4/ 32,3
				Infecção por CMV	17,8/ 22,5
				Malignidade (câncer de pele)	24,4/ 32,3
Folkmane L 2002	AZA + CsA + PRED + BXM X CsA + MMF	Rejeição Aguda Clínica (%)	17,3/ 21,7	Infecção por CMV	21,7/ 39,1*
		Sobrevida do enxerto (%)	91,3/ 91,3		

**Tabela 2 – Resultados dos estudos selecionados (continuação)**

<b>Autor (Ensaio)/ Ano</b>	<b>Comparação</b>	<b>Indicadores de eficácia</b>		<b>Eventos adversos</b>	<b>RAM (%)</b>
Sadek 2002	<i>MMF + CsAa</i> <i>MMF + CsA</i> <i>AZA + CsA</i>	Creatinina ( $\mu\text{mol/L}$ )	145 $\pm$ 68,1/ 150 $\pm$ 95,7/ 130 $\pm$ 37,2	Infecções totais	69,0/ 75,3/ 65,6
		Rejeição Aguda Biópsia (%)	23,4/ 21,0/ 32,5	Infecção bacteriana	48,1/ 51,9/ 44,6
	Rejeição Aguda Esteróide Resistente (%)	6,3/ 6,8/ 14,7	Infecção viral	22,2/ 19,8/ 10,8	
	Sobrevida do enxerto (%)	91,1/ 90,1/ 89,8	Infecções por fungos	16,9/ 14,2/ 17,2	
	Sobrevida do paciente (%)	96,8/ 95,1/ 95,5	Infecção por CMV	22,2/ 19,8/ 10,8	
				Malignidades	0,6/ 3,1/ 1,3
			Hipertensão	25,9/ 21,6/ 22,3	
			Diarréia	12,7/ 17,3/ 8,3	
			Náusea	16,5/ 14,2/ 14,6	
			Vômito	9,5/ 17,3/ 12,1	
Tuncer M 2002	<i>AZA + CsA</i>	Sobrevida do enxerto (%)	89,0/ 97,0		
	<i>MMF + CsA</i>	Sobrevida do paciente (%)	97,0/ 100,0		
Hernandez et al. 2007	<i>CsA + AZA</i>	TFG ( $\text{mL/min/1,72 m}^2$ )*	51,5 $\pm$ 16/ 55,7 $\pm$ 19/ 59,5 $\pm$ 20		
	<i>CsA + MMF</i>	DCE <sup>h</sup> ( $\text{ml/min/m}^2$ )*	57 $\pm$ 12/ 65,2 $\pm$ 20/ 73,5 $\pm$ 27		
	<i>Tac + MMF</i>	Sobrevida do paciente	78/80; 79/80; Não foi extraído.		

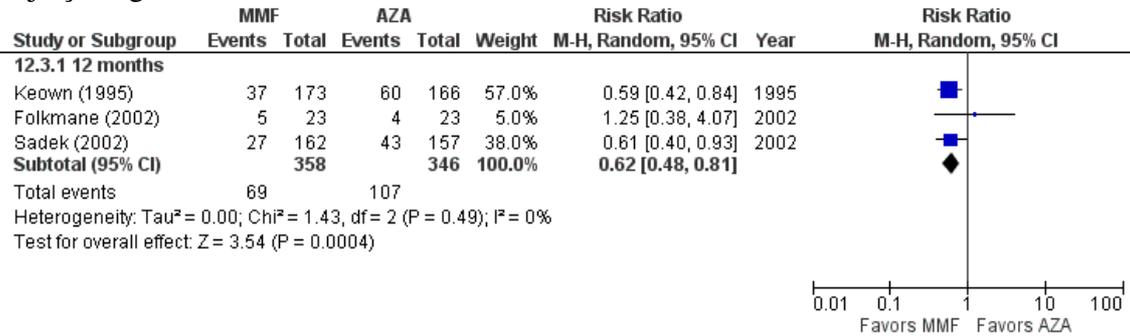
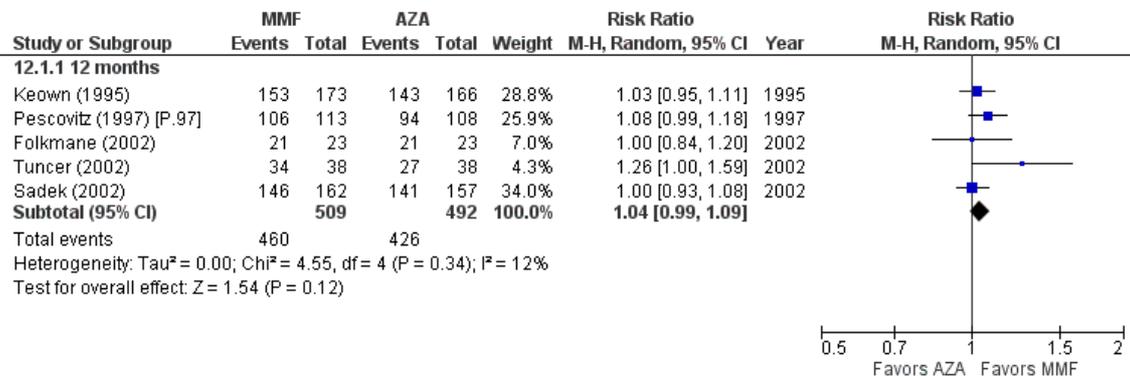
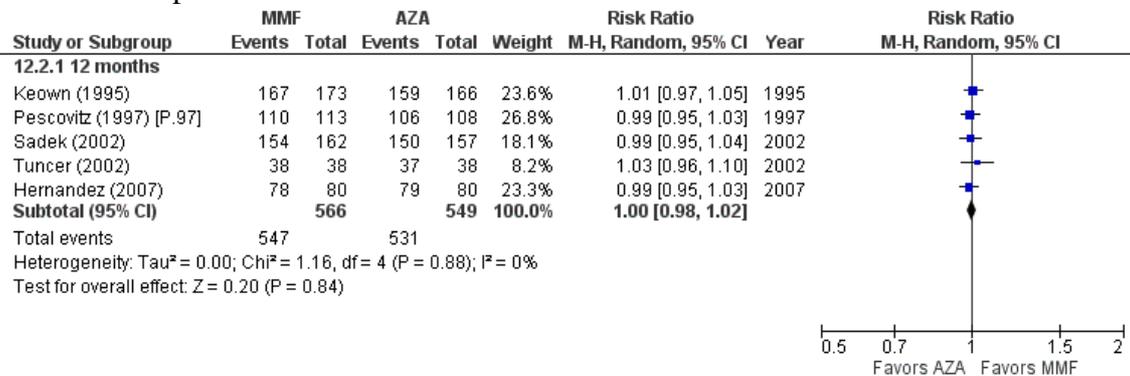
**Tabela 2 – Resultados dos estudos selecionados (continuação)**

Autor (Ensaio)/ Ano	Comparação	Indicadores de eficácia		Eventos adversos	RAM (%)
<b>20 meses</b>					
Nowacka-cieciura 2000	<i>CsA + MMF<sup>a1</sup></i>	Rejeição Aguda Biópsia (%)	40/23		
	<i>CsA + MMF<sup>a2</sup></i>				
<b>24 meses</b>					
Hernandez et al. 2007	<i>CsA + AZA</i>	TFG <sup>l</sup> (mL/min/ 1,72 m <sup>2</sup> )	51 ± 17/ 56 ± 21/ 59,5 ± 20	Infecção Urinária	29,0/ 31,0/ 35,0
	<i>CsA + MMF</i>	DCE <sup>h</sup> (ml/min/m <sup>2</sup> )*	58 ±14/ 66 ± 20/ 70 ± 27	Pneumonia	1,2/ 5,0/ 3,7
	<i>Tac + MMF</i>	Rejeição Aguda Biópsia (%)	15,0/ 13,8/ 16,3	Infecção por Citomegalovírus*	41,0/ 20,0/ 25,0
		Rejeição Aguda Esteróide Resistente (%)	4,0/ 6,0/ 6,0	Outras infecções	6,2/ 10,0 / 6,2
		Rejeição Crônica (%)	0,0/ 1,2/ 0,0	Malignidades	3,7/ 2,4/ 2,4
		Sobrevida enxerto (%)	91,0/ 90,0/ 82,0	Linfoma	2,5/ 0/ 0
		Sobrevida paciente (%)	92,5/ 93,7/ 88,7	Hipertensão Arterial	42,0/ 36,0/ 40,0
			<i>Diabetes melito</i>	18,2/ 15,5/ 27,3	
			Hiperlipidemia	56,0/ 63,0/ 49,0	
			Distúrbios menores*	20,0/ 5,0/ 6,2	

**Tabela 2 – Resultados dos estudos selecionados (final)**

Autor (Ensaio)/ Ano	Comparação	Indicadores de eficácia	Eventos adversos	RAM (%)	
<b>36 meses</b>					
Pescovitz 2001	CsA + AZA + CORT x CsA + MMF + CORT	TFG (mL/min/1,72 m <sup>2</sup> )	58,6±3,5/ 59,7±4,0	Infecções totais	53,1/ 69,6
		DCE (ml/min/m <sup>2</sup> )	69,3±4,8/ 73,0±4,2	Infecção por fungos	22,3/ 32,7
		Rejeição Aguda Biópsia (%)	13,9/ 10,6	Infecção por CMV	25,7/ 36,9
				Malignidades	14,2/ 10,2
				Linfoma/ doença linfoproliferativa	18,8/ 27,3
Tuncer M 2002	AZA + CsA	Sobrevida do enxerto (%)	72,0/ 93,0		
	MMF + CsA	Sobrevida do paciente (%)	69,0/ 86,0		
<b>60 meses</b>					
Tuncer M 2002**	AZA + CsA	Rejeição Aguda (sem método diagnóstico)	34,0/ 18,0		
	MMF + CsA	Sobrevida do enxerto (%)	69,0/ 86,0		
		Sobrevida do paciente (%)	89,0/ 93,0		

*TFG: Taxa de filtração glomerular; DCE: Clearance da creatinina; N: negros; nN: não negros. Obs.: \*\* o artigo não relata como a rejeição aguda foi diagnosticada; @ o artigo divide os dados entre população negra e não negra; a: Conversão para AZA com 3 meses; A1: Conversão para AZA com 4 meses; A2: Conversão para AZA com 12 meses.*

**Figura 2:** Metanálises de eficácia**Rejeição aguda****Sobrevida do enxerto****Sobrevida do paciente****Segurança**

O trabalho de JIRASIRITHAM et al. (2002) foi único estudo com dados de efeitos adversos para o tempo de acompanhamento de seis meses. O grupo que utilizou MMF apresentou mais casos de infecções gerais, diarreia e dispepsia, mas nenhuma das comparações foi estatisticamente significativa.

Para um período de doze meses de acompanhamento, agruparam-se inicialmente estudos com tendências comuns como PESCOVITZ et al. (2001), FOLKMANE et al. (2002) e PESCOVITZ et al. (1998), nos quais todos efeitos adversos descritos (infecções gerais e especificamente por fungos e CMV - citomegalovírus, pneumonia, herpes, insônia, diarreia, náusea, dispepsia, vômitos e gastrite) apresentaram maior frequência nos grupos que fizeram uso de MMF. A única comparação estatisticamente significativa foi em relação a CMV observada no estudo de FOLKMANE et al., (2002).

Considerando os estudos que avaliaram mais grupos de comparação, ainda com a apresentação de resultados aos 12 meses de seguimento, observou-se que no estudo de Keown et al. (1996), o grupo em uso de MMF alta dose (3 g/dia) apresentou maior frequência de infecções do trato urinário, diarreias, vômitos e infecções sistêmicas. As infecções por CMV, malignidades (câncer de pele) e náuseas apresentaram a mesma frequência nos grupos que utilizaram MMF e AZA. .

Em NEYLAN et al. (1997), também com doze meses de seguimento, comparou-se três braços de terapias, estratificando-se para pacientes afro-americanos e não afro-americanos. Entre os pacientes afro-americanos, o grupo que utilizava MMF em alta dose (3g/dia) apresentou maior frequência de infecções totais, e o grupo que utilizou AZA apresentou maior frequência de infecções por CMV. O grupo que utilizou MMF em baixa dose (2g/dia) foi o segundo a apresentar mais infecções por CMV e o que menos apresentou infecções totais. Já entre o grupo de não afro-americanos, tanto as infecções totais quanto por CMV tiveram maior frequência no grupo que utilizou MMF em alta dose (3g/dia), seguido pelo que utilizou o mesmo medicamento em baixa dose (2g/dia) e então por azatioprina.

No estudo de SADEK et al. (2002), com doze meses de seguimento, os pacientes também foram divididos em três braços de terapias. Em um braço, o grupo utilizou MMF, em outro a AZA, e um terceiro começou utilizando MMF e trocou por AZA após três meses de estudo. O grupo que utilizou apenas MMF apresentou a maior parte dos casos de infecções totais e bacterianas, diarreias, náuseas, vômitos e malignidades. O grupo que utilizou somente AZA apresentou maior frequência de infecções por fungos. Já o grupo que realizou a substituição de terapia de MMF para AZA apresentou maior frequência de infecções virais, especificamente por CMV, além de hipertensão. Nenhuma das comparações descritas foi estatisticamente significativa.

Considerando o tempo de 24 meses, o único estudo que apresentou resultados foi o de HERNANDEZ et al. 2007, no qual a concentração de eventos adversos foi equilibrada entre as terapias que utilizaram ciclosporina e MMF ou AZA, exceto no caso das infecções por CMV, que favoreceram o MMF de modo estatisticamente significante.

Um único estudo apresentou dados para 36 meses de acompanhamento, o de PESCOVITZ et al. (2001). Segundo esses autores, o grupo que utilizou MMF apresentou maior frequência de infecções totais e, especificamente, por fungos e CMV, além de linfoma/doença linfoproliferativa. O grupo que utilizou AZA apresentou maior frequência de casos de malignidades gerais. Entretanto, nenhuma comparação referente aos efeitos adversos apresentou resultados estatisticamente significantes neste estudo.

Todas as metanálises de segurança desfavoreceram o micofenolato de mofetila, e a grande maioria foi estatisticamente significante, com a exceção das infecções por CMV e náusea. Apenas uma metanálise apresentou heterogeneidade considerada importante (acima de 40%)(Tabela 3).

**Tabela 3 – Resultado de metanálises de segurança**

<b>Evento adverso</b>	<b>MMF (eventos/total)</b>	<b>AZA (eventos/total)</b>	<b>Risco Relativo (IC 95%)</b>	<b>I<sup>2</sup></b>
<b>Infecções totais</b>	228/634	192/614	1,15 (1,01-1,31)	0%
<b>Infecções CMV</b>	150/134	120/614	1,23 (0,94-1,59)	29%
<b>Vômito</b>	76/446	47/427	1,55 (1,11-2,17)	0%
<b>Náusea</b>	87/446	85/427	0,98 (0,75-1,28)	41%
<b>Diarréia</b>	133/446	83/427	1,53 (1,22-1,93)	10%
<b>Dor abdominal</b>	115/446	79/427	1,39 (1,08-1,78)	14%

### **3.4 DISCUSSÃO**

#### **3.4.1 Características dos estudos:**

O padrão de terapia utilizada para transplantados renais quando são utilizados antimetabólitos é sempre muito semelhante e, normalmente, os esquemas utilizados também fazem uso de esteróides e inibidores da calcineurina (no caso dos estudos selecionados para esta comparação, utilizam ciclosporina).

Considerando as terapias utilizadas, além de certa tendência para repetição dos esquemas administrados, as doses dos medicamentos comparados se apresentam entre faixas mais frequentes que se situam entre 1 a 2 mg/kg/dia para azatioprina e 2 a 3 g/dia para micofenolato mofetila.

A partir do conjunto de estudos analisados, podemos traçar um perfil da população selecionada, constituída por homens, transplantados primários de doadores falecidos, brancos e pertencentes à meia-idade (de 40 a 47 anos). Os estudos dificilmente deram ênfase aos grupos de risco para transplantes renais (como negros, hispânicos, indivíduos de idade avançada, e receptores de transplantes secundários ou não falecidos), conseqüentemente os dados descritos e suas interpretações apresentam certo direcionamento a uma população específica.

#### **3.4.2 Medidas de resultados**

Apenas os estudos que apresentavam pelo menos um período de acompanhamento maior de 6 meses foram incluídos na análise, o que pode implicar em viés de seleção. Entretanto, mesmo neste intervalo de 6 meses, os resultados podem sinalizar adequadamente o comportamento dos medicamentos para os pacientes transplantados renais.

Outra limitação encontrada na análise refere-se à multiplicidade de medidas encontradas. Observaram-se diversas variações relacionadas à mensuração da função renal, da eficácia e da segurança, que foram aglutinadas na medida do possível.

Em relação aos dados de função renal, verificou-se grande variação dos valores de creatinina acordo com o tempo de acompanhamento. Assim, os estudos com seis meses de seguimento não apresentaram um consenso, apenas JIRASIRITHAM et al. (2000) descreveram diferenças estatisticamente significantes em que o grupo que utilizou azatioprina apresentou dosagem mais elevada de creatinina. Já ao enfocarmos estudos com duração de dozes meses observamos que, em sua maioria, os grupos que utilizaram micofenolato mofetila apresentaram maiores valores de creatinina. O único estudo com trinta e seis meses de acompanhamento contradiz esses resultados, pois observou valores mais elevados de creatinina no grupo que utilizou azatioprina.

Quanto a taxa de filtração glomerular, o estudo de PESCOVITZ et al. (2001) apresentou o valor médio mais próximo do desejável para o grupo que utilizou micofenolato mofetila, mas as diferenças não foram estatisticamente significantes.

O clearance de creatinina apenas foi avaliado por PESCOVITZ et al. (1998), sendo que o grupo que utilizou azatioprina se mostrou mais distante do desejável, sem relato de diferença estatisticamente significativa.

A maioria dos estudos apresentou menos episódios de rejeição aguda para os grupos que utilizaram micofenolato mofetila. Entre estes, um estudo observou diferenças estatisticamente significantes entre os grupos.

Entre as metanálises enfocando eficácia, apenas a que considerava o desfecho de rejeição aguda apresentou diferença estatisticamente significativa. Pacientes tratados com MMF apresentaram significativamente menos casos de rejeição aguda aos 12 meses, diagnosticados clinicamente ou comprovados por biópsia, quando comparados à AZA.

Considerando as taxas de rejeição resistente a esteróides, os dois estudos que descreveram esta variável seguem uma tendência. Os grupos que utilizaram micofenolato mofetila apresentaram menores taxas comparados com os grupos que utilizaram azatioprina. Destaca-se o estudo de SADEK et al. (2002) no qual a diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa. Neste estudo, um dos grupos utilizou micofenolato mofetila e posteriormente azatioprina, e também apresentou resultados estatisticamente significativos de menor ocorrência de rejeição resistente a esteróides.

Analisando a sobrevida dos pacientes, os resultados variaram de estudo para estudo e foram conflitantes aos 12 meses, apesar de uma tendência de favorecimento à AZA acima deste intervalo. Na metanálise de estudos com 12 meses de seguimento, não se observou diferenças estatisticamente significantes nem uma tendência de favorecimento para nenhum dos medicamentos.

No caso da sobrevida do enxerto, observou-se tendência de favorecimento do MMF, mas nenhum dos resultados (nem dos estudos, nem das metanálises) foram estatisticamente significantes.

Todos os resultados de eficácia apresentaram baixa heterogeneidade estatística, o que aumenta a confiabilidade das metanálises.

Considerando os resultados de segurança, a maioria dos artigos verificou maior número de eventos adversos para os grupos que fizeram uso de micofenolato mofetila, tanto para seis, doze ou trinta e seis meses.

Metanálises de infecções totais, vômitos, diarréias e dores abdominais favoreceram a utilização de AZA de modo estatisticamente significativo. No caso de infecções por CMV e náuseas, os resultados também favoreceram a azatioprina, mas sem significância estatística. Assim, pode-se constatar pela literatura científica avaliada que o MMF apresenta resultados melhores para rejeição aguda, endossados em uma metanálise de 12 meses. Entretanto, resultados estatisticamente significantes e favoráveis não foram observados para os desfechos sobrevida do enxerto e do paciente, que são os mais importantes para a determinação da terapia dos pacientes.

Dessa forma, o estudo endossa o argumento (SALOMÃO et al.2007) de que o perfil de eficácia e segurança advindo das evidências científicas atualmente disponíveis sugere fortemente que a farmacoterapia imunossupressora deveria levar em consideração outros aspectos além do medicamento, como características da população (fatores de risco imunológicos e não-imunológicos), do paciente e do doador, uma vez que não há uma justificativa comprovada cientificamente de superioridade de um medicamento sobre o outro, independente da situação clínica considerada.

### 3.4.3 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Folkmane I, Bicans J, Chapenko S, Murovska M, Rosentals R. Results of renal transplantation with different immunosuppressive regimens. *Transplant Proc* 2002; 34:558–559.
2. Gentil MA, Muñoz-Terol JM, Pérez-Valdivia MA, Sola E, Bedoya R, Castro P, Alonso M. Regional Survey of Patient Survival After Cadaver Renal Transplant Failure. *Transplantation Proceedings* 2009; 41: 6: 2089-2091.
3. Hernandez D;Miquel R;Porrini E;Fernandez A;Gonzalez-Posada JM;Hortal L;Checa MD;Rodriguez A;Garcia JJ;Rufino M;Torres A. Randomized controlled study comparing reduced calcineurin inhibitors exposure versus standard cyclosporine-based immunosuppression. *Transplantation* .2007
4. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17(1):1-12.
5. Jirasiritham S, Sumethkul V, Mavichak V, Chalermpanyakorn P. The treatment of chronic rejection with mycophenolate mofetil versus azathioprine in kidney transplantation. *Transplant Proc* 2000;32:2040–2.
6. Kasiske B.L., M.G. Zeier and J.R. Chapman et al.. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients [KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients]. *American Journal of Transplantation* 2009;9(Supplement 3):S05-S15.
7. Keown P, Häyry P, Mathew T, Morris P, Stiller C, Barker C et al. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. *Transplantation*, 1996. V.61; No7: 1029-1037.
8. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-560.
9. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Versão 5.0.2*. The Cochrane Collaboration, 2009. Disponível em [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
10. Neylan JF. Immunosuppressive therapy in high-risk transplant patients: dose-dependent efficacy of mycophenolate mofetil in African-American renal allograft recipients. U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. *Transplantation*, 1997. V.64; No9: 1277-1282.
11. Nowacka-Cieciura E, Kaminska B, Cieciura T, Gradowska L, Pazik J, Lao, et al. Randomised open clinical trial of conversion from mycophenolate mofetil to azathioprine in cadaveric renal transplantation. *Transpl Int*, 200. V. 13; No 1: 68-72.
12. Pescovitz M, Conti D, Greenstein SM, Inokuchi S, Rosenthal J, Cohen D, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of a first acute renal allograft rejection: The

- Mycophenolate Mofetil Acute Renal Rejection Study Group. *Transplantation*, 1998. V.65, No 2: 235-241.
13. Pescovitz M, Conti D, Greenstein SM, Inokuchi S, Rosenthal J, Cohen D, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of a first acute renal allograft rejection: three-year follow-up. The Mycophenolate Mofetil Acute Renal Rejection Study Group. *Transplantation*, 2001. V. 71, No. 8, 1091–1097.
  14. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para transplantados renais, estabelecido por Portaria da SASMS nº 1018, de 26 de dezembro de 2002
  15. Sadek S, Medina J, Arias M, Sennesael J, Squifflet JP, Vogt B. Short-term combination of mycophenolate mofetil with cyclosporine as a therapeutic option for renal transplant recipients: A prospective, multicenter, randomized study. *Transplantation*, 2002. V. 74; No 4: 511-517.
  16. Salomão A. Imunossupressão em transplante renal em adultos: conceitos básicos e aplicação clínica. *Prática Hospitalar*. Ano IX. No. 52. Jul/ Ag 2007.
  17. Sociedade Brasileira de Nefrologia – SBN. São Paulo: SBN, Perfil da Doença Renal Crônica. O Desafio Brasileiro. 2007. Disponível em <http://www.sbn.org.br/noticias/DossieFinal.pdf>. Acessado 15 outubro 2009.
  18. Sesso R. Epidemiologia da doença renal crônica no Brasil e sua prevenção. [http://www.cve.saude.sp.gov.br/html/cronicas/irc\\_prof.htm](http://www.cve.saude.sp.gov.br/html/cronicas/irc_prof.htm) (acessado em Out/2009).
  19. Tuncer M, Gurkan A, Erdogan O, Demirbas A, Suleymanlar G, Ersoy FF, et al. Mycophenolate mofetil in renal transplantation: five years experience. *Transplant Proc* 2002;34:2087–2088.
  20. Webster AC, Taylor RRS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD003961. DOI: 10.1002/14651858.CD003961.pub2. 2009.
  21. Woodroffe R, Yao GL, Meads C, Bayliss S, Ready A, Raftery J, et al. Clinical and cost-effectiveness of newer immunosuppressive regimens in renal transplantation: a systematic review and modelling study. *Health Technol Assess* 2005; 9 (21).

## 4 ARTIGO 2

### **Avaliação do processo de dispensação de imunossuppressores para pacientes transplantados renais pela SES/MG no ano de 2008**

#### **Evaluation of the process of dispensation of immunosuppressants for renal transplant patients by SES / MG in 2008**

**Palavras-chave:** transplante de rim; imunossuppressores;farmacoepidemiologia.

Kidney transplantation;immunosuppressive agents; pharmacoepidemiology.

**Autores:** Daniel Emílio da Silva Almeida; Maria das Graças Braga Ceccato; Augusto Afonso Guerra Júnior, Francisco de Assis Acurcio.

#### RESUMO:

O Brasil se encontra diante do desafio de propiciar sustentabilidade ao maior sistema público de transplantes do mundo e ofertar medicamentos para manutenção dos enxertos. O estudo avalia o processo de dispensação de imunossuppressores, pela Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais, aos pacientes transplantados renais. Considerando o conjunto de solicitações, a maioria dos medicamentos foi classificada como de 2ª escolha, representando acréscimo de pelo menos 301% no custo em relação às terapias de 1ª escolha. A Gerência Regional de Saúde (GRS) de Belo Horizonte dispensou proporcionalmente 3,5 vezes mais medicamentos de 2ª escolha e apresentou um tempo menor de tramitação dos processos em comparação com as outras GRS's, sendo essas diferenças estatisticamente significantes. Constatou-se o descompasso entre as Diretrizes Terapêuticas e a dispensação dos imunossuppressores. Isso indica a importância da utilização de métodos de avaliação de tecnologias de saúde, assim como análises epidemiológicas, para otimização dos serviços de saúde visando os princípios do Sistema Único de Saúde.

Brazil is faced with the challenge of sustaining the largest transplant public system in the world and offering drugs for maintenance of the grafts. The study aims to evaluate the process of dispensation of immunosuppressants by the Minas Gerais State to the kidney transplant patients. Considering the number of requests, most of the drugs were classified as 2nd choice, representing an increase of at least 301% in cost compared to the 1st choice therapies. The Regional Health Management (RHM) of Belo Horizonte dispensed 3.5 times the proportion of 2nd choice medicines and had a shorter mean time of process evaluation compared with the other's RHM (the comparisons were statistically significant). The study notes the disparity between the Guidelines and the dispensation of immunosuppressive therapies. This indicates the importance of using methods of health technology assessment, as well as epidemiological studies, to optimize health services aiming the principles of the Unified National Health System (SUS).

**Contribuição do autores:**

D.E.S. Almeida e M.G.B. Ceccato participaram da elaboração do artigo e do banco de dados, análise dos dados e revisão final do texto. A. A. Guerra Júnior contribuiu com o planejamento do estudo, análise e interpretação de dados, e revisão crítica do artigo. F. A. Acurcio contribuiu com o planejamento do estudo, elaboração do artigo, fornecimento e análise de dados e revisão final do texto.

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

**Agradecimentos:** A pesquisa teve grande suporte do Dr. Elias Borges do Nascimento Júnior e Dr. Maria Auxiliadora Parreiras Martins e dos estudantes Renan Ferreira, Leonardo Amorim da Silva, Rogério Guimarães de Lima Silva, Marcella Silva Alacoque Martins, Michael Ruberson Ribeiro da Silva e o Grupo de Pesquisa em Farmacoepidemiologia da UFMG. O estudo foi apoiado financeiramente pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

**4.1 Introdução**

A doença renal crônica em estágio terminal (DRCT) é uma enfermidade que tem aumentado em proporções epidêmicas na atualidade e apresenta magnitude considerável na população brasileira. Estima-se que existam cerca de dois milhões de portadores de algum grau de disfunção renal <sup>1</sup>. A DRCT consiste em uma perda progressiva da função renal que torna necessário o acesso do paciente à terapia renal substitutiva (TRS) para sua sobrevivência.

As TRS's disponíveis são a diálise (hemodiálise e diálise peritoneal) e o transplante, modalidade de tratamento financiada pelo Sistema Único de Saúde em mais de 95% dos procedimentos e que requer a utilização de medicamentos imunossupressores de alto-custo para o seu sucesso <sup>2</sup>.

O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do Sistema Único de Saúde se responsabiliza pela dispensação dos medicamentos que objetivam o estabelecimento do estado de imunossupressão e manutenção dos transplantes renais, descritos no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para transplantados renais, estabelecido por Portaria da SAS/MS nº 1018, de 26 de dezembro de 2002 <sup>3</sup>.

Esta terapia é composta usualmente por esquemas tríplexes, constituídos de dois medicamentos de classes farmacológicas diferentes e um esteróide. As classes disponíveis são os inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimo), antimetabólitos (azatioprina, e micofenolato de sódio/mofetila) e o um inibidor da enzima mTOR (mammalian target of rapamicin) (sirolimo).

O acesso a estes medicamentos deve ocorrer segundo o direito do cidadão à saúde, a ser garantido pelo SUS de acordo com seus princípios da universalidade, integralidade e equidade, no qual as atividades assistenciais, inclusive farmacêuticas, devem ser prestadas integralmente <sup>4,5</sup>.

Assim, considerando-se a situação epidemiológica atual e o direito universal à saúde, o Brasil se encontra diante do grande desafio de dar sustentabilidade ao maior sistema público de transplantes do mundo e à oferta de medicamentos para manutenção dos enxertos <sup>1</sup>.

Neste contexto, em que as demandas em saúde da população são crescentes, estudos enfocando o perfil de utilização dos medicamentos podem fornecer subsídios oportunos para a otimização e racionalização dos serviços, na perspectiva de manter viável um sistema universal de saúde desta magnitude visando a melhor qualidade possível <sup>6</sup>.

Este estudo teve por objetivo avaliar o processo de dispensação de medicamentos imunossupressores, pela Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais (SES/MG), aos pacientes que realizaram transplante renal, considerando-se as suas respectivas diretrizes terapêuticas e os princípios e políticas do SUS e de Assistência Farmacêutica vigentes.

#### **4.2 Material e Métodos**

A população do estudo foi constituída por todos os transplantados renais que solicitaram imunossupressores, por meio de abertura de processo na SES/MG, junto ao Programa de Medicamentos de Alto Custo (Componente Especializado da Assistência Farmacêutica), no ano de 2008.

A coleta dos dados foi realizada a partir do arquivo informatizado da Gerência de Medicamentos de Alto Custo (GMAC), que forneceu a lista de pacientes cadastrados via rotina, no ano de 2008, nas 28 Gerências Regionais de Saúde (GRS's) do Estado.

Estes dados foram complementados a partir de consulta ao sistema informatizado do setor de apoio à Superintendência de Assistência Farmacêutica (SAF) da Companhia de Tecnologia da Informação do Estado de Minas Gerais (PRODEMGE), ao sistema informatizado de gestão hospitalar (SIGH), em documentos arquivados na sede da SES/MG e em oito GRS's, visitadas por pesquisadores após serem selecionadas em razão do maior número de informações pendentes. Para estabelecer o relacionamento dos diversos bancos de dados foram considerados o nome, sexo e data de nascimento do paciente além da GRS de origem do processo.

Para as análises foram selecionadas variáveis relacionadas: i. ao perfil demográfico (sexo e idade), ii. às características do processo (GRS de origem, trâmite das etapas necessárias ao deferimento da solicitação e situação atual - deferido, indeferido ou sob avaliação), iii. aos medicamentos dispensados (apresentações, custo mensal e priorização no PCDT).

Foram realizadas análises descritivas utilizando proporções, medidas de tendência central e de dispersão.

O custo mensal das terapias para um adulto de 70 quilos foi calculado para as diversas apresentações de cada medicamento, adotando-se as maiores dosagens recomendadas no protocolo <sup>3</sup>. Para esse cálculo, utilizou-se o valor de aquisição constante nas atas de registros de preços da SES/MG, para o ano de 2008. No caso de mais de um valor de aquisição no período, foi coletado o mais frequente.

A análise do trâmite do processo considerou sete etapas para o deferimento final dos medicamentos imunossupressores, a saber: 1 – Abertura do processo na GRS; 2 – Cadastro no sistema SIPRO na GRS; 3 – Chegada do processo ao setor de apoio da Superintendência de Assistência Farmacêutica (SAF); 4 – Registro na Gerência de Medicamentos de Alto Custo; 5 – Registro de envio ao médico parecerista (especialista na área/nefrologista); 6 – Retorno do processo pelo especialista; 7 – Registro de envio para a GRS. Calculou-se então o intervalo, em dias, entre as etapas sucessivas, estratificado por semestre de ocorrência.

Para a análise da adequação dos esquemas imunossupressores solicitados, foram consideradas, nos PDCT, as indicações gerais de priorização de medicamentos segundo os principais tipos de transplantes, obedecendo a uma sequência racional de continuidade em relação à terapêutica inicial de imunossupressão <sup>3</sup>.

Dessa forma, os grupos foram então classificados como: 1ª escolha (ciclosporina e azatioprina), 2ª escolha (micofenolato mofetil ou sódico, tacrolimo e sirolimo) ou mistos (incluindo medicamentos de 1ª e 2ª escolha) <sup>3</sup>. Para a comparação estatística considerou-se apenas os processos de primeira solicitação de medicamentos, realizadas nos 15 dias iniciais em que o paciente estivesse vinculado ao sistema.

Nas análises estatísticas foram empregados os testes de Qui-quadrado para comparação de proporções e o teste T de Student e Mann-Whitney para comparação de médias. A significância considerada foi de 5%. O software utilizado foi o SPSS® versão 17.0.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, e integra o projeto “Análise do processo de programação, prescrição e dispensação no programa de medicamentos excepcionais do SUSMG no ano de 2008” (CAAE – 0433.0.203.000-11).

### **4.3 RESULTADOS**

#### **População do estudo**

Foram abertos 964 processos com o código Z94.0 referente ao transplante renal, segundo a lista da Classificação Internacional de Doenças (CID-10) no ano de 2008, sendo que 915 (94,9%) desses solicitaram pelo menos um imunossupressor.

Observou-se uma maior concentração de pedidos no segundo semestre (518 processos), que correspondeu a 56,6% do total de processos que solicitaram imunossupressores.

Identificaram-se 687 pacientes responsáveis pelos pedidos de imunossupressores, sendo que a grande maioria desses solicitou um (n=480, 69,9%) ou dois medicamentos (n=188, 27,4%), seguidos por poucos que solicitaram três (n=17, 2,5%) e quatro (2, 0,3%) medicamentos.

Predominaram usuários do sexo masculino (n=423, 61,6%), com idade média de 42,9 ± 14,1 anos (mediana= 46, amplitude de 2 a 79 anos).

A maioria das solicitações de medicamentos teve origem na GRS Belo Horizonte (n=614, 67,1%), seguidas pela GRS Juiz de Fora (n=43, 4,7%) e Uberlândia (n=35, 3,8%). Em conjunto, as 27 GRS's, exceto Belo Horizonte, foram responsáveis por cerca de um terço de todas as solicitações de medicamentos.

Quanto à situação dos processos, 91,9% (841) foram deferidos, 7,4% (68) se encontravam sob avaliação no momento da pesquisa e apenas 0,7% (6) foram indeferidos.

#### **Medicamentos solicitados**

A maioria dos medicamentos solicitados foram imunossupressores (n=1473, 96,3%). Apenas cinquenta e sete medicamentos para outras finalidades foram identificados, indicados para possíveis co-morbidades destes usuários, como, por exemplo, anemia ou prevenção de infecções.

Considerando o conjunto de solicitações, a grande maioria dos medicamentos (87,4%, n=1288) foi classificada como de 2ª escolha (o micofenolato de sódio, tacrolimo e sirolimo), sendo somente 12,6% (185) de 1ª escolha (azatioprina e ciclosporina) (Tabela 1).

**Tabela 1** – Medicamentos imunossupressores solicitados à SES/MG no ano de 2008

<b>Medicamento</b>	<b>Frequência</b>	<b>%</b>
<b>Azatioprina</b>	54	3,7
<b>Ciclosporina</b>	131	8,9
<b>Sirolimo</b>	151	10,3
<b>Tacrolimo</b>	521	35,4
<b>Micofenolato de sódio</b>	616	41,8
<b>Total</b>	<b>1473</b>	<b>100,0</b>

Os medicamentos imunossupressores abrangiam 12 formulações diferentes (cinco de 1ª escolha e sete de 2º). Dessas formulações, a mais solicitada foi de Tacrolimo 1 mg, seguida por Micofenolato de Sódio 360 mg e Micofenolato de mofetila 500 mg, todos de segunda escolha. As seis formulações mais solicitadas foram de 2ª escolha (Tabela 2), sendo que para todas elas haviam alternativas de primeira escolha com custos relativamente mais baixos.

O custo mensal da terapia para as formulações de medicamentos de primeira escolha, considerando a via oral, variou de R\$ 703,20 (azatioprina 50 mg e ciclosporina 100 mg) a R\$ 756,00 (azatioprina 50 mg e ciclosporina 50 mg). Já entre as de segunda escolha esta variação foi de R\$ 2819,10 (tacrolimo 5 mg e micofenolato de mofetila 100 mg) a R\$ 3780,60 (tacrolimo 1 mg e sirolimo 1 mg). Comparando-se o menor custo de primeira com o de segunda escolha, observou-se um incremento de 301% (tabela 2).

**Tabela 2** – Frequência e custo mensal por paciente de medicamentos imunossupressores solicitados à SES/MG no ano de 2008

<b>Medicamento</b>	<b>Custo mensal em reais por paciente de 70 kg</b>	<b>Frequência</b>	<b>%</b>
<b>Ciclosporina 100mg/ml</b>	546,84	14	1,0
<b>Ciclosporina 25mg</b>	655,20	26	1,8
<b>Ciclosporina 50mg</b>	680,40	33	2,2
<b>Azatioprina 50 mg</b>	75,60	54	3,7
<b>Sirolimo 1mg</b>	1248,00	54	3,7
<b>Ciclosporina 100mg</b>	627,60	58	3,9
<b>Sirolimo 2mg</b>	1212,00	97	6,6
<b>Micofenolato de sódio 180mg</b>	777,60	136	9,2
<b>Tacrolimo 5mg</b>	2531,40	140	9,5
<b>Micofenolato de Mofetila 500mg</b>	287,70	173	11,7
<b>Micofenolato de sódio 360mg</b>	776,40	307	20,8
<b>Tacrolimo 1mg</b>	2532,60	381	25,9
<b>Total</b>		<b>1473</b>	<b>100</b>

Da mesma forma, ao avaliarmos ao longo do ano de 2008, os esquemas de medicamentos por processo, a maioria das dispensações foi classificada como de segunda escolha tanto no primeiro (n=340 ou 85,6%) quanto no segundo semestre (445 ou 85,9%), sendo as porcentagens de deferimento das solicitações de 88,2% e 94,8% respectivamente.

Observamos a mesma tendência de concentração de dispensação de medicamento de segunda escolha ao avaliarmos todas as solicitações (n=785 ou 84,5%) ou ao avaliarmos os primeiros requerimentos de medicamentos dos pacientes (n=739 ou 85,5%).

### **Trâmite do processo de solicitação de medicamentos**

Os imunossupressores seguem um trâmite diferenciado da maioria dos medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, pois, por serem indispensáveis para a manutenção do transplante, são dispensados provisoriamente para um período de trinta dias no momento da abertura da solicitação. Assim, somente ao concluir todo o trâmite, o processo é considerado deferido ou não e, se for o caso, a dispensação é suspensa.

Pode-se verificar que, no período analisado, o trâmite do processo levou em média cerca de 22 dias para se concluir, sendo observado um trâmite mais ágil no segundo semestre do que no primeiro, de modo estatisticamente significativo (tabela 3)

Ao compararmos os intervalos entre as etapas referentes ao primeiro e ao segundo semestre, observaram-se diferenças estatisticamente significantes.

As diminuições mais consideráveis foram observadas nos intervalos entre a chegada do processo ao setor de apoio da Superintendência de Assistência Farmacêutica e o registro na Gerência de Medicamentos de Alto Custo (3-4) e entre o registro na Gerência de Medicamentos de Alto Custo e o registro de envio ao médico especialista (4-5), respectivamente.

Entretanto dois intervalos apresentaram aumento do primeiro para os segundo semestre, a saber: entre o registro de envio ao médico especialista e o retorno do processo pelo mesmo (5-6) e entre o retorno do processo pelo especialista e o registro de envio para a GRS (6-7).

**Tabela 3-** Trâmite dos processos na SES/MG, primeiro e segundo semestres, 2008 (n=915)

<i>Medidas de tendência central e de variabilidade</i>	<i>Intervalos em dias entre as etapas do processo</i>														
	<i>1-2‡</i>		<i>2-3†</i>		<i>3-4‡</i>		<i>4-5‡</i>		<i>5-6‡</i>		<i>6-7‡</i>		<i>Total (1-7) †</i>		
	<i>1º sem.</i>	<i>2º sem.</i>	<i>1º sem.</i>	<i>2º sem.</i>	<i>1º sem.</i>	<i>2º sem.</i>	<i>1º sem.</i>	<i>2º sem.</i>	<i>1º sem.</i>	<i>2º sem.</i>	<i>1º sem.</i>	<i>2º sem.</i>	<i>1º sem.</i>	<i>2º sem.</i>	<i>1 ano</i>
<b>Média (±DP)</b>	5,5±8,0	3,0±4,2*	4,9±3,8	4,2±8,6	5,2±6,4	2,2±5,8*	4,0±5,2	1,5±5,6*	4,0±2,9	5,2±4,8*	1,9±2,7	3,6±5,3*	24,9±11,8	20,2±17,2*	22,1±15,4
<b>Mediana</b>	4,0	1,0	4,0	4,0	4,0	1,0	2,0	0,0	4,0	5,0	1,0	2,0	23,0	17,0	20,0
<b>Moda</b>	0,0	1,0	4,0	2,0	1,0	0,0	0,0	0,0	1,0	5,0	0,0	1,0	0,0	16,0	21,0
<b>Mínimo</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	7,0	3,0
<b>Máximo</b>	90,0	31,0	28,0	191,0	98,0	108,0	52,0	108,0	23,0	67,0	30,0	95,0	116,0	238,0	238,0
<b>Sem informação</b>	0 (0%)	1 (0,2%)	3 (0,8%)	9 (1,7%)	3 (0,8%)	9 (1,7%)	40 (10,1%)	3 (0,6%)	43 (10,8%)	26 (5,0%)	43 (10,8%)	27 (5,2%)	43 (10,8%)	16 (3,1%)	

Etapas: 1(Abertura do processo na GRS); 2(Cadastro no sistema SIPRO na GRS); 3(Chegada do processo ao setor de apoio da Superintendência de Assistência Farmacêutica); 4(Registro na Gerência de Medicamentos de Alto Custo); 5(Registro de envio ao médico especialista); 6(Retorno do processo pelo especialista); 7(Registro de envio para a GRS)

\*p<0,05

† T student;

‡ Mann-Whitney.

### Análise do processo de dispensação

Comparando-se o perfil dos processos abertos pelos pacientes que fizeram o pedido dos medicamentos de primeira escolha ou mista com os que solicitaram esquemas de segunda escolha, não se observaram diferenças quanto ao sexo, idade, tempo de tramitação do processo e deferimento. Diferenças significantes ocorreram somente na comparação da proporção de processos segundo a origem da solicitação do medicamento ( $p < 0,05$ ) (Tabela 4).

**Tabela 4** – Distribuição do tipo de esquema imunossupressor requerido na primeira solicitação à SES/MG, de acordo com os processos abertos pelos pacientes em 2008

Características		Tipo de esquema	
		1ª escolha e mista	Segunda escolha
Processos totais	864	125	739
Sexo <sup>‡</sup>			
Feminino	326	51	275
Masculino	534	73	461
Idade (média e DP) <sup>§</sup>	42,9 ± 14,1	42,0 ± 15,0	42,9 ± 13,7
Origem <sup>‡</sup>			
GRS-BH	573	51	522
Outras GRS's	291	74	217*
Deferimento <sup>‡</sup>			
Deferido	793	120	673 <sup>†</sup>
Indef. ou sob avaliação	71	5	66
Tempo de tramitação do processo (média e DP) <sup>§</sup>	22,1 ± 15,4	22,4 ± 9,2	22,2 ± 16,5

\* $p < 0,05$

<sup>†</sup> $p = 0,063$

<sup>‡</sup>Qui-quadrado de Pearson

<sup>§</sup>T student

Avaliando-se o perfil do processo de dispensação dos medicamentos por origem da solicitação (GRS-BH / Outras GRS's), pôde-se constatar diferença estatisticamente significante quanto ao tempo de tramitação médio dos processos, além da diferença já observada quanto à proporção de solicitações de 1ª escolha / mista comparada com a de segunda escolha (Tabela 5).

**Tabela 5** – Distribuição da origem das solicitações de terapia imunossupressora requerida na primeira solicitação à SES/MG, de acordo com os processos abertos pelos pacientes em 2008

Características	Localidade	
	GRS BH	Outras GRS's
Processos totais	864	291
Sexo <sup>†</sup>		
Feminino	326	109
Masculino	534	181
Idade (média e DP) <sup>‡</sup>	42,9 ± 14,1	42,4 ± 14,2
Tipo de esquema <sup>†</sup>		
1ª escolha ou mista	125	74
2ª escolha	739	217*
Deferimento <sup>†</sup>		
Deferido	793	272
Indef. ou sob avaliação	71	19
Tempo de tramitação do proc. (média e DP) <sup>§</sup>	22,1 ± 15,4	26,3 ± 22,6*

\*p<0,05

<sup>†</sup> Qui-quadrado de pearson<sup>‡</sup>

T student

<sup>§</sup> Mann-Whitney

#### 4.4 DISCUSSÃO

O estudo realizado caracteriza-se como uma investigação em serviços de saúde, de tipo corte transversal, do processo de dispensação de medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Seus resultados podem ser úteis ao planejamento e organização das ações de saúde, embasando eventuais mudanças nas políticas públicas que podem ser vitais para o aprimoramento do cuidado em saúde. Ademais fornecem subsídios para futuras avaliações mais robustas e baseadas em evidências científicas.

A maioria das solicitações foi demandada por pacientes do sexo masculino, achado condizente com estudos nacionais e estaduais a respeito do tema <sup>7,8,9</sup>.

Observou-se uma idade média de  $42,9 \pm 14,1$  anos na população estudada, resultado ligeiramente inferior ao observado em pacientes mineiros (média  $47 \pm 17$  anos) em terapia renal substitutiva <sup>9</sup>, mas superior à média de  $37 \pm 15$  anos encontrada nesses pacientes em nível nacional <sup>10</sup>.

Os processos avaliados foram oriundos, em sua grande maioria, da GRS de Belo Horizonte, resultado esperado e coerente com a maior densidade de centros transplantadores na região de abrangência da metrópole, mas que pode estar indicando uma descentralização insuficiente dos serviços em relação à demanda estadual.

Ao avaliarmos as solicitações de medicamentos, podemos observar que as apresentações farmacêuticas mais frequentes foram classificadas como de segunda escolha na grande maioria dos casos.

Esta preferência por medicamentos de segunda escolha é mantida ao considerarmos os esquemas dispensados referentes às primeiras solicitações à SES, nos quais 85,5% não seguiram as diretrizes gerais sugeridas pelo protocolo e requisitaram, de imediato, somente medicamentos desse tipo, como o tacrolimo, o micofenolato de sódio/mofetila ou o sirolimo.

Considerando o período total do trâmite dos processos, sua magnitude variou de modo estatisticamente significativo do primeiro para o segundo semestre. Constatou-se um trâmite relativamente ágil dos processos no primeiro semestre (média de  $24,9 \pm 11,8$  dias), e ainda menor no segundo semestre (média de  $20,2 \pm 17,2$  dias). Tal variação foi obtida pelo encurtamento da maioria dos intervalos (quatro dos seis) entre as etapas.

Esta tendência de maior agilidade no trâmite dos processos propiciaria mais oportunidades dos médicos pareceristas influenciarem, em tempo hábil, na escolha do esquema terapêutico indicado para os transplantados renais, de modo que a segunda dispensação pudesse estar mais adequada às diretrizes terapêuticas preconizadas. Entretanto, não foi o que se verificou no período do estudo, uma vez que as porcentagens de processos deferidos foram muito altas (88,2% no primeiro e 94,8% no segundo semestre) para as solicitações que, em sua grande maioria, eram para imunossuppressores de segunda escolha.

Uma das explicações para este cenário pode ter sido o comportamento diferenciado das GRS's quanto à adesão aos protocolos, o que é exemplificado pela GRS Belo Horizonte, que dispensou mais medicamentos de segunda escolha comparada com as demais GRS's de modo estatisticamente significativa, mesmo tendo mais tempo para sugerir mudanças na terapia em tempo hábil. O trâmite do processo em Belo Horizonte foi mais ágil, também de modo estatisticamente significativa.

O descompasso observado entre as recomendações do PCDT e a dispensação efetiva dos medicamentos imunossuppressores traz à tona considerações quanto ao embasamento científico utilizado como substrato para produção de protocolos, à regulação do mercado farmacêutico e à própria produção do cuidado em saúde.

Idealmente, a produção de guias de conduta clínicas ou os PCDT deveriam ser fundamentados na produção crítica de informações por meio de métodos consolidados de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Assim, esses documentos deveriam apresentar bibliografias atuais de elevado nível de evidência, que considerassem técnicas sistemáticas e transparentes de seleção e sumarização de informações clínicas<sup>11</sup>. Infelizmente não é o que se observa no caso do protocolo clínico para transplantados renais, que segue o formato usual de revisões tradicionais ultrapassadas<sup>12</sup>.

Esta configuração frágil do PCDT vigente impacta sua legitimidade científica e dificulta a adesão ao guia terapêutico do Ministério da Saúde.

Os resultados obtidos mostram que o PCDT não foi capaz de induzir um comportamento mais adequado na prescrição / dispensação dos imunossuppressores para transplantados renais, situação ainda mais preocupante se levarmos em conta que algumas produções científicas de alto nível de evidência suscitam sérias discussões a respeito da utilização de medicamentos de segunda escolha em tão larga escala.

Considerando aspectos quanto à eficácia e efetividade, há evidências de que o uso de tacrolimo e de micofenolato de mofetila (medicamentos de segunda escolha) realmente apresentam menor risco de rejeição aguda do enxerto, entretanto, tal achado é inconclusivo ao enfocarmos desfechos mais determinantes para a farmacoterapia, como a sobrevida do paciente e do enxerto. Comparando esses desfechos, os medicamentos de primeira e segunda escolha não apresentam diferenças estatisticamente significantes na maioria dos estudos e intervalos de tempo<sup>13,14,15</sup>. Essa constatação torna-se mais relevante ao analisarmos o perfil de segurança dos medicamentos, pois há evidências na literatura que os imunossupressores de segunda escolha estão associados com uma incidência considerável de eventos adversos gerais (entre eles infecções, efeitos gastrointestinais, eventos neurológicos, diabetes) o que os contra-indicariam em diversas situações clínicas<sup>13,16</sup>.

Assim, o perfil de eficácia/efetividade e segurança advindo das evidências científicas atualmente disponíveis sugere fortemente que a farmacoterapia imunossupressora deveria levar em consideração outros aspectos além do medicamento, como características da população (como fatores de risco imunológicos e não-imunológicos), do paciente e do doador<sup>13,16</sup>.

Os serviços podem acrescentar riscos desnecessários aos seus usuários, ao não adotar uma perspectiva mais integral do cuidado e utilizar generalizadamente medicamentos de segunda escolha. Negligenciar aspectos importantes do perfil dos transplantados renais para a indicação da farmacoterapia pode resultar em indicadores de sobrevida piores dos que poderiam ser alcançados se fosse utilizada a primeira linha de terapia do PCDT<sup>17,18</sup>.

Além dos aspectos clínicos, é relevante ressaltar o impacto econômico gerado pela opção por medicamentos de segunda escolha, mais novos e, conseqüentemente, mais dispendiosos para o serviço de saúde, ainda que não necessariamente mais efetivos. A persistir ou mesmo ampliar, tal situação pode desestabilizar o sistema de dispensação do CEAF.

Se, por exemplo, comparamos o custo para a SES/MG, em 2008, da terapia mensal com ciclosporina (via oral), de primeira escolha, e com seu análogo de segunda escolha, o tacrolimo, verificamos um valor cerca de quatro vezes maior para essa última alternativa. Do mesmo modo, ao considerarmos o segundo medicamento do esquema, que seria a azatioprina como primeira escolha, e o micofenolato de sódio/mofetila ou sirolimo de segunda escolha, esses custariam cerca de 4 a 16 vezes mais do que o primeiro para a terapia mensal.

Embora o trabalho não objetive uma análise econômica mais pormenorizada, é evidente o impacto substantivo que os esquemas com medicamentos de segunda escolha têm nos custos da terapia, pois verificou-se que tais variações resultam em um incremento de 301%, se comparamos o menor custo de um esquema de primeira com um de segunda escolha. Ressalte-se que mesmo os medicamentos mais baratos de primeira escolha já são classificados como componentes de alto-custo em uma terapia medicamentosa.

Os resultados obtidos no presente estudo reforçam a necessidade de novas pesquisas para melhor esclarecer a efetividade clínica das alternativas imunossupressoras em pacientes renais, por meio de estudos observacionais longitudinais, aliados a avaliações mais detalhadas dos impactos econômicos sobre o sistema de saúde.

Também indicam a importância de se investir na atualização de um protocolo mais robusto, que tenha como objetivo não cercear a liberdade profissional e o caráter relacional do clínico com o paciente, mas justamente o contrário, servindo de documento confiável e bem fundamentado em evidências, capaz de subsidiar o processo de tomada decisão dos profissionais de saúde<sup>19</sup>.

Além disso, é relevante considerarmos as potencialidades da atuação do farmacêutico na equipe de saúde, ao desenvolver a atenção farmacêutica e promover um maior envolvimento dos profissionais de saúde com o paciente. Frente a um cenário terapêutico complexo, no qual a maioria das prescrições não seguiu adequadamente as indicações de primeira escolha preconizadas pelo PCDT vigente, e em que há relevante discussão quanto às evidências relacionadas com a imunossupressão dos transplantados renais, mostra-se oportuna a atuação do profissional farmacêutico contribuindo para a promoção do uso racional de medicamentos nesta condição de saúde<sup>20</sup>.

Assim, considerando os procedimentos e intervenções aqui discutidas, o paciente teria a garantia de um melhor cuidado para com a sua saúde, o serviço desenvolveria ações menos dispendiosas e mais sustentáveis, e os profissionais de saúde disporiam de maior liberdade para tomar suas decisões, de modo crítico e livre de possíveis pressões do mercado.

#### **4.5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:**

1. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Perfil da doença renal crônica. O desafio brasileiro.  
[http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/programas/Doenca\\_Renal\\_Cronica.pdf](http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/programas/Doenca_Renal_Cronica.pdf) (acessado em 06/Set/10).

2. MEDINA-PESTANA J.O., SANTOS VAZ M.L., PARK S.I., GARCIA V.D., ABBUD-FILHO M., HOLANDA CAMPOS H.. Organ Transplantation in Brazil in the Year 2002, *Transplantation Proceedings*, 36, 799–801 (2004)
3. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para transplantados renais, estabelecido por Portaria da SASMS nº 1018, de 26 de dezembro de 2002
4. BRASIL. Constituição (1988) Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília: Senado, 1988. 168p.
5. BRASIL. Lei n. 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, 20 set. 1990.
6. SAWYER, D. O.; LEITE, I. C.; ALEXANDRINO, R. Perfis de utilização do serviços de saúde no Brasil. *Ciência & Saúde*, Rio de Janeiro, n. 7 v.4, p. 757- 776, 2002.
7. ACURCIO, F. A. et al. Perfil demográfico e epidemiológico dos usuários de medicamentos de alto custo no Sistema Único de Saúde. *R. bras. Est. Pop.*, Rio de Janeiro, v. 26, n. 2, p. 263-282, 2009.
8. MACHADO E.L., CHERCHIGLIA M.L., ACURCIO, F. A.. Perfil e desfecho clínico de pacientes em lista de espera por transplante renal, Belo Horizonte (MG, Brasil), 2000-2005. *Ciência e Saúde Coletiva*, 16(3):1981-1992, 2011
9. SILVA GD, ACURCIO FA, CHERCHIGLIA ML, GUERRA JR AA, ANDRADE EIG. Medicamentos excepcionais para doença renal crônica: gastos e perfil de utilização em Minas Gerais, Brasil. *Cad. Saúde Pública* 27(2): 357-368, 2011
10. CHERCHIGLIA M.L. et al. Perfil epidemiológico dos pacientes em terapia renal substitutiva no Brasil, 2000-2004, *Rev Saúde Pública* 2010;44(4):639-49.
11. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Política Nacional ao Portador de Doença Renal, Série B. Textos Básicos em Saúde. Brasília, 2004.
12. KRAUSS SILVA L., Avaliação tecnológica e análise custo-efetividade em saúde: a incorporação de tecnologias e a produção de diretrizes clínicas para o SUS, *Ciência e Saúde Coletiva*, 8(2):501-520, 2003.
13. ACURCIO F.A. et al. Revisão Sistemática e Avaliação Econômica de Imunossuppressores na Prevenção da Rejeição do Transplante Renal. Edital do MCT/CNPq/MS-SCTIE-DECIT/MS nº 37/2008

14. WEBSTER ANGELA C, TAYLOR ROD RS, CHAPMAN JEREMY R, CRAIG JONATHAN C. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 12, Art. No. CD003961. DOI: 10.1002/14651858.CD003961.pub4
15. WOODROFFE R, YAO GL, MEADS C, BAYLISS S, READY A, RAFTERY J, ET AL. Clinical and cost-effectiveness of newer immunosuppressive regimens in renal transplantation: a systematic review and modelling study. *Health Technol Assess* 2005; 9 (21).
16. SALOMÃO A. Imunossupressão em transplante renal em adultos: conceitos básicos e aplicação clínica. *Prática Hospitalar*. Ano IX. No. 52. Jul/ Ag 2007.
17. 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;76:10-5.
18. GUERRA JR. A.A., CESAR C.C., CHERCHIGLIA M. L., ELI IOLA GURGEL ANDRADE E. I. G, QUEIROZ O. V., SILVA G. D., ACURCIO F. A. Cyclosporine Versus Tacrolimus in Immunosuppressive Maintenance Regimens in Renal Transplants in Brazil: Survival Analysis from 2000 to 2004. *The Annals of Pharmacotherapy*., Volume 44,p. 192 a 201, 2010
19. HAYNES B., HAINES A., Barriers and bridges to evidence based clinical practice. *BMJ* 1998;317.
20. BENEY J, BERO LA, BOND C. Expansión del papel de los farmacéuticos: efectos sobre el uso de los servicios de salud, costos y resultados de los pacientes (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A produção de guias de conduta clínicas ou os PCDT fundamentados na produção crítica de informações por meio de métodos consolidados de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) podem ser instrumento importante para melhoria na qualidade e efetividade da atenção à saúde. Revisão sistemática (com ou sem metanálise) é um delineamento de estudo que fornece maior nível de evidência científica. Ao selecionar e sumarizar dados robustos com um menor risco de viés de uma determinada área de conhecimento e integrá-los à experiência clínica pode sustentar um embasamento científico para tomada de decisão<sup>16,17</sup>. Assim, os PCDT deveriam apresentar bibliografias atuais de elevado nível de evidência, que considerassem técnicas sistemáticas e transparentes de seleção e sumarização de informações clínicas. Entretanto, não é o que se observa no caso do protocolo clínico para transplantados renais, que segue o formato usual de revisões tradicionais ultrapassadas.

Nesta revisão sistemática, segundo os dados qualitativos de rejeição aguda descritos nos estudos selecionados, a maioria dos estudos apresentou resultados melhores para os grupos que utilizaram micofenolato sódio, tendência corroborada pelos resultados da metanálise de modo estatisticamente significativa.

Entretanto, este favorecimento ao micofenolato de sódio não se sustentou nas comparações que levaram em consideração a sobrevida do enxerto e do paciente, desfechos determinantes para a terapia imunossupressora, pelos quais nenhuma metanálise apresentou comparações estatisticamente significantes.

Considerando os resultados de segurança, a maioria dos artigos verificou maior número de eventos adversos para os grupos que fizeram uso de micofenolato sódio, tanto para seis, doze ou trinta e seis meses. As metanálises de infecções totais, vômitos, diarreias e dores abdominais desfavoreceram de modo estatisticamente significativa os grupos que usaram o MMF, sugerindo seu uso com cautela.

---

<sup>16</sup> COOK JD et al. *Clinical Recommendations Using Levels of Evidence for Antithrombotic Agents*. *CHEST*, 1995; 108(4 Suppl):227S-30S.

<sup>17</sup> EL DIB, RP. *Como praticar a medicina baseada em evidências*. Editorial. *J. Vasc. Bras.* 2007, Vol. 6, n1.

O perfil de eficácia e segurança advindo das evidências científicas atualmente disponíveis sugere fortemente que a farmacoterapia imunossupressora deveria levar em consideração outros aspectos além do medicamento, como características da população (fatores de risco imunológicos e não-imunológicos), do paciente e do doador, uma vez que não há uma justificativa comprovada cientificamente de superioridade de um medicamento sobre o outro, independente da situação clínica considerada.

No que diz respeito ao estudo seccional, ao considerarmos tanto as solicitações dos medicamentos isolados, quando por esquemas terapêuticos, as requisições de medicamentos foram consideradas de segunda escolha em cerca de 85% dos casos, o que significa que a prática dos profissionais de saúde não está seguindo as diretrizes clínicas norteadoras do serviço.

Tal perfil de utilização, no qual a dispensação de medicamentos de primeira e segunda escolha são discrepantes, não são respaldados pela literatura. Considerando os dados referentes à comparação da azatioprina (medicamento de primeira escolha) e o micofenolato de sódio (segunda escolha), medicamento mais solicitado para transplantados renais no ano de 2008, podemos observar evidências que sugerem um uso com cautela deste último.

Evidências apontadas pela literatura que caminham junto com o PCDT e são endossadas por avaliações epidemiológicas dos transplantados renais como encontradas neste estudo, podem indicar que a atenção prestada nestes serviços não apresenta uma perspectiva individualizada e integral do paciente. Ou seja, não considera aspectos além do medicamento, como por exemplo, características da população (como fatores de risco imunológicos e não-imunológicos), do próprio receptor do enxerto e do tipo de doador.

Ao utilizar em larga escala medicamentos de segunda escolha, há a probabilidade de grandes riscos serem incutidos à esta população específica, como por exemplo, apresentar indicadores de mortalidade piores dos que poderiam ser alcançados se fossem utilizados a primeira linha de terapia do PCDT<sup>18,19</sup>.

---

<sup>18</sup> ACURCIO F.A. et al. Revisão Sistemática e Avaliação Econômica de Imunossupressores na Prevenção da Rejeição do Transplante Renal. Edital do MCT/CNPq/MS-SCTIE-DECIT/MS nº 37/2008

<sup>19</sup> GUERRA JR. A.A., CESAR C.C., CHERCHIGLIA M. L., ELI IOLA GURGEL ANDRADE E. I. G., QUEIROZ O. V., SILVA G. D., ACURCIO F. A. Cyclosporine Versus Tacrolimus in Immunosuppressive

Além dos aspectos clínicos, é importante se ressaltar os impactos econômicos relacionados à utilização predominante dos medicamentos de segunda escolha, que podem apresentar um incremento mínimo de 301% no custo das terapias dispensadas para os transplantados renais.

Esta tendência de utilização de tecnologias mais dispendiosas para o serviço de saúde, ainda que não necessariamente mais efetivas é endossada pela literatura, que acusa um aumento dos custos do tratamento paralelamente à crescente multiplicidade de recursos terapêuticos disponíveis. Na Europa, menos de 0,1% da população necessita de tratamento substitutivo renal, entretanto, são gastos 2% do orçamento da saúde com este grupo. Nos Estados Unidos, estimam-se gastos de dois bilhões de dólares com TRS em 2010<sup>20</sup>.

Esta perspectiva de aumento de custos associada à mudança demográfica mundial podem impactar o planejamento dos serviços de saúde e atenção á saúde. A hipertensão arterial e a diabetes, doenças crônicas, são responsáveis por cerca da metade dos pacientes que estão em tratamento dialítico. Tal fato é preocupante em termos de saúde pública ao considerarmos que a população acima de 60 anos, a faixa etária mais propensa a doenças crônico-degenerativas, representou 9,5% da população brasileira em 2008 (em torno de 16,7 milhões), e projeta-se que em 2020 representará 14% da população brasileira <sup>9</sup>. A situação é agravada pelo grande número de hipertensos e diabéticos sem diagnóstico e tratamento adequado no Brasil, indicando uma grande perspectiva de aumento do número de pacientes que poderão desenvolver doenças renais <sup>7</sup>.

Portanto os resultados deste estudo, combinados com a literatura disponível, corroboraram o PCDT, e reforçam a necessidade da utilização de evidências científicas atualizadas, por meio de revisões sistemáticas, metanálises, entre outras metodologias disponíveis, tornando possível a geração de guias terapêuticos mais robustos e confiáveis para que sirvam efetivamente de substrato para a decisão clínica dos profissionais de saúde e garantam a sustentabilidade dos serviços de saúde.

---

Maintenance Regimens in Renal Transplants in Brazil: Survival Analysis from 2000 to 2004. *The Annals of Pharmacotherapy.*, Volume 44,p. 192 a 201, 2010

<sup>20</sup> Harada KM; Sampaio ELM; Freitas TVS.; Felipe CR; Pinheiro PGM; Garcia R et al., Fatores de Risco Associados à Perda do Enxerto e Óbito Após o Transplante Renal. *J Bras Nefrol* ;30(3):213-20. 2008.

Ressalte-se que a produção de PCDT robusto não deve ser vista de maneira isolada pelo serviço, mas sim associada a estratégias de educação continuada e permanente de todos os profissionais de saúde envolvidos tanto com a prescrição quanto com a dispensação destas terapias imunossupressoras. Estes fatos podem estar aliados a um conseqüente uso racional de medicamentos bem como à otimização dos escassos recursos públicos disponíveis.

## **6 Apêndice**

### **6.1 Resumo do projeto**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA - MESTRADO**

#### **RESUMO DO PROJETO**

**Revisão sistemática dos fármacos micofenolato de sódio e azatioprina e avaliação do processo de dispensação de imunossupressores para pacientes transplantados renais pela SES/MG no ano de 2008**

**Mestrando:** Daniel Emílio da Silva Almeida

**Orientador:** Francisco de Assis Acurcio

## 1. INTRODUÇÃO

O Sistema Único de Saúde resguarda o direito do cidadão à saúde, de acordo com seus princípios da universalidade, integralidade e equidade, e é organizado em uma rede descentralizada e hierarquizada (BRASIL, 1988).

Suas ações devem ter como foco as atividades preventivas, sem prejuízo das assistenciais. A participação da comunidade deve ser garantida, perpassando todo funcionamento do sistema (BRASIL, 1988).

De acordo com os princípios do sistema, a assistência terapêutica integral, considerando-se inclusive a farmacêutica, deve ser contemplada independentemente de seu nível de complexidade (BRASIL, 1990).

Assim, de modo a concretizar os princípios preconizados pelo SUS, a gestão da Assistência Farmacêutica no país se dividiu basicamente em três componentes: o básico, estratégico e especializado (sendo este último anteriormente denominado de componente excepcional ou de alto-custo).

A Assistência Farmacêutica Básica diz respeito a um grupo de ações desenvolvidas para garantir o custeio e o fornecimento dos medicamentos e insumos essenciais destinados ao atendimento dos agravos prevalentes e prioritários da Atenção Básica.

O componente estratégico se refere a um conjunto de medicamentos de alto impacto na saúde pública e segue uma legislação específica com um caráter altamente centralizado no governo federal. Muitos de seus medicamentos são relacionados com doenças que trazem risco às coletividades e cuja estratégia de controle concentra-se no tratamento de seus portadores (BRASIL, 2007). Além destes, certos medicamentos para diabetes, sangue e hemoderivados também são contemplados por este programa.

Neste estudo, foca-se principalmente o componente especializado, responsável pelos medicamentos destinados ao tratamento de doenças tanto raras quanto de alta prevalência, desde que com indicação de uso de medicamento de alto valor unitário, ou que, em caso de uso crônico ou prolongado, seja um tratamento de custo elevado (ACURCIO, 2009).

Dentre as enfermidades focadas pelo programa, está presente a doença renal crônica terminal (DRCT), uma enfermidade em ascensão na atualidade, e que consiste em uma perda progressiva da função renal que torna necessário o acesso do paciente à terapia renal substitutiva (TRS) para sua sobrevivência. As TRSs disponíveis são a diálise (hemodiálise e

diálise peritoneal) e o transplante renal, sendo que esta última modalidade de tratamento exige a utilização de medicamentos imunossupressores para o seu sucesso.

Assim, mediante o desafio do Brasil possuir o maior sistema público de transplantes (SBN, 2007), além da responsabilidade de fornecimento de todos os medicamentos necessários à TRS, apresenta-se a urgência de estudos sobre o perfil de utilização destes serviços de modo a otimizar suas ações e tornar-se possível sustentar um sistema universal de saúde desta magnitude.

Portanto, ganha grande importância a utilização das “práticas de saúde baseadas em evidências”, que são base para a elaboração dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), sendo que estes últimos têm impacto direto sobre a gestão dos programas de Assistência Farmacêutica do SUS, a forma de elaborá-los e de implantá-los e seus reflexos sobre a prescrição médica, a dispensação de medicamentos, e aspectos gerenciais e legais envolvidos (BRASIL, 2007).

Além deste tema, também são importantes os estudos de utilização de serviços de saúde, pois representam o centro do funcionamento dos serviços de saúde (TRAVASSOS et al, 2004), sendo essenciais para que as respostas a essas demandas reflitam decisões equânimes e efetivas em relação aos custos, uma vez que esse padrão oferece insumos durante o processo de alocação e geração de recursos (SAWYER et al, 2002).

### **3 OBJETIVOS**

#### **2.1 Objetivo Geral**

Avaliar a utilização dos medicamentos Azatioprina e Micofenolato de Sódio para manutenção de transplantes renais no estado de Minas Gerais.

#### **2.2 Objetivos Específicos**

- Avaliar a eficácia e segurança do medicamento Micofenolato de Sódio em substituição à Azatioprina por meio de uma revisão sistemática da literatura;
- Analisar o perfil sócio demográfico dos transplantados renais que iniciaram a utilização de imunossupressores, no Estado de Minas Gerais, no período de janeiro a dezembro de 2008;

- Comparar o perfil de utilização de medicamentos imunossupressores pelos pacientes que realizaram transplante renal e que solicitaram abertura de processo no ano de 2008, com as respectivas diretrizes clínicas e terapêuticas do Programa de Medicamentos do Componente Especializado do SUS e evidências científicas disponíveis;
- Analisar o Programa de Medicamentos do Componente Especializado (SES/MG) frente aos princípios e diretrizes do SUS, Política Nacional de Medicamentos, Política Nacional da Atenção ao Portador de Doença Crônica, entre outras.

### **3. PROPOSTA METODOLÓGICA**

#### **3.1 Revisão Sistemática**

Os procedimentos metodológicos específicos desta revisão sistemática foram os mesmos adotados no projeto “Revisão Sistemática e Avaliação Econômica de Imunossupressores na Prevenção da Rejeição do Transplante Renal”, apoiado pelo CNPq MS/DECIT e desenvolvido pelo Grupo de Pesquisa em Farmacoepidemiologia em associação com o Grupo de Pesquisa em Economia da Saúde, ambos da Universidade Federal de Minas Gerais.

##### **3.1.1 Critérios para avaliação dos estudos**

###### ***Tipos de estudo***

Serão selecionados todos os estudos publicados até dezembro de 2010 do tipo ensaio clínico controlado randomizado, quase-randomizados, coorte e de caso-controle, que comparam regimes farmacológicos incluindo os imunossupressores azatioprina, micofenolato mofetil ou micofenolato entérico com qualquer combinação e de dose em terapia de manutenção.

###### ***Tipos de participantes***

Os estudos incluídos nesta revisão são aqueles que apresentam resultados de pacientes em estágio final da doença renal crônica com idade igual ou maior a 16 anos, que receberam transplantes renais de doadores vivos ou cadáver, pela primeira vez ou mais vezes.

###### ***Tipo de intervenção***

Foram avaliados os estudos que utilizaram azatioprina, micofenolato mofetil ou micofenolato sódico com formulação entérica, na terapia de manutenção, independentemente

da combinação e da dose de imunossupressores utilizada, e que apresentavam no mínimo seis meses de acompanhamento do paciente.

### ***Crêterios de exclusão***

Foram excluídos os artigos sobre estudos: com inclusão de crianças e adolescentes ( $\leq$  16 anos); estudo não relacionado exclusivamente ao transplante renal; estudo *in vitro*; estudo relacionado com a farmacocinética e/ou farmacodinâmica; ausência de resultados comparativos em rela o   efetividade/eficácia ou segurança dos imunossupressores; relato do uso desses medicamentos em transplantes múltiplos e em terapias imunossupressoras de indu o e aqueles de avalia o econ mica e artigos de revisão.

### ***Tipos de resultados***

As medidas de desfecho consideradas foram aquelas descritas nos artigos conforme especificadas pelos autores e relacionadas   sobrevida do enxerto ou do paciente. Os eventos foram agrupados e avaliados em todos os tempos de seguimentos após o transplante renal, com o mínimo de seis meses de avalia o. Consideraram-se como resultados primários, ou seja, medidas de resultado de eficácia/ efetividade:

- 1 - sobrevida do enxerto com censura para morte (com enxerto funcional) definida como perda do enxerto a dependência/retorno   hemodiálise;
- 2 - sobrevida do paciente definida pelo tempo de início do uso de medica o até o óbito do usuário, incluindo mortalidade por todas as causas e por causas específicas;
- 3 - rejei o crônica ou nefropatia crônica do enxerto (CAN) comprovada por biópsia ou como especificada pelos autores;
- 4 - rejei o aguda diagnosticada clinicamente (episódios de rejei o determinado pela presença de sinais clínicos e/ou laboratoriais), ou rejei o aguda diagnosticada por biópsia (episódios de rejei o com evidência clínica confirmada por biópsia definidos pelos critérios de Banff) ou rejei o aguda esteróide resistente (episódios de rejei o resistente ao tratamento de corticosteróide);
- 5 - fun o tardia do enxerto (FTE) diagnosticada pela necessidade de diálise na primeira semana pós-transplante, ou conforme especificado pelos autores;

6 - função do enxerto (medida pela taxa de filtração glomerular (GFR); creatinina sérica (CR); clearance de creatinina (DCE), ou conforme especificada pelos autores.

Para os resultados secundários foram consideradas as medidas de segurança:

1 - incidência de todas as complicações por infecções (virais, bacterianas e micóticas);

2 - incidência de infecção por citomegalovírus (CMV) (todas as definições) com qualquer forma de diagnóstico especificado pelos autores (e.g. cultura, sorologia, etc);

3 - neoplasia maligna - todos os tipos;

4 - hipertensão arterial sistêmica;

5 - *Diabetes Mellitus* em pacientes sem diabetes prévia;

6 - reações adversas relacionadas ao tratamento (e.g. dislipidemia, reações adversas gastrointestinais, hematológicas, neurotoxicidade, reações cosméticas etc).

### **3.1.2 Estratégia de busca**

Foi realizada a busca dos artigos relevantes (relacionados ao escopo da pesquisa), até março de 2009, publicados em revistas indexadas nas bases de dados MEDLINE, interface Pubmed e Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde – LILACS. Para a busca no Pubmed utilizou-se o software Reference Manager 11 (<http://www.refman.com/>).

A busca no LILACS foi realizada diretamente no portal BIREME (BVS.) (<http://www.bireme.br>). As bases dos registros especializados do Grupo Renal Cochrane (Cochrane Renal Group) e a Central de registros de ensaios clínicos controlados Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled) também foram acessadas.

Para identificar eventuais estudos relevantes publicados e não capturados pela estratégia de busca inicial, foi realizada busca manual nas referências bibliográficas dos estudos selecionados e em revisões sistemáticas disponíveis, dentre elas, Health Technology Assessment (2005) (Woodreffe et al., 2005), e Cochrane Controlled Trials (Webster et al., 2009). Ademais, realizou-se busca no banco de teses do portal CAPES (<http://www.capes.gov.br/servicos/banco-de-teses>).

Na estratégia de busca para a captura de publicações na base de dados LILACS, utilizaram-se as seguintes palavras-chave: (Immunosuppression) OR (Imunossupressão) OR (Transplant) OR (Transplante) OR (Kidney) OR (Renal) OR (Azatioprina) OR (Azathioprine)

OR (Imuran) OR (Micofenolato Mofetil) OR (Mycophenolate Mofetil) OR (Cellcept) OR (Micofenolato de sódio) OR (Mycophenolate Sodium) OR (Mycophenolic acid) OR (Myfortic) OR (Cyclosporine) OR (Cyclosporin) OR (Ciclosporina) OR (Ciclosporine) OR (Sandimmun) OR (Tacrolimus) OR (Tacrolimo) OR (Prograf) OR (Sirolimus) OR (Sirolimo) OR (Rapamune) OR (Everolimus) OR (Everolimo) OR (Certican) AND (Effectiveness) OR (Efficacy) OR (Efetividade) OR (Eficácia).

No processo de busca para a captura de publicações na base de dados MEDLINE (PUBMED), utilizaram-se as palavras-chave: (Immunosuppression) OR (Imunossupressão) OR (Transplant) OR (Transplante) OR (Kidney) OR (Renal) OR (Azatioprina) OR (Azathioprine) OR (Imuran) OR (Micofenolato Mofetil) OR (Mycophenolate Mofetil) OR (Cellcept) OR (Micofenolato de sódio) OR (Mycophenolate Sodium) OR (Mycophenolic acid) OR (Myfortic) OR (Cyclosporine) OR (Cyclosporin) OR (Ciclosporina) OR (Ciclosporine) OR (Sandimmun) OR (Tacrolimus) OR (Tacrolimo) OR (Prograf) OR (Sirolimus) OR (Sirolimo) OR (Rapamune) OR (Everolimus) OR (Everolimo) OR (Certican) AND (Effectiveness) OR (Efficacy) OR (Efetividade) OR (Eficácia).

### **3.1.3 Seleção e extração dos dados dos estudos**

Os critérios de busca foram aplicados para os títulos e resumos. Durante a busca, foram estabelecidos os seguintes limites para a inclusão de títulos e resumos: idioma (Inglês, Português ou Espanhol) e estudos em humanos. Não houve restrição quanto à data da publicação dos artigos e a pesquisa foi conduzida em março de 2009.

Para verificar se os artigos atendiam aos critérios de inclusão, foi realizada uma avaliação por dois pares de revisores independentes na seguinte ordem: i. títulos dos estudos identificados; ii. resumos dos estudos selecionados na fase anterior; e iii. leitura completa dos textos selecionados em ambas as etapas. Nos casos em que houve discordância entre os revisores quanto à inclusão do estudo na revisão, houve avaliação por um terceiro revisor.

Após a leitura minuciosa de todos os artigos selecionados, os dados foram coletados em formulários padronizados eletrônicos e manuais. Em reuniões prévias foram definidas as instruções para a coleta de dados e conduzido um teste piloto para determinar a exequibilidade do preenchimento dos formulários tanto eletrônicos quanto manuais propostos. As adequações necessárias foram incorporadas aos formulários. O formulário eletrônico utilizado foi o do aplicativo RevMan (<http://ims.cochrane.org/revman>). Nesse software há um roteiro ao qual foram acrescentados alguns subitens de padronização e há uma sistematização

das informações necessárias. As informações obtidas por meio do formulário manual foram digitadas em um banco de dados do Epiinfo (<http://www.cdc.gov/Epiinfo/>). Para a tabulação dos dados definitivos, os dados foram consolidados a fim de verificar e evitar erros de digitação.

### **3.1.4 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos**

A qualidade dos estudos foi avaliada de forma independente por dois revisores, sem mascaramento da revista ou autoria e, no caso de não haver consenso, houve a participação de um terceiro revisor. Os revisores avaliaram a qualidade metodológica dos ensaios por meio de dois métodos:

A) “Checklist” baseado na Ferramenta da Colaboração Cochrane (Handbook versão 5.0.2), para avaliação de risco de viés utilizado no “Cochrane Review Manager Software versão 5.0” com os seguintes itens: Geração da sequência da alocação, sigilo da alocação, cegamento e dados de desfechos incompletos.

B) Escala de Jadad modificada (JADAD et al., 1996).

A confiabilidade inter examinador da avaliação da qualidade de cada item do “checklist” e do score final da escala de Jadad modificada dos ensaios incluídos foi medida pela estatística Kappa.

## **3.2 ANÁLISE DO PROCESSO DE DISPENSAÇÃO NO PROGRAMA DE MEDICAMENTOS DO COMPONENTE ESPECIALIZADO DO SUS/MG (2008)**

### **3.2.1 Banco de Dados**

Será utilizado o banco de dados de pacientes que solicitaram o uso de medicamentos do componente especializado na Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais (SES/MG) no ano de 2008. Esta base de dados secundária foi produzida com o objetivo de avaliar a pertinência e adequação destas solicitações ao programa e faz parte do projeto “Análise do processo de programação, prescrição e dispensação [rotina e via judicial] no programa de medicamentos de Alto Custo do Sistema Único de Saúde – Minas Gerais (2008)” de parceria SES – MG/ UFMG.

### **3.2.2 População**

Todos pacientes que solicitaram imunossupressores para transplante renal no Programa de Medicamentos do Componente Especializado, no ano de 2008.

### **3.2.3 Período de Estudo**

O estudo foi realizado de Janeiro a Dezembro de 2008.

### **3.2.4 Seleção de Pacientes**

A seleção de pacientes foi realizada a partir do seu cadastro no banco de dados da Gerência de Medicamentos de Alto Custo (GMAC) da SES/MG. A entrada dos pacientes no programa no ano de 2008 foi considerada como critério de inclusão. A data de entrada considerada no estudo foi “a data de abertura do processo na Gerência Regional de Saúde (GRS)”, quando o paciente formalizou a solicitação de medicamentos. Os pacientes com entrada em 2008, porém com retorno do processo à GRS em data superior a 31 de dezembro de 2008 foram excluídos. O atendimento ao paciente usuário de medicamentos do componente especializado é realizado nas unidades administrativas das 28 GRS’s distribuídas no estado de Minas Gerais.

### **3.2.5 Coleta de dados**

A coleta dos dados foi realizada a partir do arquivo informatizado em planilha de Excel da GMAC, que forneceu a lista de pacientes cadastrados em 2008 por via rotina, em todas as GRS’s do Estado. Os dados da referida planilha foram completados a partir de consulta no sistema informatizado (PRODEMGE) do setor de apoio à Superintendência de Assistência Farmacêutica (SAF), no sistema informatizado da dispensação (SIGH), em documentos arquivados na SES/MG, sendo que algumas GRS’s foram visitadas por pesquisadores para coleta em seus arquivos impressos.

### **3.2.6 Variáveis**

Foram utilizados bancos de dados da SES/MG contendo as informações de interesse que incluíram variáveis sócio-demográficas, epidemiológicas e de utilização de serviços e medicamentos.

Foram selecionadas as seguintes variáveis para o estudo:

1. características do Processo: situação de deferimento (deferido, indeferido ou em avaliação), o motivo do indeferimento se for o caso, e o tempo de tramitação do processo, considerando as datas das etapas de: abertura do processo, geração do cadastro no sistema integrado de protocolo (SIPRO), chegada do processo (Apoio), registro de entrada na Gerência de medicamentos de alto-custo (GMAC), registro de envio ao especialista, retorno do processo pelo especialista, registro de envio para GRS de origem e data de dispensação;
2. variáveis sócio-demográficas: sexo e idade;
3. variáveis clínicas: diagnóstico principal, segundo a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10), e diagnóstico secundário à entrada do paciente no sistema (OMS, 2000);
4. variáveis relativas aos medicamentos: esquemas terapêuticos segundo a classificação ATC dos medicamentos (WHO,2000), desagregada do fármaco ao sistema anatômico-terapêutico-químico principal;
5. variáveis geográficas: local de solicitação e primeira dispensação do medicamento e região de residência.

### **3.2.7 Análise de Dados**

Para descrever o perfil sócio-demográfico, clínico, geográfico, características do processo e variáveis relativas aos medicamentos dos pacientes que fizeram uso de medicamentos relacionados a transplantes renais, serão realizadas análises descritivas usando proporções, medidas de tendência central e dispersão.

A análise estatística utilizará o teste de qui-quadrado para comparação de proporções e teste t de student para comparação de médias (ou teste Z para comparação de médias, caso ocorra variabilidade diferente entre os grupos).

### **3.2.8 Avaliação do Programa segundo as Políticas de Saúde vigentes**

A análise do banco de dados referente aos processos de requerimento de medicamentos do componente especializado no ano de 2008 será realizada de acordo com os princípios e diretrizes do SUS, além da Política Nacional de Medicamentos, Política Nacional da Atenção ao Portador de Doença Renal, entre outras. Assim, mais especificamente podemos dividir a análise segundo dois enfoques:

- 1) verificar a adequação da dispensação dos medicamentos para TRS com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Transplantes renais - Medicamentos Imunossupressores Portaria SAS/MS nº 221, de 01 de abril de 2002 e analisar a realidade de acordo com as evidências científicas disponíveis atualmente;
- 2) analisar o perfil de utilização do serviço de saúde, considerando-se idade, gênero, gerência regional de saúde utilizada, tempo de cada etapa do processo até a dispensação do medicamento e principais motivos de indeferimento dos processos.

#### **4) RESULTADOS PRELIMINARES**

##### **4.1) Revisão Sistemática**

Todos os estudos selecionados (nove no total) são ensaios clínicos randomizados. O ano de publicação dos estudos variou de 1995 a 2002 e apenas 2 relataram fontes de financiamento. No total foram avaliados 2.107 transplantes renais, sendo que a maioria da amostra se constituiu de pacientes do sexo masculino, etnia branca, de meia idade e que realizaram seu primeiro transplante renal (considerando os artigos em que estas informações foram descritas). O tempo total dos estudos variou de 12 a 60 meses.

Considerando os esquemas terapêuticos utilizados, a sua maior parte foi composta por um antimetabólito, um esteróide e um inibidor da calcineurina. Somente dois estudos dos nove mencionaram terapias de indução e nenhum estudo fez menção a terapias profiláticas.

Quanto aos dados de função renal, podemos observar que os estudos variam de resultados e tendência com a variação do tempo. Ao considerarmos dosagem de creatinina, os estudos de seis meses são controversos, apesar de que o estudo de Jirasiritham et al. (2000) apresenta resultados significativos em que o grupo que utilizou azatioprina apresenta valores maiores e mais distantes do desejável para esta dosagem. Considerando doze meses, a tendência são valores menos desejáveis para micofenolato mofetil, ao contrário dos valores para trinta e seis meses, nos quais os pacientes que utilizaram azatioprina apresentaram resultados piores. Os poucos dados referentes à taxa de filtração glomerular e clearance de creatinina apresentaram valores mais próximos dos desejáveis para o grupo que fez uso de micofenolato mofetil (os resultados não foram estatisticamente significantes).

Quanto às variáveis sobrevida do enxerto, rejeição aguda ou rejeição resistente a esteróides foi possível observar que a maioria dos resultados segue a tendência de resultados

mais desejáveis para os grupos que fizeram uso de micofenolato mofetil (apesar de apenas um estudo ter sido significativo tanto para rejeição aguda quanto para rejeição esteróide resistente). Já ao considerarmos a sobrevida dos pacientes e rejeição crônica não foi possível qualquer consideração mais segura, pois a primeira variável apresentou resultados conflitantes entre os estudos e a segunda não foi mencionada por qualquer artigo selecionado. Pouquíssimos estudos fizeram uso de terapias de indução, sendo que somente em Folkman et al. (2002) foi possível comparar os grupos quanto ao uso desta terapia, que apresentou resultados mais desejáveis para rejeição aguda mesmo sendo no grupo que fez uso de azatioprina (o resultado não foi estatisticamente significativo).

Considerando os resultados de segurança, encontramos uma tendência contrária aos estudos quanto à eficácia. A maioria dos artigos apresentou maior número de efeitos adversos para os grupos que fizeram uso de micofenolato mofetil, tanto para seis, doze ou trinta e seis meses (apenas a frequência de infecção por CMV para 12 meses foi significativa).

Assim, de acordo com a nossa revisão, observamos que apesar dos grupos que fizeram uso de micofenolato mofetil apresentarem valores modestamente mais desejáveis para eficácia, estes também apresentaram maior número de efeitos adversos por estudo (considerando que a maioria das comparações não foram significativas), o que sugere a necessidade de mais estudos sobre esta comparação, principalmente referentes às variáveis de segurança.

## 5) VIABILIDADE DE CONCLUSÃO

Este estudo está inserido nos projetos “Revisão Sistemática e Avaliação Econômica de Imunossupressores na Prevenção da Rejeição do Transplante Renal” apoiado pelo CNPq MS/DECIT, e “Análise do processo de programação, prescrição e dispensação [rotina e via judicial] no programa de medicamentos de Alto Custo do Sistema Único de Saúde – Minas Gerais (2008)” que tem o apoio e parceria da SES – MG/ UFMG.

<b>Objetivos</b>	12/10 a 01/11	02/11 a 03/11	04/11 a 05/11	06/11 a 07/11	08/11 a 09/11	10/11 a 11/11	12/11
Cump. Créd.	X						
Qualificação	X						
Rev. Bibliográfica.	X	X	X	X	X	X	
Rev. Sist. Mar/09	X						
Atual. Rev. Sist. Dez/10	X						
Anál. Banco Comp. Especializado	X	X	X				
Submissão 1º artigo			X	X			
Submissão 2º artigo					X	X	
Defesa							X

## 6) REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ACURCIO, F. A. et al. Perfil demográfico e epidemiológico dos usuários de medicamentos de alto custo no Sistema Único de Saúde. **R. bras. Est. Pop.**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 2, p. 263-282, 2009.
2. BRASIL. Constituição (1988) **Constituição da República Federativa do Brasil**. Brasília: Senado, 1988. 168p.
3. BRASIL. Lei n. 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**, 20 set. 1990.
4. BRASIL. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. Assistência Farmacêutica no SUS. Brasília: Conass, 2007. 186p (**Coleção Progestores – Para entender a gestão do SUS**).
5. JADAD AR et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? **Control Clin Trials**. 1996 Feb;17(1):1-12.
6. OMS - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionadas à Saúde**. 8. ed. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 2000. v.1, 1191p.
7. SAWYER, D. O.; LEITE, I. C.; ALEXANDRINO, R. Perfis de utilização do serviços de saúde no Brasil. **Ciência & Saúde**, Rio de Janeiro, n. 7 v.4, p. 757-776, 2002.
8. TRAVASSOS, C.; MARTINS, M. Uma revisão sobre os conceitos de acesso e utilização de serviços de saúde. **Cad. Saúde Pública**, v.20, supl. 2, p. S190-S198, 2004.
9. Webster A.C. et al. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 12, Art. No. CD003961. DOI: 10.1002/14651858.CD003961.pub4
10. WHO – World Health Organization. **Guidelines for ATC classification and DDD assignment**. 3ed. Oslo, Norway: Collaboration Center for Drug Statistics Methodology, 2000. 268 p.
11. Woodroffe R, Yao GL, Meads C, Bayliss S, Ready A, Raftery J, et al. Clinical and cost-effectiveness of newer immunosuppressive regimens in renal transplantation: a systematic review and modelling study. **Health Technol Assess** 2005; 9 (21).

## **Anexo A Aprovação Comitê de Ética**

**Anexo B Certificado de Qualificação**

**Anexo C Comprovante de Submissão de Artigo**