

Universidade Federal de Juiz de Fora
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva

Flávia Lícia Rodrigues Magacho

**Análise de custo-efetividade dos imunossupressores utilizados no tratamento
de manutenção do transplante renal**

Juiz de Fora
2018

Flávia Lícia Rodrigues Magacho

**Análise de custo-efetividade dos imunossupressores utilizados no tratamento
de manutenção do transplante renal**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, área de concentração: Política, gestão e avaliação do Sistema Único de Saúde, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Alfredo Chaoubah

Juiz de Fora

2018

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Magacho, Flávia Lícia Rodrigues.

Análise de custo-efetividade dos imunossupressores utilizados no tratamento de manutenção do transplante renal / Flávia Lícia Rodrigues Magacho. -- 2018.

89 f. : il.

Orientador: Alfredo Chaoubah

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, 2018.

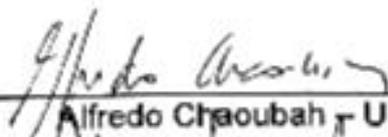
1. Custo-Efetividade. 2. Transplante Renal. 3. Imunossupressores. I. Chaoubah, Alfredo, orient. II. Título.

FLÁVIA LÍCIA RODRIGUES MAGACHO

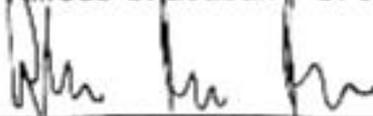
“Análise de Custo-efetividade dos Imunossupressores Utilizados no Tratamento de Manutenção do Transplante Renal”.

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

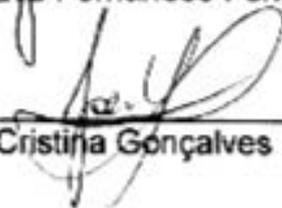
Aprovado em 12/07/2018



Alfredo Chaoubah - UFJF



Gustavo Fernandes Ferreira - USP



Isabel Cristina Gonçalves Leite - UFJF

Dedico este trabalho aos meus pais Edmir e Rita, pelo amor incondicional, incentivo de sempre e trabalho árduo para realizar os meus sonhos!

À minha irmã Ana Livia, por ser a maior inspiração da minha vida! Aos pacientes transplantados, exemplos de perseverança e garra pela vida, os quais proporcionaram a realização desse sonho!

AGRADECIMENTOS

Acredito que nada nessa vida aconteça por acaso e hoje tenho a plena certeza que estar inserida na área acadêmica já fazia parte dos desígnios de Deus. A ele agradeço a oportunidade de ter vivenciado toda essa trajetória indescritível, e mesmo tendo ciência de minhas fraquezas e imperfeições, ter me proporcionado essa vitória profissional e, acima de tudo, pessoal.

Aos meus pais, base de minha existência, meu alicerce. Ao meu pai, Edmir, exemplo de profissional e ser humano, por me mostrar a cada dia que com garra, dedicação, amor, honestidade e humildade os sonhos podem se tornar realidade. À minha mãe, Rita, pelo amor incondicional, renúncia dos seus sonhos em prol dos meus, por não medir esforços para me ver feliz, pela sua fé e ternura inigualáveis. À minha querida irmã, Ana Livia, pela cumplicidade, incentivo nas horas difíceis e por ser a melhor amiga que eu poderia ter. Ao meu primo, Dr. Edson Magacho, por todo o incentivo, apoio e amizade durante toda essa jornada.

Ao meu querido orientador, Prof. Dr. Alfredo Chaoubah, agradeço toda a confiança depositada, à dedicação, serenidade e conselhos valiosos durante todo o percurso. Eternamente grata pela oportunidade e por ser imprescindível na construção desse sonho.

Ao Prof. Dr. Guilherme Côrtes Fernandes, pela grande oportunidade de inserção na Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora, e pelas excelentes contribuições no estudo. Ao Prof. Dr. Gustavo Fernandes Ferreira, pela grande confiança depositada e oportunidade em poder trabalhar na área de transplantes renais, experiência extremamente enriquecedora e gratificante. À Professora e Dra. Isabel Leite, pela extrema competência, sabedoria e pelos preciosos conselhos na presente Dissertação. À Prof. e Dra. Andréia Ramos, minha preceptora de Estágio em Docência, pela amizade, incentivo e exemplo de dedicação e militância ao Sistema Único de Saúde. À querida Prof. e Dra. Patrícia Guedes, pelo exemplo de amor à profissão farmacêutica e área acadêmica, pelo incentivo e amizade nos momentos mais difíceis.

Ao querido Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade Federal de Juiz de Fora, pelos grandes ensinamentos compartilhados e pelos momentos inesquecíveis. Às amigas mestrandas, Camila, Fabiana, Jéssica, Natália, Patrícia, Priscila e Rafaela, por abrilhantarem esses dois anos, com momentos de aflição, alegria e cumplicidade. Saudades eternas! À querida Elisângela, pela prestatividade e amizade de sempre.

Aos amigos do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora e do Centro de Tratamento de Doenças Renais. Aos pacientes transplantados, os quais são base para concretização desse estudo.

“Ninguém é tão grande que não possa aprender, nem tão pequeno que não possa ensinar.” (Esopo)

RESUMO

Introdução: a doença renal crônica destaca-se por afetar a vida de milhares de brasileiros e onerar os cofres públicos. Na fase terminal da doença, a sobrevivência do paciente é condicionada à realização de um tipo de terapia renal substitutiva. A literatura tem demonstrado ser o transplante renal a alternativa custo-efetiva dentre as terapias renais substitutivas, pois permite a reintegração do paciente às suas atividades cotidianas, aumentando a expectativa e qualidade de vida. Um fator que tem contribuído para o sucesso dos transplantes renais é o avanço tecnológico dos imunossuppressores. Recomenda-se para o tratamento de manutenção dos transplantes renais a administração de esquemas tríplices de medicamentos, compostos por um esteroide mais dois medicamentos de classes farmacológicas distintas (inibidores da calcineurina ou antimetabólitos ou inibidores da rapamicina).

Objetivo: avaliar o custo-efetividade da administração de tacrolimo com micofenolato de sódio e Prednisona (Grupo 1= 93 pacientes) comparado com a associação de tacrolimo com everolimo e Prednisona (Grupo 2= 91 pacientes), no tratamento de manutenção pós-transplante renal, em uma Unidade de Prática Integrada do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora, Minas Gerais.

Material e métodos: para a análise farmacoeconômica dos esquemas imunossuppressores foi utilizado o modelo estático, do tipo Árvore de Decisão. O modelo foi desenvolvido no *software Treeage Suite 2011* e acompanhou uma coorte de pós-transplantados renais, estimando os benefícios clínicos em termos de sobrevida e incidência de eventos adversos (rejeição, doença/infecção por citomegalovírus, perda do enxerto e morte), bem como os custos associados aos regimes imunossuppressores, na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

Resultados: a supremacia do everolimo em relação ao micofenolato de sódio se fez presente principalmente nos eventos relacionados à incidência de pacientes que apresentaram infecção ou doença decorrente por citomegalovírus (4,4% com everolimo *versus* 20,4% com micofenolato de sódio, $p = 0,001$). Na análise considerando sobrevida como desfecho, o Grupo 2 não pode ser considerado custo-efetivo quando comparado ao uso de Grupo 1, pois a razão de custo-efetividade incremental foi cerca de R\$229.876,30, excedendo o limiar de custo-efetividade recomendado pela Organização Mundial da Saúde, três vezes o produto interno bruto brasileiro. Já na análise que diz respeito à incidência de eventos adversos, a razão de

custo-efetividade incremental foi cerca de R\$52.760,52, portanto, o Grupo 2 foi considerado custo-efetivo em relação ao Grupo 1. Conclusão: o regime imunossupressor contendo ácido micofenólico é ainda considerado o padrão-ouro para o tratamento de manutenção do transplante renal, no entanto, está associado a muitos efeitos adversos para os transplantados. Esse estudo desmistifica tal regime, à medida que o regime imunossupressor contendo everolimo apresentou-se custo-efetivo em relação ao micofenolato na análise feita a partir da incidência de efeitos adversos, bem como na redução significativa de eventos relacionados ao citomegalovírus, o qual é responsável pela maior causa de morbimortalidade em transplantados.

Palavras-chaves: Custo-Efetividade. Transplante Renal. Imunossupressores.

ABSTRACT

Introduction: chronic kidney disease stands out as affecting the lives of thousands of Brazilians and burdening the public coffers. In the terminal phase of the disease, the survival of the patient is conditioned to a type of substitutive renal therapy. The literature has demonstrated that kidney transplantation is the cost-effective alternative among the substitutive renal therapies, since it allows reintegration of the patient into their daily activities, increasing the expectation and quality of life. One factor that has contributed to the success of kidney transplantation is the technological advancement of immunosuppressants. The administration of three-drug regimens consisting of a steroid plus two drugs of different pharmacological classes (calcineurin inhibitors or antimetabolites or inhibitors of rapamycin) is recommended for the maintenance treatment of kidney transplantation. Aim: to evaluate the cost-effectiveness of administration of tacrolimus with mycophenolate sodium and prednisone (Group 1 = 93 patients) compared to the combination of tacrolimus with everolimus and Prednisone (Group 2 = 91 patients) in post-transplant renal maintenance, in an Integrated Practice Unit of the Santa Casa de Misericórdia Hospital of Juiz de Fora, Minas Gerais. Material and methods: for the pharmacoeconomic analysis of the immunosuppressive regimens, the static model, of the decision tree type, was used. The model was developed in the Treeage Suite 2011 software and followed a cohort of renal transplant recipients, estimating the clinical benefits in terms of survival and incidence of adverse events (rejection, cytomegalovirus disease / infection, graft loss and death), as well as the costs associated with immunosuppressive regimens, from the Unified Health System perspective. Results: the efficacy of everolimo in relation to mycophenolate sodium was mainly present in the events related to the incidence of patients who presented infection or disease due to cymegalovirus (4.4% with everolimo *versus* 20.4% with mycophenolate sodium, $p = 0.001$). In the analysis considering survival as an outcome, Group 2 can not be considered cost-effective when compared to Group 1 use, as the incremental Cost-Effectiveness Ratio was around R\$229,876.30, exceeding the cost threshold-effectiveness recommended by the World Health Organization, three times the Brazilian GDP. In the analysis related to the incidence of adverse events, the ICR was around R\$52,760.52, therefore, Group 2 was considered cost-effective in relation to Group 1. Conclusion: the immunosuppressive regimen containing mycophenolic acid is still

considered the gold standard for the maintenance treatment of kidney transplantation, however, is associated with many adverse effects for transplant recipients. This study demystifies this regimen, as the immunosuppressive regimen containing everolimo was cost-effective in relation to mycophenolate in the analysis made from the incidence of adverse effects, as well as in the significant reduction of events related to citomegalovirus, which is responsible the greatest cause of morbidity and mortality in transplant patients.

Keywords: Cost-Effectiveness. Kidney Transplantation. Immunosuppressive Agents.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Árvore de decisão 1 (Análise de sobrevida)	58
Figura 2 –	Árvore de decisão 2 (Análise de eventos adversos)	60

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Custos x Sobrevida	59
Gráfico 2 – Custo x Eventos adversos.....	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Pareamento das variáveis sexo, idade, tipo de doador de rim; vivo ou falecido e doença de base que ocasionou a DRC, Juiz de Fora, 2018	55
Tabela 2 – Análise de custo-efetividade (Sobrevida)	57
Tabela 3 – Análise de custo-efetividade (Eventos adversos)	59
Tabela 4 – Custos totais e unitário para acompanhamento clínico (consulta Centro de Tratamento de Doenças Renais), exames, reinternações, urgências e emergências do Grupo 1 e Grupo 2	85
Tabela 5 – Custos totais e unitário para imunossupressores do Grupo 1 e Grupo 2.....	85

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Estagiamento da doença renal crônica.....	21
--	----

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ABRES	Associação Brasileira de Economia em Saúde
ABTO	Associação Brasileira de Transplante de Órgãos
ACE	Análises de Custo-Efetividade
AD	Árvore de decisão
AF	Assistência Farmacêutica
AZA	Azatioprina
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CITEC	Comissão de Incorporação de Tecnologia
CMV	Citomegalovírus
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
CSA	Ciclosporina
CTDR-JF	Centro de Tratamento de Doenças Renais, Juiz de Fora
DALY	Ano de vida ajustado por incapacidade
DCD	Doenças crônico degenerativas
DECIT	Departamento de Ciência e Tecnologia
DP	Diálise peritoneal
DPAC	Diálise peritoneal ambulatorial contínua
DRC	Doença Renal Crônica
ES	Economia em saúde
EUA	Estados Unidos da América
EVE	Everolimo
HA	Hipertensão arterial
HD	Hemodiálise
HLA	Antígenos leucocitários humanos
LCE	Limiar de custo-efetividade
MFS	Micofenolato de Sódio
MMF	Micofenolato Mofetil
MPA	Ácido micofenólico
mTOR-I	Inibidores da via de sinalização mTOR
NKF	National Kidney Foundation
PA	Pressão arterial

PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PIB	Produto Interno Bruto
PMAC	Programa de Medicamentos de Alto Custo
PNM	Política Nacional de Medicamentos
PRED	Prednisona
QALY	Quality Adjusted Life Years
QV	Qualidade de Vida
RA	Rejeição Aguda
RC	Rejeição Crônica
RCEI	Razão de Custo de Efetividade Incremental
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia
SCMJF	Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora
SNT	Sistema Nacional de Transplantes
SRL	Sirolimo
TAC	Tacrolimo
TFG	Taxa de filtração glomerular
TR	Transplante renal
TRS	Terapia renal substitutiva
TS	Tecnologia em saúde

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
2	REVISÃO DA LITERATURA	20
2.1	A DOENÇA RENAL CRÔNICA.....	20
2.2	AS TERAPIAS RENAIIS SUBSTITUTIVAS	24
2.3	O TRANSPLANTE RENAL NO BRASIL	27
2.4	OS IMUNOSSUPRESSORES	31
2.5	O CITAMEGALOVÍRUS E SUA RELAÇÃO COM O TRANSPLANTE RENAL	35
2.6	A ECONOMIA EM SAÚDE E SEUS CONCEITOS INTRODUTÓRIOS.....	38
2.6.1	Tipos de avaliações econômicas	41
2.6.1.1	Análises de custo-minimização	41
2.6.1.2	Análises de custo-benefício.....	41
2.6.1.3	Análises de custo-utilidade	42
2.6.1.4	Análises de custo-efetividade	43
2.6.1.5	Limiars de custo-efetividade	44
2.6.2	Modelos matemáticos	45
2.6.3	Categorização dos custos	47
3	JUSTIFICATIVA	49
4	OBJETIVOS	51
4.1	OBJETIVO GERAL.....	51
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	51
5	MATERIAIS E MÉTODOS	52
6	RESULTADOS	55
7	DISCUSSÃO	62
8	CONCLUSÃO	69
	REFERÊNCIAS	70
	APÊNDICES	84
	ANEXOS	86

1 INTRODUÇÃO

O processo de transição demográfica no Brasil caracteriza-se por um rápido envelhecimento da população, o qual contribui para o crescimento das doenças crônico-degenerativas (DCD) (BRASIL, 2004). Dentre essas doenças, destaca-se a doença renal crônica (DRC), por afetar a vida de milhares de brasileiros e onerar os cofres públicos. Estima-se que 2,9 milhões de brasileiros tenham um terço ou menos da taxa de filtração glomerular (TFG) de indivíduos normais (BASTOS, M. G.; BREGMAN; KIRSZTAJN, 2010).

Na fase terminal da DRC, a sobrevivência do paciente é condicionada à realização de um tipo de terapia renal substitutiva (TRS), a hemodiálise (HD) ou diálise peritoneal (DP) ou a realização do transplante renal (TR) (SILVA et al., 2016). Em 2007, o Sistema Único de Saúde (SUS) pagou cerca de dois bilhões de reais em diálises e procedimentos relacionados, transplantes e medicamentos (GUERRA JÚNIOR et al., 2010).

A literatura tem demonstrado ser o transplante a alternativa custo-efetiva dentre as TRS, pois permite, na maioria dos casos, a reintegração do paciente às suas atividades cotidianas, aumentando a probabilidade de uma melhor expectativa e qualidade de vida (QV) em relação aos pacientes submetidos às diálises (MACHNICKI; SERIAI; SCHNITZLER, 2006). Estimam-se redução de 11% na renda de portadores de DRC por conta da redução da capacidade laboral que poderia em grande parte, ser atenuada pela realização do TR (GODOY; BALBINOTTO NETO; RIBEIRO, 2007).

Estudos internacionais evidenciam que, apesar dos altos custos iniciais, os custos acumulados do TR são menores quando comparados aos custos dos tratamentos de diálise na realidade dos Estados Unidos da América (EUA) (LOUBEAU; LOUBEAU; JANTZEN, 2001; SCHWEITZER et al., 1998). De acordo com o censo realizado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), levando-se em consideração apenas os custos médicos diretos, a opção pelo TR, dentre às TRS, geraria uma economia de recursos públicos bastante significativa, variando de R\$5,9 a R\$13,2 bilhões durante um período de quatro anos analisados pelo estudo (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2014).

O SUS é o principal financiador de transplantes no Brasil. O país possui um dos maiores programas públicos de transplantes de órgãos e tecidos do mundo, administrado pelo Sistema Nacional de Transplantes (MARINHO, 2006). O TR é financiado pelo SUS em mais de 95% dos procedimentos e representou cerca de 38 mil procedimentos entre 2002 e 2011 (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS, 2012).

Um fator que tem contribuído, substancialmente, para que o TR seja considerado a melhor opção para o portador de DRC nos estágios terminais é o avanço tecnológico no que diz respeito à terapia de imunossupressão (GUERRA JÚNIOR et al., 2010). O principal objetivo dessa terapia é aumentar a sobrevida do enxerto, evitando as rejeições agudas e crônicas do órgão transplantado (MACHNICKI; SERIAI; SCHNITZLER, 2006; WOODROFFE et al., 2005).

Em 2002, foram estabelecidos os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para uso dos medicamentos excepcionais e de alto custo no SUS, dentre os quais aqueles utilizados no TR (BRASIL, 2002). Tais medicamentos são dispensados pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) do SUS (ALMEIDA, C. C. et al., 2013).

Recomenda-se que a terapia para o tratamento de manutenção para transplantados renais, receptores de doador falecido ou vivo, com antígenos leucocitários humanos (HLA) idênticos ou distintos, se constitua de esquemas tríplexes, compostos por um esteroide mais dois medicamentos de classes farmacológicas distintas. As classes disponíveis são: inibidores da calcineurina (CNI); ciclosporina (CSA) e o tacrolimo (TAC), os antimetabólitos; azatioprina (AZA) e micofenolato de sódio (MFS) e o micofenolato de mofetila (MMF) e os inibidores da via de sinalização mTOR (mTOR-I); sirolimo (SRL) e o everolimo (EVE) (BRASIL, 2014a).

Em um cenário de crescente investimento no financiamento de medicamentos, a busca de estratégias que levem a uma otimização da alocação de recursos é fundamental. O desafio é ainda maior ao se considerar que boa parte desses recursos tem sido destinada à incorporação de tecnologias pelo sistema e aos medicamentos utilizados no CEAF que, em sua maioria, não possuem avaliações farmacoeconômicas enfocando o contexto brasileiro (ACÚRCIO et al., 2013). Nessa conjuntura, tais avaliações podem ser úteis para subsidiar o processo de tomada de decisão sobre fármacos destinados ao tratamento de manutenção do pós-transplante.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 A DOENÇA RENAL CRÔNICA

A DRC é um problema mundial de saúde pública. As doenças do rim e trato urinário contribuem com aproximadamente 850 mil mortes a cada ano e 15 milhões de anos de vida ajustados por incapacidade, constituindo-se na 12^a causa de morte e na 17^a causa de incapacidade no mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003).

A doença é definida por lesão renal caracterizada por alterações estruturais ou funcionais dos rins com ou sem redução da TFG, manifestadas por alterações patológicas ou indícios de lesão renal em exames de sangue, de urina ou de imagens (THE NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2004). A SBN referendou a definição de DRC proposta pela National Kidney Foundation American (NKF), em seu documento *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*, o qual estabelece que a permanência da alteração renal deva persistir por no mínimo três meses para que o diagnóstico da DRC seja estabelecido (ABENSUR, 2004).

Os métodos mais comumente utilizados para estimar a função renal incluem a determinação do nível da creatinina sérica, da depuração da creatinina e da ureia e equações que estimam a função renal baseadas na concentração sérica e urinária da creatinina e da ureia, respectivamente. A determinação da depuração da creatinina é a mais utilizada. A equação de Cockcroft-Gault permite a estimativa da TFG. A fórmula utilizada é a da depuração de creatinina:

$$\text{depuração da creatinina} = \frac{[(140-\text{idade}) \times \text{peso}(\text{kg})]}{[\text{creatinina sérica}(\text{mg/dl}) \times 72]} \quad (1)$$

Para mulheres, recomenda-se multiplicar o resultado por 0,85 em virtude da menor massa muscular. Além disso, é também recomendável ajustar os dados obtidos pela superfície corporal (BRASIL, 2014a).

A nova definição da DRC propiciou um estagiamento da doença que independe da sua causa (Quadro 1). A partir desta nova abordagem, ficou evidente

que a DRC é muito mais frequente do que até então se considerava e sua evolução clínica está associada a taxas altas de morbimortalidade (KIDNEY DISEASE OUTCOMES QUALITY INITIATIVE GROUP, 2003).

Quadro 1 – Estagiamento da doença renal crônica

Estágio	Descrição	TFG
1	Lesão renal com TFG normal ou aumentada	≥ 90
2	Lesão renal com TFG levemente diminuída	60-89
3	Lesão renal com TFG moderadamente diminuída	30-59
4	Lesão renal com TFG severamente diminuída	15-29
5	Falência funcional renal estando ou não em TRS	<15

Legenda: TFG – Taxa de filtração glomerular

Fonte: Adaptado de KIDNEY DISEASE OUTCOMES QUALITY INITIATIVE GROUP, 2003

As principais causas da DRC são a hipertensão arterial (HA) e o diabetes mellitus (DM), que representam cerca de 36% e 26% dos diagnósticos primários, respectivamente. Portanto, os controles rigorosos da pressão arterial (PA), bem como da glicemia, são de grande importância para minimizar a progressão da DRC (SESSO, R. C. et al., 2008). É importante ressaltar que um estudo realizado na cidade de João Pessoa, PB, demonstrou uma realidade preocupante, visto que a grande maioria dos pacientes que realizavam HD sequer sabia que HAS e DM são causas de DRC (OLIVEIRA JÚNIOR; FORMIGA; ALEXANDRE, 2014).

Em um inquérito norte-americano que avaliou o tratamento clínico pré-dialítico e os acessos aos serviços de saúde, encontrou-se que 18% dos usuários sem seguro de saúde tratavam síndrome metabólica e HA, enquanto 38% dos clientes com seguro tratavam esses fatores de risco modificáveis para evolução da DRC. Já os pacientes não segurados, com menor acesso aos serviços de saúde, foram menos propensos a controlar doenças como DM, HA e obesidade, semelhante ao observado na população estudada em João Pessoa (HALL et al., 2009).

Rembold e outros (2009) descreveram o perfil dos pacientes portadores de DRC em tratamento no ambulatório Multidisciplinar do Hospital Universitário Antônio Pedro, situado no município de Niterói, Rio de Janeiro.

O perfil dos pacientes atendidos mostrou a prevalência de DM e HA como principais causas da DRC, confirmando os resultados de outras pesquisas realizadas no Brasil. A presença majoritária de mulheres poderia ser explicada pelo fato destas apresentarem maior atenção com a sua saúde. A renda familiar situava-se entre um e dois salários mínimos. Em geral, eram utilizadas duas ou mais classes de anti-hipertensivos para o controle da PA, sendo que desses, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina eram utilizados pela metade dos (REMBOLD et al., 2009). À semelhança de outro estudo nacional, havia um número expressivo de pacientes na faixa de 50 a 60 anos ou mais, indicando que as DCD acompanham o aumento da expectativa de vida da população (BASTOS, M. G.; BREGMAN; KIRSZTAJN, 2010; REMBOLD et al., 2009).

Os pacientes com sobrepeso e os obesos foram majoritários, representando 54,1% da amostra. Esses dados reforçam a concepção de que a obesidade e o DM são condições cuja prevalência, à semelhança do que ocorre nos países mais avançados, também vem aumentando nos países em desenvolvimento. A maioria dos pacientes encontrava-se no estágio 4 para DRC, o que corresponde ao segundo pior estadiamento da doença, com presença de lesão renal e TFG severamente diminuída, em torno de 15 a 29 ml/min/1,73 m² (REMBOLD et al., 2009).

Um estudo exploratório e de abordagem quantitativo conduzido entre dezembro de 2010 e junho de 2013, identificou a prevalência e os fatores associados à DRC em indivíduos que passaram por processo de hospitalização em um hospital universitário, na cidade de São Paulo, Brasil. Foram coletadas informações sociodemográficas e antropométricas, antecedentes de saúde, hábitos de vida, diagnósticos médicos e desfechos da internação (PINHO; SILVA; PIERIN, 2015).

O principal achado do presente estudo revelou que a DRC em pacientes internados em uma clínica médica se associou aos principais fatores de risco cardiovascular passíveis de intervenção: HA e DM. Diante disso, reitera-se a necessidade de aprimorar o seguimento na atenção primária aos portadores de DRC. Enquanto o processo de hospitalização continua a ser a “porta de entrada” no sistema de saúde brasileiro para uma importante parcela da população, o reconhecimento dos fatores associados à DRC pode ser determinante para a devida continuidade do tratamento dos doentes renais crônicos em longo prazo (PINHO; SILVA; PIERIN, 2015).

Os indivíduos com DRC apresentaram idade mais elevada que aqueles sem a mesma. A doença também mostrou importante associação com insuficiência cardíaca em nosso meio, sendo quase três vezes mais frequente nos indivíduos acometidos. É importante destacar que uma grande parcela de pacientes que iniciaram alguma TRS relatou não apresentar nenhum antecedente pessoal de DRC, contribuindo para um diagnóstico tardio da doença, e, conseqüentemente, para a piora de seus desfechos clínicos (PINHO; SILVA; PIERIN, 2015).

R. M. R. Bastos e outros (2009) avaliaram a prevalência de DRC em um segmento da população adulta, submetida a exames laboratoriais em um laboratório da rede particular do município de Juiz de Fora, MG, no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2005. A prevalência expressiva da DRC em indivíduos com idade acima de 60 anos corrobora diversos estudos que evidenciam a idade avançada como fator de risco já bem estabelecido para a doença. Os 25,2% de prevalência da DRC acima de 60 anos aproximam-se dos 28,9% obtidos por Swedko e outros (2003) em indivíduos com idade acima de 65 anos.

Por ser a DRC uma doença progressiva, é somente a partir da perda de 50% da capacidade renal que o paciente começa a apresentar sintomas. Na maioria das vezes, o diagnóstico só vem a ser efetuado quando o quadro clínico se apresenta bastante avançado, necessitando com urgência de tratamento para substituir a função renal (CAMARGO et al., 2013).

A indicação de diálise ou transplante geralmente se faz quando a TFG estiver abaixo de 18 ml/min/1,73 m². A Sociedade Canadense de Transplante sugere que o transplante não deva ser feito a menos que a filtração glomerular seja menor que 20 ml/min/1,73 m² e com sinais de declínio funcional nos últimos 6 a 12 meses. Ademais, o protocolo da Sociedade Canadense recomenda que o transplante “preemptivo” (sem realização de diálise prévia) é o preferido e deve ser encorajado, não devendo também ser realizado com filtração glomerular maior que 20 ml/min/1,73 m² (BRASIL, 2014a).

A escolha dentre as TRS (HD ou DP ou TR) deve levar em consideração diversos aspectos, incluindo a idade do paciente, a presença de comorbidades, a possibilidade de realização do transplante e a própria opção do paciente (SATURNINO, 2012). É importante ressaltar que a doença é responsável pelo desencadeamento de situações estressantes ao paciente, além de gerar novos fatores estressores, incluindo: tratamento, mudanças no estilo de vida, diminuição da

energia física, alteração da aparência pessoal e novas incumbências. Esses fatores exigem que o paciente estabeleça estratégias de enfrentamento para aderir às novas condições de vida (MADEIRO et al., 2010).

2.2 AS TERAPIAS RENAIIS SUBSTITUTIVAS

Atualmente, a DRC emerge como um sério problema de saúde pública em todo o mundo, sendo considerada uma epidemia de crescimento alarmante. Ao final de 2004, aproximadamente 1,8 milhão de pacientes estavam submetidos à TRS no mundo, representando uma prevalência de 280 pacientes por milhão de população (pmp) (MADEIRO et al., 2010). Desses, 77% encontrava-se em alguma forma de diálise e 23% era de transplantados renais (CHERCHIGLIA et al., 2010). No Brasil, a incidência anual estimada de doentes em TRS é de 8%, aproximadamente 90% desses pacientes ingressam em programa de HD, estando 85% deles em unidades conveniadas do SUS (OLIVEIRA JÚNIOR; FORMIGA; ALEXANDRE, 2014).

No Brasil foi desenvolvido um estudo observacional prospectivo concorrente, usando como fonte de dados a Base Nacional em Terapia Renal Substitutiva, entre os anos de 2000 a 2004. Os resultados demonstraram que a grande maioria dos pacientes em TRS eram residentes das regiões Sul e Sudeste, o que podia ser explicado pela densidade populacional nessas regiões e pela maior disponibilidade de serviços de saúde de alta complexidade tecnológica. Os fatores associados ao maior risco de mortalidade nessa população foram o aumento da idade, sexo feminino, ter DM, DP como modalidade de entrada, não ter realizado TR e residir nas regiões Norte e Nordeste (CHERCHIGLIA et al., 2010).

Através de um inquérito nacional mais recente da SBN, estimou-se, que em 2014, cerca de 760/pmp realizavam algum tipo de TRS. Entretanto, como há grandes variações regionais no Brasil, as taxas das regiões Sudeste e Sul, por exemplo, devem estar superiores a 850/pmp. Observa-se, assim sendo, um número menor de pacientes em TRS quando comparado a países como o Chile (1263/pmp), a Argentina (836/ pmp) e de alguns países desenvolvidos da Europa, que estão ao redor de 900-1200/pmp, e também norte-americanos, 1976/pmp, avaliados em 2012 (SESSO, R. C. et al., 2016). Uma explicação para tal discrepância repousa sobre o precário acesso

aos serviços de saúde. Cerca de 50 a 70% dos brasileiros que têm DRC morrem sem usufruir de qualquer modalidade de tratamento (BASTOS, M. G. et al., 2004; SALGADO FILHO; BRITO, 2006).

O Brasil apresenta o terceiro maior programa de diálise do mundo, com mais de mais de 700 unidades de diálise crônica e engloba uma população mais jovem, com menor prevalência de DM do que aquela descrita nos países desenvolvidos, apresentando melhores índices de morbimortalidade que centros norte-americanos e europeus (OLIVEIRA JÚNIOR; FORMIGA; ALEXANDRE, 2014). A prevalência de pacientes mantidos em diálise aumentou de 24.000 em 1994 para cerca de 120.000 em 2016. No entanto, ainda existem muitos déficits de investimentos e estrutura na área (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS, 2016; RAMOS et al., 2015).

A HD é considerada o tratamento mais comumente adotado entre as TRS. A mesma corresponde a um processo mecânico e extracorpóreo, o qual remove as substâncias tóxicas e o excesso de líquido do organismo. Esse tratamento é realizado na unidade hospitalar, três vezes por semana, durante três a quatro horas. Além dos referidos cuidados, a pessoa em tratamento deve seguir dietas e ingerir medicamentos (THOMAS; ALCHIERI, 2005). A DP é o procedimento de escolha quando o paciente não tolera o procedimento de HD ou não possui acesso venoso adequado (SATURNINO, 2012). A mesma se apresenta em três diferentes modalidades: a intermitente, a ambulatorial contínua (DPAC) e a automática; sendo a última a predominante (SANCHO; DAIN, 2008).

De acordo com a SBN, em julho de 2014, 91,48% dos pacientes em diálise crônica faziam tratamento por HD e 8,6% por DP (SESSO, R. C. et al., 2016). O tratamento dialítico, seja por meio de DP ou HD, impõe uma considerável sobrecarga psicossocial aos pacientes e seus familiares, que precisam enfrentar o choque da irreversibilidade da doença e que pode ainda ser agravada com a existência de comorbidades (KIMMEL, 2001).

Um estudo transversal, desenvolvido em um serviço público especializado no Estado de São Paulo demonstrou que os maiores prejuízos associados aos pacientes renais crônicos em tratamento dialítico estão ligados à integridade física, à situação de trabalho e à saúde em geral (LOPES et al., 2014). Outro estudo teve como objetivo comparar a QV dos pacientes em DP e HD na cidade de Pelotas, RS. Os principais achados do mesmo foram que a maioria (81,1%) dos pacientes em TRS

fazem HD e que pacientes em DP apresentam menos dor do que os em HD. Para os demais domínios da QV, não houve diferença estatística entre os grupos (RAMOS et al., 2015).

No que diz respeito às taxas de mortalidade e ganho de melhor QV, o TR se mostra como a melhor alternativa ao tratamento da DRC nos estágios 4 e 5 (MARINHO, 2006). Isso consiste na introdução cirúrgica de um rim sadio no indivíduo portador de DRC, a fim de que se substitua o órgão que já não possui funcionamento normal e, geralmente é indicado aos pacientes com graves e irreversíveis prejuízos das funções renais. Seu grande limitador é a rejeição, a qual pode ser mediada por reação celular ou humoral (BRASIL, 2014a).

A era dos transplantes iniciou-se na década de 1950, através da técnica de sutura dos vasos sanguíneos, desenvolvida pelo médico francês Aléxis Carrel (1873-1944) e pelo fisiologista norte-americano Charles C. Guthrie (1880-1963). Nessa perspectiva, devemos destacar também as pesquisas realizadas pelo cirurgião austríaco Emmerich Ullmann (1861-1937), o qual identificou o problema das rejeições em transplantes e a necessidade da semelhança genética estrita entre o doador e o receptor para o sucesso do procedimento (LAMB, 2000).

O primeiro TR com doador falecido bem-sucedido ocorreu em 1962. Anteriormente, em 1954, foi realizado um TR entre gêmeos monozigóticos, o qual ficou reconhecido como o primeiro transplante do mundo com um doador vivo. O paciente transplantado teve uma sobrevida de oito anos com função renal satisfatória. Nos vinte anos subsequentes houve uma progressiva melhora nos resultados dos programas de TR, na medida em que passou a se ter melhor avaliação e pareamento dos antígenos, além da evolução da terapêutica imunossupressora (LAMB, 2000).

L. C. Pereira e outros (2003) avaliaram a QV de pacientes transplantados renais, comparados a uma população mantida em programa de HD e a pessoas normais. Foi utilizado o instrumento genérico SF-36 (*Medical Outcome Survey - Short-Form 36, Rand Corp, EUA*), autoaplicado, traduzido e validado para o português. Este instrumento avalia a QV relacionada à saúde abordando seus oito conceitos: capacidade funcional, aspectos físicos, dor física, estado geral de saúde, vitalidade, limitações sociais, limitações emocionais e aspectos mentais.

Os pacientes transplantados renais apresentaram escores do SF-36 superiores aos de urêmicos em hemodiálise e mais próximos aos de indivíduos

sadios, demonstrando que o transplante renal alcançou seu objetivo de melhorar a reabilitação física, mental e social dos pacientes (PEREIRA, L. C. et al., 2003).

Mendonça e outros (2014) realizaram um estudo descritivo, com desenho longitudinal, no período de maio de 2010 a maio de 2013. O objetivo deste estudo foi identificar as mudanças na QV após a efetivação do TR. A população do estudo era formada por pacientes que recebiam tratamento ambulatorial em um centro de referência para TR no Nordeste do Brasil. Os dados foram coletados em duas fases para avaliar a percepção dos receptores de rim antes e após o transplante. Os resultados mostraram uma melhora significativa na QV geral, em todos os domínios avaliados, mostrando o impacto positivo do TR na percepção dos pacientes. A melhora foi mais significativa nos domínios de QV geral, saúde física e relações sociais.

Silva e outros (2016) compararam os custos médicos diretos do TR, da HD e da DP, sob a perspectiva do SUS. A pesquisa indica que, no período dos quatro anos coberto por este estudo, o TR de doador falecido gera uma economia, por paciente, de R\$37 mil e R\$74 mil em relação à HD e à DP, respectivamente. Quanto ao TR de doador vivo, as economias são ainda maiores, cerca de R\$46 mil e R\$82 mil em relação à HD e à DP, respectivamente. Os resultados sinalizam que o TR pode gerar para o SUS uma economia financeira em relação às diálises. Ademais, aliado a análises de sobrevida e QV, pode-se caracterizar o TR como a melhor alternativa do ponto de vista financeiro e clínico.

Segundo Sancho e Dain (2008), em um artigo de revisão da literatura para modelagem adequada no que tange um estudo de custo-efetividade em relação às TRS, desde o primeiro estudo internacional realizado avaliando tal temática, em 1968, o resultado é sempre favorável à realização do TR quando comparado às demais TRS.

Sesso e outros (1990) realizaram uma análise de custo-efetividade entre as seguintes TRS: DPAC, HD hospitalar, TR com doador falecido e TR com doador vivo. A sobrevida foi utilizada como a medida de resultados para a efetividade. O custo por ano de sobrevida foi de US\$ 12.134,00 para o DPAC, de US\$ 10.065,00 para a HD hospitalar, de US\$ 6.978,00 para o TR (doador falecido) e de US\$ 3.022,00 (doador vivo).

2.3 O TRANSPLANTE RENAL NO BRASIL

No Brasil, os transplantes renais começaram por volta de 1964 e, em 1968, transplantes de coração, fígado, intestino e pâncreas foram realizados. Como em outros locais do mundo, os resultados desanimadores levaram à suspensão dos programas de transplantes no início dos anos 70, incluindo todos os órgãos, exceto rins. A descoberta da Ciclosporina (CSA) na década de 70 e sua aplicação clínica inicial como medicamento imunossupressor no início dos anos 80 levaram a melhores resultados no TR (GARCIA; PESTANA; IANHEZ, 2006).

Com relação à regulamentação brasileira, o processo de transplante pode ser dividido em três fases (PÊGO-FERNANDES; GARCIA, 2010). A primeira delas, referente à demanda e alocação de órgãos sob responsabilidade dos Centros de Transplantes e sem controle do MS, estendeu-se de 1964 a 1987 (GARCIA; PESTANA; IANHEZ, 2006).

A segunda fase começou em 1987, com a publicação, pelo MS, do Sistema Integrado para o Tratamento do Paciente Renal Crônico e do Transplante Renal (SIRC-TRANS), elaborado para estabelecer padrões para reconhecimento e funcionamento de centros de TR e para determinar os pagamentos pelo sistema público de saúde (PÊGO-FERNANDES; GARCIA, 2010). No mesmo ano, em alguns estados, as agências governamentais e fundações assumiram a responsabilidade da procura e/ou alocação de órgãos. As primeiras organizações foram o Programa de Imunogenética e Transplante de Órgãos (PITO) no Rio de Janeiro, o sistema do São Paulo Interior Transplant (SPIT) e o Serviço de Coordenação de Transplantes do Rio Grande do Sul (PÊGO-FERNANDES; GARCIA, 2010).

A Constituição de 1988 proibiu a venda de órgãos, o que foi regulado pela lei de transplantes em 1992 (BRASIL, 1992). No mesmo ano, o MS criou o Sistema Integrado para Procedimentos de Alta Complexidade (SIPAC) para TR, hepático, cardíaco, pulmonar e de medula óssea. Isso estabeleceu mecanismos de controle de qualidade para centros de transplantes, acreditação de serviços de transplante regulamentados e determinou os valores a serem pagos para esses procedimentos (PÊGO-FERNANDES; GARCIA, 2010).

A terceira fase começou em 1997 com a nova legislação sobre transplantes e com a criação do SNT (PÊGO-FERNANDES; GARCIA, 2010). Desde a sua criação, a organização e a legislação brasileira de transplante têm sido aprimoradas e regulamentadas, estabelecendo atualmente uma rede descentralizada de colaboradores dividida em três níveis hierárquicos totalmente integrados: o nível

nacional, no MS, em Brasília; o nível regional, em cada Secretaria Estadual de Saúde; e o nível intra-hospitalar (PESTANA et al., 2011).

A captação do enxerto para a realização do transplante ocorre por meio de um sistema regionalizado com uma única lista nacional de espera e possui centrais estaduais de distribuição de órgãos em todo o país. Esse sistema é gerenciado pelo Centro Nacional de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos, que foi criado em 1999 e, por sua vez, é controlado pelo SNT (GUERRA JÚNIOR, 2010).

Em 2000, com base no modelo espanhol e por solicitação da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), um Hospital Coordenador de Transplantes foi implantado. Posteriormente, esta instituição ficou conhecida como Comitê Intra-Hospitalar para Doação de Órgãos e Tecidos para Transplante e passou a ser utilizada na maioria dos estados (PÊGO-FERNANDES; GARCIA, 2010). Entre 2000 e 2004, dezenas de cursos de treinamento foram realizados nos hospitais coordenadores de transplantes em 18 estados (GARCIA; PESTANA; IANHEZ, 2006).

Em 2004, é implementada a Portaria nº 1.168/2004 que institui a Política Nacional de Atenção ao Portador de Doença Renal Crônica nos Serviços de Nefrologia. A mesma determina a garantia da universalidade, equidade, integralidade, controle social e acesso às diferentes modalidades de TRS: DP, HD e TR (BRASIL, 2004).

Atualmente, o sistema público de saúde brasileiro é caracterizado pela cobertura universal gratuita que inclui o atendimento médico completo, ambulatorial e hospitalar, e o fornecimento de vários medicamentos, incluindo aqueles listados no Programa de medicamentos excepcionais, inserido no atendimento ambulatorial de alta complexidade para tratamento de enfermidades raras ou de baixa prevalência. Nesse programa, estão duas áreas terapêuticas reconhecidas internacionalmente, o transplante de órgãos e o tratamento de pacientes portadores do vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) (PESTANA et al., 2011).

O Programa Nacional de Transplantes de Órgãos do Brasil é provavelmente o maior programa público de transplantes do mundo e somos o segundo país em número absoluto de TR, atrás somente dos EUA (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS, 2016). O programa destaca-se como um sistema avançado e organizado, com uma logística de alocação de órgãos justa e sem privilégios sociais ou culturais. O mesmo deve ser preservado como uma

conquista da sociedade na atuação médica de alta complexidade (PESTANA et al., 2011).

O MS disponibiliza perto de um bilhão de reais anualmente nesse programa, destinado às despesas relacionadas à organização de procura de órgãos, despesas hospitalares com a realização dos procedimentos cirúrgicos e readmissões hospitalares para tratamento de suas complicações, atendimento ambulatorial e fornecimento de medicamentos imunossupressores. Mais de 95% dos transplantes são realizados dentro do SUS, sendo que o acompanhamento de todos estes pacientes, em geral, é vinculado às equipes de transplantes (PESTANA et al., 2011).

De acordo com a ABTO, em dezembro de 2016, havia 34.542 pacientes cadastrados na lista de espera para transplante de órgãos sólidos, sendo desses 21.264 (104 pmp), cerca de 61,5%, à espera de um rim. É importante salientar que o grande e crescente número de pacientes em lista de espera para o TR decorre da progressiva melhora na qualidade e na expectativa de vida proporcionada pela diálise. Os transplantes de coração, fígado e pulmão estão indicados para pacientes cuja expectativa de vida relacionada ao órgão insuficiente seja menor do que 30 meses, o que mantém a lista pequena quando comparado ao TR, em que os candidatos podem ser mantidos por décadas em diálise (MENDONÇA et al., 2014; PESTANA et al., 2011).

A partir de dados epidemiológicos internacionais, estima-se que há no Brasil um grande contingente de pacientes sensibilizados com anticorpos anti-HLA. Cerca de 30% dos que aguardam na fila de transplantes são sensibilizados. Do ponto de vista prático, esses pacientes permanecem mais tempo em diálise em virtude das dificuldades de se encontrar um órgão compatível (BRASIL, 2014a).

É importante destacar o crescimento de cirurgias de TR nos últimos dez anos no país. Segundo a ABTO, em 2006, foram realizados 3299 (19,4 ppm) transplantes, sendo a maioria de doador vivo, cerca de 1776 (10,4 ppm), e 1523 (8,9 ppm) com doador falecido. Enquanto em 2016, foram realizados 5492 (26,9 ppm) TR, no entanto, com a inversão do tipo de doador que passa a ser falecido em sua maioria, representando cerca de 4292 (21 ppm), e somente 1200 (5,9 ppm) transplantes com doador vivo (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS, 2012).

Analisando a distribuição dos transplantes realizados em 2016 por cada região brasileira, observaram-se grandes disparidades geográficas. Isso porque que a maioria foi realizada nas regiões Sul, com 199 (6,8 ppm) TR com doadores vivos e

1137 (38,9 ppm) TR com doadores falecidos, e a região Sudeste, com cerca de 856 (10 ppm) TR com doadores vivos e 2191 (25,6 ppm) TR com doadores falecidos (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS, 2016). Essas regiões concentram 57% da população brasileira, 73% do Produto Interno Bruto (PIB) e, a maioria dos profissionais afiliados à ABTO (PESTANA et al., 2011). Em contrapartida, a região Norte realizou apenas 25 (1,4 ppm) TR com doadores vivos e 72 (4,1 ppm) com doadores falecidos (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS, 2016).

2.4 OS IMUNOSSUPRESSORES

Os avanços tecnológicos no que diz respeito à terapia de imunossupressão têm contribuído significativamente para que o TR seja reconhecido como a TRS de preferência para portadores de DRC (GUERRA JÚNIOR et al., 2015). O principal objetivo dos imunossupressores é aumentar a sobrevida do enxerto e do paciente, estabelecer o estado de imunossupressão, referindo-se ao tratamento utilizado no momento do transplante, manter o estado de imunossupressão, prevenir o desenvolvimento e tratar os episódios de rejeição aguda (RA) e crônica (RC) (GENTIL et al., 2004).

O esquema imunossupressor pode ser instituído na terapia de manutenção para prevenir as rejeições e/ou na terapia de indução, a qual se tem o estabelecimento do “Estado de Imunossupressão” que se efetiva com os imunossupressores clássicos, além da utilização de globulina antitimocítica (ATG) ou do anticorpo monoclonal anti-CD3 (BRASIL, 2014a).

A expressão terapia de indução refere-se ao tratamento imunossupressor utilizado no período transoperatório e que pode se estender por sete a dez dias em âmbito hospitalar. Já a terapia de manutenção refere-se ao esquema imunossupressor utilizado posteriormente a este período. Mas vale salientar que a identificação e o controle dos fatores de risco da DRC e do seu diagnóstico em estágio inicial, bem como o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária à Saúde um caráter essencial para um melhor

resultado terapêutico e prognóstico dos casos, inclusive quanto aos transplantados (BRASIL, 2014a).

A perda funcional pode ser secundária a outras causas, como nefrotoxicidade por CNI, anormalidades urológicas ou vasculares e uso de diuréticos (BRASIL, 2014a). A RA no TR é caracterizada pela deterioração aguda na função do enxerto associada às alterações histopatológicas, definidas de acordo com a Classificação Internacional de Banff (SOLEZ et al., 2008). Apresenta sinais clínicos, como: entumecimento do enxerto, dor, febre, hipertensão, edema e/ou sinais laboratoriais, tais como: dosagem de creatinina sérica, TFG. A mesma pode ser desenvolvida por mecanismos celulares, humorais ou ambos. É mais frequente durante as semanas iniciais pós-transplante, mas pode acontecer em qualquer período se a imunossupressão se tornar inadequada ou insuficiente (ABBUD FILHO; RAMALHO, 1997).

A RC é responsável por cerca de 20% a 70% das perdas de enxerto (ABENSUR, 2004). Não há uma causa definida para ela, e admite-se que fatores imunológicos e não imunológicos sejam os responsáveis pela disfunção crônica do enxerto. Clinicamente, se diagnosticam por declínio funcional lento e progressivo, com proteinúria variável, às vezes em nível nefrótico, e piora da HA (MONACO et al., 1999; YAKUPOGLU et al., 2004). A prevenção de rejeição aguda representa um fator decisivo no aparecimento tardio da nefropatia crônica (MONACO et al., 1999).

De acordo com o PCDT de 2002, o tratamento para manutenção pós-transplante renal deve combinar três classes terapêuticas: um corticosteroide, geralmente a prednisona (PRED); um inibidor de CNI representado pela ciclosporina (CSA) ou pelo tacrolimo (TAC); e um agente antiproliferativo podendo ser a azatioprina (AZA), o micofenolato mofetil (MMF) ou o micofenolato de sódio (MFS). Alternativamente, os protocolos permitem a substituição de uma dessas duas últimas classes pelos sirolimo (SRL) ou everolimo (EVE), que são inibidores da via de sinalização mTOR (mTOR-I) (BRASIL, 2002).

A imunossupressão clínica começou no início dos anos 50 com o uso de glicocorticoides combinados com a AZA e/ou globulinas antilinfócitos, conhecida como imunossupressão clássica (ABBUD FILHO; RAMALHO, 1997). No final dos anos 70, o percentual de sucesso dos TR era cerca de 50% no primeiro ano após o transplante. Com o surgimento de novos medicamentos e novos protocolos o aumento da

sobrevida dos pacientes no final dos anos 90 era cerca de 90% nos três primeiros anos após o TR (MONACO et al., 1999).

No início dos anos 80, a CSA foi introduzida no mercado e representou um ganho significativo para o TR, melhorando a sobrevivência do enxerto de um ano após o transplante de 60% para mais de 80%. A CSA, que é extraída do fungo citoplásmico de *Tolypocladium inflatum*, inativa a calcineurina e previne a transcrição genética da interleucina (IL)-2. Esta está associada a expressivos efeitos colaterais, tais como nefrotoxicidade, hiperlipidemia, hipertensão, hiperplasia gengival, DM e tremores (BRASIL, 2002).

O TAC, um macrólido policíclico, surgiu no início de 1990 como uma alternativa terapêutica à CSA, devido à sua maior afinidade para à calcineurina (MARTIN GARCIA et al., 2003). Atualmente, 63% dos novos receptores de TR nos EUA recebem TAC para imunossupressão primária, em comparação com 22% na Austrália (WEBSTER et al., 2005). Entretanto, apesar de ser apontado como mais potente, possui nefrotoxicidade equivalente a CSA e tem apresentado maior incidência de diabetes (GUERRA JÚNIOR et al., 2015).

O TAC age como a CSA, porém tem sido mais utilizado em razão da evidência de melhores resultados, como demonstrado em estudo multicêntrico japonês com mais de 1.000 receptores de rim de doador vivo, falecido, ABO compatível e incompatível. Comparado com a CSA, o TAC foi capaz de reduzir as taxas de RA em cerca de 32,2% em pacientes que receberam enxerto de doadores vivos (SONODA et al., 2003). Em uma meta-análise que incluiu 123 publicações com 4.102 pacientes, verificou-se que a perda de enxerto em pacientes em uso de TAC foi menor do que a dos que recebiam CSA no sexto mês pós-transplante, resultado que continuou sendo observado no terceiro ano de seguimento (MAYER et al., 1997). Além disso, a incidência de RA e rejeições resistentes a corticosteroides foi menor nos pacientes que recebiam TAC (MAYER et al., 1997; WEBSTER et al., 2005).

Entretanto, Guerra Júnior e outros (2015) realizaram uma análise de custo-efetividade com 2.022 pacientes tratados com CSA ou TAC, com base em dados do SUS, no período de 2000 a 2004. Após o pareamento dos indivíduos, o estudo não mostrou melhor sobrevida dos pacientes com regimes que usam TAC. Além disso, regimes contendo CSA foram mais custo-efetivos.

A inibição da calcineurina tem sido o objetivo mais importante do tratamento do transplante. Entretanto, apesar de sua comprovada eficácia no resultado inicial,

mesmo quando utilizada com rigoroso controle, a CSA e o TAC apresentam nefrotoxicidade crônica como um importante evento adverso (SALOMÃO, 2000).

Nas últimas décadas, a introdução de fármacos imunossupressores com novos mecanismos de ação tem aumentado substancialmente as novas estratégias para os protocolos de imunossupressão nos TR, procurando ao máximo evitar as RA e os efeitos colaterais. Desde 1999, os mTOR-I, SRL e EVE, estão entre os mais novos agentes, possuindo propriedades imunossupressoras potentes e mais específicas (WEBSTER et al., 2006).

O SRL é um antibiótico macrolídeo produzido pelo fungo *Streptomyces hygroscopicus*. O EVE é um derivado do SRL (DUMONT et al., 1990; SAUNDERS; METCALFE; NICHOLSON, 2001). Ambos se ligam à mesma proteína (FKBP12 – FK *binding protein*), como o TAC, mas em vez de inibir a calcineurina, inibe uma outra proteína citoplasmática (mTOR – *mamalian target of rapamycin*). A inibição da mTOR promove a redução da síntese de proteínas, bloqueando a proliferação e diferenciação após a ativação celular (DUMONT et al., 1990; HARTFORD; RATAIN, 2007; SAUNDERS; METCALFE; NICHOLSON, 2001).

Além da eficácia comprovada na prevenção da RA em diversas associações já testadas, o uso dos mTOR-I está associado a menor incidência de infecção por Citomegalovírus (CMV) e de neoplasias após o TR (GRINYO et al., 2006). Em comparação com a AZA, a combinação de 2 ou 5 mg de SRL com doses plenas de CSA resultou em menor incidência de rejeição aguda (KAHAN et al., 1999), mas maior incidência de nefrotoxicidade e hiperlipidemia (KAHAN et al., 2003; PODDER et al., 2001). Existe sinergismo entre SRL e CSA, o que pode exacerbar a lesão renal induzida pela CSA em decorrência do aumento da sua concentração tanto no sangue, quanto no tecido renal (FELIPE et al., 2009).

O Ácido Micofenólico (MPA) é a forma ativa de um antibiótico com propriedades imunossupressoras, isolado a partir do cultivo de *Penicillium*. Há dois compostos disponíveis, MMF e MFS, que, após a absorção, são rapidamente convertidos em ácido micofenólico no fígado. Estes medicamentos podem ser usados em combinação com corticosteroide e CNI. O MPA atua inibindo seletivamente a síntese de purinas e, portanto, é um potente inibidor específico da proliferação das células T e B (MORRIS, 1992; NASHAN et al., 2009). O PCDT sugere que o MMF e o MFS sejam utilizados como alternativa à AZA, devido a sua inibição mais seletiva

da biossíntese da purina, promovendo uma atuação mais específica e potente na imunossupressão (BRASIL, 2014a).

O uso do MMF tem sido associado a uma alta incidência de eventos adversos gastrointestinais, dessa forma uma nova formulação de MPA foi desenvolvida, o MFS, o qual não possui o mofetil éster e libera MPA somente quando o ambiente alcalino do intestino delgado é atingido (GOLSHAYAN; PASCUAL; VOGT, 2009). Estudos farmacocinéticos no transplante renal demonstraram que 720 mg de MFS duas vezes ao dia é capaz de fornecer uma exposição dos pacientes ao MPA bioequivalente à dosagem de 1g de MMF duas vezes ao dia, além de apresentar um perfil de segurança comparável (ARNS et al., 2005; TEDESCO-SILVA et al., 2015).

2.5 O CITAMEGALOVÍRUS E SUA RELAÇÃO COM O TRANSPLANTE RENAL

O citomegalovírus (CMV) é um vírus humano, membro do gênero *Herpesvirus* e pertencente à família *Herpesviridae* (BRENNAN, 2001). É o maior herpes-vírus humano conhecido, com 150nm a 200 nm de diâmetro e formato icosaédrico. O mesmo consiste em um núcleo interno; o qual é uma molécula de DNA de fita dupla linear de 64 µm, um capsídeo; formado por 162 capsômeros de proteínas e um envelope que contém lipoproteínas e pelo menos 33 proteínas estruturais, algumas das quais são glicosiladas (glicoproteínas) (BRENNAN, 2001; HUMAR; SNYDMAN; AST INFECTIOUS DISEASES COMMUNITY OF PRACTICE, 2009). As glicoproteínas determinam a cepa do CMV, são usadas para a entrada celular do vírus, além de alvos do anticorpo neutralizador do vírus (HUMAR; SNYDMAN; AST INFECTIOUS DISEASES COMMUNITY OF PRACTICE, 2009).

O CMV foi isolado pela primeira vez da glândula salivar e dos rins de dois lactentes em 1956. Dois outros laboratórios isolaram o vírus aproximadamente ao mesmo tempo. Assim, o CMV foi inicialmente chamado de *vírus da glândula salivar* ou *vírus da doença de inclusão das glândulas salivares* (SMITH, 1956). Em 1960, Weller e outros Weller, Hanshaw e Scott (1960) propuseram o uso do termo *Citomegalovírus*. Klemola e Kääriäinen (1965) descreveram pela primeira vez a mononucleose do CMV, a principal apresentação de indivíduos previamente

saudáveis. Em receptor de transplante renal, o CMV foi isolado pela primeira vez em 1965 (BRENNAN, 2001).

Os principais reservatórios do vírus são os glóbulos brancos e as células CD13 positivas. O vírus entra na célula hospedeira por fusão do envelope do vírus com a membrana celular ou via fagocitose. As partículas infecciosas são detectáveis pela primeira vez por microscopia eletrônica, um a vários dias após a inoculação; entretanto, o DNA viral e as proteínas do mesmo podem ser detectados na célula infectada antes que a montagem viral esteja completa (GEIST; DAI, 2000).

A primeira infecção pelo vírus ocorre, em geral, na infância, sendo a soroprevalência de 70 a 90% na população adulta. No transplante, a infecção pode ocorrer sob a forma de primoinfecção, na qual é transmitida pelo órgão transplantado ou por reativação do vírus, após um longo período de latência (HUMAR; SNYDMAN; AST INFECTIOUS DISEASES COMMUNITY OF PRACTICE, 2009).

A reativação está relacionada com a capacidade do CMV de permanecer latente na célula hospedeira após uma infecção aguda. Um desequilíbrio entre o sistema imune e o vírus latente, causado, por exemplo, por terapia imunossupressora, pode resultar em reativação viral e consequente espectro de manifestações clínicas (GEIST; DAI, 2000).

Logo após a ativação viral, quer seja na primoinfecção ou na reativação, a infecção pelo CMV pode ser classificada de duas formas, de acordo com sua apresentação clínica: infecção ou doença. Na infecção, há evidências de replicação viral na ausência de sintomas. Essa apresentação é diferente da latência, porque, nesta, não há evidência de replicação viral ativa. A doença pelo CMV, por outro lado, é caracterizada pela síndrome clínica, na qual há sintomas como febre, astenia, mialgia, leucopenia, trombocitopenia ou alterações das enzimas hepáticas, ou pela doença invasiva, na qual há evidências de inclusão viral em células de órgãos ou tecidos, como no trato gastrointestinal, fígado, no próprio enxerto renal, pulmão, medula óssea e retina. Esta última ocorre em 20 a 60% de todos os receptores de transplante (BRENNAN, 2001).

A infecção pelo CMV pode provocar uma resposta imunoestimulatória geral, com concomitante estimulação antigênica. Dessa forma, o CMV sempre foi considerado um potencial fator de risco para rejeição aguda de enxertos (REQUIÃO-MOURA; MATOS; PACHECO-SILVA, 2015). Sagedal e outros (2002) avaliaram cerca

de 477 pacientes transplantados de rim e concluíram que a infecção e a doença pelo CMV aumentaram o risco de rejeição aguda em 1,6 e 2,5 vezes, respectivamente.

É importante destacar que em todos os candidatos a TR, bem como em todos os doadores, deve-se estabelecer o status sorológico, por meio da identificação de anticorpos da classe IgG. O status sorológico consiste em um marcador de prognóstico a longo prazo, independente do desenvolvimento de doença. Quando D + /R- (D = doador e R = receptor) são comparados com D-/R-, há um aumento de 28% no risco de perda do enxerto, 36% no risco de morrer por todas as causas e em oito vezes o risco de morrer por infecção viral (REQUIÃO-MOURA; MATOS; PACHECO-SILVA, 2015).

Os fatores de risco relacionados à doença por CMV após TR são principalmente o status sorológico para CMV do doador e do receptor e os imunossuppressores administrados pós-TR, o qual podem modular significativamente tal risco. Ademais, destaca-se que a incidência do vírus é maior em transplantados que recebem imunossupressão mais intensa, especialmente nos primeiros três meses após o transplante, quando os pacientes recebem agentes imunossuppressores intensivos para prevenir a rejeição do enxerto (REQUIÃO-MOURA; MATOS; PACHECO-SILVA, 2015).

Sagedal e outros (2002) avaliaram 500 receptores de TR durante os cem primeiros dias após o mesmo e detectaram a antigenemia por CMV em mais de 60% dos pacientes. Aproximadamente 80% de todos os receptores de TR apresentaram alguma complicação infecciosa durante o primeiro ano de acompanhamento.

Um estudo de coorte, retrospectivo, analisou a incidência de infecções em 1.676 receptores de TR durante o primeiro ano de acompanhamento, no Hospital do Rim e Hipertensão e no Hospital São Paulo. Foram observados eventos infecciosos em 821(49%) pacientes e um total de 1.882 episódios. As infecções por CMV estiveram entre as mais prevalentes, com um total 225 (12%) eventos, atrás somente das infecções do trato urinário, 588 (31,3%) casos (SOUSA et al., 2010).

Santos e outros (2017) realizaram um estudo retrospectivo observacional, no qual objetivou-se definir a incidência de doença por CMV em pacientes pós transplantados renais reinternados na unidade de terapia intensiva do Hospital do rim, em São Paulo, SP, no período de setembro de 2011 a agosto de 2013. Dentre os 99 pacientes reinternados incluídos no estudo, 39 (39,4%) pacientes foram diagnosticados com doença desencadeada por CMV. Além disso, merece destaque

que o tempo de transplante foi menor naqueles com doença por CMV em relação àqueles sem este diagnóstico, 6,5 meses e 31,2 meses, respectivamente.

A ampla incidência de infecção e doença relatadas por CMV provavelmente reflete as estratégias imunossupressoras de diferentes programas, a capacidade de monitorar o CMV, de realizar os testes diagnósticos mais apropriados e de reconhecer as apresentações mais sutis do vírus. Mesmo com estratégias profiláticas, preventivas e de tratamento eficazes para o CMV, o mesmo continua a ser o agente viral mais preocupante em receptores de transplantes (REQUIÃO-MOURA; MATOS; PACHECO-SILVA, 2015).

2.6 A ECONOMIA EM SAÚDE E SEUS CONCEITOS INTRODUTÓRIOS

Nos últimos anos, no Brasil, a Constituição de 1988 conquistou, verdadeiramente, força normativa e efetividade (BARROSO, 2009). O direito à saúde é positivado no ordenamento jurídico como um direito social e é garantido a todos os cidadãos mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para a sua promoção, proteção e recuperação (BRASIL, 2017).

A Assistência Farmacêutica (AF) é parte integrante do direito à saúde e provê o acesso gratuito aos medicamentos por meio de diferentes programas (BRANDÃO et al., 2011). No SUS, o direito à AF, inclusive terapêutica, foi previsto, mas não regulamentado e, somente em 1998, foi publicado o documento da Política Nacional de Medicamentos (PNM) (VIEIRA; ZUCCHI, 2007). Foram colocados como propósitos dessa política a garantia da segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, a promoção do uso racional, e o acesso da população àqueles considerados essenciais (BRASIL, 1998).

A PNM fomentou a criação de programas voltados à garantia do acesso aos medicamentos à população. Ampliou-se a oferta de medicamentos essenciais integrantes do Programa de Medicamentos de Alto Custo (PMAC), do MS (VIEIRA, 2009). Os usuários destes medicamentos são pacientes transplantados, portadores de DRC, osteoporose, hepatites, doenças genéticas, dentre outras (BRASIL, 2002). Os gastos com medicamentos nesse programa têm apresentado crescimento

contínuo. Em 2003, foram gastos aproximadamente R\$1,05 bilhão e em 2005 estes recursos já somavam R\$1,92 bilhão (VIEIRA, 2009).

O financiamento da terapia imunossupressora no SUS é realizado com recursos federais e estaduais, sendo os medicamentos TAC, MMF, MFS, SRL e EVE adquiridos de forma centralizada pelo MS, com recursos da União, e os medicamentos CSA, AZA e PRED com aquisição e financiamento pelo tesouro estadual (BRASIL, 2002).

Se de um lado o acesso a medicamentos é fundamental na garantia do direito constitucional à saúde, por outro, tornou-se motivo de preocupação pela evolução dos gastos (VIEIRA, 2009). À medida que a responsabilidade e demanda pelo sistema de saúde público têm aumentado e os recursos se tornado cada vez mais escassos, os sistemas de saúde, assim como a prática da Medicina, têm sido forçados a reexaminar os benefícios e custos de suas ações para assegurar que haja uma implementação efetiva das intervenções e alocação eficiente de recursos. As análises econômicas são ferramentas básicas para atender a esse objetivo (BRASIL, 2008).

As avaliações econômicas têm se tornado progressivamente parte dos processos que compõem as decisões de incorporação e financiamento de novas tecnologias dos sistemas de saúde de países desenvolvidos (SOAREZ; SOARES; NOVAES, 2014). Nessa conjuntura, a Economia em Saúde (ES) tornou-se essencial para quem trabalha no planejamento, administração e gestão de serviços de saúde (ANDRADE et al., 2007).

A Austrália foi um dos primeiros países a incorporar estudos econômicos na adoção de novas práticas em saúde. Em 1993, o governo australiano, por meio do Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, determinou que a inclusão de novos medicamentos na lista de produtos distribuídos gratuitamente à população deveria ser acompanhada de uma análise econômica comparada com a alternativa terapêutica vigente (GROBLER, 1999). No Reino Unido, a agência nacional de avaliação de Tecnologias em Saúde (TS), The National Institute for Health and Clinical Excellence, criada em 1999, utiliza as avaliações econômicas nos processos de decisões de uma ampla gama de tecnologias, tais como equipamentos médicos, tecnologias diagnósticas, procedimentos cirúrgicos, além de medicamentos (SOAREZ; SOARES; NOVAES, 2014).

Segundo Andrade e outros (2007), a ES possui um desenvolvimento recente no Brasil, mesmo com a presença de estudos internacionais na área anteriores aos anos de 1950. A criação da Associação Brasileira de Economia da Saúde (ABRES), em 1989, pode ser considerada como a base da instituição da ES no país. A produção científica na área vem, desde 1993, se institucionalizando, principalmente por meio de apoio a programas de cooperação técnica internacional entre o Reino Unido e o Brasil, coordenados pelo MS.

Desde 2003, o MS tem encarregado ao Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) estudos de avaliação econômica e procurado institucionalizar a utilização da avaliação de TS nas decisões do SUS. Em 2006, foi fundada a Comissão de Incorporação de Tecnologias (CITEC), com o objetivo de organizar os estudos com metodologias pertinentes as evidências de segurança, eficácia, efetividade e custo-efetividade das tecnologias submetidas à avaliação, para incorporação ou exclusão de tecnologias pelo MS. A CITEC foi extinta em 2011 e substituída pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a qual é responsável por assessorar o MS na incorporação, alteração ou exclusão pelo SUS de novas tecnologias em saúde, como novos medicamentos, produtos e procedimentos (BRASIL, 2011).

Além disso, é importante ressaltar que nos últimos anos, várias outras iniciativas da Anvisa, de Universidades públicas e do MS foram implementadas objetivando incorporar as evidências científicas no processo de decisão coletiva. Como exemplo podemos citar a avaliação extremamente criteriosa no que diz respeito à eficácia e efetividade dos medicamentos da lista do PMAC no SUS (BRASIL, 2008).

No cenário das avaliações econômicas das TS, a avaliação de medicamentos é considerada um dos eixos centrais da ES, por constituir-se uma categoria em que melhor se conhecem os custos e seus resultados (DRUMMOND, 1992; SACRISTÁN, 1995). Medicamentos são agentes primários no contexto das modalidades terapêuticas e, por isso, considerados insumos indispensáveis às ações de saúde, sendo responsáveis pelos impactos em indicadores como morbimortalidade da população (LEFÈVRE, 1992; MEHL; SANTELL, 2000).

A relação entre medicamentos e economia é estudada pela Farmacoeconomia, a qual representa uma área da ES, que foi empregada intuitivamente durante muitos anos, emergindo como disciplina no final da década de 1980, devido ao agravamento da crise financeira do setor da saúde e dos custos com

medicamentos (SECOLI; ZANINI, 1999). A Farmacoeconomia pode ser definida como a descrição, a análise e a comparação dos custos e das consequências de terapias medicamentosas para os pacientes, os sistemas de saúde e a sociedade, com o objetivo de conciliar as necessidades terapêuticas com as possibilidades de custeio (SECOLI et al., 2005). São quatro os tipos de análises recomendados pela farmacoeconomia: análises de custo-minimização (ACM), análises de custo-benefício (ACB), análises de custo-utilidade (ACU) e análises de custo-efetividade (ACE) (SECOLI et al., 2005).

2.6.1 Tipos de avaliações econômicas

2.6.1.1 Análises de custo-minimização

O custo-minimização consiste na análise realizada quando duas ou mais intervenções apresentam o mesmo benefício, diferindo somente em relação aos custos. Dessa forma, apenas os custos são analisados, pois os desfechos são os mesmos. Esta não é uma análise muito utilizada, já que é raro encontrarmos intervenções que apresentem benefícios semelhantes comprovados cientificamente (MORAES et al., 2006).

2.6.1.2 Análises de custo-benefício

Nas ACBs os benefícios e os custos são aferidos em valores monetários (MORAES et al., 2006). Na análise são considerados os custos diretos médicos e os custos diretos não médicos, bem como os benefícios diretos; médicos e não médicos, benefícios indiretos; produtividade e benefícios intangíveis (RASCATI, 2013). A mesma avalia, sistematicamente, todos os resultados e os custos correspondentes às diferentes alternativas, de forma a determinar qual ou quais das opções maximiza a diferença ou a razão entre custos e benefícios (PEREIRA, J.; BARBOSA, 2009). Ela tem origem na teoria econômica neoclássica da escolha social, ou seja, na economia

do bem-estar, também chamada de *welfarista*, já que o enfoque é o bem-estar social, o qual pode ser mensurado em termos monetários ou como uma preferência relativa (PEREIRA, J.; BARBOSA, 2009).

Entretanto, devido à complexidade em se valorar a vida humana e determinadas condições de saúde em termos monetários, ainda é uma análise dificilmente encontrada na literatura (MORAES et al., 2006). A racionalidade dos sistemas públicos de saúde deve-se fundamentar na distribuição das necessidades de saúde das pessoas, não em função da sua capacidade de pagar (PEREIRA, J.; BARBOSA, 2009).

2.6.1.3 Análises de custo-utilidade

As ACUs apresentam uma perspectiva mais ampla da tomada de decisão sobre a alocação dos recursos em saúde, já que o objetivo é maximizar a esperança de vida e a QV relacionada com a saúde. As consequências das alternativas comparáveis são estimadas mediante o uso de utilidades ou preferência, as quais refletem numericamente a QV relacionada com a saúde. O termo utilidade representa o valor para o indivíduo ou para a sociedade de determinado nível de saúde. Estas consequências são expressas sob a forma de anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) (LOOMES; MCKENZIE, 1989).

O QALY consiste em uma unidade bidimensional do bem-estar que se fundamenta numa escala de 0 a 1, onde o paciente poderá se qualificar diante de uma ou múltiplas condições de saúde ou estados da doença. Um ano de vida com saúde perfeita representa um escore de 1.0 QALY e a morte representa 0.0 QALY. Após definidas as utilidades, elas são multiplicadas pela sobrevida concedida por cada intervenção (RASCATI, 2013).

Este tipo de análise vem adquirindo grande expressão em pesquisas atuais, pois possibilita a comparação entre diversas intervenções em diferentes doenças ou especialidades médicas, uma vez que o parâmetro que mensura o ganho de saúde pode ser medido em qualquer condição ou doença (MORTIMER; SEGAL, 2005).

2.6.1.4 Análises de custo-efetividade

Atualmente, as ACE são as análises de avaliação econômica de intervenções em saúde mais comumente realizadas. Os dados de efetividade e de impactos em unidades de saúde estão disponíveis na literatura e na prática e também são mais facilmente compreendidos pelos usuários das informações. O objetivo da ACE é avaliar o impacto de distintas alternativas de intervenção para prevenção, diagnóstico ou tratamento de determinada condição de saúde (BRASIL, 2008). Este tipo de avaliação econômica é aplicado quando os tratamentos farmacológicos analisados têm um nível de efetividade distinto, mas compartilham os mesmos objetivos farmacoterapêuticos (MOTA; FERNANDES; COELHO, 2003).

Em geral, os desfechos clínicos para os estudos de custo-efetividade derivam de estudos clínicos (preferencialmente controlados, randomizados e duplo-cegos) e estudos de coorte. Nesse contexto, a aplicação dos princípios da medicina com base em evidências contribui para a análise de custo-efetividade (GUIMARÃES et al., 2007).

Na ACE os custos (esperados ou realizados) são confrontados com seus *outcomes* (esperados ou realizados). Este tipo de análise exige a quantificação e a associação de custos e *outcomes* de intervenções, sendo os custos medidos em unidades monetárias e a efetividade em unidades clínicas. As medidas de efetividade são expressas em termos do custo por unidades clínicas de sucesso, tais como custo por anos de vida ganhos, por mortes evitadas, por dias sem dor, entre outros. Os resultados da ACE são expressos por um quociente em que o numerador é o custo; e o denominador, a efetividade (custo/efetividade) (SECOLI et al., 2005).

Na avaliação de duas intervenções é necessário calcular razões que expressam o custo adicional necessário para atingir uma unidade extra de benefício clínico, a chamada razão de custo efetividade incremental (RCEI). A mesma é utilizada para comparar tratamentos em termos de custos e desfechos e é definida como a diferença entre o custo de duas intervenções, dividida pela diferença entre as suas consequências em termos de saúde (efetividade). Enquanto a razão média considera somente uma estratégia individualmente, a razão adicional considera a diferença entre as duas estratégias sendo, assim, de maior aplicabilidade para tomada

de decisão quanto a prioridade de programas e alocação de recursos e, por isso o seu uso é recomendado nas ACE (BRASIL, 2008).

$$RCEI = \frac{[\text{custo da alternativa A}] - [\text{custo da alternativa B}]}{[\text{efetividade da alternativa A}] - [\text{efetividade da alternativa B}]} \quad (2)$$

É importante ressaltar que para obter a RCEI deve ser determinado o impacto na saúde dessas intervenções, a probabilidade de que cada estado de saúde possa ocorrer, quando é mais provável que ocorra cada situação e por quanto tempo. Essas probabilidades para cada população ou grupo de indivíduos podem ser estimadas por meio de estudos planejados, como ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, estudos de coorte ou por observações empíricas e opiniões de especialistas, resultando em informações com maior ou menor nível de evidência e confiabilidade. É necessário representar também a sequência de eventos e decisões consecutivas que ocorrem durante ou após uma intervenção. Uma descrição completa e detalhada dessa sequência é de grande importância nas ACE (BRASIL, 2008).

2.6.1.5 Limiares de custo-efetividade

O conceito de *limiar de custo-efetividade* (LCE) foi proposto originalmente em 1973 por economistas da saúde, o mesmo é representado por uma razão entre um custo monetário, geralmente expresso em moedas nacionais, por exemplo, o Real (R\$) no numerador e uma medida de ganho em saúde no denominador. Esse valor deve ser comparado ao resultado de estudos de avaliação econômica, as RCEI, para dessa forma, nortear as decisões de incorporação de tecnologias em sistemas de saúde. Se uma RCEI estiver abaixo do LCE, a intervenção deve ser incorporada (SOAREZ; NOVAES, 2017).

Há muitos anos o LCE mais citado é o publicado pela Comissão de Macroeconomia e Saúde da OMS, em 2001 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2001). Baseado no PIB per capita do país e na estimativa do valor econômico de um ano de vida saudável, o limiar sugere que intervenções que evitem um ano de vida

ajustado por incapacidade (DALY) por menos de 1 PIB per capita do país sejam consideradas muito custo-efetivas; intervenções que custem até 3 PIB per capita ainda sejam consideradas custo-efetivas; e aquelas que excedam esse valor não sejam consideradas custo-efetivas (SOAREZ; NOVAES, 2017).

As organizações produtoras e avaliadoras dos estudos econômicos em saúde no Brasil ainda não dispõem de experiência acumulada que lhes permita adotar um único valor limiar para a disposição de pagar a partir da qual a incorporação de uma determinada tecnologia passaria a ser considerada custo-efetiva.

2.6.2 Modelos matemáticos

Modelos matemáticos foram desenvolvidos para representar a complexidade do mundo real de forma mais compreensível, simplificando a análise de problemas complexos sem modificá-los nos seus atributos essenciais (THORNTON; LILFORD; JOHNSON, 1992). Estes modelos permitem dividir o problema em componentes menores sem, no entanto, perder a visão do todo; mapeando os dados mais importantes, a relação entre eles e o impacto que estes componentes menores podem ter na decisão final. Contudo, um modelo será sempre uma representação simplificada da realidade, não podendo ser reconhecido como uma “verdade” inquestionável, por ter sido produzido pelo método científico. São muitos os tipos de modelos usados para estimar o impacto de incorporação de novas TS, dentre os quais devemos destacar a Árvore de Decisão (AD), o Modelo de Markov, microssimulação, simulação de eventos discretos e modelos dinâmicos (SOAREZ; SOARES; NOVAES, 2014).

Ao avaliarmos as doenças crônicas em longo prazo são recomendados a utilização de dois métodos de modelagem: a AD ou o Modelo de Markov (BRASIL, 2014b).

O Modelo de Markov simula o caminho percorrido por um indivíduo através de um número finito de estados de saúde, empregando probabilidades de transição ao longo desses e acumulando os desfechos que surgem ao longo da evolução da doença (SANCHO; DAIN, 2008). Essa técnica é ideal para horizontes de tempo

maiores e quando as probabilidades no modelo variam ao longo do tempo (BRASIL, 2014b).

A AD é a forma mais simples dos modelos de decisão usados rotineiramente, sendo apropriadas apenas para situações com horizonte temporal bastante curto, em que não costuma haver repetição de eventos. Ela é valorizada pela sua transparência e excelente capacidade de descrever as opções alternativas. O modelo consegue representar problemas clínicos que apresentam relações diretas com desfechos de curta duração (BRASIL, 2014b; PETROU; GRAY, 2011).

O modelo consiste em uma ferramenta visual que descreve graficamente os três principais componentes de um problema de decisão: o modelo propriamente dito, as probabilidades de ocorrência dos vários eventos que estão sendo modelados e os valores dos desfechos que existem no final de cada percurso. A árvore apresenta linhas traçadas até os pontos de decisões, os chamados nós de decisão; representado por um quadrado, nós de chance; representado por um círculo, e os nós terminais, representados por um triângulo. São nesses nós que ocorrem diferentes opções e torna-se possível a sua ramificação. Em um nó de opção é possível fazer uma escolha, como entre um ou outro tratamento. Em um nó de chance, a chance entra na equação, como a probabilidade de cura, de evento adverso ou morte. Já em um nó terminal é apresentado o desfecho final de interesse para cada opção na decisão (RASCATI, 2013).

São conferidas probabilidades para cada ramo dos nós de chances e o somatório dessas probabilidades deve ser igual a 1,00. Os resultados são representados como resultados monetários e desfechos relacionados à saúde. As estimativas de probabilidades podem ser obtidas por meio de revisão de literatura, ensaio clínico, estudos de coorte ou protocolos de especialistas. Os custos totais para cada nó terminal são calculados somando-se os custos totais dos ramos desde o nó de escolha até o nó terminal. O produto dos custos multiplicado pela probabilidade é calculado e somado para cada opção (RASCATI, 2013).

2.6.3 Categorização dos custos

Os tipos de custos mais discutidos e encontrados na literatura desde a década de 1980 são divididos em quatro categorias: custos diretos médicos, custos diretos não médicos, custos indiretos e custos intangíveis (BRASIL, 2014b).

Os custos diretos se subdividem em custos no cuidado da doença e os custos não relacionados especificamente ao ambiente médico-hospitalar. Os primeiros são também chamados na literatura de custos diretos médico-hospitalares, englobando atividades dos profissionais de saúde, o uso das instalações físicas, medicamentos, exames, entre outros. Já os custos diretos não médico-hospitalares compreendem recursos referentes ao deslocamento dos pacientes e/ou cuidadores aos serviços de saúde, às necessidades nutricionais específicas, à adaptação de ambientes à condição de saúde, aos serviços de assistência social e ao serviço de cuidadores (BRASIL, 2014b; RASCATI, 2013).

Os custos indiretos se referem à utilização do tempo pelo paciente, cuja parcela dedicada ao trabalho e lazer se reduz em um estado de doença. A perda de produtividade de trabalho na literatura tem buscado incorporar não somente a ausência do trabalho como também a redução de rendimento. Os custos indiretos também são os que se referem à morbidade e à mortalidade provocadas pela doença. O que se tenta medir é o impacto que pode ter a doença sobre o aparato produtivo nacional. O método mais utilizado para o cálculo é o que está baseado na abordagem do capital humano, pelo qual, os dias de ausência no trabalho, seja por doença seja por falecimento, se transformam em unidades monetárias por meio da aplicação de remunerações médias. Esse método tem sido criticado, entre outros motivos, porque não inclui a população que não está integrada ao mercado de trabalho (BRASIL, 2014b).

Os custos intangíveis abrangem custos de dores e sofrimento, ansiedade, fadiga que ocorrem em razão de uma doença ou seu tratamento (RASCATI, 2013). Existem vários instrumentos de pesquisa que são utilizados na tentativa de mensurar esse impacto, embora muitas vezes a natureza qualitativa e a alta complexidade das questões envolvidas para cada indivíduo e situação diminuam a acurácia e comparabilidade dos resultados. Estes custos são difíceis de avaliar e dependem exclusivamente da percepção que o indivíduo tem de sua condição de saúde e

engloba aspectos físicos, emocionais e sociais. A valoração dos custos intangíveis ainda é controversa e depende do desenvolvimento de metodologia própria para este método (BRASIL, 2014b).

3 JUSTIFICATIVA

A Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora (SCMJF) é uma instituição filantrópica e compreende o maior hospital da Zona da mata mineira e presta assistência tanto em nível regional, quanto interestadual. No que diz respeito aos transplantes, há 35 anos a instituição realiza transplante de órgãos, sendo que no ano de 2017 foi um ano especial para o serviço, com 91 TR, um número recorde, com cerca de 420 pacientes provenientes de mais de 50 cidades diferentes. Os pacientes submetidos ao TR na instituição são acompanhados pela Unidade de Práticas Integradas de transplantes, a qual fornece acompanhamento clínico multidisciplinar (SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE JUIZ DE FORA, 2018).

Nos últimos anos, a SCMJF adotava para tratamento de manutenção dos TR a prescrição de TAC + MFS + PRED, o qual se configura na literatura como padrão ouro para pós-TR. A partir do ano de 2015, o Hospital passou a implementar a substituição do MFS pelo EVE, com o propósito de redução da incidência de doença ou infecção por CMV.

Diante da magnitude dos imunossupressores no tratamento de manutenção pós-TR associado à abrangência da cobertura de TR na SCMJF, torna-se de suma importância a avaliação dos dois esquemas imunossupressores adotados nos últimos anos na Instituição. Dessa forma, se adequam as ACE, as quais permitem avaliar o impacto dos distintos esquemas imunossupressores, no que diz respeito aos custos de todo o acompanhamento clínico, bem como à sobrevida e a incidência de eventos adversos.

Nessa conjuntura, determina-se o período de doze meses para avaliação dos pacientes, já que corresponde à etapa crítica do tratamento de manutenção pós-TR, onde há maior risco de eventos adversos, perda de enxerto e mortalidade (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS, [201-]). Por se tratar de um curto período de tempo de acompanhamento dos pacientes e por raramente apresentar repetição de eventos adversos se enquadram a representação esquemática dos problemas clínicos nos modelos de AD, ao invés do Modelo de Markov (BRASIL, 2014b; PETROU; GRAY, 2011).

Espera-se com a realização do presente estudo o subsídio de evidências concretas para posteriores decisões nos esquemas imunossupressores dos diversos

Centros de Transplantes renais em todo o mundo. Ademais, almeja-se o auxílio para uma gestão no SUS de forma exequível, eficiente e tendo a equidade como uma dimensão relevante a ser considerada.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o custo-efetividade da administração de TAC + MFS + PRED (Grupo 1) comparado com a associação de TAC + EVE + PRED (Grupo 2) no tratamento de manutenção no pós-transplante renal em uma Unidade de Prática Integrada do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora, MG.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar os custos dos medicamentos que formam o esquema imunossupressor e os custos diretos do acompanhamento clínico em cada estado de saúde no pós-transplante renal;
- Analisar a efetividade (sobrevida e incidência de eventos adversos) dos esquemas imunossupressores, Grupo 1 e Grupo 2, utilizados pela SCMJF.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora, MG e foi aprovada pelo mesmo, apresentando Parecer Consubstanciado nº. 2.011.836, de 11 de abril de 2017 (Anexo A).

Trata-se de um estudo observacional do tipo coorte não concorrente, com coleta de dados retrospectiva, envolvendo uma população fixa de adultos (idade igual ou acima de 18 anos), de ambos os sexos, que tenham realizado TR, com enxerto de doadores vivos ou doadores falecidos, com baixo risco imunológico e que foram acompanhados pela Unidade de Práticas Integrativas de Transplantes no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora, MG, no período de Janeiro de 2013 a Fevereiro de 2017.

O critério de exclusão foi não apresentar no prontuário os dados necessários para a pesquisa, como os estados de saúde e os medicamentos utilizados no tratamento de manutenção do pós-transplante renal. A coleta de dados foi realizada através da análise de prontuários eletrônicos do referido hospital, bem como de prontuários manuais da Clínica de Centro de Tratamento de Doenças Renais. Houve a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por se tratar de uma pesquisa com análise de prontuários.

Foi incluído no estudo um total de 184 pacientes que utilizaram TAC + MFS + PRED (Grupo 1) ou TAC + EVE + PRED (Grupo 2) no tratamento de manutenção do TR, e foram avaliados durante 12 meses. Os mesmos foram pareados segundo os seguintes critérios: sexo, idade, tipo de doador de rim (vivo ou falecido) e doença de base, a qual ocasionou a DRC.

Neste período as doses dos medicamentos imunossupressores são muito variáveis e levam em conta principalmente o tipo de doador e sua compatibilidade imunológica com o receptor, o tempo pós-TR, os eventos imunológicos que tenham porventura ocorrido e os efeitos adversos das drogas em uso, bem como as potenciais interações medicamentosas com outros fármacos que venham a ser necessários (BRASIL, 2014b).

O custo anual do tratamento de manutenção foi composto pelo custo dos medicamentos contidos no regime imunossupressor mais o custo direto do

acompanhamento clínico no tratamento de manutenção do TR, o qual inclui os exames, consultas periódicas, consultas referentes à Urgência e Emergência e às reinternações, quando necessárias.

O preço unitário de cada medicamento foi calculado através da multiplicação do custo unitário do mesmo (média aritmética simples dos preços anuais dos medicamentos obtidos na Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED) pelo número de dias em que o paciente utilizou o mesmo. As prescrições foram revisadas no site Magnus, criado para agrupar todos os dados dos pacientes pós-transplantados renais da SCMJF e monitorar os mesmos. Os valores de cada exame, consultas periódicas, consultas referentes à Urgência e Emergência e as reinternações foram obtidos através dos Programas MV SOUL e MV PEP, pertencentes ao SCMJF. Os custos e os dados clínicos de cada paciente foram processados na planilha do Excel e no software SPSS v. 21.0.

Para a análise de custo-efetividade dos esquemas imunossupressores foi utilizado o modelo estático, do tipo Árvore de decisão. O modelo foi desenvolvido no *software TreeAge Suite 2011* e acompanhou uma coorte de pós-transplantados renais, estimando os desfechos em saúde e os custos associados ao uso dos dois regimes imunossupressores preconizados no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora, para o tratamento de manutenção do TR.

No que diz respeito às estruturas das ADs, o nó de decisão, representado por um quadrado e indicou a decisão fundamental que estava sendo considerada, no caso uma das duas associações imunossupressoras, TAC + MFS + PRED ou TAC + EVE + PRED. O nó de chance, representado por um círculo, que descreve os vários eventos subsequentes. Cada desfecho possível foi associado à sua probabilidade de ocorrência, e elas representaram a proporção de pacientes de uma coorte que vivenciaram o evento previsto. O nó terminal, representado por um triângulo, indicou o valor de um determinado desfecho em saúde (SOAREZ; SOARES; NOVAES, 2014).

Todos os indivíduos iniciaram no estágio de *Transplantado sadio inicial*, definido como aquele paciente que até os dez primeiros dias pós-transplante renal, a chamada terapia de indução ou inicial, não apresentou perda do enxerto ou morte (BRASIL, 2014a). Os estágios de saúde considerados no modelo foram: transplantado sadio (paciente que não teve nenhum evento adverso de rejeição, incidência de CMV, perda do enxerto e morte durante o período analisado), rejeição aguda (paciente que teve pelo menos um episódio da mesma; podendo evoluir para condição sadia, perda

do enxerto e morte), CMV (paciente que teve pelo menos um episódio de infecção ou doença decorrente do vírus; podendo evoluir para condição sadia, perda do enxerto e morte), perda do enxerto (evoluindo para retorno à Hemodiálise ou morte) e por fim óbito decorrente de eventos não relacionados à rejeição aguda, CMV e perda do enxerto. As Árvores de decisão tiveram um total de 10 ramos, correspondendo a cada desfecho citado.

Foram construídas duas ADs, a Árvore 1, relacionada à sobrevida dos pacientes em cada desfecho clínico analisado, a qual considerou como medida de efetividade a sobrevivência ao término de um ano, equivalendo a 1 os desfechos positivos, e 0 os desfechos não associados com a sobrevivência dos transplantados. Já a Árvore 2, relacionada a ocorrência de eventos adversos (rejeição, CMV, Perda do enxerto) pós-TR, adotou como medida de efetividade correspondente a 1 cada ramo que não houve nenhuma incidência desses eventos e 0 os ramos que tiveram. O modelo foi capaz de estimar os benefícios clínicos em termos de sobrevida e incidência de eventos adversos (rejeição, CMV, perda do enxerto e morte), bem como os custos associados ao tratamento medicamentoso, na perspectiva do SUS.

A comparação entre as duas alternativas de tratamento foi medida pela RCEI, definida como a razão entre o custo adicional do tratamento e a efetividade clínica adicional comparada à alternativa de menor razão custo-efetividade. Essa razão corresponde à divisão do custo pelo efeito observado. A RCEI permitiu avaliar a relação de dominância entre as diferentes alternativas avaliadas e por isso torna-se um dos itens de maior importância a ser considerado no processo de tomada de decisão.

Neste estudo, adotou-se o LCE recomendado pelo OMS, equivalente a três vezes o PIB *per capita* do ano de 2017, ou seja, R\$94.761,00 (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2018; SOAREZ; NOVAES, 2017).

Os dados foram representados por frequência relativa e absoluta, média e desvio padrão. Para comparações entre os grupos 1 e 2 foram utilizados os teste Qui-quadrado (variáveis qualitativas) e Teste-t de Student (variáveis quantitativas). O nível de significância adotado foi de 0,05. Os cálculos foram realizados com o programa estatístico SPSS versão 21.0.

6 RESULTADOS

Segundo os critérios definidos para pareamento da coorte (sexo, idade, tipo de doador de rim; vivo ou falecido e doença de base que ocasionou a DRC), somente o tipo de enxerto, advindo de doador vivo ou falecido, que apresentou diferença estatística significativa (Tabela 1).

Tabela 1 – Pareamento das variáveis sexo, idade, tipo de doador de rim; vivo ou falecido e doença de base que ocasionou a DRC, Juiz de Fora, 2018

Variáveis	Grupo 1 n (%)	Grupo 2 n (%)	p
<i>Sexo</i>			0,560
Masculino	68 (73,1)	63 (69,2)	
Feminino	25 (26,9)	28 (30,8)	
<i>Tipo de doador</i>			0,015
Vivo	24 (25,8)	39 (42,9)	
Falecido	69 (74,2)	52 (57,1)	
<i>Causa doença de base</i>			0,280
Causa desconhecida	27 (29,0)	35 (38,5)	
Hipertensão arterial sistêmica	30 (32,3)	16 (17,6)	
Diabetes mellitus	14 (15,1)	13 (14,3)	
Doença renal policística	4(4,3)	8 (8,8)	
Glomerulopatia	11 (11,8)	9 (9,9)	
Uropatia	1 (1,1)	2 (2,2)	
Outras causas	6 (6,5)	8 (8,8)	
<i>Idade (anos)</i>			0,205
18 – 30	11 (11,82)	13 (14,28)	
31 – 40	15 (16,12)	17 (18,68)	
41 – 50	23 (24,73)	25 (27,47)	
51 – 60	28 (30,1)	23 (25,27)	
61 – 70	14 (15,05)	2 (2,15)	
71 – 80	13 (14,28)	0 (0,00)	

Fonte: A autora, 2018

A hegemonia do everolimo em relação ao micofenolato de sódio foi observada na grande maioria dos eventos adversos analisados. No entanto, no que se refere aos custos médios associados aos dois regimes imunossupressores analisados, houve uma diferença estatística significativa, em cerca de R\$25.759,41

com EVE *versus* R\$16.297,02 com MFS, $p < 0,001$. O incremento de custo do Grupo 2 para o Grupo 1 foi de R\$9454,68. Os custos totais e médios por paciente dos imunossupressores, das consultas, exames, reinternações e os atendimentos decorrentes de urgências e emergências se encontram no Apêndice A.

Houve uma diferença considerável de pacientes “sadios” que utilizaram o EVE no tratamento de manutenção e que não apresentaram nenhum evento relacionado à rejeição, CMV e perda do enxerto comparado ao MFS (83,51% *versus* 65,59%, $p = 0,005$). As médias de custo individual nesses ramos das Árvores de decisões foram de R\$27.154,61 *versus* R\$15.651,00, EVE *versus* MFS, respectivamente.

No que diz respeito aos desfechos correspondentes à rejeição do enxerto, (4,39% com EVE *versus* 6,45% com MFS) tiveram um episódio pelo menos relacionado à rejeição do enxerto e não tiveram sequelas decorrentes da mesma. As médias de custo para cada paciente foram de R\$20.086,96 *versus* R\$14.801,25, EVE *versus* MFS, respectivamente. Nenhum paciente na amostra que teve um episódio pelo menos de rejeição, perdeu o enxerto ou evoluiu a óbito decorrente desse evento adverso.

A supremacia do everolimo em relação ao micofenolato de sódio se fez presente principalmente nos eventos relacionados à incidência de pacientes que apresentaram infecção ou doença decorrente por CMV, (4,4% com EVE *versus* 20,4% com MFS, $p = 0,001$). Além disso, cerca de 3,29% com EVE *versus* 12,9% com MFS apresentaram um episódio de infecção ou doença por CMV e não tiveram sequelas dele. As médias de custo nesse grupo foram R\$22.665,17 *versus* R\$20.442,01, EVE *versus* MFS, respectivamente. Dos pacientes tratados com EVE, nenhum apresentou perda do enxerto decorrente de infecção ou doença por CMV. Cerca de 2,15% dos pacientes tratados com MFS tiveram perda do enxerto decorrente de infecção ou doença por CMV e o custo médio desses pacientes foi de R\$20.442,01. O grupo referente à morte decorrente de eventos relacionados ao CMV, foi cerca de 1,09% com EVE *versus* 5,38% com MFS. As médias de custo individuais nesse grupo foram R\$13.228,48 *versus* R\$18.697,51, EVE *versus* MFS, respectivamente.

A perda do enxerto resultando em retorno à Hemodiálise por outras causas diferentes de eventos relacionados com a incidência de CMV e rejeição foram 1,09% com EVE *versus* 1,08% com MFS. As médias de custo para cada paciente nesse grupo foram R\$15.942,94 *versus* R\$4.372,87, EVE *versus* MFS, respectivamente.

Não houve pacientes com perda do enxerto seguida de óbito nos dois grupos, não resultando em nenhum custo para ambos os Grupos.

O óbito decorrente por outras causas diferentes de eventos relacionados com a incidência de CMV e rejeição foram 5,56% com EVE *versus* 6,45% com MFS. As médias de custo individuais nesse grupo foram R\$18.936,88 *versus* R\$12.190,89, EVE *versus* MFS, respectivamente.

Os custos totais a todo o tratamento de manutenção pós-TR associados aos pacientes do Grupo 1 na perspectiva SUS foi cerca R\$1.515.623,10, enquanto os custos totais associados aos pacientes que utilizaram everolimo foi em torno de R\$2.343.316,19.

Com a construção da Árvore de Decisão 1, referente à sobrevida do paciente, obteve-se a efetividade de 0,881 para MFS e 0,92 para EVE, sendo o incremento de efetividade em cerca de 0,0411 e o RCEI 229.876,30 (Tabela 2 e Figura 1).

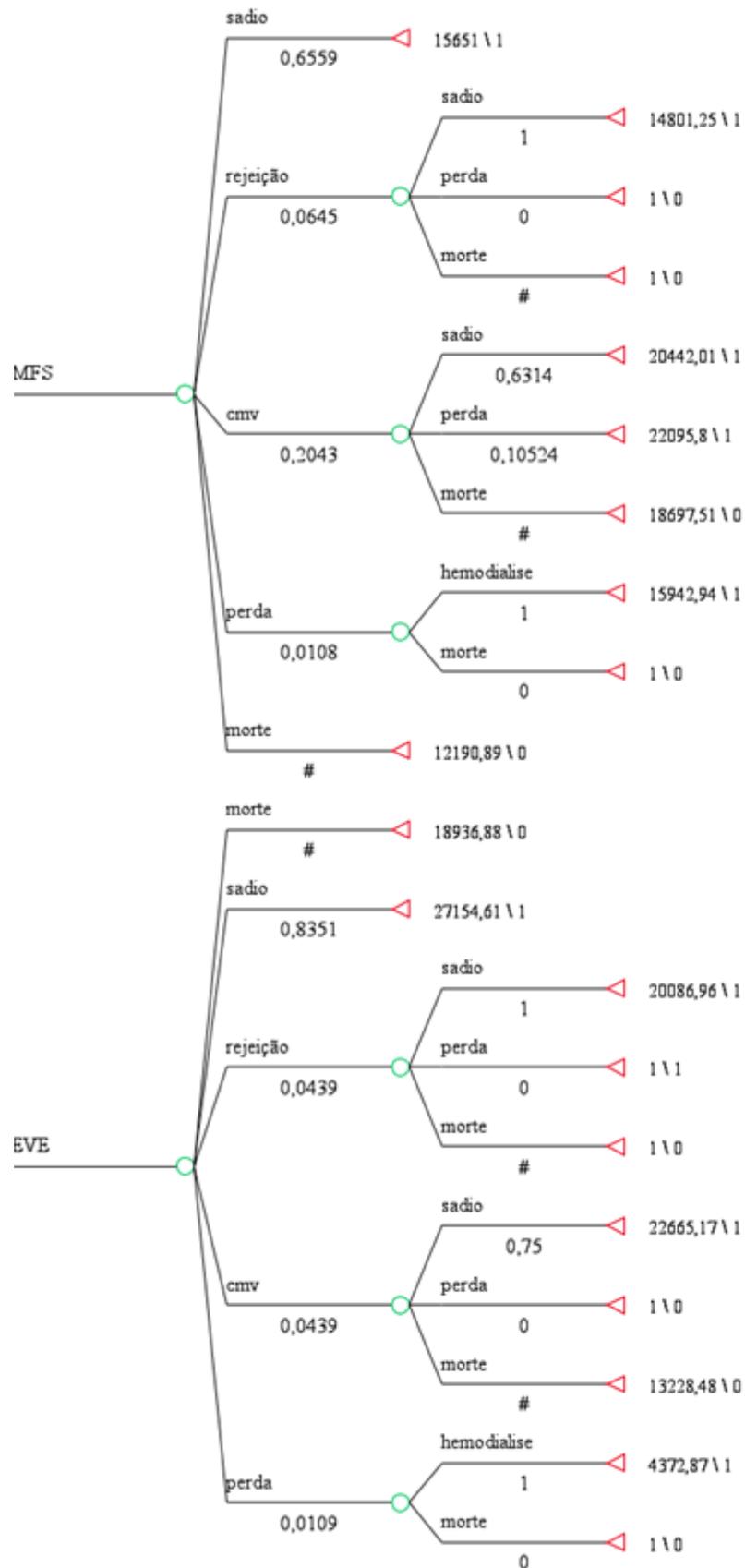
Tabela 2 – Análise de custo-efetividade (Sobrevida)

Estratégia	Custo médio	Custo incremental	Efetividade	Efetividade incremental	RCEI
Grupo 1	16.296,66	0,00	0,881	0,0000	0,00
Grupo 2	25.751,35	9.454,68	0,922	0,0411	229.876,30

Legenda: RCEI – Razão de custo-efetividade incremental

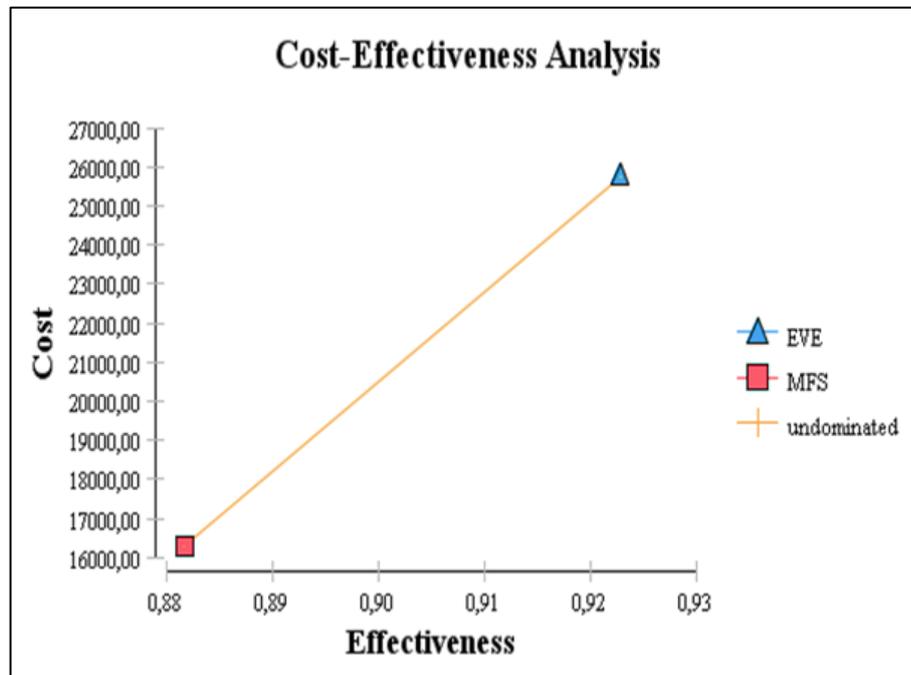
Fonte: A autora, 2018

Figura 1 – Árvore de decisão 1 (Análise de sobrevivência)



Portanto, na análise considerando sobrevida como desfecho, o uso de TAC + EVE + PRED não pode ser considerado custo-efetivo quando comparado ao uso de TAC + MFS + PRED, como mostra o Gráfico 1:

Gráfico 1 – Custos x Sobrevida



Fonte: A autora, 2018

No entanto, a Árvore de Decisão 2, referente aos desfechos de eventos adversos no tratamento de manutenção do TR nos mostra a supremacia do everolimo em relação ao micofenolato de sódio. A efetividade foi de 0,655 para MFS e 0,835 para EVE, sendo o incremento de efetividade em cerca de 0,1791 e o RCEI em cerca de R\$52.760,52 (Tabela 3 e Figura 2).

Tabela 3 – Análise de custo-efetividade (Eventos adversos)

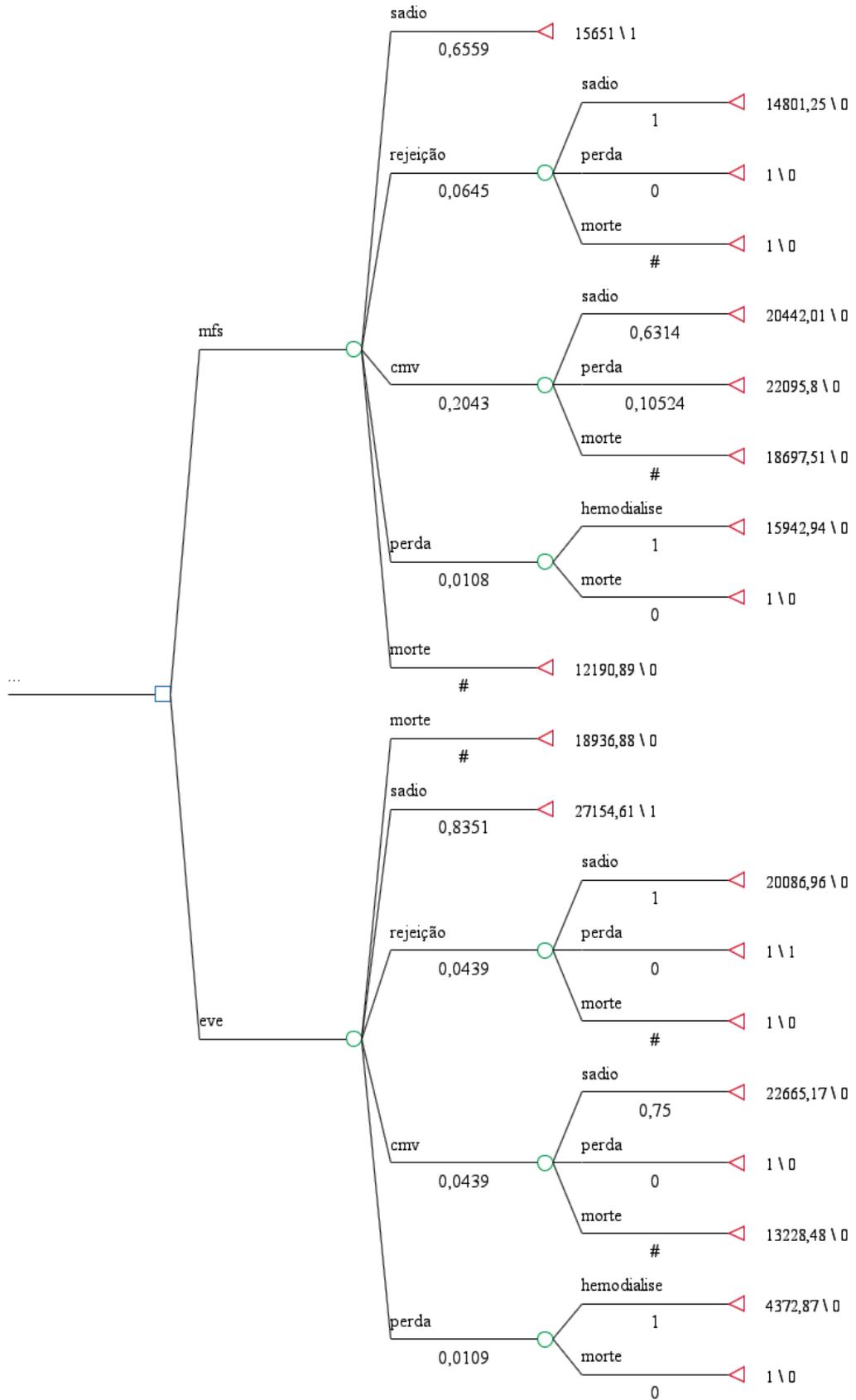
Estratégia	Custo médio	Custo incremental	Efetividade	Efetividade incremental	RCEI
Grupo 1	16.296,66	0,00	0,655	0,000	0,00
Grupo 2	25.751,35	9.454,68	0,835	0,179	52.760,52

Legenda: RCEI –

Razão de custo-efetividade incremental

Fonte: A autora, 2018

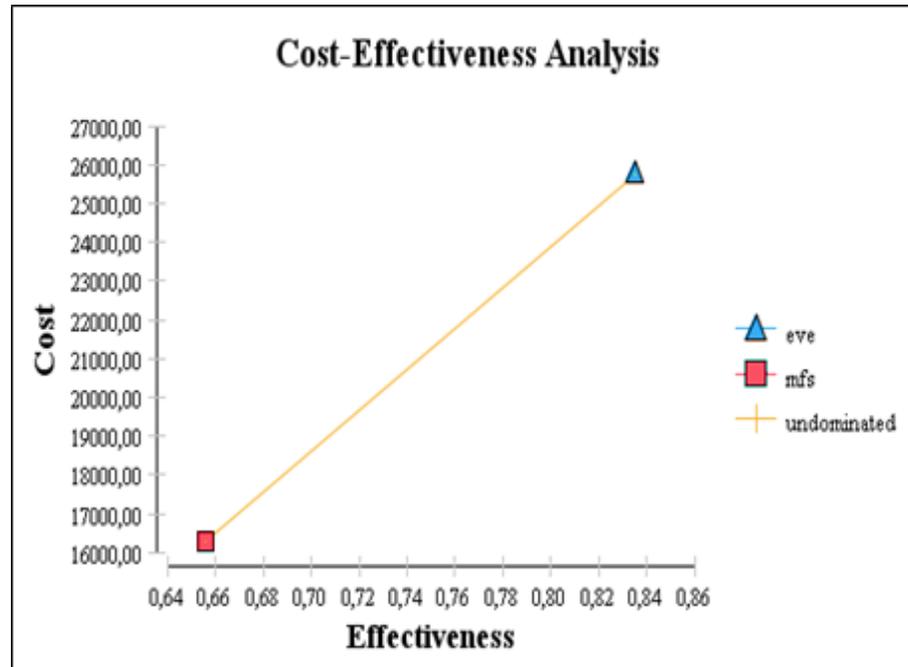
Figura 2 – Árvore de decisão 2 (Análise de eventos adversos)



Fonte: A autora, 2018

Dessa forma, no que diz respeito à análise de incidência de eventos adversos no tratamento de manutenção do TR, o regime de imunossupressão utilizando TAC + EVE + PRED foi considerado custo-efetivo em relação ao TAC + MFS + PRED, como se pode observar no Gráfico 2:

Gráfico 2 – Custo x Eventos adversos



Fonte: A autora, 2018

7 DISCUSSÃO

A escolha da terapia imunossupressora adequada nos TR ainda é bastante complexa, pois ele requer o uso simultâneo de múltiplas classes de medicamentos, em doses variadas. Dessa forma, o equilíbrio de vantagens e desvantagens é usado para determinar o regime de escolha, porque uma crescente gama de eventos adversos deve ser considerada ao decidir sobre a estratégia imunossupressora ideal (ALMEIDA, D. E. S. et al., 2013; GOLSHAYAN; PASCUAL; VOGT, 2009).

Os protocolos imunossupressores atuais utilizam combinações de agentes imunossupressores com diferentes mecanismos de ação para maximizar a eficácia e minimizar a toxicidade de cada medicamento. O aparecimento de novos agentes imunossupressores e protocolos de tolerância emergem mostra potencial como um meio de fornecer imunossupressão sem toxicidade em longo prazo (ALMEIDA, D. E. S. et al., 2013).

Um regime contendo CNI, Ácido micofenólico e esteroides é ainda o mais utilizado nos Centros de transplantes, produzindo baixas taxas de rejeição aguda e excelente sobrevida do enxerto a curto e médio prazo quando comparado ao antigo regime, o qual utilizava Azatioprina ao invés do Ácido micofenólico. No entanto, o mesmo regime tem apresentado efeitos adversos de longo prazo no enxerto e no paciente, contribuindo muitas das vezes para a perda prematura do enxerto em decorrência de fibrose intersticial e atrofia tubular, bem como morte prematura por doença cardiovascular e câncer (GOLSHAYAN; PASCUAL; VOGT, 2009; THE TRICONTINENTAL MYCOPHENOLATE MOFETIL RENAL TRANSPLANTATION STUDY GROUP, 1996).

Recentemente, mTOR-I (Sirolimo e everolimo) tem ganhado destaque na terapia de manutenção em transplantes, oferecendo imunossupressão mais potente para prevenir a rejeição aguda e reduzindo simultaneamente alguns dos efeitos adversos associados às terapias com CNI (ROSTAING; KAMAR, 2010). A combinação dos mTOR-I e baixa dose de TAC é provavelmente o regime imunossupressor mais potente após o TR na era da imunossupressão moderna (DIEKMANN; CAMPISTOL, 2015).

Nessa conjuntura, merece destaque o estudo multicêntrico de Vítko e outros (2004), o qual avaliou a eficácia e a segurança de duas doses de everolimo

(1,5 ou 3 mg/dia) comparado ao micofenolato mofetil (2 g/dia), cada um em combinação de Ciclosporina e esteroides em TR. Ele utilizou-se de uma amostra semelhante em alguns aspectos à presente Dissertação, composta por mulheres adultas (18 a 68 anos), que não estavam grávidas ou em período de amamentação, as quais receberam rins provenientes de doadores vivos ou falecidos, sendo consideradas portadoras de baixo risco imunológico para o TR.

Após 12 meses, não houve diferenças estatisticamente significativas entre as doses de 1,5 e 3 mg/dia de EVE e MMF (2g/dia) na incidência de rejeição aguda comprovada por biópsia (23,2%, 19,7% e 24,0%, respectivamente), perda do enxerto (4,6%, 10,6% e 9,2%), ou morte (5,2%, 4,0% e 2,6%), respectivamente (VÍTKO et al., 2004). Ao avaliar esses mesmos desfechos após 36 meses, foram encontrados resultados igualmente comparáveis nos três grupos (VÍTKO et al., 2005).

Indo ao encontro dos desfechos clínicos encontrados na presente Dissertação, o estudo multicêntrico de Lorber e outros (2005) encontrou uma certa hegemonia do everolimo em relação ao micofenolato mofetil no tratamento de manutenção do TR, nas mesmas dosagens dos estudos de Vítko e outros (2004) e Vítko e outros (2005). Foram considerados elegíveis para o estudo somente população adulta (16-65 anos), de ambos os sexos, consideradas de baixo risco imunológico para o TR, receptores de enxertos de doadores falecidos e vivos.

Numericamente, menos episódios de rejeição foram relatados entre os pacientes que receberam everolimo 1,5 mg (37 episódios, 19,2%) e 3 mg (43 episódios, 22,2%) comparados com pacientes tratados com MMF (47 episódios, 24,0%). Além disso, a incidência de rejeição aguda tratada com anticorpo foi menor no grupo everolimo 1,5 mg em comparação com MMF (7,8% versus 16,3%, $p < 0,01$). Considerando o desfecho de eficácia como um todo, o qual inclui rejeição comprovada por biópsia, perda do enxerto e morte não foram observadas diferenças significativas entre os grupos, aos 12 meses, em cerca de 11,4%, 7,7% e 6,6% no everolimo 1,5 mg, 3 mg e MMF, respectivamente (LORBER et al., 2005).

No entanto, a incidência de rejeição aguda tratada aos 36 meses foi semelhante em todos os grupos (32,6%, 36,6% e 33,2% no EVE 1,5 mg, 3 mg e MMF, respectivamente; $p = 0,673$). A respeito da eficácia como um todo (rejeição comprovada por biópsia, perda do enxerto e morte) também foram semelhantes em todos os grupos (17,1%, 14,4% e 11,2% no everolimo 1,5 mg e 3mg e MMF, respectivamente) (LORBER et al., 2005).

A superioridade do everolimo em relação ao micofenolato no que diz respeito às taxas de rejeição também foi observada no estudo de coorte de Brunkhorst e outros (2015), em cerca de 6% no EVE *versus* 13% com MMF ($p = 0,23$), durante o primeiro ano após TR. Já a sobrevida do paciente e do enxerto foi comparável nos dois grupos. Ele trata-se de um estudo observacional, de coorte, com receptores de doadores vivos ou falecidos, todavia, diferenciando na faixa etária da amostra da presente Dissertação, se tratando de pacientes pediátricos.

Uma revisão sistemática de estudos randomizados comparando o uso de mTOR-I com regimes de drogas alternativas, em receptores de TR de falecidos ou doadores vivos, sem restrição da faixa etária, também encontrou uma hegemonia considerável do everolimo e do Sirolimo quando comparados à MPA, principalmente no que diz respeito à rejeição aguda e infecção por CMV (RR, 0,84; IC 95%, 0,71-0,99; RR, 0,49; IC95%, 0,37-0,65, respectivamente) (WEBSTER et al., 2006).

Chadban e outros (2014) avaliaram se everolimo e esteroides (Grupo 1) ou everolimo e dose reduzida de Ciclosporina (Grupo 2) são capazes de fornecer eficácia e segurança não inferiores em comparação com Ciclosporina, MPA e esteroides (Grupo controle), na mesma duração do presente estudo, 12 meses, e com uma população entre 18 a 65 anos.

Os pacientes receberam Ciclosporina, micofenolato e esteroides nos primeiros 14 dias pós-TR, logo depois somente everolimo e esteroides, com retirada do micofenolato e da Ciclosporina (Grupo 1); everolimo com dose reduzida de Ciclosporina e retirada do micofenolato e de esteroides; ou a continuação da terapêutica com Ciclosporina, micofenolato e esteroides (Grupo controle). O Grupo 2 foi terminado prematuramente devido ao excesso de descontinuações (CHADBAN et al., 2014).

No que diz respeito à rejeição, o Grupo 1 experimentou uma taxa maior (31% *versus* controle 13%, $p = 0,048$). No entanto, o Grupo controle teve uma morte devida a sepse e duas perdas de enxerto devido à trombose da veia renal e rejeição aguda. Os Grupos 1 e 2 não tiveram mortes ou perdas de enxerto (CHADBAN et al., 2014).

Ademais, é importante destacarmos que diferentemente do presente estudo, o mTOR-I não mostrou nenhuma superioridade particular ao MPA em um estudo de meta-análise, o qual incluiu onze ensaios clínicos randomizados comparando mTOR-I a Ácido micofenólico como o principal regime imunossupressor

em combinação com CNI. Pelo contrário, mTOR-I teve um risco aumentado de perda do enxerto quando combinado com CNI, mesmo quando combinado com uma dose reduzida de CNI (XIE et al., 2015).

Diferentemente no que diz respeito aos desfechos relacionados à rejeição, perda do enxerto e morte, os quais variam substancialmente na literatura, a supremacia do Sirolimo e do everolimo em relação ao MPA pode ser observada no controle da infecção e doença por CMV, o patógeno viral mais comum a ocorrer após o TR. Isso acontece em nossos resultados, (4,38% com EVL *versus* 20,43% com MFS, $p = 0,001$), bem como em evidências de acúmulo (ALMEIDA, C. C. et al., 2013; MALVEZZI; JOUVE; ROSTAING, 2016; TEDESCO-SILVA et al., 2015; VÍTKO et al., 2004, 2005; WEBSTER et al., 2006).

O estudo prospectivo de Tedesco-Silva e outros (2015) merece destaque em nossa Discussão, pois também comparou a incidência de infecção/doença por CMV em transplantados renais adultos, com baixo ou moderado risco imunológico, receptores de enxertos de doadores vivos ou falecidos, os quais utilizaram micofenolato ou everolimo.

A incidência de infecção/doença por CMV foi significativamente menor naqueles que receberam EVE e dose TAC em comparação com micofenolato e dose padrão de TAC (4,7 *versus* 10,8 *versus* 37,6%, $p < 0,001$). Além disso, o uso de EVE foi associado com menores taxas de episódios recorrentes de CMV.

Brennan (2001) reuniu dados de três ensaios clínicos randomizados e avaliou a liberdade e a incidência de eventos de CMV, incluindo viremia, infecção ou síndrome, ou CMV com envolvimento de órgãos, entre os grupos que utilizaram EVE e MPA. Os resultados desta análise combinada de mais de 2000 receptores de TR demonstraram que o EVE estava associado a uma diminuição e atraso no tempo até o início dos eventos de CMV em comparação com o MPA, em uma média de 60 a 70 dias pós-TR para EVE *versus* MPA. Além disso, a diminuição na infecção ou síndrome de CMV foi encontrada independentemente da profilaxia de CMV ter sido usada e houve significância estatística nos grupos D+/R+ e D-/R+.

É importante destacar que para contornar e diminuir a infecção pelo CMV após o TR existe duas estratégias: a profilaxia universal ou a terapia preventiva, as quais incluem a administração de ganciclovir ou valciclovir a todos os pacientes com risco de infecção por CMV, ou seja, para receptores soronegativos para o vírus, cujo doador é soropositivo (KOTTON et al., 2010).

A profilaxia universal não é totalmente eficaz e pode estar associada a eventos adversos da medula óssea, que podem levar à diminuição ou à descontinuação da dose, à infecção tardia pelo CMV e, em alguns casos, à resistência a medicamentos (BOIVIN et al., 2004). A terapia preventiva não impede a replicação viral, um evento que tem sido associado a resultados inferiores de transplantes, e também requer intensa coordenação logística (COUZI et al., 2012; ROMAN et al., 2014).

A utilização de um mTOR-I surge como uma terceira estratégia no controle e manejo da infecção e doença por CMV, à medida que pode afetar a amplificação viral bloqueando a proliferação celular (MALVEZZI; JOUVE; ROSTAING, 2016). De acordo com Clippinger, Maguire e Alwine (2011), o uso de mTOR-I é uma maneira de restaurar a regulação negativa induzida por estresse natural da via mTOR, proporcionando assim um efeito anti-CMV, o qual prejudica as vias críticas para a infecção, sinalização e replicação do vírus.

Dessa forma, conclui-se que os mTOR-I são imprescindíveis no impacto sobre as sequelas clínicas imediatas e de longo prazo associadas ao CMV (KAJIWARA; MASUDA, 2016), bem como oferecem benefícios econômicos adicionais, à medida estão associados ao uso reduzido de profilaxia dispendiosa (MALVEZZI; JOUVE; ROSTAING, 2016).

No entanto, é de suma importância estudos que contemplem não apenas as análises de desfechos clínicos dos medicamentos, mas análises farmacoeconômicas dos mesmos. De forma que o valor real desses medicamentos possa ser compreendido e exibido de uma forma holística, não apenas com um foco voltado na parte clínica, nem somente nos custos de aquisição, mas contemplando os dois requisitos (RASCATI, 2013).

O financiamento da saúde é um tópico que sempre suscita debates no sentido de melhor definir a utilização e a alocação dos recursos para toda a sociedade. Para o cuidado com a saúde, a maioria dos países depara-se com custos crescentes, tanto em termos absolutos como em relativos, independente se o modelo de financiamento adotado for público, privado, baseados em arrecadação de tributos ou através do custeio direto dos usuários (BRASIL, 2009).

Nesse contexto, vale a pena ressaltar o estudo de Gardiner, Tett e Staats (2016), o qual se baseou em uma análise farmacoeconômica dos regimes imunossupressores em países que fornecem tais medicamentos para transplantados

renais na mesma lógica universalista do SUS. Foram incluídos na análise países da Europa Escandinávia, Austrália e Holanda.

Concluiu-se que ao considerarmos o número crescente de TR em todo o mundo e, conseqüentemente, o potencial de ampliação das indicações subsidiadas, particularmente para micofenolato, tacrolimus e everolimus, os gastos com esses imunossupressores tendem a continuar subindo e onerando os cofres públicos. Não é provável que as formulações genéricas reduzam os custos pela quantidade necessária para compensar utilização exorbitante (GARDINER; TETT; STAATZ, 2016).

No que diz respeito aos desfechos farmacoeconômicos dos imunossupressores, destaca-se o fato do Tacrolimus mostrar-se como uma opção econômica em comparação com a Ciclosporina e, embora seja um medicamento mais caro em custos diretos, a economia indireta de custos, como a redução da permanência hospitalar, maior funcionamento do enxerto e a qualidade de vida do paciente mostra benefícios. Similarmente, a introdução dos mTOR-I ao regime imunossupressor, através de estratégias de substituição ou minimização, embora caras, fornecem um papel de economia de custos para o tratamento desses pacientes em geral (GARDINER; TETT; STAATZ, 2016).

Jones-Hughes e outros (2016) realizaram um artigo de revisão sobre as evidências para a eficácia clínica e custo-efetividade dos imunossupressores utilizados nas terapias de indução e manutenção no TR. Foram incluídos oitenta e nove ensaios clínicos randomizados.

Para terapia de manutenção, nenhum tratamento foi considerado mais eficaz na redução da perda do enxerto. MMF + CSA, TAC + MMF, SRL + TAC, TAC + AZA e EVE + CSA mostraram-se mais eficazes que CSA + AZA e EVE + MPS na redução de rejeição comprovada por biópsia. O regime contendo basiliximab + TAC + MMF foi considerado o mais custo-efetivo, em cerca de 30.000 libras por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) (JONES-HUGHES et al., 2016).

No Brasil, o estudo que mais se assemelha à presente Dissertação é o estudo de Acúrcio e outros (2013), o qual realizou uma análise de custo-efetividade dos imunossupressores utilizados na terapia de manutenção pós-TR. Uma coorte hipotética de adultos transplantados foi acompanhada por 20 anos, empregando-se modelo de Markov, por apresentar um *follow-up* de longa duração. Foram avaliados dez esquemas terapêuticos: CSA + AZA + PRED; CSA + MMF + PRED; CSA + MFS

+ PRED; CSA + SRL + PRED; CSA + EVE + PRED; TAC + AZA + PRED; TAC + MMF + PRED; TAC + MFS + PRED; TAC + SRL + PRED; SRL + MMF + PRED.

A alternativa que apresentou melhor razão de custo-efetividade foi a CSA + AZA + PRED, seguida pelo esquema TAC + AZA + PRED. Na análise com desconto de 5% no custo e no efeito, pode-se notar que o esquema CSA + AZA + PRED apresentou uma razão de custo-efetividade de R\$11.637,19/anos de vida ganhos, e o esquema TAC + AZA + PRED R\$16.551,67/anos de vida ganhos. Entre todas as opções de tratamento, pode-se observar que a estratégia CSA + EVE + PRED foi a que apresentou o pior resultado, comparada às demais alternativas, em todos os cenários simulados, uma vez que obteve o pior valor de efetividade e tem um custo bastante elevado. Em todos os modelos, com exceção da análise com desconto, pode-se observar que a alternativa que oferece melhor efetividade (anos de vida ganhos) em qualquer situação de disponibilidade a pagar é TAC + AZA + PRED, porém seus custos são elevados quando comparada à CSA + AZA + PRED (ACÚRCIO et al., 2013).

Nosso estudo se diferencia principalmente do estudo de Acúrcio e outros (2013) devido ao fato de trabalharmos com as probabilidades reais de pacientes totais em cada ramo das Árvores de decisão, ao invés de probabilidades advindas da literatura, o que reforça a originalidade do estudo em nosso país. Entretanto, este estudo apresenta limitações, dentre as quais devemos destacar o fato de se tratar de uma análise retrospectiva de banco de dados, com casuística pequena e realizada em centro único.

8 CONCLUSÃO

Considerando que 95% dos transplantes são realizados dentro do SUS, o qual disponibiliza todos os procedimentos de alta complexidade e de alto custo para realização deles, torna-se de suma importância estudos que contemplem análises farmacoeconômicas das tecnologias em saúde envolvidas nesse processo. Nesse contexto, os gestores podem se orientar e promover a alocação racional de recursos, mesmo diante da atual situação de restrições orçamentárias para a saúde.

No que diz respeito às tecnologias em saúde envolvidas nos transplantes renais, os imunossuppressores se destacam consideravelmente por promoverem o estabelecimento de imunossupressão e a manutenção da sobrevida dos pacientes e dos enxertos, e por isso requerem cada vez mais estudos farmacoeconômicos, de forma que os complexos esquemas imunossuppressores sejam analisados na perspectiva clínica e econômica.

O regime imunossupressor contendo CNI, ácido micofenólico e esteroides é ainda considerado o padrão-ouro para o tratamento de manutenção do TR, no entanto, está associado a muitos efeitos adversos e complicações para os transplantados. Esse estudo desmistifica tal regime contendo MPA, à medida que o regime imunossupressor contendo everolimo apresentou-se custo-efetivo em relação ao micofenolato na análise feita a partir da incidência de efeitos adversos, bem como na redução significativa de eventos relacionados ao CMV, o qual é responsável pela maior causa de morbimortalidade em transplantados.

REFERÊNCIAS

- ABBUD FILHO, M.; RAMALHO, H. J. Revisão/atualização em transplante renal: novos agentes imunossupressores. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 19, n. 2, p. 215–223, 1997.
- ABENSUR, H. Diretrizes Brasileiras de Doença Renal Crônica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 26, n. 3, p. 1–49, 2004. Suplemento 1.
- ACÚRCIO, F. A. et al. Análise de custo-efetividade dos imunossupressores utilizados no tratamento de manutenção do transplante renal em pacientes adultos no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 29, p. s92–s109, 2013. Suplemento 1.
- ALMEIDA, C. C. et al. Safety of immunosuppressive drugs used as maintenance therapy in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. **Pharmaceuticals**, Basel, v. 6, n. 10, p. 1170–1194, 2013.
- ALMEIDA, D. E. S. et al. Avaliação normativa do processo de prescrição e dispensação de imunossupressores para pacientes transplantados renais no estado de Minas Gerais, Brasil, 2008. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 22, n. 4, p. 651–660, 2013.
- ANDRADE, E. I. G. et al. Pesquisa e produção científica em economia da saúde no Brasil. **Revista de Administração Pública**, Rio de Janeiro, v. 41, n. 2, p. 211–235, 2007.
- ARNS, W. et al. Enteric-coated mycophenolate sodium delivers bioequivalent MPA exposure compared with mycophenolate mofetil. **Clinical Transplantation**, Copenhagen, v. 19, n. 2, p. 199–206, abr. 2005.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2009-2016). **Registro Brasileiro de Transplantes**, São Paulo, v. 22, n. 4, 2016.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS. **Manual de transplante renal**: período pós-transplante. Barueri: Grupo Lopso de Comunicação, 201DC.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS. Dados numéricos da doação de órgãos e transplantes realizados por estado e instituição no período:

janeiro / setembro - 2012. **Registro Brasileiro de Transplantes**, São Paulo, v. 18, n. 3, 2012.

BARROSO, L. R. Da falta de efetividade à judicialização excessiva: direito à saúde, fornecimento gratuito de medicamentos e parâmetros para a atuação judicial. **Jurisprudência Mineira**, Belo Horizonte, v. 60, n. 188, p. 35–50, 2009.

BASTOS, M. G. et al. Doença renal crônica: problemas e soluções. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 26, n. 4, p. 202–215, 2004.

BASTOS, M. G.; BREGMAN, R.; KIRSZTAJN, G. M. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 56, n. 2, p. 248–253, 2010.

BASTOS, R. M. R. et al. Prevalência da doença renal crônica nos estágios 3, 4 e 5 em adultos. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 55, n. 1, p. 40–44, 2009.

BOIVIN, G. et al. Absence of cytomegalovirus-resistance mutations after valganciclovir prophylaxis, in a prospective multicenter study of solid-organ transplant recipients. **The Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 189, n. 9, p. 1615–1618, 2004.

BRANDÃO, C. M. R. et al. Gastos do Ministério da Saúde do Brasil com medicamentos de alto custo: uma análise centrada no paciente. **Value in Health**, New York, v. 14, n. 5, p. S71–S77, 2011. Supplement.

BRASIL. Lei nº 8.489, de 18 de novembro de 1992. Dispõe sobre a retirada e transplante de tecidos, órgãos e partes do corpo humano, com fins terapêuticos e científicos e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 20 nov. 1992. Seção 1, p. 16065

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 3.916, de 30 de outubro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos, cuja íntegra consta do anexo desta Portaria. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 10 nov. 1998. Seção 1, p. 18

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria nº 221, de 1 de abril de 2002. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas - transplantados renais. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2 abr. 2002. Seção 1, p. 59.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.168, de 15 de junho de 2004. Institui a Política Nacional de Atenção ao Portador de Doença Renal, a ser implantada em

todas as unidades federadas, respeitadas as competências das três esferas de gestão. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 17 jun. 2004. Seção 1, p. 56

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento. **Avaliação econômica em saúde: desafios para gestão no Sistema Único de Saúde**. Brasília: MS, 2008. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

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

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Nova Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias de Saúde e impacto ao Sistema Único de Saúde. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 45, n. 5, p. 993–996, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 712, de 13 de agosto de 2014. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de imunossupressão no transplante renal. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 14 ago. 2014a. Seção 1, p. 63.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica**. 2. ed. Brasília: MS, 2014b.

BRASIL. [Constituição (1988)] **Constituição da República Federativa do Brasil**: texto constitucional promulgado em 5 de outubro de 1988, com as alterações determinadas pelas Emendas Constitucionais de Revisão nos 1 a 6/94, pelas Emendas Constitucionais nos 1/92 a 99/2017 e pelo Decreto Legislativo no 186/2008. Brasília: Senado Federal, Coordenação de Edições Técnicas, 2017.

BRENNAN, D. C. Cytomegalovirus in renal transplantation. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, Baltimore, v. 12, n. 4, p. 848–855, 2001.

BRUNKHORST, L. C. et al. Efficacy and Safety of an Everolimus- vs. a Mycophenolate Mofetil-Based Regimen in Pediatric Renal Transplant Recipients. **PloS One**, San Francisco, v. 10, n. 9, p. e0135439, 2015.

CAMARGO, V. P. et al. Transplante renal: um caminho para a vida ou um passo para a morte? **Revista Contexto e Saúde**, Ijuí, v. 11, n. 20, p. 515–524, 2013.

- CHADBAN, S. J. et al. A randomized, controlled trial of everolimus-based dual immunosuppression versus standard of care in de novo kidney transplant recipients. **Transplant International**, Oxford, v. 27, n. 3, p. 302–311, 2014.
- CHERCHIGLIA, M. L. et al. Perfil epidemiológico dos pacientes em terapia renal substitutiva no Brasil, 2000-2004. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 44, n. 4, p. 639–649, 2010.
- CLIPPINGER, A. J.; MAGUIRE, T. G.; ALWINE, J. C. The Changing Role of mTOR Kinase in the Maintenance of Protein Synthesis during Human Cytomegalovirus Infection. **Journal of Virology**, Baltimore, v. 85, n. 8, p. 3930–3939, 2011.
- COUZI, L. et al. High incidence of anticytomegalovirus drug resistance among D + R-kidney transplant recipients receiving preemptive therapy. **American Journal of Transplantation**, Hoboken, v. 12, n. 1, p. 202–209, 2012.
- DIEKMANN, F.; CAMPISTOL, J. M. Practical considerations for the use of mTOR inhibitors. **Transplantation Research**, London, v. 4, p. 13–17, 2015. Supplement 1. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4895281/>>. Acesso em: 3 jan. 2018.
- DRUMMOND, M. Cost-effectiveness guidelines for reimbursement of pharmaceuticals: is economic evaluation ready for its enhanced status? **Health Economics**, Chichester, v. 1, n. 2, p. 85–92, 1992.
- DUMONT, F. J. et al. Distinct mechanisms of suppression of murine T cell activation by the related macrolides FK-506 and rapamycin. **Journal of Immunology**, Baltimore, v. 144, n. 1, p. 251–258, 1990.
- FELIPE, C. R. et al. Cyclosporine and sirolimus pharmacokinetics and drug-to-drug interactions in kidney transplant recipients. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, Oxford, v. 23, n. 5, p. 625–631, 2009.
- GARCIA, V. D.; PESTANA, J. O. M.; IANHEZ, L. E. História dos transplantes no Brasil. In: GARCIA, V. D. et al. **Transplante de órgãos e tecidos**. 2. ed. São Paulo: Segmento Pharma, 2006. p. 27–42.
- GARDINER, K. M.; TETT, S. E.; STAATZ, C. E. Multinational Evaluation of Mycophenolic Acid, Tacrolimus, Cyclosporin, Sirolimus, and Everolimus Utilization. **Annals of Transplantation**, New York, v. 21, p. 1–11, 2016.

GEIST, L. J.; DAI, L. Y. Immediate early gene 2 of human cytomegalovirus increases interleukin 2 receptor-alpha gene expression. **Journal of Investigative Medicine**, Thorofare, v. 48, n. 1, p. 60–65, 2000.

GENTIL, M. A. et al. Impact of the new drugs in the cost of maintenance immunosuppression of renal transplantation. Is it justified? **Nephrology, Dialysis, Transplantation**, Oxford, v. 19, p. iii77-82, 2004. Supplement 3.

GODOY, M. R.; BALBINOTTO NETO, G.; RIBEIRO, E. P. Earnings and chronic renal disease. **Transplantation Proceedings**, New York, v. 39, n. 2, p. 378–380, 2007.

GOLSHAYAN, D.; PASCUAL, M.; VOGT, B. Mycophenolic acid formulations in adult renal transplantation – update on efficacy and tolerability. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, Albany, v. 5, p. 341–351, 2009.

GRINYO, J. M. et al. Sirolimus use in de “novo renal” transplantation. **Nefrología**, Madrid, v. 26, p. 33–51, 2006. Supplement 2.

GROBLER, M. Economic analysis: is it working? **Australian Prescriber**, Canberra, v. 22, n. 3, p. 50–1, 1999.

GUERRA JÚNIOR, A. A. **Avaliação de custo-efetividade entre esquemas imunossupressores utilizados no transplante renal**: um estudo farmacoepidemiológico e farmacoeconômico sobre o Programa Nacional de Medicamentos Excepcionais no SUS de 2000 a 2004. 2010. 143 f. Tese (doutorado em Saúde Pública) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2010.

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

GUERRA JÚNIOR, A. A. et al. Cyclosporine versus tacrolimus: cost-effectiveness analysis for renal transplantation in Brazil. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 49, p. 1–9, 2015. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsp/v49/0034-8910-rsp-S0034-89102015049005430.pdf>>. Acesso em: 3 mar. 2018.

GUIMARÃES, H. P. et al. Estudos de farmacoeconomia e análises econômicas: conceitos básicos. **Revista Brasileira de Hipertensão**, Rio de Janeiro, v. 14, n. 4, p. 265–268, 2007.

HALL, Y. N. et al. Characteristics of Uninsured Americans with Chronic Kidney Disease. **Journal of General Internal Medicine**, Secaucus, v. 24, n. 8, p. 917–922, 2009.

HARTFORD, C. M.; RATAIN, M. J. Rapamycin: something old, something new, sometimes borrowed and now renewed. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, St. Louis, v. 82, n. 4, p. 381–388, 2007.

HUMAR, A.; SNYDMAN, D.; AST INFECTIOUS DISEASES COMMUNITY OF PRACTICE. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. **American Journal of Transplantation**, Hoboken, v. 9, p. S78-86, 2009. Supplement 4.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. PIB avança 1,0% em 2017 e fecha ano em R\$6,6 trilhões. 2018. Disponível em: <<https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/20166-pib-avanca-1-0-em-2017-e-fecha-ano-em-r-6-6-trilhoes>>. Acesso em: 15 maio 2018.

JONES-HUGHES, T. et al. Immunosuppressive therapy for kidney transplantation in adults: a systematic review and economic model. **Health Technology Assessment**, Winchester, v. 20, n. 62, p. 1–594, 2016.

KAHAN, B. D. et al. Sirolimus reduces the incidence of acute rejection episodes despite lower cyclosporine doses in caucasian recipients of mismatched primary renal allografts: a phase II trial. Rapamune Study Group. **Transplantation**, Baltimore, v. 68, n. 10, p. 1526–1532, 1999.

KAHAN, B. D. et al. Ten years of sirolimus therapy for human renal transplantation: the University of Texas at Houston experience. **Transplantation Proceedings**, New York, v. 35, n. 3, p. 25S-34S, 2003. Supplement.

KAJIWARA, M.; MASUDA, S. Role of mTOR Inhibitors in Kidney Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 17, n. 6, p. 1–12, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/ijms17060975>>. Acesso em: 15 mar. 2018.

KIDNEY DISEASE OUTCOMES QUALITY INITIATIVE GROUP. K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. **American Journal of Kidney Diseases**, New York, v. 41, n. 4 Suppl 3, p. I–IV, S1–91, 2003.

KIMMEL, P. L. Psychosocial factors in dialysis patients. **Kidney International**, New York, v. 59, n. 4, p. 1599–1613, 2001.

KLEMOLA, E.; KÄÄRIÄINEN, L. Cytomegalovirus as a possible cause of a disease resembling infectious mononucleosis. **British Medical Journal**, London, v. 2, n. 5470, p. 1099–1102, 1965. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1846934/>>. Acesso em: 24 set. 2018.

- KOTTON, C. N. et al. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. **Transplantation**, Baltimore, v. 89, n. 7, p. 779–795, 2010.
- LAMB, D. **Transplante de órgãos e ética**. Tradução de Jorge Curbelo. São Paulo: Sobravime, 2000.
- LEFÈVRE, F. Remédio: saúde ou indústria? A Produção de medicamentos no Brasil. (Resenha/Review). **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 8, n. 4, p. 470–470, 1992.
- LOOMES, G.; MCKENZIE, L. The use of QALYs in health care decision making. **Social Science & Medicine**, Oxford, v. 28, n. 4, p. 299–308, 1989.
- LOPES, J. M. et al. Qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes renais crônicos em diálise. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v. 27, n. 3, p. 230–236, 2014.
- LORBER, M. I. et al. Everolimus versus mycophenolate mofetil in the prevention of rejection in de novo renal transplant recipients: a 3-year randomized, multicenter, phase III study. **Transplantation**, Baltimore, v. 80, n. 2, p. 244–252, 2005.
- LOUBEAU, P. R.; LOUBEAU, J. M.; JANTZEN, R. The economics of kidney transplantation versus hemodialysis. **Progress in Transplantation**, Aliso Viejo, v. 11, n. 4, p. 291–297, 2001.
- MACHNICKI, G.; SERIALI, L.; SCHNITZLER, M. A. Economics of transplantation: a review of the literature. **Transplantation Reviews**, Orlando, v. 20, n. 2, p. 61–75, 2006.
- MADEIRO, A. C. et al. Adesão de portadores de insuficiência renal crônica ao tratamento de hemodiálise. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v. 23, n. 4, p. 546–551, 2010.
- MALVEZZI, P.; JOUVE, T.; ROSTAING, L. Use of Everolimus-based Immunosuppression to Decrease Cytomegalovirus Infection After Kidney Transplant. **Experimental and Clinical Transplantation**, Ankara, v. 14, n. 4, p. 361–366, 2016.
- MARINHO, A. Um estudo sobre as filas para transplantes no Sistema Único de Saúde brasileiro. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 10, p. 2229–2239, 2006.

MARTIN GARCIA, D. et al. Tacrolimus-Basiliximab versus Cyclosporine-Basiliximab in renal transplantation “de novo”: acute rejection and complications. **Transplantation Proceedings**, New York, v. 35, n. 5, p. 1694–1696, 2003.

MAYER, A. D. et al. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. **Transplantation**, Baltimore, v. 64, n. 3, p. 436–443, 1997.

MEHL, B.; SANTELL, J. P. Projecting future drug expenditures – 2000. **American Journal of Health-System Pharmacy**, Bethesda, v. 57, n. 2, p. 129–138, 2000.

MENDONÇA, A. E. O. et al. Mudanças na qualidade de vida após transplante renal e fatores relacionados. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v. 27, n. 3, p. 287–292, 2014.

MONACO, A. P. et al. Current thinking on chronic renal allograft rejection: issues, concerns, and recommendations from a 1997 roundtable discussion. **American Journal of Kidney Diseases**, New York, v. 33, n. 1, p. 150–160, 1999.

MORAES, E. et al. Introductory concepts of health economics and the social impact of the alcohol misuse. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 28, n. 4, p. 321–325, 2006.

MORRIS, R. E. Immunopharmacology of new xenobiotic immunosuppressive molecules. **Seminars in Nephrology**, New York, v. 12, n. 4, p. 304–314, 1992.

MORTIMER, D.; SEGAL, L. Economic evaluation of interventions for problem drinking and alcohol dependence: cost per QALY estimates. **Alcohol and Alcoholism**, Oxford, v. 40, n. 6, p. 549–555, 2005.

MOTA, D. M.; FERNANDES, M. E. P.; COELHO, H. L. L. Farmacoeconomia: um instrumento de eficiência para a política de medicamentos do Brasil. **Acta Farmacéutica Bonaerense**, Buenos Aires, v. 22, n. 2, p. 177–186, 2003.

NASHAN, B. et al. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of mycophenolate mofetil in combination with standard-dose or reduced-dose tacrolimus in liver transplant recipients. **Liver Transplantation**, Hoboken, v. 15, n. 2, p. 136–147, 2009.

OLIVEIRA JÚNIOR, H. M.; FORMIGA, F. F. C.; ALEXANDRE, C. S. Clinical and epidemiological profile of chronic hemodialysis patients in João Pessoa - PB. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 36, n. 3, p. 367–374, 2014.

PÊGO-FERNANDES, P. M.; GARCIA, V. D. Estado atual do transplante no Brasil. **Revista Diagnóstico e Tratamento**, São Paulo, v. 15, n. 2, p. 51–52, 2010.

PEREIRA, J.; BARBOSA, C. Avaliação económica aplicada aos medicamentos. In: PEREIRA, J. **Farmacoeconomia: princípios e métodos**. Alphen aan den Rijn: Wolters Kluwer, 2009. p. 7–20.

PEREIRA, L. C. et al. Qualidade de vida relacionada à saúde em paciente transplantado renal. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 25, n. 1, p. 10–16, 2003.

PESTANA, J. O. M. et al. O contexto do transplante renal no Brasil e sua disparidade geográfica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 33, n. 4, p. 472–484, 2011.

PETROU, S.; GRAY, A. Economic evaluation using decision analytical modelling: design, conduct, analysis, and reporting. **BMJ (Clinical Research ed.)**, London, v. 342, n. 1, p. d1766–d1766, 2011. Disponível em: <<http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.d1766>>. Acesso em: 15 abr. 2018.

PINHO, N. A.; SILVA, G. V.; PIERIN, A. M. G. Prevalência e fatores associados à doença renal crônica em pacientes internados em um hospital universitário na cidade de São Paulo, SP, Brasil. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 37, n. 1, p. 91–97, 2015.

PODDER, H. et al. Pharmacokinetic interactions augment toxicities of sirolimus/cyclosporine combinations. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, Baltimore, v. 12, n. 5, p. 1059–1071, 2001.

RAMOS, E. C. C. et al. Qualidade de vida de pacientes renais crônicos em diálise peritoneal e hemodiálise. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 37, n. 3, p. 297–305, 2015.

RASCATI, K. L. **Essentials of pharmacoeconomics**. 2. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2013.

REMBOLD, S. M. et al. Perfil do doente renal crônico no ambulatório multidisciplinar de um hospital universitário. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v. 22, p. 501–504, 2009. Especial 1.

REQUIÃO-MOURA, L. R.; MATOS, A. C. C.; PACHECO-SILVA, A. Infecção pelo citomegalovírus no transplante de rim: aspectos clínicos, manejo e perspectivas. **Einstein**, São Paulo, v. 13, n. 1, p. 142–148, 2015.

ROMAN, A. et al. The impact of the prevention strategies on the indirect effects of CMV infection in solid organ transplant recipients. **Transplantation Reviews**, Orlando, v. 28, n. 2, p. 84–91, 2014.

ROSTAING, L.; KAMAR, N. mTOR inhibitor/proliferation signal inhibitors: entering or leaving the field? **Journal of Nephrology**, Rome, v. 23, n. 2, p. 133–142, 2010.

SACRISTÁN, J. A. Introducción. In: SACRISTÁN, J. A.; BADÍA, X.; ROVIRA, J. **Farmacoeconomía: evaluación económica de medicamentos**. Madrid: Editores Médicos, 1995. p. 19–30.

SAGEDAL, S. et al. The impact of cytomegalovirus infection and disease on rejection episodes in renal allograft recipients. **American Journal of Transplantation**, Hoboken, v. 2, n. 9, p. 850–856, 2002.

SALGADO FILHO, N.; BRITO, D. J. A. Doença renal crônica: a grande epidemia deste milênio. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 28, p. 1–5, 2006. Suplemento 2. Disponível em: <<http://bjn.org.br/comments/1553/pt-BR>>. Acesso em: 15 abr. 2018.

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

SANCHO, L. G.; DAIN, S. Análise de custo-efetividade em relação às terapias renais substitutivas: como pensar estudos em relação a essas intervenções no Brasil? **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 6, p. 1279–1290, 2008.

SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE JUIZ DE FORA. Novidades - Serviço de Transplantes da Santa Casa fecha 2017 com recorde. 2018. Disponível em: <<http://www.santacasajf.org.br/novidades/exibir/470/Servico-de-Transplantes-da-Santa-Casa-fecha-2017-com-recorde.html>>. Acesso em: 10 fev. 2018.

SANTOS, S. D. R. et al. Prevalência de doença por citomegalovírus em transplantados renais em unidade de terapia intensiva. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v. 29, n. 4, p. 436–443, 2017.

SATURNINO, L. T. M. **Análise efetividade de custo- dos inibidores da rapamicina para o tratamento de imunossupressão no transplante renal**. 2012. 125 f. Tese (doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2012.

SAUNDERS, R. N.; METCALFE, M. S.; NICHOLSON, M. L. Rapamycin in transplantation: a review of the evidence. **Kidney International**, New York, v. 59, n. 1, p. 3–16, 2001.

SCHWEITZER, E. J. et al. The shrinking renal replacement therapy “break-even” point. **Transplantation**, Baltimore, v. 66, n. 12, p. 1702–1708, 1998.

SECOLI, S. R. et al. Farmacoeconomia: perspectiva emergente no processo de tomada de decisão. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 10, p. 287–296, 2005. Suplemento.

SECOLI, S. R.; ZANINI, A. C. Farmacoeconomia: recorte polêmico do cenário saúde. **Dor em Foco**, São Paulo, v. 2, n. 4, p. 4–5, 1999.

SESSO, R. et al. Cost-effectiveness analysis of the treatment of end-stage renal disease in Brazil. **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, Cambridge, v. 6, n. 1, p. 107–114, 1990.

SESSO, R. C. et al. Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2014. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 38, n. 1, p. 54–61, 2016.

SESSO, R. C. et al. Relatório do Censo Brasileiro de Diálise, 2008. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 30, n. 4, p. 233–238, 2008.

SILVA, S. B. et al. Uma comparação dos custos do transplante renal em relação às diálises no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 32, n. 6, p. e00013515, 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0102-311X2016000605005&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 15 maio 2018.

SMITH, M. G. Propagation in tissue cultures of a cytopathogenic virus from human salivary gland virus (SGV) disease. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, New York, v. 92, n. 2, p. 424–430, 1956.

SOAREZ, P. C.; NOVAES, H. M. D. Limiares de custo-efetividade e o Sistema Único de Saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 33, n. 4, p. e00040717, 2017. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2017000400301&lng=pt&tlng=pt>. Acesso em: 15 abr. 2018.

SOAREZ, P. C.; SOARES, M. O.; NOVAES, H. M. D. Modelos de decisão para avaliações econômicas de tecnologias em saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 10, p. 4209–4222, 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. Censo de Diálise SBN 2013. Disponível em: <http://arquivos.sbn.org.br/pdf/censo_2013-14-05.pdf>. Acesso em: 2 fev. 2018.

SOLEZ, K. et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. **American Journal of Transplantation**, Hoboken, v. 8, n. 4, p. 753–760, 2008.

SONODA, T. et al. Outcome of 3 years of immunosuppression with tacrolimus in more than 1,000 renal transplant recipients in japan. **Transplantation**, Baltimore, v. 75, n. 2, p. 199–204, 2003.

SOUSA, S. R. et al. Incidência e fatores de risco para complicações infecciosas no primeiro ano após o transplante renal. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 32, n. 1, p. 77–84, 2010.

SWEDKO, P. J. et al. Serum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in elderly patients. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 163, n. 3, p. 356–360, 10 fev. 2003.

TEDESCO-SILVA, H. et al. Reduced Incidence of Cytomegalovirus Infection in Kidney Transplant Recipients Receiving Everolimus and Reduced Tacrolimus Doses. **American Journal of Transplantation**, Hoboken, v. 15, n. 10, p. 2655–2664, 2015.

THE NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. K/DOQI Clinical Practice Guidelines on Hypertension and Antihypertensive Agents in Chronic Kidney Disease. **American Journal of Kidney Diseases**, New York, v. 43, n. Supplement 1, p. 1–290, 2004.

THE TRICONTINENTAL MYCOPHENOLATE MOFETIL RENAL TRANSPLANTATION STUDY GROUP. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. **Transplantation**, Baltimore, v. 61, n. 7, p. 1029–1037, 1996.

THOMAS, C. V.; ALCHIERI, J. C. Qualidade de vida, depressão e características de personalidade em pacientes submetidos à hemodiálise. **Avaliação Psicológica**, Porto Alegre, v. 4, n. 1, p. 57–64, 2005.

THORNTON, J. G.; LILFORD, R. J.; JOHNSON, N. Decision analysis in medicine. **BMJ (Clinical Research ed.)**, London, v. 304, n. 6834, p. 1099–1103, 1992.

VIEIRA, F. S. Gasto do Ministério da Saúde com medicamentos: tendência dos programas de 2002 a 2007. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 43, n. 4, p. 674–681, 2009.

VIEIRA, F. S.; ZUCCHI, P. Distorções causadas pelas ações judiciais à política de medicamentos no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 41, n. 2, p. 214–222, 2007.

VÍTKO, S. et al. Everolimus (Certican) 12-month safety and efficacy versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant recipients. **Transplantation**, Baltimore, v. 78, n. 10, p. 1532–1540, 2004.

VÍTKO, S. et al. Three-year efficacy and safety results from a study of everolimus versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. **American Journal of Transplantation**, Hoboken, v. 5, n. 10, p. 2521–2530, 2005.

WEBSTER, A. C. et al. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. **BMJ (Clinical Research ed.)**, London, v. 331, n. 7520, p. 810, 2005.

WEBSTER, A. C. et al. Target of rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression of kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. **Transplantation**, Baltimore, v. 81, n. 9, p. 1234–1248, 2006.

WELLER, T. H.; HANSHAW, J. B.; SCOTT, D. M. Serologic differentiation of viruses responsible for cytomegalic inclusion disease. **Virology**, London, v. 12, n. 1, p. 130–132, 1960.

WOODROFFE, R. et al. Clinical and cost-effectiveness of newer immunosuppressive regimens in renal transplantation: a systematic review and modelling study. **Health Technology Assessment**, Winchester, v. 9, n. 21, p. 1–179, iii–iv, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global burden of disease study**. Geneva: WHO, 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Macroeconomics and health: investing in health for economic development**. Geneva: WHO, 2001. (Report of the Commission on Macroeconomics and Health).

XIE, X. et al. mTOR inhibitor versus mycophenolic acid as the primary immunosuppression regime combined with calcineurin inhibitor for kidney transplant recipients: a meta-analysis. **BMC Nephrology**, London, v. 16, p. 91, 2015.

YAKUPOGLU, U. et al. Post-transplant nephrotic syndrome: A comprehensive clinicopathologic study. **Kidney International**, New York, v. 65, n. 6, p. 2360–2370, 2004.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Tabelas de custos totais e unitários dos Grupos 1 e 2

Tabela 4 – Custos totais e unitário para acompanhamento clínico (consulta Centro de Tratamento de Doenças Renais), exames, reinternações, urgências e emergências do Grupo 1 e Grupo 2

Variáveis	Grupo 1		Grupo 2	
	R\$ unit./ pcte.	R\$ total	R\$ unit./ pcte.	R\$ total
Acompanhamento clínico*	1.267,09	117.839,13	1.320,84	120.196,59
Exames	441,69	41.077,02	530,70	48.293,70
Reinternações	3.763,56	350.011,33	3.294,15	299.767,95
Urgência e Emergência	0,72	67,17	6,16	560,54

Legenda: * consultas Centro de Tratamento de Doenças Renais

R\$ unit./ pcte. – Valor unitário/paciente; R\$ total – Valor total

Fonte: A autora, 2018

Tabela 5 – Custos totais e unitário para imunossupressores do Grupo 1 e Grupo 2

Variáveis	TT comp.	Nº pcte.	Média/pcte.	R\$ unit./comp.	R\$ média/ pcte.
<i>Grupo 1</i>					
TAC 1 mg	138.094	93	1.485	2,22	3.296,40
TAC 5 mg	29.760	93	320	12,63	4.041,60
MFS 180 mg	8.251	93	89	2,25	199,60
MFS 360 mg	101.736	93	1.094	2,99	3.270,90
PRED 5 mg	32.677	93	351	0,04	14,10
PRED 20 mg	1.181	93	13	0,08	1,00
<i>Grupo 2</i>					
TAC 1 mg	131.245	91	1.442	2,22	3.201,80
TAC 5 mg	19.274	91	212	12,63	2.675,10
EVE 0,5 mg	32.272	91	355	6,67	2.365,40
EVE 0,75 mg	4.902,00	91	54	9,68	521,40
EVE 1 mg	83.202	91	914	12,93	11.822,00
PRED 5 mg	29.882	91	328	0,04	13,10
PRED 20 mg	730	91	8	0,08	0,60

Legenda: TT comp. – total de comprimidos;

Média/ pcte. – Média por paciente;

R\$ média/ pcte. – Valor médio por paciente;

mg – miligrama;

MFS – micofenolato de sódio;

EVE – everolimo

Nº pcte. – Número de pacientes;

R\$ unit./comp. – Valor unitário por comprimido;

TAC – tacrolimo;

PRED – prednisona;

Fonte: A autora, 2018

ANEXOS

ANEXO A – Termo de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa/SCMJF

SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE JUIZ DE
FORA/MG

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Análise de custo-efetividade dos imunossupressores utilizados no tratamento de manutenção do Transplante renal em pacientes adultos em uma Unidade de Prática Integrada do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora/MG

Pesquisador: Flávia Lícia Rodrigues Magacho

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 65862117.0.0000.5139

Instituição Proponente:

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.011.836

Apresentação do Projeto:

Projeto bem escrito, bem fundamentado e preenche os requisitos necessários para a submissão a este CEP.

O texto é claro e sucinto, trazendo todas as informações de maneira objetiva.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar qual associação de imunossupressores é mais custo-efetiva para o tratamento de manutenção de pós-transplante renal.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisadora principal deve acrescentar que embora o estudo seja retrospectivo, a pesquisa se enquadra de categoria de risco mínimo.

Os benefícios estão bem explicitados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de uma pesquisa de grande utilidade para a saúde pública brasileira, pois traz uma análise cujo resultado irá proporcionar uma sugestão melhorar a eficiência alocativa do Sistema Único de Saúde.

Endereço: Av. Barão do Rio Branco 3353

Bairro: xxx

UF: MG

Telefone: (32)3229-2311

Município: JUIZ DE FORA

CEP: 36.021-630

E-mail: comitedeetica@santacasajf.org.br

**SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE JUIZ DE
FORA/MG**



Continuação do Parecer: 2.011.836

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos estão de acordo. A pesquisadora principal pede a dispensa do TCLE por se tratar de pesquisa com análise de prontuários.

Recomendações:

Verificar no prontuário de cada paciente se há alguma restrição explícita do paciente sobre a utilização dos seus dados em pesquisas clínicas.

Ajustar a quantidade de pacientes a serem incluídos na pesquisa. Em uma parte do projeto, os pesquisadores colocam como N provável 250 pacientes. Em outra, fala-se em 300 pacientes.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_863615.pdf	16/03/2017 18:35:03		Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	16/03/2017 18:30:14	Flávia Lícia Rodrigues Magacho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_detalhado.docx	10/03/2017 16:10:03	Flávia Lícia Rodrigues Magacho	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_confidencialidade_e_sigilo.pdf	10/03/2017 16:09:03	Flávia Lícia Rodrigues Magacho	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_de_infraestrutura.pdf	10/03/2017 16:08:17	Flávia Lícia Rodrigues Magacho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	10/03/2017 12:28:13	Flávia Lícia Rodrigues Magacho	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Barão do Rio Branco 3353

Bairro: xxx

CEP: 36.021-630

UF: MG

Município: JUIZ DE FORA

Telefone: (32)3229-2311

E-mail: comitedeetica@santacasajf.org.br

SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE JUIZ DE
FORA/MG



Continuação do Parecer: 2.011.836

JUIZ DE FORA, 11 de Abril de 2017

Assinado por:
Maria José Guedes Gondim Almeida
(Coordenador)

Endereço: Av. Barão do Rio Branco 3353

Bairro: xxx

UF: MG

Telefone: (32)3229-2311

Município: JUIZ DE FORA

CEP: 36.021-630

E-mail: comitedeetica@santacasajf.org.br