

Imunossupressores
pós-transplante de pâncreas

Outubro/2016



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2016 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC,



bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO.....	v
2.	INTRODUÇÃO	1
3.	DESCRIÇÃO DAS ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS.....	4
3.1	Corticosteróides	5
3.2	Ciclosporina	5
3.3	Tacrolimo.....	5
3.4	Micofenolato de mofetila/de sódio	7
3.5	Introdução dos inibidores da rapamicina (mammalian target of rapamycin inhibitors, mTOR), Sirolimo e Everolimo	7
4.	OBJETIVOS/ QUESTÕES CENTRAIS	9
5.	MÉTODOS.....	10
6.	RESULTADOS	12
6.1.	Estudo descritivo e gráfico das e informações registradas nas bases de dados.....	12
6.2.	Estudo descritivo das evidências científicas	15
6.3.	Em Resumo	23
7.	ANÁLISE DOS GASTOS NA PRÁTICA.....	23
8.	CÁLCULO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO POTENCIAL	27
8.1	Cálculo do Impacto Orçamentário Potencial do Tacrolimo	28
9.	LIMITAÇÕES.....	30
10.	CONCLUSÕES.....	31
11.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	31
	ANEXO I - Tabela do Sistema Único de Saúde – Procedimentos Hospitalares Principais e Compatíveis em Transplantes de Pâncreas , SIH	32
	ANEXO II - Memória de cálculo: Ressarcimento médio por Procedimento = Valor aprovado/ Qtd. apresentada Produção Ambulatorial do SUS relativas ao programa de transplantes - Brasil.....	33
12.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologias: Tacrolimo, Micofenolato de mofetila ou sódico, Sirolimo e Everolimo

Indicação: Imunossupressão alternativa de resgate para profilaxia e tratamento de eventos de rejeição refratários no período ambulatorial de manutenção da imunossupressão após transplantes de pâncreas.

Demandante: Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos/MS.

Contexto: O transplante de pâncreas está indicado principalmente no tratamento da diabetes tipo I com insuficiência renal crônica associada. A terapia de imunossupressão é contínua para todos os pacientes transplantados de pâncreas. Os benefícios esperados da terapia de imunossupressão são evitar episódios de rejeição aguda e crônica, melhorar a sobrevida do enxerto, a sobrevida do paciente, melhorando assim a qualidade de vida. Nos protocolos anti-rejeição dos transplantes renais, todo este arsenal imunossupressor já se encontra disponível em ambiente hospitalar e ambulatorial e, já é utilizado nos transplantes conjuntos. Entretanto, para os transplantes de pâncreas isolados, embora todos imunossupressores estejam regularmente disponibilizados durante a admissão hospitalar, estes não estão disponíveis quando os pacientes saem de alta hospitalar. Estima-se que, dentre os cerca de 100 pacientes que são transplantados de pâncreas-rim (99 casos), pâncreas pós-rim (8 casos) e pâncreas isolado (15 casos), 10 a 20% por ano poderão ser beneficiados mediante resgate com alternativas terapêuticas.

Perguntas: A incorporação de alternativas terapêuticas no nível ambulatorial para a profilaxia e manutenção da imunossupressão em pacientes com transplante alogênico de pâncreas, tais como tacrolimo, sirolimo e everolimo, podem auxiliar a resgatar e diminuir a ocorrência ou gravidade de episódios de rejeição que esteja refratária aos tratamentos convencionais, e eventos adversos graves, a qual impacto orçamentário para o SUS?

Avaliação de Impacto Orçamentário: A análise dos gastos atuais, expressados no ressarcimento para os procedimentos “tratamento de intercorrência pós-transplante” e potenciais, de acordo com a probabilidade de ocorrência de eventos de complicações com a adoção das alternativas terapêuticas, tacrolimo, micofenolatos e sirolimo, permitiu estimar que o gasto do SUS pode ser elevado em cerca de R\$ 06 milhões por ano nos ressarcimentos totais anuais do programa de seguimento para os 68 potenciais pacientes prevalentes no último triênio.

Conclusão: O uso das alternativas terapêuticas varia com a tolerância dos pacientes e também podem causar eventos adversos. Por isto, observa-se uma dinâmica de trocas entre as



alternativas visando evitar e superar os episódios de rejeição refratários. Embora a síntese da literatura não mostre taxa de mortalidade diferente entre os esquemas alternativos, cerca de 7 a 13 transplantados de pâncreas isolado por ano poderiam ser tratados com alternativas e apresentar menores taxas de morbidade.

Decisão: Na 51ª Reunião da CONITEC realizada nos dias 30 de novembro e 1 de dezembro de 2016, os membros presentes deliberaram que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação dos medicamentos para imunossupressão em Transplante de Pâncreas.



2. INTRODUÇÃO

Os transplantes figuram entre as terapias mais dispendiosas acessíveis universalmente a toda população brasileira, reembolsadas pelo sistema público de saúde do Brasil, o SUS. Frente à responsabilidade fiscal no uso dos recursos públicos e à crítica auto-limitação, devido à escassa disponibilidade de doadores, os transplantes se tornam ainda mais “preciosos”, justificando esforços e a busca de novas estratégias para proteger, melhorar e aumentar a sua sobrevida.

O transplante de pâncreas está indicado principalmente no tratamento da diabetes tipo I com insuficiência renal crônica associada. Suas principais modalidades são: transplante duplo pâncreas-rim, transplante de pâncreas após rim e transplante de pâncreas isolado. O doador mais utilizado é o doador cadavérico^{1,2}. No Brasil a lista de espera para o transplante de pâncreas segue critério de cronologia.

O transplante vascularizado de pâncreas é o único tratamento que estabelece normoglicemia e normaliza os níveis séricos de hemoglobina glicosilada em pacientes diabéticos tipo 1. O primeiro transplante de pâncreas vascularizado foi realizado para tratar um paciente diabético tipo 1 em dezembro de 1966, por William Kelly e Richard Lillehei. No Brasil³, Edison Teixeira realizou o primeiro transplante de pâncreas segmentar isolado em 1968. Até a década de 1980, os transplantes de pâncreas ficaram restritos a poucos centros dos Estados Unidos e da Europa.

A introdução dos imunossuppressores tacrolimo e micofenolato mofetila, a partir de 1994, propiciou a melhora significativa dos resultados e a consequente realização de transplantes em escala crescente em vários países. Segundo o Registro Internacional de Transplante de Pâncreas, foram realizados, até 31 de dezembro de 2010, mais de 35 mil transplantes de pâncreas. Sobrevida no primeiro ano dos pacientes e dos enxertos pancreáticos excede, respectivamente, 95 e 83%. A melhor sobrevida dos enxertos pancreático (86%) e renal (93%), no primeiro ano pós-transplante, está na categoria de transplante simultâneo de pâncreas e rim. As perdas imunológicas no primeiro ano pós-transplante para transplante simultâneo de pâncreas e rim, transplante de pâncreas após rim e transplante de pâncreas isolado foram, respectivamente, 1, 8, 3, 7, e 6%.



O transplante de pâncreas apresenta de 10 a 20% de complicações cirúrgicas e metabólicas. O transplante de pâncreas, além de melhorar a qualidade de vida, proporciona o aumento da sobrevida em diabéticos urêmicos, comparados aos diabéticos em diálise ou transplantados renais.

O desenvolvimento de novos agentes imunossupressores e mudanças dos regimes pós-transplante são os principais motivos para o aumento do número de transplantes bem sucedidos. Entretanto, enquanto a terapia de imunossupressão diminui os episódios de rejeição nos pacientes transplantados, também aumenta as chances destes apresentarem infecções e efeitos adversos específicos devido ao uso contínuo desses agentes, por isso, o acompanhamento terapêutico constante dos pacientes é de extrema importância.

Anteriormente ao advento da ciclosporina, um imunossupressor inibidor da calcineurina (ICN), a taxa de rejeição aguda de 5 a 7 dias era aproximadamente de 80%⁴. O tacrolimo (TAC), pertencente também à classe de ICN, foi introduzido como agente imunossupressor no início da década de 90, 10 anos depois da ciclosporina e foi inicialmente desenvolvido para o transplante de fígado⁵. A eficácia do TAC via oral é maior do que a da ciclosporina, o que tornou o TAC o ICN mais utilizado nos protocolos de imunossupressão⁽⁶⁾. Acompanhando a evolução desses protocolos de imunossupressão, a razão da rejeição aguda caiu progressivamente e atualmente a maioria dos casos de rejeição aguda é controlada com aumento da dose de TAC ou administração de bolus de corticosteroide e com agentes inibidores da proliferação linfocitária⁶.

Novos agentes imunossupressores de classes diferentes foram desenvolvidos depois dos inibidores de calcineurina, como, inibidores da proteína *mTOR*, agentes antimetabólicos e os imunoglobulinas anti-linfócitos T. Existem diversos protocolos de imunossupressão utilizados pelos centros transplantadores mundiais e a maioria deles faz a associação de um inibidor de calcineurina com corticóide e com um agente antimetabólico ou inibidores da proteína *mTOR* como terapia de imunossupressão de manutenção⁷.

A terapia de imunossupressão é contínua para todos os pacientes transplantados de pâncreas. Os benefícios esperados da terapia de imunossupressão são evitar episódios de rejeição aguda e crônica, melhorar a sobrevida do enxerto, a sobrevida do paciente, melhorando assim a qualidade de vida.

Clinicamente, o funcionamento do enxerto pancreático é comumente monitorado pela glicemia, amilase sérica, lipase sérica, nível de peptídeo C, hemoglobina glicada ou, se drenagem vesical, amilasúria^{8,9}. Enzimas pancreáticas elevadas é a apresentação clínica mais



comum de rejeição do enxerto pancreático, e a maioria dos pacientes é assintomática ou possuem dor leve no pâncreas transplantado. Entretanto, para identificar e definir rejeição, os exames laboratoriais existentes são insuficientes porque eles não são muito específicos⁹. O padrão ouro para o diagnóstico de rejeição é a biópsia do enxerto pancreático. Através da avaliação do tecido pancreático pode-se diferenciar lesão não imunológica de lesão imunológica do enxerto, e rejeição mediada por células T *versus* rejeição mediada por anticorpos¹⁰. Entretanto, nem todos os serviços realizam a biópsia do enxerto pancreático por ser um procedimento invasivo, tecnicamente difícil e associado a riscos ao paciente, como sangramento (3%) e pancreatite (7%)^{10,11,12}. O peptídeo C e a hemoglobina glicada normais, em jejum, confirmam o funcionamento do enxerto pancreático antes do início da terapia anti-rejeição. Hiperglicemias, evidenciadas por glicemias de jejum elevadas, ou baixo nível de peptídeo C em jejum, devem ser levados em consideração para pesar os potenciais benefícios e riscos da terapia anti-rejeição.

Nos protocolos anti-rejeição dos transplantes renais, todo este arsenal imunossupressor já se encontra disponível em ambiente hospitalar e ambulatorial e, já é usado nos transplantes conjuntos.

Esta solicitação enquadra-se, portanto, na necessidade demandada pelos pacientes que receberam transplantes de pâncreas isolados, cujo acompanhamento ambulatorial não consta explícito na Tabela do SUS. Da mesma maneira, o acesso formal aos imunossupressores quando saem do hospital se faz necessário para os pacientes que vivem com transplantes de pâncreas isolados.

Este Parecer Técnico-Científico (PTC) foi elaborado pela equipe de Cirurgia e Transplantes do Aparelho Digestivo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para avaliar as evidências científicas disponíveis atualmente acerca da eficácia e da segurança das tecnologias em questão, visando o bem comum e a eficiência do Sistema Único de Saúde (SUS). Este PTC tem a finalidade de subsidiar a tomada de decisão do Ministério da Saúde e dos demais gestores do SUS, e não expressa a decisão formal do Ministério da Saúde para fins de incorporação.



3. DESCRIÇÃO DAS ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS

Os pacientes transplantados de pâncreas requerem altos níveis de imunossupressão, possivelmente devido a grande imunogenicidade do pâncreas e/ou devido ao estado auto-imune do próprio paciente. Não há evidências das vantagens ou desvantagens de regimes de imunossupressão específicos(15). A terapia padrão para a profilaxia da rejeição de pâncreas pós-transplante é o ICN, tipicamente o tacrolimo ou ciclosporina (em casos de contraindicação do tacrolimo), adicionado ao micofenolato de mofetila (MMF) ou micofenolato de sódio (MFS), e de corticosteróide (prednisona).

O tratamento imunossupressor após o transplante tem como objetivo a profilaxia da rejeição aguda para a sobrevida do enxerto e a segurança adequada para a sobrevida do paciente.

Os inibidores da calcineurina (ICNs), como a ciclosporina e o tacrolimo, continuam sendo a espinha dorsal da imunossupressão devido a sua eficácia em evitar a rejeição. Assim, atualmente, a terapia padrão para a profilaxia da rejeição de órgãos pós-transplante hepático é o ICN, tipicamente o tacrolimo, adicionado ou não de micofenolato de mofetila (MMF) ou micofenolato de sódio (MPS). A justificativa para a adição do MMF é permitir uma redução da exposição ao ICN, preservando, assim, a função renal.

Há uma necessidade de um tratamento que mantenha os progressos recentes alcançados no enxerto de curto prazo e sobrevida do paciente, ao mesmo tempo em que proporciona melhoras nos resultados do paciente em longo prazo.

Nesse contexto, foram desenvolvidos os inibidores da enzima mTOR (*mammalian target of rapamicin*): sirolimo (SRL) e everolimo (EVR). De maneira interessante, os inibidores de mTOR agem de maneira sinérgica com os inibidores de calcineurina, levando à hipótese de que uma dose reduzida de inibidor de calcineurina poderia ser utilizada para se obter um efeito imunossupressor semelhante.

Corticosteróides são usados em mais de 60% dos receptores, mas sua utilização não é consenso comum de todos os centros de transplante¹³.

Mesmo com o uso profilático de drogas imunossupressoras, ainda há aproximadamente 10% dos receptores de transplante de pâncreas que desenvolvem rejeição, com variados graus de gravidade. A mortalidade, entretanto, é muito baixa, mas pode atingir 2% dos pacientes transplantados.



Isto favoreceu uma intensa pesquisa farmacológica visando encontrar alternativas mais eficazes e efetivas.

3.1 Corticosteróides

Os corticosteróides possuem uma variedade de efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores, ligam-se aos receptores de glucocorticoides e esse complexo influencia na transcrição gênica e produção de citocinas pró-inflamatórias, resultando em uma diminuição da resposta inflamatória pela redução da produção de citocinas como IL-1, IL-2, IL-6, IFN- γ e TNF- α .

Corticosteróides são considerados um componente importante na maioria dos regimes de imunossupressão comumente administrados no período intraoperatório como terapia de indução. Para o tratamento de rejeição aguda do enxerto, são administrados em altas doses de bolus. Os corticosteróides mais utilizados são metilprednisolona, prednisolona e prednisona.

3.2 Ciclosporina

A ciclosporina é um potente agente imunossupressor utilizada em transplantes de órgãos sólidos desde a década de 70, sendo seu uso consolidado na década de 80. A ação imunossupressora depende da formação de um complexo com seu receptor citoplasmático, a ciclofilina que se liga e inibe a atividade da fosfatase da calcineurina, resultando na inibição da expressão de genes de proteínas nucleares envolvidas na ativação celular e formação do linfócito T citotóxico região promotora de genes interleucina-2 (IL2), interleucina-4 (IL4) e interferon- γ ¹⁴.

3.3 Tacrolimo

Um dos fármacos mais recentemente desenvolvidos foi o *tacrolimo* (FK506), utilizado pela primeira vez em 1989. Embora desenvolvido em modelo animal de coração¹⁵, o *tacrolimo* foi atualmente generalizado para resgatar rejeição dos demais transplantes¹⁶.

Tacrolimo (FK 506) possui o mecanismo de ação similar ao da ciclosporina apesar da diferença na estrutura molecular, e seu efeito *in vitro* é de 10 a 100 vezes maior que a ciclosporina, portanto o nível sérico terapêutico equivalente do tacrolimo é aproximadamente 20 vezes menor que o nível sérico da ciclosporina. Inibe a atividade da calcineurina após se ligar a uma diferente imunofilina, a *fk-binding protein isoenzyme 120* (FKBP-12), interferindo nessa via de transdução no sinal de imunoativação das células T.



No Brasil, o *tacrolimo* aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA, para a comercialização desde junho de 2008. Nas indicações das bulas publicadas, apesar de claramente explicitadas nas características farmacológicas e propriedades farmacodinâmicas do tacrolimo, enunciando os efeitos de prolongar a sobrevida do receptor e dos órgãos e células transplantados, não há a indicação específica de resgate como profilaxia e tratamento de rejeição em pacientes que sofreram transplantes alogênicos de pâncreas. Porém, este também foi aprovado para o uso intra-hospitalar desde 2008 pelo programa de transplantes do Ministério da Saúde para a indicação específica de resgate como tratamento de rejeição em pacientes que sofreram transplantes alogênicos de pâncreas em ambiente hospitalar. Entretanto, desde o início da década de 1990-2000, em outras jurisdições, o *tacrolimo* tem sido utilizado em vários centros também para prevenir rejeição de quaisquer transplantes, tanto como terapia de resgate ou como imunossupressor de primeira linha.

A tecnologia possui atratividade elevada, pois modifica as taxas de rejeição aos órgãos e tecidos transplantados, constituindo-se em instrumentação crítica à sobrevivência dos pacientes mais “preciosos”: Esta é uma casuística que traz prestígio e reconhecimento internacional às equipes transplantadoras do Brasil. Desta forma, as equipes permanecem estáveis e com forte liderança, facilitando a continuidade do programa.

No caso de adoção desta tecnologia no ambiente hospitalar, houve a probabilidade *a priori* de substituição parcial da necessidade de outras admissões hospitalares nos pacientes com rejeição crônica e evitou-se a morte de alguns destes pacientes com rejeição aguda.

Um fator facilitador da decisão de adoção da tecnologia foi sua base em uma legislação, a Portaria Conjunta da Secretaria Executiva e Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde, N^o. 028, de agosto de 1999, que autorizou a cobertura do *tacrolimo* como medicamento especial no procedimento de “Acompanhamento Pós-Transplante de Rim, Fígado, Pulmão, Coração e Pâncreas” incluindo os códigos 99.885-01-terminações 2, 5, 6, 7 e 8, respectivamente para as apresentações de ampolas de 0,5mg/mL, cápsulas de 10 mg, de 5mg, cápsulas de 1 mg e dosagem sérica de *tacrolimo*, para as mesmas indicações que a ciclosporina, considerando-o sua alternativa e restringindo seu uso concomitante com esta.

Esta legislação, entretanto, foi eventualmente revogada, transformando-se em fator de barreira à adoção da tecnologia. Na época, o medicamento só possuía registro na ANVISA para estar sendo comercializado no Brasil, aprovado para as indicações de rejeição de rins e fígados transplantados.



3.4 Micofenolato de mofetila/de sódio

Micofenolato de mofetila (MMF) e Micofenolato de sódio (MFS) são pró-fármacos do ácido micofenólico (MPA) e inibidores da iosina-50-monofosfato desidrogenase (IMPDH), enzima necessária para sintetizar a guanosina, um nucleotídeo imprescindível para ativação dos linfócitos.

MPA vem substituindo a azatioprina, por ser mais potente e apresentar menos efeitos adversos quando comparado com a azatioprina, como mielossupressão e carcinoma espinocelular, porém, a MPA apresenta efeitos teratogênicos em animais. Portanto, a azatioprina é primeira escolha nos casos de mulheres grávidas. Os principais efeitos adversos relatados do MPA são leucopenia, dor abdominal e diarreia, afetando 20% dos pacientes, mas os efeitos adversos são frequentemente resolvidos com a diminuição da dose. Sua ação farmacológica não é tão potente nem tão rápida o suficiente para sejam utilizados em tratamento de rejeição aguda. Evidências sugerem que, na maioria dos casos, não são potentes o suficiente para serem utilizados como monoterapia. Entretanto, são amplamente utilizados em combinação com os INCs, na qual a imunossupressão é mantida enquanto as doses de INCs podem ser reduzidas e conseqüentemente, os efeitos nefrotóxicos dos INCs também.

3.5 Introdução dos inibidores da rapamicina (mammalian target of rapamycin inhibitors, mTOR), Sirolimo e Everolimo

Vários estudos têm sido publicados sobre os efeitos dos *mTOR*s. O sirolimo (SRL) ou everolimo são derivados hidroxietil da rapamicina. O everolimo (EVR) é um derivado sintético do sirolimo. Ambos estão sendo amplamente usados no transplante renal. Nos transplantes conjuntos de rim e pâncreas, portanto, existe ampla experiência em todos os centros.

A rapamicina e derivados produzem efeitos de imunossupressão e antiproliferação, com ação sobre as células T via o receptor-alvo da rapamicina nos mamíferos, *mTOR*s do inglês *mammalian Target Of Rapamycin*, bloqueando o ciclo celular na fase G1. Eles inibem a proliferação de fibroblastos e células de músculo liso vascular, bem como interferem nos fatores de crescimento dos linfócitos (tais como as interleucinas, *interleukin-2* (IL-2), IL-4 e IL-6) e fibroblastos (*fibroblast growth factor*, FGF), e aumentam a produção de óxido nítrico. O



metabolismo ocorre predominantemente por meio do sistema enzimático do citocromo P450 hepático, utilizando 3A4, 3A5 e 2C8, e é reduzido quando há disfunção hepática moderada. Os *mTORs* funcionam como um substrato para estas enzimas hepáticas, bem como para a glicoproteína P. Como inibidores da *mTOR*, então, ambos os medicamentos, SRL e EVR, bloqueiam a transdução do sinal associado a fatores de crescimento celular. Esse mecanismo resulta na interrupção do ciclo celular entre as fases G0 e G1. *mTORs* reduzem a expressão do receptor do fator de crescimento epitelial (EGFR) e da sua via de sinalização, bem como inibem a produção do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), o que confere a esses agentes propriedades antineoplásicas.

Uma vez que os inibidores de *mTOR* atuam depois do receptor de interleucina-2 na cadeia de sinais, os inibidores da *mTOR* não inibem a produção de interleucina que advém da ativação do linfócito T induzida pelo antígeno, como o fazem os inibidores de calcineurina. Portanto, não possuem efeito nefrotóxico característico dos inibidores da calcineurina (ICNs). De maneira importante, os inibidores de *mTOR* agem de maneira sinérgica com os inibidores de calcineurina, levando à hipótese de que uma dose reduzida de inibidor de calcineurina poderia ser utilizada para se obter um efeito imunossupressor semelhante.

O sirolimo atua ligando-se à proteína FKBP12 (*FK binding protein*), formando um complexo fármaco-proteína que também inibe a enzima *mTOR*. Esta inibição promove a redução da síntese de proteínas, bloqueando a proliferação e diferenciação celular.

Devido a sua boa tolerância, o sirolimo deve ser considerado uma alternativa no transplante de pâncreas, particularmente em virtude da nefrotoxicidade e neurotoxicidade dos ICNs, e nos casos de diarreia severa devido ao MMF.

Regimes com uma dose inicial fixa (administração de 2 mg de sirolimo duas vezes por dia) e subsequente dosagem para monitoramento de nível mínimo terapêutico, entre 5 a 15 ng/dL, tornaram-se estabelecidos após os estudos em receptores de transplantes hepáticos e renais. As concentrações-alvo de sirolimo ou everolimo podem ser verificadas usando imunoenaios comercialmente aprovados.

As ações anti-inflamatória e anti-fibrose foram evidenciadas em estudos experimentais e clínicos que estão descritos nas seções abaixo. Estes efeitos resultantes favoreceram sua inclusão em múltiplas jurisdições e empírica para uso em combinação com doses reduzidas da imunossupressão de base em vários centros transplantadores do Brasil.



Sob a demanda da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias, CONITEC, do Ministério da Saúde, esta avaliação atual foi realizada para abordar os dois seguintes objetivos.

4. OBJETIVOS/ QUESTÕES CENTRAIS

O objetivo deste PTC é analisar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia, efetividade e a segurança do uso de imunossuppressores para a profilaxia da rejeição de transplante de pâncreas alogênico.

Para a elaboração do relatório, estabeleceu-se a seguinte pergunta, cuja estruturação encontra-se no **Quadro 1**.

Quadro 1. Pergunta estruturada para elaboração do PTC	
População	Pacientes submetidos a transplante de pâncreas isolado
Intervenção (tecnologia)	Transplante de pâncreas e a terapia imunossupressora
Comparação	Não realização do transplante
Parâmetros	<ul style="list-style-type: none">• Eficácia• Efetividade• Segurança• Rejeição
Tipo de estudo	<ul style="list-style-type: none">• Revisões sistemáticas de ensaios clínicos controlados randomizados,• ensaios clínicos controlados,• estudos prospectivos

Perguntas:

1. A incorporação de alternativas terapêuticas, tais como *tacrolimo*, *sirolimo* e *everolimo* podem auxiliar a resgatar e prevenir recidivas de episódios de rejeição e eventos adversos graves apresentados pelos pacientes com transplante de pâncreas isolado?
2. Qual seria a estimativa de impacto orçamentário para o SUS se *tacrolimo*, *sirolimo* e *everolimo* forem incorporados para a imunossupressão ou sua manutenção em pacientes com transplante de pâncreas isolado?



5. MÉTODOS

Para a avaliação da eficácia, efetividade e segurança de tecnologias (e.g., medicamento, dispositivo ou outras) para o tratamento de determinada doença ou condição clínica, as melhores evidências são obtidas por meio de revisões sistemáticas de ensaios clínicos controlados e randomizados, seguidas de ensaios clínicos controlados e randomizados, segundo a classificação do nível de evidência científica da *Oxford University*.

Base de dados e estratégias para a busca de evidências de efeito e segurança das tecnologias

A literatura científica sobre o *tacrolimo*, *sirolimo* e *everolimo* foi revisada de maneira sistemática por quatro pesquisadores nas bases medline e Pré-medline 1966-2005 da *National Library of Medicine* do *National Institutes of Health*, NIH, do governo dos Estados Unidos; *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) – último *issue*, da *International Cochrane Collaboration*; Literatura Latino-Americana de Ciências da Saúde, lilacs, da Biblioteca Regional de Medicina, BIREME, colaboração do Ministério da Saúde, MS, Escola Paulista de Medicina, EPM e Organização Pan-Americana da Saúde/ Organização Mundial da Saúde, OPAS/OMS; Lista de Periódicos Científicos CAPES/ MCT e MEC; e entre as publicações indexadas pelas bases Embase e Ovid™ com subscrição e acesso pleno na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FMUSP (Anexo 0).

Critérios de seleção e inclusão de artigos

Os principais critérios de inclusão de estudos para esse parecer foram: revisões sistemáticas de ensaios clínicos controlados randomizados, ensaios clínicos controlados, estudos prospectivos.

Os critérios de inclusão incluíram os nomes dos medicamentos/* uso em humanos, /* uso terapêutico ou /*eventos adversos ou /*custos, indicação utilizando os termos *Immunosuppression OR Immunosuppressions OR Therapy, Anti-Rejection OR Anti-Rejection Therapy OR Anti Rejection Therapy OR Anti-Rejection Therapies OR Therapy, Antirejection OR Antirejection Therapies OR Antirejection Therapy AND Pancreas Transplantation OR Transplantation, Pancreas OR Pancreas Transplantations OR Transplantations, Pancreas OR Transplantation, Grafting, Pancreas OR Graftings, Pancreas OR Pancreas Grafting OR Pancreas Graftings* em humanos, tipo de publicação (apenas metanálises e estudos clínicos



randomizados ou não, restringindo-se aos idiomas português, espanhol, inglês ou francês), sem restringir por período, sexo ou grupos etários.

Foi realizada a busca selecionando os artigos inicialmente pelo título e/ou resumo. Todos os artigos com estes critérios de inclusão foram recuperados em texto pleno e, a seguir, realizando a leitura do artigo completo, foram selecionados e incluídos caso este fosse pertinente ao tema de interesse. Após, suas referências foram examinadas para completar a lista de estudos clínicos randomizados relevantes.

Crítérios de exclusão de artigos

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos. Outros tipos de publicações foram excluídos, tais como registros de ensaios controlados em andamento, avaliações econômicas, revisões narrativas, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I, relatos ou séries de casos.

Não houve restrições com relação à data de publicação dos artigos e ao idioma da publicação.

As citações excluídas eram duplicidades, artigos que não preenchiam os critérios de inclusão estabelecidos para a revisão da literatura e artigos que não tinham relação com o tema da revisão.

Avaliação da qualidade da evidência

Com base nos critérios de inclusão e exclusão descritos na estratégia de busca, foram incluídas 21 meta-análises sobre a terapia de imunossupressão para a profilaxia da rejeição de transplante de pâncreas alogênico. Sequencialmente, foi realizada uma análise crítica dos resultados dos estudos selecionados para a revisão da literatura.

Coleta de dados nos estudos selecionados

Um instrumento estruturado em planilha matricial no *software* Microsoft Excel™ v.10 permitiu a entrevista de cada estudo selecionado elicitando os resultados das variáveis e testes, bem como sua síntese descritiva e verificação de potenciais vieses.

Coleta de dados de bases disponíveis e estudos epidemiológicos sobre transplante de pâncreas

As informações registradas na base de dados da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO) foram copiadas da sua interface pública na internet.



As informações registradas na base de dados administrativa pública do Sistema Único de Saúde, SUS, do Brasil, DATASUS, Sistema de Informações Hospitalares, SIH, sobre o uso de recursos (número de procedimentos, valores ressarcidos e permanência hospitalar) permitiu aproximar as estimativas médias de gastos públicos, com base nas informações disponíveis.

Análise de dados sobre transplante de pâncreas

1. Estudo descritivo e gráfico das e informações registradas na base de dados;
2. Estudo descritivo das evidências científicas;
3. Estudo analítico dos gastos públicos com procedimentos e intercorrências no período pós-transplante de pâncreas; e,
4. Estimativa do potencial impacto orçamentário para o SUS caso se aprove esta solicitação.

Para o modelo simples de aplicação destes gastos utilizou-se uma árvore de decisão visando calcular a relação de custo-efetividade. Esta foi construída com o auxílio do *software* TreeAge™ utilizando as probabilidades de ocorrência de eventos sintetizadas da literatura e das experiências observadas. O modelo simples foi construído para cálculo da relação entre os gastos e respectivos efeitos das estratégias de imunossupressão comparativamente à ciclosporina.

O impacto orçamentário para o SUS foi estimado de acordo com as Diretrizes metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-científicos, elaborado pelo Ministério da Saúde.

6. RESULTADOS

6.1. Estudo descritivo e gráfico das e informações registradas nas bases de dados

De acordo com a Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO)¹⁷, foram realizados 1.608 transplantes de pâncreas entre 2005 e o primeiro trimestre de 2016, a evolução do número anula de transplantes de pâncreas realizados no Brasil está demonstrada



na figura 1. A sobrevida dos receptores de transplante de pâncreas foi de 82% em 5 anos(3). De acordo com o Registro Brasileiro de Transplante de Órgãos (RBTO), no primeiro semestre de 2016, foram realizados 54 transplantes de pâncreas-rim e 14 transplantes de pâncreas isolado (Figura 1).

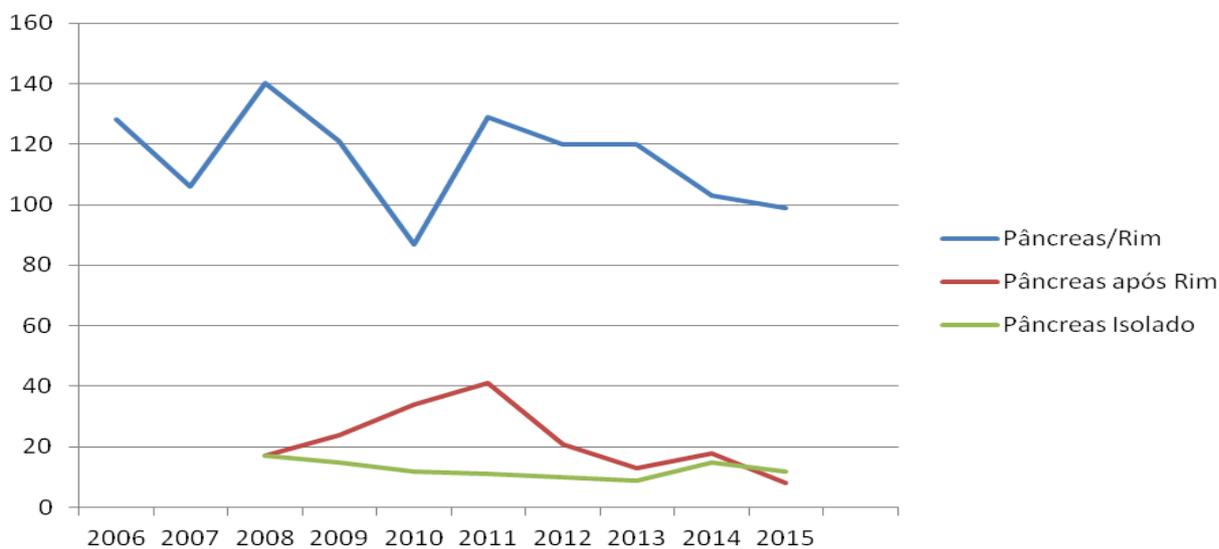


Figura1. Número anual de Transplantes de Pâncreas realizado no Brasil desde 2005 até 2015

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Pâncreas/Rim	128	106	140	121	87	129	120	120	103	99
Pâncreas após Rim			17	24	34	41	21	13	18	8
Pâncreas Isolado			17	15	12	11	10	9	15	12
Total	191	163	174	160	133	181	151	142	126	119

Transplantes de pâncreas isolados ou em conjunto, portanto, vem sendo realizados em pouco volume pela escassa disponibilidade e proficiência em poucas equipes.

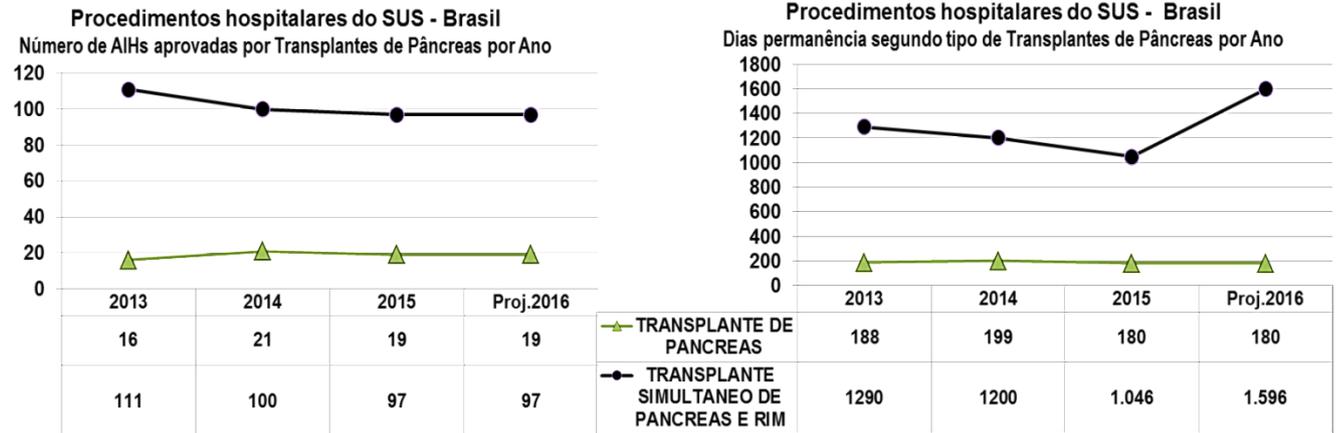
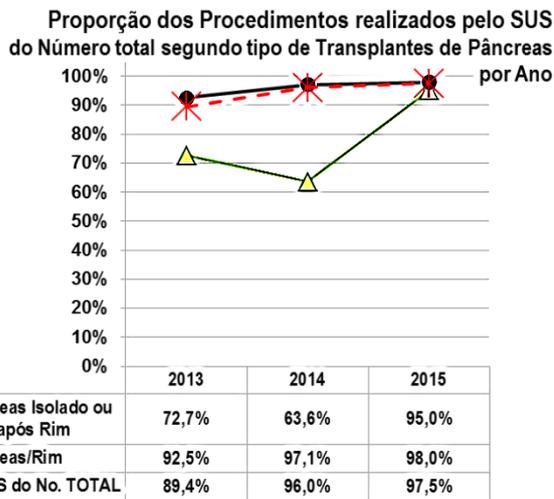


Figura 2. Número anual de Transplantes de Pâncreas realizado no SUS do Brasil - 2013 a 2016



Deste número, uma grande parte dos procedimentos são realizados no âmbito do Sistema Único de Saúde público do Brasil, o SUS. Em 2015 esta proporção aumentou em ambos os tipos de procedimentos para a quase totalidade das realizações, Figura 3.

Figura 3. Proporção do número total anual de Transplantes de Pâncreas realizado pelo SUS do Brasil - 2013 até 2016

Os valores investidos nos programas de transplantes de pâncreas são pouco elevados e estão descritos no gráfico da Figura 4.

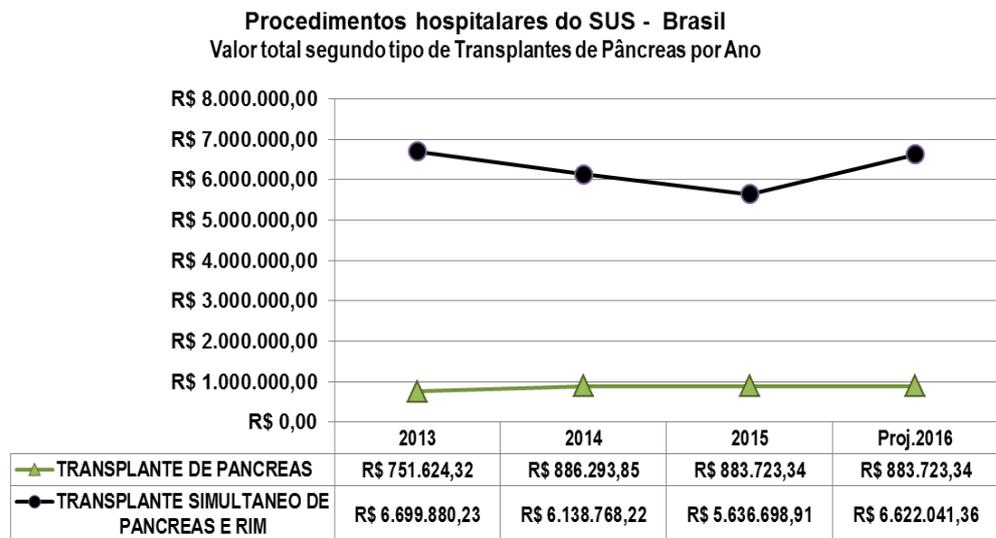


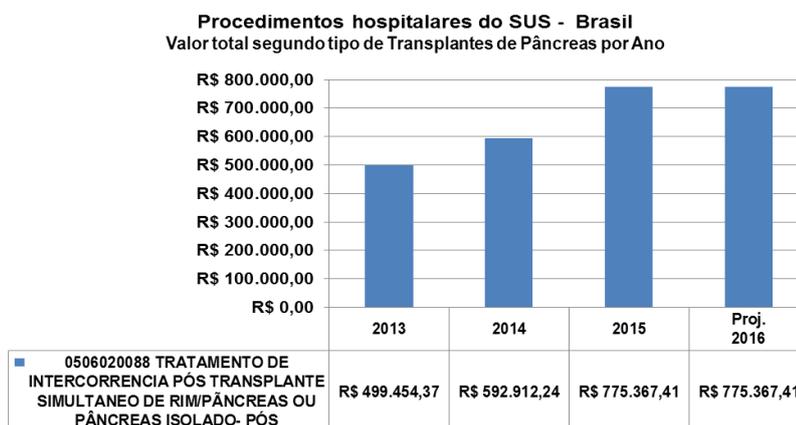
Figura 4. Valor total anual de gastos públicos em Transplantes de Pâncreas realizados pelo SUS Brasil - 2013 a 2016



No total, as complicações e intercorrências nos programas de transplantes de pâncreas, estimadas segundo a base de dados administrativa pública do Sistema Único de Saúde, SUS, do Brasil, DATASUS¹⁸, Sistema de Informações Hospitalares, SIH-SUS, adicionaram quase de R\$ 800.000,00 em gastos públicos no ano de 2015 (Figura 5.).

Figura 5. Valor total anual de gastos públicos em Intercorrências pós-Transplantes de Pâncreas realizados pelo SUS

Brasil - 2013 a 2016



6.2. Estudo descritivo das evidências científicas

Na literatura científica, foram encontrados 12.516 artigos, dentre eles, 110 revisões sistemáticas (*AND systematic[sb]*), mas apenas 21 específicos e com meta-análises (*AND Meta-Analysis[ptyp]*) e 140 estudos clínicos randomizados controlados. Foram selecionadas 21 publicações que avaliaram a terapia imunossupressora a profilaxia da rejeição de transplante de pâncreas alogênico para a revisão da literatura.

O objetivo principal da imunoprofilaxia ou da terapia imunossupressora em episódios de rejeição é a minimizar a rejeição e melhorar a sobrevivência do enxerto. Esta análise descritiva e visual acima mostrou o efeito observado na vida real com a terapia convencional disponível no SUS. Em comparação, os dados publicados sobre as alternativas terapêuticas internacionalmente preconizadas para a profilaxia quando há falha ou intolerância com a terapia convencional, as evidências científicas sobre o tacrolimo, os micofenolatos, os inibidores da *mTOR* e os corticoides, estão descritos a seguir, com os principais efeitos relatados.



Com relação à abordagem inicial da terapia imunossupressora, a terapia de indução, que já está disponível no SUS, ATG e basiliximabe, foram identificados 05 estudos^{19,20,21,22,23}. Ao avaliar a qualidade dos estudos sobre as terapias de indução, 03 destes tinham níveis 1b^{21,22,23} e avaliaram o benefício de basiliximabe e ATG *versus* terapia sem indução. Um estudo comparou a depleção das células T como terapia de indução com ATG *versus* terapia sem indução em 50 pacientes que receberam ciclosporina (CSA), azatioprina (AZA) e corticosteróides. Um estudo de nível 1b²¹ analisou 219 pacientes que receberam terapia de indução com basiliximabe em dois diferentes regimes. Todos estes estudos favoreceram o uso da terapia de indução demonstrando redução significativa das taxas de rejeição renal comprovadas por biópsia de 76% a 36% ($p = 0,01$)²³ e reduzindo as taxas de rejeição pancreas (intervalo: 3,6 a 10,3%, $p = 0,160$). O período de sobrevida de 01 ano de enxerto em todos os ensaios variou entre 84% e 98%. Nos grupos sem indução, a sobrevida de 01 ano de enxerto variou de 86% a 90% comparado às taxas de 84% a 96% observadas nos grupos com indução. Entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre terapia com indução *versus* não indução em relação à sobrevivência do enxerto e pacientes, com exceção da avaliação ao 3º. ano para a sobrevida de enxerto: 92% com indução *versus* 82% no grupo sem indução ($P = 0,04$)²².

A base da imunoprolifaxia se faz com os Inibidores da calcineurina devido a sua eficácia em evitar a rejeição. Entre os estudos identificados, 03 estudos com os inibidores da calcineurina (ICNs) foram selecionados para descrever seu impacto na imunossupressão na revisão sistemática e estão traduzidos a seguir²⁴. Um estudo multicêntrico com nível 2b²⁵ e dois estudos de nível 1b^{26,27} compararam os efeitos de dois inibidores da calcineurina, CSA *versus* Tacrolimo. Os resultados observados com 54 pacientes que receberam ou CSA ou tacrolimo com MMF foram comparados a um controle histórico Grupo ($n = 18$) que receberam um tratamento de imunossupressão baseado em CSA e AZA. Não houve diferença significativa entre tacrolimo e CSA em relação à rejeição renal (11% em cada grupo), mas os pacientes que receberam os inibidores da calcineurina com MMF tiveram uma diminuição significativa nas taxas de rejeição renal comprovadas por biópsia de 77% para 11% ($P = 0,01$)²⁸. Um estudo multicêntrico²⁹ incluindo 150 pacientes mostrou uma menor taxa de sobrevivência do enxerto no grupo CSA (70%) em relação ao grupo com tacrolimo (87%) ($p = 0,04$).

Os resultados de um grande estudo multicêntrico foram publicados no primeiro ano por Bechstein et al.²⁷. O estudo foi realizado em 10 centros europeus e um centro em Israel. Cento e três pacientes foram randomizados para tacrolimo e 102 a ciclosporina-ME. Todos os doentes receberam terapia de indução concomitante com anti-T-globulina de coelho,



micofenolato mofetil (MMF), e corticoesteróides por curto prazo. As doses orais diárias iniciais foram 0,2 mg / kg para tacrolimo, 7 mg / kg para ciclosporina-ME, e 2 a 3 g para MMF. A incidência de rejeição aguda de rim ou pâncreas comprovada por biópsia ao final do 1º. ano foi menor com tacrolimo (27,2%) do que com ciclosporina-ME (38,2%, $P = 0,09$). A sobrevida do enxerto do pâncreas ao final do 1º. ano foi de 91,3% com tacrolimo e 74,5% com ciclosporina-ME ($P < 0,0005$). A sobrevida do enxerto renal foi semelhante nos dois grupos estudados. Não houve diferenças significativas relacionadas ao tratamento renal. No total, 34 pacientes necessitaram trocar de tratamento da ciclosporina-ME para o tacrolimo, mas apenas 06 pacientes que receberam tacrolimo necessitaram terapia alternativa. As doses médias requeridas de MMF em 01 ano também foram menores no grupo com tacrolimo (1,36 versus 1,67 g / dia, $P = 0,007$) comparativamente ao grupo com ciclosporina. Esses achados apóiam o uso da terapia com tacrolimo para pacientes com diabetes tipo 1 que estão passando por transplante simultâneo do rim-pâncreas, demonstraram uma taxa de rejeição do pâncreas de um ano significativamente menor com tacrolimo (27,2% vs. 38,2%, $p = 0,09$) e a sobrevivência do enxerto do pâncreas foi significativamente maior no grupo do tacrolímus: 91,3% versus 74,5% com ciclosporina-ME ($P < 0,0005$).

Na metade dos anos 2000, vários aspectos deste estudo foram publicados com resultados de 03 anos de seguimento: A análise de ocorrência de rejeições³⁰, os resultados segundo os regimes de uso de corticosteróides³¹, o impacto na ocorrência de infecções por CMV³², o resultado do uso dos regimes^{33,34}, entre dezenas de publicações em um suplemento do periódico *Nephrol Dial Transplant. 2005* ou outros. Após 03 anos de acompanhamento, ocorreram episódios de rejeição em 41 pacientes que receberam tacrolimo e em 51 doentes que receberam ciclosporina-ME. A maioria de primeiros episódios de rejeição em ambos os grupos ocorreram nos primeiros 06 meses (93% e 90%, respectivamente) e na maioria dos casos foram tratados apenas com corticosteróides (88% vs. 90%). A sobrevivência atuarial livre de rejeição renal e / ou pancreática foi semelhante para tacrolimo (54%) e ciclosporina-ME (44%). Na análise multivariada, a compatibilidade dos antígenos leucocitários humanos ($P = 0,003$) e a extensão dos vasos do enxerto ($P = 0,000001$) apresentaram-se como fatores de influência significativa para a sobrevivência livre de rejeição do enxerto pancreático. Além disso, os episódios de rejeição influenciaram a sobrevivência e a perda do enxerto de pâncreas ($P = 0,01$). Assim, estes episódios de rejeição influenciaram também a sobrevida do paciente ($P = 0,02$). Na análise por intenção de tratar foram observados: (i) rejeição precoce, primeiros episódios de rejeição moderada a grave ocorreram significativamente menos com pacientes tratados com tacrolimo do que os com ciclosporina-ME (01 de 40 vs 12 de 47; $P = 0,004$); (ii) mais de um episódio de rejeição (11 de 40 vs 24 de 47; $P = 0,03$); e (iii) rejeição refratária (02



de 40 vs 10 de 47, $P = 0,03$). A sobrevivência do pâncreas foi menor nos pacientes com rejeição tardia (53%) do que nos não apresentaram rejeição (86%, $P = 0,002$). Além disso, a creatinina sérica foi maior nos pacientes com rejeição tardia. Ou seja, a terapia imunossupressora baseada em tacrolimo demonstrou vantagens sobre a ciclosporina-ME em termos da gravidade da rejeição aguda nos pacientes transplantados.

No início dos anos 2000, em um estudo prospectivo³⁵, aberto, randomizado e multicêntrico, comparou micofenolato mofetil (MMF) e azatioprina (AZA) na prevenção da rejeição renal após o transplante primário simultâneo do rim-pâncreas. No transplante simultâneo do rim-pâncreas, as manifestações de rejeição do aloenxerto renal tipicamente se tornam evidentes antes daqueles de rejeição do enxerto de pâncreas. Os pacientes receberam MMF 1,5 g duas vezes por dia ($n = 74$) ou AZA 1-3 mg / kg por dia ($n = 76$) durante 1 ano após o transplante. A incidência de rejeição foi avaliada aos 6 meses, os eventos adversos foram acompanhados por um ano e a análise da sobrevivência foi realizada aos 02 anos. Aos 06 meses, os seguintes resultados de eficácia e segurança do MMF vs. AZA para os pacientes foram, respectivamente: - rejeição (27% vs. 39%); - rejeição ou morte (34% vs. 42%); - rejeição, perda de enxerto, morte ou retirada prematura (ou seja, falha de tratamento; 41% vs. 55%). As tendências de eficácia mais elevada aos seis meses favoreceram o MMF, bem como o tempo mais longo até a falha do tratamento, que foram significativos quando comparados aos observados nos pacientes tratados com AZA ($P = 0,049$). Os seguintes resultados de eficácia na avaliação de um ano para MMF vs. AZA foram, respectivamente: - necessidade de tratamento da rejeição renal (35% vs. 47%); - perda de aloenxerto renal ou óbito (9% vs. 12%); - perda de aloenxerto do pâncreas ou óbito (15% vs. 14%). Óbitos ocorreram em 05 pacientes tratados com MMF Doentes (7%) e 04 (5%) no grupo tratado com AZA. As infecções oportunistas ocorreram em mais pacientes tratados com MMF do que no grupo tratado com AZA (54% vs. 38%), mas os patógenos causais não diferiram. Os autores concluíram que havia tendências de efeito positivo do uso de MMF, que a maioria dos parâmetros de eficácia favoreceu o MMF em relação ao AZA e o tempo até a ocorrência de rejeição do aloenxerto renal ou falha do tratamento era estatisticamente significativa para favorecer o uso do MMF, considerando que a utilização de MMF no tratamento de receptores de transplante simultâneo do rim-pâncreas significou um avanço.

Corticosteroides são considerados um componente importante na maioria dos regimes de imunossupressão comumente administrados no período intraoperatório como terapia de indução. Para o tratamento de rejeição aguda do enxerto, são administrados em altas doses de



bolus. Os corticosteroides mais utilizados são metilprednisolona, prednisolona e prednisona⁴. Entretanto, os efeitos diabetogênicos dos corticosteróides e Inibidores da calcineurina resultaram na necessidade de protocolos capazes de restringir ou retirar seu uso.

Em 2003, houve uma revisão retrospectiva de 40 casos consecutivos em um centro universitário de referência terciária que foi histórica^{36,37}. Todos os registros médicos dos 40 pacientes consecutivos submetidos a transplante de pâncreas-rim, de novembro de 2000 a julho de 2002, foram revisados. O protocolo de imunossupressão utilizado nesta série de pacientes consistiu de indução timoglobulina combinada com micofenolato mofetil, tacrolimo e sirolimo para imunossupressão de manutenção. Foram utilizados esteróides apenas como pré-tratamento dado com timoglobulina e foram tipicamente descontinuados na 1ª semana pós-operatória. Foram estudadas as taxas de sobrevivência do enxerto e do doente, rim ou pâncreas, taxas de infecção e taxas de complicações cirúrgicas. As taxas de sobrevivência dos pacientes, enxertos de rim e do pâncreas foram de 95,0%, 92,5% e 87,5%, respectivamente. As taxas de rejeição do enxerto-pâncreas, comprovadas por biópsia no 1º. e 3º. meses pós-transplante foram de 2,5%. As taxas de rejeição renal aos 1 e 3 meses também foram 2,5%. Os esteróides foram administrados apenas aos pacientes com rejeição de transplante documentada. As complicações cirúrgicas e médicas não diferiram dos protocolos anteriores. Os autores concluíram pela primeira vez que os protocolos de imunossupressão que não incluem esteróides de manutenção haviam mostrado mínima taxa de rejeição nos primeiros 3 meses, em comparação aos protocolos que utilizam esteróides. O potencial impacto benéfico desta estratégia de prevenção de reduzir o uso de esteróides em longo prazo foi o desafio lançado, então, para estudos mais aprofundados.

Dois regimes imunossupressores poupadores de esteróides também foram comparados logo após este período inicial. Cinquenta pacientes receptores de transplantes simultâneos de pâncreas-rim foram randomizados em um estudo prospectivo *open-label*, em um único centro da França³⁸, visando avaliar se se devia ou não usar esteróides nos primeiros 3 meses seguintes ao transplante, dividindo-os em dois grupos iguais, onde todos não usaram esteróides e os outros sim tinham esteróides incluídos no regime terapêutico. Todos os pacientes receberam globulina anti-timócito de coelho, micofenolato mofetil (MMF) e ciclosporina. A incidência de rejeição aguda confirmada por biópsia durante os primeiros 12 meses após o transplante foi o desfecho primário do estudo. A incidência de lesões de rejeição aguda foi de 4% em ambos os grupos. Não houve diferença estatisticamente significativa (96 e 100%), sobrevivência do enxerto renal (96 e 100%) ou do de pâncreas (84 e 92%) observado



durante 01 ano após o transplante entre os dois grupos, os que não usaram esteróides e os outros sim tinham esteróides incluídos no regime terapêutico, respectivamente. O número total de eventos adversos (incluindo eventos graves), o tempo de hospitalização e a ocorrência de episódios infecciosos não diferiram entre os grupos. Os níveis de glicose no sangue e níveis de insulina, perfil lipídico e hemoglobina A1C não diferiram estatisticamente entre os dois grupos. No entanto, o nível de creatinina sérica na avaliação de 01 ano foi significativamente maior na (132 vs. 114 micromol / L, $p = 0,02$) no grupo dos pacientes que não usaram esteróides. Assim os autores concluíram que os dois regimes, não usar esteróides ou sim usá-los apenas três meses após o transplante, são regimes seguros e eficazes para diabéticos com transplantes de pâncreas-rim.

Uma revisão de 2014¹³ avaliou a não utilização do corticosteróide e a sua retirada de protocolos nos receptores de transplante de pâncreas. Três ECRs que envolveram 144 participantes preencheram os critérios de inclusão. Dois compararam a retirada precoce de uso de esteróides (uso < 14 dias) *versus* a retirada tardia de esteróides (uso > 14 dias após o transplante) *versus* o não uso de esteróides. Todos os estudos incluíram apenas SPK (do inglês, *simultaneous pancreas-kidney transplantation*) e um também incluiu PTA. Todos os estudos tiveram um risco geral moderado de viés e apresentaram apenas resultados de curto prazo (de seis a 12 meses). Dois estudos (89 participantes) compararam a não introdução de esteróides ou a retirada precoce *versus* a retirada tardia de esteróides. Não houve evidência clara de impacto na mortalidade (2 Estudos, 89 participantes: RR= 1,64, IC 95%: 0,21 a 12,75), risco de perda do enxerto renal censurados por perda ou pela morte (2 estudos, 89 participantes: RR=0,35, IC 95%: 0,04 a 3,09), risco de perda do enxerto de pâncreas censurada por óbito (2 estudos, 89 participantes: RR 1,05, IC 95% 0,36 a 3,04) ou rejeição renal aguda (1 estudo, 49 participantes: RR= 2,08, IC 95%: 0,20 a 21,50), porém os resultados foram incertos e consistentes com nenhuma diferença ou benefício importante ou dano no grupo de pacientes de evitar esteróides e de retirada precoce dos esteróides. O estudo que comparou a retirada tardia de esteróides *versus* a manutenção dos esteróides - não observou óbitos, não houve perdas de enxerto ou rejeição renal aguda até os seis meses pós-transplante em ambos os grupos, e, relataram efeitos incertos sobre a rejeição aguda do pâncreas (RR 0,88; IC 95%: 0,06 a 13,35). Dos possíveis efeitos adversos, apenas infecção foi relatado por um estudo. Houve elevação significativa do uso de mais UTIs relatadas no grupo de retirada tardia em relação ao grupo de prevenção de esteróides (1 estudo, 25 Pacientes: RR 0,41, IC 95% 0,26 a 0,66). Também foram identificados, nesta revisão, 13 estudos de coorte e um ECR que randomizou tacrolimo *versus* ciclosporina. Esses estudos em geral mostraram que as estratégias de poupar



e retirar esteróides obtiveram benefícios de diminuir HbAc1 e o risco de infecções (vírus BK e doença por CMV) e houve melhora da pressão arterial sem aumentar o risco de rejeição. Entretanto, dois estudos relataram uma maior incidência de rejeição aguda do pâncreas (HR=2,8, IC 95%: 0,89 a 8,81, $p = 0,066$ em um estudo e 43,3% no grupo de retirada de esteróides *versus* 9,3% no grupo da manutenção de esteróides, $P < 0,05$ aos três anos) e um estudo encontrou um aumento da incidência de rejeição renal aguda (18,7% no grupo de retirada de esteróides *versus* 2,8% no grupo de manutenção de esteróides, $P < 0,05$) em três anos. Os autores concluíram que atualmente ainda não havia evidência suficiente para consolidar conclusivamente os benefícios e os danos da retirada de esteróides no transplante de pâncreas (com base nos três ECRs (N=144 pacientes) identificados). Nesta revisão¹³ os resultados se mostraram incertos para risco de rejeição, mortalidade ou sobrevida de enxerto em estratégias com um número muito pequeno de pacientes e durante um curto período de seguimento. Em geral, os dados eram escassos, impossibilitando conclusões firmes. Além disso, os resultados dos 13 estudos observacionais geralmente concordavam com as evidências dos 03 ECRs.

Embora os autores desta revisão¹³, então, concluíram que não havia evidência suficiente que suporte a não utilização e a retirada do corticosteróide (precoce ou tardia) em estudos de transplante de pâncreas, é plausível pensar que evitar o uso de glicocorticóide pode prover uma melhor balanço riscos-benefícios nos transplantados de pâncreas-rim. Alguns protocolos utilizando indução com anticorpo, tacrolimo e MMF estão tendo sucesso³⁹ sendo a maioria envolvendo transplante pâncreas-rim⁴⁰.

Em um estudo prospectivo, randomizado⁹, a partir de setembro de 2000 até dezembro de 2009, com 170 pacientes transplantados de pâncreas-rim, usando tacrolimo, foram comparadas a segurança e a eficácia de rapamicina, sirolimo ($n = 84$) *versus* MMF ($n = 86$), em 10 anos. Todos os pacientes receberam terapia de indução dupla com timoglobulina e daclizumab e doses baixas de manutenção de tacrolimo e corticosteróides. Houve uma significativa redução na taxa de rejeição do enxerto renal e pancreático, comprovada por biópsia, nos pacientes que receberam sirolimo. Em comparação com o MMF, as taxas de sobrevida livre de primeira rejeição aguda confirmada por biópsia ou rejeição do pâncreas foram superiores Rapamicina no 1º. ano (rim: 100% vs. 88%, $P = 0,001$, pâncreas: 99% vs. 92%, $P = 0,04$) e no ano 10 (rim 88% vs. 71% $P = 0,01$ pâncreas 99% vs 89% $P = 0,01$). Esta diferença foi observada nos pacientes em o MMF teve que ser reduzido em virtude da toxicidade na medula óssea e/ou gastrointestinal. As taxas de rejeição mais elevadas foram associadas quando MMF era mantido (vs. Rapamicina, $p = 0,009$), geralmente devido à toxicidade



gastrointestinal ou de depressão da medula óssea. Não houve diferença significativa na creatinina, proteinúria, c-peptídeo, Infecções, distúrbios linfoproliferativos ou diabetes pós-transplante. HbA1C e os níveis de lipídeos foram normais em ambos os grupos, embora mais elevados no grupo com rapamicina. Não houve diferença em relação à função do enxerto renal ou pancreático, ao diabetes mellitus pós-transplante e à proteinúria entre os dois grupos. Também não houve diferença estatisticamente significativa em relação à sobrevida do paciente, do enxerto renal e do enxerto pancreático. Assim, este estudo demonstrou a segurança e a eficácia do sirolimo como alternativa ao MMF na manutenção da imunossupressão em longo prazo no pacientes transplantados de pâncreas-rim⁴¹. Devido a sua boa tolerância, o sirolimo deve ser considerado uma alternativa no transplante de pâncreas, particularmente em virtude da nefrotoxicidade e neurotoxicidade dos ICNs, e nos casos de diarreia severa devido ao MMF⁹. O everolimo associado a doses baixas de tacrolimo também pode ser uma alternativa de terapia de imunossupressão no transplante de pâncreas para amenizar a nefrotoxicidade causada pelos inibidores de calcineurina⁴².

Embora o transplante de pâncreas tenha evoluído de uma frustrante e mal aceita opção terapêutica para um procedimento altamente bem sucedido, os benefícios dos sucessivos procedimentos cirúrgicos e desenvolvimentos imunossupressores ainda permanecem obscuros.

O objetivo do estudo de Demartines et al de 2005²³ foi determinar a uma metodologia baseada em evidências, que contribuíssem para os resultados atuais e se o transplante de pâncreas é rentável.

Dos 2481 artigos, 102 analisados tanto cirúrgicos quanto sobre imunossupressão do transplante de pâncreas. As complicações urológicas foram mais frequentes em pacientes que apresentaram bexiga com drenagem entérica (intervalo: 62-63% vs. 12-20%, $p = 0,0001$), mas sem diferença significativa na sobrevida do doente ou do enxerto. A drenagem portal foi associada com uma tendência para menos complicações e melhores controles da hiperinsulinemia sobre drenagem sistêmica em estudos retrospectivos. A terapia de indução combinada com inibidor da calcineurina, com micofenolato Mophetil (MMF) e com corticosteróides foram associados a uma diminuição da incidência de rejeição de 40% ($P = 0,01$) e um aumento na sobrevivência do enxerto acima 90% a 1 ano ($p < 0,05$). O transplante de pâncreas é altamente custo-efetivo em comparação com alternativas conservadoras e nesse estudo foi concluído que apesar da escassez de estudos os protocolos de imunossupressão quádrupla incluindo a terapia de indução deve ser o padrão de regime²³.



6.3. Em Resumo

- ⇒ Existem evidências consistentes que a alternativa terapêutica com tacrolimo pode desacelerar os eventos adversos e crises agudas de rejeição que não estão respondendo à terapia convencional de ciclosporina.
- ⇒ Existem evidências consistentes, embora ainda escassas, que a introdução de micofenolato no esquema de associação com inibidores de calcineurina apresenta significativa redução de eventos adversos, aumenta a segurança dos pacientes e reduz o uso de recursos assistenciais.
- ⇒ Existem evidências consistentes que a associação de tacrolimo e micofenolato pode auxiliar na profilaxia de episódios de rejeição repetitivas/recidivantes em comparação com a associação convencional de ciclosporina, embora não tenha efeito significativo na taxa de mortalidade ou sobrevida global.
- ⇒ Existem evidências consistentes que a associação de sirolimo ao tacrolimo pode auxiliar na resolução de rejeição graves refratárias, e prevenção de rejeição graves repetitivas/recidivantes em comparação com a associação possível de inibidores de calcineurina e micofenolato, bem como apresenta significativa redução de eventos adversos, aumentando a segurança dos pacientes mais complexos.

7. ANÁLISE DOS GASTOS NA PRÁTICA

Na prática assistencial de rotina, em 80% a 90% dos casos em que não há complicações, o acompanhamento dos pacientes pós-transplante Pâncreas [usando atualmente o código 0506010023 ACOMPANHAMENTO DE PACIENTE POS-TRANSPLANTE DE RIM FIGADO CORACAO PULMAO CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS E/OU PANCREAS R\$ 135,00], compreende 04 visitas regulares onde o médico realiza a anamnese e exame físico, testes laboratoriais comprobatórios (*kit1*) da evolução, a entrevista com o farmacêutico clínico e, caso necessário com o assistente social, são realizados. A redução lenta do tratamento imunossupressor profilático com o inibidor da calcineurina, ciclosporina, disponível no SUS, implica no gasto de R\$ 565,00 (adultos ≈ 70kg) nas 02 primeiras visitas pós-transplante de pâncreas, após as quais este gasto decresce 10% mensalmente (gasto total no 1º. ano em



0603080030, CICLOSPORINA 100 MG P/ TRANSPLANTE (POR CAPSULA) R\$ 6,58 = R\$ 1.713,32, sendo suspensa 03 meses após).

Nos casos que permanecem sem complicações, os medicamentos são dispensados ou ajustes requeridos são realizados, totalizando o gasto de R\$ 2.253,32 por ano pós-transplante de pâncreas.

Classe Item	Itens Ambulatoriais - Rotina de <i>Follow-up</i>	Cd Tab SUS	Kit 1 Itens Tabela SUS	R\$/unidade	
BIOQUIMICA	ACIDO URICO	0202010120	DOSAGEM DE ACIDO URICO	1,85	
	ALBUMINA	0202010619	DOSAGEM DE PROTEINAS TOTAIS	1,40	
	BILIRRUBINAS	0202010201	DOSAGEM DE BILIRRUBINA TOTAL E FRACOES	2,01	
	CALCIO / SORO	0202010210	DOSAGEM DE CALCIO	1,85	
	CALCIO IONIZADO	0202010228	DOSAGEM DE CALCIO IONIZAVEL	3,51	
	CICLOSPORINA	0501080031	DOSAGEM DE CICLOSPORINA (EM PACIENTE TRANSPLANTADO)	52,33	
	CREATININA / SORO	0202010317	DOSAGEM DE CREATININA	1,85	
	FOSFATASE ALCALINA	0202010422	DOSAGEM DE FOSFATASE ALCALINA	2,01	
	GAMA GT (GAMA GLUTAMIL TRANSFERASE)	0202010465	DOSAGEM DE GAMA-GLUTAMIL-TRANSFERASE (GAMA GT)	3,51	
	GLICOSE / SORO	0202010473	DOSAGEM DE GLICOSE	1,85	
	LDH (DEHIDROGENASE LATICA)	0202010376	DOSAGEM DE DESIDROGENASE LATICA (ISOENZIMAS FRACIONADAS)	3,68	
	MAGNESIO / SORO	0202010562	DOSAGEM DE MAGNESIO	2,01	
	POTASSIO / SORO	0202010600	DOSAGEM DE POTASSIO	1,85	
	SODIO / SORO	0202010635	DOSAGEM DE SODIO	1,85	
	TGO (TRANSAMINASE GLUTAMICO OXALACETICA)	0202010643	DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-OXALACETICA (TGO)	2,01	
	TGP (TRANSAMINASE GLUTAMICO PIRUVICA)	0202010651	DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-PIRUVICA (TGP)	2,01	
	UREIA / SORO	0202010694	DOSAGEM DE UREIA	1,85	
	HEMATOLOGIA	HEMOGRAMA COMPLETO + CONTAGEM DE PLAQUETAS	0202020380	HEMOGRAMA COMPLETO	4,11
		CONTAGEM DE RETICULOCITOS	0202020037	CONTAGEM DE RETICULOCITOS	2,73
		CONTAGEM DE PLAQUETAS	0202020029	CONTAGEM DE PLAQUETAS	2,73
Apoio multi-profissional	CONSULTA MEDICA				
	CONSULTA ASSISTENCIA FARMACEUTICA				
	CONSULTA SERVIÇO SOCIAL				

Em 10 a 20% dos casos³, entretanto, os gastos são bem mais elevados devido às complicações. E, 85% das intercorrência mais agudas afetam os pacientes desde o primeiro semestre, <180 dias. Nestes casos, as intercorrências adicionaram >R\$ 5 milhões no ano de 2015.



Considerando-se estes gastos públicos ^{Erro! Indicador não definido.}, em 2015, nas 27.500 intercorrências com TRANSPLANTE DE PÂNCREAS, estimou-se um ressarcimento médio de R\$ 3.046,57. Isto pode ser contrastado com a rotina de tratamento preconizado em casos de rejeição. Nos casos de rejeição aguda, uma avaliação agressiva se impõe, e a rotina inicial de testes **Kit 1** [R\$ 135,00] acima descritos se adiciona de uma segunda lista, o **Kit 2** [R\$ 911,77/ série com 01 unidade de cada exame] descrito a seguir. O tratamento de primeira linha é com pulsos de corticóides, metilprednisolona, MP [0603010016, METILPREDNISOLONA 500 MG INJETAVEL (POR AMPOLA) R\$ 20,96 X 3= R\$62,88] sistêmicos, 1 mg/kg ou o dobro em casos mais graves, associados à ciclosporina [0603020054, CICLOSPORINA 50 MG INJETAVEL (POR FRASCO-AMPOLA) R\$ 10,95 e 0603080030, CICLOSPORINA 100 MG P/ TRANSPLANTE (POR CAPSULA) R\$ 6,58 = R\$ 35,08]. Dentre estes 28 a 47% de casos complexos, 50% dos pacientes apresentam apenas 01 intercorrência e esta responde à terapia, reiniciando-se uma profilaxia para manutenção [R\$ 1.713,32].

Nestes casos complexos, além dos gastos acima descritos, entre outros, adiciona-se uma rotina de reposição mensal de imunoglobulina standard [0603030033, IMUNOGLOBULINA HUMANA 1,0 G INJETAVEL (POR FRASCO) R\$ 41,24] que soma R\$ 494,88 anualmente.

Isto, acima posto, soma uma média aproximada de R\$ 3.352,93 de gastos ao SUS no ano, por paciente e por intercorrência.

Classe Item	Itens Ambulatoriais - Rotina de <i>Follow-up</i>	Cd SUS	Kit 2 Itens Tabela SUS	R\$/ unidade
HE- MATO	HEMOGRAMA COMPLETO	0202020380	HEMOGRAMA COMPLETO	4,11
	COAGULOGRAMA	0202020495	PROVA DE RETRACAO DO COAGULO	2,73
MICRO BIOQUIMICA	HAPTOGLOBINA	0202010490	DOSAGEM DE HAPTOGLOBINA	3,68
	HEMOGLOBINA / SORO	0202020304	DOSAGEM DE HEMOGLOBINA	1,53
	ISOENZIMAS DE LDH			
	COLORO IONIZADO / SORO			
	CAPACIDADE TOTAL DE FIXACAO DO FERRO	0202010023	DETERMINACAO DE CAPACIDADE DE FIXACAO DO FERRO	2,01
	FERRO	0202010392	DOSAGEM DE FERRO SERICO	3,51
	FOSFORO	0202010430	DOSAGEM DE FOSFORO	1,85
	MICRO BIOLOGIA	CULTURAS BACTERIANAS	0202080129	CULTURA PARA BACTERIAS ANAEROBICAS
PCR VIRAIS		0202080129	CULTURA PARA BACTERIAS ANAEROBICAS	4,33
PROCS	BIOPSIA (TMO)	0201010275	BIOPSIA DE MEDULA OSSEA	200,00
	CITOLOGICO	0203010035	EXAME DE CITOLOGIA (EXCETO CERVICO-VAGINAL)	10,65
PATOLOGIA	IMUNOPEROXIDASE	0202030229	IMUNOELETROFORESE DE PROTEINAS	17,16
	HE BIOPSIA	0203020049	IMUNOHISTOQUIMICA DE NEOPLASIAS MALIGNAS (POR MARCADOR)	92,00
	COLORAÇÃO ESPECIAL, CADA			



Classe Item	Itens Ambulatoriais - Rotina de <i>Follow-up</i>	Cd SUS	Kit 2 Itens Tabela SUS	R\$/ unidade
RADIOGRAFIA	RADIOGRAFIA DE TORAX - PA E LATERAL	0204030153	RADIOGRAFIA DE TORAX (PA E PERFIL)	9,5
	RADIOGRAFIA DE SEIOS DA FACE	0204010144	RADIOGRAFIA DE SEIOS DA FACE (FN + MN + LATERAL + HIRTZ)	7,32
	RAIO-X PERI-APICAL	0204010187	RADIOGRAFIA PERI-APICAL INTERPROXIMAL (BITE-WING)	1,75
ECG	ELETROCARDIOGRAMA	0211020036	ELETROCARDIOGRAMA	5,15
EXAMES DE TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA	TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DOS SEIOS PARANASAIS	0206010044	TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE FACE / SEIOS DA FACE / ARTICULACOES TEMPORO-MANDIBULARES	86,75
	TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE ALTA RESOLUCAO DO TORAX	0206020031	TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TORAX	136,41
	TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE ABDOMEN SUPERIOR	0206030010	TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE ABDOMEN SUPERIOR	138,63
	TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE ABDOMEN TOTAL	0206030037	TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE PELVE / BACIA / ABDOMEN INFERIOR	138,63
ULTRA-SOM	ULTRA-SOM DOS RINS	0205020054	ULTRASSONOGRAFIA DE APARELHO URINARIO	24,20
	ULTRA-SOM DAS VIAS BILIARES	0205020038	ULTRASSONOGRAFIA DE ABDOMEN SUPERIOR	24,20

Infelizmente, em 10 a 20% de casos complexos, a rejeição aguda progride nos primeiros 3 dias (72h) ou não melhora após 5-7 dias do início da terapia inicial com MP 2mg/kg/dia mais inibidor de calcineurina, onde o a ATG ~ ou Basiliximabe [0603080014, BASILIXIMABE 20 MG INJETAVEL (POR FRASCO-AMPOLA) P/ TRANSPLANTE R\$ 2.581,87] conformam a segunda linha de ataque. Nestes casos complexos com....., observam-se vários episódios, 2,75 em média [com 27% permanecendo até 7 dias de internação, 18% de 7 a 14 dias em média de permanência] e 55% destes pacientes apresentam média de 3,82 episódios de hospitalização [durando entre 9 a 33 dias, média ≥ 15 dias cada paciente].

Desta forma, os episódios repetidos rejeição graves impõem gastos de, ao menos, \approx R\$ 4.236,06 a cada evento. Ressalta-se que, mesmo com esta segunda linha agressiva, com as tecnologias disponíveis atualmente no SUS, se observam altas taxas de insucesso, e que, aproximadamente, 50 a 60% dessa população com rejeição corticorefratária grave vai a óbito em um ano.



8. CÁLCULO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO POTENCIAL

A profilaxia/manutenção da imunossupressão com o uso do tacrolimo pode elevar os custos anuais do tratamento medicamentoso. O custo do medicamento sirolimo, da classe *mTOR* é, em geral, um custo aditivo. Não há pacientes transplantados e tratados no Brasil apenas com medicamentos da classe *mTOR*.

A Tabela do SUS já possui os imunossupressores incorporados para transplante no âmbito hospitalar, com os valores descritos a seguir. A estimativa de ressarcimento mensal considerando a posologia média preconizada e estimativa média anual no caso em que seu uso fosse contínuo no 1º. ano e de período de manutenção, 35% inferior, foram elencados na Tabela a seguir e Tabelas «Transplantes de Pâncreas, SIH/TMO - Procedimentos hospitalares do SUS - por local de internação - Brasil» e «Memória de cálculo: Ressarcimento médio por Procedimento = Valor aprovado/ Qtd. apresentada Produção Ambulatorial do SUS relativas ao programa de transplantes - Brasil», respectivamente, nos Anexos V e VI, segundo os ressarcimentos previstos e observados na Tabela do SUS, tanto pagos nas guias AIHs referentes às internações aprovadas quanto nas APACS por intercorrências em transplantados TRANSPLANTE DE PÂNCREAS.

Medicamento Profilaxia*	Doses	Posologia Profilaxia*	Forma Farmacêutica	Ressarcim ^o Unitário Tabela SUS	Gasto regular/ mês	Σ Gastos/ paciente por ano	Diferença/ 2º.ano e + com Tacrolimo +MMF ou MMS
Ciclosporina, CsA	[0,06 a 0,12 mg/kg/d]	≈100 mg/die	25, 50 e 100 mg	R\$5,65	R\$ 169,50	R\$2.034,00	
Tacrolimo, Tac	5 a 20 ng/mL [0,1 a 0,12 mg/kg/d]	2x 5mg	1 mg	R\$ 3,61	R\$ 1.083	R\$ 10.721,70	R\$ 548,10
- Adultos:	70 kg ≈ 10,5 mg/dia	2x 5mg	5mg	R\$ 17,95	R\$ 1.077	R\$ 10.662,30	R\$544,50
Micofenolato, MMF ou MMS	de mofetila [§] : 30-45 mg/Kg/dia 30-90 dias ou de sódio: 1.440 mg/d	2x 2.500 mg 2x 1800 mg	MMF [§] : 500mg ou MMS:180 ou 360 mg	R\$ 3,90	R\$ 1.170,00	R\$ 1.170,00 ^a R\$ 3.510,00	R\$ 1.134,73 [§]
Sirolimo, SRL	6-8 (ou 15*) ng/mL	2x 1 mg	1 mg	R\$ 11,84	R\$ 710,40	R\$ 7.032,96	Diferença a CsA
+ Tacrolimo reduzido	dose reduzida 8-10 mg/mL (-1/4) ≈ 2,51 mg/dia	2x 5mg	5mg	R\$ 17,95	R\$ 538,50	R\$ 5.331,15	R\$ 11.218,43

* Duração e [#]Dose de profilaxia: 6 meses e após reduzida de 10%, [§] usado por 35 dias.

Somam-se a estes gastos, com os medicamentos, os valores habituais das dosagens séricas necessárias com os medicamentos: R\$ 52,33 para cada dosagem de Ciclosporina ou



alternativamente do tacrolimo, bem como o mesmo valor adicional para a dosagem do sirolimo.

AIH (Esp.)	Código SUS	Descrição Meds e Procedimentos na Tabela Hosp	Total #/ Posologia	Primeiro ano	Manutencao 2º. ano e +
/	501080031	DOSAGEM DE CICLOSPORINA	R\$ 52,33 4 - 4	R\$ 209,32	R\$ 209,32
APAC	501080058	DOSAGEM DE TACROLIMO	R\$ 52,33 6 - 4	R\$ 313,98	R\$ 209,32
(Sec.)	501080040	DOSAGEM DE SIROLIMO	R\$ 52,33 10 - 4	R\$ 523,30	R\$ 209,32

8.1 Cálculo do Impacto Orçamentário Potencial do Tacrolimo

A experiência relatada na literatura e nas avaliações de uso nos demais transplantes, mostra que o uso dos imunossupressores e de alternativas é uma dinâmica, varia de acordo com a condição e a resposta de cada paciente nos diversos ciclos de seguimento. Apesar disto, a análise de base para estimar o impacto orçamentário para o SUS foi realizada com as diferenças máximas, acima estimadas para a profilaxia, que refletem a premissa de uso decrescente no 1º. ano e com período de manutenção, mesmo para os casos em que não há complicações. Nos casos em que há complicações, os respectivos tratamentos foram incorporados no modelo de impacto orçamentário, de acordo com as probabilidades observadas no literatura e estimadas segundo os ressarcimentos compatíveis para os recursos assistenciais requeridos. Isto permitiu de parametrizar o máximo gasto adicional que o SUS dispenderá, se as alternativas forem incorporadas.

Nesta análise de base para estimar o impacto orçamentário para o SUS, assumiu-se igualdade de efeito entre os inibidores de calcineurina com ciclosporina e tacrolimo. A outra alternativa, de substituição do micofenolato e a adição do sirolimo, está apresentada na secção subsequente.

O número de candidatos à imunoprofilaxia ambulatorial estimado segundo a taxa de mortalidade por período de seguimento, pessoas com transplantes de pâncreas alogênicos isolados após a alta hospitalar e dentre os transplantados de 2013 a 2016, seria aproximadamente de 68 pacientes, resumidos como segue.



	Ano 2013	Ano 2014	Ano 2015	Proj. 2016	Nº pacientes prevalentes
Nº pacientes sobreviventes transplante de pâncreas ^{alogênicos} isolados pós-alta:	16	21	19	19	
Mortalidade/Probabilidade					
30 dias	0,01	16	19	19	73
02 anos	0,02	15	19	17	68

Os recursos assistenciais requeridos para o seguimento não diferem, nos casos em que não há complicações, entre os pacientes sob imunoprofilaxia com ciclosporina ou tacrolimo, exceto os gastos incrementais dos medicamentos e dosagens dos respectivos níveis séricos. Este incremento no primeiro 1º. ano de seguimento para os 73 candidatos que iniciariam a imunoprofilaxia ambulatorial, assumindo que os 01% óbitos durante este 1º. ano de seguimento ocorrem no meio do período, seria da ordem de R\$ 842.020,69 (73 X [R\$ 12.346,20^{TAC} - R\$ 2.034,00^{CsA1}] + [R\$ 52,33 de 01 dosagem adicional de tacrolimo]) no 1º. ano de seguimento para os 73 casos em que não há complicações. Até o final do 2º. ano de seguimento, assumindo também que os 2% óbitos ocorrem no meio do período, o gasto incremental seria da ordem de R\$ 784.348,04 (68 X [R\$ 11.534,53^{TAC} - R\$ 2.034,00^{CsA1}] + [R\$ 52,33 de 01 dosagem adicional de tacrolimo]).

Isto permite estimar que o impacto orçamentário para o SUS poderia se elevar, no máximo, a cerca de R\$ 800.000,00 por ano de gastos incrementais para o seguimento dos casos em que não há complicações, se todos os pacientes fossem submetidos à imunoprofilaxia com tacrolimo e micofenolato.

Como descrito nas secções anteriores, apenas 10 a 20% dos pacientes evoluem com complicações.

Nestes casos graves, a presente solicitação de incorporação se refere à indicação do uso da alternativa com inibidores de *mTOR* para resgate nos casos em que os pacientes apresentem episódios de refratariedade ou eventos adversos e intolerância. Portanto, o impacto orçamentário para o SUS deve ser estimado somando também os valores da substituição do MMF pelo *mTOR* apenas para os pacientes evoluem com complicações: Ou seja, 90% dos valores máximos em total, como acima descritos, e no máximo 10 a 20%, ([7 a 13



pacientes X R\$ 14.551,44 = R\$ 101.860,08 a R\$ 197.899,58] + [R\$ 784.348,04 –R\$ 78.434,80 a R\$ 156.869,61= R\$ 627.478,43 a R\$ 705.913,24]).

Em resumo, o ressarcimento para os procedimentos de acompanhamento de Pâncreas pode se elevar em aproximadamente R\$ 900 mil a R\$ 01 milhão mediante resgate por substituição da ciclosporina pelo tacrolimo e adição de sirolimo nos casos em que os pacientes apresentem episódios de refratariedade ou eventos adversos graves. No empenho de nos esforçarmos para proteger, melhorar e aumentar a sobrevida dos enxertos e pacientes, observa-se que o tacrolimo pode ser uma alternativa terapêutica relativamente eficiente.

9. LIMITAÇÕES

As análises de impacto orçamentário foram calculadas com as probabilidades ao máximo devido aos dados disponíveis, apenas dados agregados dos maiores centros transplantadores do Estado de São Paulo. Entretanto, os dados do Registro da ABTO possuem contribuições de mais centros e consiste uma fonte de dados mais representativo. As análises de sensibilidade foram modeladas de acordo com as Boas Práticas de assistência, onde existe variabilidade inter-centros e inter-pacientes consideráveis. As fontes para validação destes dados estão restritas aos gastos e ressarcimentos do SUS já incorridos, pois ainda não houve experiência documentada em publicações de estudos de custo-efetividade com Pâncreas em nosso meio.

Ainda não há imunossuppressores ideais que possam efetivamente diminuir todas as intercorrências sem causar efeitos tóxicos adicionais. As estratégias alternativas de imunossupressão consistem uma dinâmica variável entre os centros transplantadores e entre os grupos de pacientes com resultados igualmente variáveis e escassamente documentados.

Ainda não há avaliação sistemática dos microcustos nos centros transplantadores no Brasil. Isto poderia auxiliar a comparar as experiências entre os centros e avaliar o impacto em ganhos para a saúde e custos na vida real das estratégias alternativas de imunossupressão para prevenção e controle de morbidade de maneira mais abrangente.

Antecipando o futuro com maior necessidade destes procedimentos, bem como a rápida evolução que deve haver na especialidade, nestes aspectos, os assistentes ainda devem contribuir de maneira substancial para seu desenvolvimento, para a saúde da sociedade e sustentabilidade do SUS.



10. CONCLUSÕES

- Os transplantes alogênicos de pâncreas salvam mais de 100 vidas por ano reembolsadas pelo SUS e a incorporação de alternativas terapêuticas no nível ambulatorial para a profilaxia e manutenção da imunossupressão em pacientes com transplante alogênico de pâncreas, tais como *tacrolimo*, *micofenolatos* e *sirolimo*, podem sim auxiliar a resgatar 10 a 20% ou diminuir a ocorrência ou gravidade de episódios de rejeição refratária e eventos adversos graves.
- Existem evidências consistentes e robustas que, no nível ambulatorial, as alternativas terapêuticas com *tacrolimo* e *micofenolato* podem resgatar 10 a 20% ou diminuir a ocorrência ou gravidade de episódios de rejeição refratária e eventos adversos.
- Existem evidências consistentes e robustas que, no nível ambulatorial, períodos de uso de uso das alternativas terapêuticas com *tacrolimo em dose reduzida* e *sirolimo* podem resgatar 2 a 5% de repetitivos episódios tóxicos de rejeição refratária graves.
- O impacto médio orçamentário para o SUS desta decisão se aproxima de R\$ 900 mil a R\$ 01 milhão por ano para os 68 pacientes prevalentes a cada triênio.

11. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Na 51ª Reunião da CONITEC realizada nos dias 30 de novembro e 1 de dezembro de 2016, os membros presentes deliberaram que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação dos medicamentos para imunossupressão em Transplante de Pâncreas.



ANEXO I - Tabela do Sistema Único de Saúde – Procedimentos Hospitalares Principais e Compatíveis em Transplantes de Pâncreas , SIH

Procedimentos hospitalares do SUS - por local de internação - Brasil

PROCEDIMENTO

AIH aprovadas por Ano de atendimento segundo Procedimento	2013	2014	2015	Proj.2016
TRANSPLANTE DE PANCREAS	16	21	19	19
TRANSPLANTE SIMULTANEO DE PANCREAS E RIM	111	100	97	97
TRATAMENTO DE INTERCORRENCIA PÓS TRANSPLANTE SIMULTANEO DE RIM/PÂNCREAS OU PÂNCREAS ISOLADO- PÓS	97	107	135	135
Valor total por Ano de processamento segundo Procedimento	2013	2014	2015	Proj.2016
TRANSPLANTE DE PANCREAS	R\$ 751.624,32	R\$ 886.293,85	R\$ 883.723,34	R\$ 883.723,34
TRANSPLANTE SIMULTANEO DE PANCREAS E RIM	R\$ 6.699.880,23	R\$ 6.138.768,22	R\$ 5.636.698,91	R\$ 6.622.041,36
Dias permanência por Ano de processamento	2013	2014	2015	Proj.2016
TRANSPLANTE DE PANCREAS	188	199	180	180
TRANSPLANTE SIMULTANEO DE PANCREAS E RIM	1290	1200	1.046	1.596
TRATAMENTO DE INTERCORRENCIA PÓS TRANSPLANTE SIMULTANEO DE RIM/PÂNCREAS OU PÂNCREAS ISOLADO- PÓS	1.164	1.287	1.618	1.618
Óbitos por Ano de processamento segundo Procedimento	2013	2014	2015	Proj.2016
TRANSPLANTE DE PANCREAS	0	2	0	0
TRANSPLANTE SIMULTANEO DE PANCREAS E RIM	0	3	6	6
TRATAMENTO DE INTERCORRENCIA PÓS TRANSPLANTE SIMULTANEO DE RIM/PÂNCREAS OU PÂNCREAS ISOLADO- PÓS	2	6	8	8



ANEXO II - Memória de cálculo: Ressarcimento médio por Procedimento = Valor aprovado/ Qtd. apresentada Produção Ambulatorial do SUS relativas ao programa de transplantes - Brasil

Período: Jan/2013-Mar/2016 Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS)

Qtd. apresentada por Ano processamento / Procedimento	2013	2014	2015	Proj.2016
0304010120 IRRADIAÇÃO DE CORPO INTEIRO PRÉ-TRANSPLANTE - PÂNCREAS	640	596	674	688
0501050043 EXAMES DE PACIENTES EM LISTA DE ESPERA PARA TRANSPLANTES	3.410	3.310	3.626	3820
0501080015 BIÓPSIA E EXAME ANATOMO-CITOPATOLÓGICO EM PACIENTE TRANSPL	9.618	8.167	7.825	7312
0501080023 CONTAGEM DE CD4/CD3 EM PACIENTE TRANSPLANTADO	5.324	3.115	3.308	4220
0501080031 DOSAGEM DE CICLOSPORINA (EM PACIENTE TRANSPLANTADO)	42.858	43.273	40.464	36092
0501080040 DOSAGEM DE SIROLIMO (EM PACIENTE TRANSPLANTADO)	14.04	11.332	9.738	9148
0501080058 DOSAGEM DE TACROLIMO (EM PACIENTE TRANSPLANTADO)	141.608	163.176	176.623	168376
0501080066 EXAMES DE RADIOLOGIA EM PACIENTE TRANSPLANTADO	26.735	30.749	27.195	13960
0501080074 EXAMES MICROBIOLÓGICOS EM PACIENTE TRANSPLANTADO	43.759	53.287	57.958	61116
0501080104 DOSAGEM DE EVEROLIMO (EM PACIENTE TRANSPLANTADO)	-	754	5.942	5932
0503010014 AÇÕES RELACIONADAS A DOAÇÃO DE ÓRGÃOS E TECIDOS PARA TRANSPL	6.946	7.839	8.695	8236
0506010023 ACOMPANHAMENTO DE PACIENTE POS-TRANSPLANTE DE RIM FIGADO CORAÇÃO PULMÃO CELULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICO	232.847	245.39	263.233	264600
Valor aprovado por Ano processamento / Procedimento	2013	2014	2015	Proj.2016
0304010120 IRRADIAÇÃO DE CORPO INTEIRO PRÉ-TRANSPLANTE-PÂNCREAS	R\$ 239.625,00	R\$ 223.500,00	R\$ 249.750,00	R\$ 258.000,00
0501050043 EXAMES DE PACIENTES EM LISTA DE ESPERA PARA TRANSPLANTES	R\$ 1.130.824,80	R\$ 1.126.062,00	R\$ 1.223.359,20	R\$ 1.299.564,00
0501080015 BIÓPSIA E EXAME ANATOMO-CITOPATOLÓGICO EM PACIENTE TRANSPL	R\$ 336.630,00	R\$ 285.845,00	R\$ 273.875,00	R\$ 255.920,00
0501080023 CONTAGEM DE CD4/CD3 EM PACIENTE TRANSPLANTADO	R\$ 399.300,00	R\$ 233.625,00	R\$ 248.100,00	R\$ 316.500,00
0501080031 DOSAGEM DE CICLOSPORINA (EM PACIENTE TRANSPLANTADO)	R\$ 2.237.159,83	R\$ 2.264.476,09	R\$ 2.117.481,12	R\$ 1.888.694,36
0501080040 DOSAGEM DE SIROLIMO (EM PACIENTE TRANSPLANTADO)	R\$ 732.672,33	R\$ 592.166,28	R\$ 509.484,88	R\$ 478.296,20
0501080058 DOSAGEM DE TACROLIMO (EM PACIENTE TRANSPLANTADO)	R\$ 7.370.000,21	R\$ 8.529.633,01	R\$ 9.237.867,23	R\$ 8.791.440,00
0501080066 EXAMES DE RADIOLOGIA EM PACIENTE TRANSPLANTADO	R\$ 664.125,00	R\$ 768.525,00	R\$ 679.750,00	R\$ 349.000,00
0501080074 EXAMES MICROBIOLÓGICOS EM PACIENTE TRANSPLANTADO	R\$ 649.650,00	R\$ 799.170,00	R\$ 868.650,00	R\$ 916.740,00
0501080104 DOSAGEM DE EVEROLIMO (EM PACIENTE TRANSPLANTADO)	-	R\$ 39.456,82	R\$ 310.683,21	R\$ 310.421,56



0506010023 ACOMPANHAMENTO DE PACIENTE POS-TRANSPLANTE DE RIM FIGADO CORACAO PULMAO CELULAS-TRONCO HEMATOPOETIC	R\$ 31.042.035,00	R\$ 32.832.945,00	R\$ 35.135.775,00	R\$ 35.561.700,00
0506010040 ACOMPANHAMENTO DE PACIENTES NO PRÉ TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS	R\$ 2.226.420,00	R\$ 2.481.570,00	R\$ 2.806.245,00	R\$ 2.829.600,00
Valor médio por Procedimento / Ano processamento	2013	2014	2015	Proj.2016
0304010120 IRRADIAÇÃO DE CORPO INTEIRO PRÉ-TRANSPLANTE DE PÂNCREAS	R\$ 374,41	R\$ 375,00	R\$ 370,55	R\$ 375,00
0501050043 EXAMES DE PACIENTES EM LISTA DE ESPERA PARA TRANSPLANTES	R\$ 331,62	R\$ 340,20	R\$ 337,39	R\$ 340,20
0501080015 BIOPSIA E EXAME ANATOMO-CITOPATOLOGICO EM PACIENTE TRANSPL	R\$ 35,00	R\$ 35,00	R\$ 35,00	R\$ 35,00
0501080023 CONTAGEM DE CD4/CD3 EM PACIENTE TRANSPLANTADO	R\$ 75,00	R\$ 75,00	R\$ 75,00	R\$ 75,00
0501080031 DOSAGEM DE CICLOSPORINA (EM PACIENTE TRANSPLANTADO)	R\$ 52,20	R\$ 52,33	R\$ 52,33	R\$ 52,33
0501080040 DOSAGEM DE SIROLIMO (EM PACIENTE TRANSPLANTADO)	R\$ 52,15	R\$ 52,26	R\$ 52,32	R\$ 52,28
0501080058 DOSAGEM DE TACROLIMO (EM PACIENTE TRANSPLANTADO)	R\$ 52,05	R\$ 52,27	R\$ 52,30	R\$ 52,21
0501080066 EXAMES DE RADIOLOGIA EM PACIENTE TRANSPLANTADO	R\$ 24,84	R\$ 24,99	R\$ 25,00	R\$ 25,00
0501080074 EXAMES MICROBIOLÓGICOS EM PACIENTE TRANSPLANTADO	R\$ 14,85	R\$ 15,00	R\$ 14,99	R\$ 15,00
0501080104 DOSAGEM DE EVEROLIMO (EM PACIENTE TRANSPLANTADO)	-	R\$ 52,33	R\$ 52,29	R\$ 52,33
0503010014 AÇÕES RELACIONADAS A DOAÇÃO DE ÓRGÃOS E TECIDOS PARA TRANSPL	R\$ 4.469,05	R\$ 4.188,41	R\$ 4.040,92	R\$ 4.317,84
0506010023 ACOMPANHAMENTO DE PACIENTE POS-TRANSPLANTE DE RIM FIGADO CORACAO PULMAO CELULAS-TRONCO HEMATOPOETIC	R\$ 9,56	R\$ 10,11	R\$ 10,66	R\$ 10,69



12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Adam R, Hoti E. Liver transplantation: the current situation. *Semin Liver Dis* 2009; 29(1): 3-18 [PMID: 19235656 DOI: 10.1055/s-0029-1192052]
- ² Azzam AZ. Liver transplantation as a management of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2015; 7(10): 1347-1354 [PMID: 26052380 PMCID: PMC4450198 DOI: 10.4254/wjh.v7.i10.1347]
- ³ Meirelles Júnior RF, Salvalaggio P, Pacheco-Silva A. Transplante de pâncreas: revisão. *einstein*. 2015;13(2):305-9.
- ⁴ Adams DH, Sanchez-Fueyo A, Samuel D. From immunosuppression to tolerance. *J Hepatol* 2015; 62(1 Suppl): S170-185 [PMID: 25920086 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.042]
- ⁵ Starzl TE, Todo S, Fung J, Demetris AJ, Venkataramman R, Jain A. FK 506 for liver, kidney, and pancreas transplantation. *Lancet* 1989; 2(8670): 1000-1004 [PMID: 2478846 PMCID: PMC2966318]
- ⁶ Geissler EK, Schlitt HJ. Immunosuppression for liver transplantation. *Gut* 2009; 58(3): 452-463 [PMID: 19052024 DOI: 10.1136/gut.2008.163527]
- ⁷ Moini M, Schilsky ML, Tichy EM. Review on immunosuppression in liver transplantation. *World J Hepatol* 2015; 7(10): 1355-1368 [PMID: 26052381 PMCID: PMC4450199 DOI: 10.4254/wjh.v7.i10.1355]
- ⁸ Rangel EB, Malheiros DM, de Castro MC, Antunes I, Torres MA, Crescentini F, Genzini T, Perosa M. Antibody-mediated rejection (AMR) after pancreas and pancreas-kidney transplantation. *Transpl Int* 2010; 23(6): 602-610 [PMID: 20028489 DOI: 10.1111/j.1432-2277.2009.01026.x]
- ⁹ Redfield RR, Kaufman DB, Odorico JS. Diagnosis and Treatment of Pancreas Rejection. *Curr Transplant Rep* 2015; 2(2): 169-175 [PMID: 26000231 PMCID: PMC4431702 DOI: 10.1007/s40472-015-0061-x]
- ¹⁰ Vogel T, Friend P. Pancreas transplantation. *Surgery (Oxford)* 2011; 29(7): 348-352.
- ¹¹ Laftavi MR, Gruessner AC, Bland BJ, Foshager M, Walsh JW, Sutherland DE, Gruessner RW. Diagnosis of pancreas rejection: cystoscopic transduodenal versus percutaneous computed tomography scan-guided biopsy. *Transplantation* 1998; 65(4): 528-532 [PMID: 9500628]
- ¹² Cashion A, Sabek O, Driscoll C, Gaber L, Kotb M, Gaber O. Correlation of genetic markers of rejection with biopsy findings following human pancreas transplant. *Clin Transplant* 2006; 20(1): 106-112 [PMID: 16556164 DOI: 10.1111/j.1399-0012.2005.00450.x]
- ¹³ Montero N, Webster AC, Royuela A, Zamora J, Crespo Barrio M, Pascual J. Steroid avoidance or withdrawal for pancreas and pancreas with kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(9): CD007669 [PMID: 25220222 DOI: 10.1002/14651858.CD007669.pub2]
- ¹⁴ Taylor AL, Watson CJ, Bradley JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 56(1): 23-46 [PMID: 16039869 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2005.03.012]
- ¹⁵ Ochiai T, Nakajima K, Nagata M, et al.: Effect of a new immunosuppressive agent, FK 506, on heterotopic cardiac allotransplantation in the rat. *Transplant Proc* 1987;19:1284–1286.



- ¹⁶ Starzl TE, Fung J, Venkataramman R, Todo S, Demetris AJ, Jain A. FK506 for liver, kidney and pancreas transplantation. *Lancet* 1989;ii:1000-4.
- ¹⁷ ABTO. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado. Registro Brasileiro de Transplantes. Brazil, 2014
- ¹⁸ Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). Procedimentos hospitalares do SUS - por local de internação – Brasil.. Disponível no site da Internet <http://www.datasus.gov.br>, acesso em 12 de nov de 2016.
- ¹⁹ Kaufman DB, Leventhal JR, Koffron A, Gheorghide M, Elliott MD, Parker MA, Abecassis MM, Fryer JP, Stuart FP. Simultaneous pancreas-kidney transplantation in the mycophenolate mofetil/tacrolimus era: evolution from induction therapy with bladder drainage to noninduction therapy with enteric drainage. *Surgery*. 2000 Oct;128(4):726-37. PubMed PMID: 11015108.
- ²⁰ Bruce DS, Sollinger HW, Humar A et al. Multicenter survey of daclizumab induction in simultaneous kidney-pancreas transplant recipients. *Transplantation* 2001;72:1637–1643.
- ²¹ Cantarovich D, Karam G, Giral-Classe M et al. Randomized comparison of triple therapy and anti-thymocyte globulin induction treatment after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Kidney Int* 1998; 54: 1351–1356.
- ²² Burke GW 3rd, Kaufman DB, Millis JM, Gaber AO, Johnson CP, Sutherland DE, Punch JD, Kahan BD, Schweitzer E, Langnas A, Perkins J, Scandling J, Concepcion W, Stegall MD, Schulak JA, Gores PF, Benedetti E, Danovitch G, Henning AK, Bartucci MR, Smith S, Fitzsimmons WE. Prospective, randomized trial of the effect of antibody induction in simultaneous pancreas and kidney transplantation: three-year results. *Transplantation*. 2004 Apr 27;77(8):1269-75. PubMed PMID: 15114097.
- ²³ Stratta RJ, Alloway RR, Lo A, Hodge E. Two-dose daclizumab regimen in simultaneous kidney-pancreas transplant recipients: primary endpoint analysis of a multicenter, randomized study. *Transplantation*. 2003 Apr 27;75(8):1260-6. PubMed PMID: 12717213.
- ²⁴ Demartines N, Schiesser M, Clavien PA. An evidence-based analysis of simultaneous pancreas-kidney and pancreas transplantation alone. *Am J Transplant*. 2005 Nov;5(11):2688-97. Review. PubMed PMID: 16212628.
- ²⁵ Gruessner RW, Burke GW, Stratta R et al. A multicenter analysis of the first experience with FK506 for induction and rescue therapy after pancreas transplantation. *Transplantation* 1996; 61:261–273.
- ²⁶ Merion RM, Henry ML, Melzer JS, Sollinger HW, Sutherland DE, Taylor RJ. Randomized, prospective trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of acute renal allograft rejection after simultaneous kidney-pancreas transplantation. *Transplantation*. 2000 Jul 15;70(1):105-11. PubMed PMID: 10919583.
- ²⁷ Bechstein WO, Malaise J, Saudek F, Land W, Fernandez-Cruz L, Margreiter R, Nakache R, Secchi A, Vanrenterghem Y, Tyden G, Van Ophem D, Berney T, Boucek P, Landgraf R, Kahl A, Squifflet JP; EuroSPK Study Group.. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporine microemulsion in primary simultaneous pancreas-kidney transplantation: 1-year results of a large multicenter trial. *Transplantation*. 2004 Apr 27;77(8):1221-8. PubMed PMID: 15114089.



- ²⁸ Stegall MD, Simon M, Wachs ME, Chan L, Nolan C, Kam I. Mycophenolate mofetil decreases rejection in simultaneous pancreas-kidney transplantation when combined with tacrolimus or cyclosporine. *Transplantation* 1997; 64: 1695–1700.
- ²⁹ Gruessner RW, Burke GW, Stratta R et al. A multicenter analysis of the first experience with FK506 for induction and rescue therapy after pancreas transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 261–273.
- ³⁰ Malaise J, Arbogast H, Illner WD, Tarabichi A, Dieterle C, Landgraf R, Land W, Van Ophem D, Squifflet JP; EUROSPK Study Group.. Simultaneous pancreas-kidney transplantation: analysis of rejection. *Transplant Proc.* 2005 Jul-Aug;37(6):2856-8. PubMed PMID: 16182833.
- ³¹ Malaise J, Nakache R, Kahl A, Bechstein W, Langrehr J, Uhl I, Engelking A, Neuhaus P, Van Ophem D, Squifflet JP; EUROSPK Study Group.. Corticosteroid withdrawal in simultaneous pancreas-kidney transplantation: a 3-year report. *Transplant Proc.* 2005 Jul-Aug;37(6):2853-5. PubMed PMID: 16182832.
- ³² Malaise J, Ricart MJ, Moreno A, Crespo M, Fernandez-Cruz L, Van Ophem D, Squifflet JP; EUROSPK Study Group. Cytomegalovirus infection in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2005 Jul-Aug;37(6):2848-50. PubMed PMID: 16182830.
- ³³ Malaise J, Kuypers DR, Claes K, Evenepoel P, Maes B, Coosemans W, Pirenne J, Vanrenterghem Y, Van Ophem D, Squifflet JP; EUROSPK Study Group.. Immunosuppressive drugs after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2005 Jul-Aug;37(6):2840-2. PubMed PMID: 16182827.
- ³⁴ Malaise J, Saudek F, Boucek P, Adamec M, Van Ophem D, Squifflet JP; EUROSPK Study Group.. Tacrolimus compared with cyclosporine microemulsion in primary simultaneous pancreas-kidney transplantation: the EURO-SPK 3-year results. *Transplant Proc.* 2005 Jul-Aug;37(6):2843-5. PubMed PMID: 16182828.
- ³⁵ Merion RM, Henry ML, Melzer JS, Sollinger HW, Sutherland DE, Taylor RJ. Randomized, prospective trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of acute renal allograft rejection after simultaneous kidney-pancreas transplantation. *Transplantation.* 2000 Jul 15;70(1):105-11. PubMed PMID: 10919583.
- ³⁶ Freise CE(1), Kang SM, Feng S, Posselt A, Hirose K, Hirose R, Stock P. Experience with steroid-free maintenance immunosuppression in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2004 May;36(4):1067-8. PMID: 15194370
- ³⁷ Freise CE, Kang SM, Feng S, Hirose R, Stock P. Excellent short-term results with steroid-free maintenance immunosuppression in low-risk simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Arch Surg.* 2003 Oct;138(10):1121-5; discussion 1125-6. PubMed PMID: 14557130.
- ³⁸ Cantarovich D, Karam G, Hourmant M, Dantal J, Blancho G, Giral M, Souillou JP. Steroid avoidance versus steroid withdrawal after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2005 Jun;5(6):1332-8. PubMed PMID: 15888038.
- ³⁹ Kandaswamy R, Stock PG, Skeans MA, Gustafson SK, Sleeman EF, Wainright JL, Carrico RJ, Ghimire V, Snyder JJ, Israni AK, Kasiske BL. OPTN/SRTR 2011 Annual Data Report: pancreas. *Am J Transplant* 2013;13Suppl1:47-72 [PMID: 23237696 DOI: 10.1111/ajt.12020]
- ⁴⁰ Ciancio G, Sageshima J, Chen L, Gaynor JJ, Hanson L, Tueros L, Montenegro-Velarde E, Gomez C, Kupin W, Guerra G, Mattiazzi A, Fornoni A, Pugliese A, Roth D, Wolf M, Burke GW.



Advantage of rapamycin over mycophenolate mofetil when used with tacrolimus for simultaneous pancreas kidney transplants: randomized, single-center trial at 10 years. *Am J Transplant* 2012;**12**(12):3363-3376 [PMID: 22946986 PMCID: PMC4479274 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04235.x]

- ⁴¹ Matias P, Araujo MR, Romão JE, Abensur H, Noronha IL. Conversion to sirolimus in kidney-pancreas and pancreas transplantation. *Transplant Proc* 2008; **40**(10): 3601-3605 [PMID: 19100448 DOI: 10.1016/j.transproceed.2008.07.138]
- ⁴² Sageshima J, Ciancio G, Chen L, Dohi T, El-Hinnawi A, Paloyo S, Misawa R, Ekwenna O, Yatawatta A, Burke GW. Everolimus with low-dose tacrolimus in simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Clin Transplant* 2014; **28**(7): 797-801 [PMID: 24779669 DOI: 10.1111/ctr.12381]