

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**FACULDADE DE FARMÁCIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**LUCIANA TARBES MATTANA SATURNINO**

**ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DOS INIBIDORES DA RAPAMICINA PARA O  
TRATAMENTO DE IMUNOSSUPRESSÃO NO TRANSPLANTE RENAL**

**BELO HORIZONTE - MG**

**2012**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**FACULDADE DE FARMÁCIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**LUCIANA TARBES MATTANA SATURNINO**

**ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DOS INIBIDORES DA RAPAMICINA PARA O  
TRATAMENTO DE IMUNOSSUPRESSÃO NO TRANSPLANTE RENAL**

Tese apresentada como requisito para obter o grau de doutor em Ciências Farmacêuticas, submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais.

Orientador Prof. Dr. Francisco de Assis Acurcio

**BELO HORIZONTE - MG**

**2012**

S254a Saturnino, Luciana Tarbes Mattana  
Análise de custo-efetividade dos inibidores da rapamicina para  
tratamento de imunossupressão no transplante renal / Luciana Tarbes  
Mattana Saturnino. – 2012.  
157 f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Francisco de Assis Acúrcio.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais,  
Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciências  
Farmacêuticas.

1. Rins - Transplante - Teses. 2. Imunossupressão – Teses. 3.  
Economia da Saúde - Teses. 4. Sistema Único de Saúde - Teses.  
I. Acúrcio, Francisco de Assis. II. Universidade Federal de Minas  
Gerais. Faculdade de Farmácia. III. Título.

CDD:363.194

## FOLHA DE APROVAÇÃO

**LUCIANA TARBES MATTANA SATURNINO**

**"ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DOS INIBIDORES DA RAPAMICINA  
PARA O TRATAMENTO DE IMUNOSSUPRESSÃO NO TRANSPLANTE RENAL"**

Tese, como requisito parcial para obter o grau de Doutor em Ciências Farmacêuticas, submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais e aprovada em quinze de junho de 2012.

### COMISSÃO EXAMINADORA



Prof. Dr. Denizar Vianna Araujo - UERJ



Profa. Dra. Marisa da Silva Santos - INCL - RJ



Profa. Dra. Kátia de Paula Farah - UFMG



Profa. Dra. Mônica Viegas Andrade - UFMG



Prof. Dr. Francisco de Assis Acúrcio - UFMG

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Francisco Acurcio agradeço á confiança depositada desde o início do projeto. Obrigada pelos conselhos, por sua dedicação, e também por estar comigo durante toda esta trajetória, ajudando a arquitetar e concretizar este sonho.

À Graça Ceccato pelo companheirismo, amizade, carinho, confiança e incentivos. Obrigada pelo seu super apoio e por ter me acalentado em meus vários momentos de desespero. Sem a sua amizade as coisas teriam sido muito mais difíceis.

Aos amigos Cristina Ruas, Micheline Rosa e Anderson Lourenço meu especial agradecimento pela amizade e compreensão. Obrigada por terem me encorajado e apoiado a mais este desafio!

Ao Prof. Augusto Guerra pela confiança e amizade.

À equipe do Laboratório de Farmacoepidemiologia e demais amigos pelo incentivo e, é claro, pelos “cafezinhos” e brincadeiras que ajudaram a tornar mais leves essa jornada de trabalho.

Á Laura Melo Aranha, estudante de iniciação científica, pela grande contribuição e apoio, sobretudo, no início do trabalho.

Aos secretários Eduardo e Silas pela disponibilidade e profissionalismo.

À minha mãe e a minha irmã pela paciência e por terem compreendido minha ausência respeitando e apoiando as minhas escolhas e desafios.

Ao meu marido, Héilton, que representa um papel especial e fundamental nesta trajetória. Minha eterna gratidão pelo teu amor, amizade, humor, compreensão, incentivo, admiração e contribuições. Obrigada também pela paciência dos momentos ausentes, nos frequentes momentos de incerteza e alguns de total desequilíbrio (rs) e por estar sempre ao meu lado!

"Só o desejo inquieto que não passa, faz  
o encanto da coisa desejada e  
terminamos desdenhando a caça pela  
doida aventura da caçada."

Mario Quintana

## RESUMO

A Doença Renal Crônica terminal pode ser tratada com hemodiálise (HD), diálise peritoneal (DP) ou por meio do transplante renal. Entre essas três modalidades de tratamento, o transplante é, segundo a literatura, a modalidade que oferece melhor qualidade de vida. Em função disso e dos avanços dos imunossuppressores utilizados no pós-transplante, o volume de cirurgias tem aumentado cada vez mais. Entretanto, proporcional a tal fato aumenta-se também o gasto do sistema público de saúde com essas inovações. O tratamento pós-transplante geralmente requer a utilização de três medicamentos que formam a estratégia imunossupressora. Tal estratégia é constituída por um esteroide e dois imunossuppressores podendo ser um deles os inibidores da calcineurina – ciclosporina e tacrolimo, ou um dos agentes antimetabólitos – azatioprina e micofenolato mofetil e ainda, um dos inibidores da rapamicina – sirolimo e everolimo, últimos imunossuppressores lançados no mercado. A lógica de incorporação de novos fármacos, aliada a maiores custos diante dos recursos finitos da saúde, vem sendo objeto de discussão para a incorporação de novas tecnologias dentro do Ministério da Saúde. Assim, nesse contexto, a proposta dessa tese foi desenvolver uma análise de custo efetividade dos inibidores da rapamicina para o tratamento de manutenção do transplante renal. Para isso foi realizada uma revisão sistemática seguida de metanálise, em colaboração com o grupo renal Cochrane, com intuito de avaliar a eficácia dos medicamentos Sirolimo (SRL) e Everolimo (EVL). Realizou-se também uma análise dos custos de todos os medicamentos imunossuppressores e, por fim, seguiu-se com a análise de custo-efetividade utilizando o modelo de Markov e o software Tree Age Pro<sup>®</sup>. Para esta última avaliação os esquemas que possuem SRL ou EVL foram comparados com os esquemas ciclosporina, micofenolato mofetil e prednisona e tacrolimo, micofenolato mofetil e prednisona por serem, respectivamente, a estratégia mais utilizada no Brasil e a mais indicada nos grandes centros transplantadores do mundo. Os resultados da metanálise demonstraram que tanto o SRL como o EVL não apresentaram eficácia nem segurança superiores aos demais imunossuppressores disponíveis no mercado há mais tempo. A análise de custos mostrou que o SRL e o EVL são os únicos medicamentos que possuem patente e, provavelmente devido a isso, apresentaram o valor médio do miligrama mais elevado em todas as perspectivas avaliadas. Em consequência disso as estratégias que os utilizaram também apresentaram custos elevados. Por fim, os resultados de custo-efetividade confirmaram e complementaram os resultados anteriores e mostraram que a estratégia mais custo-efetiva para o tratamento de manutenção do transplante renal no Brasil foi aquela composta pela ciclosporina, micofenolato mofetil e prednisona. Vale ressaltar que tanto a revisão sistemática como o modelo de markov apresentaram limitações como, por exemplo, não permitirem a conversão do tratamento. Entretanto, para o objetivo inicialmente proposto, este trabalho conseguiu reunir todas as evidências disponíveis em relação aos inibidores da rapamicina e mostrou a necessidade, uma vez que tais medicamentos já estão incorporados, de se ajustar os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas para uma prática clínica que contribua com o papel integral e social do Sistema Único de Saúde.

**Palavras-chave:** transplante renal, imunossuppressores, economia da saúde; SUS.

## ABSTRACT

Terminal chronic kidney disease can be treated with hemodialysis (HD), peritoneal dialysis (PD) or by means of renal transplantation. Among these three treatment modalities, the transplant is, according to the literature, the modality that offers better quality of life. Adding to this the progress of the immunosuppressants used in post-transplant, the number of surgeries has increased over time. However, public health system expenditures with these innovations has proportionally increased. Post-transplant treatment usually requires the use of a three drugs combination as the immunosuppressive strategy. This strategy consists of one steroid and two immunosuppressants that may be the calcineurin inhibitors - cyclosporin and tacrolimus, or antimetabolites agents – azathioprine, mycophenolate mofetil, and also an inhibitor of rapamycin – sirolimus and everolimus, immunosuppressives last released in the market. The logic of incorporation of new drugs, coupled with higher costs in a finite health resources scenario, has been the subject of discussion within the Ministry of Health. In this context, the proposal of this study was to develop a cost-effectiveness analysis of rapamycin inhibitors for the maintenance treatment of renal transplantation. We carried out a systematic review and a meta-analysis, in collaboration with the Cochrane Renal Group, in order to assess the effectiveness of Sirolimus (SRL) and everolimus (EVL). We also studied the cost of all immunosuppressive drugs and the cost-effectiveness using the Markov model in Tree Age Pro<sup>®</sup> software. For this last assessment, SRL or EVL schemes were compared with the follow two schemes: cyclosporine, mycophenolate mofetil, prednisone, and tacrolimus, mycophenolate mofetil, and prednisone. These are, respectively, the main immunosuppressive strategy used in Brazil and the most indicated by large transplant centers in the world. The results of the meta-analysis showed that both the SRL and EVL do not have superior efficacy or safety comparing to other immunosuppressive drugs. SRL and EVL are the only drugs which have patent, and probably because of this, in the cost analysis the milligram average price is higher in every perspective evaluated. As a result of this the strategies that used this kind of drugs also had high costs. Finally, the results of economic model confirmed and complemented previous results and showed that the most cost-effective strategy for the maintenance treatment of kidney transplantation in Brazil was that composed by cyclosporin, mycophenolate mofetil and prednisone. It is important to emphasize that both systematic review and Markov model present limitations, for example, they do not allow for conversion treatment. However, for the originally aim of this project, this work was able to gather all available evidence in relation to the rapamycin inhibitors and showed the need to adjust clinical protocols and therapeutic guidelines for clinical practice to contribute to the integral social role of Unified Health System.

**Key Words:** Kidney transplant, immunosuppressants, health economics; SUS



## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Apresentação esquemática dos artigos incluídos e excluídos na revisão sistemática .....	32
<b>Figura 2</b> - Risco de viés por item e por estudo incluído na revisão sistemática .....	40
<b>Figura 3</b> – Risco de viés de todos os estudos incluídos por item da análise de qualidade ..	40
<b>Figura 4</b> – Resultado da metanálise para o desfecho mortalidade entre os esquemas imunossupressores que utilizaram SRL em comparação aos CNIs aos 12 meses pós-transplante .....	42
<b>Figura 5</b> – Resultado da metanálise para o desfecho perda do enxerto entre os esquemas imunossupressores que utilizaram SRL em comparação aos CNIs aos 12 meses pós-transplante .....	42
<b>Figura 6</b> - Resultado da metanálise para o desfecho mortalidade entre os esquemas imunossupressores que utilizaram SRL em comparação aos Antimetabólitos aos 12 meses pós-transplante .....	45
<b>Figura 7</b> - Resultado da metanálise para o desfecho perda do enxerto entre os esquemas imunossupressores que utilizaram SRL em comparação aos Antimetabólitos aos 12 meses pós-transplante .....	45
<b>Figura 8</b> - Resultado da metanálise para o desfecho mortalidade entre os esquemas imunossupressores que utilizaram SRL em comparação aos Antimetabólitos aos 36 meses pós-transplante .....	47
<b>Figura 9</b> - Resultado da metanálise para o desfecho perda do enxerto entre os esquemas imunossupressores que utilizaram SRL em comparação aos Antimetabólitos aos 36 meses pós-transplante .....	47
<b>Figura 10</b> – Resultado da metanálise para o desfecho mortalidade entre os esquemas imunossupressores que utilizaram EVL em comparação aos Antimetabólitos aos 12 meses pós-transplante .....	49
<b>Figura 11</b> – Resultado da metanálise para o desfecho perda do enxerto entre os esquemas imunossupressores que utilizaram EVL em comparação aos Antimetabólitos aos 12 meses pós-transplante .....	49
<b>Figura 12</b> – Resultado da metanálise para o desfecho mortalidade entre os esquemas imunossupressores que utilizaram doses baixa e alta do SRL aos 12 meses pós-transplante .....	51
<b>Figura 13</b> – Resultado da metanálise para o desfecho perda do enxerto entre os esquemas imunossupressores que utilizaram doses baixa e alta do SRL aos 12 meses pós-transplante .....	51
<b>Figura 14</b> - Resultado da análise de sensibilidade para o desfecho mortalidade para os ensaios que apresentaram baixo risco de viés em relação à randomização .....	56
<b>Figura 15</b> - Resultado da análise de sensibilidade para o desfecho perda do enxerto para os ensaios que apresentaram baixo risco de viés em relação à randomização .....	56
<b>Figura 16</b> : Diagrama de estados de transição do modelo de Markov para evolução pós-transplante renal .....	84
<b>Figura 17</b> - Benefício líquido da efetividade frente ao dobro dos recursos (seis PIBs per capta) disponibilizados para o tratamento de manutenção com diferentes esquemas imunossupressores dos pacientes transplantados renais .....	100
<b>Figura 18</b> - Curvas de aceitabilidade referente as análises da coorte completa e a parcial (décimo e primeiro anos de seguimento) para todos os esquemas imunossupressores utilizados na terapia de manutenção do transplante renal .....	100

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Características dos estudos incluídos na revisão sistemática por ano de publicação do primeiro artigo .....	34
<b>Tabela 2</b> - Resultados da metanálise para os desfechos secundários da comparação SRL vs. CNI aos 12 meses pós-transplante .....	43
<b>Tabela 3</b> - Resultados da metanálise para os desfechos secundários da comparação SRL vs. Antimetabolito aos 12 meses de seguimento .....	46
<b>Tabela 4</b> - Resultados da metanálise para os desfechos secundários da comparação EVL vs. Antimetabolito (MMF) aos 12 meses de seguimento .....	49
<b>Tabela 5</b> - Resultados da metanálise para os desfechos primários e secundários da comparação EVL vs. Antimetabolito (MMF) aos 36 meses de seguimento .....	50
<b>Tabela 6</b> - Resultados da metanálise para os desfechos secundários da comparação das doses baixa vs. alta de SRL aos 12 meses de seguimento .....	52
<b>Tabela 7</b> - Resultados da metanálise para os desfechos secundários da comparação das doses baixa vs. alta de EVL aos 12 meses de seguimento .....	53
<b>Tabela 8</b> - Resultados da metanálise para os desfechos primários e secundários da comparação das doses baixa vs. alta de EVL aos 36 meses de seguimento .....	54
<b>Tabela 9</b> - Resultados da metanálise para os desfechos secundários da comparação SRL + esteroide vs. SRL + CNI aos 12 meses de seguimento .....	55
<b>Tabela 10</b> - Medicamentos para o tratamento de manutenção do transplante renal comercializados no Brasil, dezembro de 2011.....	72
<b>Tabela 11</b> – Comparação dos preços dos medicamentos por miligrama indicado para o tratamento de manutenção do transplante renal no Brasil em dezembro de 2011 .....	73
<b>Tabela 12</b> - Doses médias diárias utilizadas por pacientes adultos no tratamento de manutenção do transplante renal .....	74
<b>Tabela 13</b> - Custo médio anual dos esquemas imunossupressores utilizados por pacientes adultos no tratamento de manutenção do transplante renal no Brasil em dezembro de 2011 .....	74
<b>Tabela 14</b> - Probabilidades de transições anuais entre os estágios da doença para os primeiros três anos de evolução pós-transplante com esquemas imunossupressores, utilizados na elaboração do modelo de Markov.....	87
<b>Tabela 15</b> - Probabilidades de transições anuais entre os estágios da doença do 4º ao 20º anos de evolução pós-transplante com esquemas imunossupressores, utilizadas na elaboração do modelo de Markov .....	89
<b>Tabela 16</b> - Probabilidades de transições anuais entre os estágios da doença na evolução pós-transplante com esquemas imunossupressores, utilizadas na elaboração do modelo de Markov.....	90
<b>Tabela 17</b> -Probabilidades de transição anuais entre o estágio infecção por CMV para perda do enxerto e infecção por CMV para morte, na evolução pós-transplante com esquemas imunossupressores, utilizadas na elaboração do modelo de Markov.....	91
<b>Tabela 18</b> - Probabilidades de transição anuais o estágio vivo sadio para dislipidêmico, na evolução pós-transplante com esquemas imunossupressores, utilizadas na elaboração do modelo de Markov.....	92
<b>Tabela 19</b> -Probabilidades de transição anuais entre o estágio vivo para câncer,na evolução pós-transplante com esquemas imunossupressores, utilizadas na elaboração do modelo de Markov (continua) .....	93

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 20</b> -Probabilidades de transição anuais entre os estágios câncer para óbito, na evolução pós-transplante com esquemas imunossupressores, utilizadas na elaboração do modelo de Markov .....	94
<b>Tabela 21</b> - Resultados da análise de custo-efetividade e análise de sensibilidade para pacientes transplantados renais .....	99

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABTO: Associação Brasileira de Transplante de Órgãos  
Ad: Alta dose  
ATG ou ALG: Anticorpos policlonais  
APAC: Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade  
AZA: Azatioprina  
Bd: Baixa dose  
CAN: Nefropatia crônica do enxerto  
CMV: Citomegalovírus  
CNI: Inibidores da calcineurina  
CR: Creatinina sérica  
CsA: Ciclosporina  
DGF: Função tardia do enxerto  
DRC: Doença renal crônica  
DM: Diabete Mellitus  
DP: Desvio Padrão  
ECR: Ensaio Clínico Randomizado  
eCsA: Ciclosporina elimination  
EVL: Everolimo  
FTE: Função tardia do enxerto  
IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística  
MMF: Micofenolato mofetil  
mCsA: Ciclosporina minimization  
MPA: Ácido micofenólico  
MS: Ministério da Saúde  
NR: Não Relata  
NS: Não significativo  
P: Prednisona  
PCDT: Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas  
RA: Rejeição aguda  
SBN: Sociedade Brasileira de Nefrologia  
SRL: Sirolimo  
SUS: Sistema Único de Saúde  
TAC: Tacrolimo  
TOR-I: Inibidor da rapamicina  
TRS: Terapia Renal Substitutiva

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	13
<b>2 JUSTIFICATIVA</b> .....	17
<b>3 OBJETIVO</b> .....	21
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	22
4.1 Revisão Sistemática e metanálise .....	22
4.2 Análise Custo Efetividade do TOR-I .....	23
<b>5 RESULTADOS</b> .....	25
5.1 Revisão Sistemática e metanálise.....	25
5.2 Análise de Custo .....	55
5.2 Análise Custo-efetividade .....	69
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	93
<b>7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	94
<b>ANEXO 1 – Publicação do título da Revisão Sistemática</b> .....	97
<b>ANEXO 2 – Protocolo da Revisão Sistemática</b> .....	98
<b>ANEXO 3 – Resumos dos artigos incluídos na Revisão Sistemática</b> .....	108

## 1 INTRODUÇÃO

A doença renal é uma doença crônico-degenerativa definida como uma lesão renal decorrente de múltiplas etiologias, que levam à perda progressiva da função dos rins. Vários fatores podem contribuir para o surgimento dessa doença. Atualmente, estudos têm demonstrado que o diabetes mellitus, a hipertensão arterial e a glomerulonefrite são as principais causas da doença (Harisson, 2002; SBN, 2004; Moura, 2009).

As atuais modalidades de tratamento da Doença Renal Crônica (DRC) têm por objetivos a prevenção, o acompanhamento e a intervenção das complicações e comorbidades. No estágio final, o tratamento de substituição da função renal constitui-se das opções hemodiálise (HD), diálise peritoneal (DP) e transplante renal. 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 (Harisson, 2002; SBN, 2004).

No Brasil foi realizado um estudo observacional prospectivo e não concorrente, utilizando como fonte de dados a Base Nacional em Terapia Renal Substitutiva, entre os anos 2000 e 2004. Tal estudo conseguiu estimar, por região do país, a quantidade de pacientes submetidos a HD ou DP para tratamento da DRC. Observou-se que na Região Norte havia 275 casos, Nordeste 2.472, Centro-Oeste 412, Sul 1.840 pacientes e na Região Sudeste um total de 5.900 indivíduos em tratamento (Cherchiglia, 2010).

Estudos mais recentes foram realizados e, segundo dados do trabalho de Silva et al. (2011) a taxa de incidência média da DRC no Brasil é de 181 pessoas por milhão e nos países desenvolvidos, como a Austrália e os Estados Unidos a incidência varia entre 97 e 340 pessoas por milhão, respectivamente. Esses autores, assim como Santos (2010), mostram o crescimento das taxas de prevalência e incidência dessa doença tanto nos países desenvolvidos, em função do envelhecimento acelerado, como nos países da América Latina.

Em linhas gerais, a HD consiste em um sistema de circulação extracorpórea que tem como objetivo depurar o sangue do paciente removendo solutos de alto e baixo peso molecular. Com mecanismos de ação semelhante, a DP é o procedimento de escolha quando o paciente não tolera o procedimento de hemodiálise ou não possui acesso venoso adequado (Coelho, 1996; Harisson, 2002; SBN, 2004). Ambos os tratamentos envolvem grande tensão psicológica, tanto para o paciente como para os familiares, que precisam enfrentar o choque da irreversibilidade da doença. Segundo Abraão et

al. (2010) os pacientes, sobretudo crianças, submetidos à diálise encontram-se, a despeito de sua vontade, dependentes de um procedimento e ficam expostos a outras condições desfavoráveis que podem representar um perigo iminente à vida.

Nessa perspectiva, dois estudos avaliaram e compararam a qualidade de vida dos pacientes submetidos a esses diferentes tratamentos. O primeiro deles teve como objetivo medir e comparar a qualidade de vida, por meio de um questionário estruturado, entre os pacientes que estavam em HD, DP e transplantado renal no Brasil. Já o segundo estudo, desenvolvido no estado do Ceará, avaliou a qualidade de vida entre os pacientes em HD elegíveis e não elegíveis para o transplante renal. Ambos os resultados mostraram que a qualidade de vida dos pacientes em HD e DP é baixa, sobretudo, quando comparado ao transplante (Álvares, 2011; Santos, 2011).

Outro aspecto desfavorável da HD e da DP, além da baixa qualidade de vida dos pacientes em uso dessas terapias, refere-se aos seus custos elevados agregado aos gastos adicionais com medicamentos para manutenção do tratamento. Cherchiglia et al. (2010) avaliou os gastos individuais do tratamento da DRC no Brasil e observou que o gasto médio por pessoa com DP foi equivalente a R\$ 26.810,00 e com HD foi R\$ 33.870,00. De forma similar e utilizando a mesma base de dados, Silva et al. (2011) realizou uma análise dos gastos do Sistema Único de Saúde (SUS), em Minas Gerais, no período de 2000 a 2004, com os medicamentos mais utilizados durante a HD. Os autores observaram que o gasto médio por ano, neste período, foi de aproximadamente oito milhões de reais, o que equivale a 10% do recurso disponível do programa de medicamentos especializados (Silva et al. 2011).

Todos esses valores citados anteriormente estão relacionados aos custos médicos diretos, relacionados explicitamente ao tratamento pago pelo SUS. Entretanto, vale lembrar que tanto a HD como a DP são tratamentos diários e prolongados que podem ocasionar a perda de produtividade dos pacientes, gerando custos indiretos que não foram contabilizados.

O transplante renal, foco desta pesquisa, é considerado na literatura como a terapia renal substitutiva (TRS) mais custo-efetiva uma vez que permite, na maioria dos casos, a reiteração do paciente com seu estilo de vida, podendo apresentar uma melhor expectativa de vida em relação aos pacientes submetidos às diálises (Coelho, 1996; SBN, 2002; SBN, 2006).

Em função disso, notou-se um crescimento de cirurgias de transplante de rins no país. Segundo a Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO) em 2001 foram realizados 3.115 transplantes, sendo a maioria de doador vivo, enquanto em 2011 foram realizados 4.957, porém, com a inversão do tipo de doador que passa a ser cadavérico em sua maioria (ABTO, 2011).

Alguns fatores têm contribuído para que o transplante renal seja considerado a melhor opção para o portador de DRC. Entre eles, vale ressaltar o avanço tecnológico no que diz respeito à terapia de imunossupressão (Coelho, 1996; SBN, 2002; SBN, 2006). Os primeiros medicamentos utilizados no transplante renal no Brasil, em 1960, foram os corticosteróides e a Azatioprina (AZA). A Ciclosporina (CsA) foi lançada no final da década de 1970 representando uma revolução na terapia. Após esses três pioneiros, ainda surgiram o Tacrolimo (TAC) e o Micofenolato Mofetil (MMF) em 1990 e, recentemente, já no século XXI, o Sirolimo (SRL) e o Everolimo (EVL). O principal objetivo do desenvolvimento desses novos 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; Mota, 2004; Gentil, 2009).

De acordo com as Diretrizes Terapêuticas e Protocolos Clínicos aprovados pelo Ministério da Saúde (2002), e com a Consulta Pública nº7 de 24 de julho de 2008, a terapia de imunossupressão pós-transplante deve combinar três classes terapêuticas: um corticosteroide, um inibidor de calcineurina (CNI), CsA ou TAC, e um agente antiproliferativo, AZA. Alternativamente, os protocolos permitem a substituição deste último medicamento<sup>1</sup> por MMF. Além disso, o SRL ou EVL podem substituir tanto os CNI como os agentes antiproliferativos.

Devido à grande variedade dos possíveis esquemas imunossupressores, as recomendações são necessariamente complexas uma vez que as escolhas entre os diferentes regimes implicam em determinação de um equilíbrio entre os benefícios e os danos. Tipicamente, um maior grau de imunossupressão pode reduzir o risco de

---

<sup>1</sup> O Glossário de medicamentos editado pela OPS define medicamento da seguinte forma: “En el uso legal y técnico, este término recibe dos acepciones. Por una parte, puede referirse a un principio activo o fármaco que debe formularse para su adecuada administración. Por otra parte, puede designar un producto farmacéutico empleado para la prevención, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o estado patológico o para modificar sistemas fisiológicos en beneficio de la persona a quien le fue administrado. En esta acepción el término medicamento se refiere al producto farmacéutico o producto medicamentoso.” (Arias, 1999). Neste estudo adotamos a definição de medicamentos como termo genérico que abarca ambas as concepções, a de um fármaco e de um produto farmacêutico ou medicamentoso.



rejeição, mas também pode aumentar o risco de infecção e câncer (Kasiske, 2009). Para isso, é necessário domínio e compreensão do mecanismo de ação dos medicamentos, assim como das variáveis individuais que podem influenciar nessa escolha.

A inibição da calcineurina tem sido tratada como objetivo mais importante dos protocolos. A introdução da CsA na terapêutica imunossupressora aumentou a sobrevida de enxertos cadavéricos em 10% durante o primeiro ano pós-transplante (Salomão, 2000). Infelizmente, mesmo utilizada com rigoroso controle, não há como escapar da nefrotoxicidade crônica, da hipertensão e da dislipidemia. O TAC surgiu como opção terapêutica à CsA, entretanto, apesar de ser apontado como mais potente, possui nefrotoxicidade equivalente a CsA e tem apresentado maior incidência de diabetes (Salomão, 2000).

Os agentes antiproliferativos geralmente são análogos da purina e inibem a síntese de DNA. Atualmente, a AZA, imunossupressor mais antigo, tem sido substituído pelo MMF devido a sua inibição mais seletiva da biossíntese da purina, provendo uma atuação mais específica e potente na imunossupressão (Salomão, 2000).

Os inibidores da rapamicina (TOR-I) representados pelo SRL e, posteriormente, pelo EVL, são os novos agentes isolados do fungo *Streptomyces Hygroscopicus* com estrutura semelhante a do TAC. Com um novo mecanismo de ação, o SRL e o EVL apresentam propriedades imunossupressoras potentes e mais específicas. Tal como os CNI, a ação terapêutica do TOR-I requer a formação do complexo com a imunofilina FKBP-12 que inibe a *mammalian target of rapamycin* (mTOR), proteína chave na progressão do ciclo celular (Steton, 2005; Woodroffe 2005).

Segundo Woodroffe (2005), o SRL pode atuar de forma sinérgica quando utilizado concomitantemente com a CsA o que pode causar nefrotoxicidade ainda maior da CsA. Alguns autores relatam que o SRL pode estar associado com uma menor incidência de rejeição aguda e com a diminuição do desenvolvimento de tumores (Salomão, 2000; Campistol, 2006). Entretanto, apesar das vantagens terapêuticas relacionadas, ainda não se conhece no país a relação de custo-efetividade entre estas inovações terapêuticas que vem sendo utilizadas e incorporadas no tratamento do transplante renal.

## 2 JUSTIFICATIVA

A criação do SUS, em 1988, promoveu uma nova compreensão no processo saúde-doença, redefiniu o vínculo entre os serviços de saúde e seus usuários, numa combinação que envolve a promoção da saúde, a prevenção de enfermidades e a atenção curativa. Entre as atribuições do SUS estão o direito à saúde a todos os brasileiros e a garantia de assistência terapêutica integral, inclusive farmacêutica (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 (Brasil, 1998).

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).

Apesar de todas as adversidades enfrentadas para viabilizar o acesso da população aos medicamentos, avanços relevantes têm sido obtidos por meio dos programas da assistência farmacêutica desenvolvidos pelo Ministério da Saúde (Beltrame, 2002). Entre eles, vale destacar: a) o componente básico da assistência farmacêutica que financia a aquisição, pelos municípios ou estados, de um elenco de medicamentos essenciais definidos a priori a partir de suas realidades epidemiológicas; b) o componente estratégico que é destinado à garantia ao acesso dos medicamentos para AIDS, tuberculose, hanseníase, controle de endemias, diabetes e hemofilia; e c) o componente especializado que será abordado mais detalhadamente por ser o foco deste trabalho.

O conceito do componente especializado, antigo Programa de Medicamentos de Dispensação Excepcional, teve seu marco em 1982 pela Portaria MPAS/MS/MEC nº03 que dispunha sobre a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME e sobre a aquisição direta de medicamentos de alto custo, em caráter de “excepcionalidade”, mediante justificativa por escrito pelo médico assistente do caso e homologada, posteriormente, pela auditoria médica da instituição prestadora do atendimento (Brasil, 1982). Essa medida foi necessária devido aos problemas gerados

pelas grandes desigualdades sociais e econômicas ainda existentes no país, que determinam restrições no acesso a medicamentos, sobretudo quando se trata de medicamentos de alto custo. Isto é, quando o custo unitário do medicamento ou o custo total do tratamento torna inviável a sua aquisição pela maioria da população (Beltrame, 2002). Surgiu então a denominação informal do programa como “medicamentos de alto custo”. Entretanto, a imprecisão conceitual do Programa deixou margem para diversas interpretações. Diante disso, e considerando o aumento da demanda e da necessidade de se estabelecer critérios mínimos para inclusão dessas inovações terapêuticas, o Ministério da Saúde, por meio do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF), realizou no ano de 2009, uma revisão de todo o Programa de Medicamentos de Dispensação Excepcional. Tal trabalho resultou na publicação, no final daquele ano, da Portaria GM/MS nº 2.981 que estabelece o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Brasil, 2009).

A construção desse Componente teve como objetivo, para além de uma nova concepção, 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 (PCDT) devem passar a contemplar todas as fases evolutivas das doenças, desconstruindo a ideia que eles servem apenas para medicamentos excepcionais (Ministério da Saúde, 2010).

Isto implicou, conseqüentemente, em mudanças na forma de execução do componente. O financiamento, antes de responsabilidade da União e dos Estados, passou a ser dos três entes federados. Em função das linhas de cuidado, os componentes Básico e Especializado foram reconstruídos conjuntamente no sentido de evitar sobreposições e de garantir o acesso ao tratamento em todas as fases evolutivas das doenças, incluindo o tratamento no nível da atenção básica (Ministério da Saúde, 2010).

Definiram-se então os critérios para incorporação de medicamentos no componente especializado. Entre eles vale destacar que a incorporação de novas tecnologias dar-se-á somente via publicação oficial dos PCDT e que às consultas públicas, por si só, não possuem valor legal para efeitos de incorporação e utilização de novas tecnologias (Ministério da Saúde, 2010).

Além disso, ao abordar a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do SUS, vale ressaltar a Lei nº12.401 de 28 de abril de 2011 que reforça a necessidade de protocolos clínicos, de evidências científicas sobre a eficácia, a efetividade e a

segurança do medicamento, e por fim, de avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias (Brasil, 2011).

Em relação aos imunossupressores utilizados no tratamento do transplante renal, eles fazem parte do componente especializado, e o PCDT correspondente foi aprovado em 2002 com a disponibilidade dos medicamentos inibidores da calcineurina (CsA e TAC), dos antiproliferativos (AZA e MMF) e do SRL. Ciente da necessidade de atualizar tal documento, o ministério disponibilizou a Consulta Pública nº7, todavia não publicada. Entretanto, observa-se que a incorporação do SRL na apresentação em gotas ocorreu em 2002, e a apresentação comprimido (1 e 2mg) somente em 2005 por meio da Portaria GM/MS nº 203. Já o EVL foi incorporado ao sistema em 2008, também por meio de uma Portaria específica (Portaria GM/MS nº1.869) sendo dispensado a partir de 2009.

O financiamento destes medicamentos é feito mediante a transferência de recursos aos Estados, fundo a fundo, de forma antecipada, calculados pela frequência da dispensação mensal de cada medicamento multiplicado pelo valor de tabela do mesmo. Isso é possível devido à emissão, durante a dispensação do medicamento para cada paciente, da Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade / Custo (APAC). Esse mecanismo tem permitido ajustar os valores a serem repassados a cada estado de acordo com sua realidade de desenvolvimento do Programa. Dessa forma, o preço público dos medicamentos difere entre a aquisição pelas Secretarias de Estado de Saúde e o repasse/reembolso do Ministério.

Segundo o Ministério da Saúde, o impacto financeiro do sirolimo em relação ao orçamento total empregado pelo SUS no período de janeiro a dezembro de 2008 foi equivalente a R\$ 54.213.741,44 (2,13% do orçamento do programa). O everolimo foi incorporado somente no fim de 2008, tendo sido realizada uma estimativa de recurso necessário para o seu financiamento em 2009, equivalente a R\$ 54.000.389,27 (Ministério da Saúde, 2010).

Considerando a necessidade de otimização dos crescentes aportes financeiros destinados à saúde, relacionados à incorporação de tecnologias pelo sistema, e tendo em vista que os medicamentos utilizados no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, em sua maioria, não possuem avaliações farmacoeconômicas, faz-se necessário a realização de investigações que contribuam para uma melhor compreensão dos resultados obtidos para a saúde pública com a sua implementação, assim como do consequente impacto econômico.

Nesta perspectiva, este trabalho avalia a efetividade e custo-efetividade dos inibidores da rapamicina, últimos imunossuppressores incorporados, que estão sendo utilizados na manutenção do transplante renal. Esta avaliação econômica pode ser útil para subsidiar o processo de tomada de decisões sobre o(s) fármaco(s) que represente(m) melhor alternativa para o sistema de saúde, contribuindo para aumentar a eficiência e racionalizar os gastos do SUS, especialmente no que se refere às inúmeras incorporações de alternativas terapêuticas que surgem no mercado.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Realizar uma análise custo - efetividade dos medicamentos Sirolimo e Everolimo no tratamento imunossupressor de manutenção do transplante renal.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Avaliar a eficácia dos medicamentos inibidores da rapamicina, Sirolimo e Everolimo, por meio de uma revisão sistemática com metanálise;
- Realizar uma análise custo-efetividade dessas novas alternativas terapêuticas.

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo é parte integrante do projeto intitulado “Revisão sistemática e avaliação econômica de imunossuppressores na prevenção da rejeição do transplante renal”, que obteve financiamento do CNPq (Processo nº 576624/2008-0) e foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UFMG (COEP nº ETIC 397/04).

### 4.1 Revisão sistemática e metanálise

A revisão sistemática e a metanálise adotaram a metodologia proposta pela Cochrane. Inicialmente uma proposta de título foi submetida e incluída no sistema de cooperação do grupo renal. Após alguns ajustes, o título publicado da revisão proposta é “*Target of rapamycin inhibitors (TOR-I) as maintenance immunosuppression for kidney transplant recipients*” (**anexo 01**).

A revisão sistemática e a metanálise foram desenvolvidas conforme protocolo publicado em março de 2012 disponível no **anexo 2**. Foram incluídos todos os Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) ou quase-ECR que utilizaram e compararam esquemas que continham SRL ou EVL com todos os demais esquemas imunossuppressores no regime de manutenção do transplante renal. Dessa forma, os resultados foram agrupados e analisados de acordo com o papel que TOR-I assumiu na estratégia imunossupressora (SRL ou EVL versus CNI; SRL ou EVL versus antimetabólitos, alta versus baixa dose). Não houve restrição do tipo de jornal, idioma, idade dos receptores, ou doses dos medicamentos.

Os critérios de exclusão dos artigos foram: pacientes com transplante múltiplo, estudos que não utilizaram TOR-I, estudos que avaliaram somente retransplante, e aqueles que fizeram conversão de tratamento.

Os resultados avaliados foram divididos em primários e secundários. Os desfechos primários foram mortalidade (sobrevida do paciente) e perda do enxerto (sobrevida do enxerto). Já os secundários, mais relacionados aos eventos adversos, foram creatina sérica e/ou creatinina clearance; incidência de nefropatia crônica do enxerto; rejeição aguda; rejeição aguda esteroide resistente, infecção por Citomegalovirus (CMV), incidência de malignidades, incidência de diabetes mellitus, infecção total, trombocitopenia, leucopenia, cicatrização da ferida (*wound healing*) entre outros eventos adversos relatados nos artigos.

A busca dos estudos foi realizada nas bases CENTRAL, Medline, Embase e utilizaram-se as seguintes estratégias de busca:

#### CENTRAL

- 1- MeSH descriptor Kidney Transplantation, this term only
- 2- MeSH descriptor Sirolimus, this term only
- 3- (sirolimus):ti,ab,kw in Clinical Trials
- 4- (rapamycin\*):ti,ab,kw in Clinical Trials
- 5- (rapamune):ti,ab,kw in Clinical Trials
- 6- (everolimus):ti,ab,kw in Clinical Trials
- 7- "SDZ RAD":ti,ab,kw in Clinical Trials
- 8- (RAD or RAD100):ti,ab,kw in Clinical Trials
- 9- (certican):ti,ab,kw in Clinical Trials
- 10- "TOR-1" :ti,ab,kw in Clinical Trials
- 11- (deforolimus):ti,ab,kw in Clinical Trials
- 12- (temsirolimus):ti,ab,kw in Clinical Trials
- 13- (mtor and inhibitor\*):ti,ab,kw in Clinical Trials
- 14- (2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13)
- 15- (1 AND 14)

#### MEDLINE

1. kidney transplantation/
2. sirolimus/
3. sirolimus.tw.
4. rapamycin.tw.
5. rapamune.tw.
6. ay 22-989.tw.
7. everolimus.tw.
8. SDZ RAD.tw.
9. (RAD or RAD100).tw.
10. certican.tw.
11. "TOR-1".tw.
12. deforolimus.tw.
13. temsirolimus.tw.
14. (mtor and inhibitor\$).tw.
15. or/2-14
16. and/1,15

#### EMBASE

1. exp "mammalian target of rapamycin inhibitor"/
2. sirolimus.tw.
3. rapamycin.tw.
4. rapamune.tw.
5. everolimus.tw.
6. ay 22989.tw.
7. SDZ RAD.tw.
8. (RAD or RAD100).tw.
9. certican.tw.
10. deforolimus.tw.
11. temsirolimus.tw.
12. (mtor and inhibitor\$).tw.
13. or/1-12
14. exp kidney transplantation/
15. and/13-14



Foram realizadas também buscas por ensaios clínicos no site do Clinical Trials e busca manual. Para a seleção dos estudos incluídos, os títulos e os resumos foram analisados por dois pesquisadores independentes. Em caso de discordância um terceiro revisor foi incluído. Para a coleta de dados dos desfechos primários e secundários dos artigos utilizou-se o formulário padrão do software *Review Manager* (RevMan) da Cochrane. Quando foi encontrado mais de um artigo reportando o mesmo ensaio, os resultados desse estudo foram agrupados e somente o artigo que possuía os dados mais completos foi considerado. As informações faltantes foram sanadas por meio de correspondência com os autores.

Para acessar o risco de viés dos estudos incluídos foram considerados os seguintes itens: 1- geração da randomização adequada; 2- Sigilo da alocação; 3- Cegamento dos participantes e dos investigadores; 4- cegamento dos resultados; 5- dados dos desfechos incompletos. A forma de avaliação desses itens encontram-se no apêndice 2 do protocolo.

Para a análise estatística do efeito do tratamento considerou-se para as variáveis dicotômicas (morte, perda, rejeição aguda, etc) resultados expressos em Risco Relativo (RR) com intervalo de confiança de 95%. Para as medidas contínuas (creatinina) os resultados foram expressos pela Diferença das Médias (MD). Além disso, para aqueles desfechos que possuíam dados de três ou mais ensaios foram utilizados o modelo aleatório e para aqueles com um número menor o modelo de efeito fixo.

A heterogeneidade entre os estudos foi analisada pelos valores de  $I^2$ , pelo intervalo de confiança e valores de  $p$  ( $p < 0,05$ ). Os valores estipulados e considerados para o  $I^2$  foram 25%, 50% e 75% correspondendo a baixa, média e alta heterogeneidade respectivamente.

#### **4.2 Análise de custo-efetividade do TOR-I**

A análise de custo-efetividade foi escolhida por admitir comparar duas ou mais alternativas terapêuticas para um mesmo desfecho clínico e por apresentar melhor compreensão desses desfechos, uma vez que, permite estimar o custo por unidade de efetividade (Araújo e Bahia, 2010).

Em relação às alternativas de intervenção, foi conduzida uma análise de todos os esquemas imunossupressores que utilizam TOR-I no tratamento de manutenção do

transplante renal. Como comparadores foram utilizadas as estratégias CsA+MMF+P eTAC+MMF+P que são, respectivamente, a mais utilizada no Brasil e a indicada como primeira escolha pelo último protocolo de 2009 do Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) representando a estratégia mais utilizada nos grandes centros transplantadores (Kasiske, 2009).

Os principais desfechos clínicos observados como medida de efetividade foram sobrevidas do enxerto e do paciente. Para tal, utilizou-se no modelo a média de estimativas obtidas da literatura (objetivo 1) sobre probabilidades clínicas relevantes da história da doença, análise de sobrevida, rejeição ou perda do enxerto, e subsequentes efeitos do tratamento relacionado aos efeitos adversos. Assim, o modelo de análise de decisão analítica foi desenvolvido buscando estimar o impacto das transições de estado de saúde para a doença (rejeição, morte e efeitos adversos), em termos de efetividade e custo, utilizando o modelo de Markov.

#### **4.2.1 Modelo de Markov**

Os modelos de análise de decisão clínica são elaborados pela sequencia cronológica de identificação do problema; estruturação do problema (árvore de decisão, modelo de Markov); parametrização do modelo de decisão (probabilidades de ocorrências dos desfechos, de acordo com análise crítica da literatura); análise do modelo (estimativa dos custos, desfechos e riscos) e análise de sensibilidade (Rêgo, 2000).

O modelo de Markov é uma ferramenta útil na análise de decisão clínica quando o problema envolve evolução no risco de desfechos ao longo do tempo e o evento clínico pode ocorrer repetidamente, no horizonte de tempo analisado. Trata-se de um modelo de transição de estados de saúde, no qual eventos incertos são modelados para transitar entre estados definidos de saúde (Birkmeyer, 2003). A aplicação do modelo de Markov permitiu o cálculo da razão de custo-efetividade incremental, considerando as alternativas avaliadas.

#### **4.2.2 Levantamento de Custos**

O total de custos associados a uma doença incorpora muitos elementos que podem ser divididos em custos diretos, indiretos e intangíveis. Por definição os custos diretos são aqueles que podem ser atribuídos diretamente nas intervenções de saúde (médicos) ou aqueles relacionados ao apoio e à operacionalização das intervenções (não médicos). Os indiretos incidem sobre o indivíduo, as organizações e sociedade e

como os problemas de saúde afetam suas respectivas produtividades no trabalho. Por fim, o custo intangível está associado com aspectos intangíveis como dor, sofrimento entre outros (OPAS, 2011).

Para este trabalho foram considerados os custos diretos médicos relacionados à terapia de manutenção do transplante renal e foi adotada a perspectiva do financiador público. Tal escolha deveu-se ao fato do transplante permitir ao paciente o retorno normal do estilo de vida sem gerar perda de produtividade. Sendo assim, foram incorporados ao modelo todos os custos ambulatoriais dos pacientes (*outpatient*) como os imunossupressores, os medicamentos prescritos para tratamento de reações adversas e o custo da diálise. Os custos de hospitalização e internação (*inpatient*) foram considerados somente em casos de rejeição aguda pois, por se tratar de terapia de manutenção, fase mais avançada do tratamento, optou-se por não incorporar o custo da cirurgia e do tratamento primário.

Em função da variação das fontes de custos disponíveis pelo SUS, um artigo complementar à análise de custo-efetividade (artigo 2) foi elaborado, abordando e comparando os preços praticados, tanto no serviço público como no privado e no mercado internacional, dos imunossupressores utilizados no transplante.

Para tal, foi realizada uma análise descritiva das características e dos preços da terapia imunossupressora de manutenção do transplante renal. Tal análise comparou os preços adquiridos pelo setor público com os praticados pelo setor privado e internacional de cada medicamento que compõe o esquema terapêutico.

Como variáveis dos medicamentos, foram incluídas: 1. Princípio ativo, 2. Nome comercial, 3. Fabricante, e 4. Essencialidade. As descrições das variáveis 1, 2 e 3 foram feitas a partir do Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (DEF) e da lista de preço de medicamentos da CMED. Para a quarta variável, definiu-se como medicamento essencial aquele que pertencia à RENAME, em sua última atualização – 2010 (Ministério da Saúde, 2010).

Em relação aos preços públicos dos medicamentos considerou-se: o preço máximo de venda ao governo (PMVG) estabelecido pela CMED em dezembro de 2011 e o valor pago pela Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais (SES-MG) na última licitação de cada medicamento referente ao ano de 2011, mediante consulta da ata de registro de preço no portal de compras do Estado.

O PMVG foi calculado utilizando-se a média do preço de fábrica sem o Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS) de todas as apresentações em comprimido disponíveis no mercado para aquele fármaco, com exceção das embalagens fracionadas e hospitalares. Aplicou-se o Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) de 24,38% para os medicamentos que o adotam, ou seja, ciclosporina, tacrolimo, micofenolato mofetila, e azatioprina.

Para o preço privado, utilizou-se como fonte de informação a Revista ABCFarma, da Associação Brasileira do Comércio Farmacêutico, do mês de dezembro de 2011. Para tal, consideraram-se os valores determinados a partir do Preço Máximo ao Consumidor (PMC) relativo aos impostos incidentes sobre os medicamentos no estado de Minas Gerais. Isto é, para os medicamentos referência e similares foram os preços com ICMS de 18%; e, para os genéricos, com ICMS de 12%. Calculou-se o preço médio por miligrama de comprimido de todas as concentrações disponíveis no mercado.

Por fim, para a comparação com o preço internacional utilizaram-se as informações provenientes do *International drug price guide 2010* do *Management Sciences for Health* (MSH), exceto em relação aos medicamentos sirolimo e everolimo, que não constavam nessa publicação. Para a comparação dos demais, realizou-se uma conversão do dólar americano com cotação de R\$: 1,86 referente a dezembro de 2011.

Em relação ao custo do tratamento de manutenção, ele foi composto pelos preços de cada um dos três medicamentos que formam o esquema imunossupressor, sendo um deles o corticoide. Para a dose média diária de cada imunossupressor utilizado durante o regime de manutenção considerou-se a Dose Diária Definida (DDD) indicada Pela Organização Mundial da Saúde e pelo MSH (MSH, 2010; OMS, 2012).

Para o tratamento das reações adversas crônicas utilizou-se o custo médio do miligrama de todas as apresentações do medicamento, com exceção das embalagens hospitalares, disponíveis na lista de Preço Máximo de Venda ao Governo da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) referente a dezembro de 2011.

Além do valor dos medicamentos, outros custos compõem o estágio da doença (eventos). O paciente vivo sadio gerou no modelo um custo referente ao medicamento somado ao valor do acompanhamento clínico de R\$1.431,20 para o primeiro ano, R\$1.166,52 para o segundo e de 753,04 do terceiro ao 20º anos para as estratégias

que utilizaram CsA. Já aquelas que utilizaram TAC os custos de acompanhamento para o primeiro, segundo e demais anos foram respectivamente R\$1.301,68; R\$ 968,81 e R\$ 523,33 (Guerra Jr et. al, 2010).

Os custos relacionados a internação e exames foram obtidos no estudo de Guerra Jr et al. (2010b) por se tratar da análise de uma coorte histórica brasileira que aborda os gastos dos pacientes transplantados renais pelo SUS que utilizaram CsA ou TAC. Dessa forma, para as estratégias CsA+MMF+P; CsA+SRL+P; CsA+EVL+P considerou-se os custos diretos relacionados com a CsA (Guerra Jr et al. 2010b). Para o tratamento da rejeição aguda considerou-se que o paciente necessitava de acompanhamento clínico, com realização de exames e seguimento de hospitalização, com valores médios de R\$ 2.845,06 (1º ano); R\$ 2.601,18 (2º ano) e R\$ 1.889,30 (3º ano), corrigidos para 2011. Do 4º ano em diante assumiu-se os valores do 3º ano.

Para as estratégias TAC+MMF+P e TAC+SRL+P utilizaram-se os custos diretos relacionados ao TAC também do estudo de Guerra Jr et al.(2010b). Para a estratégia SRL+MMF+P aplicou-se o mesmo valor referente ao TAC, devido ausência de registro de gastos para o medicamento. Na mesma lógica já descrita para a CsA, o tratamento da rejeição aguda necessitou de acompanhamento clínico, com realização de exames e seguimento de hospitalização, com valores médios de R\$ 3.079,48 (1º ano); R\$ 3.034,48 (2º ano)e R\$ 2.205,17 (3º ano), corrigidos para 2011. Do 4º ano em diante assumiu-se os valores do 3º ano.

Quando houve perda do enxerto, considerou-se o custo médio da hemodiálise relatado no estudo de Cherchiglia et al. (2010) no valor de R\$ 28.394,52 corrigido para 2011, pelo Índice Nacional de Preço ao Consumidor Amplo (IPCA), chegando ao valor de R\$ 30.470,16.

No modelo, os pacientes com infecção por CMV foram tratados com ganciclovir 5mg/Kg durante 14 dias. Para o cálculo do custo desse medicamento considerou-se o peso médio do paciente de 70kg, o que gerou um valor médio diário de R\$ 868,91. Já aqueles pacientes que evoluíram para dislipidemia, receberam tratamento com Sinvastatina 20mg por dia e foi acrescentado ao custo incremental desses pacientes o valor médio anual de R\$ 502,65.

Para o tratamento do câncer de pele, utilizou-se o trabalho de Souza et al. (2007) que avaliou na perspectiva do SUS, o custo do tratamento do câncer de pele, especificamente o melanoma cutâneo. Os autores incorporaram ao custo o valor das

consultas médicas, exames laboratoriais, biópsias, exames diversos, procedimentos cirúrgicos e tratamento com interferon ou quimioterapia. O custo médio do tratamento, incluindo os cinco estádios da doença (Estádio 0 – menos grave mais barata; Estádio V- mais grave e mais cara) foi de R\$ 13.062,24 em 2007. Assim, esse valor foi ajustado pelo IPCA para 2011 (R\$ 16.399,65) e foi considerado como os custos diretos anuais do tratamento dos pacientes que evoluíram para câncer no modelo.

#### **4.2.2 Taxa de desconto e análise de sensibilidade**

Os estudos de custo-efetividade são baseados em informações que podem possuir variado grau de incertezas em função da necessidade da incorporação de inúmeros parâmetros relacionados ao efeito do tratamento, às preferências de saúde e aos custos. De maneira geral, não existe um banco de dados ideal para coletar todos esses parâmetros (Sculpher e Claxton et al. 2005; Koerkamp et al. 2006). Dessa forma, as análises de sensibilidade assumem o papel de minimizar essas incertezas.

Nessa perspectiva, utilizou-se a análise de sensibilidade probabilística (Monte Carlo) para a coorte completa (20 anos) e para os resultados do primeiro ano da coorte, uma vez que eles são os que mais impactam no modelo, e para o décimo ano para verificar a incerteza do modelo. Para isto atribuiu-se a distribuição triangular da probabilidade e foi feita a curva de aceitabilidade e o gráfico de benefício líquido. Aplicou-se também uma taxa de desconto de 5% ao ano recomendada pelo Ministério da Saúde. Parâmetros de incerteza foram enfocados utilizando taxas de desconto de 10% para as probabilidades de transição dos estados de saúde, custos dos estados de saúde, e preço dos medicamentos. Vale ressaltar que tais descontos foram aplicados nos modelos como taxas fixas anuais de maneira a garantir a comparabilidade dos fluxos de pagamento e os benefícios associados, ou seja, a conversão de ganhos futuros em valores presentes (Graf von der Schulenburg, 2007; Ministério da Saúde, 2008).

### **5 RESULTADOS**

Os resultados da tese são apresentados em formato de três artigos. Entretanto, para o primeiro artigo – Revisão Sistemática e metanálise - considerou-se desnecessário reescrever as partes da introdução e da metodologia em função delas já estarem publicadas no protocolo Cochrane (**anexo 2**). Assim, para este artigo partir-se-á da seção resultados.

## 5.1 Revisão Sistemática e Metanálise

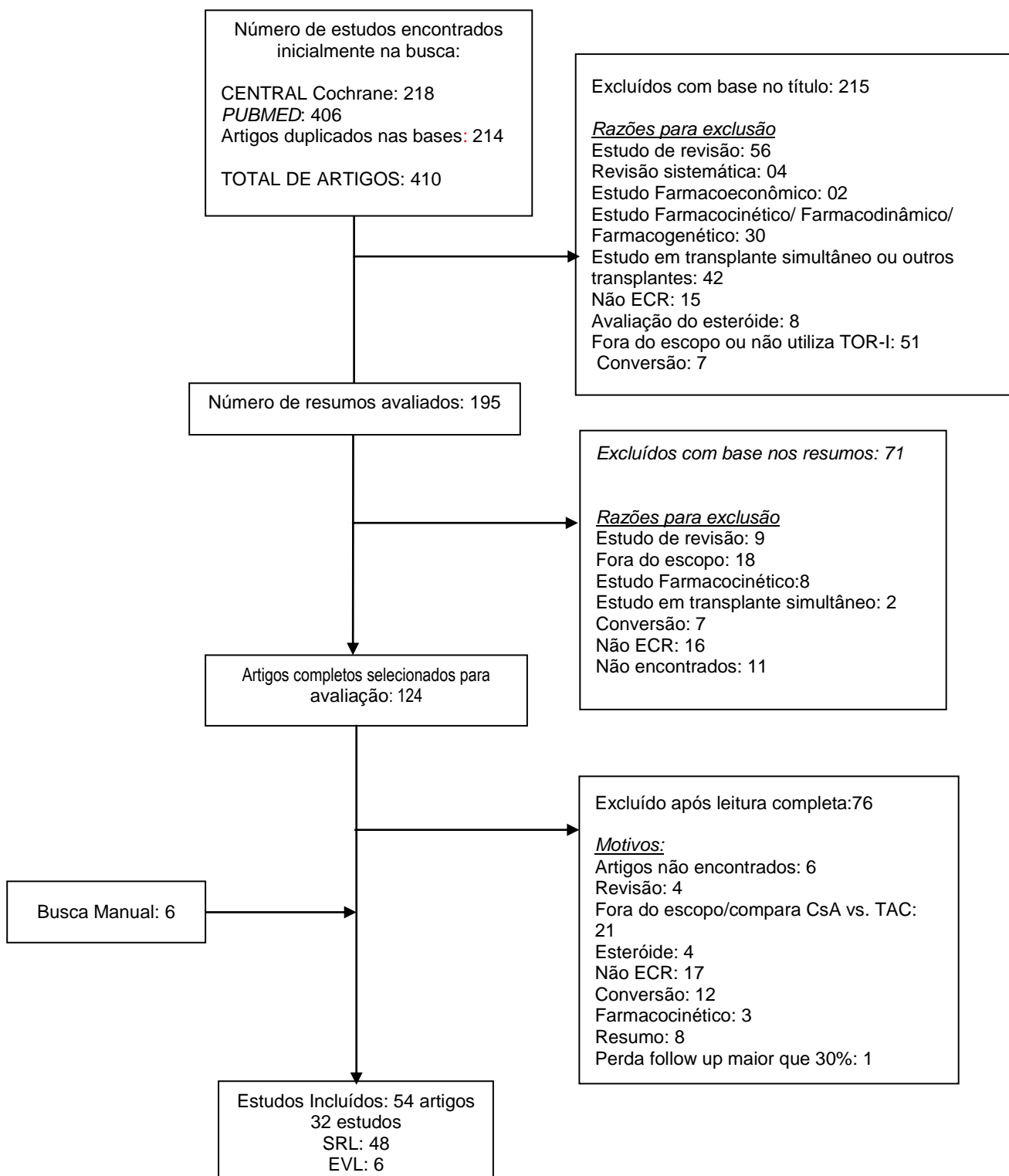
Foram realizadas buscas independentes nas bases CENTRAL e PUBMED. Pela estratégia de busca foram identificados 218 e 406 títulos nas respectivas bases. Do total dos 624, 212 títulos foram idênticos restando 412 para avaliação. Após a análise independente dos revisores quanto aos critérios de elegibilidade, foram excluídos segundo o título 215 estudos, permanecendo 197 para leitura dos resumos (**Figura 1**).

As principais razões de exclusão por título foram: artigos de revisão ou descritivos (56), farmacocinéticos/ farmacodinâmicos/farmacogenético (30), farmacoeconômico (2), transplante múltiplo ou outros transplantes (42), estudos fora do escopo ou que não utilizaram TOR-I como intervenção (50), outros desenhos metodológicos – coorte, estudo de caso, fase I, fase II, protocolos - (14), artigos que avaliaram a exclusão do esteroide do esquema imunossupressor (8), artigos de revisão sistemática/metanálise (4), entre outros.

Em relação aos resumos, dos 197 avaliados 73 foram excluídos (**figura 1**). Os principais motivos para exclusão foram: estudos com transplante múltiplo (2), estudos de revisão/metanálise (9), estudos farmacocinéticos (8), estudos fora do escopo (20), estudos que avaliam conversão (6), resumos não encontrados (11), não ECR (17) (**Figura 1**).

Dos 124 artigos selecionados para a leitura completa, 76 foram excluídos. Nessa fase a principal razão de exclusão foi: resumos (6), farmacocinético (2) estudos fora do escopo (8), estudo de revisão/metanálise (4), artigos que avaliam a exclusão do esteroide do esquema imunossupressor (4), estudo que avalia conversão (9), outros desenhos de estudo – coorte, estudo de caso, fase I, fase II, protocolos (8), outros (3). Ao final realizou-se a busca manual e foram incluídos seis estudos para a análise. Desta forma, foram selecionados 54 artigos sendo 48 sobre o SRL e seis sobre o EVL (**Figura 1**).

**Figura 1-** Apresentação esquemática dos artigos incluídos e excluídos na revisão sistemática.





### 5.1.2 Descrição dos Ensaios clínicos incluídos

Dos 54 artigos incluídos, foram reportados 32 diferentes estudos. Essa diferença se deve ao fato de um mesmo estudo ter várias publicações, entretanto, para a revisão ele foi considerado uma única vez já que possuem um mesmo desenho metodológico. Isso foi verificado em oito grandes ensaios - Kahan et al. 2000; Johnson et al. 2001; Flechner et al. 2002; Ciancio et al. 2004; Machado et al. 2004; Vitko et al. 2004; Larson et al. 2006; Ekberg et al. 2007- que envolveram no mínimo duas publicações sobre o mesmo trabalho. Todas as informações básicas sobre as características dos artigos incluídos nesta revisão podem ser observadas na **tabela 1** e nos respectivos resumos disponíveis no **anexo 3**.

Todos os artigos estavam na língua inglesa e foram publicados em 13 revistas diferentes. A *Transplantation* foi a revista que apresentou maior número de estudos incluídos (22). Os locais que mais realizaram os estudos foram Europa (16) e os EUA (11). O Brasil foi responsável por sete estudos sendo todos desenvolvidos pelo Hospital do Rim e Hipertensão de São Paulo. Em relação a quantidade de centros envolvidos nos ensaios, observou-se que a grande maioria foi multicêntrico com tempo médio de seguimento de 12 meses (**tabela 1**).

Todos os estudos avaliaram o transplante em receptores adultos. Além disso, a maior parte dos ensaios (69%) incluiu doadores cadavéricos ou vivos e padronizaram em seus protocolos a profilaxia para Infecção por Citomegalovirus (CMV) (74%) e o tratamento com indução (53%) como terapia complementar aos esquemas imunossupressores nos primeiros dias pós-transplante (**tabela 1**).

Dos 54 artigos, 48 avaliaram esquemas com SRL e somente seis avaliaram esquemas com EVL. Os estudos foram agrupados e analisados de acordo com o “papel” que o TOR-I assumiu na estratégia imunossupressora. Dessa forma, foram criados quatro grandes grupos onde o SRL ou o EVL ora assumiram papel de CNI (13 estudos), ora de agente antiproliferativo (11 estudos), alguns estudos avaliaram a variação entre as doses de TOR-I (12 estudos) e por último estes medicamentos foram analisados em esquema duplo onde eles são administrados somente com esteroides (quatro estudos) (**tabela 1**). De maneira geral os estudos compararam dois esquemas (*head-to-head*) sendo um a intervenção (com TOR-I) e o outro o controle (sem TOR-I). No entanto Kahan et al. (2000), Vitko et al. (2004), Lorber et al. (2005), Vitko et al. (2006) e Tedesco-Silva et al. (2010) estudaram mais de dois esquemas e foram agrupados e incluídos em duas comparações diferentes (**tabela 1**).

**Tabela 1** – Características dos estudos incluídos na revisão sistemática por ano de publicação do primeiro artigo

Autores	Esquemas	Comparação	Local Estudo	Financiamento	Número de Centros	Tempo seguimento (meses)	Tipo doador	Indução	Profilaxia CMV
Groth et al. (1999) *Charpentier et al. (2003) Sirolimus European Renal Transplant Study Group	CsA+AZA+P SRL+AZA+P	TOR-I vs. CNI	Suíça	Wyeth	11 - Europa	12	Cadavérico ou vivo	NR	Sim
Kahan BD (2000) *Kahan et al. (2003) Rapamune US Study Group	CsA+AZA+P CsA+SRLbd+P CsA+SRLad+P	TOR-I vs. CNI e TOR-I vs. Antimetabolito	EUA	Wyeth	38 - EUA	12 e 24	Cadavérico ou vivo	NR	Sim
Kreis et al. (2000) Sirolimus European Renal Transplant Study Group	CsA+MMF+P SRL+MMF+P	TOR-I vs. CNI	França	Wyeth	14 - Europa	12	NR	No	Sim
Kahan et al. (2001)	CsA+EVL+P CsA+EVLbd+P CsA+EVLad+P	Baixa vs. alta dose TOR-I	EUA	Novartis	8 - EUA, Canadá, Europa	6	Cadavérico ou vivo	NR	Sim
Johnson et al. (2001) *Oberbauer et al. (2003) *Kreis et al. (2004) *Oberbauer et al. (2005) *Morales et al. (2005) *Russ et al. (2005) *Campistol et al. (2006) *Legendre et al. (2007) *Morales et al. (2009) Rapamune Maintenance Regimen Study	CsA+SRL+P SRL+P	TOR-I + CNI vs. TOR-I	Reino Unido	Wyeth	57 - Europa, Canadá e Austrália	12	Cadavérico ou vivo	NR	Sim
MacDonald et al (2001) Rapamune US Study Group	CsA+SRLbd+P CsA+SRLad+P Placebo	Baixa vs. alta dose TOR-I	Canadá	Wyeth	34 - Austrália, Canadá, Europa e EUA	12	Cadavérico ou vivo	Não	Sim
Flechner et al. (2002) *Flechner et al. (2004) *Flechner et al. (2007)	CsA+MMF+P SRL+MMF+P	TOR-I vs. CNI	EUA	Wyeth	1	12	Cadavérico ou vivo	Sim	Sim

\* Artigo referente ao mesmo estudo; NR = Não relata; bd=baixa dose; ad = alta dose;

**Tabela 1** – Características dos estudos incluídos na revisão sistemática por ano de publicação do primeiro artigo (continua).

Autores	Esquemas	Comparação	Local Estudo	Financiamento	Número de Centros	Tempo seguimento (meses)	Tipo doador	Indução	Profilaxia CMV
Baboolal et al. (2003)	mCsA+SRL+P SRL+P	TOR-I + CNI vs. TOR-I	Reino Unido	Wyeth	10 - Reino Unido e Irlanda	6	Cadavérico ou vivo	NR	NR
Gonwa et al. (2003)	TAC+MMF+P TAC+SRL+P	TOR-I vs. Antimetabolito	EUA	Fujisawa	27 - EUA	6	Cadavérico ou vivo	Não	Sim
Van Hooff et al. (2003)	TAC+P TAC+SRLbd+P TAC+SRL+P TAC+SRLad+P	Baixa vs. alta dose TOR-I	Holanda	Fujisawa	5 - Europa	6	Cadavérico ou vivo	NR	Sim
Stallone et al. (2003)	CsA+SRL+P eCsA+SRL+P	TOR-I + CNI vs. TOR-I	Itália	NR	1	12	Cadavérico	NR	NR
Ciancio et al. (2004*) *Ciancio et al. (2004b) *Ciancio et al. (2006)	TAC+SRL+P CsA+SRL+P TAC+MMF+P	TOR-I vs. Antimetabolito	EUA	Wyeth e Roche	1	12	Cadavérico ou vivo	Sim	Sim
Dean et al. (2004) *Larson et al. (2006) *Dean et al. (2008) *Stegall et al. (2003)	TAC+MMF+P SRL+MMF+P	TOR-I vs. CNI	EUA	Wyeth	1	12	Cadavérico ou vivo	Sim	NR
Lo et al. (2004)	TAC+SRLbd+P TACbd+SRL+P	Baixa vs. alta dose TOR-I	EUA	Wyeth	1	6	Cadavérico	Sim	Sim
Machado et al. (2004) *Machado et al. (2004b)	CsA+AZA+P CsA+SRL+P	TOR-I vs. Antimetabolito	Brasil	Wyeth	1	12	Vivo	Sim	Sim

\*Artigo referente ao mesmo estudo

**Tabela 1** – Características dos estudos incluídos na revisão sistemática por ano de publicação do primeiro artigo (continua).

Autores	Esquemas	Comparação	Local Estudo	Financiamento	Número de Centros	Tempo seguimento (meses)	Tipo doador	Indução	Profilaxia CMV
Stallone et al. (2004)	CsA+MMF+P eCsA+SRL+P	TOR-I vs. Antimetabolito	Itália	NR	1	12	Cadavérico	Sim	NR
Vitko et al. (2004) * Vitko et al. (2005)	CsA+MMF+P CsA+EVLbd+P CsA+EVLad+P	Baixa vs. alta dose TOR-I e TOR-I vs. Antimetabolito	Europa	Novartis	54 - Austrália, Europa e África do Sul	12 e 36	Cadavérico ou vivo	Não	Sim
Ferreira et al. (2005)	CsA+SRLbd+P CsA+SRLad+P	Baixa vs. alta dose TOR-I	Brasil	Wyeth	1	12	Vivo	Não	Sim
Lorber et al. (2005)	CsA+MMF+P CsA+EVLbd+P CsA+EVLad+P	Baixa vs. alta dose TOR-I e TOR-I vs. Antimetabolito	EUA	Novartis	44 - EUA, Canadá, Argentina e Brasil	36	Cadavérico ou vivo	NR	NR
Gallon et al. (2006)	TAC + MMF TAC+SRL	TOR-I vs. Antimetabolito	EUA	Astellas	1	36	Cadavérico ou vivo	Sim	Sim
Martinez-Mier et al. (2006)	CsA+MMF+P SRL+MMF+P	TOR-I vs. CNI	México	NR	1	12	Vivo	Sim	Sim
Vitko et al. (2006)	TAC+MMF+P TAC+SRLbd+P TAC+SRLad+P	Baixa vs. alta dose TOR-I e TOR-I vs. Antimetabolito	Europa	Fujisawa	72 - 15 Países europeus e 3 Australianos	6	Vivo	Não	Sim
Buchler et al. (2007)	CsA+MMF+P SRL+MMF+P	TOR-I vs. CNI	França	Wyeth	13 - França	12	Cadavérico	Sim	Sim

\* Artigo referente ao mesmo estudo; NR = Não relata; eCsA = Ciclosporina elimination; bd=baixa dose; ad = alta dose;

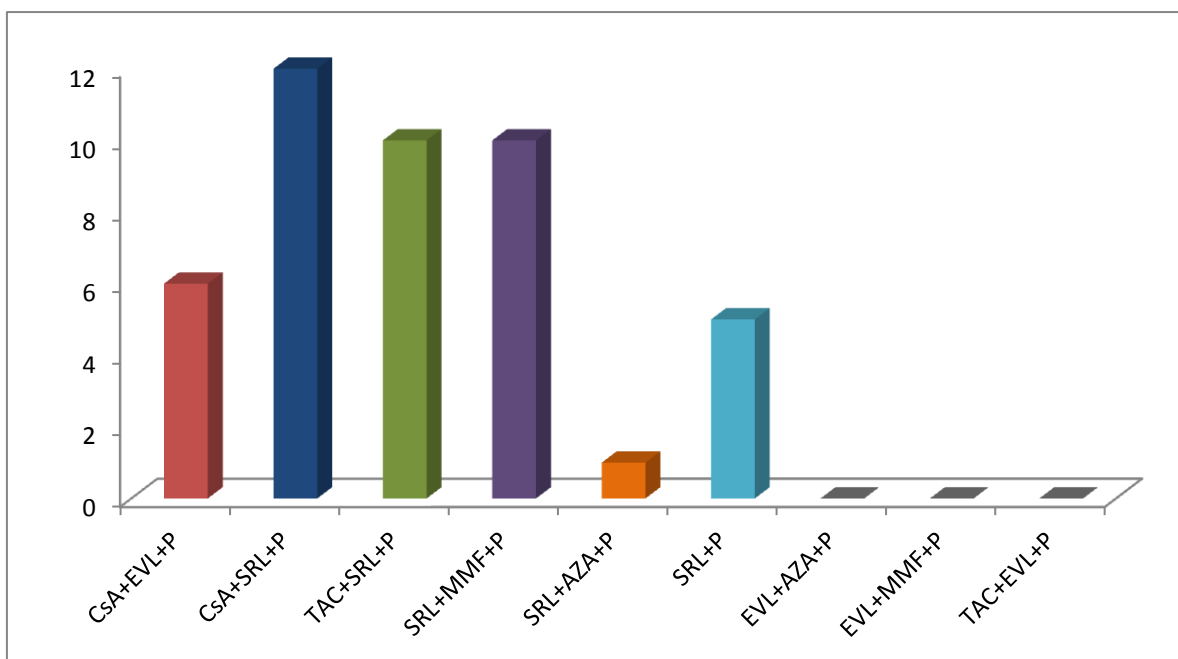
**Tabela 1** – Características dos estudos incluídos na revisão sistemática por ano de publicação do primeiro artigo (continua).

Autores	Esquemas	Comparação	Local Estudo	Financiamento	Número de Centros	Tempo seguimento (meses)	Tipo doador	Indução	Profilaxia CMV
Ekberg et al. (2007) *Demirbas et al.(2009) *Ekberg et al.(2009) *Frei et al. (2010) *Ekberg et al. (2010)	CsA+MMF+P CsAbd+MMF+P TACbd+MMF+P SRL+MMF+P	TOR-I vs. CNI	Suíça	Hoffman La Roche	83	12	Cadavérico ou vivo	Sim	NR
Durrbach et al. (2008)	CsA+MMF+P SRL+MMF+P	TOR-I vs. CNI	França	Wyeth	> 1	6	Cadavérico	Sim	Sim
Kumar et al. (2008)	CsA+MMF+P CsA+SRL+P TAC+MMF+P TAC+SRL+P	TOR-I vs. Antimetabolito	EUA	NR	1	60	Cadavérico ou vivo	Sim	Sim
Salvadori et al. (2009)	CsAbd+EVLdp CsAbd+EVLad	Baixa vs. alta dose TOR-I	Itália	Novartis	> 1	6	Cadavérico	Sim	Sim
Glotz et al. (2010)	TAC+MMF+P SRL+MMF+P	TOR-I vs. CNI	França	Wyeth	13 - França e Bélgica	12	Cadavérico	Sim	NR
Tedesco-Silva et al. (2010)	mCsA+SRL+P eCsA+SRL+P	TOR-I + CNI vs. TOR-I	Brasil	Wyeth	9 - Brasil	12	Cadavérico ou vivo	Não	Sim
Tedesco Silva et al. (2010b)	CsA+MPA+P CsA+EVLbd+P CsA+EVLbd+P	Baixa vs. alta dose TOR-I e TOR-I vs. Antimetabolito	Brasil	Novartis	>1	12	Cadavérico ou vivo	Sim	Sim
Flechner et al. (2011)	TAC+MMF+P SRL+MMF+P SRL+P	TOR-I vs. CNI	EUA	Wyeth	65 - Canadá, EUA, Europa e Austrália	12	Cadavérico ou vivo	Sim	Sim

\*Artigo referente ao mesmo estudo; eCsA = ciclosporina *elimination*; mCsA ciclosporina *minimization*; NR = Não relata; bd=baixa dose; ad = alta dose;

As estratégias imunossupressoras mais encontradas nos estudos estão apresentadas no **gráfico 1**. O esquema de intervenção CsA+SRL+P foi o mais utilizado seguido do TAC+SRL+P e SRL+MMF+P respectivamente. O esquema SRL+AZA+P foi utilizado por apenas um autor. Em relação ao EVL, ele foi incluído somente em esquemas junto à CsA e a prednisona (**gráfico 1**).

**Gráfico 1** - Quantidade de estudos por tipos de esquemas que utilizaram TOR-I para o tratamento de manutenção do transplante renal.



Em relação ao financiamento dos ensaios, observou-se que a Wyeth foi responsável por 18 estudos seguida da Novartis que esteve presente em seis estudos. Os demais laboratórios como Roche, Janssen-Cilag, Astellas e Fujisawa tiveram pequena participação. Quatro estudos não relataram fonte de financiamento e tampouco conflito de interesses (**tabela 1**).

### **5.1.3 Análise da qualidade metodológica dos estudos incluídos**

Para avaliação da qualidade dos ensaios foi utilizado os critérios estabelecidos pela Cochrane conforme apêndice 2 do protocolo. Os itens analisados foram descritos abaixo.

#### **5.1.3.1 Geração da sequência da alocação (Randomização)**

Todos os 32 estudos incluídos na revisão foram randomizados, embora somente 12 deles tenham relatado o método da randomização e os demais 20 não apresentaram informação suficiente sobre o processo de alocação para permitir o julgamento (**figuras 2 e 3**). Entre os que relataram a técnica de randomização, três utilizaram uma central de telefone e o restante (9) utilizou o computador sem citar especificamente a geração de números aleatórios. Entretanto, esses nove estudos também foram considerados de baixo risco de viés uma vez que normalmente são utilizados softwares específicos de randomização (**anexo 3**).

#### **5.1.3.2 Sigilo da alocação**

O sigilo da alocação foi relatado apenas por Vitko et al. (2006) conforme **figura 1**. Os outros 31 estudos não apresentaram nenhuma informação sobre este método.

#### **5.1.3.3 Cegamento dos participantes e cegamento dos resultados**

Em relação a estes dois critérios, a maioria dos ensaios (27) foi aberto (*open-label*). Cinco ensaios— Kahan et al. (2000), Kahan et al. (2001), MacDonald et al. (2001), Vitko et al. (2004) e Lorber et al. (2005) - relataram ser duplo cego em relação aos participantes e investigadores sem, entretanto, relatar a forma de cegamento. Nenhum estudo relatou ter realizado o cegamento dos resultados. Esses dois critérios (cegamento dos participantes/investigadores e cegamento dos resultados) foram tratados para todos os estudos, conforme **figuras 2 e 3**, como baixo risco de viés uma vez que as medidas de resultados, tanto primárias (mortalidade e perda do enxerto) como secundárias (e.g. rejeição aguda, infecção CMV, etc) são objetivas.

#### **5.1.3.4 Dados de desfechos incompletos**

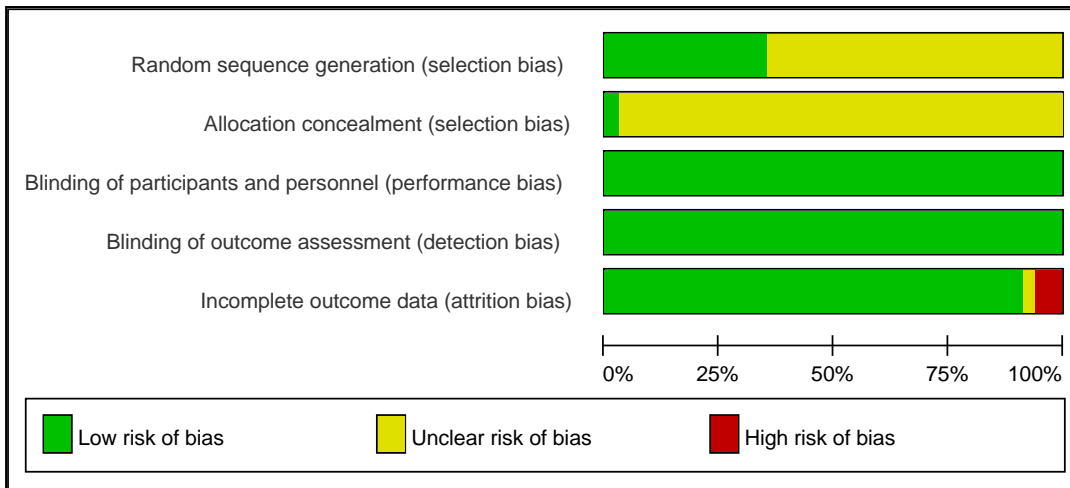
Os dados de resultados incompletos foram adequadamente acessados em 28 estudos por meio da análise de ITT descrita e/ou deduzida. Um único estudo, Stallone et al.

(2003) não deixou claro a utilização de ITT. Lo et al. (2004) e Gallon et al. (2006) foram avaliados como alto risco de viés por não terem relatado em seus ensaios a utilização do ITT e por terem apresentado uma descontinuidade de tratamento muito desbalanceada entre os grupos (figuras 2 e 3).

**Figura 2**-Risco de viés por item e por estudo incluído na revisão sistemática

Estudo	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)
Baboolal 2003	?	?	?	?	?
Buchler 2007	?	?	?	?	?
Ciancio 2004a	?	?	?	?	?
Ciancio 2004b	?	?	?	?	?
Ciancio 2006	?	?	?	?	?
Dean 2004	?	?	?	?	?
Durbach 2008	?	?	?	?	?
Ekeberg 2007	?	?	?	?	?
Ferreira 2005	?	?	?	?	?
Flechner 2002	?	?	?	?	?
Flechner 2011	?	?	?	?	?
Gallon 2006	?	?	?	?	?
Gioiz 2010	?	?	?	?	?
Gonwa 2003	?	?	?	?	?
Groth 1999	?	?	?	?	?
Kahan 2000	?	?	?	?	?
Kahan 2001	?	?	?	?	?
Kreis 2000	?	?	?	?	?
Kumar 2008	?	?	?	?	?
Lo 2004	?	?	?	?	?
Lorber 2005	?	?	?	?	?
MacDonald 2001	?	?	?	?	?
Machado 2004	?	?	?	?	?
Martinez-Mier 2006	?	?	?	?	?
Rapamune Maintenance Regimen Study Group	?	?	?	?	?
Salvadori 2009	?	?	?	?	?
Sampaio 2008	?	?	?	?	?
Stallone 2003	?	?	?	?	?
Stallone 2004	?	?	?	?	?
Tedesco-Silva 2010	?	?	?	?	?
Tedesco-Silva 2010b	?	?	?	?	?
Van Hooff 2003	?	?	?	?	?
Vitko 2004a	?	?	?	?	?
Vitko 2004b	?	?	?	?	?
Vitko 2006	?	?	?	?	?

**Figura 3** – Risco de viés de todos os estudos incluídos por item da análise de qualidade





#### 5.1.4 Resultados dos efeitos das intervenções

Para a análise dos resultados os estudos foram agrupados conforme o papel que o SRL ou o EVL assumiram no esquema imunossupressor. Além disso, foram separados por tempo de seguimento e estratificou-se, por meio da criação de subgrupos, pelas co-intervenções comuns entre as estratégias de intervenção e controle.

Para analisar a heterogeneidade entre os estudos consideraram-se os valores de  $I^2$  estabelecidos no protocolo (25%, 50% e 75% correspondem a baixa, média e alta heterogeneidade respectivamente). Estes valores foram analisados de maneira conjunta ao intervalo de confiança e ao valor  $p$  ( $p < 0,05$ ). Os resultados da metanálise foram apresentados a seguir.

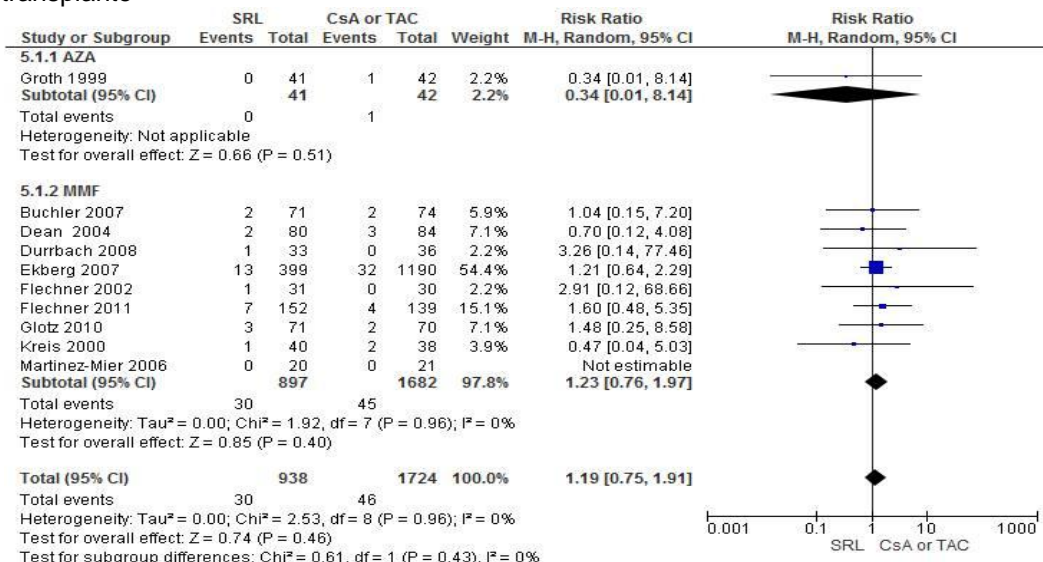
##### 5.1.4.1 TOR-I versus CNI

Antes de iniciar a apresentação dessa comparação deve-se lembrar que o EVL não foi utilizado em nenhum estudo como substituição a CsA ou ao TAC. Assim, tais resultados referem-se somente ao SRL.

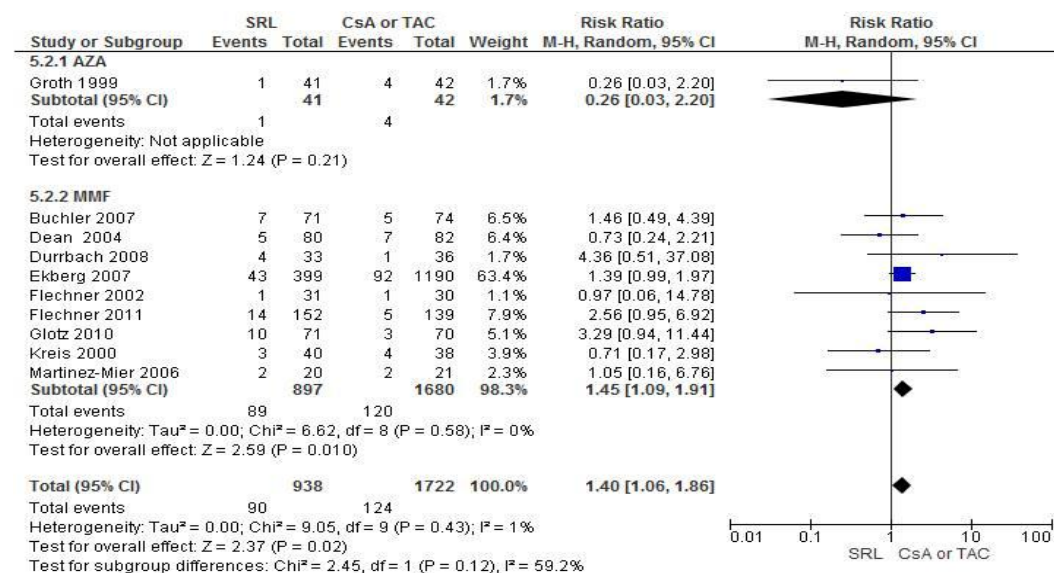
Os desfechos primários considerados no protocolo (mortalidade e perda do enxerto) aos 12 meses de seguimento apresentaram, independente da co-intervenção utilizada, baixa heterogeneidade ( $I^2=0\%$  e  $I^2=1\%$  respectivamente) com resultado não significativo (RR: 1,19 - IC: 0,76 – 1,91) para a mortalidade (**figura 4**) e resultado significativo com efeito negativo (RR: 1,40- IC: 1,06 – 1,86) para a perda do enxerto (**figura5**).

Como relatado anteriormente, apenas um artigo avaliou a utilização da AZA como possível co-intervenção do esquema imunossupressor com TOR-I. Isso torna a análise separada por subgrupo inadequada. Em contrapartida, oito estudos apresentaram como co-intervenção o MMF e a análise desse subgrupo apresentou a mesma tendência do resultado total citado anteriormente (**figuras 4 e 5**).

**Figura 4**–Resultado da metanálise para o desfecho mortalidade entre os esquemas imunossupressores que utilizaram SRL em comparação aos CNIs aos 12 meses pós-transplante



**Figura 5**–Resultado da metanálise para o desfecho perda do enxerto entre os esquemas imunossupressores que utilizaram SRL em comparação aos CNIs aos 12 meses pós-transplante



Em relação aos efeitos secundários observou-se que apenas a creatinina sérica e a infecção por CMV apresentaram resultados estatisticamente significante para SRL. Em contrapartida nove desfechos, entre eles a rejeição aguda e a rejeição aguda esteroide resistente obtiveram melhores resultados para as estratégias que utilizaram CNI (tabela 2).

Os desfechos que apresentaram heterogeneidade média com valores de p significantes foram: rejeição aguda e infecção por CMV. Os demais desfechos que

tiveram heterogeneidade como leucopenia, anemia, hipertensão, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e *wound infection* não apresentaram valores de p significantes, ou seja, a heterogeneidade não foi significativa (**tabela 2**).

**Tabela 2**-Resultados da metanálise para os desfechos secundários da comparação SRLvs. CNI aos 12 meses pós-transplante.

Desfecho	Efeito positivo Favorece intervenção (SRL)	Efeito negativo Favorece controle (CNI)	Não significativa
Creatinina sérica	$I^2 = 15\%$ MD: -16,20 (IC: -19,19 ; -13,21)		
Creatinina clearance <sup>†</sup>			$I^2 = 0\%$ MD: 2,29 (IC: -2,25 ; 6,84)
Função tardia do enxerto			$I^2 = 0\%$ RR: 1,36 (IC: 0,87 ; 2,14)
Rejeição aguda comprovada por biópsia*		$I^2 = 39\% - P = 0,010$ RR: 1,60 (IC: 1,19 ; 2,14)	
Rejeição aguda esteroide resistente <sup>†</sup>		$I^2 = 0\%$ RR: 1,77 (IC: 1,12 ; 2,80)	
Trombocitopenia		$I^2 = 20\%$ RR: 5,28 (IC: 2,18 ; 12,76)	
Leucopenia**			$I^2 = 57\% - P = 0,07$ RR: 1,42 (IC: 0,85 ; 3,38)
Anemia**		$I^2 = 52\% - P = 0,12$ RR: 1,88 (IC: 1,15 ; 3,09)	
Hipertensão**			$I^2 = 48\% - P = 0,07$ RR: 0,90 (IC: 0,72 ; 1,13)
Hipercolesterolemia**		$I^2 = 45\% - P = 0,11$ RR: 1,57 (IC: 1,28 ; 1,92)	
Hipertriglicidemia**		$I^2 = 64\% - P = 0,06$ RR: 1,96 (IC: 1,18 ; 3,26)	
Hiperlipidemia <sup>†</sup>			$I^2 = 0\%$ RR: 1,22 (IC: 0,93 ; 1,60)
Hiperglicemia			$I^2 = 23\% - P = 0,27$ RR: 1,40 (IC: 0,82 ; 2,40)
Diabetes Mellitus			$I^2 = 0\%$ RR: 0,86 (IC: 0,61 ; 1,22)
Infecção CMV*	$I^2 = 63\% - P = 0,009$ RR: -0,08 (IC: -0,14 ; -0,02)		
<i>Wound Infection</i> **		$I^2 = 36\% - P = 0,15$ RR: 2,03 (IC: 1,15 ; 3,57)	
Malignidade		$I^2 = 16\%$ RR: 2,39 (IC: 1,11 ; 5,14)	
Doença linfoproliferativa			$I^2 = 0\%$ RR: 3,31 (IC: 0,64 ; 17,00)
Linfocele		$I^2 = 0\%$ RR: 2,31 (IC: 1,59 ; 3,35)	

<sup>†</sup>Dados referentes a dois artigos. Aplicou-se modelo de efeito fixo; \*Heterogeneidade média significativa \*\*Heterogeneidade média não significativa; RR – Risco Relativo; MD – Média das diferenças.

Ao analisar o tempo de seguimento igual a 24 meses observou-se a mesma tendência para os desfechos primários, isso é, a mortalidade e a perda do enxerto apresentaram baixa heterogeneidade com resultados não significantes ( $I^2=5\%$ ; RR:1,25 - IC:0,56;

2,81 e  $I^2=0\%$ ; RR:1,41 – IC: 0,79; 2,52 respectivamente). Vale lembrar que essa análise é em relação aos esquemas que possuem como co-intervenção o MMF já que não houve dados de nenhum artigo que avaliasse neste tempo de seguimento a utilização da AZA.

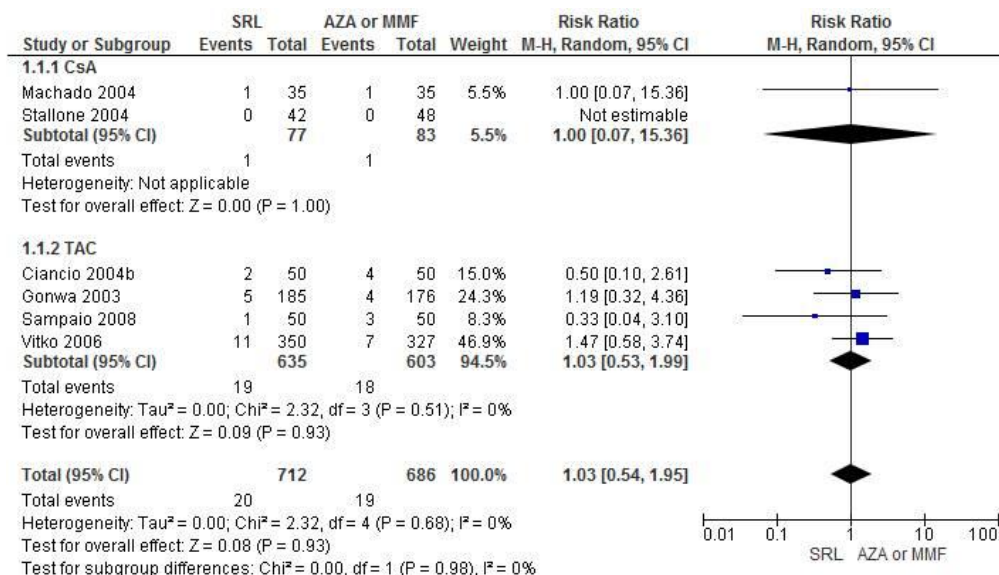
Os desfechos secundários relatados e tabulados para este tempo de seguimento foram somente rejeição aguda comprovada por biópsia ( $I^2=81\%$ ;  $P=0,02$ ; RR:1,18 - IC:0,18; 7,75) que obteve heterogeneidade alta e significativa e linfoma ( $I^2=0\%$  ; RR:1,03 - IC:0,15; 7,13). Os demais efeitos secundários relacionados à segurança como trombocitopenia, anemia, hiperlipidemia, hipertensão, hipercolesterolemia, diabetes mellitus, infecção total, infecção por CMV, malignidade, câncer de pele e linfocelose foram relatados apenas por Flechner et al. (2011) ou Dean et al. (2004) e por isso não foi viável a metanálise. Nesse mesmo raciocínio, os resultados, tanto primários como secundários, aos 60 meses tampouco foram tabulados uma vez que somente Flechner et al. (2002) apresentou este tempo de segmento.

#### **5.1.4.2 TOR-I versus Antimetabólito**

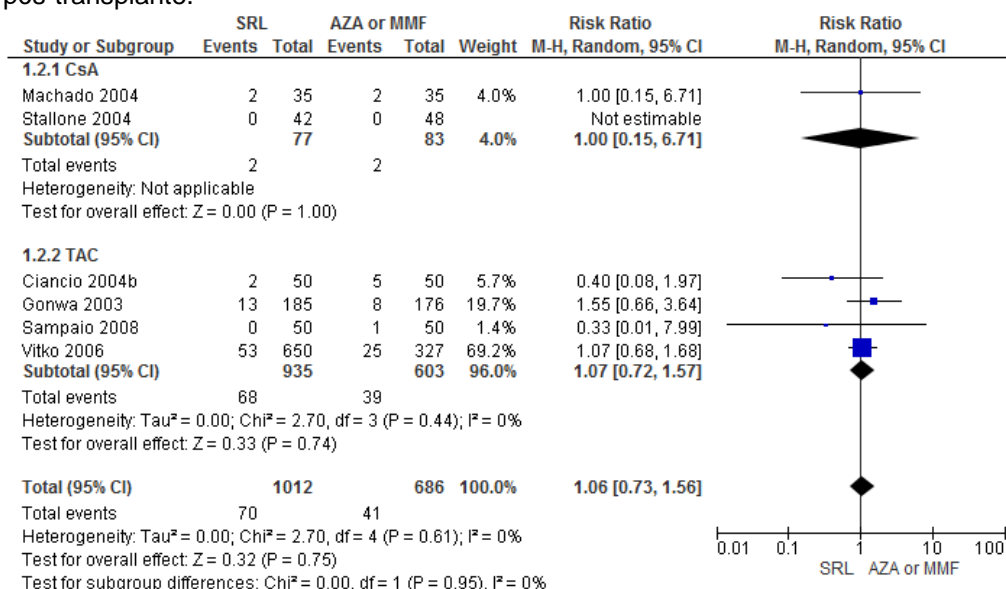
##### 5.1.4.2.1 SRL vs. Antimetabólito

Nesta comparação a análise dos desfechos mortalidade e perda do enxerto aos 12 meses pós-transplante mostrou baixa heterogeneidade e resultados não significantes para ambas as classes de imunossuppressores (**figuras 6 e 7**). A análise de subgrupos (tipo de co-intervenção) mostrou que de maneira geral, a CsA foi menos utilizada nos esquemas de imunossupressão quando comparada ao TAC. No entanto, essa diferença não influenciou os resultados uma vez que eles não se diferenciaram da tendência central do estudo.

**Figura 6-** Resultado da metanálise para o desfecho mortalidade entre os esquemas imunossupressores que utilizaram SRL em comparação aos Antimetabólitos aos 12 meses pós-transplante.



**Figura 7-** Resultado da metanálise para o desfecho perda do enxerto entre os esquemas imunossupressores que utilizaram SRL em comparação aos Antimetabólitos aos 12 meses pós-transplante.



Em relação aos desfechos secundários, na **tabela 3** estão resumidos os resultados encontrados. A creatinina sérica e clearance, leucopenia e infecção por CMV foram estatisticamente significante (favorável) para os esquemas que continham SRL. Por outro lado, hipercolesterolemia, hiperlipidemia e linfocele foram significativamente melhores para os esquemas com antimetabólito. Entre os desfechos que obtiveram resultados não significantes chama-se atenção para a função tardia do enxerto e a rejeição aguda comprovada por biópsia. Entre os eventos que apresentaram

heterogeneidade alta deve-se ficar alerta em relação a hiperlipidemia que apresentou alto valor de  $I^2$  e valor de p significativo.

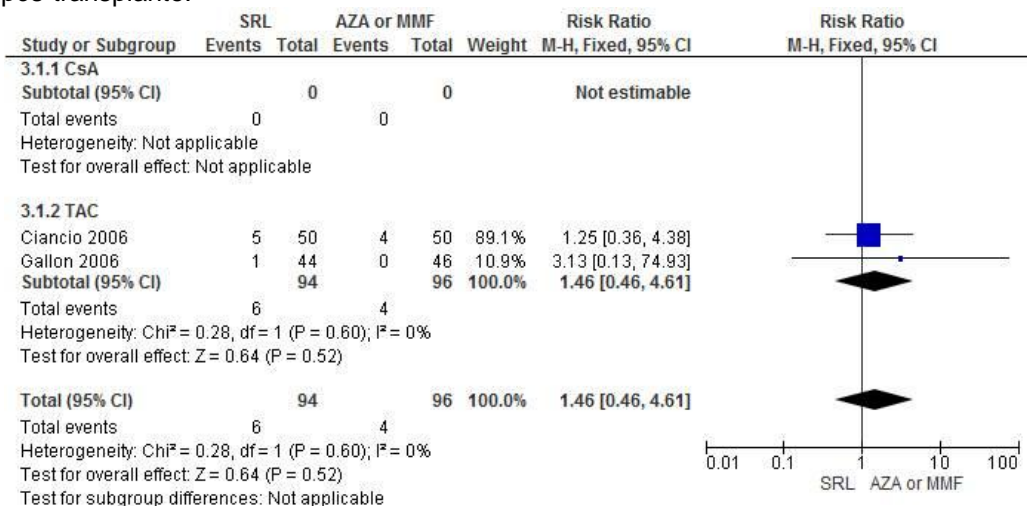
**Tabela 3** - Resultados da metanálise para os desfechos secundários da comparação SRL vs. Antimetabolito aos 12 meses de seguimento.

Desfecho	Efeito positivo		Não significativa
	Favorece intervenção (SRL)	Favorece controle (Antime.)	
Creatinina sérica**	$I^2= 41\%$ - $P=0,15$ MD: 0,17 (IC: 0,02 ; 0,32)		
Creatinina clearance**	$I^2= 45\%$ - $P=0,12$ MD: -4,03 (IC: -8,27 ; 0,21)		
Função tardia do enxerto			$I^2= 0\%$ RR: 0,82 (IC: 0,64 ; 1,05)
Rejeição aguda comprovada por biópsia			$I^2= 0\%$ RR: 0,91 (IC: 0,74 ; 1,12)
Trombocitopenia <sup>†**</sup>			$I^2= 54\%$ - $P=0,14$ RR: 0,35 (IC: 0,11 ; 1,19)
Leucopenia	$I^2= 0\%$ RR: 0,52 (IC: 0,38 ; 0,72)		
Hipercolesterolemia		$I^2= 17\%$ RR: 2,18 (IC: 1,46 ; 3,26)	
Hiperlipidemia*		$I^2= 84\%$ - $P<0,0001$ RR: 1,52 (IC: 1,14 ; 2,02)	
Diabetes Mellitus			$I^2= 0\%$ RR: 1,22 (IC: 0,88 ; 1,69)
Infecção total*			$I^2= 72\%$ - $P= 0,03$ RR: 0,99 (IC: 0,77 ; 1,26)
Infecção CMV	$I^2= 0\%$ RR: 0,63 (IC:0,42 ; 0,95)		
Wound Infection			$I^2= 19\%$ RR: 1,64 (IC: 0,75 ; 3,57)
Linfocele		$I^2= 0\%$ RR: 1,96 (IC: 1,17 ; 3,28)	

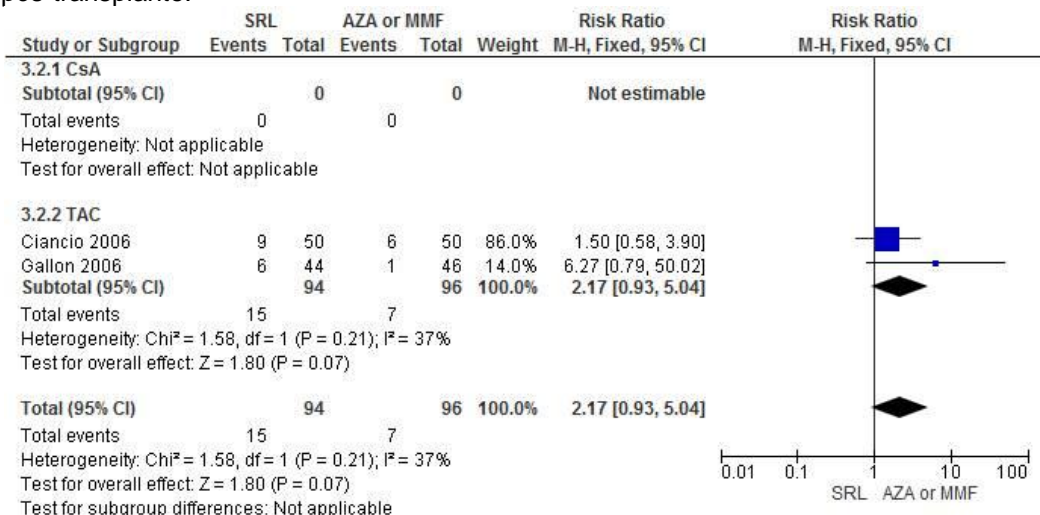
<sup>†</sup>Dados referentes a dois artigos. Aplicou-se modelo de efeito fixo; \*Heterogeneidade média significativa; \*\*Heterogeneidade média não significativa; RR – Risco Relativo; MD – Média das diferenças.

Aos 24 meses de seguimento não houve resultado relatado por nenhum dos estudos. Já aos 36 meses, Ciancio et al. (2006) e Gallon et al. (2006) apresentaram resultados para o subgrupo TAC, e nenhum estudo utilizou como co-intervenção a CsA. Os desfechos primários apresentaram heterogeneidade e resultados não significantes (figuras 8 e 9).

**Figura 8-** Resultado da metanálise para o desfecho mortalidade entre os esquemas imunossupressores que utilizaram SRL em comparação aos Antimetabólitos aos 36 meses pós-transplante.



**Figura 9-** Resultado da metanálise para o desfecho perda do enxerto entre os esquemas imunossupressores que utilizaram SRL em comparação aos Antimetabólitos aos 36 meses pós-transplante.



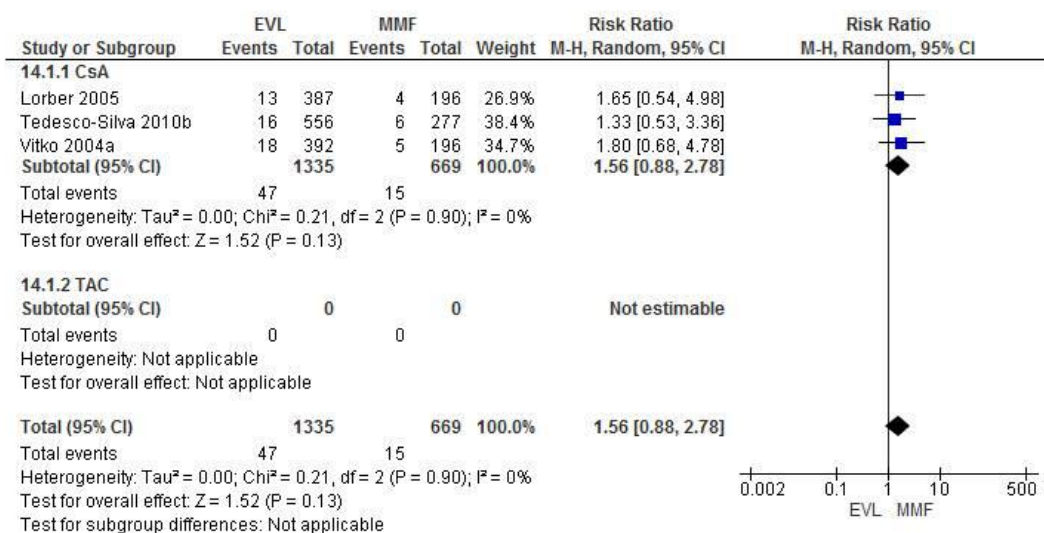
Em relação aos efeitos adversos aos 36 meses, a rejeição aguda apresentou resultado significativo para os antimetabólitos ( $I^2 = 0\%$ ; RR: 1,89; IC: 1,02; 3,49). Já os demais efeitos relatados como a diabetes mellitus ( $I^2 = 0\%$ ; RR: 2,35; IC: 0,90; 6,16), a infecção por CMV ( $I^2 = 62\%$ ;  $P = 0,11$ ; RR: 3,09; IC: 0,76; 12,51) e a Nefropatia Crônica do Enxerto (CAN) ( $I^2 = 61\%$ ;  $P = 0,11$ ; RR: 1,89; IC: 0,53; 6,73) foram não significantes. Chama-se atenção para esses dois últimos desfechos que possuem alta heterogeneidade com grande intervalo de confiança, e valor de p não significativo. Isso pode ser em função do pequeno número de relatos.

Kumar et al. (2008) apresentou resultados com tempo de seguimento de 60 meses tanto para o subgrupo da CsA como do TAC. Entretanto, como foi o único estudo a metanálise foi inadequada para este período.

#### 5.1.4.2.2 EVL vs. Antimetabólito

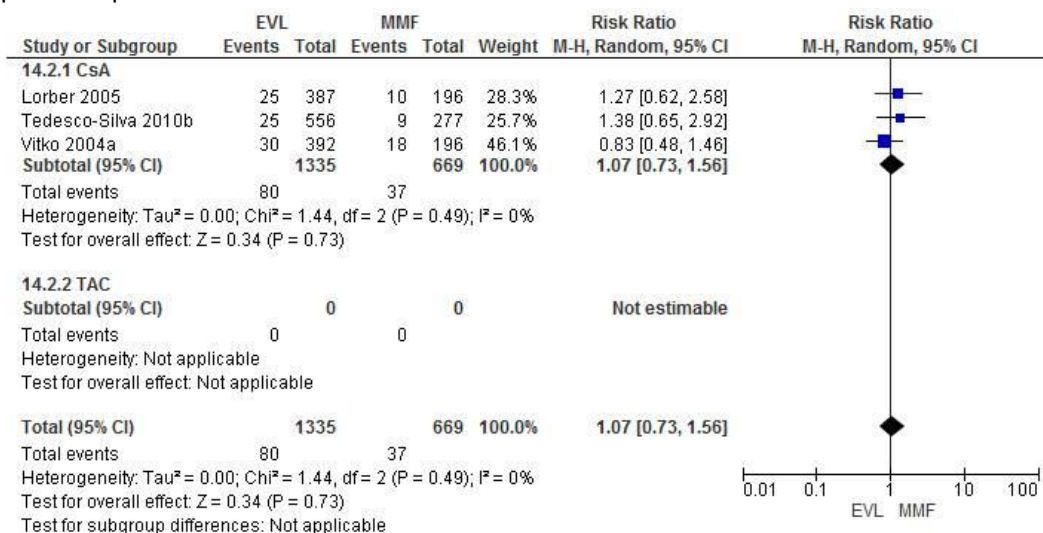
O EVL não foi utilizado com o TAC como co-intervenção em nenhum estudo e tampouco foi comparado a qualquer esquema que continha AZA. Assim, os esquemas comparados referem-se a CsA+EVL+P versus CsA+MMF+P. Os resultados de sobrevida do paciente e da sobrevida do enxerto aos 12 meses pós-transplante apresentaram baixa heterogeneidade entre os estudos e foram não significantes (figuras 10 e 11).

**Figura 10**– Resultado da metanálise para o desfecho mortalidade entre os esquemas imunossupressores que utilizaram EVL em comparação aos Antimetabólitos aos 12 meses pós-transplante.





**Figura 11** – Resultado da metanálise para o desfecho perda do enxerto entre os esquemas imunossupressores que utilizaram EVL em comparação aos Antimetabólitos aos 12 meses pós-transplante.



Os desfechos secundários estão apresentados na **tabela 4**. De maneira geral a heterogeneidade entre os estudos foi baixa e aqueles que apresentaram um valor elevado não foram significantes. Com exceção da infecção total que obteve resultado significativo com efeito positivo (favorece EVL) e da hiperlipidemia que obteve resultado significativo com efeito negativo (favorece antimetabolito), todos os demais desfechos apresentaram resultados não significantes.

**Tabela 4** - Resultados da metanálise para os desfechos secundários da comparação EVL vs. Antimetabolito (MMF) aos 12 meses de seguimento<sup>†</sup>

Desfecho	Efeito positivo		Não significativa
	Favorece intervenção (EVL)	Favorece controle (MMF)	
Rejeição aguda comprovada por biópsia			I <sup>2</sup> = 0% RR: 0,88 (IC: 0,73 ; 1,05)
Perda de eficácia			I <sup>2</sup> = 0% RR: 0,99 (IC: 0,78 ; 1,24)
Anemia**			I <sup>2</sup> = 62% - P=0,10 RR: 1,00 (IC: 0,78 ; 1,28)
Hiperlipidemia <sup>†**</sup>		I <sup>2</sup> = 68% P=0,08 RR: 1,68 (IC: 1,27 ; 2,11)	
Hipertensão <sup>†</sup>			I <sup>2</sup> = 0% RR: 0,98 (IC: 0,83 ; 1,16)
Infecção total <sup>†*</sup>	I <sup>2</sup> = 82% - P=0,02 RR: 0,68 (IC: 0,53 ; 0,87)		

<sup>†</sup>Dados referentes a dois artigos. Aplicou-se modelo de efeito fixo; \*Heterogeneidade média significativa \*\*Heterogeneidade média não significativa; RR – Risco Relativo.

Em nenhum estudo reportou-se tempo de seguimento igual a 24 meses para a comparação EVL vs. antimetabólito. Aos 36 meses Lorber et al. (2005) e Vitko et al (2004a) encontraram os resultados de sobrevida do paciente e do enxerto e os resultados dos desfechos secundários conforme **tabela 5**. O desfecho com resultado significativo para o EVL foi a mortalidade. Hipercolesterolemia e linfocele foram significativos ao MMF e os demais foram não significantes. Merece destaque o cuidado ao analisar a anemia uma vez que apresentou alta heterogeneidade entre os estudos com valor de p significativo.

**Tabela 5** - Resultados da metanálise para os desfechos primários e secundários da comparação EVL vs. Antimetabolito (MMF) aos 36 meses de seguimento<sup>†</sup>

Desfecho	Efeito positivo Favorece intervenção (EVL)	Efeito negativo Favorece controle (MMF)	Não significativa
Mortalidade	$I^2=0\%$ RR: 0,01 (IC: -0,02 ; 0,04)		
Perda do enxerto			$I^2= 0\%$ RR: 1,22 (IC: 0,84 ; 1,71)
Rejeição aguda comprovada por biópsia			$I^2= 0\%$ RR: 0,94 (IC: 0,77 ; 1,16)
Anemia*		$I^2= 80\% - P=0,02$ RR: 1,47 (IC: 1,12 ; 1,92)	
Hipercolesterolemia		$I^2= 0\%$ RR: 1,36 (IC: 1,16 ; 1,59)	
Perda de eficácia			$I^2= 0\%$ RR: 1,12 (IC: 0,91 ; 1,38)
Malignidade			$I^2= 0\%$ RR: 0,91 (IC: 0,54 ; 1,53)
Linfocele		$I^2= 47\% - P<0,17$ RR: 1,70 (IC: 1,17 ; 2,47)	

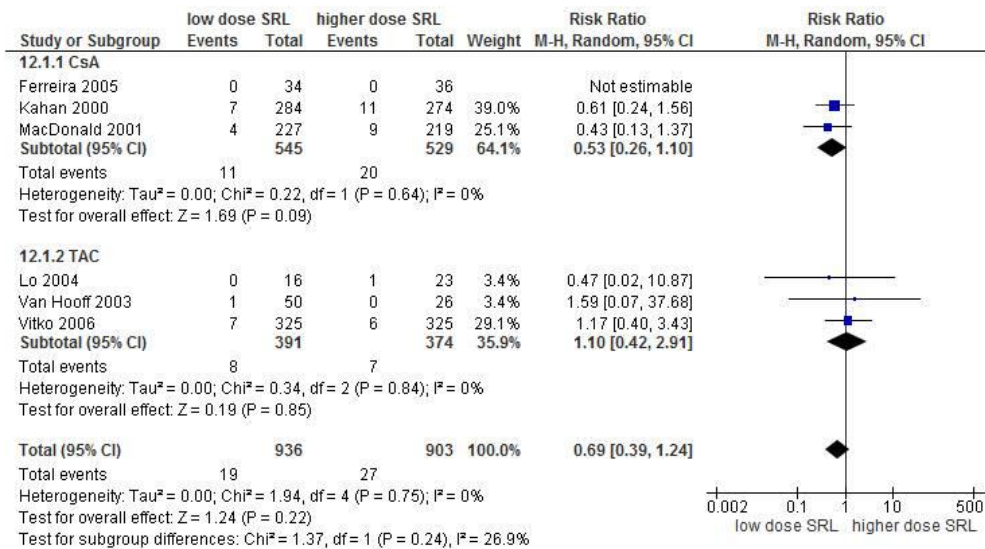
<sup>†</sup>Dados referentes a dois artigos. Aplicou-se modelo de efeito fixo; \*Heterogeneidade média significativa; \*\*Heterogeneidade média não significativa; RR – Risco Relativo

#### 5.1.4.3 **Baixa versus Alta dose de TOR-I**

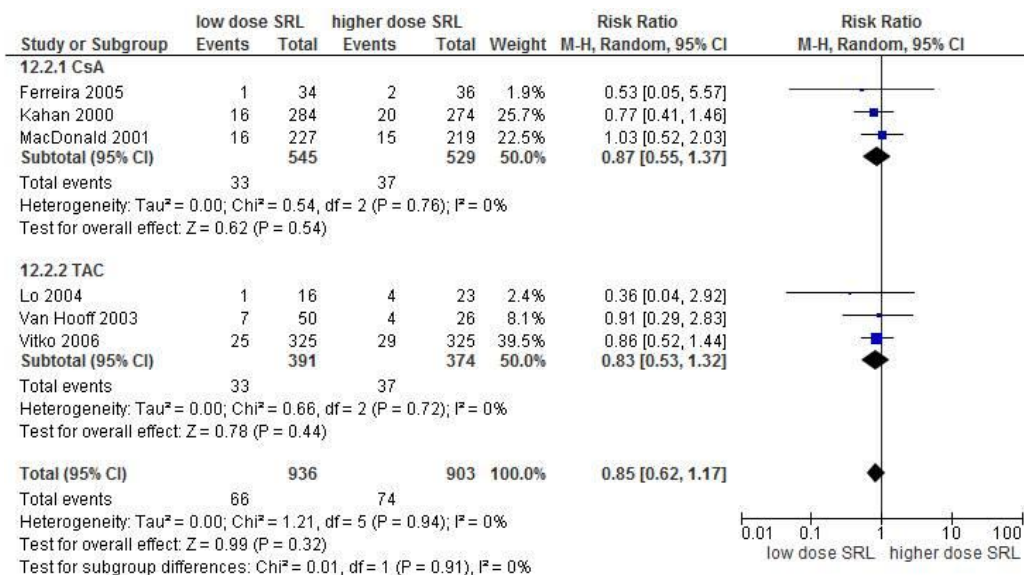
Os esquemas comparando dose foi comum tanto entre os estudos que utilizaram o SRL como o EVL. As doses utilizadas para o SRL foram baixa dose referente a 2mg e alta dose referente a 5mg diárias. Os estudos utilizaram tanto a CsA como o TAC como possíveis co-intervenções. Os resultados primários dos esquemas que utilizaram SRL com tempo de seguimento até 12 meses estão apresentados nas **figuras 12 e 13**.

Ambos os resultados de mortalidade e perda do enxerto apresentaram baixa heterogeneidade e resultados não significantes para os esquemas que utilizam baixa dose de SRL. Esse mesmo resultado pode ser observado na análise dos subgrupos. Em relação aos efeitos secundários, eles foram apresentados na **tabela 6**.

**Figura 12** – Resultado da metanálise para o desfecho mortalidade entre os esquemas imunossupressores que utilizaram doses baixa e alta do SRL aos 12 meses pós-transplante.



**Figura 13**–Resultado da metanálise para o desfecho perda do enxerto entre os esquemas imunossupressores que utilizaram doses baixa e alta do SRL aos 12 meses pós-transplante.



**Tabela 6**-Resultados da metanálise para os desfechos secundários da comparação das doses baixa vs. alta de SRL aos 12 meses de seguimento.

Desfecho	Efeito positivo	Efeito negativo	Não significativa
	Favorece intervenção (bd)	Favorece controle (ad)	
Creatinina sérica**	$I^2= 27,3\% - P=0,24$ MD: 0,00 (IC: -0,02 ; 0,02)		
Creatinina clearance <sup>†</sup>		$I^2= 0\%$ MD: 6,47 (IC: 6,23 ; 6,72)	
Perda eficácia**			$I^2= 64\% - P=0,06$ RR: 1,13 (IC: 0,78 ; 1,64)
Rejeição aguda comprovada por biópsia		$I^2= 0\%$ RR: 1,64 (IC: 1,29 ; 2,08)	
Rejeição aguda esteroide resistente			$I^2= 0\%$ RR: 1,39 (IC: 0,92 ; 2,09)
Trombocitopenia	$I^2= 20\%$ RR: 0,52 (IC: 0,39 ; 0,70)		
Leucopenia**	$I^2= 20,1\% - P=0,26$ RR: 0,64 (IC: 0,42 ; 0,97)		
Hipertensão**			$I^2= 0\%$ RR: 1,10 (IC: 0,91 ; 1,33)
Hipercolesterolemia			$I^2= 0\%$ RR: 0,79 (IC: 0,60 ; 1,03)
Hiperlipidemia			$I^2= 29,2\% - P= 0,23$ RR: 0,52 (IC: 0,70 ; 1,23)
Diabetes Mellitus	$I^2= 0\%$ RR: 0,61 (IC: 0,39 ; 0,95)		
Infecção total			$I^2= 0\%$ RR: 0,86 (IC: 0,74 ; 1,00)
Infecção CMV			$I^2= 0\%$ RR: 1,22 (IC: 0,70 ; 2,14)
Wound Infection			$I^2= 0\%$ RR: 0,75 (IC: 0,46 ; 1,20)
Doença linfoproliferativa			$I^2= 0\%$ RR: 0,28 (IC: 0,06 ; 1,32)
Linfocele**	$I^2= 27,2\% - P=0,24$ RR: 0,66 (IC: 0,45 ; 0,97)		

<sup>†</sup>Dados referentes a dois artigos. Aplicou-se modelo de efeito fixo; \*Heterogeneidade média significativa; \*\*Heterogeneidade média não significativa; bd: baixa dose; ad: alta dose, RR – Risco Relativo; MD – Média das diferenças.

Em relação ao EVL as doses avaliadas nos estudos foram 1,5mg/dia considerada como baixa dose e 3,0mg/dia considerada como alta dose. Os resultados de sobrevida do paciente ( $I^2= 0\%$ ; RR: 1,02 - IC: 0,60 ; 1,73) mostraram que não há diferença estatística entre as diferentes doses de EVL nos primeiros 12 meses pós-transplante. Entretanto, a sobrevida do enxerto, apesar de também ter resultado não significativo ( $I^2= 70\%$ ; P= 0,0002; RR: 1,39 - IC: 0,92 ; 2,09), apresentou uma heterogeneidade alta e significativa entre os estudos. Os resultados de 12 meses de seguimento relacionados aos eventos adversos e/ou secundários foram agrupados na **tabela 7**.

Não foi relatado nenhum resultado com 24 meses de seguimento, e aos 36 meses os dados dos desfechos primários e secundários foram retirados de Vitko et al. (2004a) e Lorber et al. (2005) como mostra a **tabela 8**.

**Tabela 7**-Resultados da metanálise para os desfechos secundários da comparação das doses baixa vs. alta de EVL aos 12 meses de seguimento.

<b>Desfecho</b>	<b>Efeito positivo Favorece intervenção (bd)</b>	<b>Efeito negativo Favorece controle (ad)</b>	<b>Não significativa</b>
Creatinina clearance			$I^2 = 0\%$ MD: 2,97 (IC: 0,10 ; 5,83)
Perda eficácia**			$I^2 = 23\% - P=0,27$ RR: 0,98 (IC: 0,78 ; 1,23)
Rejeição aguda comprovada por biópsia			$I^2 = 0\%$ RR: 1,10 (IC: 0,90 ; 1,34)
Rejeição aguda esteroide resistente <sup>†**</sup>			$I^2 = 55\% - P= 0,13$ RR: 1,68 (IC: 0,68 ; 4,15)
Anemia**			$I^2 = 54\% - P= 0,09$ RR: 0,82 (IC: 0,55 ; 1,23)
Hipertensão			$I^2 = 0\%$ RR: 0,99 (IC: 0,83 ; 1,19)
Hipercolesterolemia			$I^2 = 0\%$ RR: 0,96 (IC: 0,74 ; 1,23)
Hiperlipidemia <sup>†</sup>			$I^2 = 0\%$ RR: 1,00 (IC: 0,80 ; 1,27)
Hipertrigliceridemia <sup>†**</sup>			$I^2 = 19\% - P= 0,27$ RR: 0,87 (IC: 0,51 ; 1,50)
Infecção total			$I^2 = 60\% - P=0,06$ RR: 0,73 (IC: 0,50 ; 1,05)
Infecção CMV			$I^2 = 0\%$ RR: 0,77 (IC: 0,40 ; 1,50)
Linfocele <sup>†</sup>		$I^2 = 0\%$ RR: 0,66 (IC: 0,45 ; 0,97)	

<sup>†</sup>Dados referentes a dois artigos. Aplicou-se modelo de efeito fixo; \*Heterogeneidade média significativa \*\*Heterogeneidade média não significativa; bd: baixa dose; ad: alta dose; RR – Risco Relativo; MD – Média das diferenças.

**Tabela 8-** Resultados da metanálise para os desfechos primários e secundários da comparação das doses baixa vs. alta de EVL aos 36 meses de seguimento<sup>†</sup>.

Desfecho	Efeito positivo		Não significativa
	Favorece intervenção (bd)	Favorece controle (ad)	
Mortalidade			I <sup>2</sup> = 0% RR: 0,88 (IC:0,54 ; 1,45)
Perda do enxerto*			I <sup>2</sup> = 88% - P=0,004 RR: 0,78 (IC: 0,52 ; 1,17)
Perda eficácia*			I <sup>2</sup> = 81% - P=0,02 RR: 0,80 (IC: 0,64 ; 1,01)
Rejeição aguda comprovada por biópsia			I <sup>2</sup> = 0% RR: 0,98 (IC: 0,77 ;1,25)
Hipercolesterolemia			I <sup>2</sup> = 0% RR: 1,13 (IC: 0,97 ; 1,30)
Anemia	I <sup>2</sup> = 0% RR: 0,80 (IC: 0,66 ;0,97)		
Malignidade			I <sup>2</sup> = 0% RR: 1,01 (IC: 0,54 ; 1,88)
Linfocele**	I <sup>2</sup> = 0% RR: 0,81 (IC: 0,57 ; 1,15)		

<sup>†</sup>Dados referentes a dois artigos. Aplicou-se modelo de efeito fixo; \*Heterogeneidade média significativa; \*\*Heterogeneidade média não significativa; bd: baixa dose; ad: alta dose; RR – Risco Relativo.

#### 5.1.4.4 TOR-I + esteroide versus TOR-I + CNI

Este tipo de intervenção foi comum apenas para estratégias que utilizaram o SRL e só foi possível realizar a metanálise para o tempo de seguimento igual a 12 meses. O grupo *Rapamune Maintenance Study Group* avaliou esta intervenção aos 24, 36 e 48 meses pós-transplante, no entanto como é um único ensaio inviabilizou a metanálise. Os resultados dessa intervenção em relação aos desfechos primários aos 12 meses de seguimento foram não significantes tanto para a sobrevida do paciente (I<sup>2</sup>= 0% ; RR:0,79 - IC: 0,35 ; 1,47) como para a sobrevida do enxerto (I<sup>2</sup>= 0%; RR: 0,84 - IC:0,46 ; 1,53).

Os resultados secundários estão apresentados na **tabela 9**. A rejeição aguda foi estatisticamente melhor para os esquemas que utilizaram o SRL com CNI enquanto a hipertensão foi melhor para o SRL utilizado com o esteroide. Os demais desfechos foram estatisticamente não significantes com exceção da infecção por CMV que foi significativa com efeito positivo.

**Tabela 9-** Resultados da metanálise para os desfechos secundários da comparação SRL + esteroide vs. SRL + CNI aos 12 meses de seguimento.

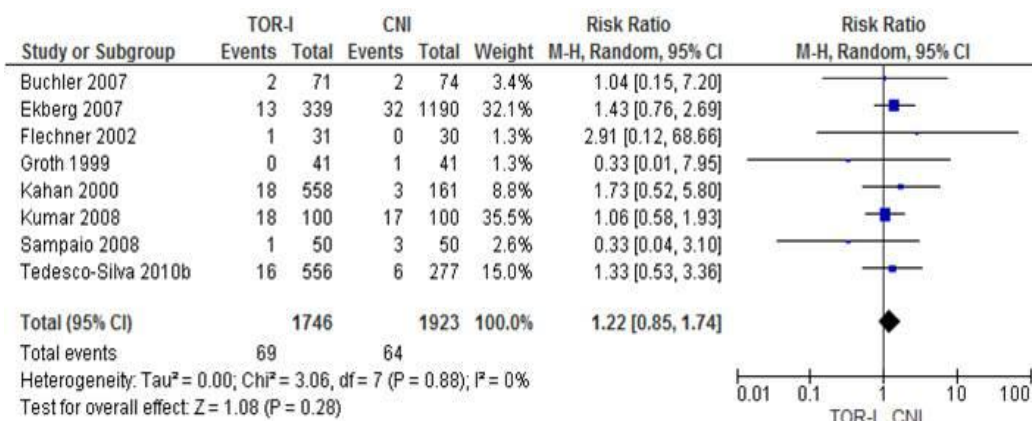
Desfecho	Efeito positivo		Não significante
	Favorece intervenção (SRL)	Favorece controle (SRL + CNI)	
Creatinina sérica <sup>†*</sup>		I <sup>2</sup> = 89% - P=0,002 MD:16,42 (IC: 15,52 ; 17,33)	
Rejeição aguda comprovada por biópsia		I <sup>2</sup> = 0% RR: 1,53 (IC: 1,10 ; 2,14)	
Função tardia do enxerto <sup>†</sup>			I <sup>2</sup> = 0% RR: 1,11 (IC: 0,68 ; 1,81)
Trombocitopenia			I <sup>2</sup> = 22% - P= 0,28 RR: 1,60 (IC: 0,83 ; 3,09)
Hipertensão	I <sup>2</sup> = 0% RR: 0,64 (IC: 0,49 ; 0,83)		
Hipercolesterolemia <sup>†**</sup>			I <sup>2</sup> = 77% - P=0,04 RR: 1,27 (IC: 0,90 ; 1,78)
Diabetes Mellitus			I <sup>2</sup> = 0% RR: 1,11 (IC: 0,62 ; 1,99)
Hipertrigliceridemia <sup>†**</sup>			I <sup>2</sup> = 34% - P= 0,22 RR: 1,31 (IC: 0,97 ; 1,76)
Dislipidemia <sup>†</sup>			I <sup>2</sup> = 0% RR: 1,06 (IC: 0,80 ; 1,41)
Infecção CMV <sup>†</sup>			I <sup>2</sup> = 10% - P=0,29 RR: 0,81 (IC: 0,32 ; 2,03)

<sup>†</sup>Dados referentes a dois artigos. Aplicou-se modelo de efeito fixo; \*Heterogeneidade média significante; \*\*Heterogeneidade média não significante; RR – Risco Relativo; MD – Média das diferenças.

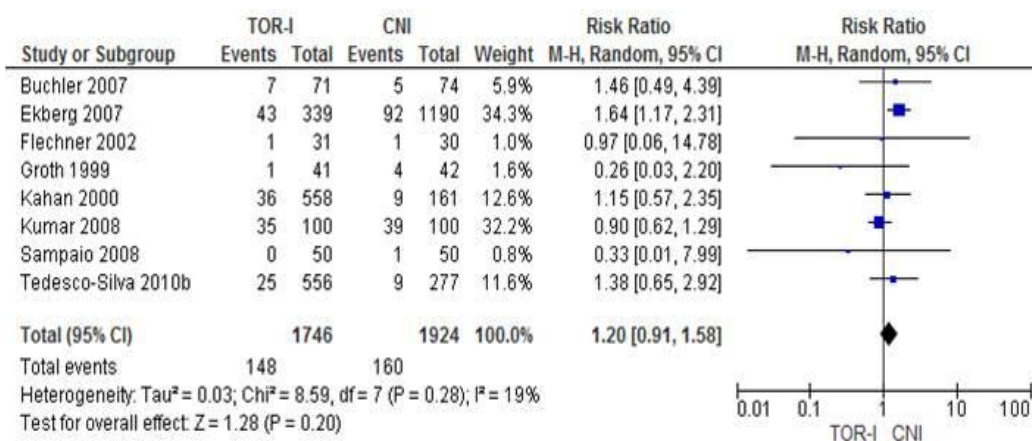
#### 5.1.4.5 Análise de sensibilidade

Por fim, foi realizada a análise de sensibilidade para os desfechos primários utilizando somente os estudos que apresentaram baixo risco de viés para os critérios de randomização – Groth et al.(1999); Kahan et al. (2000); Flechner et al. (2002); Bucher et al. (2007); Ekberg et al. (2007); Kumar et al. (2008); Sampaio et al. (2008) e Tedesco-Silva et al. (2010b). Para tal desconsiderou-se o tempo de seguimento do estudo, o tipo de inibidor da rapamicina utilizado (SRL ou EVL), os estudos que avaliaram somente dose ou TOR-I com esteroide e as co-intervenções. Os resultados apresentados nas **figuras 14 e 15** reforçam os que já foram descritos anteriormente. Isso é, os resultados apresentaram baixa heterogeneidade entre os estudos, e um efeito negativo apesar de não ter diferença estatística entre os esquemas que utilizam TOR-I para aqueles que não o utilizam.

**Figura 14-** Resultado da análise de sensibilidade para o desfecho mortalidade para os ensaios que apresentaram baixo risco de viés em relação à randomização.



**Figura 15-** Resultado da análise de sensibilidade para o desfecho perda do enxerto para os ensaios que apresentaram baixo risco de viés em relação à randomização.





### 5.1.5 Discussão

Avaliar a terapia de manutenção do transplante renal é algo bastante complexo devido à diversidade das possíveis estratégias e das possíveis doses das terapias imunossupressoras. No caso dos inibidores da rapamicina, o SRL foi utilizado assumindo vários papéis dentro do esquema, assim como, em diferentes doses. Já o EVL também foi avaliado em diferentes doses, entretanto, apresentou uma maior restrição uma vez que foi utilizado somente com a CsA em substituição ao antimetabólito.

O SRL e o EVL foram, respectivamente, os últimos medicamentos lançados no mercado e, todavia, possuem menor volume de publicação em relação aos demais imunossupressores. O SRL foi incorporado há cerca de 10 anos e o estudo mais antigo detectado foi o de Groth et al. (1999). Já o EVL é ainda mais recente e o estudo mais antigo detectado foi de Kahan et al. (2001). Proporcionalmente ao volume de ensaios realizados e publicados, as indústrias que mais se destacaram como financiadoras dos estudos foram, respectivamente, a Wyeth e a Novartis detentoras das patentes do SRL e do EVL.

Todos os ensaios encontrados foram realizados em pacientes adultos o que sugere que tais medicamentos estejam contra-indicados para pacientes pediátricos ou que seu uso seja estritamente restrito. De acordo com o próprio laboratório, ainda não se estabeleceu a segurança nem a eficácia do SRL em pacientes pediátricos abaixo de 13 anos. Além disso, eles sugerem que este medicamento seja associado à CsA e provavelmente em função disso a estratégia CsA+SRL+P foi a mais frequente entre os ensaios (Wyeth, 2011).

No que tange a qualidade dos estudos incluídos, verificou-se que a maioria ficou comprometida em função de não fornecer informação suficiente para o julgamento sobre a randomização, o sigilo de alocação e o cegamento. Este último critério, mesmo tendo sido incomum entre os ensaios, foi tratado como baixo risco de viés para todos os estudos uma vez que os desfechos possuem medida de resultado objetiva sendo pouco influenciada pela falta de cegamento. Tal medida foi embasada nos critérios estabelecidos na tabela de risco de viés da Cochrane disponível no apêndice 2 do protocolo. O item de qualidade melhor relatado nos artigos foi a análise de dados incompletos já que a maioria dos estudos utilizaram ITT, a perda de seguimento foi menor que 30% e a descontinuidade do tratamento foi balanceada entre os grupos.

Embora a qualidade dos artigos tenha apresentado estes resultados, a heterogeneidade foi, de maneira geral, baixa o que demonstrou uma variabilidade intra-estudos pequena validando os resultados da metanálise. Além disso, para garantir uma análise conservadora e que incorporasse possíveis heterogeneidades, utilizou-se para todos os desfechos que possuíam informações de três ou mais artigos o modelo aleatório e para aqueles com menos informações o modelo fixo.

Em relação aos efeitos das intervenções foi possível observar dois principais padrões de resultados independente do tempo de seguimento. Primeiro, os desfechos primários de mortalidade e perda do enxerto foram não significantes com efeito negativo (favorece o controle) para todos os diferentes esquemas comparados, com exceção para as comparações entre doses. Tal resultado pode ser confirmado na análise de sensibilidade dos artigos de melhor qualidade metodológica. O segundo ponto é que os efeitos secundários ou adversos também resultaram na maior parte como não significante e, quando diferente disso, foram bem divididos ora favorecendo TOR-I e ora favorecendo o controle.

Comparado ao CNI, o SRL não mostrou efeitos superiores nos desfechos primários e na maioria dos secundários estudados com exceção da creatinina sérica e da infecção por CMV aos 12 meses de seguimento. Essa mesma tendência foi observada aos 24 meses, embora poucos eventos secundários tenham sido relatados. Resultados parecidos foram demonstrados no estudo de Webster et al. (2005).

Quando o SRL foi utilizado em substituição aos antimetabólitos os resultados a ele favoráveis aos 12 meses foram creatinina sérica, creatinina clearance, leucopenia e infecção por CMV. No entanto aos 36 meses tais resultados não se repetiram e os desfechos relatados obtiveram resposta não significativa com efeito negativo. Nessa mesma perspectiva ao comparar o EVL com o antimetabólito aos 12 meses o único resultado que obteve efeito positivo, isso é, apresentou um menor risco para o EVL, foi a infecção total. Já aos 36 meses a sobrevida do paciente passou a apresentar resultado significativo para o EVL. Entretanto, deve-se ressaltar que este resultado foi obtido de dois ensaios (Vitko et al. 2004<sup>a</sup> e Lorber et al. 2005) que avaliavam doses diferentes de EVL com um esquema controle.

Ao avaliar as diferentes doses de TOR-I observou-se para ambos os medicamentos que a maior parte dos desfechos foi não significante independente do tempo de seguimento relatado. No caso do SRL os eventos com efeito positivo, isso é, que a uma menor dose (1,5mg/dia) apresentou menor risco foram a creatinina sérica,

trombocitopenia, leucopenia diabetes mellitus e linfocele. Já para o EVL o efeito positivo (favorece baixa dose) foi notado para linfocele aos 12 e 36 meses.

Por fim, ao comparar as estratégias que utilizam SRL com e sem CNI verificou-se que, com exceção da hipertensão que teve efeito favorável ao SRL + esteroide e da rejeição aguda comprovada por biópsia que teve efeito negativo (favorável ao CNI), os demais desfechos foram não significantes.

Vale chamar a atenção para o desfecho malignidade pois, como relatado no protocolo, os inibidores da rapamicina parecem possuir mecanismos de ação antitumoral. Entretanto, observou-se durante a revisão que este evento foi pouco relatado pelos ensaios e, nas três comparações que o fizeram (SRL vs. CNI aos 12 meses; EVL vs. antimetabólito aos 36 meses e baixa vs. alta dose EVL aos 36 meses) os resultados foram significativo para o controle e não significativos, respectivamente. Cabe discutir que o tempo de seguimento dos estudos para o desenvolvimento de tumor foi pequeno e talvez por isso esse desfecho tenha sido pouco relatado, no entanto diante das evidências disponíveis o efeito protetor do TOR-I não foi comprovado.

Não menos importante que os resultados aqui discutidos são as limitações que a revisão apresenta. Apesar do objetivo deste trabalho ser avaliar a terapia de manutenção, a maioria dos ensaios clínicos reportaram os resultados até os primeiros doze meses pós-transplante. Isso mostra a carência de informação e de evidência em relação a eficácia e segurança destes medicamentos que são utilizados de forma crônica pelos pacientes.

Outro ponto é que foram poucos os estudos que abordaram todos os efeitos secundários propostos pelo protocolo. Como pode ser observado alguns desfechos têm muito mais relatos que outros e algumas comparações possuem um volume de informações muito menores que outras. Ainda em relação aos eventos secundários considerou-se a sua definição de acordo com a estabelecida pelo próprio autor. Não foi utilizada nenhuma escala internacional para conferir os parâmetros de leucopenia, trombocitopenia, anemia, hipertensão, Diabetes Mellitus entre outros.

Por último, é sabido que na prática clínica a conversão da terapia é habitual e utilizada, sobretudo, quando ocorre algum evento adverso grave ou neoplasia. Entretanto não foi objetivo do trabalho avaliar tal metodologia.

### **5.1.6 Conclusão**

De maneira geral os dados dos artigos apresentaram benefícios e/ou malefícios da utilização dos inibidores da rapamicina em um tempo reduzido de acompanhamento e, na ausência de dados de longo prazo, acaba limitando as conclusões a respeito do seu uso crônico.

Não há na literatura outra metanálise ou revisão sistemática que estuda a utilização de TOR-I e o compara com os demais tratamentos na manutenção do transplante renal. Há apenas uma publicação que, apesar de abordar o mesmo assunto, avalia o tratamento primário do transplante (Webster et al. 2005). Sendo assim, esta revisão destaca entre outras coisas a necessidade para a realização de ensaios clínicos com mais qualidade metodológica e planejados para além do curto prazo de cinco anos encontrados.

Ao se definir os desfechos primários e secundários para a metanálise estabeleceu-se uma prioridade de análise. Quer dizer, os desfechos primários referem-se as medidas de resultados principais, isso é, a eficácia a ser alcançada pela imunossupressão. Já os desfechos secundários são aqueles que interferem direta ou indiretamente para a manutenção e sucesso dos desfechos primários e para a adesão ao tratamento. Considerando o relato, para a tomada de decisão as sobrevidas do paciente e do enxerto são determinantes para a escolha e os desfechos secundários deverão ser lembrados e estudados de acordo com as características do paciente com intuito de evitar que eles aconteçam.

Nessa perspectiva os inibidores da rapamicina - SRL e EVL - não apresentaram nenhuma vantagem terapêutica em relação a eficácia (sobrevidas do paciente e do enxerto) e a segurança (eventos adversos) que justifique sua utilização e/ou substituição pelos demais imunossupressores já existentes no mercado. Entretanto, um estudo de custo-efetividade pode ser complementar a esta revisão no intuito de melhorar a evidência, uma vez que os custos serão também avaliados.

### 5.1.7 Referência Bibliográfica

Baboolal, K.. A phase III prospective, randomized study to evaluate concentration-controlled sirolimus (rapamune) with cyclosporine dose minimization or elimination at six months in de novo renal allograft recipients. *Transplantation* 2003;75(8):1404-8.

Buchler M, Caillard S, Barbier S, Thervet E, Toupance O, Mazouz H, Hurault de Ligny B, Le Meur Y, Thierry A, Villemain F, Heng A-E, Moulin B, Morin MP, Noel C and Lebranchu Y. Sirolimus versus Cyclosporine in Kidney Recipients Receiving Thymoglobulin, Mycophenolate Mofetil and a 6-Month Course of Steroides. *American Journal of Transplantation*. 2007;(7):2522-2531.

\* Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ, Mattiazzi A, Roth D, Kupin W, Nicolas M, Ruiz P, Rosen A and Miller J. A randomized long-term trial of tacrolimus and sirolimus versus tacrolimus and mycophenolate mofetil versus cyclosporine (NEORAL) and sirolimus in renal transplantation. *Transplantation*. 2004;77(2):244-51.

Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ, Mattiazzi A, Roth D, Kupin W, Nicolas M, Ruiz P, Rosen A and Miller J. A randomized long-term trial of tacrolimus/sirolimus versus tacrolimus/mycophenolate mofetil versus cyclosporine (NEORAL) / sirolimus in renal transplantation II. Survival, function, and protocol compliance at 1 year. *Transplantation* 2004;77(2):252-8.

Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ, Ruiz P, Roth D, Kupin W, Rosen A and Miller J. A randomized long-term trial of tacrolimus/sirolimus versus tacrolimus/mycophenolate versus cyclosporine/sirolimus in renal transplantation: three-year. *Transplantation* 2006;81(6):845-52.

\* Dean PG, Grande JP, Sethi S, Park WD, Griffin MD, Cosio FG, Larson TS and Stegall MD. Kidney transplant histology after one year of continuous therapy with sirolimus compared with tacrolimus. *Transplantation*. April 27, 2008;85(8):1212-1215. [Other: 12 months]

Dean PG, Lund WJ, Larson TS, Prieto M, Nyberg SL, Ishitani MB, Kremers WK and Stegall MD. Wound-Healing complications after kidney transplantation: a prospective, randomized comparison of sirolimus and. *Transplantation*. May 27, 2004;77(10):1555-1561.

Larson TS, Dean PG, Stegall MD, Friffin MD, Textor SC, Schwab TR, Gloor JM, Cosio FG, Lund WJ, Kremers WK, Nyberg SL, Ishitani MB, Prieto M and Velosa JA. Complete avoidance of calcineurin inhibitors in renal transplantation: a randomized trial comparing sirolimus and tacrolimus. *American journal of transplantation*. 2006; (6):514-522. [Other: 12 and 24 months]

Stegall MD, Larson TS, Prieto M, Gloor JM, Textor SC, Nyberg SL, Sterioff S, Ishitani MB, Griffin M, Kremers W, Lund W, Schwab T, Cosio F and Velosa JA. Kidney TRansplantation without calcineurin inhibitors using sirolimus. *Transplantation Proceedings* 2003;35(Suppl 3A):125S-127S. [Other: ABSTRACT]

Durrbach A, Rostaing L, Tricot L, Ouali N, Wolf P, Pouteil-Noble C, Kessler M, Viron B, Thervet E. Prospective Comparison of the Use of Sirolimus and Cyclosporine in Recipients of a Kidney From an Expanded Criteria Donor. *Transplantation*. 2008;85(3):486-490.

Demirbas A, Hugo C, Grinyo J, Frei U, Gurkan A, Marcén R, Bernasconi C and Ekberg H. Low toxicity regimens in renal transplantation: a country subset analysis of the Symphony study. *Transplant International* . 2009;(22):1172-1181. [Other: Subanalysis of Symphony Study]

Ekberg H, Bernasconi C, Noldeke J, Yussim A, Mjornstedt L, Erken U, Ketteler M and Navrátil P. Cyclosporine, tacrolimus and sirolimus retain their distinct toxicity profiles despite low doses in the Symphony study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;(25):2004-2010. [Other: Subanalysis of Symphony Study]

Ekberg H, Mamelok RD, Pearson TC, Vincenti F, Tedesco-Silva Jr H and Dalozé P. The challenge of achieving target drug concentrations in clinical trials: experience from the Symphony Study. *Transplantation*. May 15, 2009;87(9):1360-1366. [Other: Subanalysis of Symphony Study]

\* Ekberg H, Tedesco-Silva Jr. H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gurkan A, Margreiter R, Hugo K, Grinyo JM, Frei U, Vanrenterghem T, Dalozé P and Halloran PF. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *The New England Journal of Medicine*. December 20, 2007;357(25):2562-2575. [Other: Symphony Study]

Frei U, Dalozé P, Vitko S, Klempnauer J, Reyes-Acevedo R, Titiz I, Fricke L, Bernasconi C, Ekberg H. Acute rejection in low toxicity regimens: clinical impact and risk factors in the Symphony Study. *Clinical Transplantation*. 2010;(24):500-509. [Other: Subanalysis of Symphony Study]

Ferreira A, Garcia R. Concentration-controlled use of sirolimus (SRL) associated with reduced exposure of cyclosporine (CsA) in black patients: 12 months results. *Transplantation*. 2004;78(2 Suppl):307. [Other: ABSTRACT]

Ferreira A. Concentration-controlled use of sirolimus (srl) associated with reduced exposure of cyclosporine (csa) in black patients: 12 months results. *American Journal of Transplantation*. 2004;4(Suppl 8):284. [Other: ABSTRACT]

\* Ferreira An, Machado PG, Felipe CR, Motegi SA, Hosaka BH, Tanaka MK, Kamura LA, Park SI, Garcia R, Franco M, Alfieri F, Casarini DE, Tedesco-Silva Jr H and Medina-Pestana JO. Concentration-controlled use of sirolimus associated with reduced exposure of cyclosporine in black recipients of primarily living renal allograft donors: 12-month results. *Clinical transplantation*. 2005;(19):607-15. [DOI: 10.1111/j.1399-0012.2005.00331]

Machado PG, Felipe CR, Park SI, Garcia R, Franco M, Alfieri F. Concentration-controlled use of sirolimus associated with reduced exposure of cyclosporine in black recipients of primarily living renal allograft donors. *American Journal of Transplantation*. 2003;3(Suppl 5):351. [Other: ABSTRACT]

\* Flechner SM, Goldfarb D, Modlin C, Feng J, Krishnamurthi V, Mastroianni B, Savas K, Cook DJ and Novick AC. Kidney transplantation without calcineurin inhibitor drugs: a prospective, randomized trial of sirolimus versus cyclosporine. *Transplantation*. October 27, 2002;74(8):1070-1076. [Other: 12 months]

Flechner SM, Goldfarb D, Modlin C, Feng J, Krishnamurthi V, Mastroianni B, Savas K, Cook DJ and Novick AC. Kidney transplantation without calcineurin inhibitor drugs: a prospective, randomized trial of sirolimus versus cyclosporine. *Transplantation*. October 27, 2002;74(8):1070-1076. [Other: 24 months]

Flechner SM, Goldfarb D, Solez K, Modlin C, Mastroianni B, Savas K, Babineau D, Kurian S, Salomon D, Novick AC and Cook DJ. Kidney transplantation with sirolimus and mycophenolate mofetil-based immunosuppression: 5 year results of a randomized prospective trial compared to calcineurin inhibitor. *Transplantation*. April 15, 2007; 83 (7):883-891. [Other: 60 months]

Flechner SM, Glyda M, Cockfield S, Grinyó J, Legendre Ch, Russ G, Steinberg S, Wissing KM and Tai SS. The ORION Study: comparison of two sirolimus-based regimens versus tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients. *American Journal of Transplantation*. 2011;(11):1633-1644.

Gallon L, Perico N, Dimitrov BD, Winoto J, Remuzzi G, Leventhal J, Gaspari F, and Kaufman D. Long-term Renal Allograft Function on a Tacrolimus-Based, Pred-Free Maintenance immunosuppression comparing Sirolimus vs. MMF. *American Journal of Transplantation*. 2006;(6):1617-1623.

Glott D, Charpentier B, Abramovicz D, Lang P, Rostaing L, Rife G, Vanrenterghem Y, Berthoux F, Bourbigot B, Delahousse M, Chalopin JM, Cassuto E and Lefrançois N. Thymoglobulin induction and sirolimus versus tacrolimus in kidney transplant recipients receiving mycophenolate mofetil and steroids. *Transplantation*. June 27, 2010;89(12):1511-1517.

Gonwa T, Mendez R, Yang HC, Weinstein S, Jensik S, and Steinberg S.. Randomized trial of tacrolimus in combination with sirolimus or mycophenolate mofetil in kidney transplantation: results at 6 months. *Transplantation*. April 27, 2003;75(8):1213-1220.

Charpentier B, Groth CG, Backman L, Morales JM, Calne R, Kreis H, Lang p, Touraine JL, Claesson K, Campistol JM, Durand D, Wramner L and Brattstrom C.. Bicetre hospital experience with sirolimus-based therapy in human renal transplantation: the Sirolimus European Renal Transplant Study. *Transplantation proceedings*. 2003; 35 (Suppl. 3A):58s-61s.

\* Groth CG, Backman L, Morales JM, Calne R, Kreis H, Lang P, Touraine JL, Kerstin C, Campistol JM, Durand D, Wramner L, Brattstrom C and Charpentier B. Sirolimus (Rapamycin)-based therapy in human renal transplantation: similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. *Transplantation*. 15 April, 1999;67(7):1036-1042.

\* Kahan BD. Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomised multicentre study. *Lancet*. July 15, 2000; 356: 194-202. [Other: The Rapamune US Study Group: 12 months]

Kahan BD. Two-Year Results of Multicenter Phase III Trials on the Effect of the addition of Sirolimus to Cyclosporine-Based Immunosuppression Regimens in Renal Transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2003;35(Suppl 3A):37S-51S. [Other: The Rapamune US Study Group: 24 months]

Kahan BD, Kaplan B, Lorber MI, Winkler M, Cambon N and Boger RS. RAD in de novo renal transplantation: comparison of three doses on the incidence and severity of acute rejection. *Transplantation*. May 27, 2001;71(10):1400-1406.

Kreis H, Cisterne JM, Land W, Wramner L, Squifflet JP, Abramowicz D, Campistol JM, Morales JM, Grinyo JM, Mourad G, Berthoux F-C, Brattstrom C, Lebranchu Y and Vialtel P. Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the

prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. *Transplantation*. 2000; 69(7):1252-1260.

Kumar MSA, Saeed MI, Ranganna K, Malat G, Sustento-Reodica N, Kumar AMS, Meyers WC.. Comparison of four different immunosuppression protocols without long-term steroid therapy in kidney recipients monitored by surveillance biopsy: five-year outcomes. *Transplant immunology*. 2008;20:32-42.

Lo A, Egidi MF, Gaber LW, Shokouh-Amiri MH, Nazakatgoo N, Fisher JS, Gaber AO. Observations regarding the use of sirolimus and tacrolimus in high-risk cadaveric renal. *Clinical Transplantation*. 2004;(18):53-61.

Lorber MI, Mulgaonkar S, Butt KMH, Elkhammas E, Mendez R, Rajagopalan PR, Kahan B, Sollinger H, Li Y, Cretin N, Tedesco-Silva Jr H and the B251 Study Group. Everolimus versus mycophenolate mofetil in the prevention of rejection in de novo renal transplant recipients: a 3-year randomized, multicenter, phase III study. *Transplantation*. July 27, 2005;80(2):244-252.

MacDonald AS. A worldwide, phase III, randomized, controlled, safety and efficacy study of a sirolimus/cyclosporine regimen for prevention of acute rejection in recipients of primary mismatched renal allografts. *Transplantation*. January 27, 2001;71(2):271-280. [Other: The Rapamune Study Group]

\* Machado PGP, Felipe CR, Park SI, Garcia R, Moreira S, Casarini D, Franco M, Alfieri F, Tedesco-Silva Jr H and Medina-Pestana JO. An open-label randomized trial of the safety and efficacy of sirolimus vs. azathioprine in living related renal allograft recipients receiving cyclosporine and prednisone combination. *Clin Transplant* 2004;(18):28-38.

Machado PGP, Felipe CR, Park SI, Garcia R, Moreira S, Casarini D, Franco M, Alfieri F, Tedesco-Silva Jr H and Medina-Pestana JO. Preservation of graft function in low-risk living kidney transplant recipients treated with a combination of sirolimus and Brazilian. *Journal of Medical and Biological Research*. 2004;37(9):1303-1312.

Martinez-Mier G, Mendez-Lopez MT, Budar-Fernandez L, Estrada-Oros J, Franco-Abaroa R, George-Micelli E, Rios-Martinez L, Mendez-Machado GF. Living related kidney transplantation without calcineurin inhibitors: initial experience in a Mexican Center. *Transplantation*. 2006;82(11):1533-36.

Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, Friend P, Hutchison B, Morales JM, Claesson K, Stallone G, Russ G, Rostaing L, Kreis H, Burke JT, Brault Y, Scarola JA and Neylan JF. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2006;(17):581-589.

\* Johnson RWG, Kreis H, Oberbauer R, Brattstrom C, Claesson K and Eris J. Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure. *Transplantation*. September 15, 2001;72(5):777-786. [Other: Rapamune Maintenance Regimen Study Group - 12 months]

Kreis H, Oberbauer R, Campistol JM, Mathew T, Daloz P, Schena FP, Burke JT, Brault Y, Gioud-Paquet M, Scarola JA and Neylan JF. Long-term benefits with Sirolimus-based Therapy after early cyclosporin withdrawal. *J Am Soc Nephrol*. 2004;(15):809-817.



Oberbauer R, Kreis H, Johnson RWG, Mota A, Claesson K, Ruiz JC, Wilczek H, Jamieson N, Henriques AC, Paczek L, Chapman J and Burke JT. Long-term improvement in renal function with sirolimus after early cyclosporine withdrawal in renal transplant recipients: 2 year results of the rapamune maintenance regimen study. *Transplantation*. July 27, 2003;76(2):364-370. [Other: Rapamune Maintenance Regimen Study Group - 24 months]

Oberbauer R, Segoloni G, Campistol JM, Kreis H, Mota A, Lawen J, Russ G, Grinyó JM, Stallone G, Hartmann A, Pinto JR, Chapman J, Burke JT, Brault Y and Neylan JF. Early cyclosporine withdrawal from a sirolimus-based regimen results in better renal allograft survival and renal function at 48 months after transplantation. *Transplant international*. 2005;(18):22-28. [Other: Rapamune Maintenance Regimen Study Group - 48 months]

Russ G, Segoloni G, Oberbauer R, Legendre C, Mota A, Eris J, Grinyó JM, Friend P, Lawen J, Hartmann A, Schena FP, Lelong M, Burke JT and Neylan JF. Superior outcomes in renal transplantation after early cyclosporine withdrawal and sirolimus maintenance therapy, regardless of baseline renal function. *Transplantation*. November 15, 2005;80(9):1204-1211.

Salvadori M, Scolari MP, Bertoni E, Citterio F, Rigotti P, Cossu M, Canton AD, Tisone G, Albertazzi A, Pisani F, Gubbiotti G, Piredda G, Busnach G, Sparacino V, Goepel V, Messa P, Berloco P, Montanaro D, Veroux P, Federico S, Bartezaghi M, Corbetta G, and Ponticelli C. Everolimus with very low-exposure cyclosporine a in de novo kidney transplantation: a multicenter, randomized, controlled trial. *Transplantation*. November 27, 2009;88(10):1194-202.

Sampaio EL, Pinheiro-Machado PG, Garcia R, Felipe CR, Park SI, Casarini DE, Moreira S, Franco MF, Tedesco-Silva Jr H and Medina-Pestana JO. Mycophenolate mofetil vs. sirolimus in kidney transplant recipients receiving tacrolimus-based immunosuppressive. *Clinical Transplantation*. 2008;(22):141-149.

Stallone G, Di Paolo S, Schena A, Infante B, Grandaliano G, Battaglia M, Gesualdo L, and Schena FP. Early withdrawal of cyclosporine A improves 1-year kidney graft structure and function in sirolimus-treated patients. *Transplantation*. 2003;75(7):998-1003.

Stallone G, Di Paolo S, Schena A, Infante B, Battaglia M, Ditunno P, Gesualdo L, Grandaliano G and Schena FP. Addition of sirolimus to cyclosporine delays the recovery from delayed graft function but does not affect 1-year graft function. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004;(15):228-233.

Tedesco-Silva H, Garcia VD, Contieri FLC, Carvalho DBM, Noronha IL, Gonçalves RT, Jota de Paula F, Abbud-Filho M, Manfro RC, David-Neto E, Alfieri F, Ikehara E, Jiang Q, Tai SS and Medina-Pestana JO. Comparison of the safety and efficacy of cyclosporine minimization versus cyclosporine elimination in de novo renal allograft patients receiving sirolimus. *Transplantation proceedings*. 2010;(42):1659-1666.

Tedesco-Silva Jr H, Cibrik D, Johnston T, Lackova E, Mange K, Panis C, Walker R, Wang Z, Zibari G and Kim YS. Everolimus plus reduced-exposure CsA versus mycophenolic acid plus standard-exposure CsA in renal-transplant recipients. *American journal of transplantation*. 2010;(10):1401-1413.

Van Hooff JP, Squifflet JP, Wlodarczyk Z, Vanrenterghem Y and Paczek L. A prospective randomized multicenter study of tacrolimus in combination with sirolimus in renal-transplant recipients. *Transplantation*. 2003;75(12):1934-9.

Vitko S, Margreiter R, Weimar W, Dantal J, Kuypers D, Winkler M, Oyen O, Viljoen HG, Filiptsev P, Sadek S, Li Y, Cretin N and Budde K. Three-year efficacy and safety results from a study of everolimus versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant. *American Journal of Transplantation*. 2005;(5):2521-30. [Other: 36 months of outcomes]

\* Vitko S, Margreiter R, Weimar W, Dantal J, Viljoen HG, Li Y, Jappe A, and Cretin N. Everolimus (Certican) 12-month safety and efficacy versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant recipients. *Transplantation*. 2004;78(10):1532-40.

Vitko S, Wlodarczyk Z, Kyllonen L, Czajkowski Z, Margreiter R, Backman L, Perner F, Rigotti P, Jaques B, Abramowicz D, Kessler M, Sanchez-Plumed J, Rostaing L, Rodger RS, Donati D and Vanrenterghem Y. Tacrolimus combined with two different dosages of sirolimus in kidney transplantation: results of a multicenter study. *American Journal of Transplantation*. 2006;(6):531-538.

## 5.2 ANÁLISE DE CUSTOS

### 5.2.1 – Artigo 2

#### **Custos e regulação do mercado brasileiro dos imunossupressores utilizados na manutenção do transplante renal em adultos**

#### **Costs and regulation in Brazilian market of immunosuppressant used in the maintenance of renal transplantation in adults**

Luciana Tarbes Mattana Saturnino<sup>1</sup> e Francisco de Assis Acurcio<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais

#### **RESUMO**

**Objetivo.** Analisar e comparar, na perspectiva do público e do privado, o custo dos imunossupressores utilizados para o tratamento de manutenção do transplante renal em pacientes adultos.

**Métodos.** Foi realizado um estudo descritivo e para tal utilizou-se a lista de padronização de preços de medicamentos da Câmara de Regulação do Mercado Farmacêutico para os custos públicos dos medicamentos; a Revista ABCFarma para os preços privados e o *International drug price guide 2010* do *Management Sciences for Health* para os preços internacionais.

**Resultados.** Foram identificados 28 diferentes laboratórios farmacêuticos, destes, três são laboratórios oficiais do governo. Os medicamentos classificados como essenciais foram a ciclosporina (CsA), a azatioprina (AZA) e a prednisona (P). O menor preço médio do miligrama foi do micofenolato mofetil (MMF), seguido da azatioprina, e da ciclosporina em todas as perspectivas avaliadas. Por outro lado os mais caros foram o everolimo (EVL) e o sirolimo (SRL), respectivamente. Entre os inibidores da calcineurina, o tacrolimo (TAC) apresentou um custo unitário elevado comparado à ciclosporina. Em relação às estratégias de tratamento, CsA+AZA+P, TAC+AZA+P e CsA+MMF+P apresentaram respectivamente menor custo anual em ambas as perspectivas. De maneira geral o medicamento é mais caro no Brasil que no cenário internacional.

**Conclusões.** O tratamento pós-transplante renal é crônico e possui um custo elevado. Nesse sentido, o sistema de saúde tenta garantir o acesso desses medicamentos à população uma vez que o tratamento particular do paciente é inviável. Entretanto, o acesso aos medicamentos à população brasileira é um desafio constante ao governo uma vez que a demanda pelo sistema público de saúde é crescente e que o recurso da saúde é finito. Observou-se a falta de investimento e valorização do governo para com os laboratórios oficiais que em situações contrárias poderiam contribuir para, entre outras coisas, redução de custos e de melhorias no acesso.

**Palavra chave:** custo de medicamentos, SUS, imunossupressores, transplante renal

## INTRODUÇÃO

A criação do Sistema Único de Saúde (SUS), em 1988, promoveu uma nova compreensão no processo saúde-doença. Entre seus princípios estão a universalidade, a integralidade e a equidade na prestação dos serviços de saúde, entre eles a “garantia de assistência terapêutica integral, inclusive farmacêutica” (1). Desde então, a assistência farmacêutica, passou a integrar a Política Nacional de Saúde influenciando na elaboração de políticas importantes no país, com destaque para a Política Nacional de Medicamentos (PNM).

Esta Política trás como diretrizes a adoção de Relação de Medicamentos Essenciais (Rename), a reorientação da assistência farmacêutica, a promoção da produção de medicamentos com conseqüente desenvolvimento científico e tecnológico no país, entre outras (2). Estas diretrizes foram traçadas para constituírem uma estratégia importante de acesso ao medicamento uma vez que leva a padronização e a redução dos preços dos medicamentos e dos programas públicos de assistência farmacêutica.

Ainda nessa perspectiva vale destacar outros avanços relevantes do Ministério da Saúde para viabilizar o acesso da população aos medicamentos: 1- Lei dos Genéricos; 2- atividade regulatória da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), que envolve o acompanhamento e o estabelecimento de limites de preços de venda de medicamentos praticados pelas empresas privadas; e 3- desenvolvimento da assistência farmacêutica por meio de três programas: a) componente básico da assistência farmacêutica que financia a aquisição, pelos municípios ou estados, de um elenco de medicamentos essenciais definidos a priori a partir de suas realidades epidemiológicas; b) o componente estratégico que é destinado à garantia ao acesso dos medicamentos para AIDS, tuberculose, hanseníase, controle de endemias, diabetes e hemofilia; e c) o Componente Especializado, antigo Programa de Medicamentos de Dispensação Excepcional.

Esta redefinição do programa para Componente Especializado foi realizada em 2009, pela Portaria GM/MS 2.981, e teve por objetivo a reorganização do serviço por meio de linhas de cuidados das doenças como forma de garantir o acesso de forma integral (3). Assim, os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) passaram a contemplar todas as fases evolutivas das doenças, incluindo o tratamento no nível da atenção básica, e tornaram essenciais e obrigatórios para a dispensação desses medicamentos e para a incorporação de novos tratamentos. Isso é, para uma nova droga ser incorporada deverá ocorrer, teoricamente, uma revisão da linha de cuidado

para qual ela tem indicação (4). Entre os PCDT disponíveis há a linha de cuidado do transplante renal que será foco deste trabalho.

O transplante renal é o tratamento mais custo-efetivo para a doença renal crônica (5). Entretanto, ele exige uma série de cuidados no pós-operatório que inclui o tratamento de manutenção com imunossuppressores para evitar rejeição do órgão transplantado. De acordo com o PCDT, os imunossuppressores utilizados em tal fase podem ser os inibidores da calcineurina - ciclosporina e tacrolimo - os agentes antiproliferativos – azatioprina e micofenolato mofetil - os inibidores da rapamicina – sirolimo e everolimo e um corticosteroide, geralmente a prednisona. O tratamento deve ser composto por dois diferentes tipos de imunossupressor seguido do esteroide (6).

O financiamento de tais medicamentos é feito integralmente pelo SUS em função do alto custo do tratamento. Por esse motivo tais medicamentos não são usualmente encontrados em farmácias privadas, uma vez que a grande maioria da população não teria condições de adquiri-los. Dessa forma, este trabalho teve como objetivo analisar e comparar, na perspectiva do público e do privado, o custo dos imunossuppressores utilizados para o tratamento de manutenção do transplante renal em pacientes adultos.

## **MÉTODOS**

Foi realizada uma análise descritiva das características e dos preços da terapia imunossupressora de manutenção do transplante renal. Tal análise comparou os preços adquiridos pelo setor público com os praticados pelo setor privado e internacional de cada medicamento que compõe o esquema terapêutico.

Como variáveis dos medicamentos, foram incluídas: 1. Princípio ativo, 2. Nome comercial, 3. Fabricante, e 4. Essencialidade. As descrições das variáveis 1, 2 e 3 foram feitas a partir do Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (DEF) e da lista de preço de medicamentos da CMED. Para a quarta variável, definiu-se como medicamento essencial aquele que pertence à Rename, em sua última atualização – 2010 (7).

Em relação aos preços públicos dos medicamentos considerou-se: o preço máximo de venda ao governo (PMVG) estabelecido pela CMED em dezembro de 2011 e o valor pago pela Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais (SES-MG) na última licitação de cada medicamento referente ao ano de 2011, mediante consulta da ata de registro de preço no portal de compras do Estado.

O PMVG foi calculado utilizando a média do preço de fábrica sem o Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS) de todas as apresentações em comprimido disponíveis no mercado para aquele fármaco, com exceção das embalagens fracionadas e hospitalares. Aplicou-se o Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) de 24,38% para os medicamentos que o adotam, ou seja, ciclosporina, tacrolimo, micofenolato mofetila, e azatioprina.

Para o preço privado, utilizou-se como fonte de informação a Revista ABCFarma, da Associação Brasileira do Comércio Farmacêutico, do mês de dezembro de 2011. Para tal, consideraram-se os valores determinados a partir do Preço Máximo ao Consumidor (PMC) relativo aos impostos incidentes sobre os medicamentos no estado de Minas Gerais. Isto é, para os medicamentos referência e similares foram os preços com ICMS de 18%; e, para os genéricos, com ICMS de 12%. Calculou-se o preço médio por miligrama de comprimido de todas as concentrações disponíveis no mercado.

Por fim, para a comparação com o preço internacional utilizou-se as informações provenientes do *International drug price guide 2010* do *Management Sciences for Health* (MSH), exceto em relação aos medicamentos sirolimo e everolimo, que não constavam nessa publicação. Para a comparação dos demais, realizou-se uma conversão do dólar americano com cotação de R\$: 1,86 referente a dezembro de 2011.

Em relação ao custo do tratamento de manutenção, ele foi composto pelos preços de cada um dos três medicamentos que formam o esquema imunossupressor, sendo um deles o corticoide. Para a dose média diária de cada imunossupressor utilizado durante o regime de manutenção considerou-se a Dose Diária Definida (DDD) indicada Pela Organização Mundial da Saúde e pelo MSH (8, 9). Vale lembrar que a definição de fase de manutenção é a continuidade do esquema imunossupressor primário, utilizado no primeiro dia pós-transplante, porém com doses mínimas com intuito de reduzir os efeitos adversos sem diminuir a eficácia do medicamento.

## RESULTADOS

De acordo com o PCDT, no Brasil todos os seis imunossupressores indicados para o tratamento de manutenção do transplante renal relacionados anteriormente são padronizados e fornecidos pelo SUS. Entretanto, como o esquema terapêutico exige, quase que obrigatoriamente, um corticosteroide, incluiu-se também na análise a prednisona normalmente indicada nesses tratamentos.

Na **tabela 10** estão apresentadas todas as diferentes marcas e concentrações das apresentações em comprimido comercializados no Brasil. Foram identificados 28 diferentes laboratórios farmacêuticos, entretanto, 16 deles produzem somente a prednisona. Entre os que fabricam os demais imunossupressores, cinco (17,8%) são de capital multinacional.

Ao observar a participação dos laboratórios oficiais do governo, verificou-se que apenas três estão presentes: a Fundação para Remédio Popular (FURP) em São Paulo, o Laboratório Industrial Farmacêutico de Alagoas (LIFAL) e o Laboratório Químico Farmacêutico da Aeronáutica no Rio de Janeiro.

Os medicamentos classificados como essenciais foram a ciclosporina, a azatioprina e a prednisona. Destes, somente os dois últimos são produzidos por laboratórios oficiais. Os demais medicamentos que não constam na Rename (2010), vale ressaltar a excepcionalidade do tacrolimo que não consta como essencial, porém tem sido produzido por um laboratório estatal - LIFAL (**tabela 10**).

**Tabela 10** - Medicamentos para o tratamento de manutenção do transplante renal comercializados no Brasil, dezembro de 2011

Princípio Ativo / Nome comercial	Apresentação	Laboratório fabricante
Azatioprina*	Comprimido	
Imuran®	50mg	GLAXO SMITHKLINE
Imunen	50mg	CRISTÁLIA
Imussuprex	50mg	GERMED
Furp Azatioprina	50mg	FURP
Ciclosporina*		
Sandimmun Neoral®	25, 50 ou 100mg	NOVARTIS
Sigmasporin Microral	25, 50 ou 100mg	SIGMA PHARMA
Sigmasporin	25, 50 ou 100mg	SIGMA PHARMA
Ciclosporina	25, 50 ou 100mg	EMS SIGMA PHARMA
Ciclosporina	25, 50 ou 100mg	GERMED
Tacrolimo		
Prograf®	0,5; 1 ou 5mg	JANSSEN-CILAG
Prograf XL®	1 ou 5mg	JANSSEN-CILAG
Tacrofort	1 ou 5mg	MEIZLER BIOPHARMA
Lifal Tacrolimus	1mg	LIFAL
Micofenolato Mofetil		
Cellcept®	500mg	ROCHE
Myfortic®	180 ou 360mg	NOVARTIS
Micoimmun	500mg	GERMED
Micofenolato de Mofetila	500mg	EUROFARMA
Micofenolato de Mofetila	500mg	ACCORD
MMF	500mg	SIGMA PHARMA
Sirolimo		
Rapamune®	1 ou 2mg	WYETH
Everolimo		
Certican®	0,10; 0,25; 0,50; 0,75 ou 1mg	NOVARTIS
Afinitor®	5 ou 10mg	NOVARTIS
Prednisona*		
Meticorten®	5 ou 20mg	SCHERING-PLOUGH
Prednisona	5 ou 20mg	AERONÁUTICA
Prednisona	5 ou 20mg	EMS SIGMA PHARMA LTDA
Prednax	5 ou 20mg	GEOLAB
Prednis	5 ou 20mg	LEGRAND PHARMA
Flamacorten	5 ou 20mg	GLOBO
Artinizona	5 ou 20mg	TEUTO
Alergotem	5 ou 20mg	PHARMASCIENCE
Corticorten	5 ou 20mg	NEOQUÍMICA
Prednisona	5 ou 20mg	NEOQUÍMICA
Predcort	5 ou 20mg	VITAPAN
Meticorten	5 ou 20mg	MANTECORP
Prednisona	5 ou 20mg	GERMED
Prednisona	5 ou 20mg	MEDLEY
Prednisona	5 ou 20mg	EMS
Prednis	5 ou 20mg	EMS
Prednison	5 ou 20mg	UNIÃO
Predval	5 ou 20mg	SANVAL
Prednisona	5 ou 20mg	EUROFARMA
Becortem	5 ou 20mg	BERGAMO
Prednisona	5 ou 20mg	NOVA QUÍMICA
Prednisona	5 ou 20mg	PRATI
Predson	5 ou 20mg	CRISTÁLIA

\* Medicamentos inseridos na Renome 7ª edição – 2010.

Em relação ao custo por miligrama dos medicamentos, observa-se o impacto daqueles que ainda possuem proteção patentária como o sirolimo e everolimo que, devido ao consequente monopólio do mercado possuem custos mais elevados tanto no setor público como no privado (**tabela 11**).



**Tabela 11** – Comparação dos preços dos medicamentos por miligrama indicado para o tratamento de manutenção do transplante renal no Brasil em dezembro de 2011.

Medicamento	CMED (R\$)			SES-MG (R\$)		ABCFarma (R\$)		MSH (R\$) <sup>d</sup>
	Média	Mínimo	Máximo	Média	Média	Mínimo	Máximo	
Azatioprina	0,021	0,015	0,028	0,007 <sup>c</sup>	0,048	0,034	0,061	0,0054
Ciclosporina	0,041	0,020	0,050	0,007 <sup>a</sup>	0,100	0,084	0,106	0,0342
Tacrolimo	3,821	0,612	4,637	4,470 <sup>b</sup>	10,130	9,303	10,337	4,8060
Micofenolato Mofetil	0,012	0,010	0,016	0,001 <sup>b</sup>	0,034	0,021	0,047	0,0041
Sirolimo	14,770	-	-	21,854 <sup>c</sup>	32,927	-	-	--
Everolimo	19,662	19,661	19,663	19,370 <sup>c</sup>	43,834	43,833	43,834	--
Prednisona	0,032	0,006	0,049	0,004	0,071	0,026	0,147	0,0033

<sup>a</sup> Ata de Registro de Preço 80/2011; <sup>b</sup> Ata de Registro de Preço 30/2011; <sup>c</sup> Ata de Registro de Preço 92/2011; <sup>d</sup> Cotação do dólar de dezembro 2011 – R\$:1,86.

Entre os imunossuppressores, o menor preço médio do miligrama foi do micofenolato mofetil, seguido da azatioprina, e da ciclosporina em todas as perspectivas avaliadas. Já os mais caros foram os inibidores da rapamicina, everolimo e sirolimo, respectivamente. Entre os inibidores da calcineurina, o tacrolimo, todavia apresenta um custo médio unitário elevado quando comparado à ciclosporina. No entanto, devido ao fato dele ser produzido por um laboratório estatal, deve-se chamar atenção para o preço mínimo encontrado na lista da CMED (**tabela 11**).

Pode-se verificar ainda na **tabela 11** que os valores limites estabelecidos pela CMED de preço máximo de venda ao governo têm sido obedecidos pelos laboratórios uma vez que os valores pagos pela SES-MG foram, de maneira geral, inferiores aos valores médios e mínimos da CMED, com exceção para o tacrolimo e para o sirolimo. Para este último o preço praticado pela SES-MG foi 47,9% a mais do PMVG por comprimido de 1mg.

Ainda com relação ao sirolimo, observa-se que seus valores mínimo e máximo do ABCFarma não foram preenchidos uma vez que correspondem ao valor médio encontrado. Isso se deve à inexistência de genéricos ou similares, e ao fato de terem poucas apresentações / concentrações disponíveis. Em contrapartida, seu concorrente everolimo, apesar do valor médio encontrado na revista ser praticamente idêntico aos valores mínimo e máximo, apresenta duas marcas (Certican<sup>®</sup> e Afinitor<sup>®</sup>) e várias concentrações diferentes no mercado, ainda que do mesmo laboratório.

Ao comparar os preços internacionais, pode-se verificar que de maneira geral o custo médio do medicamento é um pouco maior no Brasil, com exceção do tacrolimo que,

após a entrada do laboratório oficial como um possível fabricante, sofreu uma redução no seu custo médio.

Para realizar a análise de custo do esquema terapêutico foi utilizado a DDD indicada para a manutenção do transplante renal em adultos, conforme a **tabela 12**. Em seguida, calcularam-se os valores anuais referentes aos preços públicos (PMVG) e privados para todos os possíveis esquemas terapêuticos permitidos pelo PCDT e que foram frequentemente encontrados na “Revisão sistemática e avaliação econômica de imunossuppressores na prevenção da rejeição do transplante renal” conduzida pelo Grupo de Farmcoepidemiologia da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais (**tabela 13**) (10).

**Tabela 12-** Doses médias diárias utilizadas por pacientes adultos no tratamento de manutenção do transplante renal.

Medicamento	Dose Diária Definida (mg)
Micofenolato Mofetil	2.000,0
Azatioprina	150,0
Ciclosporina	250,0
Tacrolimo	5,0
Sirolimo	3,0
Everolimo	1,5
Prednisona	10,0

**Tabela 13-** Custo médio anual dos esquemas imunossuppressores utilizados por pacientes adultos no tratamento de manutenção do transplante renal no Brasil em dezembro de 2011.

Esquemas manutenção	Custo médio anual Público (R\$)	Custo médio anual Privado (R\$)
CsA+AZA+P	5.062,88	11.963,69
CsA+MMF+P	12.505,37	34.435,32
CsA+SRL+P	20.067,48	45.413,64
CsA+EVL+P	14.659,59	33.358,36
TAC+AZA+P	8.256,72	21.351,02
TAC+MMF+P	15.699,21	43.822,65
TAC+SRL+P	23.261,32	54.800,97
TAC+EVL+P	17.853,43	42.745,69
SRL+AZA+P	17.456,62	38.918,76
SRL+MMF+P	24.899,11	61.390,39

CsA: ciclosporina; AZA: azatioprina, MMF: Micofenolato mofetil, TAC: tacrolimo, SRL: sirolimo, EVL: everolimo, P: prednisona.

Ao realizarmos a análise de custo anual do esquema terapêutico, verificou-se que as três estratégias que apresentaram menor custo anual, tanto na perspectiva do serviço público como no privado, foram CsA+AZA+P, TAC+AZA+P e CsA+MMF+P.

A estratégia TAC+MMF+P é a indicada como primeira linha de tratamento no último protocolo do *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (11) e tem sido o tratamento mais prescrito pelos grandes centros transplantadores do mundo. Entretanto, ela representou um custo de R\$15.699,21 por paciente por ano para o serviço público. Caso o cenário fosse privado, com o paciente arcando com o tratamento, haveria um gasto individual anual de aproximadamente R\$43.822,65.

De maneira geral, os esquemas que contêm sirolimo e everolimo foram os mais caros para ambas as análises. Entretanto, não foram eles os responsáveis pela maior diferença percentual entre os custos. Os esquemas imunossupressores que são mais caros no privado quando comparados ao público são CsA+MMF+P e TAC+MMF+P que apresentam, respectivamente, 175,4% e 179,1% a mais.

## **DISCUSSÃO**

Observou-se que os imunossupressores são produzidos por poucos laboratórios e, entre eles, a maioria é multinacional. Esse cenário não se difere das demais classes de medicamentos uma vez que no Brasil existem, aproximadamente, quatrocentas indústrias farmacêuticas e dessas, vinte são multinacionais que dominam 80% do mercado, enquanto as outras 380 empresas de capital nacional dividem os 20% restantes (12).

Somado a isso, vale lembrar que o mercado farmacêutico possui características muito específicas que geram dificuldades para a regulação pública. Por se tratar de um mercado com concentração de oferta, assimetria de informações, ou seja, quem consome não é quem decide sobre a compra, e com uma demanda inelástica, o pequeno estrato das grandes indústrias farmacêuticas acaba detendo individualmente a capacidade de impor sua política comercial (13).

Esse cenário mostra uma característica peculiar da indústria farmacêutica no Brasil, pois, além de situar-se entre os dez maiores mercados consumidores de produtos farmacêuticos do mundo, abarca um parque com cerca de vinte e três laboratórios públicos estatais, voltados para a produção de medicamentos destinados à saúde pública (14). Em contrapartida, a falta de investimento em desenvolvimento científico e

tecnológico seguido da total dependência da importação de matéria prima de qualidade faz com que esses laboratórios exerçam com muita dificuldade o seu papel.

Os Laboratórios Oficiais são estratégicos como indutores de políticas e como reguladores de preços no mercado nacional, sobretudo nos programas estratégicos, uma vez que são responsáveis pela produção dos medicamentos da Rename. Entretanto, observou-se que entre os imunossupressores essenciais, a ciclosporina todavia não é produzida por nenhum desses laboratórios. Essa lacuna entre a Rename e o portfólio dos laboratórios oficiais tende a crescer visto que, a capacidade de reação dessas empresas frente às revisões periódicas da lista é muito lenta (14).

Dessa forma e em razão da diversificação existente, além das pressões por incorporação de novas tecnologias, seguida de patentes, o governo mantém dois mercados (público e privado) para aquisição de medicamentos atuando concomitantemente e não competitivamente entre si (14). Isso também pode ser observado em relação aos custos e às características dos imunossupressores, uma vez que a única estratégia para redução do preço parece ter sido aguardar a perda da patente para a produção de genéricos ou similares. Nessa mesma lógica, observa-se que o governo é obrigado a adquirir o sirolimo e o everolimo, por ainda possuírem proteção patentária, por valores médios unitários elevados uma vez que já estão inseridos na linha de cuidado do transplante.

Como forma de diminuir gastos e regular o mercado, o Ministério da Saúde, por meio da CMED, tem estabelecido critérios para fixação e ajuste de preços de medicamentos, a fim de se preservar o interesse social inerente à produção e à inovação de medicamentos. Dessa forma pode-se observar que os valores pagos pela SES-MG na última aquisição dos imunossupressores, com exceção do tacrolimo e do sirolimo, foram abaixo do PMVG estabelecido pela CMED.

Em relação aos preços internacionais, verificou-se que de maneira geral eles são um pouco mais baixos dos estabelecidos e praticados no Brasil. Neste sentido há um esforço da CMED de no momento da incorporação exigir e avaliar, entre outros itens, o preço de fábrica para o mesmo produto praticado em três países diferentes (15).

O fato do sirolimo e everolimo não constarem da listagem do MSH enseja uma discussão curiosa, uma vez que tal entidade só trabalha com preços para medicamentos essenciais. Logo, sugere que esses medicamentos não são prioritários para o tratamento de manutenção do transplante renal, uma vez que já existem outros

tratamentos efetivos com custos menores. A lógica de se priorizar a essencialidade e a singularidade do fármaco, isso é, dele realmente representar uma inovação para o tratamento vai ao encontro da racionalização dos gastos. Essa questão tem sido pauta em vários sistemas de saúde do mundo na medida em que se observa o surgimento de várias inovações para a população que envelhece, na contramão do recurso finito da saúde.

Já era de se esperar que os esquemas com ciclosporina, azatioprina e micofenolato mofetil fossem os mais baratos em função do baixo valor unitário. Tendência oposta era esperada com os esquemas com tacrolimo, sirolimo e everolimo. De acordo com a literatura, a tradicional ciclosporina vem sendo substituída paulatinamente pelo tacrolimo. Isso é confirmado pelos dados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (16) que mostra que o Prograf<sup>®</sup> foi um dos vinte medicamentos que mais faturaram no Brasil em 2008.

Segundo a Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos, de 2001 a 2009 a média de transplantes renais por ano foi de 3.450, entretanto esse número vem aumentando e só em 2010 foram realizados 4.657 cirurgias (17). Assim, refletindo sobre a abordagem anterior, se considerarmos que todos esses pacientes estivessem em tratamento com TAC+MMF+P por ser atualmente o esquema mais utilizado e indicado, isso equivaleria a um custo anual de cerca de R\$:73.000.000,00.

Segundo o Ministério da Saúde os imunossupressores que estão entre os 20 medicamentos que mais impactam no orçamento total empregado pelo SUS no componente especializado, no período de janeiro a dezembro de 2008, são tacrolimo, micofenolato de sódio, e sirolimo, respectivamente. Em contrapartida, a ciclosporina, micofenolato de mofetila e a azatioprina junto de outros 49 itens não representaram 1% do orçamento. Para o everolimo utilizou-se uma estimativa de financiamento em 2009 na ordem de aproximadamente R\$:54.000.000,00 (1,9% do total do orçamento previsto para o componente) uma vez que ele não estava incorporado à época analisada (4).

Diante do exposto, fica evidente o papel social do SUS, arcando em sua integralidade com o tratamento do transplante renal. O tratamento privado pago pelo paciente seria praticamente inviável. O comparativo das médias das diferenças entre os valores privados e públicos mostrou que os medicamentos são cerca de 140% mais caros para o tratamento privado. Além disso, vale ressaltar as características da população brasileira que de acordo com a pesquisa de orçamento familiar 2002-2003 do Instituto

Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), apresenta somente 15 a 20% da população com acesso a medicamentos, onde 51% recebem até quatro salários mínimos e a maioria da população é usuária do SUS (18). Isso revela a dificuldade de acesso devido ao baixo poder aquisitivo junto do alto valor do tratamento crônico, ressaltando a importância da oferta pública ao acesso a medicamentos.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O transplante renal é uma importante opção terapêutica para os pacientes com insuficiência renal em fase terminal. Contudo, ele só é efetivo com a utilização crônica de estratégias imunossupressoras para evitar rejeições e perda do órgão. Como demonstrado, o tratamento é crônico e possui um custo elevado o que levou a sua inserção no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, com responsabilidade de financiamento do governo federal e dos estados. Desta forma, o SUS tenta garantir o acesso desses medicamentos à população, uma vez que o tratamento particular do paciente é inviável.

As dificuldades enfrentadas para o financiamento têm basicamente dois focos: 1- o aumento da prevalência de doença renal crônica em função do aumento de hipertensos, diabéticos e do próprio envelhecimento da população, com o conseqüente aumento do número de transplantes e de pessoas em tratamento; e 2- o custo do tratamento, uma vez que a maioria dos imunossupressores não consta como essenciais e não é produzido por laboratórios oficiais, dificultando o controle do mercado. Agregado a isso, deve-se lembrar das tentativas e das incorporações propriamente ditas de novas drogas que, todavia, não possuem estudos de efetividade ou de custo-efetividade que justifiquem seus custos adicionais.

Com esta abordagem, o acesso aos medicamentos à população brasileira é um desafio constante ao governo uma vez que a demanda pelo SUS é crescente, que o recurso da saúde é finito e que a questão do custo perpassa por muitos outros interesses. O fato de o medicamento ser um produto de essencialidade absoluta e das indústrias farmacêuticas ainda deterem a capacidade de impor uma política comercial em função de sua alta capacidade de desenvolvimento e inovação, faz com que a intervenção do poder público e a regulação do preço não obtenham resultados plenamente favoráveis em termos de bem-estar econômico social. Somado a isso, ressalta-se a falta de investimento e valorização do governo para com os laboratórios oficiais que em situações contrárias poderiam contribuir, entre diversos fatores relacionados a pesquisa e desenvolvimento, para uma concorrência apropriada na

perspectiva de redução de custos e de melhoras no acesso. Como exemplo vale destacar o próprio tacrolimo, que apresentou uma redução de 60% no seu valor quando passou a ser produzido pelo laboratório oficial LIFAL, comparado ao medicamento de referência.

## REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

- 1 - 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 República Federativa do Brasil]. Brasília, 20 set. 1990; Seção I, p.18055-59.
- 2 - BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 3.916, de 30 de outubro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]. Brasília, 10 nov. 1998; Seção I, p.18
- 3 - BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS 2.981, de 26 de novembro de 2009. Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]. Brasília, 30 nov. 2009; Seção I, p. 725-771.
- 4- Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Da excepcionalidade às linhas de cuidado: o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 262p.
- 5 - Alvares J, Cesar CC, Acurcio FA, Andrade EIG, Cherchiglia ML. Quality of life of patients in renal replacement therapy in Brazil: comparison of treatment modalities. Qual. Life Res. 2011; v. 20, p. 111-122.
- 6- Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 1018, de 23 de dezembro de 2002. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas -Transplantes Renais- Medicamentos imunossupressores. Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]. Brasília, 26 dez. 2002; Seção I, p.44-58.
- 7- Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME. 7 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. 249p.
- 8 - Management Science for Health. International drug price guide. Arlington, 2010. 333p.
- 9 – Organização Mundial da Saúde. The Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system and the Defined Daily Dose (DDD). ATC/DDD Index 2012. Disponível em: [www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
- 10 - Acurcio FA, Andrade EIG, Cherchiglia ML, César CC, Ceccato MGB, Saturnino LTM, et al. Revisão sistemática e avaliação econômica de imunossupressores na prevenção da rejeição do transplante renal. Belo Horizonte; 2011. 433p. [Relatório de Pesquisa do Grupo de Farmacoepidemiologia da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais].
- 11 - Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary KDIGO guideline for kidney transplant recipients. Am. J. of Transplantation 2009; 9 (Supplement 3):S05-S15.
- 12 - Oliveira EA, Labra ME, Bermudez J. A produção pública de medicamentos no Brasil: uma visão geral. Cad. Saúde Pública. Rio de Janeiro, 2006; 22 (11): 2379-2389.



13- Bernado PJB. Regulação Econômica do mercado farmacêutico. Brasília: ANVISA. Fevereiro 2003. 20p.

Disponível em:

[http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/12524a00483c0b34a42aaf0d8b4275ce/regula\\_farmaceutico\\_2003.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/12524a00483c0b34a42aaf0d8b4275ce/regula_farmaceutico_2003.pdf?MOD=AJPERES)

14 - Magalhães JL, Antunes AMS, Boechat N. Laboratórios farmacêuticos oficiais e sua relevância para saúde pública do Brasil. RECIIS – R. Eletr. de Com. Inf. Inov. Saúde. Rio de Janeiro. 2011; v5, n.1, p.85-99.

15 - BRASIL. Casa Civil. Decreto nº 4.766, de 26 de junho de 2003. Regulamenta a criação, as competências e o funcionamento da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED. Brasília, Diário Oficial da [República Federativa do Brasil]. Brasília, 27 jun. 2003; Seção I, p. 7

16 – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medicamentos com Patentes de Moléculas no Brasil. Brasília, março 2010. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/ce48260049e9d8ec91bcb9aa19e2217c/Trabalho+de+Patentes.pdf?MOD=AJPERES>

17 - Associação Brasileira de Órgãos e Transplantes. Registro Brasileiro de Transplantes. RBT, São Paulo. Ano XVII – nº3 - Janeiro / Setembro 2011. p.7-10.

18 - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de orçamentos familiares 2002-2003: perfil das despesas no Brasil - indicadores selecionados. Brasília; 2003. Disponível em <http://www.ibge.gov.br/lojavirtual/fichatecnica.php?codigoproduto=8918>

## **5.3 AVALIAÇÃO ECONÔMICA**

### **5.3.1 - Artigo 3**

#### **Análise de custo-efetividade dos inibidores da rapamicina utilizados no tratamento de manutenção do transplante renal em pacientes adultos**

Luciana Tarbes Mattana Saturnino e Francisco de Assis Acurcio

### **INTRODUÇÃO**

O transplante renal tem se mostrado a alternativa mais custo-efetiva da doença renal crônica. Isso se deve por ele permitir a reintegração do paciente às suas atividades cotidianas acarretando melhora na expectativa e na qualidade de vida (Machnicki, 2006). Entretanto, o sucesso do transplante também é atribuído à evolução da terapia imunossupressora que é essencial para a manutenção do órgão transplantado.

De acordo com as Diretrizes Terapêuticas e Protocolos Clínicos aprovados pelo Ministério da Saúde (2002), e a Consulta Pública nº 07 de 2008, a terapia de imunossupressão para manutenção pós-transplante renal deve combinar três classes terapêuticas: um corticosteroide, geralmente a prednisona (P), um inibidor de calcineurina (CNI), ciclosporina (CsA) ou tacrolimo (TAC), e um agente antiproliferativo, azatioprina (AZA) ou micofenolato mofetil (MMF). Alternativamente, os protocolos permitem a combinação ou substituição destas duas últimas classes pelos inibidores da rapamicina, sirolimo (SRL) ou everolimo (EVL) (Brasil, 2002).

O financiamento desses medicamentos é de responsabilidade do Ministério da Saúde e dos Estados com transferência de recursos, fundo a fundo, calculados pela frequência da dispensação mensal de cada medicamento mediante a apresentação da Autorização de Procedimento de Alto Custo / Complexidade (APAC). É importante considerar a necessidade de otimização dos crescentes aportes financeiros destinados à saúde, relacionados em grande parte à incorporação de tecnologias pelo sistema, e ter em vista que os medicamentos utilizados no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, em sua maioria, não possuem avaliações de segurança quando utilizados a longo prazo e, tampouco, avaliações farmacoeconômicas que poderiam subsidiar a tomada de decisão em relação a melhor alternativa para o SUS antes de sua incorporação. Sendo assim, o presente trabalho apresenta uma análise de custo-efetividade dos medicamentos imunossupressores inibidores da rapamicina

utilizados na terapia de manutenção pós-transplante renal.

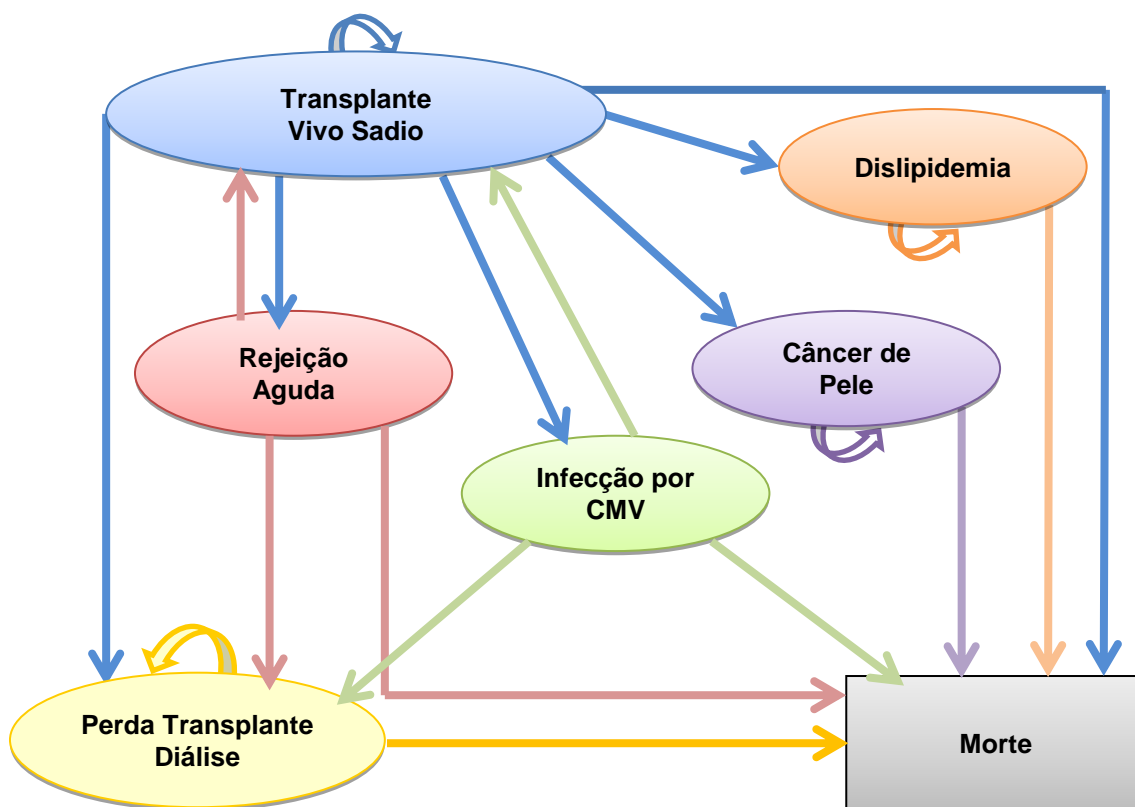
## **MATERIAL E MÉTODO**

Utilizou-se um modelo matemático de decisão, o Modelo de Markov, para simular a evolução de uma população hipotética de pacientes transplantados renais durante o uso dos inibidores da rapamicina na terapia de manutenção. Os pacientes dessa coorte têm as mesmas características dos transplantados renais no Brasil, ou seja, pacientes de ambos os sexos com idade média de 38 anos (Guerra Jr et al. 2010). O horizonte do tempo das análises foi representado pela sequencia de transições entre estágios de saúde mutuamente excludentes, cada um definido pela condição clínica do paciente, e dividido em incrementos semelhantes de tempo (um ano cada), conhecido como ciclos de Markov (XIN e Thomas, 2008). A duração máxima de seguimento foi de 20 anos em função de ser o tempo médio de sobrevivência pós-transplante, adotado também em outros estudos de custo efetividade (McEwan et al. 2005, McEwan et al. 2006, Jurgensen et al 2010).

Os estágios de saúde dos pacientes transplantados considerados no modelo foram: transplantado vivo sadio (estado inicial de saúde), rejeição aguda, perda do transplante seguida de diálise, dislipidemia, infecção por CMV, câncer de pele e morte do paciente. Para a construção do modelo de Markov, todos os indivíduos iniciaram no estágio de pacientes transplantados sadios. A definição de paciente transplantado sadio é aquele paciente que até os primeiros três meses após o transplante renal não apresentou rejeição aguda, crônica e/ou perda do enxerto.

De acordo com a história natural da doença, definiu-se para esse modelo que o transplantado renal pode transitar entre os estágios de saúde conforme a **figura 16**. O paciente transplantado que se encontra sadio pode permanecer sadio, desenvolver dislipidemia ou uma infecção por CMV, ou evoluir para um quadro de rejeição aguda, ou para perda do transplante, ou para câncer de pele, ou ainda, para a morte. O paciente sadio que desenvolve dislipidemia permanece neste estágio ou evolui para morte. O paciente que tem infecção por CMV pode voltar a ser vivo sadio, perder o enxerto ou evoluir para a morte. O paciente que desenvolve tumor de pele permanece neste estágio ou evolui para a morte. O paciente que desenvolve rejeição aguda pode retornar para o estágio vivo sadio, ou evoluir para perda do transplante ou para a morte. Os que evoluem para a perda do transplante podem permanecer na diálise ou seguir para a morte.

**Figura 16:** Diagrama de estados de transição do modelo de Markov para evolução pós-transplante renal.



As simulações foram realizadas com o software Tree Age Pro 2009<sup>R</sup>. O modelo foi utilizado para estimar os benefícios clínicos em termos de Anos de Vida Ganhos (AVG) e os custos associados ao tratamento medicamentoso na perspectiva do SUS. No modelo de Markov, durante cada ciclo, os pacientes podem transitar de um estado de saúde para outro, de acordo com as taxas de progressão. Os pacientes que permanecem vivos ao final de cada ciclo ganham um ano de vida, como medida de efetividade e tem computado o custo do tratamento referente a cada estágio da doença. Assim, ao final do número de ciclos estabelecido, determinam-se os anos de vida ganhos (efetividade) e o custo despendido para cada intervenção. A comparação entre as alternativas de tratamento foi medida pela relação de custo-efetividade incremental (RCEI), definida como o custo adicional do tratamento dividido pelo benefício clínico adicional comparado à alternativa de menor custo (XIN e Thomas, 2008).

Nesse estudo, o limiar de custo-efetividade adotado foi o sugerido pela Organização Mundial de Saúde (OMS, 2009), ou seja, de um a três vezes o Produto Interno Bruto (PIB) per capita (R\$ 21.252,00 - R\$63.756,00; ano de referência: 2011) por ano de vida ajustado por incapacidade (AVAI) prevenida. Assumiu-se o AVG como um *proxy*,

já que não foi estimado o AVAI.

Para construção do modelo foram utilizados os esquemas CsA+MMF+P e TAC+MMF+P como comparadores aos esquemas que contemplam os inibidores da rapamicina. A escolha desses comparadores justifica-se por serem, respectivamente, o esquema mais utilizado no Brasil segundo Guerra Jr et al. (2010a) e o esquema mais utilizado nos grandes centros transplantadores do mundo e pela indicação como primeira linha de tratamento no último protocolo do *Kidney Disease: improving Global Outcomes* em 2009. Assim, para análise foram incluídos os seguintes esquemas que contemplam os inibidores da rapamicina: CsA+SRL+P; TAC+SRL+P; SRL+MMF+P; e CsA+EVL+P. As estratégias SRL+AZA+P; TAC+EVL+P; EVL+MMF+P; EVL+AZA+P não foram incluídas porque não foram encontrados trabalhos de eficácia e/ou efetividade para subsidiar as estimativas de transições do paciente, na evolução pós-transplante.

Para a construção das probabilidades de transição ao longo do tempo, nos diferentes estágios da doença, buscaram-se informações na literatura referentes à eficácia dos medicamentos observada em ensaios clínicos randomizados e controlados. Para a consolidação de algumas informações, e elaboração dos modelos assumiram-se alguns pressupostos conforme relatado a seguir.

As estimativas de transição entre estágios, descritas abaixo, foram adotadas para todos os esquemas imunossupressores estudados. As transições de vivo para rejeição aguda, vivo para perda, vivo para infecção por CMV e vivo para morte nos três primeiros anos foram obtidas, de maneira geral, de duas metanálises Webster et al. (2005) e Saturnino et al. (2012). No entanto, quando estas não apresentaram resultados suficientes, alguns estudos de coorte ou ensaios clínicos foram utilizados (**tabela 14**). A partir do terceiro ano assumiu-se para as transições vivo para rejeição aguda, vivo para perda e vivo para morte as probabilidades de McEwan et al. (2005) ajustadas (**tabela 15**).

Os pacientes que evoluem para rejeição aguda podem, de acordo com o modelo, perder o enxerto ou ir a óbito. Para a transição entre esses estágios utilizou-se desde o primeiro ano as probabilidades ajustadas por ano apresentadas no estudo de Hamida et al. (2009). A partir do 11º ano assumiu-se a probabilidade anual encontrada no 10º ano (**tabela 16**).

As informações de Gentil et al. (2009), ajustadas por ano, foram utilizadas na transição “perda do enxerto para a morte”, desde o ciclo inicial. Os valores anuais foram derivados dos dados referentes a um, cinco, dez e quinze anos publicados nesse artigo. A probabilidade anual encontrada para o 15º ano foi extrapolada para os cinco anos restantes da coorte (**tabela 16**).

**Tabela 14-** Probabilidades de transição anuais entre os estágios da doença para os primeiros três anos de evolução pós-transplante com esquemas imunossupressores, utilizadas na elaboração do modelo de Markov.

<b>Estratégias de tratamento Transição de estado de saúde</b>	<b>Probabilidades de entrada (min. - max.)</b>	<b>Referência</b>	<b>Tipo de estudo</b>
<b>TAC+MMF+P</b>			
Vivo para Rejeição Aguda - ano 1	0,165 (0,149 - 0,182)	Saturnino et al. (2012)	Metanálise
Vivo para Rejeição Aguda - ano 2	0,040 (0,036 - 0,044)	Saturnino et al. (2012)	Metanálise
Vivo para Rejeição Aguda - ano 3	0,135 (0,122 - 0,149)	Saturnino et al. (2012)	Metanálise
Vivo para perda - ano 1	0,065 (0,058 - 0,071)	Saturnino et al. (2012)	Metanálise
Vivo para perda - ano 2	0,066 (0,060 - 0,073)	Jonhson et al. (2000)	Ensaio clínico
Vivo para perda - ano 3	0,027 (0,024 - 0,030)	Jonhson et al. (2000)	Ensaio clínico
Vivo para infecção CMV – ano 1	0,131 (0,112 - 0,144)	Saturnino et al. (2012)	Metanálise
Vivo para infecção CMV – ano 2	0,0034 (0,0030 - 0,037)	Jurgensen et al. (2010)	Av.econômica
Vivo para infecção CMV – ano 3	0,0034 (0,0030 - 0,037)	Jurgensen et al. (2010)	Av.econômica
Vivo para morte - ano 1	0,010 (0,009 - 0,011)	Jonhson et al. (2000)	Ensaio clínico
Vivo para morte - ano 2	0,012 (0,011 - 0,013)	Jonhson et al. (2000)	Ensaio clínico
Vivo para morte - ano 3	0,019 (0,017 - 0,021)	Jonhson et al. (2000)	Ensaio clínico
<b>CsA+MMF+P</b>			
Vivo para Rejeição Aguda - ano 1	0,143 (0,129 - 0,157)	Saturnino et al. (2012)	Metanálise
Vivo para Rejeição Aguda - ano 2	0,027 (0,024 - 0,029)	Saturnino et al. (2012)	Metanálise
Vivo para Rejeição Aguda - ano 3	0,027 (0,024 - 0,029)	Saturnino et al. (2012)	Metanálise
Vivo para perda - ano 1	0,024 (0,022 - 0,027)	Saturnino et al. (2012)	Metanálise
Vivo para perda - ano 2	0,027 (0,024 - 0,030)	Jonhson et al. (2000)	Ensaio clínico
Vivo para perda - ano 3	0,027 (0,024 - 0,030)	Jonhson et al. (2000)	Ensaio clínico
Vivo para infecção CMV – ano 1	0,138 (0,124 - 0,152)	Saturnino et al. (2012)	Metanálise
Vivo para infecção CMV – ano 2	0,0034 (0,0030 - 0,0037)	Jurgensen et al. (2010)	Av.econômica*
Vivo para infecção CMV – ano 3	0,0034 (0,0030 - 0,0037)	Jurgensen et al. (2010)	Av.econômica*
Vivo para morte - ano 1	0,012 (0,011 - 0,013)	Webster et al. (2002)	Metanálise
Vivo para morte - ano 2	0,013 (0,012 - 0,015)	Webster et al. (2002)	Metanálise
Vivo para morte - ano 3	0,063 (0,057 - 0,069)	Webster et al. (2002)	Metanálise
<b>CsA+SRL+P</b>			
Vivo para Rejeição Aguda - ano 1	0,094 (0,085 - 0,103)	Saturnino et al. (2012)	Metanálise
Vivo para Rejeição Aguda - ano 2	0,017 (0,015 - 0,018)	Tedesco-Silva et al. (2009)	Coorte
Vivo para Rejeição Aguda - ano 3	0,017 (0,015 - 0,018)	Tedesco-Silva et al. (2009)	Coorte
Vivo para perda - ano 1	0,026 (0,023 - 0,028)	Saturnino et al. (2012)	Metanálise
Vivo para perda - ano 2	0,027 (0,024 - 0,029)	Tedesco-Silva et al. (2009)	Coorte
Vivo para perda - ano 3	0,019 (0,017 - 0,031)	Tedesco-Silva et al. (2009)	Coorte
Vivo para infecção CMV – ano 1	0,045 (0,040 - 0,050)	Saturnino et al. (2012)	Metanálise
Vivo para infecção CMV – ano 2	0,0034 (0,042 - 0,051)	Saturnino et al. (2012)	Metanálise
Vivo para infecção CMV – ano 3	0,0020 (0,0018 - 0,0022)	Jurgensen et al. (2010)	Av.econômica
Vivo para morte - ano 1	0,013 (0,012 - 0,14)	Saturnino et al. (2012)	Metanálise
Vivo para morte - ano 2	0,018 (0,016 - 0,019)	Tedesco-Silva et al. (2009)	Coorte
Vivo para morte - ano 3	0,004 (0,0036 - 0,0044)	Tedesco-Silva et al. (2009)	Coorte

**Tabela 14-** Probabilidades de transição anuais entre os estágios da doença para os primeiros três anos de evolução pós-transplante com esquemas imunossupressores, utilizadas na elaboração do modelo de Markov.(continua).

<b>Estratégias de tratamento Transição de estado de saúde</b>	<b>Probabilidades de entrada (min. - max.)</b>	<b>Referência</b>	<b>Tipo de estudo</b>
<b>TAC+SRL+P</b>			
Vivo para Rejeição Aguda - ano 1	0,170 (0,153 - 0,187)	Saturnino et al. (2012)	Metanálise
Vivo para Rejeição Aguda - ano 2	0,128 (0,115 - 0,141)	Saturnino et al. (2012)	Metanálise
Vivo para Rejeição Aguda - ano 3	0,127 (0,114 - 0,139)	Saturnino et al. (2012)	Metanálise
Vivo para perda - ano 1	0,073 (0,065 - 0,080)	Saturnino et al. (2012)	Metanálise
Vivo para perda - ano 2	0,029 (0,032 - 0,032)	Saturnino et al. (2012)	Metanálise
Vivo para perda - ano 3	0,013 (0,012 - 0,014)	Saturnino et al. (2012)	Metanálise
Vivo para infecção CMV – ano 1	0,045 (0,040, - 0,050)	Saturnino et al. (2012)	Metanálise
Vivo para infecção CMV – ano 2	0,030 (0,027 - 0,033)	Jurgensen et al. (2010)	Av.econômica
Vivo para infecção CMV – ano 3	0,044 (0,040 - 0,049)	Jurgensen et al. (2010)	Av.econômica
Vivo para morte - ano 1	0,030 (0,027 - 0,033)	Saturnino et al. (2012)	Metanálise
Vivo para morte - ano 2	0,013 (0,011 - 0,014)	Saturnino et al. (2012)	Metanálise
Vivo para morte - ano 3	0,051 (0,046 - 0,056)	Saturnino et al. (2012)	Metanálise
<b>SRL+MMF+P</b>			
Vivo para Rejeição Aguda - ano 1	0,290 (0,261 – 0,318)	Saturnino et al. (2012)	Metanálise
Vivo para Rejeição Aguda - ano 2	0,013 (0,012 – 0,014)	Flechner et al. (2011)	Ensaio clínico
Vivo para Rejeição Aguda - ano 3	0,013 (0,012 – 0,014)	Flechner et al. (2011)	Ensaio clínico
Vivo para perda - ano 1	0,099 (0,089 - 0,109)	Saturnino et al. (2012)	Metanálise
Vivo para perda - ano 2	0,050 (0,045 – 0,055)	Flechner et al. (2011)	Ensaio clínico
Vivo para perda - ano 3	0,050 (0,045 – 0,055)	Flechner et al. (2011)	Ensaio clínico
Vivo para infecção CMV – ano 1	0,051 (0,046 - 0,56)	Saturnino et al. (2012)	Metanálise
Vivo para infecção CMV – ano 2	0,025 (0,023 - 0,028)	Jurgensen et al. (2010)	Av.econômica
Vivo para infecção CMV – ano 3	0,0020 (0,0018 - 0,0022)	Jurgensen et al. (2010)	Av.econômica
Vivo para morte - ano 1	0,033 (0,030 – 0,037)	Saturnino et al. (2012)	Metanálise
Vivo para morte - ano 2	0,024 (0,021 – 0,026)	Saturnino et al. (2012)	Metanálise
Vivo para morte - ano 3	0,025 (0,023 – 0,028)	Saturnino et al. (2012)	Metanálise
<b>CsA+EVL+P</b>			
Vivo para Rejeição Aguda - ano 1	0,194 (0,175 – 0,213)	Saturnino et al. (2012)	Metanálise
Vivo para Rejeição Aguda - ano 2	0,056 (0,051 – 0,062)	Saturnino et al. (2012)	Metanálise*
Vivo para Rejeição Aguda - ano 3	0,056 (0,051 – 0,062)	Saturnino et al. (2012)	Metanálise
Vivo para perda - ano 1	0,060 (0,054 – 0,066)	Saturnino et al. (2012)	Metanálise
Vivo para perda - ano 2	0,025 (0,023 – 0,028)	Saturnino et al. (2012)	Metanálise*
Vivo para perda - ano 3	0,109 (0,098 – 0,120)	Saturnino et al. (2012)	Metanálise
Vivo para infecção CMV – ano 1	0,016 (0,015 – 0,018)	Saturnino et al. (2012)	Metanálise
Vivo para infecção CMV – ano 2	0,016 (0,015 – 0,018)	Saturnino et al. (2012)	Metanálise
Vivo para infecção CMV – ano 3	0,0030 (0,0027 – 0,0033)	Jurgensen et al. (2010)	Av.econômica
Vivo para morte - ano 1	0,035 (0,032 – 0,039)	Saturnino et al. (2012)	Metanálise
Vivo para morte - ano 2	0,016 (0,014 – 0,017)	Saturnino et al. (2012)	Metanálise*
Vivo para morte - ano 3	0,059 (0,053 – 0,065)	Saturnino et al. (2012)	Metanálise

\*Ajustado da metanálise



**Tabela 15-** Probabilidades de transições anuais entre os estágios da doença do 4º ao 20º anos de evolução pós-transplante com esquemas imunossupressores, utilizadas na elaboração do modelo de Markov.

Transição entre estágios de saúde	Probabilidades de entrada (Min. – Max.)	Referência
Vivo para Rejeição Aguda – ano 4	0,015 (0,014 / 0,017)	McEwan et al. (2005)*
Vivo para Rejeição Aguda - ano 5	0,016 (0,014 / 0,017)	McEwan et al. (2005)
Vivo para Rejeição Aguda - ano 6 a 9	0,000 (0,000 / 0,000)	McEwan et al. (2005)
Vivo para Rejeição Aguda - ano 10	0,016 (0,014 / 0,017)	McEwan et al. (2005)
Vivo para Rejeição Aguda - ano 11	0,000 (0,000 / 0,000)	McEwan et al. (2005)
Vivo para Rejeição Aguda - ano 12 e 13	0,016 (0,015 / 0,018)	McEwan et al. (2005)
Vivo para Rejeição Aguda - ano 14	0,000 (0,000 / 0,000)	McEwan et al. (2005)
Vivo para Rejeição Aguda - ano 15	0,017 (0,015 / 0,018)	McEwan et al. (2005)
Vivo para Rejeição Aguda - ano 16	0,000 (0,000 / 0,019)	McEwan et al. (2005)
Vivo para Rejeição Aguda - ano 17 a 20	0,017 (0,015 / 0,019)	Assumido McEwan et al. (2005)
Vivo para Perda do Enxerto - ano 4	0,037 (0,033 / 0,040)	McEwan et al. (2005)
Vivo para Perda do Enxerto - ano 5	0,051 (0,046 / 0,056)	McEwan et al. (2005)
Vivo para Perda do Enxerto - ano 6	0,067 (0,060 / 0,073)	McEwan et al. (2005)
Vivo para Perda do Enxerto - ano 7	0,043 (0,039 / 0,047)	McEwan et al. (2005)
Vivo para Perda do Enxerto - ano 8	0,075 (0,067 / 0,082)	McEwan et al. (2005)
Vivo para Perda do Enxerto - ano 9	0,065 (0,058 / 0,071)	McEwan et al. (2005)
Vivo para Perda do Enxerto - ano 10	0,069 (0,062 / 0,076)	McEwan et al. (2005)
Vivo para Perda do Enxerto - ano 11	0,037 (0,033 / 0,041)	McEwan et al. (2005)
Vivo para Perda do Enxerto - ano 12	0,038 (0,035 / 0,042)	McEwan et al. (2005)
Vivo para Perda do Enxerto - ano 13	0,060 (0,054 / 0,066)	McEwan et al. (2005)
Vivo para Perda do Enxerto - ano 14	0,021 (0,019 / 0,023)	McEwan et al. (2005)
Vivo para Perda do Enxerto - ano 15	0,043 (0,039 / 0,048)	McEwan et al. (2005)
Vivo para Perda do Enxerto - ano 16	0,068 (0,061 / 0,075)	McEwan et al. (2005)
Vivo para Perda do Enxerto - ano 17 a 20	0,068 (0,061 / 0,075)	Assumido McEwan et al. (2005)
Vivo para morte do paciente – anos 4	0,032 (0,029 / 0,035)	McEwan et al. (2005)
Vivo para morte do paciente - ano 5	0,033 (0,030 / 0,036)	McEwan et al. (2005)
Vivo para morte do paciente - ano 6	0,045 (0,041 / 0,050)	McEwan et al. (2005)
Vivo para morte do paciente - ano 7	0,024 (0,021 / 0,026)	McEwan et al. (2005)
Vivo para morte do paciente - ano 8	0,049 (0,044 / 0,054)	McEwan et al. (2005)
Vivo para morte do paciente - ano 9	0,051 (0,046 / 0,056)	McEwan et al. (2005)
Vivo para morte do paciente - ano 10	0,041 (0,036 / 0,045)	McEwan et al. (2005)
Vivo para morte do paciente - ano 11	0,056 (0,051 / 0,062)	McEwan et al. (2005)
Vivo para morte do paciente - ano 12	0,030 (0,027 / 0,033)	McEwan et al. (2005)
Vivo para morte do paciente - ano 13	0,046 (0,042 / 0,051)	McEwan et al. (2005)
Vivo para morte do paciente - ano 14	0,048 (0,044 / 0,053)	McEwan et al. (2005)
Vivo para morte do paciente - ano 15	0,017 (0,015 / 0,019)	McEwan et al. (2005)
Vivo para morte do paciente - ano 16	0,052 (0,047 / 0,057)	McEwan et al. (2005)
Vivo para morte do paciente - ano 17 a 20	0,036 (0,033 / 0,040)	Assumido McEwan et al. (2005)

\* McEwan et al. (2005) é um estudo de avaliação econômica / farmacoeconômico

**Tabela 16-** Probabilidades de transição anuais entre os estágios da doença na evolução pós-transplante com esquemas imunossupressores, utilizadas na elaboração do modelo de Markov.

Transição entre os estágios de saúde	Probabilidades de entrada (Min. / Max.)	Referência
RA para perda do enxerto - ano 1	0,020 (0,018 / 0,022)	Hamida et al. (2009)*
RA para perda do enxerto - ano 2	0,036 (0,032 / 0,039)	ajustado Hamida et al. (2009)
RA para perda do enxerto - ano 3	0,037 (0,033 / 0,041)	ajustado Hamida et al. (2009)
RA para perda do enxerto - ano 4	0,049 (0,044 / 0,054)	ajustado Hamida et al. (2009)
RA para perda do enxerto - ano 5	0,052 (0,047 / 0,057)	ajustado Hamida et al. (2009)
RA para perda do enxerto - ano 6	0,022 (0,020 / 0,024)	ajustado Hamida et al. (2009)
RA para perda do enxerto - ano 7	0,022 (0,020 / 0,025)	ajustado Hamida et al. (2009)
RA para perda do enxerto - ano 8	0,023 (0,021 / 0,025)	ajustado Hamida et al. (2009)
RA para perda do enxerto - ano 9	0,023 (0,029 / 0,035)	ajustado Hamida et al. (2009)
RA para perda do enxerto - ano 10	0,024 (0,022 / 0,026)	ajustado Hamida et al. (2009)
RA para perda do enxerto - ano 11 a 20	0,020 (0,022 / 0,026)	assumido Hamida et al. (2009)
RA para morte - ano 1	0,040 (0,036 / 0,044)	Hamida et al. (2009)
RA para morte - ano 2	0,0313 (0,028 / 0,034)	ajustado Hamida et al. (2009)
RA para morte - ano 3	0,0323 (0,029 / 0,035)	ajustado Hamida et al. (2009)
RA para morte - ano 4	0,0278 (0,025 / 0,031)	ajustado Hamida et al. (2009)
RA para morte - ano 5	0,0286 (0,026 / 0,031)	ajustado Hamida et al. (2009)
RA para morte - ano 6	0,0235 (0,021 / 0,026)	ajustado Hamida et al. (2009)
RA para morte - ano 7	0,0241 (0,022 / 0,026)	ajustado Hamida et al. (2009)
RA para morte - ano 8	0,0247 (0,022 / 0,027)	ajustado Hamida et al. (2009)
RA para morte - ano 9	0,0253 (0,023 / 0,028)	ajustado Hamida et al. (2009)
RA para morte - ano 10	0,0260 (0,023 / 0,029)	ajustado Hamida et al. (2009)
RA para morte - ano 11 a 20	0,0400 (0,023 / 0,029)	assumido Hamida et al. (2009)
Perda para morte do paciente - ano 1	0,110 (0,099 / 0,121)	Gentil et al. (2009)**
Perda para morte do paciente - ano 2	0,048 (0,043 / 0,052)	ajustado de Gentil et al. (2009)
Perda para morte do paciente - ano 3	0,050 (0,045 / 0,055)	ajustado de Gentil et al. (2009)
Perda para morte do paciente - ano 4	0,053 (0,047 / 0,058)	ajustado de Gentil et al. (2009)
Perda para morte do paciente - ano 5	0,056 (0,050 / 0,061)	Gentil et al. (2009)
Perda para morte do paciente - ano 6	0,058 (0,052 / 0,064)	ajustado de Gentil et al. (2009)
Perda para morte do paciente - ano 7	0,062 (0,056 / 0,068)	ajustado de Gentil et al. (2009)
Perda para morte do paciente - ano 8	0,066 (0,060 / 0,073)	ajustado de Gentil et al. (2009)
Perda para morte do paciente - ano 9	0,071 (0,064 / 0,078)	ajustado de Gentil et al. (2009)
Perda para morte do paciente - ano 10	0,076 (0,068 / 0,084)	Gentil et al. (2009)
Perda para morte do paciente - ano 11	0,078 (0,071 / 0,086)	ajustado de Gentil et al. (2009)
Perda para morte do paciente - ano 12	0,085 (0,077 / 0,094)	ajustado de Gentil et al. (2009)
Perda para morte do paciente - ano 13	0,093 (0,084 / 0,102)	ajustado de Gentil et al. (2009)
Perda para morte do paciente - ano 14	0,102 (0,092 / 0,113)	ajustado de Gentil et al. (2009)
Perda para morte do paciente - ano 15	0,114 (0,103 / 0,126)	Gentil et al. (2009)
Perda para morte do paciente - ano 16 a 20	0,114 (0,103 / 0,126)	Assumido de Gentil et al. (2009)

\*Hamida et al. (2009) e \*\*Gentil et al. (2009) são estudos de coorte retrospectivo.

RA = Rejeição Aguda

As probabilidades do paciente evoluir de vivo sadio para infecção por CMV do 3° ao 20° anos foram iguais para todos os esquemas. Para tal, utilizaram-se as mesmas transições do trabalho de Jurgensen et al. (2010) de 0,34% para os esquemas CsA+MMF+P e TAC+MMF+P e de 0,20% para os esquemas que utilizam TOR-I. Já a evolução dos estágios infecção por CMV para perda do enxerto utilizou-se os resultados de 1, 3, 5 e 7 anos do trabalho de Gerstenkorn (2000) e do estágio infecção por CMV para a morte os resultados de Mark et al. (1997). Tais probabilidades foram ajustadas por ano e assumidas para todos os esquemas (**tabela 17**).

**Tabela 17** -Probabilidades de transição anuais entre o estágio infecção por CMV para perda do enxerto e infecção por CMV para morte, na evolução pós-transplante com esquemas imunossupressores, utilizadas na elaboração do modelo de Markov.

Transição	Probabilidades de entrada	Referência
Infecção por CMV para perda - ano 1	0,151 (0,136 – 0,166)	Gerstenkorn et al (2000)*
Infecção por CMV para perda - ano 2	0,140 (0,126 – 0,154)	Ajustado de Gerstenkorn et al (2000)
Infecção por CMV para perda - ano 3	0,121 (0,109 – 0,133)	Gerstenkorn et al (2000)
Infecção por CMV para perda - ano 4	0,099 (0,893 – 0,109)	Ajustado de Gerstenkorn et al (2000)
Infecção por CMV para perda - ano 5	0,075 (0,672 – 0,082)	Gerstenkorn et al (2000)
Infecção por CMV para perda - ano 6	0,052 (0,046 – 0,057)	Ajustado de Gerstenkorn et al (2000)
Infecção por CMV para perda - ano 7	0,032 (0,029 – 0,036)	Gerstenkorn et al (2000)
Infecção por CMV para perda – anos 8 a 20	0,032 (0,029 – 0,036)	Assumido
Infecção por CMV para morte – ano 1	0,039 (0,035 – 0,043)	Mark et al. (1997)
Infecção por CMV para morte – ano 2	0,072 (0,065 – 0,079)	Mark et al. (1997)
Infecção por CMV para morte – ano 3 a 20	0,095 (0,085 – 0,104)	Assumido

\*Gerstenkorn et al (2000) é um estudo de coorte retrospectiva

Para a dislipidemia, assumiu-se que o paciente pode passar de vivo sadio para dislipidêmico até o 5° ano em todos os esquemas imunossupressores uma vez que a dislipidemia medicamentosa (evento adverso) ocorre logo no início do tratamento. O mecanismo de ação desse evento ainda não está muito bem definido, entretanto, Strippoli et al. (2008) mostrou em sua revisão sistemática sobre a dislipidemia em transplantados renais em uso de TOR-I, que esses medicamentos estão relacionados com aumento da dislipidemia logo no início do tratamento imunossupressor. Assim, a probabilidade do primeiro ano foi retirada de duas metanálises, estratificada por estratégia, e para os 2°, 3°, 4° e 5° anos ajustou-se para o resultado de cinco anos do estudo de Flechner et al. (2002) que apresentou 64% dos pacientes ao final do seu estudo com dislipidemia (**tabela 18**).

**Tabela 18-** Probabilidades de transição anuais entre o estágio vivo sadio para dislipidêmico, na evolução pós-transplante com esquemas imunossupressores, utilizadas na elaboração do modelo de Markov.

<b>Estratégias de tratamento Transição entre estágios de saúde</b>	<b>Probabilidades de entrada (min. - max.)</b>	<b>Referência</b>	<b>Tipo de estudo</b>
<b>TAC+MMF+P</b>			
Vivo para dislipidemia - ano 1	0,054 (0,049 - 0,060)	Webster et al. (2002)	Metanálise
Vivo para dislipidemia - ano 2	0,159 (0,143 - 0,175)	Ajustado de Flechner et al. (2002)	Ensaio Clínico
Vivo para dislipidemia - ano 3	0,246 (0,221 - 0,270)	Ajustado de Flechner et al. (2002)	Ensaio Clínico
Vivo para dislipidemia - ano 4	0,313 (0,282 - 0,345)	Ajustado de Flechner et al. (2002)	Ensaio Clínico
Vivo para dislipidemia - ano 5	0,362 (0,326 - 0,399)	Flechner et al. (2002)	Ensaio Clínico
Vivo para dislipidemia - ano 6 a 20	0,000	Assumido	
<b>CsA+MMF+P</b>			
Vivo para dislipidemia - ano 1	0,101 (0,090 - 0,111)	Webster et al. (2002)	Metanálise
Vivo para dislipidemia - ano 2	0,196 (0,176 - 0,215)	Ajustado de Flechner et al. (2002)	Ensaio Clínico
Vivo para dislipidemia - ano 3	0,269 (0,242 - 0,296)	Ajustado de Flechner et al. (2002)	Ensaio Clínico
Vivo para dislipidemia - ano 4	0,324 (0,292 - 0,356)	Ajustado de Flechner et al. (2002)	Ensaio Clínico
Vivo para dislipidemia - ano 5	0,362 (0,326 - 0,399)	Flechner et al. (2002)	Ensaio Clínico
Vivo para dislipidemia - ano 6 a 20	0,000	Assumido	
<b>CsA+SRL+P</b>			
Vivo para dislipidemia - ano 1	0,400 (0,360 – 0,440)	Saturnino et al. (2012)	Metanálise
Vivo para dislipidemia - ano 2	0,249 (0,224 – 0,274)	Ajustado de Flechner et al. (2002)	Ensaio Clínico
Vivo para dislipidemia - ano 3	0,249 (0,224 – 0,274)	Ajustado de Flechner et al. (2002)	Ensaio Clínico
Vivo para dislipidemia - ano 4	0,243 (0,219 – 0,268)	Ajustado de Flechner et al. (2002)	Ensaio Clínico
Vivo para dislipidemia - ano 5	0,230 (0,207 – 0,253)	Flechner et al. (2002)	Ensaio Clínico
Vivo para dislipidemia - ano 6 a 20	0,000	Assumido	
<b>TAC+SRL+P</b>			
Vivo para dislipidemia - ano 1	0,245(0,221 - 0,270)	Saturnino et al. (2012)	Metanálise
Vivo para dislipidemia - ano 2	0,250 (0,224 - 0,274)	Ajustado de Flechner et al. (2002)	Ensaio Clínico
Vivo para dislipidemia - ano 3	0,249 (0,223 - 0,273)	Ajustado de Flechner et al. (2002)	Ensaio Clínico
Vivo para dislipidemia - ano 4	0,242 (0,218 - 0,266)	Ajustado de Flechner et al. (2002)	Ensaio Clínico
Vivo para dislipidemia - ano 5	0,230 (0,207 - 0,253)	Flechner et al. (2002)	Ensaio Clínico
Vivo para dislipidemia - ano 6 a 20	0,000	Assumido	
<b>SRL+MMF+P</b>			
Vivo para dislipidemia - ano 1	0,219 (0,197 - 0,241)	Saturnino et al. (2012)	Metanálise
Vivo para dislipidemia - ano 2	0,241 (0,217 - 0,265)	Ajustado de Flechner et al. (2002)	Ensaio Clínico
Vivo para dislipidemia - ano 3	0,250 (0,225 - 0,275)	Ajustado de Flechner et al. (2002)	Ensaio Clínico
Vivo para dislipidemia - ano 4	0,246 (0,222 - 0,271)	Ajustado de Flechner et al. (2002)	Ensaio Clínico
Vivo para dislipidemia - ano 5	0,230 (0,207 - 0,253)	Flechner et al. (2002)	Ensaio Clínico
Vivo para dislipidemia - ano 6 a 20	0,000	Assumido	
<b>CsA+EVL+P</b>			
Vivo para dislipidemia - ano 1	0,211 (0,190 - 0,232)	Saturnino et al. (2012)	Metanálise
Vivo para dislipidemia - ano 2	0,237 (0,214 - 0,261)	Ajustado de Flechner et al. (2002)	Ensaio Clínico
Vivo para dislipidemia - ano 3	0,249 (0,224 - 0,274)	Ajustado de Flechner et al. (2002)	Ensaio Clínico
Vivo para dislipidemia - ano 4	0,247 (0,222 - 0,272)	Ajustado de Flechner et al. (2002)	Ensaio Clínico
Vivo para dislipidemia - ano 5	0,230 (0,207 - 0,253)	Flechner et al. (2002)	Ensaio Clínico
Vivo para dislipidemia - ano 6 a 20	0,000	Assumido	

Em relação aos pacientes que desenvolvem câncer de pele, as metanálises foram utilizadas para os três primeiros anos. Do 5° ao 20° anos as probabilidades utilizadas foram do artigo de Paula e Lanhez (1999), ajustadas por ano, para todos os esquemas (tabela 19).

**Tabela 19-** Probabilidades de transição anuais entre o estágio vivo para câncer, na evolução pós-transplante com esquemas imunossupressores, utilizadas na elaboração do modelo de Markov.

Estratégias de tratamento Transição entre estágios de saúde	Probabilidades de entrada (min. - max.)	Referência	Tipo de estudo
<b>TAC+MMF+P</b>			
Vivo para câncer - ano 1	0,014 (0,013 - 0,016)	Webster et al. (2002)	Metanálise
Vivo para câncer - ano 2	0,012 (0,011 - 0,014)	Ajustado de Webster et al. (2002)	Metanálise
Vivo para câncer - ano 3	0,056 (0,050 - 0,061)	Ajustado de Webster et al. (2002)	Metanálise
Vivo para câncer - ano 4	0,023 (0,021 - 0,025)	Ajustado de Webster et al. (2002)	Metanálise
<b>CsA+MMF+P</b>			
Vivo para câncer- ano 1	0,016 (0,015 - 0,018)	Webster et al. (2002)	Metanálise
Vivo para câncer - ano 2	0,013 (0,012 - 0,015)	Ajustado de Webster et al. (2002)	Metanálise
Vivo para câncer - ano 3	0,063 (0,057 - 0,069)	Ajustado de Webster et al. (2002)	Metanálise
Vivo para câncer - ano 4	0,023 (0,021 - 0,025)	Ajustado de Webster et al. (2002)	Metanálise
<b>CsA+SRL+P</b>			
Vivo para câncer - ano 1	0,074 (0,066 – 0,081)	Saturnino et al. (2012)	Metanálise
Vivo para câncer - ano 2	0,134 (0,121 – 0,148)	Ajustado de Saturnino et al. (2012)	Metanálise
Vivo para câncer - ano 3	0,182 (0,164 – 0,201)	Ajustado de Saturnino et al. (2012)	Metanálise
Vivo para câncer - ano 4	0,218 (0,196 – 0,239)	Saturnino et al. (2012)	Metanálise
<b>TAC+SRL+P</b>			
Vivo para câncer - ano 1	0,074(0,066 - 0,081)	Saturnino et al. (2012)	Metanálise
Vivo para câncer - ano 2	0,134 (0,121 - 0,148)	Ajustado de Saturnino et al. (2012)	Metanálise
Vivo para câncer - ano 3	0,182 (0,164 - 0,201)	Ajustado de Saturnino et al. (2012)	Metanálise
Vivo para câncer - ano 4	0,218 (0,196 - 0,239)	Saturnino et al. (2012)	Metanálise
<b>SRL+MMF+P</b>			
Vivo para câncer - ano 1	0,051 (0,046 - 0,056)	Saturnino et al. (2012)	Metanálise
Vivo para câncer - ano 2	0,033 (0,030 - 0,036)	Saturnino et al. (2012)	Metanálise
Vivo para câncer - ano 3	0,006 (0,005 - 0,007)	Ajustado de Paula et al. (1999)	Coorte retrospectiva
Vivo para câncer - ano 4	0,017 (0,015 - 0,019)	Ajustado de Paula et al. (1999)	Coorte retrospectiva
<b>CsA+EVL+P</b>			
Vivo para câncer - ano 1	0,000	Kauffman (2005)	Ensaio Clínico
Vivo para câncer - ano 2	0,000	Kauffman (2005)	Ensaio Clínico
Vivo para câncer - ano 3	0,049 (0,005 - 0,007)	Saturnino et al. (2012)	Metanálise
Vivo para câncer - ano 4	0,017 (0,015 - 0,019)	Ajustado de Paula et al. (1999)	Coorte retrospectiva

**Tabela 19-** Probabilidades de transição anuais entre o estágio vivo para câncer, na evolução pós-transplante com esquemas imunossupressores, utilizadas na elaboração do modelo de Markov (continua).

Estratégias de tratamento Transição entre estágios de saúde	Probabilidades de entrada (min. - max.)	Referência	Tipo de estudo
<b>Todos os esquemas</b>			
Vivo para câncer - ano 5	0,028 (0,025 – 0,031)	Paula e Lanhez (1999)	Coorte retrospectiva
Vivo para câncer - ano 6	0,030(0,027 – 0,033)	Ajustado de Paula e Lanhez (1999)	
Vivo para câncer - ano 7	0,033 (0,030 – 0,036)	Ajustado de Paula e Lanhez (1999)	
Vivo para câncer - ano 8	0,039 (0,031 – 0,038)	Ajustado de Paula e Lanhez (1999)	
Vivo para câncer – ano 9	0,037 (0,033 – 0,041)	Ajustado de Paula e Lanhez (1999)	
Vivo para câncer – ano 10	0,039(0,035 – 0,043)	Paula e Lanhez (1999)	
Vivo para câncer – ano 11	0,045 (0,040 – 0,050)	Ajustado de Paula e Lanhez (1999)	
Vivo para câncer – ano 12	0,050(0,045 – 0,055)	Ajustado de Paula e Lanhez (1999)	
Vivo para câncer – ano 13	0,055(0,050 – 0,061)	Ajustado de Paula e Lanhez (1999)	
Vivo para câncer – ano 14	0,061 (0,055 – 0,067)	Ajustado de Paula e Lanhez (1999)	
Vivo para câncer – ano 15	0,066(0,060 – 0,073)	Paula e Lanhez (1999)	
Vivo para câncer – ano 16	0,061 (0,055 – 0,067)	Ajustado de Paula e Lanhez (1999)	
Vivo para câncer – ano 17	0,061 (0,055 – 0,067)	Ajustado de Paula e Lanhez (1999)	
Vivo para câncer – ano 18	0,061 (0,055 – 0,067)	Ajustado de Paula e Lanhez (1999)	
Vivo para câncer – ano 19	0,061 (0,055 – 0,067)	Ajustado de Paula e Lanhez (1999)	
Vivo para câncer – ano 20	0,061 (0,055 – 0,067)	Paula e Lanhez (1999)	

Por fim, os pacientes com câncer de pele poderão evoluir para morte. Para tal transição foi utilizado os dados ajustados por ano de Végsó et al. (2007) para todos os esquemas. Do 6° ao 20° anos assumiu-se a mesma probabilidade encontrada no 5° ano da coorte (**tabela 20**).

**Tabela 20-** Probabilidades de transição anuais entre os estágios câncer para óbito, na evolução pós-transplante com esquemas imunossupressores, utilizadas na elaboração do modelo de Markov.

Todas as estratégias	Probabilidades de entrada (min. – max.)	Referência
Câncer para óbito - ano 1	0,0884 (0,0795 – 0,0972)	Végsó et al. (2007)*
Câncer para óbito - ano 2	0,1045 (0,0940 – 0,1149)	Ajustado de Végsó et al. (2007)
Câncer para óbito - ano 3	0,1099 (0,0989 – 0,1209)	Ajustado de Végsó et al. (2007)
Câncer para óbito - ano 4	0,1058 (0,0952 – 0,1164)	Ajustado de Végsó et al. (2007)
Câncer para óbito - ano 5	0,0943 (0,0849 – 0,1037)	Végsó et al. (2007)
Câncer para óbito - anos 6 ao 20	0,0943 (0,0849 – 0,1037)	Assumido

\*Végsó et al. (2007) é um estudo de coorte retrospectivo

## **Custo das terapias medicamentosas**

Em geral o transplante renal permite ao paciente o retorno normal ao seu estilo de vida, sem gerar perda de produtividade. Devido a isso este estudo considerou somente os custos médicos diretos, calculados em real (R\$), e adotou-se para o modelo a perspectiva do financiador público (SUS). Dessa maneira, foram incorporados ao modelo todos os custos ambulatoriais, gerados pelos pacientes, com os imunossupressores, com os medicamentos prescritos para tratamento de reações adversas, além do custo de diálises.

A forma de composição e os valores considerados para os custos dos diferentes esquemas imunossupressores estão descritos no trabalho de Saturnino et al. (2012). Para o tratamento das reações adversas crônicas utilizou-se o custo médio do miligrama de todas as apresentações do medicamento, com exceção das embalagens hospitalares, disponíveis na lista de Preço Máximo de Venda ao Governo da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) referente a dezembro de 2011.

Além do valor dos medicamentos, outros custos compõem o estágio da doença (eventos). O paciente vivo sadio gerou no modelo um custo referente ao medicamento somado ao valor do acompanhamento clínico, que foi de R\$ 1431,20 para o primeiro ano, R\$ 1166,52 para o segundo e de R\$ 753,04 do terceiro ao 20º anos para as estratégias que utilizaram CsA. Já aquelas que utilizaram TAC os custos de acompanhamento para o primeiro, segundo e demais anos foram respectivamente R\$ 1301,68; R\$ 968,81 e R\$ 523,33.

Os custos relacionados a internação e exames foram obtidos no estudo de Guerra Jr et al. (2010b) por se tratar da análise de uma coorte histórica brasileira que aborda os gastos dos pacientes transplantados renais pelo SUS que utilizaram CsA ou TAC. Dessa forma, para as estratégias CsA+MMF+P; CsA+SRL+P; CsA+EVL+P considerou-se os custos diretos relacionados com a CsA (Guerra Jr et al. 2010b). Para o tratamento da rejeição aguda considerou-se que o paciente necessitava de acompanhamento clínico, com realização de exames e seguido de hospitalização, com valores médios de R\$ 2.845,06 (1º ano); R\$ 2.601,18 (2º ano) e R\$ 1.889,30 (3º ano), já corrigidos para dezembro de 2011, pelo Índice Nacional de Preço ao Consumidor Amplo (IPCA). Do 4º ano em diante assumiu-se os valores referentes ao 3º ano.

Para as estratégias TAC+MMF+P e TAC+SRL+P utilizou-se os custos diretos relacionados ao TAC (Guerra Jr et al, 2010b). Para a estratégia SRL+MMF+P aplicou-se o mesmo valor referente ao TAC, devido ausência de registro de gastos para o medicamento. Na mesma lógica já descrita para a CsA, o tratamento da rejeição aguda necessitou de acompanhamento clínico, com realização de exames e seguimento de hospitalização, com valores médios de R\$ 3.079,48 (1º ano); R\$ 3.034,48 (2º ano) e R\$ 2.205,17 (3º ano), já corrigidos para dezembro de 2011. Do 4º ano em diante assumiu-se os valores referentes ao 3º ano.

Quando houve perda do enxerto, considerou-se o custo médio da hemodiálise relatado no estudo de Cherchiglia et al. (2010) no valor de R\$ 28.394,52 que corrigido para dezembro de 2011, pelo IPCA, resultou em R\$ 30.470,16.

No modelo, os pacientes com infecção por CMV foram tratados com ganciclovir 5mg/Kg durante 14 dias. Para o cálculo do custo desse medicamento considerou-se o peso médio do paciente de 70kg, o que gerou um valor médio do tratamento de R\$ 868,91. Já aqueles pacientes que evoluíram para dislipidemia receberam tratamento com Sinvastatina 20mg por dia e foi acrescentado ao custo desses pacientes o valor médio anual de R\$ 502,65.

Para o tratamento do câncer de pele, utilizou-se o trabalho de Souza et al. (2007) que avaliou na perspectiva do SUS, o custo do tratamento do câncer de pele, especificamente o melanoma cutâneo. Os autores incorporaram ao custo o valor das consultas médicas, exames laboratoriais, biópsias, exames diversos, procedimentos cirúrgicos e tratamento com interferon ou quimioterapia. O custo médio do tratamento, incluindo os cinco estádios da doença (Estadio 0 – menos grave mais barata; Estádio V- mais grave e mais cara) foi de R\$ 13.062,24 em 2007. Assim, esse valor foi ajustado pelo IPCA para dezembro de 2011 (R\$ 16.399,65) e foi considerado como o custo direto anual do tratamento dos pacientes que evoluíram para câncer no modelo.

## **ANÁLISE DE SENSIBILIDADE**

Uma análise de sensibilidade probabilística foi conduzida e gerada a curva de aceitabilidade utilizando o método de simulação de Monte Carlo. Para tal modelou-se dois cenários distintos, sendo o primeiro referente ao tempo total de 20 anos e o segundo a uma coorte de dez anos, que teve por finalidade verificar a incerteza do modelo (Sculpher e Claxton, 2005; Koerkamp et al. 2006). Além disso, foi gerada a curva de aceitabilidade para o primeiro ano da coorte uma vez que este período do



pós-transplante é o mais crítico para o paciente, logo, pode ser o que mais impacta no modelo. Para isto atribuiu-se a distribuição triangular da probabilidade e foi gerada a curva de aceitabilidade e o gráfico de benefício líquido em termos de efetividade. Aplicou-se também uma taxa de desconto de 5% ao ano dos resultados e dos custos recomendada pelo Ministério da Saúde. Parâmetros de incerteza foram enfocados utilizando taxas de desconto de 10% para as probabilidades de transição dos estados de saúde, custos dos estados de saúde, e preço dos medicamentos. Vale ressaltar que tais descontos foram aplicados nos modelos como taxas fixas anuais de maneira a garantir a comparabilidade dos fluxos de pagamento e os benefícios associados, ou seja, a conversão de ganhos futuros em valores presentes (Graf von der Schulenburg, 2007; Ministério da Saúde, 2008).

## RESULTADOS

Pela análise da coorte hipotética obteve-se que os pacientes transplantados que utilizaram o esquema terapêutico TAC+MMF+P obtiveram maior número de anos de vida ganhos (AVG) em todas as análises (**tabela 21**). Na análise com desconto de 5% esta alternativa apresentou 10,06 AVG seguida de 14,38 AVG na avaliação sem desconto. A diminuição nos valores de AVG, apresentados na análise com desconto, já era prevista uma vez que foi aplicado ao modelo uma taxa fixa anual de 5%. Tal tendência também foi observada por Gordoís et al. (2006) e Jurgensen et al. (2010).

Uma outra análise baseou-se na construção de cenários de acordo com a variação das probabilidades de mudança de estágio, oriundas da literatura, em 10% para mais ou para menos. Sendo assim, quando foi considerado o pior cenário na análise sem desconto (efeito mínimo ou probabilidade da literatura mais 10%), o esquema TAC+MMF+P apresentou 15,19 AVG. Quando foi considerado o melhor cenário (efeito máximo ou probabilidade da literatura menos 10%) este esquema apresentou 16,16 AVG.

Com relação ao custo estimado pelo modelo para o período da coorte hipotética encontrou-se na análise com desconto de 5% que a estratégia terapêutica que geraria menor custo seria a CsA+MMF+P e a que levaria ao maior custo seria TAC+SRL+P. O gasto estimado na análise com desconto com o esquema CsA+MMF+P foi de R\$ 161.622,20, enquanto o gasto com o TAC+SRL+P foi de R\$ 273.711,57.

A razão de custo-efetividade (RCE) é dada pela divisão do custo pelo efeito e também pode ser observada na **tabela 21**. Desse modo a alternativa que apresentou melhor

razão de custo-efetividade foi a CsA+MMF+P seguida pelo esquema TAC+MMF+P. Na análise com desconto o esquema CsA+MMF+P apresentou uma razão de custo-efetividade de R\$ 16.262,50/AVG, e o esquema TAC+MMF+P apresentou R\$19.748,76/AVG. Essa mesma tendência foi observada em todas as demais análises (**tabela 21**).

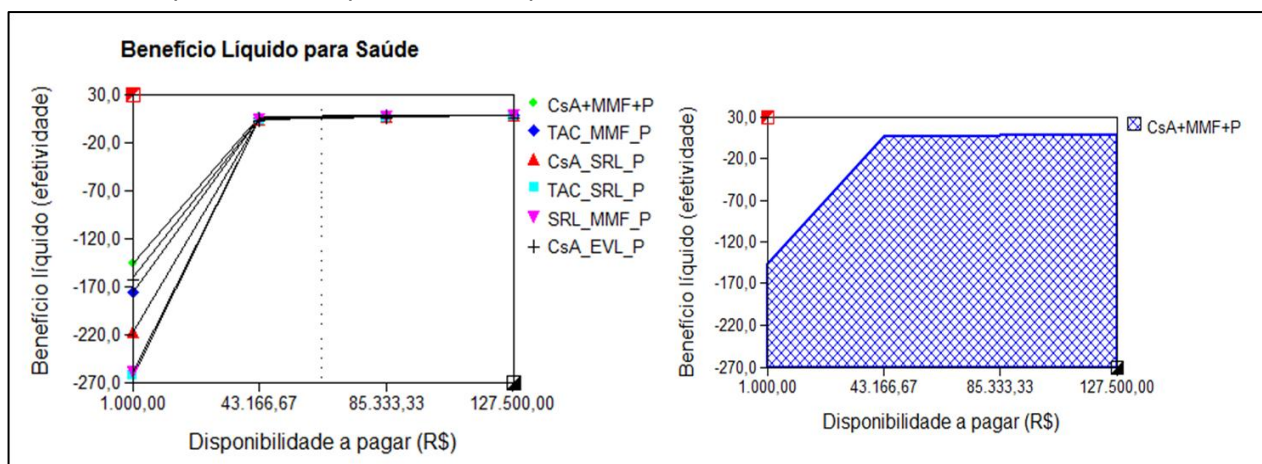
Na análise de custo-efetividade um dos itens mais importante a ser considerado para a tomada decisão é a razão de custo-efetividade incremental (RCEI). Essa razão nos permite avaliar a relação de dominância entre as diferentes alternativas que estão sendo avaliadas. Desse modo, tendo em vista que a estratégia CsA+MMF+P foi a que apresentou a melhor razão de custo-efetividade as demais estratégias são inicialmente comparadas a ela. Nos modelos em questão observa-se que, com exceção do TAC+MMF+P, todos os demais esquemas foram dominados, isso é, apresentaram menor efeito e maior custo que o esquema comparador. Por outro lado, apesar de TAC+MMF+P não ter sido dominado, apresentou RCEI muito acima do limiar de custo-efetividade aceitável para o Brasil e recomendado pela OMS de um a três PIBs per capta, de maneira que, mesmo simulando um cenário com seis PIBs per capta como disponibilidade a pagar (o dobro do recomendado), ainda assim, a estratégia TAC+MMF+P não se torna custo efetiva (**figura 17**).

Na comparação entres as alternativas CsA+MMF+P e TAC+MMF+P, na análise com desconto de 5% no custo e no efeito a RCEI encontrada foi de R\$ 298.616,34/AVG. Isto significa que para ganhar um ano de vida com a estratégia CsA+MMF+P comparada a TAC+MMF+P, será necessário desembolsar R\$ 298.616,34.

**Tabela 21-** Resultados da análise de custo-efetividade e análise de sensibilidade para pacientes transplantados renais.

Estratégia	Custo (R\$)	Custo Incremental (R\$)	AVG	Efetividade Incremental (R\$)	RCE (R\$)	RCEI (R\$)
<b>Análise com desconto no custo e no efeito (5%)</b>						
CsA+MMF+P	161.622,20		9,94		16.262,50	
CsA+EVL+P	177.596,14	15.973,94	9,51	-0,39	18.369,43	(Dominado)
TAC+MMF+P	198.723,48	37.101,28	10,06	0,12	19.748,76	298.616,34
CsA+SRL+P	238.137,00	39.413,52	9,90	-0,16	24.048,37	(Dominado)
SRL+MMF+P	269.938,85	71.215,37	9,74	-0,32	27.707,91	(Dominado)
TAC+SRL+P	273.711,57	74.988,09	9,95	-0,11	27.511,98	(Dominado)
<b>Análise sem desconto</b>						
CsA+MMF+P	233.924,70		14,23		16.439,41	
CsA+EVL+P	263.258,39	29.333,69	12,83	-1,37	20.334,68	(Dominado)
TAC+MMF+P	286.424,06	52.499,36	14,38	0,15	19.919,52	351.024,60
CsA+SRL+P	341.056,85	54.632,79	14,15	-0,23	24.099,90	(Dominado)
SRL+MMF+P	385.726,93	99.302,87	13,90	-0,47	27.741,06	(Dominado)
TAC+SRL+P	395.007,61	108.583,55	14,33	-0,05	27.573,48	(Dominado)
<b>Análise com custo mínimo</b>						
CsA+MMF+P	210.316,93		14,23		14.780,34	
CsA+EVL+P	236.753,01	26.436,08	12,83	-1,37	18.456,89	(Dominado)
TAC+MMF+P	257.593,69	47.276,76	14,38	0,15	17.914,49	316.104,93
CsA+SRL+P	306.709,91	49.116,22	14,15	-0,23	21.672,86	(Dominado)
SRL+MMF+P	346.957,47	89.363,78	13,90	-0,47	24.952,80	(Dominado)
TAC+SRL+P	355.324,04	97.730,36	14,33	-0,05	24.803,37	(Dominado)
<b>Análise com custo máximo</b>						
CsA+MMF+P	257.316,71		14,23		18.083,32	
CsA+EVL+P	292.811,75	35.495,04	12,83	-1,37	22.827,14	(Dominado)
TAC+MMF+P	315.066,26	57.749,56	14,38	0,15	21.911,45	386.128,81
CsA+SRL+P	375.162,49	60.096,23	14,15	-0,23	26.509,88	(Dominado)
SRL+MMF+P	424.299,42	109.233,16	13,90	-0,47	30.515,15	(Dominado)
TAC+SRL+P	434.506,40	119.440,13	14,33	-0,05	30.330,69	(Dominado)
<b>Análise com efeito mínimo</b>						
CsA+MMF+P	246.701,53		15,14		16.289,68	
CsA+EVL+P	267.656,27	20.954,74	13,33	-1,81	20.078,04	(Dominado)
TAC+MMF+P	300.975,51	54.273,98	15,19	0,05	19.811,13	1.140.395,25
CsA+SRL+P	358.613,87	57.638,36	15,10	-0,09	23.752,40	(Dominado)
SRL+MMF+P	404.994,54	104.019,03	14,66	-0,54	27.632,06	(Dominado)
TAC+SRL+P	408.199,29	107.223,78	14,94	-0,26	27.328,57	(Dominado)
<b>Análise com efeito máximo</b>						
CsA+MMF+P	262.379,65		16,09		16.308,15	
CsA+EVL+P	291.526,64	29.147,00	14,36	-1,73	20.301,50	(Dominado)
TAC+MMF+P	318.796,82	56.417,17	16,16	0,07	19.727,30	791.093,91
CsA+SRL+P	383.756,31	64.959,49	15,99	-0,17	24.004,84	(Dominado)
SRL+MMF+P	433.231,35	114.434,53	15,68	-0,48	27.621,26	(Dominado)
TAC+SRL+P	433.995,22	115.198,40	15,82	-0,34	27.429,81	(Dominado)

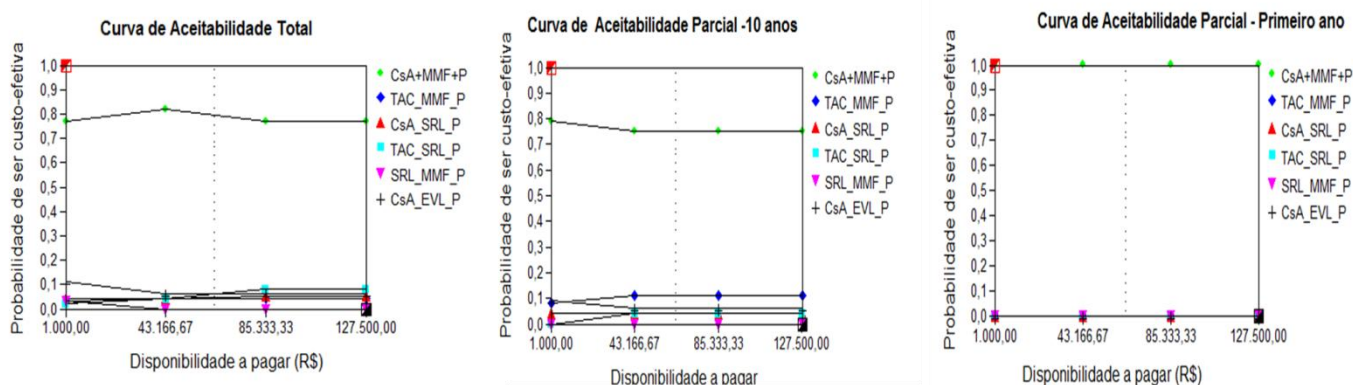
**Figura 17-** Benefício líquido da efetividade frente ao dobro dos recursos (seis PIBs per capita) disponibilizados para o tratamento de manutenção com diferentes esquemas imunossupressores dos pacientes transplantados renais.



Por fim, adotou-se a análise de sensibilidade probabilística, pela curva de aceitabilidade, para a verificação da alternativa mais custo-efetiva em cenários com maior disponibilidade de recursos. Para tal, utilizou-se a análise com desconto de 5% no custo e no efeito e os distintos cenários dos modelos em relação ao tempo da coorte (coorte de 20 anos versus 10 anos versus somente o primeiro ano).

De maneira geral pode-se observar que o esquema CsA+MMF+P é o mais custo-efetivo em todos os diferentes cenários propostos. Nas análises estratificadas por tempo, verificou-se que tanto para 20 como para 10 anos de acompanhamento essa estratégia apresentou probabilidade superior a 70% de ser mais custo-efetiva e ao analisar o primeiro ano da coorte a CsA+MMF+P é 100% mais custo efetivo que os demais esquemas imunossupressores (**Figura 18**).

**Figura 18-** Curvas de aceitabilidade referente as análises da coorte completa e a parcial (décimo e primeiro anos de seguimento) para todos os esquemas imunossupressores utilizados na terapia de manutenção do transplante renal.



## DISCUSSÃO

A introdução de novos medicamentos na terapia imunossupressora tem revolucionado o transplante renal devido ao aumento da sobrevida do paciente. Entretanto, apesar da comprovada eficácia, eles também apresentam importantes efeitos adversos que podem comprometer o seu uso. Um bom exemplo disso são os inibidores da calcineurina, objetivo mais importante do tratamento do transplante, que apresentam nefrotoxicidade crônica, como importante evento adverso (Salomão, 2000). Foi nesse contexto que os inibidores da rapamicina foram lançados no mercado, isso é, com perspectiva de manter a imunossupressão reduzindo os efeitos adversos durante a terapia de manutenção.

O modelo incorporou a rejeição aguda como uma possível complicação e três reações adversas graves (dislipidemia, infecção por CMV e câncer) que comprometem os desfechos principais de eficácia, isso é, a sobrevida do paciente e do enxerto. A análise detalhada do modelo com desconto de 5%, para uma coorte de 10 anos, mostrou ao final que a mortalidade dos pacientes nos esquemas CsA+MMF+P e TAC+MMF+P de 31,7% e 30,6% respectivamente. Tal fato vai ao encontro do resultado do estudo da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), que analisou todos os transplantes realizados no Brasil no período de janeiro de 1995 a dezembro de 2004, e mostrou que a sobrevida do paciente transplantado renal após 10 anos da cirurgia foi de 68,1% (ABTO, 2007).

Em relação à efetividade, a alternativa que ofereceu melhor resultado em termos de AVG, em todas as análises e em qualquer situação de disponibilidade a pagar, foi TAC+MMF+P, porém apresentou um custo muito elevado quando comparado ao esquema CsA+MMF+P.

Para todos os cenários propostos não houve alteração dos resultados do estudo, isso é, a CsA+MMF+P foi o esquema que apresentou melhor custo-efetividade levando em consideração os recursos finitos destinados à saúde. Conforme explicitado anteriormente adotou-se, para o Brasil, o limiar de custo-efetividade por um ano de vida adicional de até três PIB per capita (aproximadamente R\$ 63.756,00).

Em relação ao custo, era de se esperar que o esquema que contém CsA fosse o mais barato uma vez que possui baixo valor unitário. Entretanto, o contrário acontece com os esquemas que contém o TAC, SRL e EVL uma vez que seus custos médios diários são elevados.

O trabalho de Gentil et al. (2004) acompanhou uma coorte de transplantados renais e avaliou o impacto das novas drogas no custo do tratamento de manutenção e na sobrevida dos pacientes. Observou-se que para a sobrevida média os autores encontraram valores de 14,9 anos para os pacientes tratados com a CsA e de 15,9 para os tratados com TAC. Tais resultados são semelhantes aos encontrados neste trabalho.

Contudo, pode-se observar que a estratégia TAC+MMF+P, utilizada como comparadora em função de ser a mais utilizada e indicada pelo KDIGO (2009) apresentou, para todas as análises realizadas, razão de custo-efetividade positiva porém associada a um alto custo incremental que inviabiliza sua incorporação pelo sistema de saúde.

É necessário apontar algumas limitações do modelo, entre elas a de que ele não permitiu a troca de esquemas pelo paciente. Isso significa que o paciente inicia o tratamento em um esquema e obrigatoriamente permanece nele até o fim da coorte hipotética, o que difere da prática clínica. Dependendo do evento adverso ou de outras intercorrências clínicas o esquema imunossupressor pode ser modificado no acompanhamento clínico. Uma outra limitação do modelo, de caráter geral, relaciona-se ao fato de que a maioria dos dados disponibilizados na literatura é referente a um tempo pequeno e limitado de utilização das drogas, e em sua totalidade são estudos internacionais.

Ainda neste sentido, ressalta-se que o modelo proposto neste trabalho avalia apenas a terapia de manutenção. Dessa forma, as doses iniciais do tratamento, que geralmente são maiores assim como terapia de indução e/ou profilaxias, não foram consideradas no custo, bem como o custo da cirurgia. Além disso, vale lembrar que foram considerados somente custos diretos. Outros custos, como os indiretos, associados com a qualidade de vida, monitoramento e outros cuidados primários à saúde não foram contemplados.

Um dos desfechos observados na coorte foi a rejeição aguda. Considerou-se rejeição aguda aquele paciente que passou por este evento, teve comprovação por biópsia e passou por um tratamento simples com esteroide. Logo, o modelo não incluiu a rejeição aguda esteroide resistente e, conseqüentemente, o custo do tratamento desse tipo de rejeição não foi acrescentado ao modelo. Apesar de limitações, é necessário destacar que um modelo econômico é uma simplificação da realidade, o que torna impossível incluir todas as possibilidades de transição passíveis de análise.

Entretanto, ainda assim espera-se que o modelo tenha uma aproximação adequada do contexto assistencial que permita subsidiar a tomada de decisão pelos gestores. Desse modo a escolha da melhor alternativa terapêutica deve ser baseada tanto no seu potencial clínico como nos custos desencadeados por essa escolha, garantido assim a efetividade do tratamento e a eficiência na alocação dos recursos (Briggs et al. 2006).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A avaliação de tecnologia em saúde e, sobretudo a farmacoeconomia, tem se constituído uma importante ferramenta de fomento de evidências para os gestores. Além disso, ela tem se mostrado adequada para o estudo da alocação dos recursos de forma a contribuir para um serviço de saúde de qualidade, mesmo na atual situação de restrições orçamentárias para a saúde.

Os modelos farmacoeconômicos têm se tornado complementares às informações clínicas e epidemiológicas, tanto para a revisão e/ou elaboração de protocolos clínicos como para a incorporação ou não da tecnologia no sistema público de saúde. Para a construção de tais modelos é necessário coletar os dados e probabilidades clínicas de eficácia/efetividade. Estas informações devem ser obtidas preferencialmente por fontes primárias e, na ausência destas, por meio das melhores fontes de evidência científica, isto é: metanálises, revisões sistemáticas, coortes e ensaios clínicos randomizados. Além disso, para a garantia de um modelo robusto é preciso que se tenha um alto rigor no processo de coleta de dados.

Com base nos argumentos apresentados acima, no presente trabalho foi feita uma avaliação econômica dos esquemas imunossupressores utilizados no pós-transplante renal. A motivação para a realização desta análise deveu-se a três fatores fundamentais que permeiam a terapêutica imunossupressora que são: o número cada vez maior de pacientes transplantados que necessitam impreterivelmente da terapêutica imunossupressora; os custos elevados desses medicamentos e a dificuldade de se avaliar os complexos esquemas terapêuticos que são utilizados por esses pacientes.

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 especializados assim como as diálises e hospitalizações necessárias. Nessa perspectiva, a análise de custo-efetividade desenvolvida mostrou que o

esquema CsA+MMF+P foi o mais custo-efetivo e apresentou uma efetividade esperada e superior em relação aos demais esquemas imunossupressores. Em função disso, é oportuno e necessário que o Ministério da Saúde, por meio dos PCDT, estimule e reforce a utilização desse esquema como tratamento de primeira escolha na manutenção do transplante renal, afim de otimizar os recursos disponibilizados para a saúde.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Araújo DV, Bahia L: Análise de custo efetividade. In: Marcelo Eidi Nita (Org.). Avaliação de tecnologias de saúde. Porto Alegre: Artimed, 2010.

Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos. Registro Brasileiro de transplantes: 10 anos – análise qualitativa. São Paulo, Dezembro, 2007.p. 82-83. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov02/portugues/populacao/rbt/rbt10anos/index.aspx?idCategoria=2>

Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos. Registro Brasileiro de transplantes. Dados Numéricos da doação de órgãos e transplantes realizados por estado e instituição no período: janeiro / Dezembro 2011. São Paulo, Dezembro, 2011. p.10-11. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov02/portugues/populacao/rbt/mensagemRestrita5.aspx?idCategoria=2>

Brasil. Portaria SAS/MS 221 de 01 de abril de 2002 da Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Medicamentos Excepcionais e de Alto Custo no SUS. Diário Oficial da União, Brasília, Abril 2002.

Brasil. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Comunicado nº 1, de 3 de fevereiro de 2010. Dispõe sobre o Coeficiente de Adequação de Preços – CAP. Diário Oficial da União, nº 26, de 8 de fevereiro de 2010, Seção 3, página 2.

Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision Modelling for Health Economic. Evaluation. New York: Osford, 2006, 237p.

Cherchiglia M L, Guerra Jr AA, Andrade EI et al. A construção da base de dados nacional em Terapia Renal Substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: aplicação do método de linkage determinístico probabilístico. Rev Bras Est Pop. 2007; 24(1): 163 – 167.

Cherchiglia, Mariangela Leal et al . Determinantes dos gastos com diálises no Sistema Único de Saúde, Brasil, 2000 a 2004. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 26, n. 8, ago. 2010.

Earnshaw SR, Graham CN, Irish WD, Sato R, Schnitzler MA. Lifetime Cost-Effectiveness of Calcineurin Inhibitor withdrawal after de novo renal transplantation. J. Am. Soc. Nephrol. 19: 1807-1816, 2008.

Flechner SM, Goldfarb D, Modlin C. et al. Kidney transplantation without calcineurin inhibitor drugs: a prospective, randomized Trial of sirolimus versus cyclosporine. Transplantation. 2002; 74 (8): 1070-6

Gentil MA, Cantarell AC, González Roncero FMG, Marco 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(3): 77-82.

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

Gerstenkorn C, Balupuri S, Mohasmed MA, Manas DM, Ali S, Kirby J, Talbot D: The impact of cytomegalovirus serology for 7-year graft survival in cadaveric kidney transplantation - the Newcastle experience. *Transplante Int*, 2000; 13:372-374

Gordois A, Nobes M, Toohey M, Russ G. Cost effectiveness of sirolimus therapy with early cyclosporine withdrawal vs. long-term cyclosporine therapy in Australia. *Clin. Transplantation* 2006; 20: 526-536.

Graf von der Schulenburg, JM. et al. German Recommendations on Health Economic Evaluation: Third and Updated Version of the Hanover Consensus. *Value in Health*. v11, n 4, 2008; p. 539-544.

Groth Carl G.; Bäckman, Lars; Morales, José-Maria; Calne, Roy; et al. Sirolimus (Rapamycin)-Based Therapy in human renal transplantation: Similar Efficacy and Different Toxicity Compared with Cyclosporine. *Transplantation*. 67(7), 15 April 1999, p. 1036-1042

Guerra Jr AA, Cesar CC, Cherchiglia ML et al. Cyclosporine versus Tacrolimus in Immunosuppressive Maintenance Regimens in Renal Transplants in Brazil: Survival Analysis from 2000-2004. *The annals of pharmacotherapy*. 2010a, v. 44, 192-201.

Guerra Jr AA, Acurcio FA, Andrade EIG et al . Ciclosporina versus tacrolimus no transplante renal no Brasil: uma comparação de custos. *Cad. Saúde Pública*, 2010b; v. 26, n.1; p.163-174.

Hamida FB et al. Acute rejection episodes after kidney transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transplant*, 2009; 20 (3): 370-375.

Jurgensen JS, Arns W, HaB B. Cost-effectiveness of immunosuppressive regimens in renal transplant recipients in Germany: a model approach. *Eur J Health Econ*. 2010; 11:15-25.

Kauffman HM, Cherikh WS, Cheng Y, Hanto DW, Kahan BD: Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation* 80:883-889, 2005.

Koerkamp BG, Myrriam Hunink MG, Stijnen T et al. Identifying key parameters in cost-effectiveness analysis using value of information: a comparison of methods. *Health Economics*, 2006; v.15; p383-392.

McEwan P et al. Evaluation of the Cost-Effectiveness of Sirolimus versus Cyclosporin for Immunosuppression after Renal Transplantation in the United Kingdom. *Clinical Therapeutics*. 2005; v.27, n11, 1834-1846.

McEwan P et al. Evaluation of the Cost-Effectiveness of Sirolimus versus Tacrolimus for Immunosuppression following Renal Transplantation in the UK. *Pharmacoeconomics*. 2006; v.24, n1, 67-79.

Ministério da Saúde. Avaliação Econômica em Saúde – Desafios para gestão no Sistema Único de Saúde. Editora MS, Brasília, DF; 2008.

Oliveira NI, Harada KM, Spinelli GA, Park SI, Sampaio ELM, Felipe CR, Tedesco Silva-Júnior H, Pestana JOM: Eficácia, tolerabilidade e segurança do uso do sirolino após o transplante renal. *J Brás Nefron*. 31:258-268, 2009.

Organização Mundial da Saúde (OMS). Choosing Interventions that are Cost Effective. OMS, 2005. Disponível em: <http://www.who.int/choice/en/>

Paula FJ, Lanhez LE. Tumores malignos no pós-transplante renal. *J. Bras. Nefrol*. Vol. 21 (4) Out/Nov/Dez /1999.

Schnitzler MA, Woodward RS, Brennan DC, Spitznagel EL, Dunagan WC, Bailey TC: The effects of cytomegalovirus serology on graft and recipient survival in cadaveric renal transplantation: implications for organ allocation. *Am J Kidney Diseases* 29:428-434, 1997

Sculpher M, Claxton K. Establishing the Cost-Effectiveness fo New Pharmaceuticals under Conditions of Uncertainty – When is there sufficient evidence? *Value in Health*. 2005; v.8 (4); 433-446.

Sociedade Brasileira de Nefrologia. Diretrizes em Transplante Renal. Disponível no sítio: <http://www.sbn.org.br/Diretrizes/tx.htm>. Acessado em 2008 [13/06/08].

Souza RJSP, Rezende ML, Duarte EM, Mattedi AB, Corrêa MP: Estimativa do custo do tratamento de câncer de pele tipo melanona do Estado de São Paulo - Brasil. *An Bras Dermatol*. 84:237-243, 2009.

Strippoli GFM, Navaneethan SD, Johnson DW, PerKovic V, Pellegrini F, Nicolucci A and Craig JC. Effects os statinsin patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *BMJ*. On line first. 2008 Mar 22;336(7645):645-51.

Végso G, Tóth M, Hídvégi M, Toronyi E, Langer RM, Dinya E, Toth A, Perner F, Járay J: Malignancies after renal transplantation during 33 years at a single center. *Pathology Onc Research* 13:63-69, 2007

Vitko S;Margreiter R;Weimar W;Dantal J;Kuypers D;Winkler M, *et al*. Three-year efficacy and safety results from a study of everolimus versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant*. 2004; V.5; No 10:2521-2530

Xin S, Thomas F. Decision-analytical modelling in health-care economic evaluations. *Eur J Health Econ* (2008) 9:313–323.

Webster AC, Lee VW, Chapman JR, Craig JC: Target of rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression of kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Transplantation*. 81:1234-1248, 2006

## CONSIDERAÇÕES FINAIS DA TESE

O tratamento da DRC por meio do transplante renal tem sido uma alternativa cada vez mais utilizada. Essa tendência tem aumentado, conseqüentemente, o volume de cirurgias por ano e os gastos com os medicamentos imunossupressores, que são os responsáveis pela manutenção e sobrevivência do órgão transplantado. Entretanto, apesar da eficácia comprovada e de terem revolucionado os transplantes, esses medicamentos acarretam também, inevitavelmente, sérias reações adversas que comprometem o sucesso do tratamento. Em função disso, os laboratórios farmacêuticos têm investido em moléculas mais específicas com intuito de minimizar efeitos indesejáveis garantindo, no entanto, o efeito terapêutico.

Não há dúvidas que esse cenário de melhores fármacos com menos eventos adversos é o ideal a ser alcançado, desde que não acarrete custos tão elevados. Entretanto, uma vez lançados ao mercado, independente do valor estabelecido, a demanda por tais medicamentos passa a ser crescente. Tal fato pôde ser observado neste estudo em relação aos inibidores da rapamicina, constatando-se uma exorbitante diferença entre os custos médio do miligrama desses medicamentos em comparação aos demais imunossupressores.

Atualmente assistimos a uma busca contínua, pelo sistema de saúde, no sentido de melhorar a qualidade de vida do paciente concomitante ao lançamento, frequente, de novos fármacos tidos como inovadores e com alto custo. É nesse complexo contexto e diante do recurso finito do setor saúde, que a avaliação de tecnologia em saúde e a avaliação econômica ganham relevância. Uma questão fundamental para além do custo, que tem sido discutida em todo o mundo, refere-se à necessidade de demonstração de eficácia/efetividade superior por parte das inovações terapêuticas quando comparadas àquelas já disponíveis pelo sistema de saúde.

Nesse sentido, vale ressaltar a pequena proporção de tomadas de decisão que ocorrem no âmbito desse novo paradigma, sendo seus resultados uma semente ainda a ser germinada. Essa foi a perspectiva que este estudo adotou ao comparar os inibidores da rapamicina com os demais imunossupressores disponíveis no mercado. Observou-se que eles não apresentam eficácia nem segurança superiores aos demais medicamentos, possuem um custo elevado e não são custo-efetivos quando comparados aos esquemas mais indicados e utilizados, como CsA+MMF+P e TAC+MMF+P. Assim, a expectativa criada ao fim desse trabalho é que os protocolos clínicos e as diretrizes terapêuticas, uma vez que ainda não foram (re)publicados,

sejam ajustados de maneira a nortear e induzir a prática médica para a utilização das estratégias mais custo-efetivas, com intuito de contribuir para a sustentabilidade do SUS, garantir a equidade e integralidade na atenção e permitir que o sistema continue exercendo seu indelegável papel social.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAHÃO SS, RICAS J, ANDRADE DF et al.. Dificuldades vivenciadas pela família e pela criança / adolescente com doença renal crônica. J. Bras. Nefrol. 2010; 32 (1):18-22.

ARAÚJO DV, BAHIA L.. Análise de custo efetividade. In: Marcelo Eidi Nita (Org.). Avaliação de tecnologias de saúde. Porto Alegre: Artimed, 2010

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.

DOI 10.1007/s11136-011-0013-6

ARIAS, TD. Glosario de medicamentos: Desarrollo, evaluación y uso. Organización Panamericana de la Salud. Washignton, OPS, 1999. 333p.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS. Registro Brasileiro de Transplantes. Veículo oficial da Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos. São Paulo, 2011p1-19.

BELTRAME, Alberto. Aplicação do acesso a medicamentos de alto custo: uma análise da política brasileira. [Dissertação de mestrado] Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social, 2002.

BIRKMEYER, J. D., LIU, J. Y. *Decision analysis models: opening the black box.* Surgery; 133: 1-4, 2003.

BRASIL. Portaria interministerial MPAS/MS/MEC nº 03, de 16 de dezembro de 1982. Dispõe sobre a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME. Diário Oficial da União, Brasília, 16 dez. 1982.

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. 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 GM/MS nº 2.981 de 26 de novembro de 2009. Aprova o componente especializado da assistência farmacêutica. Diário Oficial da União, Brasília, Nov. 2009

BRASIL. Lei nº 12.401 de 28 de abril de 2011. Altera a Lei nº 8080 e dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do SUS. Diário Oficial da União, Brasília, abril 2011.

CAMPISTOL, J. M. Sirolimo y transplante renal. *NEFROLOGÍA*. Vol. 26. Suplemento 2. 2006.

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

CHERCHIGLIA M, GOMES IC, ÁLVARES J et al. Determinantes dos gastos com diálises no Sistema Único de Saúde, Brasil, 2000 a 2004. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 2010; 26(8):1627-1641.

COELHO, Vera S. P. *Interesses e instituições na política de saúde: o transplante e a diálise no Brasil*. 1996. 210 f.. Tese (Doutorado em Ciências Sociais) – Instituto de Filosofia e Ciências Humanas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 1996.

GENTIL MA; CANTARELL AC; GONZÁLEZ RONCERO FM; MARCO FRANCO JE; LÓPEZ MMM. Impact of the new drugs in the cost of maintenance immunosuppression of renal transplantation. Is it justified? England Nephrol Dial Transplant;19 Suppl 3:iii77-82, Jun. 2004.

GRASSMANN A, et al. ESRD patients in 2004: global overview of patient numbers, treatment modalities and associated trends. Nephrology Dialysis Transplantation 2005;20(12):2587-2593.

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

KASISKE B.L; ZEIER M.G.; CHAPMAN J.R.ET AL.. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients [KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients]. American Journal of Transplantation 2009;9(Supplement 3):S05-S15.

KOERKAMP BG, MYRRIAM HUNINK MG, STIJNEN T et al. Identifying key parameters in cost-effectiveness analysis using value of information: a comparison of methods. *Health Economics*, 2006; v.15; 383-392

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Assistência a Saúde (2002). *Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas: Medicamentos Excepcionais*. Disponível em: <http://www.opas.org.br/medicamentos/docs/pcdt/>.

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

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Consulta Pública nº 07, de 24 de julho de 2008. Brasília, 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Da excepcionalidade às linhas de cuidado: o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Ministério da Saúde, Brasília : Ministério da Saúde, 2010.262 p.

MOURA, L. et al. Monitoramento da doença renal crônica pelo subsistema de Autorização de Procedimentos de alta complexidade – APAC – Brasil, 2000 a 2006. *Epidemiol. Serv. Saúde*, 18(2):121-131, 2009.

OLIVEIRA, M.B., ROMÃO, J.E., Zatz R. End-stage renal disease in Brazil: epidemiology, prevention, and treatment. *Kidney International* 2005;97 Suppl:82-86.

ORGANIZAÇÃO PAN AMERICANA DE SAÚDE. Methodological Guide for Cost of Illness Studies in Latin America and Caribbean. OPAS, UERJ, Outubro 2011. 29p.

QUEIROZ, O. V. et al. A construção da Base Nacional de Dados em Terapia Renal Substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: relacionamento dos registros de óbitos pelo subsistema de Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (Apac/SIA/SUS) e pelo Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) – Brasil, 2000-2004. *Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília, 18 (2):107-120, 2009.

RÊGO, E. C. L. Políticas de Regulação de Mercado de medicamentos: A Experiência Internacional. *Revista do BNDES*, Rio de Janeiro, v. 7, n.14, p.367-400, 2000.

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. 33(2): 166-172

SALOMÃO, A. Atualização em transplante renal. *J. Bras. Nefrol.*, 2000; 22 (4): 244-248

SCULPHER M, CLAXTON K. Establishing the Cost-Effectiveness of New Pharmaceuticals under Conditions of Uncertainty – When is there sufficient evidence? *Value in Health*. 2005; v.8 (4); 433-446.

SESSO R, SILVA RB, KOWALSKI SC et al. Dialysis care, cardiovascular disease, and costs in end-stage renal disease in Brazil. *Int J Technol Assess Health Care*. 2007;23:126-30.

SILVA GD; ACURCIO FA; CHERCHIGLIA ML; GUERRA JÚNIOR AA; ANDRADE EIG. Medicamentos excepcionais para doença renal crônica: gastos e perfil de utilização em Minas Gerais, Brasil. *Cad. Saúde Pública*. Rio de Janeiro. 2011; 27(2): 357-368

SILVA, Regina Célia dos Santos. *Medicamentos Excepcionais no Âmbito da Assistência Farmacêutica no Brasil*. 2000. 215 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) – Escola de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2000.


SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. *Diretrizes de Condução da Doença Renal Crônica*. Documento elaborado em 2004. Disponível em: [www.sbn.org.br](http://www.sbn.org.br). Acesso em 2009.

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

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



## ANEXO 1 – Publicação do Título Cochrane



# Cochrane Renal Group Newsletter

April 2010

**Managing Editor**  
Narelle Willis

**Coordinating Editor**  
Jonathan Craig

**Deputy Coordinating Editor**  
Angela Webster

**Trial Search Coordinators**  
Gail Higgins  
Ruth Mitchell

**Administration Officer**  
Leslea Edwards

**Regional Coordinator**  
Giovanni Strippoli

**Visiting Specialist Registrar in Nephrology**  
Evi Nagler

**Editors**  
Hashim Uddin Ahmed  
Elaine Beller  
Elisabeth Hodson  
Les Irwig  
Vivekanand Jha  
Bert Kasiske  
Petra Macaskill  
Sir Peter Morris  
Giovanni Strippoli  
Marcello Tonelli

**Criticisms Editor**  
Bert Kasiske

**Advisory Board**  
Robert Atkins  
Gavin Becker  
John Bernardinis  
Steve Chadban  
Jonathan Craig  
Sally Green  
Elisabeth Hodson  
Tony Penna  
Matthew Roberts  
Angela Webster  
Narelle Willis

### New reviews, protocols

**New and updated reviews**  
In Issues 1-4, 2010 we published four new reviews and one 'conclusions changed' review:

**New**

- Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function
- Interventions for bone disease in children with chronic kidney disease
- Interventions for preventing infectious complications in haemodialysis patients with central venous catheters
- Nutritional support for acute kidney injury

**Conclusions changed**

- Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients

**New protocols**  
In Issues 1-4, 2010 we published five new protocols and one major change protocol:

**New**

- Cordyceps sinensis (a Chinese medicinal herb) for treating chronic kidney disease
- Interventions for lowering plasma homocysteine levels in predialysis patients
- Low molecular weight heparin (LMWH) versus unfractionated heparin (UFH) for haemodialysis anticoagulation
- Radix Astragali (a Chinese medicinal herb) for treating chronic kidney disease
- Single dose antibiotics for treating uncomplicated urinary tract infection in non-pregnant women

- Anticoagulants for preventing thrombosis of central venous haemodialysis catheters in end-stage kidney disease
- Antihypertensive agents for children with chronic kidney disease
- Citrate salts for preventing and treating kidney stones
- Continuous erythropoiesis receptor activator (CERA) for the anaemia of chronic kidney disease
- Glucose lowering therapies for chronic kidney disease and kidney transplantation
- Glucose targets for preventing diabetic kidney disease and its progression
- Immunosuppressive induction therapy for lung transplant recipients
- Interventions for leg cramps in people on dialysis
- Pentoxifylline for chronic kidney disease
- Probiotics for preventing urinary tract infection in people with neuropathic bladder
- Probiotics for treating multi-resistant organism (MRO) colonisation/infection
- Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for lung transplant recipients
- Target of rapamycin inhibitors (TOR-I) as maintenance immunosuppression for kidney transplant recipients
- Vascular access type for people on chronic haemodialysis

### Potential titles

Our potential titles list is constantly being updated. If you would like a copy please email us at [crg@chw.edu.au](mailto:crg@chw.edu.au).

If you have a proposal for a review that is not on the list, please check our list of current reviews to make sure you are not proposing a review that has been completed or is currently being written: ([www.cochrane.org/reviews/en/topics/89.html](http://www.cochrane.org/reviews/en/topics/89.html))

**Inside this issue:**

New reviews	1
Renal group news	2
Collaboration news	3
Conferences	4
Upcoming workshops	7
Recent abstracts	7
Diagnostic test register	7
Membership form	11

## Target of rapamycin inhibitors (TORi) as maintenance immunosuppression for kidney transplant recipients (Protocol)

Saturnino LTM, Ceccato MGB, Cherchiglia ML, Andrade ELG, Giordano LFC, Acurcio FA

This is a reprint of a Cochrane protocol, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane*

*Library* 2012, Issue 3

<http://www.thecochranelibrary.com>

Target of rapamycin inhibitors (TORi) as maintenance immunosuppression for kidney transplant recipients (Protocol)

Copyright © 2012 The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd.

### TABLE OF CONTENTS

HEADER . . . . .	1
ABSTRACT . . . . .	1
BACKGROUND . . . . .	2
OBJECTIVES . . . . .	3
METHODS . . . . .	3
ACKNOWLEDGEMENTS . . . . .	5
REFERENCES . . . . .	5
APPENDICES . . . . .	6
HISTORY . . . . .	10
CONTRIBUTIONS OF AUTHORS . . . . .	10
DECLARATIONS OF INTEREST . . . . .	10
SOURCES OF SUPPORT . . . . .	11

Target of rapamycin inhibitors (TORi) as maintenance immunosuppression for kidney transplant recipients (Protocol) i

Copyright © 2012 The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd.

[Intervention Protocol]

## Target of rapamycin inhibitors (TORi) as maintenance immunosuppression for kidney transplant recipients

Luciana TM Saturnino<sup>1</sup>, Maria GB Ceccato<sup>1</sup>, Mariangela L Cherchiglia<sup>2</sup>, Eli Iola G Andrade<sup>2</sup>, Luiz Flavio C Giordano<sup>3</sup>, Francisco A

Acurcio<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Social Pharmacy, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil. <sup>2</sup>Department of Social and Preventive Medicine, Federal

University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil. <sup>3</sup>Renal Transplant Department, Hospital Universitário São José, Belo Horizonte, Brazil

Contact address: Luciana TM Saturnino, Social Pharmacy, Federal University of Minas Gerais, Presidente Antonio Carlos Avenue,

6627 Campus Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais, 31270-901, Brazil. [luciana.tarbes@gmail.com](mailto:luciana.tarbes@gmail.com).

**Editorial group:** Cochrane Renal Group.

**Publication status and date:** New, published in Issue 3, 2012.

**Citation:** Saturnino LTM, Ceccato MGB, Cherchiglia ML, Andrade ELG, Giordano LFC, Acurcio FA. Target of rapamycin inhibitors

(TORi) as maintenance immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 3.

Art. No.: CD009637. DOI: 10.1002/14651858.CD009637.

Copyright © 2012 The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd.

### ABSTRACT

This is the protocol for a review and there is no abstract. The objectives are as follows:

This review will examine the benefits and harms of TORi in maintenance immunosuppressive kidney transplant treatment.

Target of rapamycin inhibitors (TORi) as maintenance immunosuppression for kidney transplant recipients (Protocol) 1  
Copyright © 2012 The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd.

### BACKGROUND

#### Description of the condition

Kidney transplantation is the most cost-effective standard treatment for end-stage kidney disease (ESKD). Unlike dialysis, kidney transplantation enables patients to return to daily activities and increases the likelihood of improved quality of life (Guerra Jr 2010; SBN 2002; Winkelmayr 2002). Moreover, recent technological advances in immunosuppressive therapy have increased patient and graft survival by reducing acute rejection rates (Woodroffe 2005; Gentil 2009).

These developments have led to attention being focused on improving long-term graft survival. Chronic allograft nephropathy (CAN) is a frequent cause of late kidney allograft loss, which is defined by the histopathological features of interstitial fibrosis and tubular atrophy (Solez 2007). There are both immunological and non-immunological risk factors for CAN, and the selection of immunosuppressive drugs may play an important role in patient management.

Standard immunosuppressive therapy in many kidney transplant centres consists of steroids administered with calcineurin inhibitors (CNI) such as cyclosporin (CsA) or tacrolimus (Tac); and antiproliferative agents such as azathioprine (AZA) or mycophenolate mofetil (MMF). However, even at low CNI doses, this regimen may be associated with nephrotoxicity. Consequently, many current protocols are designed to avoid or minimise CNI (Serón 2008). The development of newer immunosuppressive drugs, known as proliferation signal inhibitors, or mammalian target of rapamycin inhibitors (TORi), has made this approach feasible. Current data suggest that TORi can replace CNI-based immunosuppressants while maintaining efficacy and safety, and could be used for patients with established CAN lesions (Budde 2011).

### **Description of the intervention**

TORi such as sirolimus (SRL) and everolimus (EVL) are among the most recent immunosuppressive agents to have been developed. SRL is a macrocyclic lactone antibacterial agent isolated from the fungus *Streptomyces hygroscopicus*. EVL is a derivative of SRL, and both are structurally similar to Tac. Both SRL and EVL have potent immunosuppressive properties and a novel mechanism of action. Like CNI, the therapeutic actions of SRL and EVL require complex formation of the drug with the immunophilin FKBP-12 (Kahan 2001). This immunophilin inhibits the protein kinase mammalian target of rapamycin, which is a key protein in cell proliferation. The result is cell cycle arrest in the late G1 phase. SRL also inhibits the cytokine-stimulated and growth factor-stimulated proliferation of smooth muscle cell, fibroblasts, and tumours, both in vitro and in animal tumour models (Stenton 2005). SRL is absorbed rapidly when administered with CsA; the mean peak absorbance occurs one hour after administration. This finding reveals a synergism between SRL and CsA which may explain the findings of increased nephrotoxicity associated with the CsA-SRL combination (Augustine 2007; Stenton 2005; Woodroffe 2005).

Aside from their immunosuppressive properties, TORi may also decrease the incidence of malignancies. This emerging aspect has gained attention because malignancies are common long-term health issues following kidney transplantation (Gutiérrez-Dalmau 2007). Adverse events reported in relation to TORi include wound healing complications, hyperlipidaemia, thrombocytopenia, leucopenia, bone marrow suppression, pneumonitis, skin disorders, stomatitis, peripheral oedema, and an increased incidence of lymphocele (KDIGO 2009; Morath 2007; Webster 2006; Weir 2010). However, some reported events were dose-related, and hence, drug levels must be monitored closely. Other side effects include new-onset diabetes mellitus (DM) and reduced male fertility (Weir 2010).

There are benefits and risks associated with all immunosuppressive agents and dosage regimens. It remains unclear whether new regimens are more specific or simply more potent (Webster 2006; Weir 2010). Therefore, the recommendation for maintenance treatment following kidney transplantation is use of a combination of agents at the lowest possible therapeutic dose, such as CNI with an antiproliferative agent and with or without corticosteroids. Tac could be the selected CNI administered with MMF as the first-line antiproliferative agent. SRL or EVL could be used as replacements for AZA, MMF, and CNI, or used in combination with CNI (at both high and low doses) (KDIGO 2009).

### **How the intervention might work**

Recipients enter the long-term management phase three months after kidney transplantation. Although issues such as surgical complications, acute rejection and major infections continue to be of concern, the focus of management shifts to reducing immunosuppressive drug doses and treatment of medical issues including hypertension, dyslipidaemia, post-transplant DM, anaemia and screening for cancer.

Long-term maintenance immunosuppressive therapy involves instigating the lowest possible drug doses around two to four months after transplantation. Lower doses reduce the risk of over suppression by targeting the smallest amount of immunosuppression intervention needed to prevent rejection (Gaston 2001; KDIGO 2009; NICE 2004). It is widely assumed that the immune system gradually adapts to the graft reducing the need for immunosuppression (KDIGO 2009). We will assign the immunosuppression regimen described following the third month post-transplant as the definition of maintenance therapy for the review.

Target of rapamycin inhibitors (TORi) as maintenance immunosuppression for kidney transplant recipients (Protocol) 2  
Copyright © 2012 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

### **Why it is important to do this review**

TORi have been identified as new alternatives to immunosuppressive treatment that may be less toxic than traditional agents.

Although they have been used for nearly 10 years, and found to be effective, there are few studies that compare the efficacy and safety of existing immunosuppressive drugs used for maintenance immunosuppression following kidney transplantation. It is therefore necessary to systematically review the literature to evaluate, organise and thoroughly examine this class of immunosuppression agents.

### **OBJECTIVES**

This review will examine the benefits and harms of TORi in maintenance immunosuppressive kidney transplant treatment.

### **METHODS**

#### **Criteria for considering studies for this review**

##### **Types of studies**

This review will examine all randomised controlled trials (RCTs) and quasi-RCTs (RCTs in which treatment allocation was determined by use of alternate medical records, date of birth or other predictable methods) comparing regimens including SRL or EVL with alternative drug treatments used for maintenance immunosuppression following kidney transplantation. There will be no restrictions according to journal type, publication language, age of recipients, or dosage of immunosuppressive drugs.

##### **Types of participants**

###### **Inclusion criteria**

Patients (adults and children) who receive their first kidney transplant and receive TORi as maintenance immunosuppressive therapy.

###### **Exclusion criteria**

Patients who receive other concomitant organ transplants, do not receive TORi, or require retransplantation.

##### **Types of interventions**

This review will examine maintenance treatment with SRL or EVL given in combination with any other immunosuppressive agent. Studies will be grouped and analysed according to how SRL and EVL were used in the immunosuppressive algorithm (SRL or EVL versus CNI; SRL or EVL versus an antiproliferative agent; or SRL versus EVL). Cross-over studies will be included, but conversion studies will be excluded.

##### **Types of outcome measures**

The following primary and secondary outcomes will be examined.

###### **Primary outcomes**

1. Mortality: death with a functioning graft (patient survival)
2. Graft loss: graft loss censored for death (graft survival).

###### **Secondary outcomes**

1. Measures of graft function: creatinine clearance (CrCl), serum creatinine (SCr), proteinuria, dialysis, and estimated glomerular filtration rate (eGFR)
2. Incidence of CAN (as shown by biopsy or specified by the authors)

3. Incidence of acute rejection (as shown by biopsy confirming acute rejection and steroid-resistant acute rejection)
4. Incidence of cytomegalovirus infections
5. Incidence of malignancies
6. Incidence of dyslipidaemia
7. Incidence of DM
8. Infections: any type and as reported in the studies
9. Incidence of treatment-related adverse reactions (in particular thrombocytopenia, leucopenia, anaemia and wound healing).

### **Search methods for identification of studies**

#### **Electronic searches**

We will search the Cochrane Renal Group's Specialised Register through contact with the Trials' Search Co-ordinator using search terms relevant to this review.

The Cochrane Renal Group's Specialised Register contains studies identified from:

1. Quarterly searches of the Cochrane Central Register of Controlled Trials CENTRAL;
2. Weekly searches of MEDLINE OVID SP;
3. Handsearching of renal-related journals & the proceedings of major renal conferences;
4. Searching of the current year of EMBASE OVID SP;
5. Weekly current awareness alerts for selected renal-journals;  
**Target of rapamycin inhibitors (TORi) as maintenance immunosuppression for kidney transplant recipients (Protocol) 3**  
Copyright © 2012 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
6. Searches of the International Clinical Trials Register

(ICTRP) Search Portal & ClinicalTrials.gov

Studies contained in the Specialised register are identified through search strategies for CENTRAL, MEDLINE, and EMBASE based on the scope of the Cochrane Renal Group. Details of these strategies as well as a list of handsearched journals, conference proceedings and current awareness alerts are available in the 'Specialised Register' section of information about the [Cochrane Renal Group](#). See [Appendix 1](#) for electronic search strategies

#### **Searching other resources**

1. Reference lists of nephrology textbooks, review articles and relevant studies.
2. Letters seeking information about unpublished or incomplete trials to investigators known to be involved in previous studies.

### **Data collection and analysis**

#### **Selection of studies**

The search strategy described will be applied to obtain titles and abstracts of studies that may be relevant to the review. These titles and abstracts will be screened independently by two authors who will exclude studies that are not applicable. However, studies and reviews that might include relevant data or information on studies will be retained initially. Two authors will independently assess the retrieved abstracts and, if necessary, the full text of these studies to determine which satisfy the inclusion criteria ([Higgins 2011](#)).

#### **Data extraction and management**

Data extraction will be carried out independently by two authors using standard data extraction forms. Studies reported in non-English language journals will be translated before assessment. Where more than one publication of the same study results exists, reports will be grouped together and only the publication with the most complete data will be included. Where relevant outcomes are available only in earlier publications, these earlier data will be used. Any discrepancies between published versions will be highlighted. Any further information required from the original author will be requested by written correspondence and any relevant information obtained in this manner will be included in the review.

Disagreements will be resolved by consultation with all authors.

#### **Assessment of risk of bias in included studies**

The following items will be assessed using the risk of bias assessment tool ([Higgins 2011](#)) (see [Appendix 2](#)).

- Was there adequate sequence generation (selection bias)?

- Was allocation adequately concealed (selection bias)?
- Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented during the study (detection bias)?
  - Participants and personnel
  - Outcome assessors
- Were incomplete outcome data adequately addressed (attrition bias)?
- Are reports of the study free of suggestion of selective outcome reporting (reporting bias)?
- Was the study apparently free of other problems that could put it at a risk of bias?

#### **Measures of treatment effect**

For dichotomous outcomes (such as death, graft loss, acute rejection, infections, malignancies, side effects), results will be expressed as risk ratios (RR) with 95% confidence intervals (CI). For continuous scales of measurement that are used to assess the effects of treatment (SCr, eGFR, CrCl, proteinuria) the mean difference (MD) will be used, or the standardised mean difference (SMD) if measures include different scales.

#### **Unit of analysis issues**

The risk of bias in cross-over studies will be determined according to the following criteria: suitability of the cross-over design; presence of a carry-over effect; availability of first period data only; incorrect analysis; and comparability of results with those from parallel-group studies. An appropriate analysis of continuous data from a two-period, two intervention cross-over study is a paired ttest. The mean and standard error (SE) of the difference measures are the building blocks of an effect estimate and statistical test (Higgins 2011).

#### **Dealing with missing data**

Wherever possible, strategies for dealing with missing data will include: contacting the original investigators to request missing data; performance of sensitivity analyses to assess how sensitive results are to reasonable changes in the assumptions made; and addressing the potential impact of missing data on the findings of the review.

Data for each outcome of interest will be based on intention-to-treat (ITT). For the ITT analysis, the number analysed will be considered for each group, and information needed to retain participants in their original assigned groups will be examined (CONSORT Group 2010; Higgins 2011).

Drop-out rates will be investigated and reported in detail. Drop-out causes are anticipated to be related to discontinuation of the study drug, treatment failure, death, graft loss, or loss to followup. Studies with drop-out rates greater than 30% will be not be included in the analyses when examining patient death and graft loss. Missing data will be imputed where possible, and details will be reported when this measure concerns secondary outcomes.

Target of rapamycin inhibitors (TORi) as maintenance immunosuppression for kidney transplant recipients (Protocol) 4  
Copyright © 2012 The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd.

#### **Assessment of heterogeneity**

Heterogeneity will be analysed using a Chi<sup>2</sup> test on N-1 degrees of freedom with an alpha of 0.05 used for statistical significance and with the I<sup>2</sup> test (Higgins 2003). I<sup>2</sup> values of 25%, 50% and 75% correspond to low, medium and high levels of heterogeneity, respectively.

#### **Assessment of reporting biases**

Reporting biases (such as publication, time lag, multiple publications) will be considered at all points of both data analysis and interpretation. We will test for asymmetries in the inverted funnel plots for systematic differences in the effect sizes between more precise and less precise studies (Higgins 2011).

#### **Data synthesis**

Data will be pooled using the random-effects model but the fixed effect model will also be used to ensure robustness of the model

chosen and susceptibility to outliers.

### **Subgroup analysis and investigation of heterogeneity**

Subgroup analysis will be used to explore possible sources of heterogeneity (such as outcomes, donor type - living or cadaver, high risk versus low risk recipients, interventions and study quality).

Heterogeneity will be investigated ([Assessment of heterogeneity](#)).

Adverse effects will be tabulated and assessed with descriptive techniques because they are likely to be different for the various agents used. Where possible, the risk difference (RD) with 95% CI will be calculated for each adverse effect and will be compared with either no treatment or another agent.

### **Sensitivity analysis**

Sensitivity analyses will be conducted to test the robustness of findings. The results from studies will be sequentially included or excluded from the analysis with a particular focus on the largest or most dominant study ([Higgins 2011](#)).

## **A C K N O W L E D G E M E N T S**

We would like to thank the referees for their feedback and advice during the preparation of this protocol.

## **R E F E R E N C E S**

### **Additional references**

#### **Augustine 2007**

Augustine JJ, Bodziak KA, Hricik DE. Use of sirolimus in solid organ transplantation. *Drugs* 2007;**67**(3):369–91. [MEDLINE: 17335296]

#### **Budde 2011**

Budde K, Becker T, Arns W, Sommerer C, Reinke P, Eisenberger U, et al. Everolimus-based, calcineurin inhibitor-free regimen in recipients of a de-novo kidney recipients: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2011;**377**(9768):837–47. [MEDLINE: 21334736]

#### **CONSORT Group 2010**

Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC Medicine* 2010;**8**:18. [MEDLINE: 20334633]

#### **Gaston 2001**

Gaston RS. Maintenance Immunosuppression in the renal transplant recipient: an overview. *American Journal of Kidney Diseases* 2001;**38**(6 Suppl 6):S25–35. [MEDLINE: 11729003]

#### **Gentil 2009**

Gentil MA, Cantarell Aixendri C, Gonzalez Roncero FM, Marco Franco JE, Lopez De Mendoza Martinez M. Impact of the new drugs in the cost of maintenance immunosuppression of renal transplantation. Is it justified? *Nephrology Dialysis Transplantation* 2004;**19** Suppl 3: iii77–82. [MEDLINE: 15192142]

#### **Guerra Jr 2010**

Guerra Jr AA, Cesar CC, Cherchiglia ML, Andrade EI, Queiroz OV, Silva GD, et al. Cyclosporine versus tacrolimus in immunosuppressive maintenance regimens in renal transplants in Brazil: survival analysis from 2000 to 2004. *Annals of Pharmacotherapy* 2010;**44**(1):192–201. [MEDLINE: 20009005]

#### **Gutiérrez-Dalmau 2007**

Gutiérrez-Dalmau A, Campistol JM. The role of proliferation signal inhibitors in post-transplant malignancies. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2007;**22** Suppl 1:i11–6. [MEDLINE: 17360768]

#### **Higgins 2003**

Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;**327**(7414):557–60. [MEDLINE: 12958120]

#### **Higgins 2011**

Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).

**Target of rapamycin inhibitors (TORi) as maintenance immunosuppression for kidney transplant recipients (Protocol) 5**  
Copyright © 2012 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

#### **Kahan 2001**

Kahan BD. Sirolimus: a comprehensive review. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2001;**2**(11):1903–17.

[MEDLINE: 11825325]

**KDIGO 2009**

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) TransplantWork Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation* 2009;**9 Suppl 3**:S1–155. [MEDLINE: 19845597]

**Morath 2007**

Morath C, Arns W, Schwenger V, Mehrabi A, Fonouni H, Schmidt J, et al. Sirolimus in renal transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2007;**22 Suppl 8**: viii61–viii65. [MEDLINE: 17890266]

**NICE 2004**

National Institute for Clinical Excellence (NICE). Renal transplantation - immunosuppressive regimens (adults). NICE Technology Appraisal 85. September 2004. Available from <http://guidance.nice.org.uk/TA85> (accessed 4 January 2012).

**SBN 2002**

Sociedade Brasileira de Nefrologia. Guidelines on renal transplantation. 2002 [Diretrizes em Transplante Renal]. <http://www.nefrologiaonline.com.br/Diretrizes/tx.asp> (accessed 4 January 2012).

**Serón 2008**

Serón D, Arns W, Chapman JR. Chronic allograft nephropathy: clinical guidance for early detection and early intervention strategies. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2008;**23**(8):2467–73. [MEDLINE: 18385386]

**Solez 2007**

Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Sis B, Halloran PF, Birk PE, et al. Banff '05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN'). *American Journal of Transplantation* 2007;**7**(3):518–26. [MEDLINE: 17352710]

**Stenton 2005**

Stenton SB, Partovi N, Ensom MH. Sirolimus: the evidence for clinical pharmacokinetic monitoring. *Clinical Pharmacokinetics* 2005;**44**(8):769–86. [MEDLINE: 16029064]

**Webster 2006**

Webster AC, Lee VW, Chapman JR, Craig JC. Target of rapamycin inhibitors (TOR-I; sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression in kidney transplant recipient. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. [DOI: 10.1002/14651858.CD004290.pub2]

**Weir 2010**

Weir MR, Diekmann F, Flechner SM, Lebranchu Y, Mandelbrot DA, Oberbauer R, et al. mTOR inhibition: the learning curve in kidney transplantation. *Transplant International* 2010;**23**(5):447–60. [MEDLINE: 20136784]

**Winkelmayer 2002**

Winkelmayer WC, Weinstein MC, Mittleman MA, Glynn RJ, Pliskin JS. Health economic evaluations: the special case of end stage renal disease treatment. *Medical Decision Making* 2002;**22**(5):417–30. [MEDLINE: 12365484]

**Woodroffe 2005**

Woodroffer R, Yao GL, Meads C, Bayliss S, Ready A, Raftery J, et al. Clinical and cost effectiveness of newer immunosuppressive regimens in renal transplantation: a systematic review and modelling study. *Health Technology Assessment (Winchester, England)* 2005;**9**(21):1-179, iii-iv. [MEDLINE: 15899149]

\* Indicates the major publication for the study

## **A P P E N D I C E S**

### **Appendix 1. Electronic search strategies**

#### **Database Search terms**

CENTRAL 1. MeSH descriptor Kidney Transplantation, this term only

2. MeSH descriptor Sirolimus, this term only

3. (sirolimus):ti,ab,kw in Clinical Trials

4. (rapamycin\*):ti,ab,kw in Clinical Trials

5. (rapamune):ti,ab,kw in Clinical Trials

Target of rapamycin inhibitors (TORi) as maintenance immunosuppression for kidney transplant recipients (Protocol) 6

Copyright © 2012 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

(Continued)

6. (everolimus):ti,ab,kw in Clinical Trials



7. "SDZ RAD":ti,ab,kw in Clinical Trials
8. (RAD or RAD100):ti,ab,kw in Clinical Trials
9. (certican):ti,ab,kw in Clinical Trials
10. "TOR-1" :ti,ab,kw in Clinical Trials
11. (deforolimus):ti,ab,kw in Clinical Trials
12. (temsirolimus):ti,ab,kw in Clinical Trials
13. (mtor and inhibitor\*):ti,ab,kw in Clinical Trials
14. (2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13)
15. (1 AND 14)

MEDLINE 1. kidney transplantation/

2. sirolimus/
3. sirolimus.tw.
4. rapamycin.tw.
5. rapamune.tw.
6. ay 22-989.tw.
7. everolimus.tw.
8. SDZ RAD.tw.
9. (RAD or RAD100).tw.
10. certican.tw.
11. "TOR-1".tw.
12. deforolimus.tw.
13. temsirolimus.tw.
14. (mtor and inhibitor\$).tw.
15. or/2-14
16. and/1,15

EMBASE 1. exp "mammalian target of rapamycin inhibitor"/

2. sirolimus.tw.
3. rapamycin.tw.
4. rapamune.tw.
5. everolimus.tw.
6. ay 22989.tw.
7. SDZ RAD.tw.
8. (RAD or RAD100).tw.
9. certican.tw.
10. deforolimus.tw.
11. temsirolimus.tw.
12. (mtor and inhibitor\$).tw.
13. or/1-12
14. exp kidney transplantation/
15. and/13-14

Target of rapamycin inhibitors (TORi) as maintenance immunosuppression for kidney transplant recipients (Protocol) 7  
Copyright © 2012 The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd.

## Appendix 2. Risk of bias assessment tool

### Potential source of bias Assessment criteria

#### Random sequence generation

Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate generation of a randomised sequence

*Low risk of bias:* Random number table; computer random number generator; coin tossing; shuffling cards or envelopes; throwing dice; drawing of lots; minimization (minimization may be implemented without a random element, and this is considered to be equivalent to being random)

*High risk of bias:* Sequence generated by odd or even date of birth; date (or day) of admission; sequence generated by hospital or clinic record number; allocation by judgement of the clinician; by preference of the participant; based on the results of a laboratory test or a series of tests; by availability of the intervention

*Unclear:* Insufficient information about the sequence generation process to permit judgement

#### Allocation concealment

Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate concealment of allocations prior to assignment

*Low risk of bias:* Randomisation method described that would not allow investigator/participant to know or influence intervention group before eligible participant entered in the study (e.g. central allocation, including telephone, web-based, and pharmacy-controlled, randomisation; sequentially numbered drug containers of identical appearance; sequentially numbered, opaque, sealed envelopes)

*High risk of bias:* Using an open random allocation schedule (e.g. a

list of random numbers); assignment envelopes were used without appropriate safeguards (e.g. if envelopes were unsealed or nonopaque or not sequentially numbered); alternation or rotation; date of birth; case record number; any other explicitly unconcealed procedure

*Unclear:* Randomisation stated but no information on method used is available

#### **Blinding of participants and personnel**

Performance bias due to knowledge of the allocated interventions by participants and personnel during the study

*Low risk of bias:* No blinding or incomplete blinding, but the review authors judge that the outcome is not likely to be influenced by lack of blinding; blinding of participants and key study personnel ensured, and unlikely that the blinding could have been broken

*High risk of bias:* No blinding or incomplete blinding, and the outcome is likely to be influenced by lack of blinding; blinding of key study participants and personnel attempted, but likely that the blinding could have been broken, and the outcome is likely to be influenced by lack of blinding

*Unclear:* Insufficient information to permit judgement

Target of rapamycin inhibitors (TORi) as maintenance immunosuppression for kidney transplant recipients (Protocol) 8  
Copyright © 2012 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

(Continued)

#### **Blinding of outcome assessment**

Detection bias due to knowledge of the allocated interventions by outcome assessors

*Low risk of bias:* No blinding of outcome assessment, but the review authors judge that the outcome measurement is not likely to be influenced by lack of blinding; blinding of outcome assessment ensured, and unlikely that the blinding could have been broken

*High risk of bias:* No blinding of outcome assessment, and the outcome measurement is likely to be influenced by lack of blinding; blinding of outcome assessment, but likely that the blinding could have been broken, and the outcome measurement is likely to be influenced by lack of blinding

*Unclear:* Insufficient information to permit judgement

#### **Incomplete outcome data**

Attrition bias due to amount, nature or handling of incomplete outcome data

*Low risk of bias:* No missing outcome data; reasons for missing outcome data unlikely to be related to true outcome (for survival data, censoring unlikely to be introducing bias); missing outcome data balanced in numbers across intervention groups, with similar reasons for missing data across groups; for dichotomous outcome data, the proportion of missing outcomes compared with observed event risk not enough to have a clinically relevant impact on the intervention effect estimate; for continuous outcome data, plausible effect size (difference in means or standardized difference in means) among missing outcomes not enough to have a clinically relevant impact on observed effect size; missing data have been imputed using appropriate methods

*High risk of bias:* Reason for missing outcome data likely to be related to true outcome, with either imbalance in numbers or reasons for missing data across intervention groups; for dichotomous outcome data, the proportion of missing outcomes compared with observed event risk enough to induce clinically relevant bias in intervention effect estimate; for continuous outcome data, plausible effect size (difference in means or standardized difference in means) among missing outcomes enough to induce clinically relevant bias in observed effect size; 'as-treated' analysis done with substantial departure of the intervention received from that assigned at randomisation; potentially inappropriate application of simple imputation

*Unclear:* Insufficient information to permit judgement

#### **Selective reporting**

Reporting bias due to selective outcome reporting

*Low risk of bias:* The study protocol is available and all of the study's pre-specified (primary and secondary) outcomes that are of

interest in the review have been reported in the pre-specified way; the study protocol is not available but it is clear that the published reports include all expected outcomes, including those that were pre-specified (convincing text of this nature may be uncommon)

**Target of rapamycin inhibitors (TORi) as maintenance immunosuppression for kidney transplant recipients (Protocol) 9**  
Copyright © 2012 The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd.

*(Continued)*

*High risk of bias:* Not all of the study's pre-specified primary outcomes have been reported; one or more primary outcomes is reported using measurements, analysis methods or subsets of the data (e.g. subscales) that were not pre-specified; one or more reported primary outcomes were not pre-specified (unless clear justification for their reporting is provided, such as an unexpected adverse effect); one or more outcomes of interest in the review are reported incompletely so that they cannot be entered in a metaanalysis; the study report fails to include results for a key outcome that would be expected to have been reported for such a study

*Unclear:* Insufficient information to permit judgement

#### **Other bias**

Bias due to problems not covered elsewhere in the table

*Low risk of bias:* The study appears to be free of other sources of bias.

*High risk of bias:* Had a potential source of bias related to the specific study design used; stopped early due to some data-dependent process (including a formal-stopping rule); had extreme baseline imbalance; has been claimed to have been fraudulent; had some other problem

*Unclear:* Insufficient information to assess whether an important risk of bias exists; insufficient rationale or evidence that an identified problem will introduce bias

## **HISTORY**

Protocol first published: Issue 3, 2012

## **CONTRIBUTIONS OF AUTHORS**

1. Draft the protocol: LTMS, MGC, MLC, EIGA, FAA, LFG
2. Study selection: LTMS, MGC, FAA
3. Extract data from studies: LTMS, MGC
4. Enter data into RevMan: LTMS, MGC
5. Carry out the analysis: LTMS, MGC, FAA
6. Interpret the analysis: LTMS, MGC, MLC, EIGA, FAA, LFG
7. Draft the final review: LTMS, MGC, MLC, EIGA, FAA, LFG
8. Disagreement resolution: MLC, EIGA
9. Update the review: LTMS

**Target of rapamycin inhibitors (TORi) as maintenance immunosuppression for kidney transplant recipients (Protocol) 10**  
Copyright © 2012 The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd.

## **DECLARATIONS OF INTEREST**

- Eli Iola Gurgel Andrade: None known
- Maria das Graças B Ceccato: None known
- Mariangela Cherchiglia: None known
- Luiz Flavio Giordano is involved in a study at their institution (Hospital Universitário São José - Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais) that has financial support of Novartis.
- Luciana Satunino: None known
- Francisco de Assis Acurcio: Receives grants for research support offered by CNPq (The National Council for Scientific and Technological Development) and FAPEMIG (The Minas Gerais State Research Foundation), Brazil.

## **SOURCES OF SUPPORT**

### **Internal sources**

- No sources of support supplied

### **External sources**

- National Counsel of Technological and Scientific Development - CNPq, Brazil.

**Target of rapamycin inhibitors (TORi) as maintenance immunosuppression for kidney transplant recipients (Protocol) 11**  
Copyright © 2012 The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd.



## **ANEXO 3 – Resumos dos artigos incluídos na revisão sistemática**