

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

ROSÂNGELA MARIA GOMES

**ANÁLISE DE SOBREVIDA DO ENXERTO DE PACIENTES
TRANSPLANTADOS RENAI, EM ESQUEMA DE MANUTENÇÃO
IMUNOSSUPRESSORA NO SUS, BRASIL: 2000 - 2010**

Belo Horizonte
2015

ROSÂNGELA MARIA GOMES

**ANÁLISE DE SOBREVIDA DO ENXERTO DE PACIENTES
TRANSPLANTADOS RENAIIS, EM ESQUEMA DE MANUTENÇÃO
IMUNOSSUPRESSORA NO SUS, BRASIL: 2000 a 2010**

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

Orientador: Augusto Afonso Guerra Júnior

Belo Horizonte
2015

G633a Gomes, Rosângela Maria.
Análise de sobrevida do enxerto de pacientes transplantados renais, em esquema de manutenção imunossupressora no SUS, Brasil: 2000 a 2010 / Rosângela Maria Gomes. – 2015.

101 f. : il.

Orientador: Augusto Afonso Guerra Júnior.

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

1. Rins – Doenças – Tratamento – Teses. 2. Rins – Transplantes – Teses. 3. Imunossupressão – Teses. 4. Ciclosporina – Teses. 5. Tacrolimo – Teses. I. Guerra Júnior, Augusto Afonso. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. III. Título.

CDD:617.461

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Prof. Jaime Arturo Ramírez

Vice-Reitora

Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

Pró-Reitor de Pesquisa

Profa. Adelina Martha dos Reis

FACULDADE DE FARMÁCIA

Diretor

Prof. Gerson Antônio Pianetti

Vice-Diretora

Profa. Leiliane André Amorin

Chefe do Departamento de Farmácia Social

Micheline Rosa Silveira

Sub-Chefe do Departamento de Farmácia Social:

Maria das Graças Braga Ceccato

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

Coordenadora

Profa. Djenane Ramalho de Oliveira

Sub-Coordenador

Prof. Augusto Afonso Guerra Júnior

Colegiado do Programa

Profa. Djenane Ramalho de Oliveira

Profa. Cristina Mariano Ruas Brandão

Profa. Micheline Rosa Silveira

Profa. Juliana Alvares

Profa. Maria das Graças Braga Ceccato

Prof. Augusto Afonso Guerra Júnior

Profa. Eli Lola Gurgel Andrade

Profa. Mariângela Leal Cherchiglia

Discente Haliton Alves de Oliveira Júnior

Discente Felipe Ferré



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTENCIA
FARMACEUTICA

UFMG

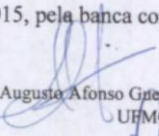
FOLHA DE APROVAÇÃO

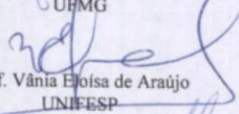
**ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA DO ENXERTO DE PACIENTES TRANSPLANTADOS
RENIS, EM ESQUEMA DE MANUTENÇÃO IMUNOSSUPRESSORA NO SUS,
BRASIL: 2000 a 2010**

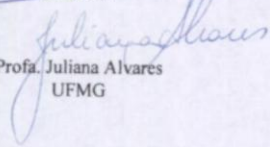
ROSÂNGELA MARIA GOMES

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICAMENTOS E ASSISTENCIA FARMACEUTICA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em MEDICAMENTOS E ASSISTENCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

Aprovada em 05 de maio de 2015, pela banca constituída pelos membros:


Prof. Augusto Afonso Guerra Junior - Orientador
UFMG


Prof. Vânia Eloísa de Araújo
UNIFESP


Profa. Juliana Alvares
UFMG

Belo Horizonte, 5 de maio de 2015.

AGRADECIMENTOS E DEDICATÓRIA

A Deus, luz do meu caminho, pela oportunidade da realização de mais um sonho e por me presentear com a vida do Davi, meu filho.

Ao Prof. Augusto Guerra, pelo acolhimento ainda no quarto período da graduação, oportunidade, dedicação, e confiança em minha capacidade. A convivência me proporcionou numerosos ensinamentos e muito contribuiu para meu crescimento profissional e pessoal.

Ao Prof. Francisco Acurcio, pela receptividade, exemplo e confiança.

Às Professoras Juliana Álvares, Alessandra Almeida, Micheline Rosa, Vânia Araújo e Graça Ceccato, pelo carinho e apoio.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, que muito contribuíram para meu aprendizado.

Às amigas Lívia Lovato e Juliana Costa, pela convivência diária, apoio, confiança, ensinamentos e a contribuição direta neste trabalho. À Adriana da Mata, pelo amor, generosidade e incentivo em todos os momentos.

Aos amigos do Centro Colaborador do SUS, em especial aos estagiários Iliana, Rebeqa, Tasla, Bárbara, João Victor, Vinícius, Élcio, Wellington e Mário, que não mediram esforços para que eu pudesse me dedicar e concretizar esse trabalho.

Aos “meninos” da informática, pela dedicação para a conclusão do banco de dados. Aos colaboradores da secretaria de Pós-Graduação Silas e Ângela, pela prontidão em ajudar.

À minha mãe, pelo amor, simplicidade e exemplo de vida.

Ao meu amado esposo, que acreditou em meu potencial e me incentivou de maneira essencial. Sem a sua ajuda isto não seria possível. Dedico este trabalho a você.

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

Albert Einstein

APRESENTAÇÃO

O presente trabalho constitui Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Universidade Federal de Minas Gerais, linha de pesquisa em Farmacoeconomia, para obtenção do grau de Mestre em Medicamentos e Assistência Farmacêutica. É apresentado no formato de Artigo Científico, conforme estabelecido no Regulamento do Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, no seu Capítulo VI, Art. 59, Parágrafo 1º.

Esse estudo integra o projeto de investigação “Avaliação de custo-efetividade entre esquemas imunossuppressores utilizados no transplante renal – um estudo farmacoepidemiológico e farmacoeconômico sobre o Programa Nacional de Medicamentos Especializados no SUS de 2000 a 2010” que foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (Parecer No. CAAE - 16334413.9.0000.5149 de 05 de agosto de 2013).

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 no artigo científico;
3. No artigo, intitulado “Sobrevida do enxerto em dez anos: Ciclosporina *versus* Tacrolimo na manutenção do transplante renal no Brasil” é realizada análise de sobrevida do enxerto dos pacientes transplantados renais, inseridos na Base Nacional de dados do SUS, enfocando a terapia de manutenção contendo ciclosporina ou tacrolimo durante um período de acompanhamento de 120 meses. Foram avaliados os resultados dos transplantes por meio das curvas de sobrevida do enxerto global e por esquema imunossupressor em 10 anos, assim como foram analisados os fatores de risco para perda de enxerto dos pacientes transplantados renais;

4. Considerações finais e conclusão: compreendem os aspectos críticos e relevantes do estudo, recomendações e aplicações em serviços de saúde;
5. Adendo: Projeto de pesquisa apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

RESUMO DA DISSERTAÇÃO

Introdução: A doença renal crônica (DRC) se caracteriza pela perda lenta, progressiva, e irreversível da função dos rins e tem como causas principais a hipertensão arterial e o *diabetes mellitus*. A sobrevida dos pacientes com insuficiência renal crônica terminal (IRCT) está condicionada à utilização de terapia renal substitutiva (TRS). Dentre as opções existentes, o transplante renal é a TRS de escolha para pacientes que não apresentam contraindicações para realizá-lo, pois oferece melhor sobrevida e qualidade de vida, além de ser mais custo-efetivo do que as diálises. No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) é responsável por quase todos os transplantes renais realizados, além de garantir o acesso aos medicamentos imunossupressores. As Diretrizes Terapêuticas e Protocolos Clínicos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica recomendam o uso de esquemas terapêuticos com ciclosporina ou tacrolimo associados a um corticosteroide e um agente antiproliferativo. O impacto econômico causado pela distribuição desses medicamentos no SUS é crescente. Entretanto, os resultados do seu uso, no que diz respeito à sobrevida do enxerto dos pacientes em longo prazo ainda permanecem desconhecidos. Assim, o trabalho buscou realizar análise de sobrevida dos pacientes transplantados renais em uso dos esquemas de manutenção imunossupressora contendo ciclosporina ou tacrolimo no período 2000 a 2010 no SUS, Brasil. **Objetivo:** analisar a sobrevida do enxerto em 10 anos de pacientes transplantados renais enfocando a terapia de manutenção com ciclosporina ou tacrolimo **Métodos:** Este estudo consistiu de uma coorte histórica de abrangência nacional desenvolvida por meio do pareamento determinístico-probabilístico dos bancos nacionais de dados administrativos do Sistema de Informação Hospitalar do SUS (SIH/SUS), Subsistema de Procedimentos de Alta Complexidade, (SIA/SUS) e Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) no período de 01/01/2000 a 31/12/2010, envolvendo 13.489 pacientes submetidos a transplante renal de 01/01/2000 a 31/12/2009 e que usaram ciclosporina ou tacrolimo. Foi avaliada a falha de tratamento (óbito ou perda do enxerto) por meio das curvas de sobrevida global, por esquema imunossupressor (ciclosporina e tacrolimo), sexo e idade do receptor, diagnóstico primário da causa da DRC, tipo de doador, e tempo mediano de

diálise anterior ao transplante. Para construir as curvas de sobrevida foi utilizado o método de Kaplan-Meier e as comparações entre elas foram realizadas pelo teste Log Rank. Para as análises univariada e multivariada dos fatores de risco associada à falha no tratamento foi utilizado o método de Regressão de Cox. **Resultados:** Em 10 anos a taxa de sobrevida do enxerto da coorte em estudo foi de 72,2%. O regime terapêutico com ciclosporina demonstrou sobrevida de 73,2% enquanto que para pacientes que usaram tacrolimo a sobrevida foi de 69,6%. A maioria dos pacientes era do sexo masculino, com idade média de 41 anos. O diagnóstico primário mais frequente de doença renal crônica (DRC) foi glomerulonefrites/nefrites intersticial/pielonefrites. Maior risco para perda do enxerto foi associado ao uso de tacrolimo (HR= 1,162; IC 95% 1,051 – 1,285), o doador ser cadáver (1,630; 1,468 - 1,612), ser do sexo masculino (1,151; 1,043 - 1,271), ano adicional de idade do paciente (1,012; 1.008 - 1.016), tempo mediano de diálise anterior ao transplante superior a 47 meses (1,337; 1,205 - 1,485) e o diagnóstico de diabetes como causa primária da DRC (1,361; 1.119 - 1.657). **Conclusões:** A sobrevida do enxerto de pacientes transplantados que utilizaram ciclosporina ou tacrolimo no SUS em 10 anos foi 72,2%. O sexo masculino, o *diabetes mellitus* como causa da DRC, o órgão proveniente de doador cadáver, o ano adicional na idade e o tempo mediano de diálise superior a 47 meses foram associados à pior sobrevida. Pacientes que utilizaram esquemas imunossupressores contendo tacrolimo apresentaram pior sobrevida do enxerto em relação aos pacientes que utilizaram ciclosporina. Os resultados foram obtidos por meio de estudo observacional em longo prazo e com mais de 13.000 pacientes e, portanto, com grande potencial de generalização.

Palavras chaves: Transplante renal; sobrevida; sobrevida do enxerto; imunossupressores, ciclosporina, tacrolimo.

ABSTRACT

Introduction: Chronic kidney disease (CKD) is characterized by progressive and irreversible deterioration of kidney function. Its main causes are hypertension and diabetes mellitus. The survival of patients with end-stage renal disease is subject to the use of renal replacement therapy (RRT). Among the options, renal transplantation is the RRT of choice for patients who do not have contraindications to do so, as it offers improved survival and quality of life, and is more cost-effective than dialysis. In Brazil, the Unified Health System (SUS) is responsible for almost all renal transplants performed in the country, and it ensures access to immunosuppressive medicines. The Therapeutic Guidelines and Clinical Protocols of the Specialized Component of Pharmaceutical Assistance recommend the use of therapeutic regimens with cyclosporine or tacrolimus associated with a corticosteroid and an anti-proliferative agent. Regarding the provision of immunosuppressants by SUS since 1982 the results of its long-term use remain unknown. **Objectives:** Analyze 10 years graft survival of renal transplant patients focusing on maintenance therapy with cyclosporine or tacrolimus. **Methods:** This study consisted of a nationwide historic cohort developed through deterministic-probabilistic linkage of SUS administrative data-bases: Hospital Information System (SIH/SUS); Subsystem for High Complexity Procedures (SIA/SUS) and the Mortality Information System (SIM). 13,489 patients transplanted from 01/01/2000 to 12/31/2009 that used immunosuppressive regimens with cyclosporine or tacrolimus were included and observed from 01/01/2000 to 12/31/2010. We evaluated treatment failure (death or graft survival) through the overall survival curves by immunosuppressive regimen (cyclosporine and tacrolimus), sex and age of the recipient, primary diagnosis of the cause of CKD, donor type, and time of dialysis prior to transplantation. For the survival curves we used the Kaplan-Meier method and to compare them we used Log Rank test. For univariate and multivariate analysis of risk factors associated with treatment failure we used the Cox regression method. **Results:** In 10 years the overall graft survival was 72.2%. Treatment regimen with cyclosporine showed survival of 73.2% whereas for patients who used tacrolimus survival was 69.6%. Most patients were male with a mean age of 41 years. The most

common primary diagnosis of chronic kidney disease (CKD) was glomerulonephritis/interstitial nephritis/pyelonephritis. Increased risk for graft loss was associated with the use of tacrolimus (HR = 1.162, 95% CI 1.051 to 1.285), graft from deceased donor (1.630; 1.468 to 1.612), being male (1.151; 1.043 to 1.271), patient age (1.012; 1.008 to 1.016), the previous median on dialysis >47 months (1.337; 1.205 to 1.485) and the diagnosis of diabetes mellitus as the primary cause of CKD (1.361; 1.119 to 1.657). **Conclusion:** Graft survival of transplant patients taking cyclosporine or tacrolimus in SUS at 10 years was 72.2%. Male patients, diabetes mellitus as a cause of CKD, deceased donor graft, and the additional age time and dialysis time were associated with poor survival. In addition, patients using immunosuppressive regimens containing tacrolimus had worse graft survival compared to patients who received cyclosporine. The results were obtained through observational study with more than 13,000 patients and, therefore, with great potential for generalization.

Keywords: Kidney transplantation, Survival, Graft survival, Immunosuppression, Cyclosporine, Tacrolimus

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Estágios funcionais, de acordo com o grau de função renal do indivíduo com doença renal crônica. Fonte ROMÃO Jr, 2004..... 20

Gráfico 1. Transplantes renais realizados no Brasil, por tipo de doador, 1997-2013. Fonte: Censo dos Registros Brasileiros de Transplantes da ABTO..... 24

ARTIGO

Figura 1. Estimativas de Kaplan-Meier de sobrevida do enxerto para 10 anos após o transplante renal segundo tipo de imunossupressão, tipo de transplante, sexo, tempo em diálises anterior ao transplante e diagnóstico primário causa de DRC.....45

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1. Imunossupressão no transplante renal - medicamentos disponíveis para uso clínico	27
Quadro 2. Esquema imunossupressor recomendados, pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Transplante Renal, de acordo com tipo de doador.	32

ARTIGO

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos pacientes submetidos ao transplante renal segundo grupos monitorados na coorte. Brasil, 2000 a 2010.	42
Tabela 2. Análise univariada da sobrevida do enxerto por características demográficas e clínicas da coorte de transplantados renais: 2000 a 2010	43
Tabela 3. Probabilidade anual de sobrevida do enxerto* de pacientes submetidos ao transplante de rim de acordo com regime terapêutico. Brasil 2000 – 2010.....	46
Tabela 4. Razão de riscos estimada (HR) e intervalo de 95% de confiança (IC95%) segundo análise proporcional de Cox para coorte de transplantados renais, Brasil, 2000-2010.	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABTO	Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos
APAC	Autorização de Procedimento Ambulatorial de Alta Complexidade
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CNCDO	Centrais de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos
CPF	Cadastro de pessoa física
DATASUS	Departamento de Informática do SUS
DRC	Doença renal crônica
HLA	Antígenos Leucocitários Humanos
IRCT	Insuficiência renal crônica terminal
LME	Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos
MG	Minas Gerais
ML	Mililitro
MS	Ministério da Saúde
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PMP	Partes por milhão de população
PRA	Painel de Reatividade de Leucócitos
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia
SNT	Sistema Nacional de Transplantes
SRTR	<i>Scientific Registry of Transplants Recipients</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TRS	Terapia Renal Substitutiva

SUMÁRIO

1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	19
1.1	Doença Renal Crônica	19
1.1.1	Epidemiologia.....	21
1.2	Transplante Renal	22
1.3	Sobrevida pós-transplante renal.....	25
1.3.1	Fatores que influenciam na sobrevida.....	25
1.4	Manutenção do transplante renal.....	26
1.4.1	Os Inibidores da calcineurina.....	27
1.5	Assistência Farmacêutica no Sistema Único de Saúde.....	28
1.5.1	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.....	29
1.5.2	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.....	30
1.6	O tempo como objeto de interesse na análise de sobrevida.....	32
2	OBJETIVOS.....	36
2.1	Objetivo geral.....	36
2.2	Objetivos específicos.....	36
3	ARTIGO: CICLOSPORINA <i>VERSUS</i> TACROLIMO NA SOBREVIDA EM 10 ANOS DO RIM TRANSPLANTADO NO BRASIL.....	37
3.1	Resumo.....	37
3.2	Introdução.....	38
3.3	Métodos.....	38
3.3.1	Desenho.....	37
3.3.2	Evento.....	37
3.3.3	Análise estatística.....	40
3.4	Resultados.....	40
3.4.1	Descrição da coorte.....	41
3.4.2	Análise univariada.....	41
3.4.3	Tempo de sobrevida.....	46
3.4.4	Análise multivariada.....	46
3.5	Discussão.....	47
3.5.1	Limitações.....	52
3.6	Conclusão.....	52
3.7	Referências.....	53

4	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	56
5	CONCLUSÕES.....	59
6	REFERÊNCIAS.....	60
	ADENDO 1 – Projeto de Pesquisa.....	65
	ANEXO 1 - Ata do exame de qualificação.....	100
	ANEXO 2 - Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG.....	101

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1 Doença Renal Crônica

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

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da DRC são a presença de *diabetes mellitus*, hipertensão arterial e história familiar de DRC (SBN, 2007). Segundo dados do censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia, hipertensão arterial e diabetes foram identificados em 35% e 30% dos pacientes que estavam em tratamento dialítico no país no ano de 2013, respectivamente (SBN, 2013).

A DRC pode ser classificada em seis estágios de acordo com os níveis da função renal (Figura 1). Quando a taxa de filtração glomerular atinge valores muito baixos, inferiores a 15 mL/min/1,73m², constata-se falência funcional renal, ou seja, o estágio mais avançado de perda funcional (BASTOS, 2010). Nessa fase, também chamada de insuficiência renal crônica terminal (IRCT) ou estágio final de doença renal, faz-se necessária a implementação de uma das terapias renais substitutivas (TRS) disponíveis, sejam elas a hemodiálise, a diálise peritoneal e o transplante renal (ROMÃO JR. 2004; SBN, 2007; SESSO *et al.*, 2006).

A DRC é considerada mundialmente como um problema de saúde pública. No Brasil, a incidência e a prevalência de indivíduos com IRCT estão aumentando, o prognóstico ainda é ruim e os custos do tratamento da doença são altos (BASTOS *et al.*, 2010). No ano de 2007 o SUS gastou cerca de 2,0 bilhões de reais com TRS, incluindo transplantes (SBN, 2007).



Figura 1. Estágios funcionais, de acordo com o grau de função renal do indivíduo com doença renal crônica. Fonte ROMÃO Jr, 2004.

O reconhecimento da DRC nos estágios iniciais, e o seu tratamento adequado são fundamentais para o retardo na evolução da doença e diminuição do aporte de indivíduos às TRS (BASTOS *et al.*, 2004), apresentando benefícios para a saúde dos pacientes e diminuindo os gastos associados à DRC (GUERRA JR *et al.*, 2010).

Independente da doença causadora, os principais desfechos em pacientes com DRC são o óbito, principalmente por causas cardiovasculares, e as suas

complicações, como anemia, acidose metabólica, alteração do metabolismo mineral e desnutrição, e a falência renal que levam ao comprometimento da qualidade de vida e conseqüente carga social e econômica para toda a sociedade (LUGON *et al.*, 2009; BASTOS *et al.*, 2010).

1.1.1 Epidemiologia

Estima-se que existam mais de dois milhões de brasileiros portadores de algum grau de disfunção renal. Essa epidemia global pode ser explicada, em grande parte, pelo aumento da expectativa de vida da população e pelo expressivo crescimento do número de casos de hipertensão e diabetes (SALGADO FILHO *et al.*, 2006; SBN, 2007; GRASSMANN *et al.*, 2004).

De acordo com Sesso (2013), em julho de 2013, no Brasil a taxa de prevalência de pacientes com IRCT em tratamento dialítico foi de 499 pacientes por milhão da população (pmp). Esta taxa, somada à estimativa dos pacientes com transplante renal funcionante (cerca de 200/pmp) eleva-se para 700/pmp. Essas taxas de IRCT tratadas são inferiores a de países como o Chile, Uruguai e os desenvolvidos da Europa, que, ainda em 2008, estavam ao redor de 1000/pmp, e também da norte-americana de 1750/pmp no mesmo ano. Dentre outros fatores explicativos para diferenças encontradas, supõe-se haver baixo índice de diagnóstico da DRC e/ou menor sobrevida dos pacientes diabéticos e hipertensos no país, que morrem mais precocemente de outras causas, impedindo que atinjam a DRC em estágio terminal (SESSO *et al.*, 2012).

O número de pacientes em diálise, no Brasil, vem aumentando ao longo dos anos. Em 2013 estimou-se que havia mais de 100 mil pacientes em diálise no país (SBN, 2013).

O SUS é responsável pelo financiamento de 84% de todos os tratamentos dialíticos realizados no país e 95% dos transplantes renais, além de garantir o acesso aos medicamentos necessários ao pós-transplante, inclusive os imunossupressores. A incidência e prevalência elevadas de IRCT implicam na manutenção de grande número de pacientes em TRS, o que por sua vez implica em elevados custos para o sistema de saúde (SBN, 2013; GUERRA Jr *et al.*, 2010; MEDINA *et al.*, 2002).

1.2 Transplante Renal

O primeiro transplante renal entre humanos, bem sucedido da história foi realizado em Boston, nos Estados Unidos, em 1954. Depois disso, muitos centros de transplantes começaram a se formar em todo o mundo. Poucos anos após a realização dos primeiros transplantes renais no mundo, o Brasil realizou o seu primeiro transplante renal em 21 de janeiro de 1965, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CARRASCO et al., 2014; IANHEZ et al., 1994).

A evolução das diversas técnicas de transplantes e sua aplicação no tratamento de doenças terminais relacionadas à falência de alguns órgãos pode ser considerada uma das etapas de maior êxito da medicina. Em três décadas, os transplantes evoluíram de experimentos científicos arriscados para intervenções terapêuticas eficazes, tornando-se uma realidade rotineira no Brasil e no mundo. Os avanços no manejo imunológico, nas técnicas cirúrgicas, nos cuidados intensivos, a descoberta de medicamentos imunossupressores mais eficazes, além de soluções de preservação de órgãos mais eficientes contribuíram para esse quadro (GARCIA, 2000).

O transplante renal tem sido considerado tratamento de escolha para pacientes no estágio final da DRC, que não apresentem contraindicações para o procedimento, oferecendo melhor sobrevida, qualidade de vida, além de ser mais custo-efetivo do que a diálise (SBN, 2007, SESSO, 2006). Existem dois tipos de doadores para o transplante renal: o doador vivo, que pode ser relacionado (parente) ou não relacionado (não-parente) e o doador cadáver (MEDINA *et al.*, 2011).

No Brasil o transplante de órgãos, foi regulamentado pela Lei Federal nº 9.434, de quatro de fevereiro de 1997, criada com o objetivo de garantir a igualdade de acesso ao tratamento em escala nacional (BRASIL, 1997). A captação do enxerto para a realização do transplante ocorre por meio de um sistema regionalizado com uma lista nacional única de espera e possui centrais estaduais de distribuição de órgãos em todo o país. Esse sistema é gerenciado por uma central nacional de notificação, captação e distribuição de órgãos, subordinada à coordenação do Sistema Nacional de Transplantes do Ministério da Saúde (BRASIL, 2009). Este sistema conta com rede integrada em 25 estados e Distrito Federal, onde funcionam Centrais de

Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos (CNCDO). O investimento na manutenção e crescimento dessa rede em 2011 foi de R\$ 1,3 bilhão de reais (MG Transplantes, 2012).

A seleção e distribuição de órgãos seguem uma avaliação de vários critérios incluindo a compatibilidade do grupo sanguíneo (ABO), a compatibilidade imunológica (Antígenos Leucocitários Humanos – HLA)¹, o painel de reatividade de leucócitos² e prova cruzada (*crossmatch*)³, a compatibilidade anatômica (tamanho e idade entre receptor e doador), o estado de saúde do receptor (gravidade da doença, possibilidade de acesso para diálises entre outros) e o tempo de permanência em lista de espera. Cada um desses critérios recebe uma pontuação específica, sendo que alguns valem mais que outros. No transplante renal o HLA é o critério mais valorizado. No momento da seleção dos receptores aqueles que apresentam as maiores pontuações ficam mais bem posicionados na lista para receber o órgão (SNT, 2009; MINAS GERAIS, 2012).

O Brasil ocupou o 31º lugar em número de transplantes de rim de doador vivo e 25º lugar de doador cadáver por milhão da população num ranking com 71 países em 2012 (IRODAT, 2012). Considerando a América Latina, o país ocupou a 1ª (doador vivo) e 3ª (doador cadáver) posições. Em números absolutos é o segundo país com maior número de transplantes renais realizados no mundo, atrás apenas dos Estados Unidos. Segundo dados do censo da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, no ano de 1997 foram realizados 1.750 (11,19 pmp) transplantes renais.

¹ HLA (Antígenos Leucocitários Humanos) são proteínas que se localizam na superfície das células do organismo. Existem três grupos de HLA: HLA-A, HLA-B e HLA-DR. Em cada um desses grupos existem proteínas HLA específicas e diferentes (Por exemplo, existem 59 diferentes proteínas HLA-A, 118 HLA-B e 124 HLA-DR). Cada um desses HLA tem uma designação numérica como HLA-A1, HLA-A2, assim por diante. O HLA é herdado “em conjunto” de três grupos de HLA A, B e DR, conhecido como haplotipo. Herda-se um haplotipo do pai e outro da mãe, existindo, portanto quatro combinações diferentes de haplotipos dos pais. Quando duas pessoas compartilham os mesmos HLA, diz-se que elas são compatíveis, isto é, seus tecidos são imunologicamente compatíveis. (Fonte: MINAS GERAIS, 2012).

² Painel de Reatividade de Leucócitos – PRA representa a quantidade de anticorpos contra HLA presente no soro do paciente. Fonte: (MINAS GERAIS, 2012).

³ Prova cruzada – Crossmatch: exame laboratorial que determina se o receptor tem anticorpos pré-formados no sangue contra as células do possível doador (Fonte: MINAS GERAIS, 2012).

Em 2013, ou seja, após 17 anos, o número de transplantes renais aumentou para 5.433 e a taxa de transplante renal foi de 28,5 pmp (ABTO, 2013).

Houve uma inversão quanto ao tipo de doadores: no ano de 2013 os órgãos obtidos por doadores cadáveres representaram 75%. Esta inversão ocorreu a partir do ano de 2008 e pode estar relacionada com o aprimoramento dos programas de doação de órgãos e maior comprometimento dos profissionais de saúde na notificação de pacientes com morte encefálica, o que oferece à família a possibilidade de decidir pela doação ou não do órgão (ABTO, 2013).

No Gráfico 1, são apresentados os números de transplantes renais, por tipo de doador, realizados no período de 1997 a 2013, disponíveis a partir dos levantamentos realizados pelo Censo do Registro Brasileiro de Transplantes da ABTO.

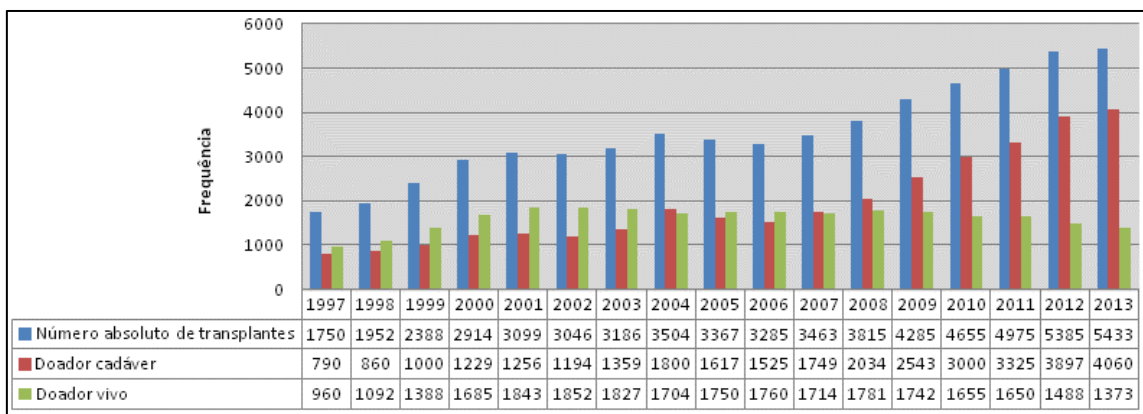


Gráfico 1. Transplantes renais realizados no Brasil, por tipo de doador, 1997-2013.
Fonte: Censo dos Registros Brasileiros de Transplantes da ABTO.

Mesmo com o aumento em números dos transplantes realizados, a demanda ainda é bem maior que a oferta. Estima-se que mais de 30 mil pessoas aguardavam por um transplante de rim no Brasil, em dezembro de 2013. Apesar da relevância do SUS no contexto internacional em número de transplantes realizados, o número de procedimentos ainda não é suficiente diante da quantidade de pacientes com IRCT que entram em diálise anualmente (ABTO, 2012; SBN, 2013).

Observam-se grandes variações em relação ao número de pacientes com situação “ativo”⁴ na fila de espera e no número de transplantes renais realizados. Isto pode ocorrer por várias questões, entre elas a principal é a realização do transplante, mas pode ocorrer do paciente sair da lista de espera devido sua condição clínica, não renovação dos exames obrigatórios no pré-transplante, ir a óbito entre outros (MG TRANSPLANTES, 2013). Estudo que analisou o perfil do paciente em fila de espera na cidade de Belo Horizonte/MG mostrou que dos inscritos 22,7% foram transplantados, 15,6% foram a óbito, 15,4% foram desligados da lista de espera e 46,2% permaneciam na fila no final do estudo (MACHADO et al., 2011)

1.3 Sobrevida pós-transplante renal

Os resultados dos transplantes têm sido progressivamente melhores no decorrer dos anos. Nos Estados Unidos, em 1988, foram avaliadas a sobrevida do enxerto um ano pós-transplante em doadores vivos (89,7%) e doadores cadáveres (76,0%), e em 2004 estes valores foram de 94,3% e 88,7%, respectivamente (HARIHARAN, 2000; PORT et al., 2005).

No Brasil os resultados de sobrevida acompanham a tendência internacional. Estudo realizado em 2009 demonstrou que a sobrevida do paciente em dois anos com órgão proveniente de doador cadáver foi de 88,3% e a sobrevida do enxerto renal foi de 80,3% (HARADA et al., 2009).

1.3.1 Fatores que influenciam na sobrevida

Vários fatores afetam o sucesso do transplante renal. O tipo de doador, se cadáver ou vivo; a causa morte do doador; a raça e a idade do receptor e do doador; o esquema de imunossupressão; a doença que levou à insuficiência renal; o tempo em terapia dialítica pré-transplante; o tempo de isquemia fria; a necessidade de diálise na primeira semana pós-transplante; a histocompatibilidade genética, os episódios de rejeições agudas, o sexo do doador, entre outros (HARADA et al., 2008; IANHEZ et al., 1997; OJO et al.,2000; OLIVEIRA et al., 2012).

⁴ Situação “ativo” na lista de espera: quando o indivíduo está apto para realização do transplante, seu cadastro e exames pré-transplante estão completos e dentro do prazo de validade, e o paciente encontra em condições clínicas adequadas (Fonte: MINAS GERAIS, 2012).

1.4 Manutenção do transplante renal

O progresso tecnológico no que diz respeito à terapia de imunossupressão foi o fator que contribuiu mais significativamente para que o transplante fosse considerado a melhor opção para o indivíduo com IRCT, sendo seu principal objetivo prolongar a sobrevida do enxerto, prevenindo a rejeição do órgão transplantado (GENTIL *et al.*, 2004; GUERRA Jr *et al.* 2010).

Vários fármacos imunossupressores estão disponíveis para a manutenção do enxerto renal, sendo recomendada a utilização de uma associação de medicamentos que diferem pelo mecanismo de ação, comumente chamada de “esquema”, para minimizar a morbidade e mortalidade associadas a cada classe de agente, maximizando a eficácia global. No quadro 1 encontra-se os agentes imunossupressores atualmente disponíveis para uso clínico no Brasil (SALOMÃO *et al.*, 2007; MILLER e BRENNAN *et al.*, 2002; MANFRO *et al.*, 2003).

Os primeiros medicamentos utilizados no transplante renal no Brasil foram os esteroides, em 1960, agentes antiinflamatórios não específicos. Suas ações incluem a inibição direta da síntese da interleucina (IL-1) e bloqueio indireto da liberação de IL-2. Em altas doses podem ser utilizados no tratamento de rejeição aguda. O uso combinado de esteróides (prednisona) com a azatioprina - um agente antiproliferativo análogo da purina que inibe a síntese de DNA - foi a base do esquema imunossupressor de manutenção utilizado entre as décadas de 1960 e 1980. A ciclosporina (inibidor da calcineurina) foi lançada no final da década de 1970 e representou uma revolução na terapia, aumentando a sobrevida do enxerto renal e diminuindo a incidência de rejeição aguda. Após esses três pioneiros, surgiram em 1990, o tacrolimo (outro inibidor da calcineurina) e o micofenolato mofetil/sódio (agente antiproliferativo) e, em 1999, o sirolimo e o everolimo (inibidores da enzima Mtor – *mammalian target of rapamycin*) (SALOMÃO, 2000; BRASIL, 2002).

Quadro 1. Imunossupressão no transplante renal - medicamentos disponíveis para uso clínico

Medicamentos sintéticos	Medicamentos biológicos
Azatioprina Prednisona Ciclosporina Micofenolato Mofetil Micofenolato Sódico Tacrolimo Sirolimo Everolimo	ALG (globulina antilifocitária) ATG (globulina antitimocitária) OKT3 (anticorpos monoclonais anti-CD3) Basiliximabe Daclizumabe

Fonte: Manfro et al., 2003; Brasil, 2012

O principal objetivo desses medicamentos foi, e ainda é, aumentar a sobrevida do enxerto reduzindo ao máximo os eventos adversos, uma vez que tais efeitos podem comprometer a adesão ao tratamento, a qualidade de vida dos pacientes e o sucesso do transplante (SALOMÃO *et al.*, 2000; GENTIL *et al.*, 2009). A escolha dos medicamentos que vão compor o esquema terapêutico deve ser orientada pelo tipo de doador, se vivo ou cadáver; a qualidade do órgão; risco imunológico do receptor; e a presença de comorbidades entre outras características clínicas do paciente. Os esquemas normalmente consistem em ciclosporina ou tacrolimo + azatioprina ou micofenolato + prednisona.

1.4.1 Os Inibidores da calcineurina

Os inibidores da calcineurina têm sido utilizados como pilares da imunossupressão, por inibirem a calcineurina e alcançarem rapidamente a imunossupressão adequada no transplante renal visando prevenir ou tratar as rejeições (LIU *et al.*, 2014, JAMIL *et al.*, 2013).

A Ciclosporina, extraída do fungo *Tolypocladium inflatum*, atua ligando os receptores citoplasmáticos, à ciclofilina, formando complexos que inativam a calcineurina e impedem a transcrição do gene de interleucina 2 (IL-2). Entretanto, pode causar nefrotoxicidade crônica, hipertensão e dislipidemia. Pode induzir, também, *diabetes mellitus* pós-transplante (JAMIL *et al.*, 2013).

O tacrolimo, produzido pelo fungo *Streptomyces tsukubaensis*, surgiu como opção terapêutica à ciclosporina. Inibe, também, a atividade da calcineurina, ligando a outra imunofilina, a proteína de ligação FKBP-12, formando complexos que inativam a calcineurina e impedem a transcrição do gene de IL-2. *In vitro* apresenta-se como mais potente que a ciclosporina devido a maior afinidade de seu complexo com FKBP-12 à calcineurina. De forma semelhante à ciclosporina, o tacrolimo pode ocasionar nefrotoxicidade, mas menos hiperlipidemia e hipertensão. Por outro lado, tem apresentado maior incidência de *diabetes mellitus* pós-transplante (JAMIL, et al., 2013; BRASIL, 2002).

Embora possua mecanismos de ação similares, responsáveis tanto pelo efeito desejado quanto pelos principais efeitos indesejáveis, ciclosporina e tacrolimo têm diferentes perfis farmacocinéticos o que pode levar a diferentes perfis de benefícios e danos (GARCIA, 2004; LIU *et al.*, 2014). Acrescenta-se a isto o custo desses medicamentos para o sistema de saúde. O custo do Tacrolimo chega a ser cerca de quatro vezes maior que ciclosporina (GUERRA Jr *et al.*, 2011; ALMEIDA, 2011).

1.5 Assistência Farmacêutica no Sistema Único de Saúde

Com a promulgação da Constituição Federal de 1988, o direito a saúde passa a ser garantido a todos os brasileiros e, a partir da Lei 8080/1990, esse direito passa a incluir a assistência terapêutica e farmacêutica integral (BRASIL, 1988; BRASIL, 1990). Desde então, a assistência farmacêutica passou a integrar a Política Nacional de Saúde, influenciando na elaboração de políticas importantes no país, entre as quais se destaca a Política Nacional de Medicamentos de 1998 (BRASIL, 1998; BRASIL, 2002).

A assistência farmacêutica no SUS é organizada por meio de componentes, agrupados segundo abrangência do público ao qual se destina o tipo de agravo à saúde e estratégia de tratamento (BRASIL, 2014).

O primeiro, denominado Componente Básico da Assistência Farmacêutica, objetiva disponibilizar medicamentos para os agravos mais prevalentes na população (como diabetes e hipertensão arterial). É financiado com recursos tripartite, sendo os medicamentos adquiridos, na sua maioria, pelos municípios e dispensados aos usuários nas unidades básicas de saúde (BRASIL, 2014).

O segundo, denominado Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica, objetiva disponibilizar medicamentos para tratamento de agravos endêmicos característicos do país. Entre os programas atendidos estão os de controle de endemias, tais como a tuberculose, hanseníase, malária, doença de Chagas, além das DST/Aids. O financiamento é de responsabilidade exclusiva do Ministério da Saúde por meio de aquisições centralizadas dos medicamentos, os quais são dispensados aos usuários nas unidades básicas de saúde de acordo com a organização local (BRASIL, 2014).

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

1.5.1 Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

O Programa de Medicamentos de Dispensação em Caráter Excepcional teve início em 1982 e fornecia medicamentos para o tratamento de pacientes renais crônicos e transplantados. Em 1993 foram disponibilizados 15 fármacos em 31 apresentações (CARIAS *et al.*, 2011).

Em 2002 houve um aumento do elenco de medicamentos, com a inclusão de 64 fármacos em 155 apresentações. Além disso, entre 2001 e 2002 o Ministério da Saúde publicou os primeiros Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) (CARIAS *et al.*, 2011). À época foram contempladas 30 doenças (BRASIL, 2002).

Em novembro de 2009, com a publicação da Portaria nº 2981 o Programa passa a ser denominado Componente Especializado da Assistência Farmacêutica e passam a ser atendidas 288 doenças.

O acesso aos medicamentos do CEAF é feito mediante abertura de um processo administrativo pelo paciente ou responsável na unidade de saúde designado pelo

gestor estadual. Esse processo contém informações cadastrais do paciente, como o número do cadastro de pessoa física (CPF), comprovante de residência, documentos que comprovem a necessidade do uso do medicamento (relatório médico e exames) e o Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos (LME) (BRASIL, 2010).

Essa documentação é analisada por um avaliador independente e o processo pode ser indeferido, deferido ou devolvido para esclarecimentos de acordo com critérios estabelecidos pelo PCDT. Em caso de deferimento, o LME origina uma Autorização de Procedimento Ambulatorial de Alta Complexidade/Custo (APAC) (BRASIL, 2010).

A APAC foi implantada em 1996 com o objetivo de aprimorar o controle e a avaliação dos procedimentos considerados de alta complexidade/custo, para individualizar o registro das informações e possibilitar o acompanhamento dos usuários submetidos aos procedimentos (BRASIL, 1996). Em 1999 a sistemática da APAC foi implantada para o ressarcimento de todos os medicamentos do Programa/CEAF (BRASIL, 1999). Mensalmente, as Secretarias Estaduais de Saúde enviam ao Sistema de Informática do SUS (DATASUS) as informações, via APAC, dos procedimentos autorizados. Após consolidação, os dados são disponibilizados pelo Ministério da Saúde.

1.5.2 Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A partir de 2002 foram estabelecidos os primeiros Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para orientar o uso dos medicamentos do CEAF, dentre eles o PCDT sobre imunossupressão de transplantados renais que é fornecido pelo SUS desde 1982 (CARIAS et al.,2011)

Essa primeira edição recomendava, como tratamento de manutenção, uma sequência racional de seguimento em relação à estratégia utilizada na terapia inicial (indução). A presença de fatores como a ineficácia do esquema inicial, toxicidade dos medicamentos inicialmente usados ou, da necessidade de uma menor quantidade de imunossupressão mais tardiamente pode determinar alterações na escolha dos medicamentos utilizados no esquema imunossupressor (BRASIL, 2002).

De acordo com essa primeira edição do PCDT (2002), a terapia de imunossupressão pós-transplante era baseada no tipo de doador e na histocompatibilidade, sendo os pacientes separados em quatro grupos (Quadro 2).

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

Alternativamente, o protocolo permite a substituição da azatioprina por micofenolato de mofetil ou micofenolato de sódio, também agentes antiproliferativos. Além disso, o sirolimo ou everolimo podem substituir tanto os inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimo), como os agentes antiproliferativos (BRASIL, 2012; BRASIL, 2014).). Diferente do primeiro PCDT, no PCDT atual e no PCDT 2012, o esquema recomendado não considera os grupos com tipo de doadores separadamente e não há recomendação de iniciar o tratamento com ciclosporina. Este trabalho foi realizado com dados obtidos durante a vigência do primeiro PCDT (2002).

Quadro 2. Esquema imunossupressor recomendados pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Transplante Renal, de acordo com tipo de doador.

Grupo	Esquema imunossupressor recomendado	Observações
Doador vivo e HLA idêntico	Combinação de três classes terapêuticas: <ul style="list-style-type: none"> • corticosteroide (prednisona) • agente antiproliferativo (azatioprina) • inibidor de calcineurina- (ciclosporina ou tacrolimo) 	Tacrolimo pode ser uma alternativa à ciclosporina. Pode-se usar o micofenolato em substituição aos inibidores de calcineurina ou para permitir baixas doses dos mesmos, quando causarem toxicidade intolerável. O micofenolato não deve ser associado a azatioprina.
Doador vivo e HLA não-idêntico	Também pode ser utilizado: <ul style="list-style-type: none"> ➤ corticosteroides, ➤ azatioprina ➤ ciclosporina 	Tacrolimo pode ser uma alternativa para a ciclosporina. Em caso de intolerância, pode-se usar o micofenolato ou o sirolimo, ou ainda, o everolimo em substituição aos inibidores de calcineurina
Doador cadáver em receptor com baixa reatividade contra painel de linfócitos (PRA<50%)	Podem ser empregados: <ul style="list-style-type: none"> ➤ corticosteroides, ➤ azatioprina ➤ ciclosporina 	Tacrolimo pode ser uma alternativa à ciclosporina. Assim como, micofenolato ou sirolimus/everolimo que podem substituir a azatioprina. Pode-se usar o sirolimo/everolimo em substituição aos inibidores de calcineurina.
Doador cadáver em receptor com alta reatividade contra painel de linfócitos (PRA>50%) e retransplantes	Deve-se manter a imunossupressão com corticoesteróides associados a azatioprina/micofenolato e ciclosporina/tacrolimo.	O sirolimus ou o everolimo podem ser utilizados em substituição à azatioprina ou ao micofenolato.

Fonte: BRASIL, 2002. Portaria nº 221 de 01 de abril de 2002. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas no Transplante Renal.

1.6 O tempo como objeto de interesse na análise de sobrevida

A análise de sobrevida permite responder questões nas quais o risco de ocorrência do evento não é homogêneo ao longo do tempo, além de informar o risco de um

evento, a probabilidade de sobreviver e o número esperado de eventos em um determinado período de tempo. Neste tipo de estudo, o objeto de interesse do pesquisador é o tempo, contabilizado do instante inicial até a ocorrência do desfecho. A função analisada no modelo de sobrevida é expressa como probabilidade de sobrevida que informa a probabilidade de “sobreviver” por mais do que t unidades de tempo. Esta probabilidade é igual a 1 no início da observação (CARVALHO et al., 2011).

Geralmente os desenhos de estudo em sobrevida são coortes, que podem ser abertas: o momento de entrada de indivíduos na coorte varia. E para estabelecer o tempo de observação, se faz necessário subtrair: o tempo calendário final de observação do tempo calendário inicial de acompanhamento do indivíduo (CARVALHO et al., 2011). Geralmente, as pessoas são incluídas no estudo em diferentes tempos do ano calendário; todavia, na análise, todos os indivíduos têm seu tempo de sobrevida contado a partir da entrada no estudo (que é considerado como tempo zero) (BUSTAMANTE-TEIXEIRA *et al.*, 2002).

Em estudos em que há seguimento, pode ocorrer que alguns indivíduos não sejam observados até a ocorrência do evento, ou seja, tenham seu tempo de observação incompleto. Esse tipo de perda no tempo de observação é denominado censura. E, indivíduos que não experimentaram o evento até o tempo final de observação, são censurados (BUSTAMANTE-TEIXEIRA *et al.*, 2002; CARVALHO et al., 2011).

Na análise de sobrevida, os parâmetros mais importantes são a probabilidade de sobrevida no curso de cada um dos intervalos considerados e a probabilidade de sobrevida acumulada (taxa de sobrevida), ou seja, a probabilidade de sobreviver do tempo zero até o tempo final considerado (BUSTAMANTE-TEIXEIRA *et al.*, 2002). O tempo de sobrevida mediano é o tempo no qual metade dos indivíduos sofre o evento. Ou seja, o tempo no qual o valor estimado da sobrevida é 50% (CARVALHO *et al.*, 2011).

Na construção do banco de dados, a descrição da variável dependente da forma clássica, consiste em registrar o tempo de acompanhamento e o *status* (ou ocorrência do evento). A variável *status* assume valor (1), se o evento ocorreu, e (0) se foi censurado (CARVALHO *et al.*, 2011).

O estimador produto de Kaplan-Meyer é um estimador não paramétrico que estima a função de sobrevida quando há censuras:

“...ele utiliza os conceitos de independência de eventos e de probabilidade condicional para desdobrar a condição de sobreviver até o tempo t em uma sequencia de elementos independentes que caracterizam a sobrevida em cada intervalo de tempo anterior a t e cuja probabilidade é condicional aos que estão em risco em cada período” (Carvalho et al., 2011,p-100).

Os sobreviventes ao tempo t são ajustados pela censura, ou seja, os pacientes censurados entram no cálculo da função de probabilidade de sobrevida acumulada até o momento de serem considerados como perda. E a cada tempo em que ocorrer um evento, a probabilidade de sobrevida será estimada pelo número de indivíduos que sobrevivem até aquele tempo, sobre os indivíduos que estavam em risco. O estimador de Kaplan-Meyer, é o produto das probabilidades de sobrevida a cada tempo (CARVALHO et al., 2011; BUSTAMANTE-TEIXEIRA et al., 2002).

O Kaplan-Meyer gera uma função escada, pois o risco se mantém constante até a próxima ocorrência de evento, com saltos de tamanhos que dependem do número de eventos e censuras observados a cada tempo (CARVALHO et al., 2011).

O método Kaplan-Meyer utiliza a estratificação para realizar análise com diferentes curvas (diferentes características), dentro da mesma variável. A estratificação consiste em separar o conjunto de observações em grupos distintos, de acordo com as covariáveis e estimar a função de sobrevida para cada estrato (CARVALHO et al., 2011).

Para comparar as curvas de sobrevida, recomenda-se utilizar o teste *log-rang*. Este teste compara a distribuição da ocorrência dos eventos observados em cada estrato com a distribuição que seria esperada se a incidência fosse igual em todos os estratos. Se a distribuição observada for equivalente à esperada, diz-se que a curva de sobrevida dos pacientes do referido estrato é equivalente à curva de sobrevida dos pacientes em geral, logo essa variável não é significativa na sobrevida (CARVALHO et al., 2011).

Com a visão de estimar os efeitos das covariáveis na sobrevida, utiliza-se o modelo semiparamétrico de riscos proporcionais de Cox. Este possui o pressuposto da proporcionalidade dos riscos durante todo o tempo de observação. Assume efeito multiplicativo entre as covariáveis na função de risco. A estimativa dos coeficientes β é feita a partir de uma verossimilhança parcial, produto das verossimilhanças individuais. Onde o efeito basal é eliminado, considerando-se apenas os indivíduos sob risco. Essa técnica é indicada quando se deseja estudar sobrevida sob o prisma de causalidade, pois fornece as estimativas das razões de risco dos fatores estudados, podendo-se avaliar o impacto que alguns fatores de risco têm no tempo até a ocorrência do evento de interesse (CARVALHO *et al.*, 2011).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Analisar a sobrevida do enxerto de indivíduos transplantados renais em esquemas de manutenção imunossupressora contendo ciclosporina ou tacrolimo, no período de janeiro 2000 a dezembro 2010 no Brasil.

2.2 Objetivos específicos

- Descrever e analisar o perfil demográfico e clínico dos indivíduos submetidos ao transplante de rim atendidos pelo CEAF, de janeiro de 2000 a dezembro de 2010;
- Realizar análise de sobrevida do enxerto dos pacientes transplantados renais enfocando a terapia de manutenção imunossupressora contendo ciclosporina ou tacrolimo, de janeiro de 2000 a dezembro de 2010 no Brasil;
- Identificar as variáveis que interferem no tempo de sobrevida do enxerto dos pacientes transplantados renais no período estudado.

3 ARTIGO: CICLOSPORINA *VERSUS* TACROLIMO NA SOBREVIDA EM 10 ANOS DO RIM TRANSPLANTADO NO BRASIL

3.1 Resumo

Introdução: No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) é responsável por 95% dos transplantes renais realizados. O objetivo deste estudo foi avaliar a sobrevida do enxerto em 10 anos e os fatores associados em pacientes transplantados renais no SUS que utilizaram esquemas de manutenção imunossupressora contendo ciclosporina ou tacrolimo. **Métodos:** Coorte histórica nacional entre 2000 e 2010, contemplando 13.489 pacientes submetidos a transplante renal que receberam ciclosporina (n=5.803) ou tacrolimo (n=7.686). Análises univariada e multivariada foram realizadas utilizando o modelo de Cox para identificar os fatores associados à progressão para a perda do enxerto ou óbito. **Resultados:** A sobrevida global do enxerto do grupo incluído foi de 72,2% em 10 anos, sendo 54,7% doadores vivos e 45,3% doadores cadáveres. Pacientes em uso de ciclosporina obtiveram sobrevida de 73,2% e pacientes que usaram tacrolimo a sobrevida foi de 69,6% (p<0.001). Maior risco para perda do enxerto foi associado ao uso de tacrolimo (HR= 1,162; IC 95% 1,051 – 1,285), ao doador cadáver (1,630; 1,468 - 1,612), ser do sexo masculino (1,151; 1,043 - 1,271), ao ano adicional de idade do paciente (1,012; 1.008 - 1.016), ao tempo mediano de diálise superior a 47 meses (1,337; 1,205 - 1,485) e ao diagnóstico de diabetes como causa da doença renal crônica (1,361; 1.119 - 1.657). **Conclusão:** A sobrevida do enxerto de pacientes transplantados que utilizaram ciclosporina ou tacrolimo no SUS foi 72,2%. Dentre outros fatores, o uso de tacrolimo foi relacionado com a pior sobrevida do enxerto.

Palavras chaves: Transplante renal; sobrevida; sobrevida do enxerto; imunossupressores, ciclosporina, tacrolimo.

3.2 Introdução

A doença renal crônica (DRC) se caracteriza pela perda lenta, progressiva, e irreversível da função dos rins e tem como causas principais a hipertensão arterial e o *diabetes mellitus*. O aumento mundial do número de pacientes com DRC tem alcançado proporções epidêmicas nas últimas décadas e, a sobrevida dos pacientes com insuficiência renal crônica terminal (IRCT) está condicionada à utilização de terapia renal substitutiva (TRS) ⁽¹⁻³⁾.

O transplante renal é a melhor escolha dentre as opções existentes de TRS, desde que o paciente não apresente contraindicações para realizá-lo. Oferece melhor sobrevida e qualidade de vida, além de ser mais custo-efetivo do que as diálises ⁽⁴⁻⁶⁾. Os resultados clínicos dos transplantes vêm melhorando ao longo dos anos. Nos Estados Unidos, em 1988, foram avaliadas a sobrevida do enxerto um ano pós-transplante em doadores vivos (89,7%) e doadores cadáveres (76,0%), e em 2004 estes valores foram de 94,3% e 88,7%, respectivamente ^(7, 8).

O Brasil ocupou o 31º lugar em número de transplantes de rim de doador vivo e 25º lugar de doador cadáver por milhão da população num ranking com 71 países em 2012. Considerando a América Latina, o país ocupou a 1ª (doador vivo) e 3ª (doador cadáver) posições ⁽⁹⁾.

O Sistema Único de Saúde (SUS) financia mais de 95% dos transplantes realizados no Brasil e dentro do conceito de integralidade do atendimento, garante acesso aos medicamentos imunossupressores necessários para a manutenção do transplante renal ⁽¹⁰⁾. Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde (MS), a manutenção do transplante renal é realizada por esquema terapêutico triplo, contendo tipicamente, um corticosteroide, um inibidor de calcineurina (ciclosporina ou tacrolimo) e um agente antiproliferativo (azatioprina, micofenolato mofetil, ou micofenolato de sódio) ⁽¹¹⁾. Alternativamente, pode-se substituir uma dessas duas últimas classes pelos inibidores da rapamicina (sirolimo ou everolimo), segundo características clínicas do paciente ^(11, 12).

Os inibidores da calcineurina têm sido considerados pilares da imunossupressão. Apesar de possuírem mecanismos de ação similares, a ciclosporina e o tacrolimo têm diferentes perfis farmacocinéticos, o que podem levar perfis de benefícios e danos distintos ^(13, 14). De forma semelhante à ciclosporina, o tacrolimo pode ocasionar nefrotoxicidade, mas menos hiperlipidemia e hipertensão. Por outro lado, tem apresentado maior incidência de *diabetes mellitus* pós-transplante ^(11, 15).

A azatioprina e a ciclosporina, foram as primeiras opções na terapia imunossupressora disponibilizados pelo SUS desde 1982. Após estes pioneiros, em 1990 foram incorporados o tacrolimo e o micofenolato, em 1999 sirolimo e em 2008 ampliou-se o fornecimento com a inclusão do everolimo. A despeito do fornecimento destes medicamentos desde 1982, os resultados de sua utilização, em longo prazo, ainda permanecem desconhecidos em nosso meio. O objetivo deste estudo foi analisar a sobrevida do enxerto de pacientes transplantados renais que utilizaram regimes imunossupressores de manutenção com ciclosporina comparada ao tacrolimo fornecidos pelo SUS, utilizando uma base de dados centrada no paciente, por meio do pareamento determinístico-probabilístico com 10 anos de seguimento. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (Parecer No. CAAE - 16334413.9.0000.5149).

3.3 Métodos

3.3.1 Desenho

Trata-se de uma coorte histórica no período de 01/01/2000 a 31/12/2010 com pacientes que se submeteram a transplante renal (doadores vivos ou cadáveres) em todos os centros transplantadores do Brasil. Os pacientes foram identificados nos bancos nacionais de dados administrativos do Sistema de Informação Hospitalar do SUS (SIH/SUS), Subsistema de Procedimentos de Alta Complexidade, (SIA/SUS) e Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) por meio de pareamento determinístico-probabilístico dos registros, conforme procedimentos metodológicos e principais resultados descritivos publicados ⁽¹⁶⁻²⁰⁾.

Foram incluídos 17.731 pacientes que realizaram transplante renal e que utilizaram esquemas imunossupressores baseados em ciclosporina ou tacrolimo no período de 01/01/2000 a 31/12/2009, para garantir acompanhamento mínimo de 12 meses. A data de entrada foi definida como a data do transplante registrada no SIH/SUS. Foram excluídos pacientes menores de 18 anos (n=1.181), pacientes que realizaram mais de um transplante durante o período do estudo (n=322), pacientes que trocaram de inibidor da calcineurina (tacrolimo ou ciclosporina) (n=2.044) durante o período de acompanhamento. E pacientes que morreram nos seis primeiros meses a partir da data do transplante (n=695) a fim de desconsiderar mortes relacionadas ao procedimento cirúrgico.

3.3.2 Evento

O evento considerado foi a falha do tratamento imunossupressor, definido como a perda do enxerto ou o óbito. A perda do enxerto foi definida como necessidade de diálise por mais de três meses sem o uso concomitante de medicamentos imunossupressores, observada nos registros. A data do evento foi determinada como a última data registrada de fornecimento de medicamento imunossupressor, ou pela data do óbito. A censura foi caracterizada como perda de seguimento, adotando-se a data do último registro referente à imunossupressão, ou término do estudo (censura à direita).

3.3.3 Análise estatística

Foi realizada uma análise descritiva de todas as variáveis utilizadas no estudo. As variáveis categóricas foram apresentadas por meio de tabelas de distribuição de frequências e as variáveis contínuas por medidas de tendência central e de variabilidade. As variáveis selecionadas foram: região de realização do transplante, sexo, idade na data do transplante, diagnóstico primário de doença renal, regimes terapêuticos (contendo tacrolimo ou ciclosporina), tipo de transplante (doador vivo ou cadáver), e tempo de diálise anterior ao transplante renal. Para avaliar diferenças entre médias de duas categorias, como entre os regimes terapêuticos, utilizou-se o Teste-t de

Student e para avaliar a diferença de proporções foi utilizado o teste qui-quadrado.

Os fatores que influenciaram a sobrevida do enxerto foram determinados pela análise univariada para cada variável descritiva e verificada associação com a perda do enxerto ou o óbito. O método Kaplan-Meier foi usado para estimar a probabilidade acumulada dos tempos de sobrevida. A comparação entre as diferentes curvas, por subgrupos, foi realizada usando o teste log-rank. Considerou-se valor de $p < 0,20$ para inclusão da variável no modelo múltiplo. O risco relativo (RR) de progressão para evento, com intervalo de confiança de 95% (IC95%), foi calculado usando o modelo de riscos proporcionais de Cox, tanto nas análises univariada como multivariada.

A análise estatística foi conduzida com o *software* "R", versão 3.1.1, da *R Foundation for Statistical Computing* e SPSS versão 17 (SPSS Inc., Chicago, Estados Unidos) e considerou um nível de significância de 5%. **Resultados**

3.3.4 Descrição da coorte

Dos 13.489 pacientes incluídos no estudo 5.803 (43%) utilizaram regimes baseados em ciclosporina e 7.686 (57%) em tacrolimo. A maioria dos transplantes ocorreu na região Sudeste (62,5%), seguido pela região Sul (20,9%) (Tabela 1). O número de pacientes em uso de ciclosporina reduziu de 920 em 2000 para 235 em 2010 e o de tacrolimo aumentou de 96 em 2000 para 1.656 em 2010.

A maioria dos pacientes era do sexo masculino (60,6%) e a idade mediana foi de 41 anos. As principais etiologias da insuficiência renal crônica foram as glomerulonefrites, nefrites e pielonefrites (19,7%). A segunda e terceira causas foram hipertensão/doenças cardiovasculares (17,7%) e falência/rejeição de órgãos (5,4%), respectivamente. No entanto, um grande número de pacientes apresentava diagnóstico indeterminado (49,2%), dificultando a identificação etiológica. O tipo de transplante mais realizado foi com doadores vivos (54,7%) e o tempo mediano de diálise foi 47 meses. Durante o acompanhamento ocorreram 1.790 (13,3%) falhas no tratamento (óbito 6,1% e perda do enxerto 7,2%) e 11.699 censuras (86,7%) (Tabela 1).

Comparando-se os dois grupos observou-se mais homens no grupo ciclosporina que no grupo tacrolimo (65,2 vs. 57,2%; $p < 0,001$). A distribuição dos pacientes considerando faixas etárias apresentou diferenças estatisticamente significantes, entretanto os grupos foram semelhantes com relação à idade média que foi de $41,16 \pm 12,06$ e $41,42 \pm 12,57$ anos de idade para ciclosporina e tacrolimo, respectivamente ($p = 0,231$). O uso de tacrolimo (49,8%) foi mais prevalente entre pacientes que receberam órgão de doador cadáver que entre pacientes que utilizaram ciclosporina (39,3%) ($p < 0,001$) (Tabela 1).

3.3.5 Análise univariada

A análise univariada demonstrou maior risco de falha no tratamento para os pacientes que utilizaram tacrolimo (RR= 1,203; IC 95% 1,093 – 1,324). Assim como para os pacientes do sexo masculino (1,107; 1,007 – 1,218). Ano de vida adicional do receptor também se relacionou com maior risco de falha (1,019; 1,016 – 1,023), da mesma forma aqueles que fizeram diálise por mais de 47 meses antes do transplante (1,653; 1,500 – 1,823). Também apresentaram maior risco de falha aqueles pacientes que receberam órgão de doador cadáver (1,961; 1,786 – 2,154). A diabetes como causa de DRC esteve associada ao maior risco de falha no tratamento (1,534; 1,267 – 1,855) e a falência ou rejeição de órgãos como causa de DRC apresentou efeito protetor (0,628; 0,486 – 0,810) (Tabela 2). A representação gráfica da função de sobrevida segundo variáveis explicativas está demonstrada na Figura 1.

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos pacientes submetidos ao transplante renal segundo grupos monitorados na coorte. Brasil, 2000 a 2010.

Característica	Total (n=13.489)		Ciclosporina (n= 5.803)		Tacrolimo (n=7.686)		Valor-p
	n	%	n	%	n	%	
Região de realização do transplante^a							<0,001
Sudeste ¹	7.865	62,5	3.013	54,3	4.852	69,0	
Sul ²	2.625	20,9	1.509	27,2	1.116	15,9	
Nordeste ³	1.352	10,7	636	11,5	716	10,2	
Centro Oeste ⁴	595	4,7	312	5,6	283	4,0	
Norte ⁵	145	1,2	79	1,4	66	0,9	
Sexo							<0,001
Masculino	8.175	60,6	3.781	65,2	4.394	57,2	
Feminino	5.314	39,4	2.022	34,8	3.292	42,8	
Faixa etária (anos)							<0,001
18 - 29	2.761	20,5	1.141	19,7	1.620	21,1	
30 - 39	3.386	25,1	1.568	27,0	1.818	23,7	
40 - 49	3.561	26,4	1.543	26,6	2.018	26,3	
50 - 64	3.436	25,5	1.411	24,3	2.025	26,3	
≥ 65	345	2,6	140	2,4	205	2,7	
Causa de insuficiência renal crônica							<0,001
Nefrites ^b	2.653	19,7	1.282	22,1	1.371	17,8	
Hipertensão/Doenças Cardiovasculares	2.385	17,7	1.149	19,8	1.236	16,1	
Falência ou rejeição de órgãos	725	5,4	328	5,7	397	5,2	
Diabetes Mellitus	632	4,7	273	4,7	359	4,7	
Doenças císticas do rim/Neoplasias/Tumores	276	2,0	123	2,1	153	2,0	
Uropatias	188	1,4	81	1,4	107	1,4	
Indeterminada/Outras causas	6.630	49,2	2.567	44,2	4.063	52,9	
Tipo de transplante							<0,001
Doador vivo	7.385	54,7	3.525	60,7	3.860	50,2	
Doador cadáver	6.104	45,3	2.278	39,3	3.826	49,8	
Tempo de diálise antes do transplante^a							<0,001
≤ 47 meses	5.705	50,3	3.300	62,6	2.405	39,6	
> 47 meses	5.643	49,7	1.969	37,4	3.674	60,4	
Eventos							<0,001
Censura*	11.699	86,7	4.846	83,5	6.853	89,2	
Falha no tratamento	1.790	13,3	957	16,5	833	10,8	
Óbito	967	6,1	512	8,8	455	5,9	
Perda do enxerto	823	7,2	445	7,7	378	4,9	

Notas: **p-valor** referente à comparação entre os grupos, obtido pelo teste χ^2 de Pearson para proporções. Testes **post hoc** para categorias: variável **região de realização do transplante** mostrou diferenças estatisticamente significantes $p < 0,001$ quando comparadas (1) vs (3); (2) vs (3) e (2) vs (4). Para **faixa etária no transplante** mostrou diferenças estatisticamente significantes $p < 0,001$ quando comparadas faixa (18 a 29 vs 30 a 39) e (30 a 39 vs 50 a 64). Para **causas de insuficiência renal crônica** não mostrou diferenças estatísticas, exceto quando comparadas variável causas indeterminadas/outras causas com as demais causas $p < 0,001$. Significância estatística de 5%. ^a Porcentagem referente o total de indivíduos com dado válido. ^b Glomerulonefrites/Nefrite Intersticial/Pielonefrites. * Perda de acompanhamento ou censura à direita.

Tabela 2. Análise univariada da sobrevida do enxerto por características demográficas e clínicas da coorte de transplantados renais: 2000 a 2010

Variável	Total n	Evento						Risk Ratio (95% IC)	Valor-p
		Total		Óbito		Perda do enxerto			
		n	%	n	%	n	%		
Sexo									
Masculino	8.175	1.111	13,6	607	54,6	504	45,4	1,107 (1,007 – 1,218)	0,036
Feminino	5.314	679	12,8	360	53,0	319	47,0	1,0	
Idade no transplante (ano adicional)	13.489							1,019 (1,016 – 1,023)	<0,001
Causa de DRC - diagnóstico primário									
Diabetes	632	113	17,9	80	70,8	33	29,2	1,534 (1,267 – 1,855)	<0,001
Hipertensão/Doenças Cardiovasculares	2.385	364	15,3	199	54,7	165	45,3	1,082 (0,964 – 1,214)	0,181
Nefrites ¹	2.653	401	15,1	188	46,9	213	53,1	0,976 (0,873 – 1,091)	0,666
Falência ou rejeição de órgãos	725	61	8,4	41	67,2	20	32,8	0,628 (0,486 – 0,810)	<0,001
Uropatias	188	21	11,2	8	38,1	13	61,9	0,810 (0,527 – 1,245)	0,336
Doenças císticas do rim/Neoplasias/Tumores	276	43	15,6	24	55,8	19	44,2	1,145 (0,846 – 1,549)	0,381
Indeterminada/Outras causas	6.630	787	11,9	427	54,3	360	45,7	0,959 (0,873 – 1,053)	0,380
Regime Terapêutico									
Tacrolimo	7.686	833	10,8	455	54,6	378	45,4	1,203 (1,093 – 1,324)	<0,001
Ciclosporina	5.803	957	16,5	912	95,3	445	46,5	1,0	
Tipo de Transplante									
Doador cadáver	6.104	1008	16,5	556	55,2	452	44,8	1,961 (1,786 – 2,154)	<0,001
Doador vivo	7.385	782	10,6	441	56,4	371	47,4	1,0	
Tempo mediano de diálise anterior ao transplante									
≤ 47 meses	5.705	848	14,8	435	51,2	413	48,8	1,653 (1,500 - 1,823)	<0,001
< 47 meses	5.643	834	14,7	459	55,0	375	45,0	1,0	

¹Glomerulonefrites/Nefrite Intersticial/Pielonefrites

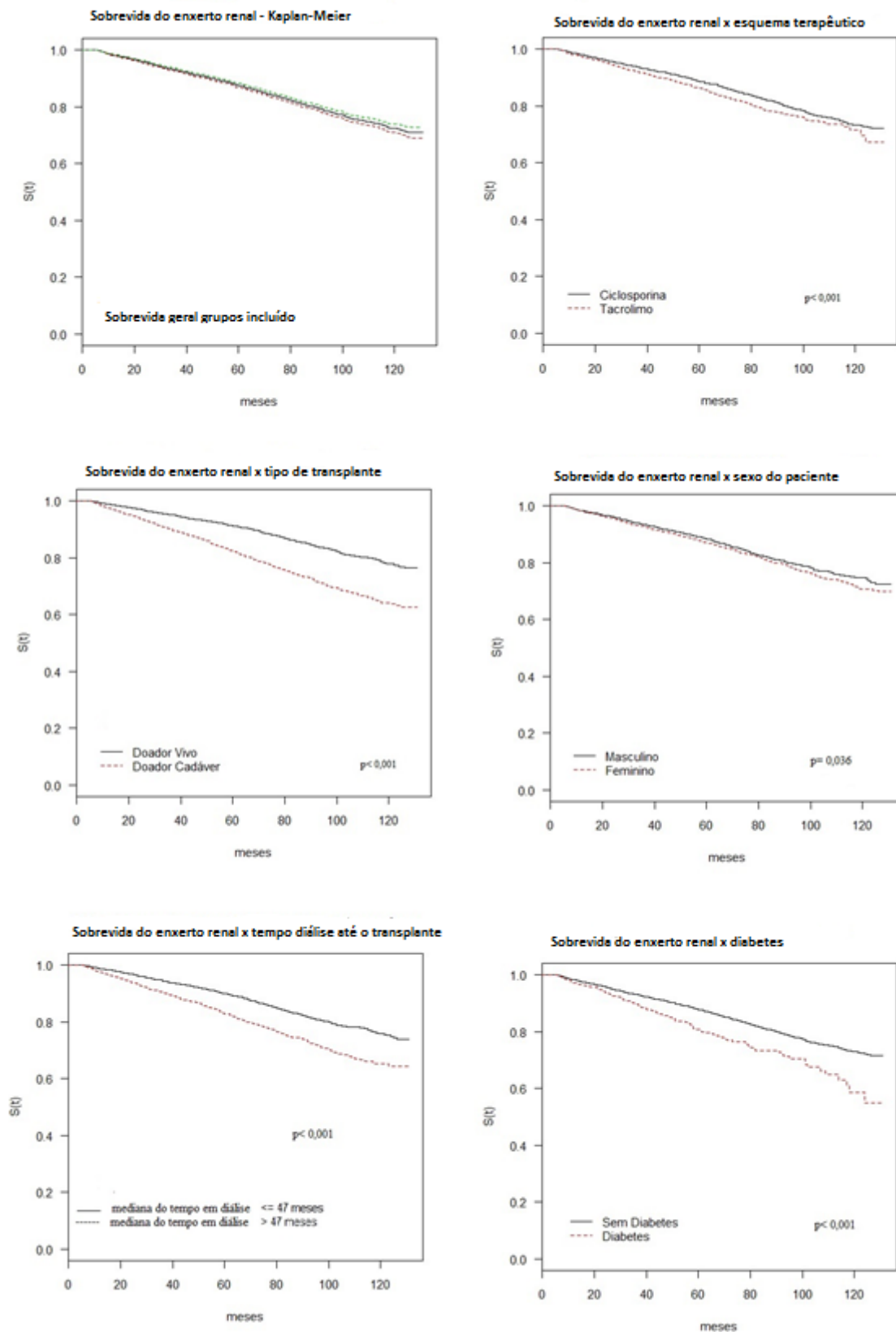


Figura 1. Estimativas de Kaplan-Meier de sobrevida do enxerto para 10 anos após o transplante renal segundo tipo de imunossupressão, tipo de transplante, sexo, tempo em diálises anterior ao transplante e diagnóstico primário causa de DRC.

3.3.6 Sobrevida

A função de sobrevida do enxerto geral dos pacientes na coorte ao final de 10 anos de acompanhamento, pelo método Kaplan-Meier, foi de 72,2% (IC 95% = 70,7 – 73,8). Pacientes que utilizaram ciclosporina apresentaram sobrevida do enxerto de 73,2% (71,5 – 75,0) e pacientes que utilizaram tacrolimo de 69,6% (64,5 – 75,0). A função de sobrevida do enxerto geral dos pacientes incluídos e de cada grupo monitorado na coorte, em cada ano de acompanhamento está demonstrada na Tabela 3.

Tabela 3. Probabilidade anual de sobrevida do enxerto* de pacientes submetidos ao transplante de rim de acordo com regime terapêutico. Brasil 2000 – 2010.

Ano de seguimento	Total	Ciclosporina	Tacrolimo
1º	0,982 (0,979 – 0,984)	0,985 (0,982 – 0,988)	0,979 (0,976 – 0,982)
2º	0,956 (0,952 – 0,959)	0,961 (0,956 – 0,966)	0,952 (0,947 – 0,957)
3º	0,928 (0,924 – 0,933)	0,938 (0,931 – 0,944)	0,920 (0,913 – 0,927)
4º	0,904 (0,898 – 0,909)	0,914 (0,907 – 0,922)	0,893 (0,885 – 0,902)
5º	0,874 (0,868 – 0,881)	0,886 (0,877 – 0,895)	0,863 (0,852 – 0,873)
6º	0,843 (0,835 – 0,851)	0,857 (0,847 – 0,867)	0,826 (0,812 – 0,839)
7º	0,809 (0,800 – 0,819)	0,825 (0,813 – 0,836)	0,788 (0,772 – 0,804)
8º	0,779 (0,769 – 0,790)	0,792 (0,779 – 0,805)	0,763 (0,745 – 0,782)
9º	0,750 (0,738 – 0,763)	0,761 (0,747 – 0,776)	0,741 (0,719 – 0,764)
10º	0,722 (0,707 – 0,738)	0,732 (0,715 – 0,750)	0,696 (0,645 – 0,750)

*Risk Ratio (95% Intervalo de Confiança)

3.3.7 Análise multivariada

As seguintes variáveis foram incluídas no modelo multivariado inicial: sexo do paciente, idade do paciente em anos, causa primária da DRC, regime terapêutico, tipo de doador e tempo mediano de diálise anterior ao transplante. Considerou-se valor de $p < 0,20$ para inclusão da variável no modelo múltiplo. O modelo final indicou que o uso de tacrolimo (HR= 1,162; IC 95% 1,051 – 1,285), o doador ser cadáver (1,630; 1,468 - 1,612), ser do sexo masculino (1,151; 1,043 – 1,271), ano adicional de idade do paciente (1,012; 1,008 – 1,016), tempo mediano de diálise anterior ao transplante superior a 47 meses (1,337; 1,205 – 1,485) e o diagnóstico de diabetes como causa primária da DRC (1,361; 1,119 – 1,657) estavam associados a maior risco de falha (Tabela 4). Análise dos resíduos demonstrou que o modelo, de acordo com Schoenfeld,

apresenta boa adequação, com média próxima de zero e não violação do pressuposto de homoscedasticidade.

Tabela 4. Razão de riscos estimada (HR) e intervalo de 95% de confiança (IC95%) segundo análise proporcional de Cox para coorte de transplantados renais, Brasil, 2000-2010.

Análise de sobrevida total para os 10 anos de acompanhamento		
Variável do modelo	Hazard Ratio (95% IC)	Valor-p
Regime Terapêutico (tacrolimo)	1,162 (1,051 – 1,285)	0,003
Tipo de transplante (doador cadáver)	1,630 (1,468 - 1,612)	< 0,001
Sexo do paciente (masculino)	1,151 (1,043 - 1,271)	0,005
Idade (ano adicional)	1,012 (1.008 - 1.016)	<0,001
Tempo mediano de diálise anterior ao transplante (>47 meses)	1,337 (1,205 - 1,485)	0,004
Diagnóstico primário de causa de DRC (<i>diabetes mellitus</i>)	1,361 (1.119 - 1.657)	0,002

3.4 Discussão

Este estudo buscou responder ao desafio da avaliação do tratamento de manutenção no transplante renal em longo prazo e em nível nacional. Para tanto utilizou o pareamento probabilístico de bases de dados administrativos do SUS. A partir de uma coorte histórica, foi possível determinar a sobrevida do enxerto e os fatores associados em pacientes submetidos ao transplante renal no Brasil. A sobrevida do enxerto em dez anos foi de 72%, e influenciada por características tanto clínicas quanto demográficas.

O programa nacional de transplante do Brasil, que compreende o fornecimento pelo SUS dos procedimentos médicos e dos medicamentos necessários pós-transplante, tem apresentado sucesso, uma vez que os resultados de sobrevida dos pacientes transplantados renais no SUS são comparáveis aos dos países desenvolvidos. Nos Estados Unidos, a sobrevida em cinco anos foi de 79,2% para doador vivo, e 66,2% para doador cadáver ⁽⁸⁾. No Japão, a sobrevida em 10 anos foi de 83,1% com órgão proveniente de doador vivo e 77,3% de doador cadáver ⁽²¹⁾. Estudos realizados em outros países também relataram taxas de sobrevida do enxerto semelhantes. Na Turquia, a sobrevida em cinco anos foi de 85% ⁽²²⁾, e em Taiwan, de 84,7% ⁽²³⁾. Na Grécia, a sobrevida em dez anos foi de 77,7% ⁽²⁴⁾.

A perda do enxerto é decorrente, principalmente, de morte com enxerto funcionando (especialmente devido a evento cardiovascular); doença glomerular (que pode ser recorrente); fibrose/atrofia; rejeição aguda e condições médicas ou cirúrgicas, como a recorrência da doença que levou à insuficiência renal crônica ⁽²⁵⁾. A ocorrência de rejeição aguda no primeiro ano após o transplante já foi relacionada à pior sobrevida em longo prazo ⁽²⁶⁾. No entanto, ⁽²⁷⁾ Meier-Kriesche et al., (2004) ao avaliarem 62.103 transplantes renais concluíram que a sobrevida do enxerto e do paciente não sofreram influência em longo prazo (seis anos) com a queda da taxa de rejeição aguda. A partir desta constatação, os autores criticaram a utilização da taxa de rejeição aguda como desfecho principal em ensaios clínicos. Para prevenir a rejeição aguda e a deterioração do enxerto renal, os medicamentos imunossupressores são utilizados como tratamento de manutenção ^(1, 28).

Nesse estudo foi possível observar aumento no número de transplantes no país e ilustrar a maior concentração tecnológica nas partes mais desenvolvidas do país, como anteriormente descrito ⁽²⁹⁾. As glomerulonefrites, nefrites e pielonefrites, juntamente com a hipertensão e o *diabetes mellitus* foram as principais causas de doença renal crônica ^(20, 22, 30). A estratificação por causa única da DRC, entretanto, não significa a inexistência de outras comorbidades, mas sim que esta foi definida pelo prescritor como doença de base mais relevante. O número significativo de pacientes com causa “indeterminada/outras causas” revela a complexidade em se estabelecer uma única causa para a DRC, bem como caracteriza o fato de pacientes serem muitas vezes diagnosticados em estágio avançado da doença, dado o caráter silencioso da DRC.

Dentre as variáveis demográficas, o sexo e a idade foram fatores que influenciaram a sobrevida do enxerto. Estudos recentes têm discutido o papel do sexo na sobrevida do enxerto no transplante renal, e parece haver consenso de que os homens apresentam maior risco de perda do enxerto comparado às mulheres em longo prazo ^(23, 31, 32). Fatores hormonais e imunológicos presentes entre mulheres, como os níveis de estrógeno, o uso de anticoncepcionais orais e a sensibilização resultante da gravidez, além das

diferenças entre as causas de mortes entre os gêneros, são fatores que podem estar relacionados a esta proteção. O desconhecimento destes fatores para a gestão do tratamento dos pacientes segundo o sexo também pode afetar o sucesso do transplante ⁽³³⁾. Entretanto, quando o sexo do doador é igual ao do receptor, a sobrevida dos homens é superior à das mulheres ⁽³¹⁾.

A distribuição de transplantes realizados segundo a faixa etária no Brasil entre 2000 e 2010 está em conformidade ao perfil da lista de inscritos para a realização do transplante ⁽³⁴⁾. Nela, constata-se menor número de pacientes idosos, que apresentam menor probabilidade de serem inscritos e passam maior tempo em diálise antes da entrada na fila de espera ⁽³⁴⁾. Como resultado, apenas 2,6% dos transplantes foram realizados em pacientes idosos (≥ 65 anos). Apesar de a idade avançada ter sido identificada como fator de risco para perda do enxerto neste e em outros estudos ^(20, 32, 35), alguns autores têm questionado esta conduta, e relatam taxas de sobrevida do paciente semelhantes entre pacientes com menos de 50 anos e mais de 50 anos ^(24, 36).

Dentre as variáveis clínicas, o tempo de diálise superior à mediana de 47 meses, o diagnóstico primário de *diabetes mellitus* como causa de doença renal crônica, o tipo de transplante e o esquema imunossupressor influenciaram a sobrevida do enxerto. O maior tempo em diálise e o diagnóstico de diabetes também têm sido descritos na literatura como fatores preditores de um pior prognóstico para o transplante renal ⁽³⁵⁻³⁷⁾. Estudo que avaliou a sobrevida de pacientes com diabetes revelou que, comparados a pacientes sem diabetes, os pacientes com a doença apresentaram risco aumentado de eventos cardiovasculares pós-transplante, morte e morte por eventos cardiovasculares ⁽³⁸⁾. Como a principal causa de perda do enxerto renal é a morte, podem-se relacionar esses dados aos observados nesse estudo.

O transplante renal de doador cadáver foi o fator que apresentou maior magnitude de associação, e influenciou negativamente na sobrevida do enxerto. Nos Estados Unidos entre 2000 e 2005 foi observada pior sobrevida do enxerto em cinco anos em pacientes que receberam transplantes de doador cadáver (70%) e de doador cadáver com critérios expandidos (55%) comparados a doadores vivos (80%) ⁽³⁸⁾. Na Turquia, a sobrevida do enxerto

em cinco anos foi de 74,8 vs. 87,1%, para doadores cadáveres e vivos, respectivamente ⁽²²⁾. Outros estudos também corroboram estes achados ^(8, 21, 30, 32).

Ao longo de 2000 a 2010 ocorreu uma inversão com relação ao tipo de doador, de vivo para cadáver, mas ainda assim, a maioria dos transplantes realizados no Brasil foi proveniente de doadores vivos (54,7%). Este resultado está em acordo com a constatação de que países em desenvolvimento realizam maior proporção de transplantes de doadores vivos ⁽²²⁾, comparado a países desenvolvidos, em que esta taxa varia de 25 a 40% ^(7, 39).

Cerca de 80% dos transplantes entre doadores vivos no Brasil ocorre entre parentes ⁽²⁹⁾, entre os quais espera-se menor número de eventos de rejeição aguda. A proporção destes transplantes foi maior no grupo que utilizou ciclosporina comparado ao grupo que utilizou tacrolimo (60,7 vs. 50,2% $p < 0,001$), o que pode refletir uma preferência dos prescritores em indicar o tratamento com tacrolimo para pacientes que realizaram transplante de doador cadáver. Alguns estudos relacionam o uso de tacrolimo com taxa menor de rejeição aguda ⁽¹⁴⁾, o que pode justificar a disseminação de seu uso. Nessa coorte o uso de tacrolimo aumentou com o passar do tempo, coincidente com o aumento do tipo de doador cadáver.

Apesar disso, o modelo final, controlado por demais variáveis, como, por exemplo, o tipo do doador, mostrou pior resultado de sobrevida do enxerto com tacrolimo quando comparados a pacientes que utilizaram esquemas contendo ciclosporina em 10 anos de acompanhamento (sobrevida do enxerto de 73,2 vs. 69,6% para ciclosporina e tacrolimo, respectivamente). Estudo desenvolvido por ⁽⁴⁰⁾ Bunnapradist et al., (2003), que avaliou 7.079 pacientes que utilizaram tacrolimo ou ciclosporina, *ambos* em associação ao micofenolato, apontou maior risco de falha no tratamento com tacrolimo (RR= 1,28).

Diferentes enfoques têm sido adotados na comparação entre os medicamentos tacrolimo e ciclosporina. Quanto à eficácia, uma recente revisão sistemática que incluiu 26 ensaios clínicos randomizados (6.054 pacientes) relatou menor risco de rejeição aguda com o uso de tacrolimo, que não se traduziu em

diferença entre os grupos na sobrevida do enxerto a partir de um ano e até cinco anos de acompanhamento ⁽¹⁴⁾. Outra revisão sistemática, que comparou os efeitos destes dois medicamentos como terapia primária para os receptores de transplante renal, não encontrou diferença entre os agentes em cinco anos de acompanhamento ⁽⁴¹⁾.

Estudos de diferentes países analisaram os resultados do transplante renal obtidos para os medicamentos tacrolimo ou ciclosporina segundo o tipo de doador e demais variáveis. Nos Estados Unidos, avaliação de 7.079 transplantes de doadores vivos mostrou taxa de sobrevida em dois anos de seguimento de 94,3% para pacientes utilizando ciclosporina, e de 92,2% para pacientes que usaram tacrolimo ⁽⁴⁰⁾. Considerando apenas receptores de doadores cadáveres, estudo com mais de 50 mil pacientes, também nos Estados Unidos, mostrou que a sobrevida do enxerto após cinco anos de acompanhamento foi equivalente em pacientes recebendo regimes baseados em ciclosporina ou tacrolimo ⁽⁴²⁾. De acordo com estudo prévio no mesmo país com análise pareada de doadores cadáveres em cinco anos de acompanhamento ⁽⁴³⁾ e estudo na Arábia Saudita com dois anos de seguimento ⁽⁴⁴⁾.

No Brasil, uma análise pareada segundo o sexo, idade, ano de transplante e tipo de doador comparou os esquemas imunossupressores contendo ciclosporina e tacrolimo em cinco anos de acompanhamento, e constatou-se não haver diferença de sobrevida entre os grupos ⁽⁴⁵⁾. Estes resultados indicam que a justificativa da preferência pelo uso de tacrolimo não encontra suporte na literatura e neste estudo. De forma que outros fatores associados a esta prática devem ser investigados.

Apesar das limitações inerentes ao tipo de estudo, que foram tratadas na seção ab. Esse estudo, de âmbito nacional, mostrou sobrevida do enxerto dos pacientes transplantados e acompanhados no SUS, em uso de ciclosporina ou tacrolimo em dez anos, compatível com países desenvolvidos. Os resultados foram obtidos por meio de estudo observacional em longo prazo e com mais de 13.000 pacientes com grande potencial de generalização.

3.4.1 Limitações

O fato de os dados utilizados para o estabelecimento dessa coorte provirem de bases de dados administrativas imprimiu algumas limitações ao estudo. Fatores clínicos que podem ter influenciado na sobrevida dos transplantados não puderam ser analisados, como por exemplo, a taxa de rejeição aguda, a compatibilidade imunológica, o tempo de isquemia e a função do enxerto no primeiro ano após o transplante. Também não foi possível analisar outras causas da perda de enxerto além do óbito. Além disso, as informações dos registros administrativos podem estar incompletas ou apresentar inconsistências inerentes à característica retrospectiva do estudo. Outra limitação é que o tratamento preconizado pelo MS é composto por esquema medicamentoso triplo, e neste estudo a comparação focou a utilização do tacrolimo e ciclosporina, independentemente dos medicamentos associados.

3.5 Conclusão

A sobrevida do enxerto de pacientes transplantados que utilizaram ciclosporina ou tacrolimo no SUS foi 72,2%. O sexo masculino, o *diabetes mellitus* como causa da DRC, o órgão proveniente de doador cadáver, o tempo adicional na idade e o tempo mediano em diálise maior que 47 meses foram associados à pior sobrevida. Pacientes que utilizaram esquemas imunossupressores contendo tacrolimo apresentaram pior sobrevida do enxerto em relação aos pacientes que utilizaram ciclosporina.

3.6 Referências

1. Levin A, Stevens PE, Bilous RW. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 1.
2. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Dos Santos DR. Brazilian Chronic Dialysis Survey 2013 - trend analysis between 2011 and 2013. *J Bras Nefrol* 2014; 36 (4): 476.
3. Romão Junior JE. Doença renal crônica: definição epidemiologia e classificação. *J. bras. nefrol* 2004; 26 (3, supl. 1): 1.
4. Opelz G, Döhler B. Effect of human leukocyte antigen compatibility on kidney graft survival: comparative analysis of two decades. *Transplantation* 2007; 84 (2): 137.
5. Machnicki G, Seriai L, Schnitzler MA. Economics of transplantation: a review of the literature. *Transplantation reviews* 2006; 20 (2): 61.
6. Alvares J, Cesar CC, Acurcio FeA, Andrade EI, Cherchiglia ML. Quality of life of patients in renal replacement therapy in Brazil: comparison of treatment modalities. *Qual Life Res* 2012; 21 (6): 983.
7. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 2000; 342 (9): 605.
8. Port FK, Dykstra DM, Merion RM, Wolfe RA. Trends and results for organ donation and transplantation in the United States, 2004. *Am J Transplant* 2005; 5 (4 Pt 2): 843.
9. Gómez MP, Pérez B, Manyalich M. International Registry in Organ Donation and Transplantation--2013. *Transplant Proc* 2014; 46 (4): 1044.
10. Medina-Pestana JO, Vaz ML, Park SI, Garcia VD, Abbud-Filho M, Campos HeH. Organ transplantation in Brazil in the year 2002. *Transplant Proc* 2004; 36 (4): 799.
11. BRASIL. Portaria no 221 de 01 de abril de 2002. Aprova a Diretrizes Clínicas e Protocolos Terapêuticos de Medicamentos Excepcionais e de Alto Custo no SUS. Transplantes Renais. . In: Saúde Md, ed. Diário Oficial da União, 2002.
12. BRASIL. Portaria nº 666, de 17 de julho de 2012. Aprova a Diretrizes Clínicas e Protocolos Terapêuticos de Medicamentos Excepcionais e de Alto Custo no SUS. Transplantes Renais. . In: Saúde Md, ed. Diário Oficial da União, 2012.
13. Garcia SC, Lopes LdS, Schott KL, Beck ST, Pomblum VJ. Cyclosporine A and tacrolimus: a review. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* 2004; 40 (6): 393.
14. Liu JY, You RX, Guo M, et al. Tacrolimus Versus Cyclosporine as Primary Immunosuppressant After Renal Transplantation: A Meta-Analysis and Economics Evaluation. *Am J Ther* 2014.
15. Azzi JR, Sayegh MH, Mallat SG. Calcineurin inhibitors: 40 years later, can't live without .. *J Immunol* 2013; 191 (12): 5785.
16. Coeli CM, Camargo Jr KRd. Avaliação de diferentes estratégias de blocagem no relacionamento probabilístico de registros. *Rev Bras Epidemiol* 2002; 5 (2): 185.

17. Cherchiglia ML, Guerra Júnior AA, Andrade EIG, et al. A construção da base de dados nacional em terapia renal substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: aplicação do método de linkage determinístico-probabilístico. *Revista Brasileira de Estudos de População* 2007; 24 (1): 163.
18. Guerra Junior AA, Acúrcio FeA, Andrade EI, et al. [Cyclosporine versus tacrolimus in kidney transplants in Brazil: a cost comparison]. *Cad Saude Publica* 2010; 26 (1): 163.
19. Acurcio FdA, Brandão CMR, Guerra Júnior AA, et al. Perfil demográfico e epidemiológico dos usuários de medicamentos de alto custo no Sistema Único de Saúde; Perfil demográfico y epidemiológico de los usuarios de medicamentos de costo elevado en el Sistema Único de Salud. *Rev. bras. estud. popul* 2009; 26 (2): 263.
20. Guerra AA, Cesar CC, Cherchiglia ML, et al. Cyclosporine versus tacrolimus in immunosuppressive maintenance regimens in renal transplants in Brazil: survival analysis from 2000 to 2004. *Ann Pharmacother* 2010; 44 (1): 192.
21. Tasaki M, Saito K, Nakagawa Y, et al. 20-year analysis of kidney transplantation: a single center in Japan. *Transplant Proc* 2014; 46 (2): 437.
22. Soyulu H, Oruc M, Demirkol OK, et al. Survival of renal transplant patients: data from a tertiary care center in Turkey. *Transplant Proc* 2015; 47 (2): 348.
23. Chen PD, Tsai MK, Lee CY, et al. Gender differences in renal transplant graft survival. *J Formos Med Assoc* 2013; 112 (12): 783.
24. Kostakis ID, Moris DN, Barlas A, et al. Impact of donor and recipient age difference on long-term allograft survival after living donor renal transplantation: analysis of 478 cases. *Clin Transplant* 2013; 27 (6): 838.
25. El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, et al. Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am J Transplant* 2009; 9 (3): 527.
26. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 1997; 63 (7): 977.
27. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant* 2004; 4 (3): 378.
28. Group KDIGOKTW. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 Suppl 3: S1.
29. Medina-Pestana JO, Galante NZ, Tedesco-Silva H, et al. Kidney transplantation in Brazil and its geographic disparity. *J Bras Nefrol* 2011; 33 (4): 472.
30. Harada KM, Mandia-Sampaio EL, de Sandes-Freitas TV, et al. Risk factors associated with graft loss and patient survival after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2009; 41 (9): 3667.
31. Zhou JY, Cheng J, Huang HF, Shen Y, Jiang Y, Chen JH. The effect of donor-recipient gender mismatch on short- and long-term graft survival in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant* 2013; 27 (5): 764.

32. Traynor C, Jenkinson A, Williams Y, et al. Twenty-year survivors of kidney transplantation. *Am J Transplant* 2012; 12 (12): 3289.
33. Sanfey H. Gender-specific issues in liver and kidney failure and transplantation: a review. *J Womens Health (Larchmt)* 2005; 14 (7): 617.
34. Machado EL, Cherchiglia ML, Acúrcio FeA. [Profile and clinical outcome of patients in waiting list for kidney transplantation, Belo Horizonte (MG, Brazil), 2000-2005]. *Cien Saude Colet* 2011; 16 (3): 1981.
35. Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int* 2002; 62 (1): 311.
36. Rodelo JR, Nieto-Ríos JF, Serna-Higueta LM, et al. Survival of renal transplantation patients older than 60 years: a single-center experience. *Transplant Proc* 2013; 45 (4): 1402.
37. Gill JS, Tonelli M, Johnson N, Kiberd B, Landsberg D, Pereira BJ. The impact of waiting time and comorbid conditions on the survival benefit of kidney transplantation. *Kidney Int* 2005; 68 (5): 2345.
38. Cosio FG, Hickson LJ, Griffin MD, Stegall MD, Kudva Y. Patient survival and cardiovascular risk after kidney transplantation: the challenge of diabetes. *Am J Transplant* 2008; 8 (3): 593.
39. Leichtman AB, Cohen D, Keith D, et al. Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1997-2006: the HRSA Breakthrough Collaboratives and the 58 DSA Challenge. *Am J Transplant* 2008; 8 (4 Pt 2): 946.
40. Bunnapradist S, Daswani A, Takemoto SK. Graft survival following living-donor renal transplantation: a comparison of tacrolimus and cyclosporine microemulsion with mycophenolate mofetil and steroids. *Transplantation* 2003; 76 (1): 10.
41. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ* 2005; 331 (7520): 810.
42. Opelz G, Döhler B, Study CT. Influence of immunosuppressive regimens on graft survival and secondary outcomes after kidney transplantation. *Transplantation* 2009; 87 (6): 795.
43. Kaplan B, Schold JD, Meier-Kriesche HU. Long-term graft survival with neoral and tacrolimus: a paired kidney analysis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (11): 2980.
44. Alghamdi S, Nabi Z, Skolnik E, Alkorbi L, Albaqumi M. Cyclosporine versus tacrolimus maintenance therapy in renal transplant. *Exp Clin Transplant* 2011; 9 (3): 170.
45. Guerra Júnior AA, Silva GD, Andrade EI, et al. Cyclosporine versus tacrolimus: cost-effectiveness analysis for renal transplantation in Brazil. *Rev Saude Publica* 2015; 49: 1.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No Brasil o SUS tem sido majoritariamente responsável pela realização e manutenção do transplante renal. Para isso, o sistema fornece, entre outros procedimentos, os medicamentos imunossupressores, assim como as diálises e hospitalizações necessárias. Houve uma alteração em relação ao projeto inicial. Expandimos a análise para nível nacional, entretanto, não foi possível incluir os dados de compatibilidade entre doador e receptor. Uma vez que, os dados obtidos após inúmeras buscas junto ao MG Transplante e Sistema Nacional de Transplantes não foram compatíveis para o pareamento dos registros.

Na coorte em estudo, a sobrevida do enxerto dos pacientes transplantados renais e acompanhados pelo SUS foi de 72%, ao longo dos dez anos de seguimento. Isso demonstra o relativo sucesso do programa nacional de transplante, uma vez que esse resultado foi comparável aos resultados obtidos em países desenvolvidos.

Pacientes que utilizaram esquemas contendo tacrolimo apresentaram pior sobrevida do enxerto em relação aos pacientes que utilizaram ciclosporina. Cabe ressaltar que a sobrevida é o desfecho final dos pacientes transplantados renais o que merece especial atenção. Uma vez que muitos estudos que comparam estes dois medicamentos apresentam como desfecho principal desfechos intermediários, como a taxa de rejeição aguda.

Durante o período de observação foi possível observar uma inversão no tipo de doador, de vivo para cadáver, refletindo as campanhas de doação de órgãos e incentivos da mídia para essa prática (MEDINA *et al*, 2011). Também foi possível observar que o número de pacientes que utilizou tacrolimo aumentou durante os dez anos do estudo, ao passo que o uso de ciclosporina diminuiu.

Isto pode estar relacionado ao fato de o tacrolimo ter sido considerado uma inovação tecnológica frente à ciclosporina, e também à noção de que esse medicamento é mais potente na redução da rejeição aguda. Revisão sistemática atualizada relatou menor risco de rejeição aguda com o uso de

tacrolimo, entretanto falhou em demonstrar diferença entre os grupos quanto à sobrevida do enxerto a partir de um ano após transplante e até cinco anos de acompanhamento (LIU *et al.*, 2014). Nesse sentido, os resultados encontrados indicam que a justificativa da preferência pelo uso de tacrolimo não encontra suporte na literatura e neste estudo.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de imunossupressão no transplante renal de 2002 recomendava a ciclosporina como primeira escolha, e o tacrolimo no caso de toxicidade. Os Protocolos de 2012 e de 2014 já não apresentam essa recomendação, pelo contrário, afirmam que há evidência de superioridade do tacrolimo e relatam que “estudo de coorte realizado no país”, de Guerra Júnior *et al.* (2010), “que comparou pacientes que utilizaram esquemas imunossupressores com ciclosporina ou tacrolimo, por 5 anos, demonstrou que a razão de chances de falha terapêutica (perda do enxerto ou morte) foi maior com tacrolimo”.

Segundo os Protocolos, o achado desse estudo, com 5.686 pacientes brasileiros, “necessita de confirmação com estudos randomizados”. Estudos de coorte representam importantes ferramentas para a determinação da efetividade de medicamentos, ou seja, sua performance no “mundo real”, fora do ambiente controlado dos ensaios clínicos e considerando, muitas vezes desfechos finalísticos. Nesse sentido, os resultados desses estudos têm grande importância para a saúde pública.

O resultado da coorte em análise, com 10 anos de acompanhamento e 13.489 pacientes, reafirma o achado de Guerra Júnior *et al.* (2010) e confronta a conduta delimitada pelo Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas atual ao mostrar sobrevida inferior com uso de tacrolimo.

Além do aspecto clínico, há de se pensar no gasto que a utilização desse medicamento em detrimento à ciclosporina, imprime aos cofres públicos. Estudo revelou que o custo mensal de tratamento com tacrolimo foi cerca de quatro vezes maior que o tratamento com ciclosporina (ALMEIDA *et al.*, 2011). Ainda, recente estudo nacional demonstrou que esquemas contendo ciclosporina foram mais custo-efetivos do que aqueles contendo tacrolimo, ou

seja, o tacrolimo é menos efetivo em termos de sobrevida e apresenta maior custo (GUERRA JR *et al.*, 2015). Assim, a disseminação do uso de tacrolimo, mostrada no presente estudo, revela-se ainda mais preocupante no impacto financeiro para o SUS.

Os resultados desse estudo objetivam contribuir com a prática clínica no sentido de orientar a escolha da terapia de manutenção imunossupressora, uma vez que os dados dos pacientes do SUS demonstraram grande preferência pelo uso de tacrolimo, e de forma contrastante, pior resultado de sobrevida com esse agente. Além disso, os resultados encontrados fornecem subsídios aos gestores para negociação de preços e reorganização do fornecimento dos medicamentos.

5 CONCLUSÕES

Esse estudo, de âmbito nacional, avaliou a sobrevida do enxerto em dez anos de mais de 13.000 pacientes transplantados renais e acompanhados no SUS. Dentre outros fatores, o uso de tacrolimo foi relacionado com a pior sobrevida do enxerto. A escolha da terapia medicamentosa é um dos poucos fatores que influenciam na sobrevida passíveis de atuação direta pelos profissionais da saúde. Por isso, os resultados desse estudo são importantes e devem ser difundidos objetivando melhores resultados para os pacientes transplantados renais e a sustentabilidade do SUS.

6 REFERÊNCIAS

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

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS - ABTO. Registro Brasileiro de Transplantes. Ano XVIII - nº4 - Janeiro / Dezembro 2012.

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

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

BASTOS, MARCUS GOMES AND KIRSZTAJN, GIANNA MASTROIANNI. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. **J. Bras. Nefrol.** [online]. 2011, vol.33, n.1, pp. 93-108. ISSN 0101-2800.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

BUSTAMANTE-TEIXEIRA, MARIA TERESA; FAERSTEIN, EDUARDO; LATORRE, MARIA DO ROSÁRIO. Técnicas de análise de sobrevida. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro , v. 18, n. 3, p. 579-594, jun. 2002 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2002000300008&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 21 abr. 2015. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2002000300008>.

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

CARRASCO, P.T. Manual de Urologia: Transplante Renal. Universidad Católica de Chile. Disponível em: <http://escuela.med.puc.cl/publ/manualUrologia/TransplanteRenal.html>

CARVALHO, M.S.; ANDREOZZI, V.L.; CODEÇO, C.T.; CAMPOS, D.P.; BARBOSA, M.T.S.; SHIMAKURA, S.E. Análise de Sobrevida: teoria e aplicações em saúde. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2011

GARCIA, SOLANGE CRISTINA; LUCIANA DOS SANTOS LOPES; KAREN LILIAN SCHOTT; SANDRA TREVISAN BECK1; VALDECI JUAREZ POMBLUM. Ciclosporina A e tacrolimus: uma revisão. **J Bras Patol Med Lab** • v. 40 • n. 6 • p. 393-401 • dezembro 2004

GARCIA, V. D. **Por uma política de transplantes no Brasil**. 1 ed. São Paulo, Office Editora, 2000.

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

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

GRASSMANN A, GIOBERGE S, MOELLER S, BROWN G. ESRD patients in 2004: global overview of patient numbers, treatment modalities and associated trends. **Nephrol Dial Transplant** 2005. Disponível em: <<http://ndt.oxfordjournals.org/content/20/12/2587.short>> Acesso em 2013.

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

GUERRA JUNIOR. A.A; ACURCIO F.A. ; ANDRADE. E.I.G *et al.* Ciclosporina versus tacrolimus no transplante renal no Brasil: uma comparação de custos. **Cad. Saúde Pública** vol.26 no.1 Rio de Janeiro Jan. 2011

GUERRA JÚNIOR AA, SILVA GD, ANDRADE EI, *et al.* Cyclosporine versus tacrolimus: cost-effectiveness analysis for renal transplantation in Brazil. *Rev Saude Publica* 2015; 49: 1.

HARADA KM, MANDIA-SAMPAIO EL, DE SANDES-FREITAS TV, FELIPE CR, PARK SI, PINHEIRO-MACHADO PG *et al.* Risk factors associated with graft loss and patient survival after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2009;41:3667-3670.

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

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

IANHEZ, L.E.; FONSECA, J.A.; PAULA, F.J.; NETO, E.D.; SALDANHA, L.B.; SABBAGA, E. Hepatopatia como causa de óbito pós-transplante renal. **J Bras Nefrol.**1997;19(2):138-142.

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

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

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

MACHADO EL, CHERCHIGLIA ML, ACÚRCIO FEA Perfil e desfecho clínico de pacientes em lista de espera por transplante renal, Belo Horizonte (MG, Brasil), 2000-2005. **Cien Saude Colet** 2011; 16 (3): 1981.

MANFRO et al. Transplante Renal. **Revista AMRIGS**, Porto Alegre, 47 (1): 14-19, 2003.

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

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

MILLER BW, BRENNAN DC. Maintenance immunosuppressive therapy in renal transplantation in adults. **Uptodate**. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/maintenance-immunosuppressive-therapy-in-renaltransplantation-in-adults>. Acesso em: 15 abril.2013.

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

MINAS GERAIS. Fundação Hospitalar de Minas Gerais. MG transplantes. 2015. Acesso em fevereiro de 2015.

OJO, A.O.; HANSON, J.A.; WOLFE, R.A. et al. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. **Kidney Int**. 2000; 57:307-313.

PORT FK, DYLSTRA DM, MERION RM, WOLFE RA. Trends and results for organ donation and transplantation in the United States, 2004. **Am J Transp**. 2005;5 843 – 849.

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

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

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

SALOMÃO, Abrahão. Atualização em Transplante Renal. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**.2000. Disponível em: <http://www.jbn.org.br/busca_exibe.asp?tipo=2&buscaAvancada=2000>. Acesso em 05 de janeiro de 2013

SESSO RC, LOPES AA, THOMÉ FS, LUGON JR, SANTOS DR. Brazilian Chronic Dialysis Survey 2013 - Trend analysis between 2011 and 2013. **J. Bras. Nefrol**. 2014;36(4):476-481

SESSO, RICARDO DE CASTRO CINTRA ET AL . Diálise Crônica no Brasil - Relatório do Censo Brasileiro de Diálise, 2011. **J. Bras. Nefrol.**, São Paulo , v. 34, n. 3, set. 2012 .

OLIVEIRA, Maria Inês Gomes de; SANTOS, Alcione Miranda dos; SALGADO FILHO, Natalino. Análise da sobrevida e fatores associados à mortalidade em receptores de transplante renal em Hospital Universitário no Maranhão. **J. Bras. Nefrol.**, São Paulo , v. 34, n. 3, p. 216-225, Sept. 2012

SESSO, RICARDO. Epidemiologia da Doença Renal Crônica no Brasil e sua prevenção. 2006. Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo. Disponível em <http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/cronicas/irc_prof.htm> acesso em 12/04/2013

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. Censo 2013. Disponível em: <<http://www.sbn.org.br/censos>> acesso em 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. Guidelines on renal transplantation. 2002. Diretrizes em Transplante Renal. Disponível em: <<http://www.nefrologiaonline.com.br/Diretrizes/tx.asp>>. Acesso em 2012.

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

ADENDO 1 – Projeto de Pesquisa

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE FARMÁCIA

ROSÂNGELA MARIA GOMES

ANÁLISE DE SOBREVIDA DE INDIVÍDUOS TRANSPLANTADOS
RENAIS, EM ESQUEMA DE MANUTENÇÃO IMUNOSSUPRESSORA
EM MINAS GERAIS, BRASIL: 2000 a 2010

**Belo Horizonte – MG
2013**

ROSÂNGELA MARIA GOMES

**ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA DE INDIVÍDUOS TRANSPLANTADOS RENAIIS, EM
ESQUEMA DE MANUTENÇÃO IMUNOSSUPRESSORA EM MINAS GERAIS,
BRASIL: 2000 a 2010**

Projeto de Pesquisa para ser apresentado na Banca de Qualificação do Mestrado do Programa de Pós Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

Área de Concentração: Farmacoeconomia

Orientador: Prof. Dr. Augusto Afonso Guerra Júnior

Belo Horizonte – MG
2013

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1- Diagnóstico de base dos pacientes em diálise.....	70
Gráfico 2- Total estimado de pacientes em tratamento dialítico por ano.....	71
Gráfico 3- Pacientes ativos na lista de espera e número de transplantes renais em Minas Gerais.....	72
Figura 1- Classificação quanto ao tipo de HLA.....	75
Quadro 1- Gastos anuais do Ministério da Saúde com medicamentos do Componente Especializado	83

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	70
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	73
2.1 Doença renal.....	73
2.2 Epidemiologia.....	73
2.3 Diagnóstico.....	76
2.4 Terapia Renal Substitutiva.....	76
2.4.1 Hemodiálise.....	76
2.4.2 Diálise Peritoneal.....	77
2.4.3 Transplante Renal.....	77
2.6 Avaliação Imunológica.....	77
2.6.1 Histocompatibilidade HLA.....	78
2.6.2 Prova cruzada – Crossmatch.....	76
2.6.3 PRA - Reatividade de anticorpos contra painel de antígenos HLA.....	79
2.5 Imunossupressão no Transplant.....	79
3 CENTRAL ESTADUAL DE TRANSPLANTE DO ESTADO DE MINAS GERAIS.....	80
3.1 Entrada e manutenção do paciente na lista de espera para o transplante renal.....	82
3.2 Captação do enxerto.....	82
3.3 Critérios de alocação do enxerto e seleção do receptor.....	83
4 ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA NO SUS.....	85
4.1 Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.....	86
4.1.1 Medicamentos para Transplante.....	86
4.1.2 Gastos com o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.....	87
5 JUSTIFICATIVA.....	88
6 OBJETIVOS.....	89
6.1 Geral.....	89
6.2 Específicos.....	85
7 PROPOSTA METODOLÓGICA.....	90
7.1 População.....	90
7.2 Desenho e período do Estudo.....	90
7.3 Fonte de Dados.....	90
7.4 Análise estatística.....	91

8 LIMITAÇÕES.....	93
9 ASPECTOS ÉTICOS.....	93
10 CRONOGRAMA.....	94
10.1 Disciplinas cursadas.....	95
10.2 Disciplinas em curso.....	95
11 VIABILIDADE.....	95
REFERÊNCIAS.....	96

1 INTRODUÇÃO

O processo de transição demográfica é marcado pelo envelhecimento rápido da população, o que contribui para o crescimento das doenças crônicas degenerativas. Dentre elas destaca-se a doença renal crônica devido aos seus efeitos na qualidade de vida e seu alto impacto econômico no sistema de saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004).

No Brasil, assim como em todo o mundo, a prevalência de pacientes mantidos em programa crônico de diálise vem crescendo, afetando diretamente os gastos em saúde. Nesse cenário, a quantidade de pacientes em diálise no Brasil cresceu de 43.000 em 2000 para cerca de 92.000 pacientes em 2011 refletindo o aumento da incidência da doença renal crônica (DRC). Os pacientes em estágio final da doença, também denominado doença renal crônica terminal (DRCT), somente sobrevivem com a utilização de métodos de filtragem artificial do sangue: as diálises. E, em 2007 o Sistema Único de Saúde (SUS) gastou cerca de 2 bilhões de reais em terapias renais substitutivas (TRS) incluindo transplantes (SBN, 2007; SBN, 2012).

A DRC pode ser definida como uma lesão decorrente de múltiplas etiologias, que levam à perda progressiva da função renal, devido ao desgaste dos néfrons, tanto na função quanto em números. Vários fatores podem contribuir para o surgimento desta doença, entretanto, estudos têm demonstrado que a hipertensão arterial e o diabetes mellitus, são as principais causas da DRC (HARRISON, 2002; SBN, 2004).

No estágio final da doença, o tratamento de substituição da função renal apresenta-se como opções a hemodiálise, diálise peritoneal e o transplante renal. A escolha dentre as terapias disponíveis levam em consideração fatores como idade do paciente, presença de co-morbidades, a possibilidade e disponibilidade de realização do procedimento, bem como a opção do paciente (HARRISON, 2002; SBN, 2004).

O transplante renal é reconhecido como a abordagem preferencial para o tratamento da DRCT, tanto pela perspectiva clínica quanto econômica, e o fator

que contribuiu significativamente para que o transplante fosse considerado a melhor opção, foi o progresso tecnológico na terapia de imunossupressão sendo o principal objetivo desta prolongar a sobrevida do enxerto, prevenindo rejeição aguda e crônica do órgão transplantado (GUERRA Jr *et al.* 2010; SANTOS *et al.* 2011).

Além disso, estima-se que haja atualmente no Brasil, um grande contingente de pacientes sensibilizados com anticorpos anti-HLA (Antígenos Leucocitários Humanos) e cerca de 30% dos pacientes que aguardam na fila de transplantes são sensibilizados. Esses pacientes permanecem mais tempo em diálise em virtude das dificuldades de se encontrar um órgão compatível (MILLER e BRENNAN, 2002; BRASIL, 2012).

No Brasil, os primeiros medicamentos utilizados no transplante renal, em 1960, foram os glicocorticoides associados à Azatioprina, que permaneceram como principais drogas imunossupressoras até o começo dos anos 80. A ciclosporina foi introduzida no mercado no final da década de 1970 e representou um ganho na sobrevida do enxerto renal. O tacrolimo surgiu no início da década de 90, como opção terapêutica à ciclosporina. De forma semelhante, esses medicamentos podem ocasionar nefrotoxicidade. Entretanto, o tacrolimo provoca maior incidência de diabetes mellito pós-transplante que a ciclosporina, porém menos episódios de hiperlipidemia e hipertensão. Na última década, outras drogas têm sido disponibilizadas como o sirolimo e o everolimo (SALOMÃO, 2000; GENTIL, 2009, SATURNINO *et al.* 2011).

De acordo com as Diretrizes Terapêuticas e Protocolos Clínicos aprovados pelo Ministério da Saúde em 2002, e atualizado em 2012, para a manutenção imunossupressora após os transplantes renais é recomendado o uso de esquemas terapêuticos nos quais os principais medicamentos são ciclosporina ou tacrolimo associados a azatioprina e corticosteroides. Devido à variedade dos possíveis esquemas imunossupressores, as recomendações se tornam complexas uma vez que as escolhas entre os diferentes regimes implicam na determinação de um equilíbrio entre os benefícios e os danos (SALOMÃO, 2000).

Embora haja um crescente impacto econômico causado pela distribuição desses medicamentos pelo SUS, os resultados do seu uso, no que diz respeito à sobrevida do enxerto e do paciente, ainda não são totalmente conhecidos. Assim, o presente trabalho busca realizar análise de sobrevida dos pacientes transplantados renais em esquemas de manutenção imunossupressora ciclosporina ou tacrolimo no período 2000 a 2010 no Estado de Minas Gerais, Brasil.

2 REVISÃO DE LITERATURA

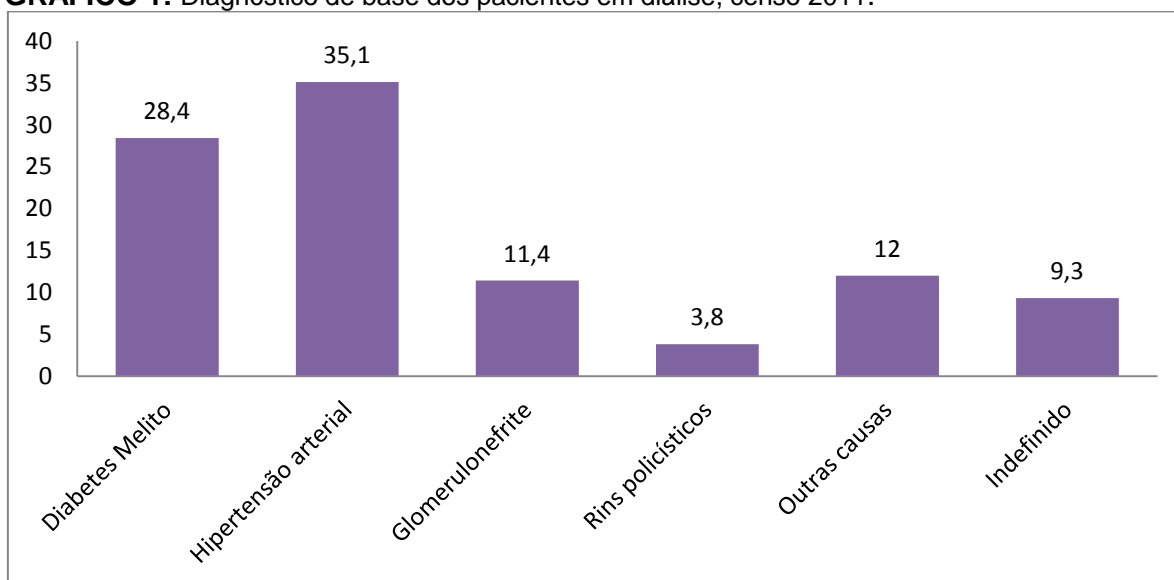
2.1 Doença renal

A doença renal é uma doença de elevada morbidade e mortalidade. Em sua fase mais avançada, é chamada de insuficiência renal crônica terminal, ou estágio final de doença renal, quando há perda progressiva e irreversível da função renal (SBN, 2007).

A insuficiência renal pode ser aguda, quando os rins param de funcionar de maneira rápida, mas por um período determinado, ou crônica, na presença de lesão ou de nível reduzido da função dos rins durante três meses ou mais (HARRISSON, 2002).

No Brasil, as principais doenças de base da DRCT são a hipertensão e o diabetes seguidos da glomerulonefrite (gráfico 1). A disfunção renal pode ser insidiosa nos estágios iniciais até que haja uma perda de aproximadamente 50% de sua função. Estima-se que 70% dos indivíduos acometidos desconheçam o diagnóstico (SBN, 2012; SBN, 2007; SESSO 2009).

GRÁFICO 1: Diagnóstico de base dos pacientes em diálise, censo 2011.



Fonte: Sociedade Brasileira de Nefrologia, 2012

2.2 Epidemiologia

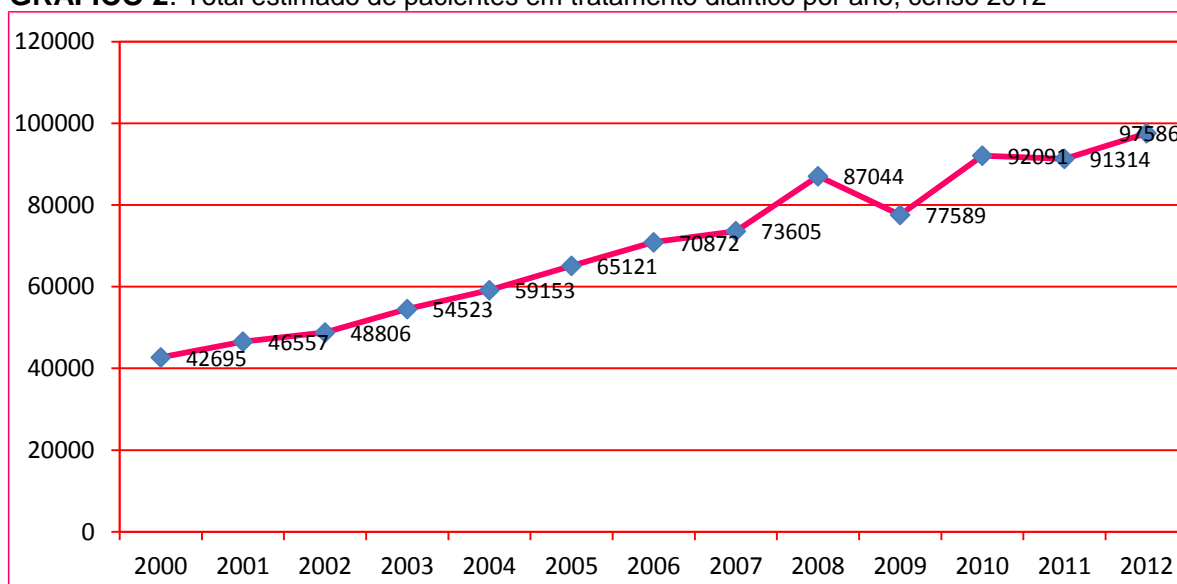
No Brasil e em todo o mundo, a incidência e a prevalência de indivíduos com doenças renais são muito elevadas e têm aumentado progressivamente a cada

ano a uma taxa de, aproximadamente, 7% ao ano. Essa taxa excede a taxa de crescimento da população (SALGADO FILHO, 2006; GRASSMANN *et al* 2004).

Essa epidemia global pode ser explicada, em grande parte, pelo aumento da expectativa de vida da população e pelo expressivo crescimento do número de casos de hipertensão e diabetes (SALGADO FILHO, 2006).

No Brasil em 2012 estima-se que existiam 97.576 pacientes em diálise. Com crescimento de aproximadamente 130% no número de pacientes em diálise nos últimos 12 anos (gráfico 2) (SBN, 2012).

GRÁFICO 2: Total estimado de pacientes em tratamento dialítico por ano, censo 2012



Fonte: Sociedade Brasileira de Nefrologia, 2013.

O SUS é o responsável pelo financiamento de cerca de 85,0% de todos os tratamentos dialíticos realizados no país e quase a totalidade dos transplantes renais, além de garantir o acesso a medicamentos de alto custo. A incidência e prevalência de DRC elevadas implicam na manutenção de grande número de pacientes em TRS, o que por sua vez implica em elevados custos para o sistema de saúde (SBN, 2012).

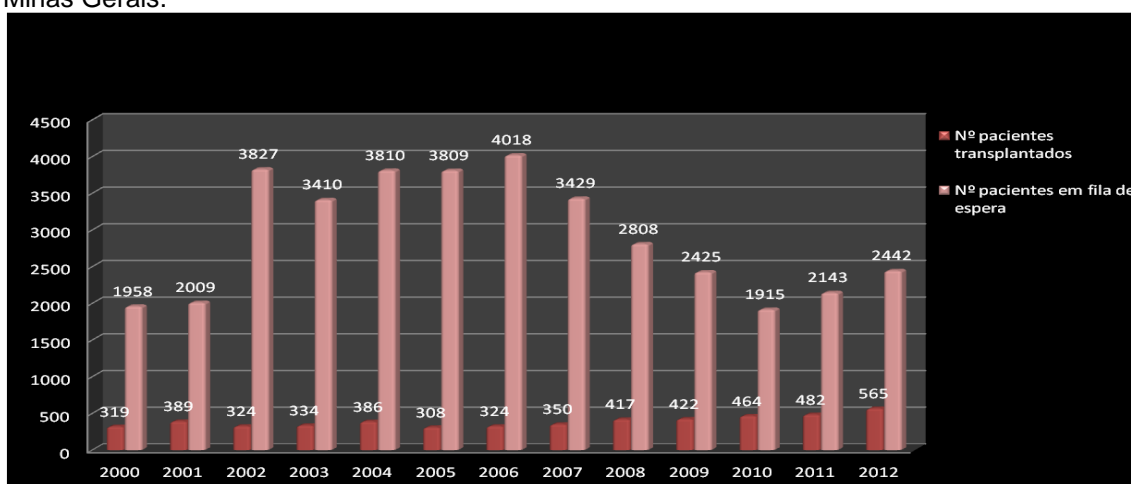
De acordo com os dados da Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos, a estimativa de pacientes na lista de espera para transplante renal em dezembro de 2012 era cerca de 20 mil pacientes. E foram realizados 5.385 transplantes renais nesse ano. Apesar da relevância do SUS no contexto

internacional, em número de transplantes realizados, tais procedimentos ainda não são suficientes diante do número de pacientes com DRCT que entram em TRS anualmente (ABTO, 2012).

No Estado de Minas Gerais, observam-se grandes variações em relação ao número de pacientes na fila de espera e no número de transplantes renais realizados (gráfico 3). Isso pode ser explicado, em grande parte, pelo número reduzido de equipes transplantadoras e pela falta de uma política de transplantes (MINAS GERAIS, 2012).

No ano de 2007 foi iniciada a reestruturação do MG Transplantes. Com a reestruturação, foi implantada uma política de incentivo financeiro do estado e municípios aos hospitais a fim de aumentar o número de equipes; acompanhamento de famílias antes, durante e após o processo de doação a fim de aumentar o número de doadores; investimento em educação continuada e capacitação. Nesse contexto, em dezembro de 2012 cerca de 2.500 pacientes estavam na lista de espera para o transplante renal e foram realizados 565 transplantes neste mesmo ano no Estado. Esses dados demonstram que apesar dos crescentes avanços e esforços na área, o número de transplantes realizados em relação ao número de pacientes que aguardam na fila de espera ainda é pequeno (ABTO, 2012; MINAS GERAIS, 2013).

GRÁFICO 3: Pacientes ativos na lista de espera e número de transplantes renais realizado em Minas Gerais.



Fonte: Minas Gerais, 2012.

2.3 Diagnóstico

O diagnóstico precoce, bem como o tratamento adequado da doença renal pode diminuir ou mesmo evitar o curso natural da doença trazendo benefícios para a saúde dos pacientes e evitando gastos associados à DRC para o SUS (GUERRA Jr *et al.* 2011).

Os parâmetros utilizados para o diagnóstico da doença renal são baseados na identificação dos grupos de risco, presença de alterações nos exames laboratoriais, tais como: microalbuminúria, proteinúria (maior que 150 mg/dia), hematúria e na redução do ritmo de filtração glomerular, (menor que 60 ml/min), avaliado pelo teste laboratorial do clearance da creatinina sérica (SBN, 2007; SESSO 2009).

No estágio mais avançado, os rins não conseguem manter seu equilíbrio eletrolítico, sendo necessário o tratamento com uma das terapias renais substitutivas: hemodiálise, diálise peritoneal ou transplante renal para a sobrevivência do indivíduo (SBN, 2007; SESSO 2009).

A escolha entre as opções terapêuticas deve levar em consideração diversos fatores, incluindo a idade do paciente, a presença de co-morbidades, a possibilidade de realização do transplante e a opção do paciente, sendo que o transplante renal é considerado pela literatura a TRS mais custo efetiva (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004, BRASIL, 2012).

2.4 Terapia Renal Substitutiva

As atuais modalidades de tratamento da DRC têm por objetivos a prevenção, o acompanhamento e a intervenção nas complicações e co-morbidades (JUST *et al.*, 2008).

2.4.1 Hemodiálise

A hemodiálise consiste em um sistema de circulação extracorpórea que tem como objetivo depurar o sangue do paciente, através de uma membrana semipermeável, removendo substâncias indesejáveis do sangue. A hemodiálise é realizada em clínicas especializadas, no mínimo três vezes por

semana e tem uma duração de aproximadamente 3 a 4 horas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011; SBN, 2004).

2.4.2 Diálise Peritoneal

A diálise peritoneal é um processo dialítico em que é usado o peritônio como membrana semipermeável. É o procedimento de escolha quando o paciente não tolera o procedimento de hemodiálise ou não possui acesso venoso adequado. Esta diálise pode ser feita em casa, após o treinamento do paciente e de seus familiares (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011; SBN, 2004).

2.4.3 Transplante Renal

O Transplante renal está associado a não dependência das longas sessões de diálise, promovendo melhor qualidade de vida e melhor expectativa de vida em comparação com pacientes submetidos às diálises. É reconhecido na literatura como a TRS mais custo efetiva, tanto pela perspectiva clínica quanto pela econômica pois, na maioria dos casos, permite a reiteração do paciente com seu estilo de vida (ÁLVARES *et al.* 2011; GUERRA Jr *et al.* 2011; SBN, 2006).

✓ Perda do transplante

A perda do transplante pode acontecer por várias razões, incluindo falhas de técnicas cirúrgicas, morte do receptor com enxerto funcional, recorrência da doença de base no enxerto, rejeições agudas e rejeição crônica. A Rejeição Aguda é mais frequente durante as semanas iniciais pós-transplante, mas pode acontecer em qualquer período se a imunossupressão se tornar inadequada ou insuficiente. A rejeição crônica é uma das principais causas da perda do enxerto após o primeiro ano pós transplante. Numerosos fatores imunológicos e não imunológicos estão associados com a rejeição crônica e entre eles a nefrotoxicidade dos imunossupressores (BRASIL, 2012).

2.6 Avaliação Imunológica

As compatibilidades dos sistemas grupo sanguíneo (ABO) e HLA, as provas cruzadas negativas e os antígenos aceitáveis detectados pelo PRA (Reatividade de anticorpos contra painel) são parâmetros essenciais ao

transplante renal a fim de manter a função e aumentar a sobrevida do órgão transplantado (NASCIMENTO, 2012).

2.6.1 Histocompatibilidade HLA (antígenos leucocitários humanos)

As moléculas de HLA são glicoproteínas de membrana pertencentes à família das imunoglobulinas. São classificadas em duas classes, na classe I (HLA “A” e “B”) localizam-se na superfície de células nucleadas. E na classe II (HLA DR) estão presentes em células apresentadoras de antígenos, como células dendríticas, macrófagos, linfócitos B e T ativados e células endoteliais ativadas por interferon gama (NORONHA, 2007; MINAS GERAIS, 2012)

Em cada um desses grupos existem muitas proteínas diferentes, por exemplo, (59 HLA-A, 118 HLA-B e 124 HLA-DR). Cada um desses HLA tem uma designação numérica (HLA-A1, HLA-A2, HLA-B21, HLA-DR5) etc. (NORONHA, 2007).

A seleção de doadores para transplante renal se baseia na compatibilidade HLA. O grau de histocompatibilidade entre duas pessoas é medido pelo número de proteínas HLA que elas possuem em comum (figura 1). Os antígenos HLA estão na maioria das vezes envolvidos na rejeição dos transplantes (MINAS GERAIS, 2012).

De acordo com a literatura a sobrevida do enxerto é superior quando o doador é HLA-idêntico em comparação a qualquer outro tipo de doador. (NORONHA, 2007; NASCIMENTO, 2012).

FIGURA 1: Classificação quanto ao tipo de HLA

Classificação HLA	
HLA idênticos	Só irmãos
HLA haplo-idênticos	Pais e 50% dos irmãos
HLA diferentes	25% dos irmãos e outros

Fonte: Noronha, 2007

2.6.2 Prova cruzada - Cross match

A prova cruzada é um exame laboratorial, realizado no período pré-transplante, que determina se o receptor tem anticorpos pré-formados no sangue contra células do possível doador. A prova cruzada positiva representa uma possível contraindicação ao transplante, pois indica que o receptor possui anticorpos pré-formados contra antígenos HLA do doador e consequentemente o órgão transplantado pode ser rejeitado (NORONHA, 2007; MINAS GERAIS, 2012).

2.6.3 PRA - Reatividade de anticorpos contra painel de antígenos HLA

O PRA é um exame obrigatório realizado no soro de todos os receptores de transplante com órgãos sólidos, principalmente no transplante renal. Ele indica o grau de sensibilização e a especificidade HLA do receptor de transplante de órgãos em relação à população de possíveis doadores cujos resultados são fundamentais na conduta clínica para evitar as rejeições hiperaguda e aguda do enxerto. Realiza-se análise dos soros de receptores de uma lista de espera de transplante ante um painel de células de diferentes especificidades HLA (variedades polimórficas de HLA). Níveis de PRA elevado representam um importante fator de risco para a sobrevida do transplante a curto e longo prazo (NORONHA, 2007; NASCIMENTO, 2012).

2.5 Imunossupressão no Transplante

A imunossupressão é a supressão artificial da atividade imunológica, bloqueia as diversas fases da ativação celular que culmina na rejeição do órgão transplantado pelo organismo (NORONHA, 2007).

A imunossupressão no transplante tem como objetivo evitar a rejeição do órgão ou tecido transplantado, com aumento da sobrevida do enxerto e do paciente. A expressão terapia de indução ou inicial refere-se ao tratamento imunossupressor utilizado no período transoperatório (até uma semana). Já a terapia de manutenção refere-se ao esquema imunossupressor utilizado posterior a este período (BRASIL, 2012; NORONHA, 2007).

O avanço tecnológico no que diz respeito à terapia de imunossupressão para a prevenção de rejeições agudas e/ou crônicas do enxerto foi um fator decisivo

para que o transplante renal fosse considerado a melhor opção para o portador de DRCT (COELHO, 1996; SBN, 2002).

Os primeiros medicamentos utilizados no transplante renal no Brasil, em 1960, foram os corticosteróides e a Azatioprina. A Ciclosporina foi lançada no final da década de 1970 representando uma revolução na terapia. Após esses três pioneiros, ainda surgiram o Tacrolimo e o Micofenolato Mofetil em 1990 e o Sirolimo e o Everolimo 1999 (SALOMÃO, 2000).

O principal objetivo do desenvolvimento desses medicamentos foi, e ainda é, aumentar a sobrevida do enxerto reduzindo ao máximo os efeitos colaterais, uma vez que, tais efeitos podem comprometer a adesão ao tratamento, a qualidade de vida dos pacientes e o sucesso do transplante (SALOMÃO, 2000; GENTIL, 2009; SATURNINO *et al.* 2012) .

Devido à variedade dos possíveis esquemas imunossupressores, as recomendações se tornam complexas uma vez que as escolhas entre os diferentes regimes implicam em determinação de um equilíbrio entre os benefícios e os danos. (SALOMÃO, 2000).

Os Regimes de manutenção imunossupressores convencionais consistem de uma combinação de agentes imunossupressores que diferem pelo mecanismo de ação. Essa estratégia minimiza a morbidade e mortalidade associadas a cada classe de agente, maximizando a eficácia global (MILLER e BRENNAN, 2002)

No Brasil, os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas aprovados pelo Ministério da Saúde recomendam para a terapia de imunossupressão pós-transplante a combinação de três classes terapêuticas: um corticosteroide, um inibidor de calcineurina, (ciclosporina ou tacrolimo), e um agente antiproliferativo, (azatioprina). Alternativamente, o protocolo permite a substituição da Azatioprina por micofenolato de mofetila. Além disso, o sirolimo ou everolimo podem substituir tanto os inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimo), como os agentes antiproliferativos. Porém a ciclosporina e o tacrolimo são os principais imunossupressores recomendados pelo protocolo.

Tais esquemas de imunossupressão podem variar de centro de transplante e área geográfica (BRASIL, 2012; MILLER e BRENNAN, 2002).

De acordo com Salomão (2000) a introdução da ciclosporina na terapêutica imunossupressora aumentou a sobrevida de enxertos cadavéricos em 10% durante o primeiro ano pós-transplante. Entretanto, apresenta efeitos de nefrotoxicidade de hipertensão e dislipidemia. Já o Tacrolimo surgiu como opção terapêutica à ciclosporina, contudo, apesar de ser apontado como mais potente, possui nefrotoxicidade semelhante à ciclosporina e tem apresentado maior incidência de diabetes (SALOMÃO, 2000).

3 CENTRAL ESTADUAL DE TRANSPLANTE DO ESTADO DE MINAS GERAIS– MG TRANSPLANTES

O Complexo do MG Transplantes é composto por centros de notificação, captação e distribuição de órgãos no Estado de Minas Gerais. É responsável por coordenar a política de transplantes de órgãos e tecidos no Estado, regulando o processo de notificação, doação, distribuição e logística, avaliando resultados e capacitando hospitais e profissionais afins na atividade de transplantes (MINAS GERAIS, 2013).

3.1 Entrada e manutenção do paciente na lista de espera para o transplante renal

Após avaliação clínico-laboratorial, a equipe responsável pelo paciente que deseja e apresenta indicação para entrar na fila do transplante, preenche um cadastro de receptor de rim e encaminha a Central Estadual de Transplante (Machado, 2007).

Segundo os Critérios de Distribuição do SNT, a lista de receptores de rim será rodada considerando o cadastro das Unidades da Federação pertencentes a região geográfica onde está o doador. Os critérios de pontuação incluem HLA por Moss match, estado, Sistema ABO, PRA, Urgência, Faixa etária, e o tempo de espera na lista. Já os critérios de exclusão previstos são: os receptores que não estejam com Status “Ativo”, com ABO incompatível; e os receptores com data do soro maior que 91 dias.

Após o processo de inscrição do paciente, a próxima fase é a espera por um órgão. A baixa oferta de órgãos é uma das justificativas para as baixas taxas de transplante. Apesar da existência de algumas campanhas publicitárias nesse sentido, estas foram avaliadas como isoladas e ocasionais, atingindo um público restrito, não cumprindo sua função de informação e sensibilização da sociedade para a importância da doação (MACHADO EL. et al. 2011).

3.2 Captação do enxerto

A captação do enxerto para a realização do transplante ocorre por meio de um sistema regionalizado com uma única lista nacional de espera, no Sistema

Nacional de Transplante, e possui centrais estaduais de distribuição de órgãos em todo o país (MINAS GERAIS, 2012).

3.3 Critérios de alocação do enxerto e seleção do receptor

Para realização de todo transplante é necessário a compatibilidade do tipo sanguíneo do paciente com o doador. Soma-se a isto alguns critérios, tais como a pontuação por residir na mesma região do doador, que favorecem a alocação de órgãos para o mesmo estado. E, para cada órgão existem critérios específicos que determina qual paciente vai ser transplantado primeiro (MINAS GERAIS, 2012)

No transplante renal além dos critérios acima é necessário a compatibilidade do HLA, ou compatibilidade imunológica. Os dados HLA são armazenadas em um banco, possibilitando que os órgãos captados sejam distribuídos para aqueles pacientes com menor possibilidade de rejeição do rim recebido (MINAS GERAIS, 2012; NASCIMENTO, 2012).

A seleção do receptor segue esses critérios, além de incluir a compatibilidade: anatômica (tamanho e idade entre receptor e doador), estado de saúde do receptor e o tempo de permanência em lista de espera.

Todos os critérios recebem uma pontuação, mas alguns são mais valorizados que outros devido sua importância na sobrevivência do enxerto. No transplante renal o HLA é o critério mais valorizado. Os pacientes que apresentarem maiores pontuações no momento da seleção do receptor serão os que ficarão mais bem posicionados na fila de espera (MINAS GERAIS, 2012; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

A presença de um receptor com compatibilidade HLA de cem por cento determina a distribuição do órgão captado para o determinado paciente em qualquer parte do território nacional. As situações caracterizadas por urgências clínicas também determinam priorização dos pacientes na lista de espera independente do Estado da federação em que se encontram devido ao alto risco de morte (MINAS GERAIS, 2012; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

Todo esse processo é informatizado e realizado por meio do Sistema Nacional de Transplantes. Isso possibilita que receptores inscritos há menos tempo sejam contemplados antes de receptores com tempo de espera mais longo (MINAS GERAIS, 2012; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

4 ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA NO SUS

Com a promulgação da Constituição Federal de 1988, o direito a saúde passa a ser garantido a todos os brasileiros, e a partir da lei 8080/90 esse direito passa a incluir a assistência terapêutica e farmacêutica integral (BRASIL, 1988; BRASIL, 1990).

Desde então, a assistência farmacêutica, passou a integrar a Política Nacional de Saúde influenciando na elaboração de políticas importantes no país, entre as quais se destaca a Política Nacional de Medicamentos de 1998, e em decorrência dessa foram estabelecidos, em 2002, os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas para uso dos medicamentos do componente especializado (antigo medicamentos excepcionais e de alto custo) no SUS (BRASIL, 1998; BRASIL, 2002).

Com consequências diretas sobre o referido programa, em 2004, é aprovada Política Nacional de Atenção ao Portador de Doença Renal, onde se direcionam ações específicas em favor do transplante, dentre as terapias de substituição renal (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004).

Diante destes princípios constitucionais estabelecidos, o governo tem avançado em suas políticas com o propósito de garantir o acesso à saúde e acompanhar a transição demográfica pelo qual o Brasil vem passando. O quadro de envelhecimento natural da população tem contribuído para o crescimento das doenças crônico-degenerativas e, conseqüentemente, aumentado a demanda por serviços de saúde, gerando um maior consumo de medicamentos e um maior custo social (SILVA, 2000; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004; SATURNINO *et al.* 2012).

O financiamento das ações de saúde é organizado em blocos específicos conforme seus objetivos e características de acordo com a Portaria GM/MS nº 204, de 29 de janeiro de 2007. A Assistência Farmacêutica constitui um destes blocos e se divide em três Componentes: Componente Básico da Assistência Farmacêutica; Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica e Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (BRASIL, 2007).

O Componente Básico da Assistência Farmacêutica destina-se à aquisição de medicamentos e insumos da assistência farmacêutica no âmbito da atenção primária em saúde e também relacionados a agravos e programas de saúde específicos, em especial no nível ambulatorial (BRASIL, 2010).

O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica destina-se ao financiamento de ações de assistência farmacêutica, que atingem ou põem em risco as coletividades. Entre os programas atendidos estão os de controle de endemias, tais como a tuberculose, hanseníase, malária, leishmaniose, doença de Chagas e outras doenças endêmicas de abrangência nacional ou regional; medicamentos anti-retrovirais do Programa DST/Aids; sangue e hemoderivados; e imunobiológicos (BRASIL, 2010).

O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica que correspondem ao grupo de medicamentos utilizados no tratamento de doenças específicas que abrangem um número limitado de usuários, os quais, geralmente, utilizam tais medicamentos por períodos prolongados. Entre os usuários desses medicamentos estão os transplantados, portadores de insuficiência renal crônica, esclerose múltipla, hepatite viral crônica B e C, artrite reumatoide, entre outros (ACURCIO *et al.* 2009;BRASIL, 2009).

4.1 Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica foi aprovado e regulamentado pela portaria nº 2981 de 26/11/2009. A construção desse Componente teve como objetivo, a reorganização do serviço por meio de linhas de cuidado das doenças como forma de garantir o acesso de forma integral. Assim, os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas passou a contemplar todas as fases evolutivas das doenças (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

4.1.1 Medicamentos para Transplante

Os medicamentos utilizados para prevenção a rejeição de órgãos pós-transplante fazem parte do componente especializado, e o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica para transplante renal correspondente foi aprovado em 2002 e atualizado em 2012 com a disponibilidade dos medicamentos inibidores

da calcineurina (ciclosporina e tacrolimo), dos antiproliferativos (Azatioprina e Micofenolato) do Sirolimo e Everolimo.

4.1.2 Gastos com o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

Os gastos com os medicamentos do componente especializado apresentam situação crítica que pode configurar crescente ineficiência na alocação dos recursos públicos de saúde. O Ministério da Saúde, no período de 2000 a 2007, aumentou em aproximadamente 106% seus gastos com medicamentos do Componente Especializado (quadro 1) (BRASIL, 2007; CARIAS *et al.* 2011).

QUADRO 1: Gastos anuais do Ministério da Saúde com medicamentos do Programa de Medicamentos de Dispensação em Caráter Excepcional. Brasil, 2000-2007.

Ano	Gasto anual (em reais)
2000	684.975.404,43
2001	777.617.274,95
2002	651.842.605,65
2003	797.490.209,67
2004	1.084.660.016,68
2005	1.343.253.116,61
2006	1.406.436.999,30
2007	1.410.181.600,74

Fonte: CARIAS *et al.* 2011.

De acordo com o Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil (DATASUS), o gasto total do Componente Especializado no ano de 2010 foi de R\$ 1.609.763.746,86. E segundo estudo de Carias *et al.* (2011), a aquisição dos medicamentos para prevenção a rejeição de órgãos pós-transplante ocupou o primeiro lugar nos gastos em 2007, e representou 17,1 % do gasto anual, o que demonstra o grande volume dos gastos com os referidos medicamentos.

Entre os principais medicamentos recomendados pelos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas, existe diferença no seu custo, visto que a terapêutica de manutenção tacrolimo possui um valor por tratamento mensal cerca de três vezes maior do que a ciclosporina (GUERRA Jr. *et al.* 2011).

Diante do crescimento dos custos e do desafio de ampliação do acesso é necessário buscar alternativas para reduzir o impacto financeiro com a aquisição dos medicamentos desse componente de forma que não haja prejuízos a outras áreas da saúde pública (BRASIL, 2007).

5 JUSTIFICATIVA

O Brasil possui um dos maiores programas público de transplantes de órgãos e tecidos do mundo. Os transplantes renais começaram a ser realizados no país a partir da década de 1960. Em 2007 o SUS pagou cerca de R\$ 2 bilhões em diálises e procedimentos relacionados, medicamentos e transplantes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004).

Nesse cenário, fatores associados à sobrevida dos receptores devem ser avaliados com vistas ao provimento dos cuidados e ao financiamento necessário à organização dos serviços, tendo em vista os vários fatores que podem influenciar na escolha do imunossupressor, que é o elemento chave para assegurar a imunossupressão no transplante.

Além disso, considerável número de enxertos ainda são perdidos devido à rejeição aguda refratária, apesar do crescente impacto econômico causado pela distribuição dos medicamentos imunossupressores pelo SUS. Ao mesmo tempo, os resultados da utilização dos imunossupressores no que diz respeito à sobrevida dos enxertos e dos pacientes, ainda não são totalmente conhecidos (GUERRA Jr *et al.* 2010; MAUIYYEDI, 2002; SOUZA, 2008).

Nessa perspectiva, esta investigação busca avaliar os fatores que interferem na sobrevida do enxerto e dos indivíduos que se submeteram ao transplante renal em relação aos esquemas de manutenção imunossupressora tacrolimo ou ciclosporina, principais medicamentos recomendados pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do SUS, em Minas Gerais, Brasil.

6 OBJETIVOS

6.1 Geral

Realizar análise de sobrevida de indivíduos transplantados renais, em esquemas de manutenção imunossupressora tacrolimo ou ciclosporina no período 2000 a 2010 no Estado de Minas Gerais, Brasil.

6.2 Específicos

- Descrever e analisar o perfil sociodemográfico e clínico dos indivíduos submetidos ao transplante renal no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2003 no Estado de Minas Gerais, Brasil.
- Realizar análise de sobrevida do enxerto e dos pacientes transplantados renais enfocando a terapêutica de manutenção imunossupressora com ciclosporina ou tacrolimo no período 2000 a 2010 no Estado de Minas Gerais, Brasil.
- Identificar as variáveis que interferem no tempo de sobrevida do enxerto e dos pacientes transplantados renais segundo o esquema terapêutico de manutenção imunossupressora tacrolimo ou ciclosporina no período 2000 a 2010 no Estado de Minas Gerais, Brasil.

7 PROPOSTA METODOLÓGICA

7.1 População

Serão incluídos no estudo os pacientes que se submeteram ao transplante renal no período de 01/01/2000 a 31/12/2003 e que receberam a terapia de manutenção imunossupressora ciclosporina ou tacrolimo por período superior a três meses em Minas Gerais.

Serão excluídos do estudo (i) indivíduos com idade inferior a 18 anos na data do transplante; (ii) indivíduos que não apresentaram um período mínimo de seis meses de sobrevida a partir da data do transplante; (iii) indivíduos que se submeteram a transplante múltiplo. A censura será caracterizada como perda de seguimento ou término do estudo.

7.2 Desenho e período do Estudo

Trata-se de uma coorte retrospectiva de pacientes que realizaram transplante renal pelo SUS em Minas Gerais, Brasil, no período de 01/01/2000 a 31/12/2003. A data de entrada na coorte será definida pela data da realização do transplante registrada no SIH. Os indivíduos serão observados de 01/06/2000 e a 31/12/2010.

7.3 Fonte de Dados

Será utilizada a versão integrada da Base Nacional de dados, formada a partir dos registros existentes nos bancos de dados administrativos do banco nacional do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS), o Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA/SUS) e do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM), pareada determinística e probabilisticamente por paciente, de forma a habilitar o seguimento farmacoterapêutico, em coorte histórica, daqueles que realizaram transplante renal e que fizeram uso de medicamentos imunossupressores fornecidos pelo Programa Nacional de Medicamentos do Componente Especializado do SUS, (antigo Programa Nacional de Medicamentos Excepcionais) no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2010 (CONASS, 2004; CHERCHIGLIA *et al.* 2007).

O SIH e o SIA fornecem os registros atinentes aos procedimentos de internação hospitalar e ambulatoriais realizados e financiados pelo sistema público de saúde, respectivamente. Nesse trabalho serão analisadas as informações referentes aos cuidados ambulatoriais classificados como de alto custo e complexidade, registrados por meio das Autorizações de Procedimentos Ambulatoriais de Alto Custo/Complexidade – APAC. O SIM fornece informações de mortalidade oriundas das declarações de óbito.

Será integrado na Versão da Base Nacional de Dados, na medida em que estejam disponíveis dados imunológicos do receptor e do doador a partir da base de dados do Sistema Nacional de Transplante (SNT) por meio da Central Estadual de Transplante do Estado de Minas Gerais - MG transplante.

O pareamento de registros tem como o objetivo encontrar todos os registros referentes a um mesmo indivíduo em bancos de dados distintos e unificá-los em um único registro. E vem sendo amplamente utilizado, tanto de forma determinística quanto probabilística, ou mesmo uma combinação de ambos os métodos. O pareamento determinístico relaciona pares de registros com base na concordância ou discordância exata e o probabilístico utiliza probabilidades para determinar se um par de registros pertence ao mesmo indivíduo. (CHERCHIGLIA *et al.* 2007; ACURCIO *et al.* 2009; GUERRA Jr *et al.* 2010).

Os procedimentos metodológicos adotados para a realização do método determinístico-probabilístico são os mesmos aplicados na construção da Base Nacional em Terapia Renal Substitutiva (CHERCHIGLIA *et al.* 2007; ACURCIO *et al.* 2009).

A principal fonte de dados a ser utilizado são as informações da APAC/SIA/SUS, especificamente os procedimentos: códigos “06” e “08” (antigos códigos “36” e “38”) (Transplante de órgãos e Medicamentos), constante na base de dados.

7.4 Análise estatística

Será realizada análise descritiva das variáveis, por meio da distribuição de frequência para as variáveis categóricas, e média e desvio padrão para as

variáveis contínuas. As diferenças nas características serão avaliadas usando os testes *t* de *student* para variáveis contínuas e qui-quadrado para variáveis categóricas. Será adotado nível de significância de 5%.

Serão consideradas as seguintes variáveis:

Variáveis respostas:

- Sobrevida do enxerto e dos pacientes transplantados renais.

Variáveis explicativas:

Base de Dados Nacional

- Características sociodemográficas do receptor: sexo, raça, idade, macrorregião de residência.
- Características clínicas:
 - diagnóstico primário da doença renal (diabetes melito, hipertensão, glomerulonefrite, outros),
 - tipo de transplante (doador vivo ou cadáver),
 - tempo médio de diálise anterior ao transplante renal,
 - esquemas terapêuticos de manutenção

Base de dados MG transplante

- tipo sanguíneo do receptor
- tipo sanguíneo do doador,
- compatibilidade imunológica (HLA, PRA)
- idade média do doador
- tempo médio de isquemia fria.

Para determinar os fatores que influenciaram na sobrevida dos pacientes será utilizado o método Kaplan-Meier para examinar a associação entre cada variável explicativa e a progressão para a perda do enxerto ou o óbito. A comparação entre as diferentes curvas de sobrevida será realizada usando o teste log-rank. As variáveis com nível de significância de 20% ($p\text{-valor} < 0,20$) serão incluídas na análise multivariada pelo modelo de riscos proporcionais de Cox. Para a seleção do melhor modelo será utilizado o método de Stepwise-backward, permanecendo aqueles variáveis com valor- $p < 0,05$.

Serão utilizados os softwares “R” versão 2.8.1, da R Foundation for Statistical Computing, SPSS® versão 17, Microsoft Excel® 2007.

8 LIMITAÇÕES

A base de dados foi gerada pela alimentação de informações secundárias, a qualidade desta informação é dependente dos processos envolvidos no registro e na disponibilização dos dados por sistemas de informação. Sendo assim, é possível a existência de dados incorretos, bem como, a falta de dados, típicos de bases secundárias, causados por erros na alimentação da base de dados que podem culminar em sub ou superestimação das análises realizadas.

9 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo é parte do projeto “Avaliação de custo-efetividade entre esquemas imunossupressores utilizados no transplante renal – um estudo farmacoepidemiológico e farmacoeconômico sobre o Programa Nacional de Medicamentos Especializados no SUS em Minas Gerais de 2000 a 2010” que obteve parecer favorável da Comissão de Ética em Pesquisa da UFMG (Parecer No. CAAE - 16334413.9.0000.5149 de 05 de agosto de 2013).

10 CRONOGRAMA

Atividades	2013												2014					
	Jan	fev	mar	abr	mai	jun	jul	ago	set	out	nov	dez	jan	fev	mar	abr	mai	jun
Disciplinas – cumprimento dos créditos																		
Revisão de literatura																		
Construção da coorte																		
Qualificação																		
Reformulação do projeto																		
Extração de dados da coorte																		
Análise dos dados da coorte																		
Redação e submissão do artigo																		
Preparação da dissertação																		
Defesa																		

10.1 Disciplinas cursadas

- Políticas de Medicamentos e Assistência Farmacêutica (3 créditos);
- Princípios de Bioestatística (4 créditos);
- Farmacoeconomia (2 créditos);
- Seminários em Saúde Coletiva e Assistência Farmacêutica - Assuntos gerais no contexto da assistência Farmacêutica (2 créditos).

10.2 Disciplinas em curso

- Seminários em Saúde Coletiva e Assistência Farmacêutica II (2 créditos);
- Métodos avançados em Farmacoeconomia (4 créditos).

11 VIABILIDADE

Esse estudo é parte integrante do projeto de pesquisa “Avaliação de custo-efetividade entre esquemas imunossupressores utilizados no transplante renal – um estudo farmacoepidemiológico e farmacoeconômico sobre o Programa Nacional de Medicamentos Especializados no SUS em Minas Gerais de 2000 a 2010” financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais - FAPEMIG e pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq.

REFERÊNCIAS

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.

ÁLVARES J. CESAR CC, ACURCIO FA *et al.* Quality of life of patients in renal replacement therapy in Brazil: comparison of treatment modalities. **Qual Life Res.** 2011; v. 20, p. 111-122.

BRASIL. CONSELHO NACIONAL DE SECRETÁRIOS DE SAÚDE. Para entender a gestão do Programa de Medicamentos de dispensação em caráter excepcional / Conselho Nacional de Secretários de Saúde. – Brasília: CONASS, 2004.

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

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

BRASIL. Ministério da saúde portaria nº 2.600, de 21 de outubro de 2009 **Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes**. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html> acesso em 21/04/013.

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

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Conselho Nacional dos Secretários de Saúde. **Assistência Farmacêutica no SUS**. Coleção Progestores – Para entender a gestão do SUS. Brasília: Ministério da Saúde, 2007. v. 7.186 p.

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

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

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

BRASIL. PORTARIA Nº 666, DE 17 DE JULHO DE 2012 da Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde. Aprova a Diretrizes Clínicas e

Protocolos Terapêuticos de Medicamentos Excepcionais e de Alto Custo no SUS. **Diário Oficial da União**, Brasília, abr.2012

CARIAS, C.M.; VIEIRA . F. S.; GIORDANO; et al. Medicamentos de dispensação excepcional: histórico e gastos do Ministério da Saúde do Brasil. **Rev Saúde Pública** 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsp/v45n2/2065.pdf>> acesso em: 10/05/2013

CHERCHIGLIA ML, GUERRA JÚNIOR AA, ANDRADE EIG, et al. A construção da base de dados nacional em terapia renal substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: aplicação do método de linkage determinístico-probabilístico. **R Bras Est Pop.** 2007;24:163–167

COELHO, Vera S. P. Interesses e instituições na política de saúde. **Rev. bras. Ciências sociais.** vol. 13 n. 37 São Paulo.1998. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-69091998000200007&script=sci_arttext> Acesso em: 05 fevereiro de 2013.

DATASUS. Departamento de Informática do SUS. 2012. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>> acesso em: 01/05/2013

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

GRASSMANN A, GIOBERGE S, MOELLER S, BROWN G. ESRD patients in 2004: global overview of patient numbers, treatment modalities and associated trends. **Nephrol Dial Transplant** 2005. Disponível em: <<http://ndt.oxfordjournals.org/content/20/12/2587.short>> Acesso em 2013.

GUERRA Jr, Augusto Afonso. Cesar, Cibele Comini. Cherchiglia, Mariângela Leal et al. Cyclosporine Versus Tacrolimus in Immunosuppressive Maintenance Regimens in Renal Transplants in Brazil: Survival Analysis from 2000 to 2004. **The Annals of Pharmacotherapy** 2011 January, Volume 44 .

GUERRA JUNIOR. A.A; ACURCIO F.A. ; ANDRADE. E.I.G et al. Ciclosporina versus tacrolimus no transplante renal no Brasil: uma comparação de custos. **Cad. Saúde Pública** vol.26 no.1 Rio de Janeiro Jan. 2010

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

JUST PM, CHARRO FT, TSCHOSIK EA, Noe LL, Bhattacharyya SK, Riella MC. Reimbursement and economic factors influencing dialysis modality choice around the world. **Nephrol Dial Transplant** 2008; 23.

MACHADO EL, CHERCHIGLIA ML, ACÚRCIO FA. Perfil e desfecho clínico de pacientes em lista de espera por transplante renal, Belo Horizonte (MG, Brasil), 2000-2005.

MAUIYYEDI S, COLVIN RB. Humoral rejection in kidney transplantation: new concepts in diagnosis and treatment. **Curr Opin Nephrol Hypertens.** 2002; 11: 609-18.

MILLER BW, BRENNAN DC. Maintenance immunosuppressive therapy in renal transplantation in adults. **Uptodate**. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/maintenance-immunosuppressive-therapy-in-renaltransplantation-in-adults>. Acesso em: 15 abril.2013.

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

MINAS GERAIS, 2013. Disponível em <http://www.fhemig.mg.gov.br/pt/atendimento-hospitalar/complexo-mg-transplantes>. Acesso em 10 de maio de 2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE portaria nº 2.600, de 21 de outubro de 2009 **Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes**. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html > acesso em 21/04/013

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

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. **Política nacional ao portador de doença renal**. Textos Básicos em Saúde [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2004. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2004/PT-211.htm>. Acesso em 2012.

NASCIMENTO E; Oliveira R.A.Fi. **Fundamentos da Imunologia dos Transplantes**. In Manual de Transplantes de órgãos e tecidos. PEREIRA, Walter Antônio. Coopmed 2012.

NORONHA, I.L; Manfro, R.C; Pacheco-Silva, A.; Casadei, D.H. **Manual de Transplante Renal**. São Paulo: Editora Manole, 2007, 1 ed.

RBT/ABTO. Registro Brasileiro de Transplantes da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, Ano XVIII - nº4 - Janeiro / Dezembro 2012.

SALGADO FILHO N, Brito DJA. Doença renal crônica: a grande epidemia deste milênio. **J Bras Nefrol**. 2006; 28 Supl 3.

SALOMÃO, Abrahão. Atualização em Transplante Renal. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**.2000. Disponível em: http://www.jbn.org.br/busca_exibe.asp?tipo=2&buscaAvancada=2000>. Acesso em 05 de janeiro de 2013

SANTOS, Paulo Roberto. Comparação da qualidade de vida entre pacientes em hemodiálise aguardando e não aguardando transplante renal em uma região pobre do **Brasil**. **J. Bras. Nefrol**. 2011.

SATURNINO LTM. Análise de custo-efetividade dos inibidores da rapamicina para o tratamento de imunossupressão no transplante renal. 2012. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2012.

SESSO, Ricardo. Epidemiologia da Doença Renal Crônica no Brasil e sua prevenção. 2009. Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo. Disponível em < http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/cronicas/irc_prof.htm> acesso em 12/04/2013

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. Guidelines on renal transplantation. 2002. Diretrizes em Transplante Renal. Disponível em: <<http://www.nefrologiaonline.com.br/Diretrizes/tx.asp>>. Acesso em 2013.

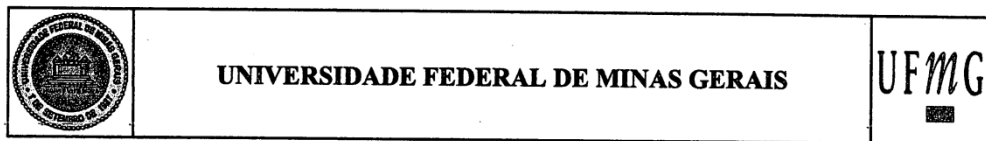
SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. **Censo de diálise SBN 2011**. Disponível em <http://www.sbn.org.br/leigos/index.php?censo>. Acesso em 04 abril. 2012

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. Diretrizes de Condução da Doença Renal Crônica. Documento elaborado em 2004. Disponível em: www.sbn.org.br. Acesso em 2012.

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

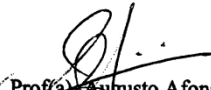
SOUZA, P.S. Relevância da monitorização dos anticorpos anti HLA após o transplante renal: estudo clínico e anatomopatológico. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. São Paulo 2008.

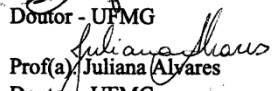
ANEXO 1 - Ata do exame de qualificação

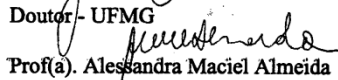
**ATA DO EXAME DE QUALIFICAÇÃO DA ALUNA
ROSÂNGELA MARIA GOMES**

Realizou-se, no dia 20 de junho de 2013, às 14:00 horas, Faculdade de Farmácia - UFMG, da Universidade Federal de Minas Gerais, a apresentação do exame de qualificação da aluna **ROSÂNGELA MARIA GOMES**, intitulado *Análise de sobrevida de indivíduos transplantados renais, de acordo com esquema de manutenção imunossupressora no período 2000 a 2010 no Estado de Minas Gerais, Brasil*, perante a Comissão Examinadora composta pelos professores: Prof(a). Augusto Afonso Guerra Junior - Orientador (UFMG), Prof(a). Juliana Alvares (UFMG), Prof(a). Alessandra Maciel Almeida (UFMG). Terminada a apresentação, foi considerada aprovada e, para constar, foi lavrada a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 20 de junho de 2013.


Prof(a). Augusto Afonso Guerra Junior
Doutor - UFMG


Prof(a). Juliana Alvares
Doutor - UFMG


Prof(a). Alessandra Maciel Almeida
Doutor - UFMG

ANEXO 2 - Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**


Projeto: CAAE –16334413.9.0000.5149

**Interessado(a): Prof. Augusto Afonso Guerra Junior
Departamento de Farmácia Social
Faculdade de Farmácia- UFMG**



DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 05 de agosto de 2013, o projeto de pesquisa intitulado **"Avaliação de custo - efetividade entre esquemas imunossupressores utilizados no transplante renal - um estudo farmacoepidemiológico e farmacoeconômico sobre o Programa Nacional de Medicamentos Especializados no SUS em Minas Gerais de 2000 a 2012"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

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


**Prof. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG**

ANEXO 3 – Comprovante de submissão do artigo



Role: **Author** Username: rosangelagomes@gmail.com

[HOME](#) • [LOGOUT](#) • [HELP](#) • [REGISTER](#) • [UPDATE MY INFORMATION](#) • [JOURNAL OVERVIEW](#)
[MAIN MENU](#) • [CONTACT US](#) • [SUBMIT A MANUSCRIPT](#) • [INSTRUCTIONS FOR AUTHORS](#)

Submissions Being Processed for Author Rosangela Maria Gomes, BPharm

Page: 1 of 1 (1 total submissions) Display | 10 results per page.

Action ▲▼	Manuscript Number ▲▼	Title ▲▼	Initial Date Submitted ▲▼	Status Date ▲▼	Current Status ▲▼
Action Links		Ten-year kidney transplant survival of cyclosporine- or tacrolimus-treated patients in Brazil	07 Jul 2015	07 Jul 2015	Manuscript Submitted

Page: 1 of 1 (1 total submissions) Display | 10 results per page.

[<< Author Main Menu](#)