



Monitoramento de Tecnologias Incorporadas no SUS

Monitoramento do transplante hepático
no Brasil: 2000 a 2015

*Incorporation monitoring of liver
transplantation in Brazil: 2000 to 2015*

*Monitoreo de la incorporación del trasplante
de hígado en Brasil: 2000 a 2015*

2021 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 área técnica. Este estudo é parte integrante do Projeto “Estudos para subsidiar as incorporações por recomendação da Conitec e decisões judiciais relacionadas às tecnologias em saúde” que tem o apoio do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde e tem por objetivo subsidiar a tomada de decisão, mas não expressa decisão formal para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

DISTRIBUIÇÃO E INFORMAÇÕES**MINISTÉRIO DA SAÚDE**

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar
CEP: 70.058-900 – Brasília/DF Tel.: (61) 3315-3466
Site: <http://conitec.gov.br/>
E-mail: conitec@saude.gov.br

Supervisão:

Vania Cristina Canuto Santos

Elaboração:

CENTRO COLABORADOR DO
SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLO-
GIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE
– CCATES

Guilherme Fagundes Nascimento
Médico
Mestre em Medicamentos e Assistência
Farmacêutica – UFMG

Ludmila Peres Gargano
Farmacêutica – Faculdade de Farmácia
da UFMG

Revisão Técnica:

Carolina Zampirolli Dias
Farmacêutica
Mestre em Medicamentos e Assistência
Farmacêutica – UFMG

Isabella de Figueiredo Zuppo
Farmacêutica
Mestra em Medicamentos e Assistência
Farmacêutica – UFMG

Juliana Alvares Teodoro
Professora Doutora – Faculdade de
Farmácia da UFMG

Francisco de Assis Acurcio
Médico
Professor Doutor – Faculdade de
Farmácia da UFMG

Augusto Afonso Guerra Júnior
Farmacêutico
Professor Doutor – Faculdade de
Farmácia da UFMG

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum dos autores recebe qualquer patrocínio da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa representar conflitos de interesse.

RESUMO EXECUTIVO

- Achados do estudo:** Em uma coorte de 16 anos de acompanhamento, foram identificados 12.687 transplantes hepáticos realizados no Brasil, por meio do Sistema Único de Saúde (SUS), e a sobrevida global estimada no término do acompanhamento foi de 45,3%.
- Tecnologia:** Neste documento discute-se o transplante hepático (TxH) e as terapias imunossupressoras utilizadas na manutenção do enxerto.
- Indicação:** O TxH está indicado para pacientes com doenças hepáticas graves, como insuficiência hepática aguda, cirrose por doenças hepáticas crônicas, desordens metabólicas e neoplasias.
- Caracterização da tecnologia:** Consiste na substituição cirúrgica de fígado de receptor selecionado, sem possibilidade de obtenção de cura por outras modalidades terapêuticas, por fígado obtido de doador vivo ou cadáver.
- Objetivo:** Descrever características individuais, analisar a sobrevida do enxerto e seus fatores associados em pacientes que realizaram TxH, atendidos pelo SUS. Além disso, avaliar a utilização da primeira linha dos esquemas de manutenção imunossupressora no Brasil, dispensados por meio do CEAF, durante o período de 2000 a 2015.
- Métodos:** Foi construída uma coorte retrospectiva com todos os pacientes submetidos ao TxH no período entre 01/01/2000 e 31/12/2014 por meio do SUS. Os indivíduos foram acompanhados por pelo menos um ano, até 31/12/2015. Considerou-se como perda de enxerto aqueles casos de óbito e retransplante.
- Resumo dos resultados:** Foram incluídos 12.687 pacientes submetidos ao TxH de janeiro de 2000 a dezembro de 2014. O tempo médio de acompanhamento dos pacientes foi de 34,5 meses. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (65,4%), e foram submetidos ao TxH na região sudeste do Brasil (57,0%). A sobrevida do enxerto em um e 15 anos foi de 72,6% e 45,3%, respectivamente.
- Conclusão:** Os resultados aqui apresentados são de grande relevância para que se discuta a imunossupressão na manutenção dos enxertos do transplante hepático e possibilitam uma visão do panorama atual dos procedimentos realizados no SUS.

ABSTRACT

- Findings:** In a 16 years cohort, 12,687 liver transplants were identified in Brazil, through the Unified Health System (SUS), and the estimated overall survival at the end of the follow-up was 45.3%.
- Technology:** This document discusses liver transplantation (TxH) and immunosuppressive therapies in posttransplant period.
- Use:** TxH is indicated for patients with severe liver diseases, such as acute liver failure, cirrhosis due to chronic liver diseases, metabolic disorders and neoplasms.
- Characteristics of technology:** It consists of the surgical replacement of the liver of a selected recipient, with no possibility of obtaining a cure for other therapeutic modalities, with a liver obtained from a living donor or cadaver.
- Objective:** To assess graft survival and its associated factors in patients who underwent TxH, treated by SUS, as well as data on effectiveness and use of drugs provided by CEAF, during the period 2000 to 2015.
- Methods:** A retrospective cohort was carried out with all patients submitted to TxH in the period between 01/01/2000 and 12/31/2014 through SUS. The individuals were followed up for at least one year, until 12/31/2015. All cases of death and retransplantation were considered as graft loss.
- Summary of results:** A total of 12,687 patients who underwent HxT from January 2000 to December 2014 were included. The average follow-up time for patients was 34.5 months. Most patients were male (65.4%), and underwent TxH in southeastern Brazil (57.0%). The graft survival at one and 15 years was 72.6% and 45.3%, respectively.
- Conclusion:** The results presented here are of great relevance for discussing immunosuppression in the maintenance of liver transplant grafts and provide a view of the current panorama of procedures performed in SUS.

RESÚMEN

Hallazgos principales: En una cohorte de 16 años de seguimiento, se identificaron 12,687 trasplantes de hígado en Brasil, a través del Sistema Único de Salud (SUS), y la supervivencia global estimada al final del seguimiento fue del 45,3%.

Tecnología: Este documento aborda el trasplante de hígado (TxH) y las terapias inmunosupresoras en el período posterior al trasplante.

Uso: TxH está indicado para pacientes con enfermedades hepáticas graves, como insuficiencia hepática aguda, cirrosis debida a enfermedades hepáticas crónicas, trastornos metabólicos y neoplasias.

Características de la tecnología: Consiste en el reemplazo quirúrgico del hígado de un receptor seleccionado, sin posibilidad de obtener una cura para otras modalidades terapéuticas, con un hígado obtenido de un donante vivo o cadáver.

Objetivo: Evaluar la supervivencia del injerto y sus factores asociados en pacientes sometidos a TxH, tratados por SUS, así como datos sobre la efectividad y el uso de medicamentos proporcionados por CEAF, durante el período 2000 a 2015.

Métodos: Se realizó una cohorte retrospectiva con todos los pacientes sometidos a TxH en el período comprendido entre el 01/01/2000 y el 12/31/2014 a través del SUS. Los individuos fueron seguidos durante al menos un año, hasta el 31/12/2015. Todos los casos de muerte y trasplante se consideraron como pérdida del injerto.

Resumen de resultados: Se incluyeron un total de 12,687 pacientes que se sometieron a HxT desde enero de 2000 hasta diciembre de 2014. El tiempo de seguimiento promedio para los pacientes fue de 34.5 meses. La mayoría de los pacientes eran hombres (65,4%) y se sometieron a TxH en el sureste de Brasil (57,0%). La supervivencia del injerto a uno y 15 años fue del 72,6% y del 45,3%, respectivamente.

Conclusión: Los resultados presentados aquí son de gran relevancia para analizar la inmunosupresión en el mantenimiento de los injertos de trasplante de hígado y proporcionan una visión del panorama actual de los procedimientos realizados en el SUS.

SUMÁRIO	
1. CONTEXTO.....	8
2. INTRODUÇÃO.....	9
2.1. Transplante hepático.....	9
2.2. Sobrevida após TxH no Brasil.....	10
2.3. Imunossupressão no transplante hepático.....	11
3. OBJETIVO.....	12
4. MÉTODOS.....	13
5. RESULTADOS.....	15
5.1. Características da população.....	15
5.2. Sobrevida do enxerto na coorte.....	17
5.3. Imunossupressores.....	22
5.4. Análise de sensibilidade.....	24
6. CONCLUSÕES.....	26
7. REFERÊNCIAS.....	27

1. CONTEXTO

O CCATES é um núcleo de cooperação técnico-científica que integra a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias de Saúde (REBRATS) e tem, dentre outras atribuições, a função de elaborar estudos independentes a fim de subsidiar a tomada de decisão. Um dos objetivos do projeto “Estudos para subsidiar as incorporações por recomendação da Conitec e decisões judiciais relacionadas às tecnologias em saúde”, que tem o apoio do Departamento de Gestão, Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, é a elaboração de relatórios de monitorização de tecnologias incorporadas ao SUS.

Nas últimas décadas o Brasil tem aumentado sua experiência na realização de transplantes de órgãos humanos, sendo o Sistema Único de Saúde (SUS) responsável por quase todos os transplantes realizados em território nacional. O conhecimento das características dessa população e do benefício dos procedimentos, bem como os gastos associados, é uma ferramenta importante para auxiliar os gestores na avaliação do impacto dessa tecnologia sobre os indivíduos e o Sistema.

Assim, dada a importância do tema, o CCATES, em parceria com o Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS), realizou o monitoramento de tecnologias disponibilizadas no SUS, com foco nos procedimentos de transplante - renal, cardíaco, hepático e pulmonar - e as terapias de imunossupressão utilizadas neste contexto.

Este relatório possui caráter informativo, portanto, as recomendações e conclusões apresentadas não refletem, necessariamente, a opinião dos gestores do Sistema Único de Saúde.

2. INTRODUÇÃO

2.1. Transplante hepático

As doenças hepáticas apresentam alta morbidade e mortalidade em indivíduos em idade produtiva e representam a oitava causa de morte no país (NADER, 2012). O transplante hepático (TxH) representa a última linha de tratamento para pacientes com diversas condições hepáticas graves (Quadro 1). No Brasil, o número de TxH e de equipes transplantadoras cresce anualmente, sendo a maioria dos procedimentos realizada pelo SUS (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE, 2018). Apesar do crescimento, o acesso a essa terapia ainda é extremamente desigual nas diversas regiões do Brasil. (QUEIROZ, 2016).

Nas últimas décadas, os principais responsáveis pelo sucesso TxH foram os avanços nas técnicas cirúrgicas, diagnóstico precoce e melhora da terapia imunossupressora, responsável pela inibição da rejeição do enxerto. Os chamados inibidores da calcineurina (ICN) são as drogas de primeira linha para a prevenção da perda do enxerto (SONG et al., 2014). Evidências científicas da efetividade comparada dos imunossupressores em longos períodos ainda são escassas e inconclusivas. Entretanto, a literatura demonstra superioridade do tacrolimus (TAC) sobre a ciclosporina (CIC) - ambos da classe dos ICN - em relação à mortalidade e sobrevida do enxerto no prazo de até um ano (HADDAD et al., 2006; RODRÍGUEZ-PERÁLVAREZ M, GUERRERO-MISAS M, THORBURN D, DAVIDSON BR, TSOCHATZIS E, 2017).

No Brasil, os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Imunossupressão no Transplante Hepático em Adultos e em Pediatria preconizam o TxH pelo SUS. Os PCDT visam garantir o melhor cuidado de saúde possível, diante das melhores evidências disponíveis, considerando o contexto brasileiro e a melhor utilização dos recursos disponíveis. (Conitec, 2016).

Diferentes estudos avaliam o transplante hepático no Brasil sem analisar, contudo, comparativamente a efetividade dos esquemas imunossupressores. A Associação Brasileira de Órgãos e Tecidos (ABTO) faz avaliação anual de sobrevida de indi-

Quadro 1: Algumas condições clínicas passíveis de transplante hepático

Categoria	Condição
Insuficiência Hepática Aguda	Hepatite A
	Hepatite B
	Hepatite medicamentosa
	Febre amarela
	Cirrose por doenças hepáticas crônicas
Cirrose por doenças hepáticas crônicas	Doença hepática alcoólica
	Doença hepática gordurosa não alcoólica
	Hepatite autoimune
	Doença hepática criptogênica
	Cirrose biliar primária
	Hepatite crônica por vírus C
	Hepatite crônica por vírus B
	Colangite esclerosante primária
Desordens metabólicas	Deficiência de alfa 1 anti-tripsina
	Hemocromatose hereditária
	Doença de Wilson
	Hiperoxaluria tipo 1
Neoplasias	Carcinoma hepatocelular
	Hepatoblastoma
Diversos	Síndrome de Budd-Chiari
	Doença hepática policística

víduos submetidos ao TxH em uma coorte desde 2010, não diferenciando os TxH realizados pelo SUS daqueles da iniciativa privada, tampouco o esquema imunossupressor utilizado (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE, 2018). Outras coortes foram realizadas em locais ou centros específicos, não representando toda a realidade brasileira (BATISTA et al., 2012; BRANDÃO et al., 2009).

2.2. Sobrevida após TxH no Brasil

A análise de sobrevida em transplantados pode ser realizada avaliando a sobrevida do paciente ou do enxerto. A sobrevida do enxerto pode ser definida, no caso do TxH, como a morte do paciente ou a realização de novo transplante.

A ABTO avaliou a sobrevida de indivíduos submetidos ao TxH no Brasil, numa coorte iniciada em 2010, e demonstrou que a sobrevida do paciente em 1, 5 e 9 anos foi de 77%, 70% e 66%, respectivamente, enquanto as taxas de sobrevida do enxerto nesse mesmo período foram de 74%, 67% e 63% (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE, 2018). No Estado de São Paulo, a sobrevida do enxerto pós TxH em 1 ano foi de 65,5% e, em 5 anos, de 57,4%. Essa avaliação incluiu um total de 4.075 transplantes, excluindo o Hospital Israelita Albert Einstein, que apresentou um desempenho de 74,8% e 63,4% no mesmo período (MEIRELLES JÚNIOR et al., 2015). Já a análise realizada pelo Hospital Oswaldo Cruz da Universidade de Pernambuco mostrou uma sobrevida do paciente de 74% após 1 ano e 71,1% após 2 anos, e baixa taxa de retransplantes, indicando que a sobrevida do enxerto é bastante próxima à do paciente (BATISTA et al., 2012). Outra coorte nacional de 2001 a 2011, com 7345 pacientes adultos, as taxas de sobrevida do paciente em 1, 5 e 10 anos foi de 70,7%, 60,6% e 52%, respectivamente (QUEIROZ, 2016).

2.3. Imunossupressão no transplante hepático

Um risco inerente ao transplante de órgãos são as manifestações imunológicas de rejeição que podem ser agudas ou crônicas. O risco de rejeição é contrabalanceado pela imunossupressão permanente do indivíduo transplantado. Após o advento de imunossupressores efetivos no fim dos anos 70, o controle da rejeição aguda impactou na sobrevivência dos pacientes submetidos ao TxH. A partir daí, a principal preocupação se refere aos desfechos de longo prazo relacionados à imunossupressão, visto que os efeitos colaterais de longo prazo diretos e indiretos são as principais causas de morbidade e mortalidade no paciente pós TxH (BURRA et al., 2016; SONG et al., 2014).

A imunossupressão no TxH é dividida em 2 duas fases: (i) a fase de indução, cujo objetivo é prevenir a rejeição hiperaguda e aguda e é realizada durante o pré-ope-

ratório; (ii) a fase de manutenção, iniciada logo após o TxH, para inibir a rejeição aguda e crônica. A fase de manutenção é menos intensa que a de indução, consequentemente, os imunossupressores são progressivamente reduzidos até atingir a menor dose que previna a rejeição (KORAYEM et al., 2017).

Para a manutenção do TxH, diversas classes de terapias imunossupressoras podem ser utilizadas, tais como os ICN, os anti-metabólitos, os inibidores da enzima mammalian target of rapamicin (mTOR) e corticoides (Quadro 2).

Diversos protocolos de imunossupressão existem, com o propósito de otimizar o efeito imunossupressor ideal associado a menores efeitos adversos. Apesar de inúmeros protocolos, todos eles colocam os ICN como as drogas de primeira linha no tratamento do TxH (BURRA et al., 2016; METSELAAR, 2012; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Quadro 2: Imunossupressores de manutenção no transplante hepático

Categoria	Imunossupressores
Inibidores da Calcineurina (ICN)	Tacrolimus
	Ciclosporina
Anti-metabólitos	Azatioprina
	Micofenolato
Inibidores da enzima mTOR1	Everolimus
	Sirolimus
Corticoide	Prednisona
	Prednisolona

3. OBJETIVO

Descrever características individuais e analisar a sobrevivência do enxerto e seus fatores associados em pacientes que realizaram TxH, atendidos pelo SUS. Além disso, avaliar a utilização da primeira linha dos esquemas de manutenção imunossupressora no Brasil, dispensados por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), durante o período de 2000 a 2015.

4. MÉTODOS

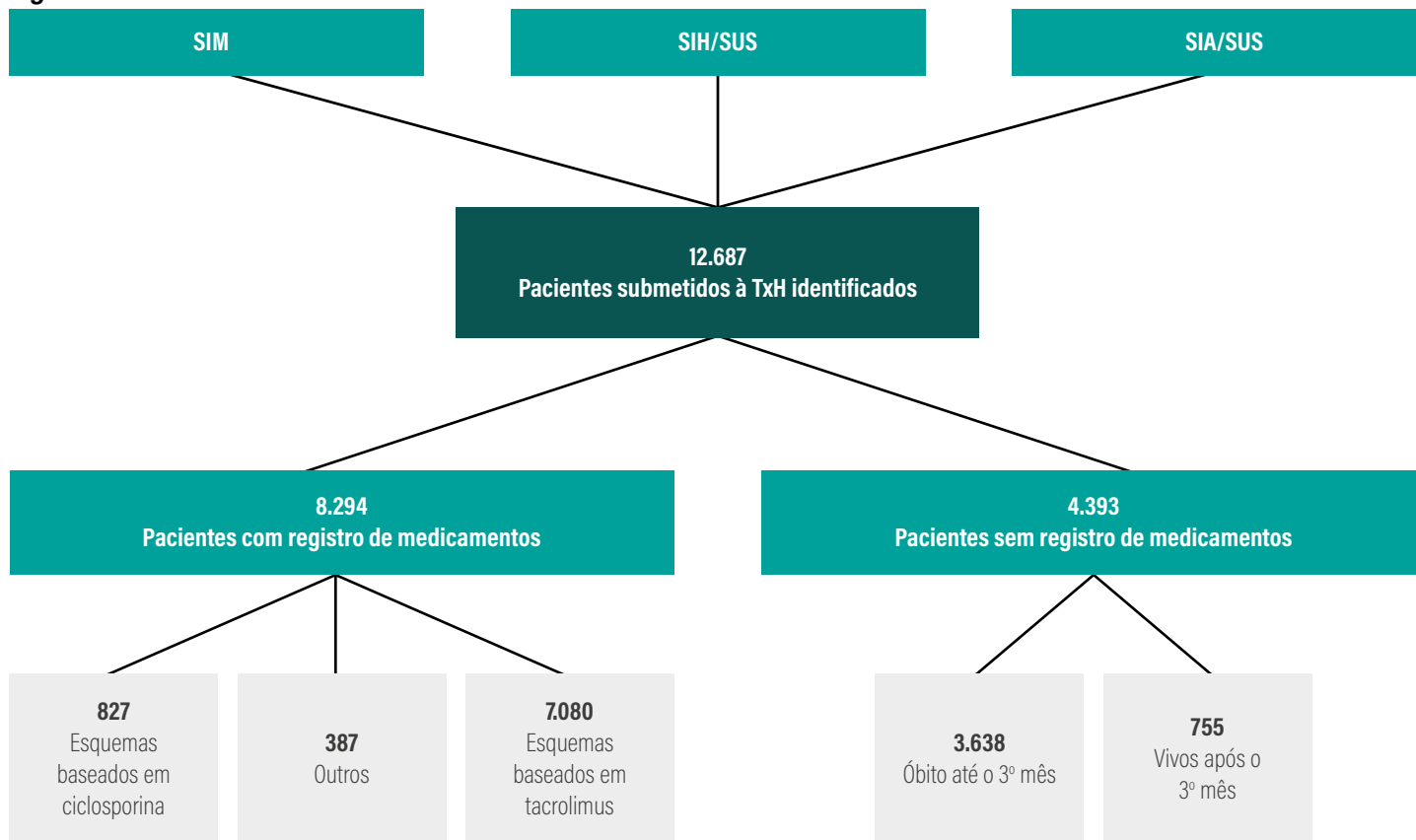
Este estudo foi elaborado utilizando dados de uma coorte histórica de pacientes que realizaram TxH pelo SUS no Brasil, no período de 01/01/2000 a 31/12/2014. A data de entrada na coorte foi definida pela data da realização do transplante, registrada no Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). Os indivíduos foram analisados de 01/01/2000 a 31/12/2015. O evento perda do enxerto foi caracterizado por óbito ou retransplante. A censura à direita pelo término do acompanhamento e a censura informativa pela perda de seguimento.

Foi construída uma versão integralizada da Base Nacional de dados, formada a partir dos registros existentes nos bancos de dados administrativos do SIH/SUS, do Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA/SUS) e do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM), pareada determinística e probabilisticamente por paciente, de forma a possibilitar o seguimento farmacoterapêutico, em coorte histórica, daqueles que realizaram TxH e que fizeram uso de medicamentos imunossupressores fornecidos pelo Programa Nacional de Medicamentos do Componente Especializado do SUS, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2015 (CONASS, 2015; JUNIOR et al., 2018).

A probabilidade cumulativa de sobrevida do enxerto ao longo dos 16 anos de coorte foi avaliada pelo método de Kaplan-Meier. As curvas de sobrevida estratificadas de acordo com o uso de imunossupressores foram comparadas pelo teste de log-rank. Análise univariada preliminar foi conduzida para identificar potenciais fatores que influenciaram a sobrevida do enxerto.

A análise estatística foi realizada utilizando o software RStudio version 1.1.463 e o R Foundation for Statistical Computing, considerando nível de significância de 5%. O projeto foi aprovado no Comitê de Ética e Pesquisa da UFMG, número 16334413.9.0000.5149.

Figura 1. Desenho do estudo



SUS: Sistema Único de Saúde; SIM: Sistema de Informação de Mortalidade; SIH/SUS: Sistema de Informação Hospitalar do SUS; SIA/SUS Sistema de Informação Ambulatorial do SUS.

5. RESULTADOS

5.1. Características da população

Foram identificados 12.687 pacientes submetidos ao TxH de janeiro de 2000 a dezembro de 2014. O tempo médio de acompanhamento dos pacientes foi de 34,5 meses e a mediana de 20 meses. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (65,4%), e foram submetidos ao TxH na região sudeste do Brasil (57,0%). A maioria dos enxertos foi proveniente de doadores cadáveres (90,0%) e cerca de 60,0% dos receptores tinha idade acima dos 46 anos.

A maior parte dos pacientes não possuía registro da cor da pele (85,2%). Dentre os que possuíam, a cor branca foi a mais prevalente (10,0%). (Tabela 1).

Tabela 1. Características dos pacientes incluídos na coorte

Variáveis	n (%)	Toda a Coorte			
		Com registro de medicamento	Sem registro de medicamento	Custo médio do primeiro ano* (USDPPP)	
Total	12.687 (100)	8.294 (65,4)	4.393 (34,6)	59.707,65	
Sexo do receptor	Feminino	4.393 (34,6)	2.635 (31,8)	1.758 (40,0)	59.317,82
	Masculino	8.294 (65,4)	5.659 (68,2)	2.635 (60,0)	59.758,26
Faixa etária em anos	0 -- 17	1.834 (14,5)	1.133 (13,7)	701 (16,0)	58.092,98
	18 -- 25	511 (4,0)	311 (3,7)	200 (4,6)	61.126,36
	26 -- 35	804 (6,3)	492 (5,9)	312 (7,1)	60.333,15
	36 -- 45	1.603 (12,6)	1.078 (13,0)	525 (12,0)	61.006,41
	46 -- 55	3.538 (27,9)	2.390 (28,8)	1.148 (26,1)	59.754,01
	55 -- 65	3.538 (27,9)	2.335 (28,2)	1.203 (27,4)	59.423,28
	≥ 65	859 (6,8)	555 (6,7)	304 (6,9)	58.248,52
Cor da pele	Branca	1274 (10,0)	1.122 (13,5)	152 (3,5)	63.090,78
	Parda	268 (2,1)	216 (2,6)	52 (1,2)	67.100,70
	Amarela	258 (2,0)	251 (3,0)	7 (0,2)	66.121,72
	Preta	76 (0,0)	64 (0,8)	12 (0,3)	63.789,70
	Sem registro	10.811 (85,2)	6.641 (80,1)	4.170 (94,9)	58.931,22
Região do transplante	Sudeste	7.230 (57,0)	4.815 (58,1)	2.415 (55,0)	59.758,26
	Sul	2.985 (23,5)	1.934 (23,3)	1.051 (23,9)	61.064,02
	Nordeste	2.337 (18,4)	1.421 (17,1)	916 (20,9)	56.715,06
	Centro--Oeste	128 (1,0)	119 (1,4)	9 (0,2)	68.968,34
	Norte	7 (0,1)	5 (0,1)	2 (0,0)	52.709,45
Era do transplante	2000 -- 2003	1.756 (13,8)	1.117 (13,5)	638 (14,5)	69.331,81
	2004 -- 2007	2.462 (19,4)	1.692 (20,4)	770 (17,5)	57.053,20
	2008 -- 2011	4.353 (34,3)	2.776 (33,5)	1.577 (35,9)	53.755,15
	2012 -- 2014	4.117 (32,5)	2.709 (32,7)	1.408 (32,1)	67.333,14
Tipo de transplante	Doador cadáver	11.427 (90,0)	7.465 (90,0)	3.962 (90,2)	59.758,26
	Doador vivo	1.260 (9,9)	829 (10,0)	431 (9,8)	58.875,01
Eventos	Censura a direita	8.379 (66,0)	6.672 (80,4)	1.707 (38,86)	59.754,16
	Morte/perda do enxerto	4.308 (34,0)	1.622 (19,6)	2.686 (61,14)	59.528,09

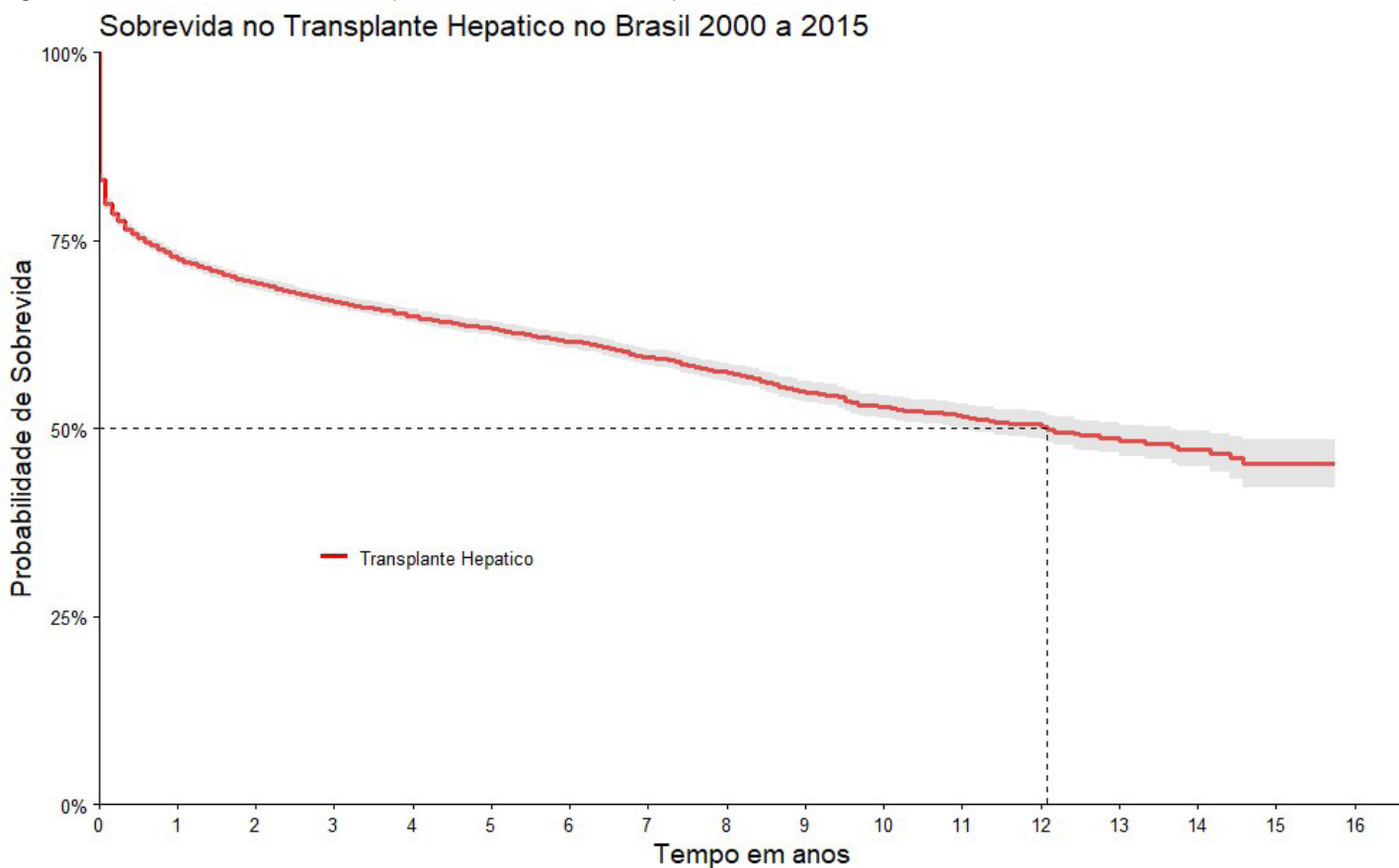
*Mediana do gasto total (SIA e AIH) em USDPPP (Purchasing Power Parities) por paciente durante o primeiro ano de acompanhamento.

5.2. Sobrevida do enxerto na coorte

Durante todo o período de acompanhamento ocorreram 4.308 eventos. Desse, 3.533 óbitos (82,0%) e 775 retrans-

plantes (18,0%). A sobrevida do enxerto, estimada pelo método de Kaplan-Meier, apresentou taxas gerais em um, cinco, 10 e 15 anos de 72,6%; 63,3%; 52,8% e 45,3%, respectivamente (Figura 2).

Figura 2. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier do enxerto hepático no SUS entre 2000 e 2015



Quadro 3. Taxa de sobrevida anual do enxerto hepático na população da coorte

Ano	Nº sob risco ^a	Nº eventos ^b	Sobrevida (%) ^c	Erro padrão	95% IC
1	12.687	3.310	72,6	0,409	71,8 - 73,4
2	7.373	311	69,3	0,431	68,5 - 70,2
3	5.872	187	66,9	0,450	66,0 - 67,8
4	4.715	128	64,9	0,471	64,0 - 65,8
5	3.625	83	63,3	0,492	62,3 - 64,2
6	2.827	69	61,6	0,521	60,5 - 62,6
7	2.130	64	59,4	0,567	58,3 - 60,5
8	1.526	46	57,4	0,622	56,2 - 58,6
9	1.119	44	54,9	0,703	53,5 - 56,3
10	823	27	52,8	0,778	51,3 - 54,4
11	613	13	51,6	0,836	50,0 - 53,2
12	441	10	50,3	0,914	48,5 - 52,1
13	314	10	48,3	1,069	46,3 - 50,5
14	163	3	47,3	1,206	45,0 - 49,7
15	85	3	45,3	1,620	42,2 - 48,6
16*	85	3	45,3	1,620	42,2 - 48,6

^a no primeiro mês do ano; ^b cumulativo do ano; ^c referente ao último mês do ano com evento registrado

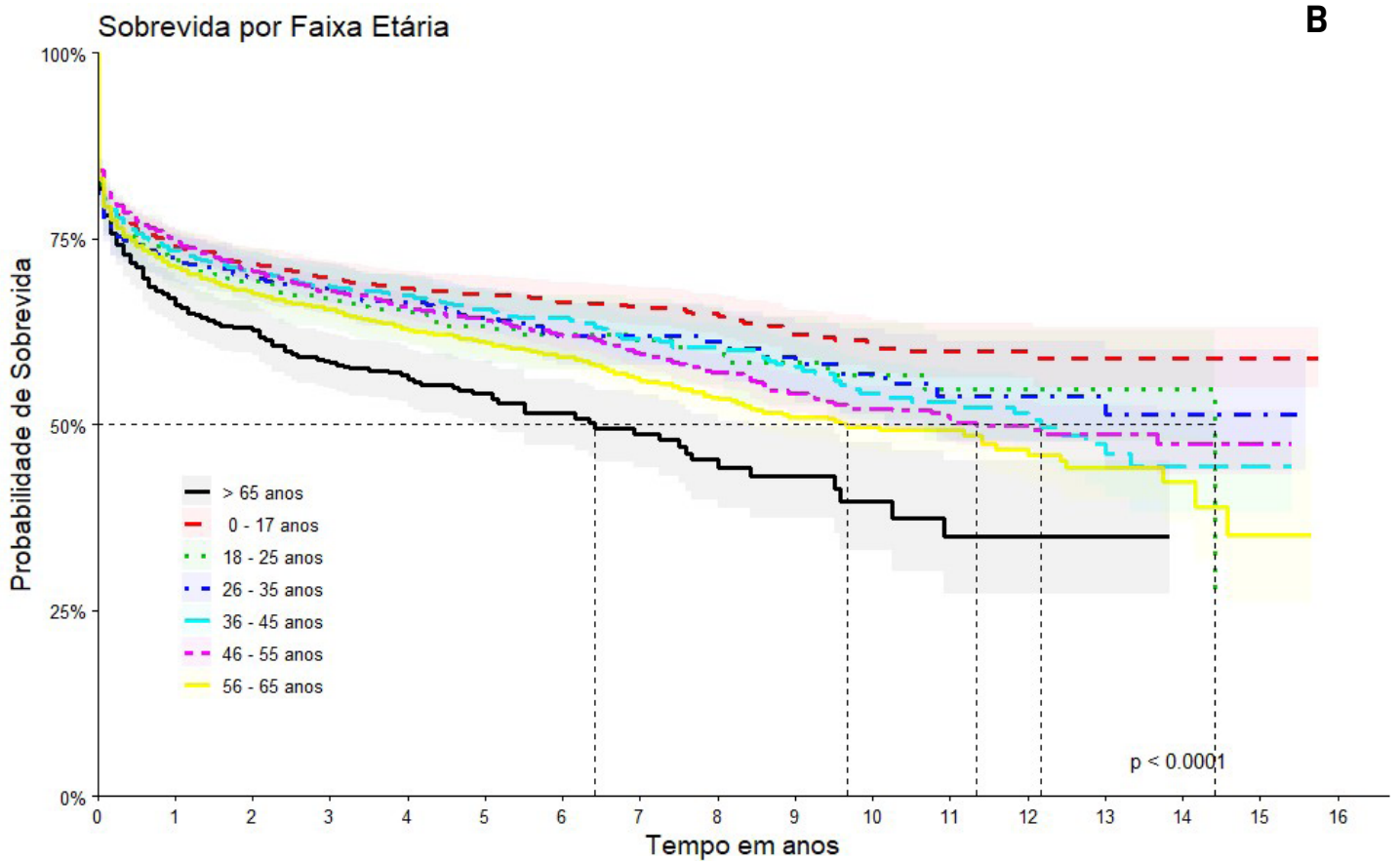
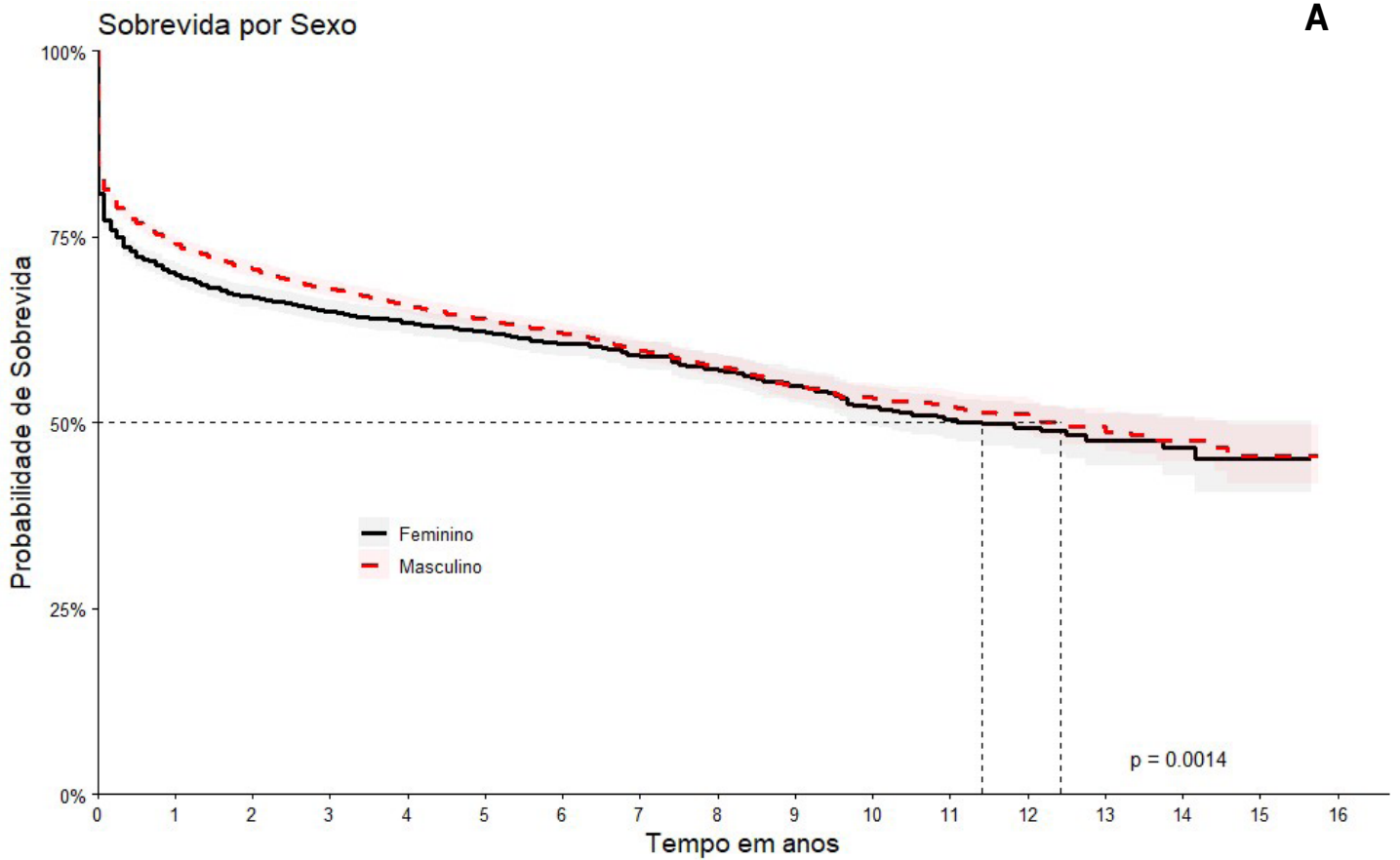
*não foram registrados eventos no último ano de acompanhamento da coorte

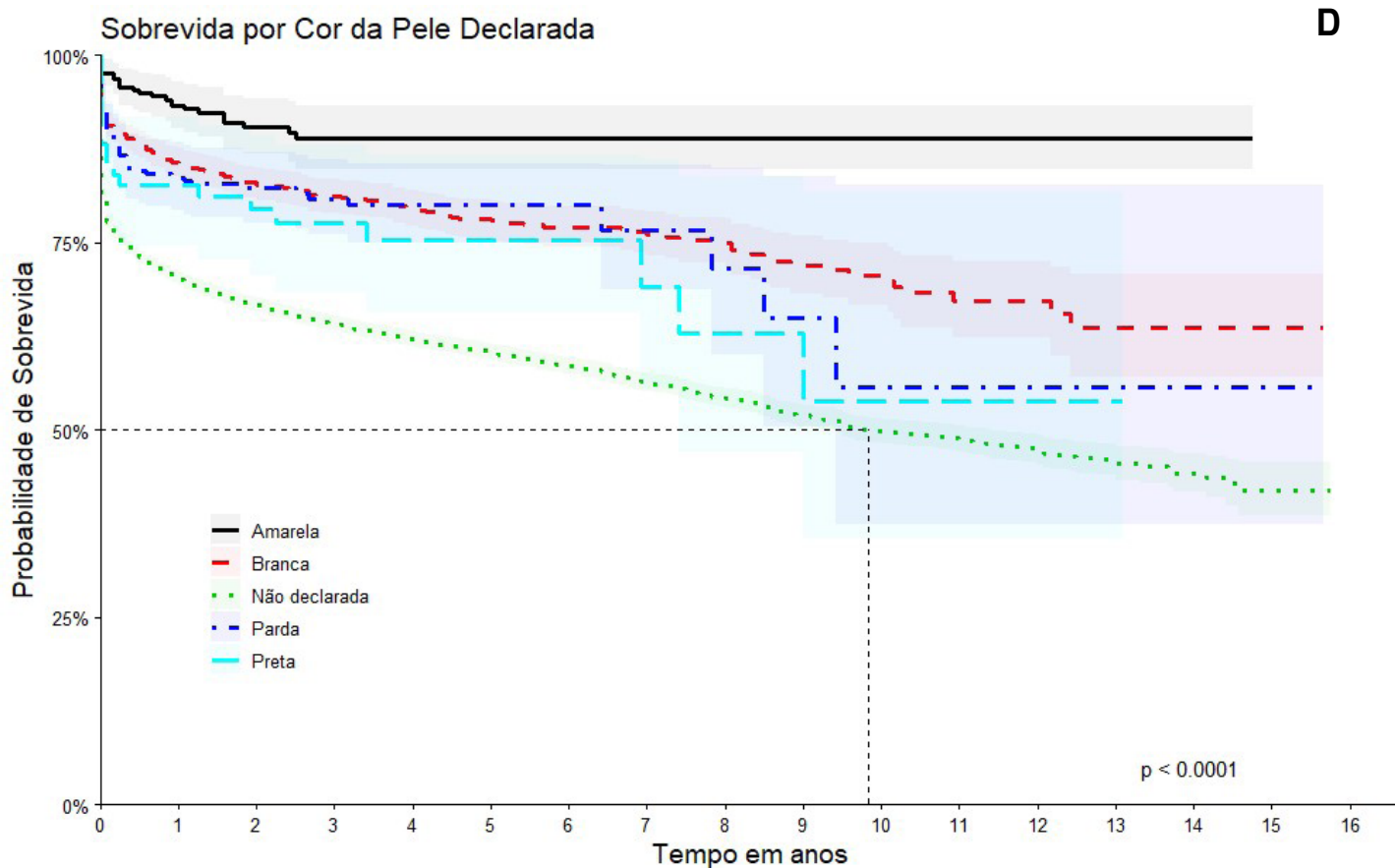
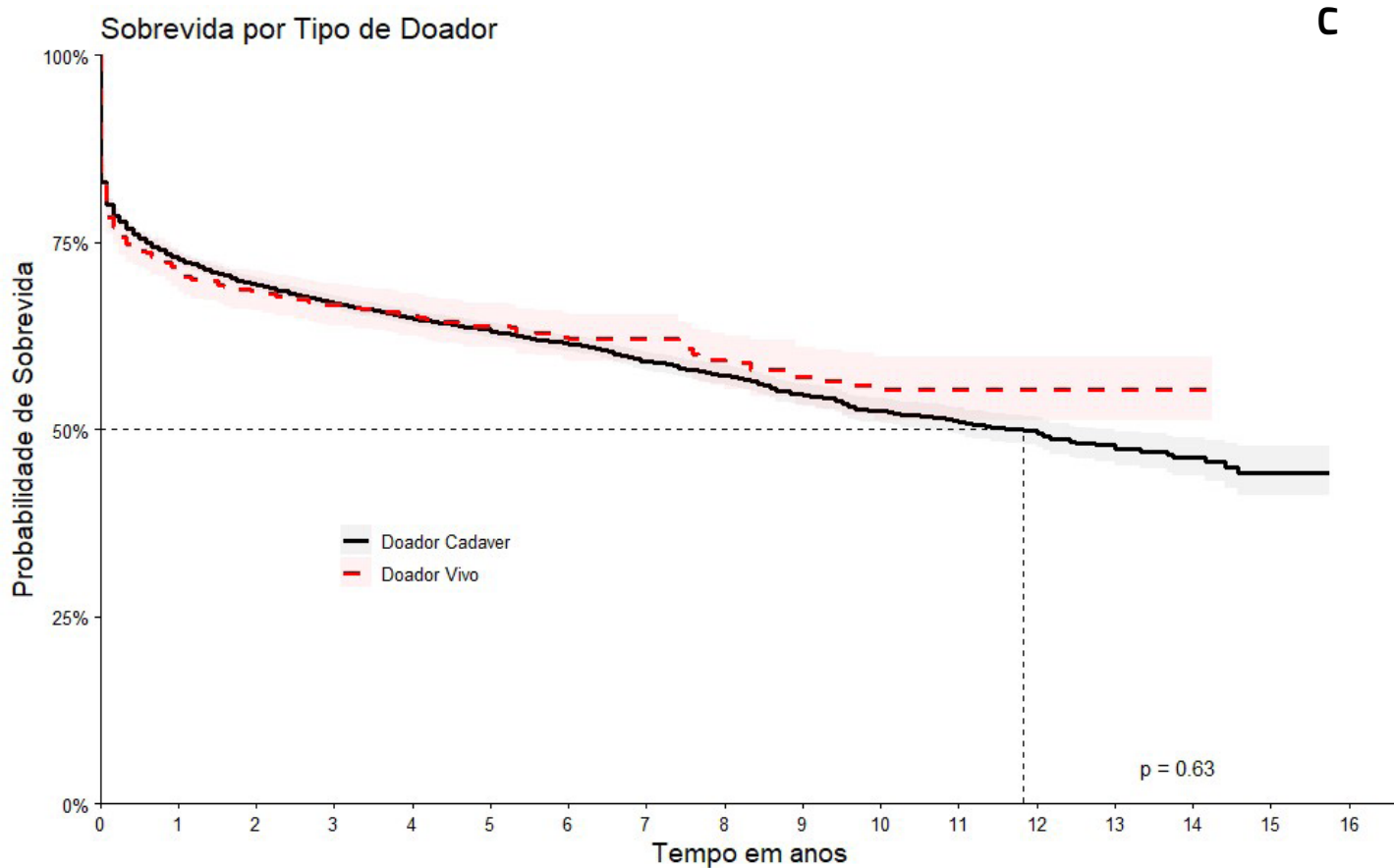
Quando avaliada por subgrupos, a taxa de sobrevida do enxerto foi significativamente maior nos homens em relação às mulheres, sendo a taxa de sobrevida de 50% de 12,2 e 11,1 anos, respectivamente (HR = 0,90 IC 95% = 0,84 - 0,96). Pacientes acima de 65 anos tiveram sobrevida do enxerto significativamente menor quando comparada aos demais adultos, que também apresentaram resultados menores que os pacientes com menos de 18 anos, com significância estatística

($p < 0,01$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre transplantes realizados com doadores vivos ou cadáveres ($p = 0,63$). Quanto à cor da pele declarada, apesar da amostra dos que declararam ser muito reduzida (14,8%), ser da cor amarela parece ser fator de proteção na sobrevida do enxerto (HR = 0,25; IC 95% = 0,17 - 0,37)(Figura 3).

A era de transplantes entre 2012 a 2014 teve uma taxa de sobrevida significativamente melhor do que as ou-

Figura 3. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier do enxerto hepático comparando A: sexo do paciente ($p < 0,01$), B: faixa etária ($p < 0,01$), C: tipo de transplante ($p = 0,63$) e D: cor da pele declarada ($p < 0,01$).

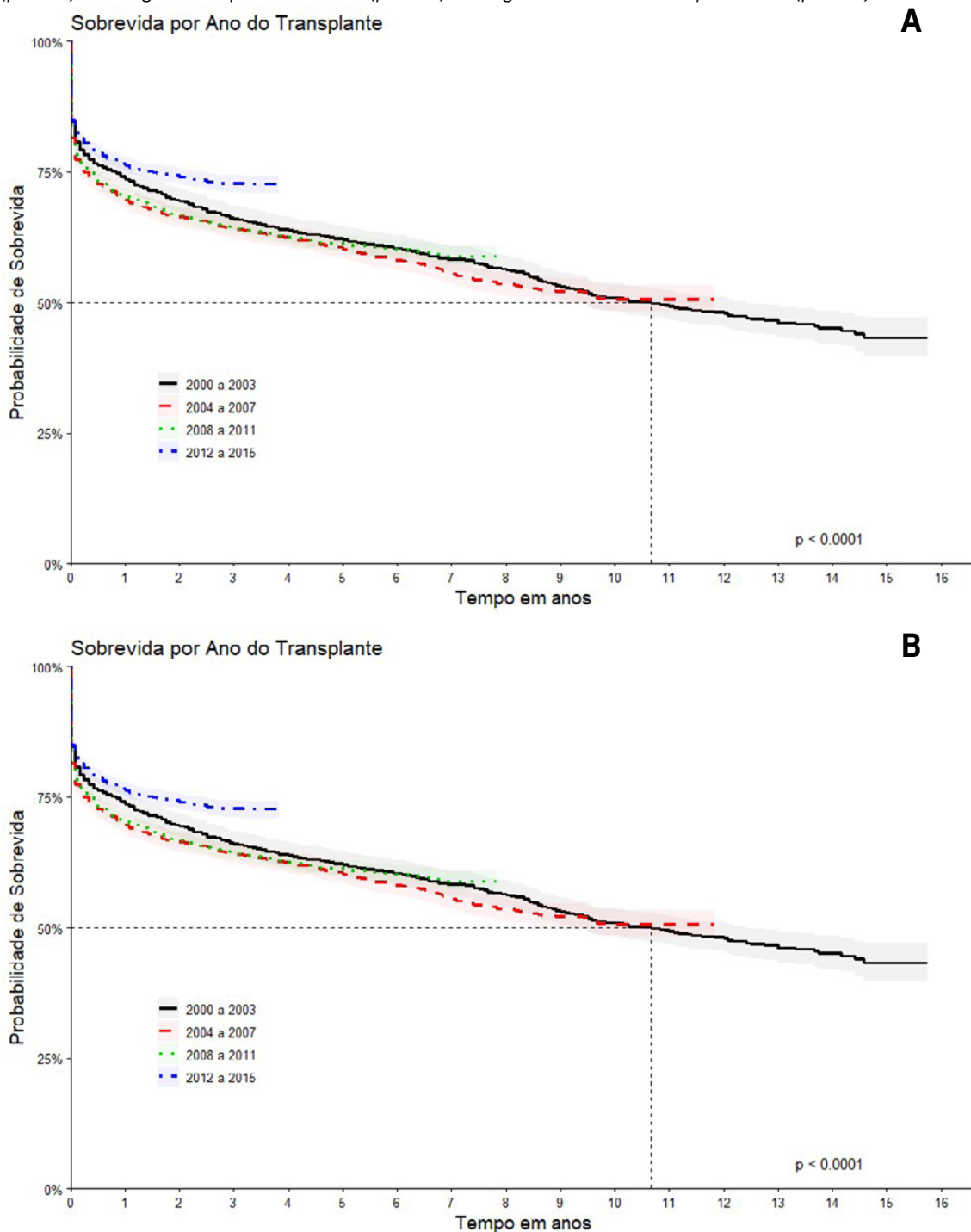


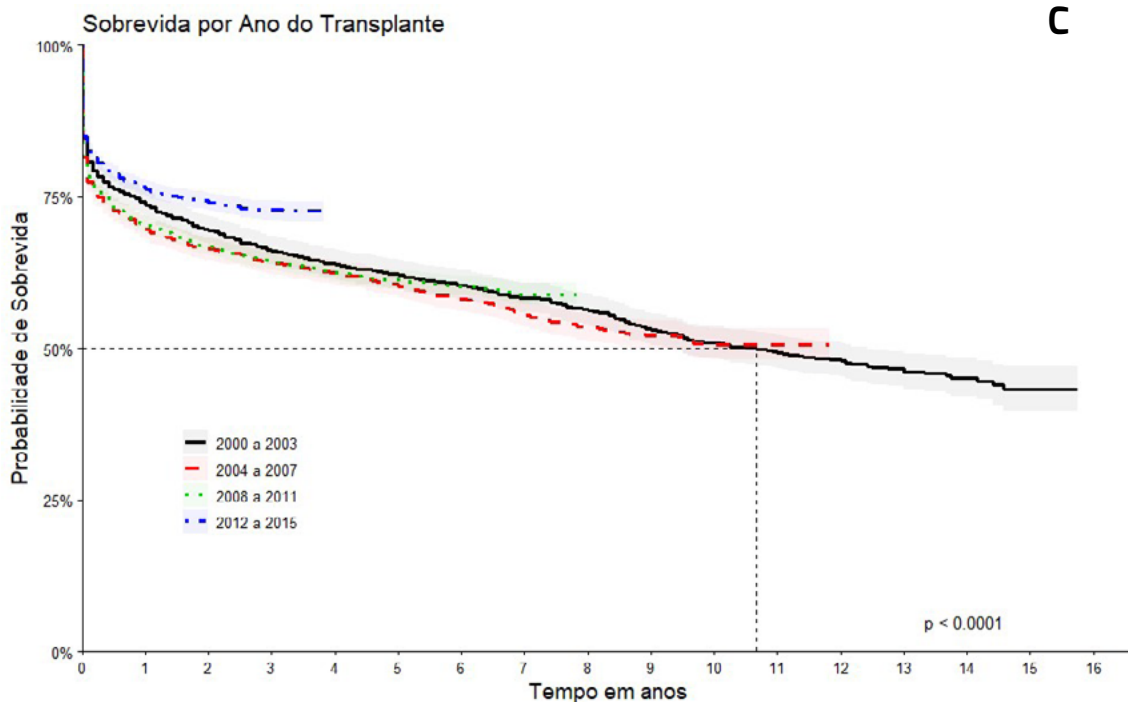


tras eras ($p < 0,01$) enquanto a era entre os anos de 2000 a 2003 apresentou a menor sobrevida (50% de sobrevida em 10,7 anos). Quanto ao diagnóstico prévio ao TxH não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos. A região Centro-Oeste apre-

sentou menor taxa de sobrevida após o TxH, seguido pela região Sul (4,6 e 9,4 anos, respectivamente (50% de sobrevida). A região Nordeste apresentou a melhor taxa, seguido pelo Sudeste: 12,5 e 12,1 anos, respectivamente (sobrevida de 50%) (Figura 4).

Figura 4. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier do enxerto hepático comparando A: era do transplante ($p < 0,01$), B: diagnóstico prévio ao TxH ($p = 0,41$), C: região do centro transplantador ($p < 0,01$)





5.3. Imunossupressores

Aproximadamente 35% dos pacientes incluídos na coorte não possuíam registro de utilização de medicamentos imunossupressores. A maioria destes pacientes teve perda do enxerto nos primeiros três meses após o transplante, antes de retirarem a terapia imunossupressora pelo CEAF. Outra parte destes pacientes, possivelmente utilizou o sistema de saúde suplementar ou recursos próprios para adquirir os medicamentos.

Dentre os pacientes que tinham registro de utilização de medicamentos imunossupressores na coorte, a maior parte iniciou o esquema terapêutico utilizando associação de tacrolimus com micofenolato (32,0%), seguidos por tacrolimus em monoterapia (22,3%) (Tabela 2).

A Figura 5 apresenta as curvas de sobrevivência do enxerto comparando os esquemas terapêuticos mais prevalentes na primeira linha de imunossupressão. Na análise univariada de Cox, avaliando o risco de perder o enxerto, estratificado por esquema terapêutico utilizado em

primeira linha, o tacrolimus parece ser fator de proteção na sobrevivência do enxerto hepático quando comparado aos outros esquemas terapêuticos (HR = 0,62; IC 95% 0,51– 0,77). A Figura 6 apresenta os resultados da análise univariada de Cox, estratificada por esquema terapêutico em primeira linha. Na seção 5.4 deste relatório consta uma análise de sensibilidade que visa corrigir a curva de sobrevivência excluindo os pacientes dos quais não constam registro de medicamento por motivo de óbito nos três primeiros meses após o transplante, o que faz que esse grupo apresente baixíssima curva de sobrevivência.

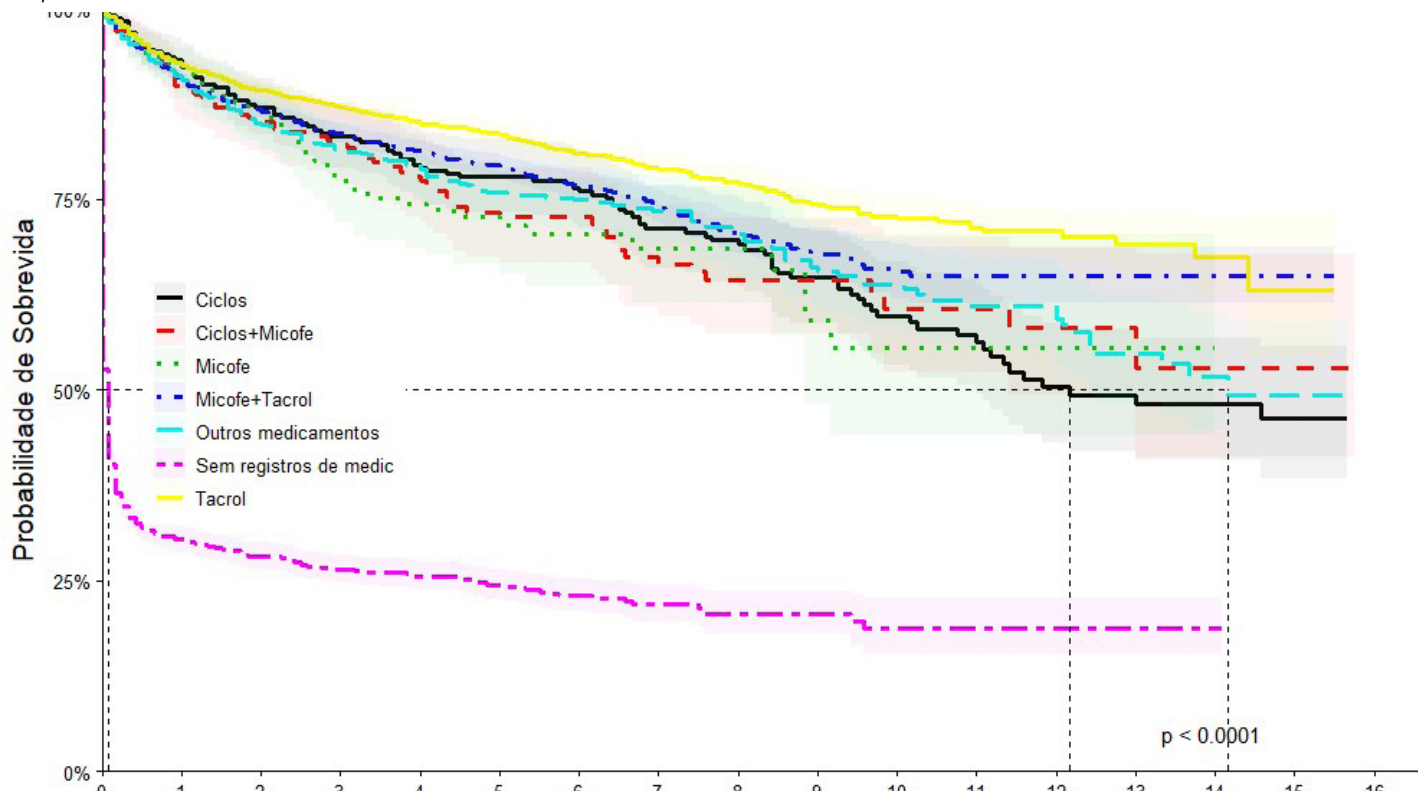
Uma análise univariada de esquemas terapêuticos baseados em tacrolimus (n=1.080) versus ciclosporina (n=827) (com ou sem associações) demonstrou que aqueles pacientes que realizaram o tratamento de primeira linha baseado em tacrolimus tiveram melhores taxas de sobrevivência quando comparado aos esquemas baseados em ciclosporina, com diferença estatística ($p < 0,01$), sendo o HR na análise de Cox igual a 0,75 (IC95% 0,66 – 0,86). A Figura 7 apresenta as curvas de

Tabela 2. Frequência de uso de medicamentos e eventos de acordo com a terapia imunossupressora, Brasil – 2000 a 2015

Esquema Terapêutico	Pacientes em uso n (%)	% acumulada	Evento n (%)	Probabilidade de sobrevida em 16 anos(%)
Sem Registro de Medicamentos	4393 (34,6)	34,6%	2686 (62,3)	18,7
Micofenolato + Tacrolimus	4060 (32,0)	66,6%	741 (17,2)	64,9
Tacrolimus	2834 (22,3)	89,0%	490 (11,4)	63,2
Ciclosporina	320 (2,5)	91,5%	110 (2,6)	46,3
Micofenolato	304 (2,4)	93,9%	65 (1,5)	55,6
Ciclosporina + Micofenolato	269 (2,1)	96,0%	71 (1,6)	52,9
Outros Medicamentos	507 (4,0)	100,0%	145 (3,4)	49,4

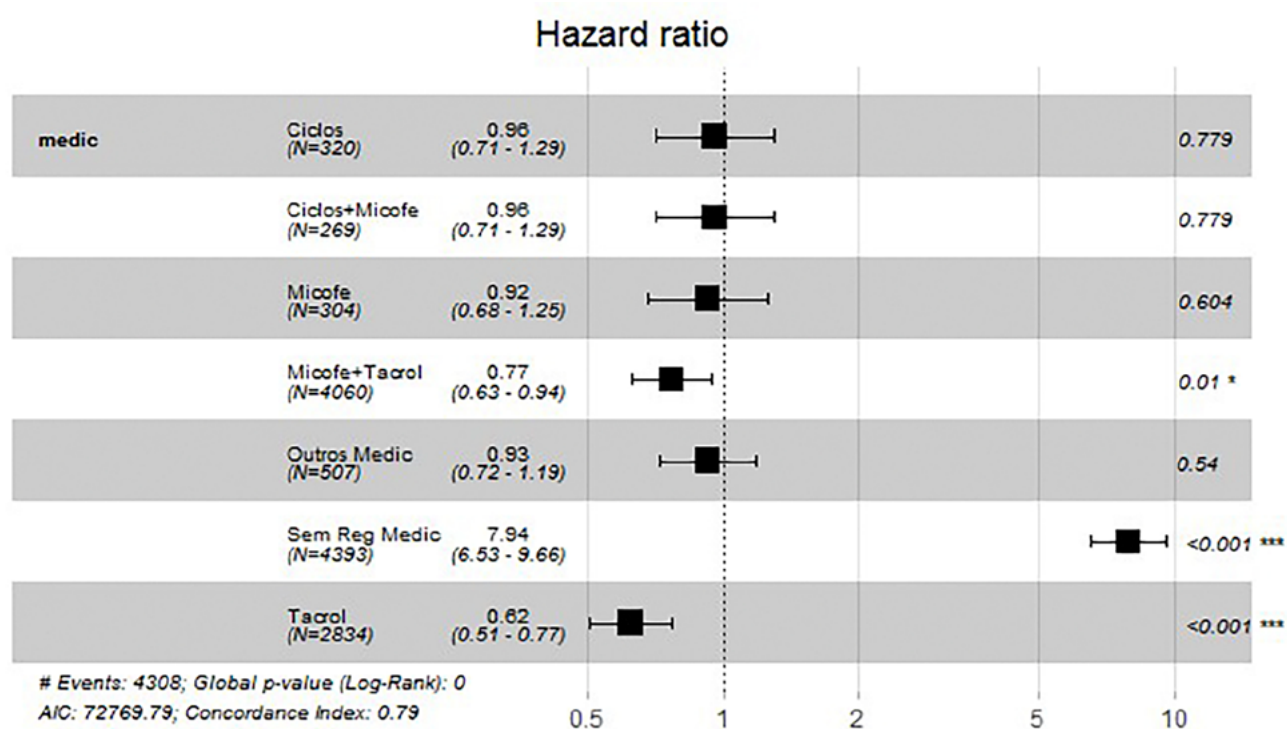
*valores referentes ao último mês de acompanhamento com evento registrado

Figura 5. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier do enxerto hepático comparando os diferentes esquemas terapêuticos utilizados em primeira linha



Legenda: Ciclos = ciclosporina em monoterapia; Ciclos+Micofe = ciclosporina associado à micofenolato; Micofe = micofenolato em monoterapia; Micofe+Tacrol = micofenolato associado à tacrolimus; Outros Medic = outros medicamentos; Sem Reg Medic = sem registro de medicamentos; Tacrol = tacrolimus em monoterapia.

Figura 6. Hazard ratio de sobrevida do enxerto de acordo com esquema terapêutico utilizado em primeira linha (análise univariada de Cox)



Legenda: Ciclos = ciclosporina em monoterapia; Ciclos+Micofe = ciclosporina associado à micofenolato; Micofe = micofenolato em monoterapia; Micofe+Tacrol = micofenolato associado à tacrolimus; Outros Medic = outros medicamentos; Sem Reg Medic = sem registro de medicamentos; Tacrol = tacrolimus em monoterapia.

sobrevida do enxerto comparando os esquemas terapêuticos baseados em tacrolimus e ciclosporina.

É importante ressaltar que a terapia imunossupressoras engloba o uso de corticosteroides sistêmicos, principalmente nos primeiros meses após o transplante. Entretanto, nos dados disponíveis não constam a dispensação de medicamentos corticosteroides, já que estes são disponibilizados por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

5.4. Análise de sensibilidade

Uma análise de sensibilidade foi realizada visando estimar a sobrevida do enxerto dos pacientes que não realizaram a terapia imunossupressora pelo SUS –

ou seja, não possuíam registro de medicamentos na base de dados – comparada àqueles que o fizeram. Para isso, foram excluídos os pacientes que vieram a óbito nos três primeiros meses (n=4.068). Desse que foram excluídos, 3.638 não possuíam registro de medicamentos.

A análise de sensibilidade resultou em 8.619 pacientes, que totalizaram 2.774 eventos. Do total de eventos, 539 correspondendo a retransplantes (19,4%) e 2.235 a óbitos (80,6%). A figura 8 apresenta a análise comparando a sobrevida dos pacientes que tinham registros de esquemas terapêuticos com a sobrevida dos pacientes que não apresentaram registro de medicamentos no banco de dados, excluídos aqueles que vieram a óbito nos primeiros três meses.

Figura 7. Curva de sobrevida de Kaplan Meier do enxerto hepático comparando pacientes que utilizaram esquemas terapêuticos baseados em tacrolimus e ciclosporina.

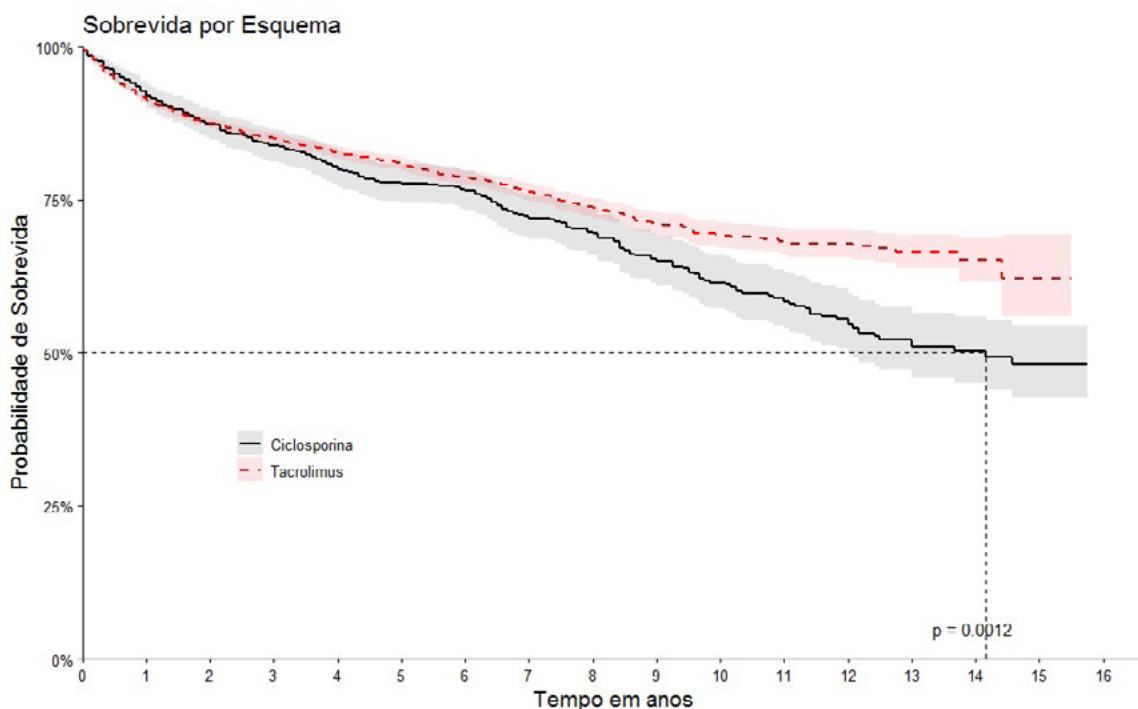
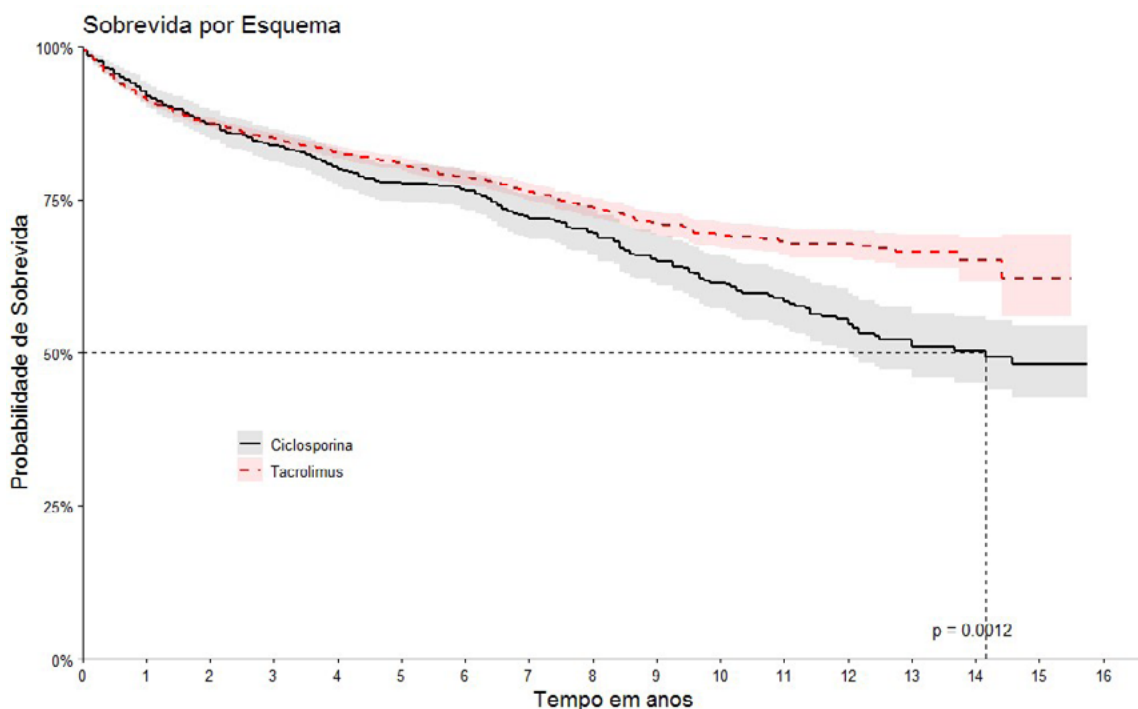


Figura 8. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier do enxerto hepático a partir do terceiro mês de transplante comparando os diferentes esquemas terapêuticos utilizados em primeira linha com os pacientes que não apresentaram registro de utilização de imunossupressores



Legenda: Ciclos = ciclosporina em monoterapia; Ciclos+Micofe = ciclosporina associado à micofenolato; Micofe = micofenolato em monoterapia; Micofe+Tacrol = micofenolato associado à tacrolimus; Outros Medic = outros medicamentos; Sem Reg Medic = sem registro de medicamentos; Tacrol = tacrolimus em monoterapia.

6. CONCLUSÕES

Este relatório apresentou uma análise descritiva e original do panorama dos TxH realizados no Brasil. Isso foi possível a partir da construção de uma Base Nacional de Dados em Saúde, por meio de pareamento probabilístico e determinístico de registros existentes nos bancos de dados administrativos do Sistema de Informações Hospitalares (SIH/SUS), do Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA/SUS) e do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM). Essa base de dados centrada no indivíduo abrange 16 anos de dados históricos, preserva a privacidade dos pacientes e permite usar evidências do mundo real para conduzir estudos clínicos, epidemiológicos e econômicos, além de fornecer subsídios importantes para uma melhor tomada de decisão no processo de gestão do Sistema Único de Saúde (SUS).

A utilização desta base de dados possibilitou o seguimento farmacoterapêutico, em coorte histórica, daqueles pacientes que realizaram TxH pelo SUS e que fizeram uso de medicamentos imunossuppressores fornecidos pelo Programa Nacional de Medicamentos do Componente Especializado do SUS, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2015. Ainda no plano descritivo, uma análise univariada propiciou a identificação preliminar de potenciais fatores associados à sobrevida e à perda de enxerto. Dentre os fatores que parecem oferecer proteção à sobrevida do enxerto, ou seja, aumentar a sobrevida dos pacientes e reduzir a necessidade de retransplante estão: ser do sexo masculino, da cor amarela, ter realizado o transplante nas regiões Nordeste ou Sudeste e utilizar esquemas terapêuticos de imunossupressão baseados em tacrolimus. Quanto aos potenciais fatores associados a uma menor sobrevida estão: idade avançada (acima de 65 anos), ter realizado o transplante nas regiões Sul ou Centro-Oeste e utilizar esquemas terapêuticos de imunossupressão baseados em ciclosporina.

Esta primeira abordagem, de caráter descritivo e informativo, deve se desdobrar em estudos analíticos que objetivem aprofundar o conhecimento sobre o perfil dos pacientes, a efetividade, a segurança e a eficiência do tratamento oferecido aos transplantados hepáticos no Brasil.

7. REFERÊNCIAS

- ADAM, R. et al. 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) – 50 year evolution of liver transplantation. *Transplant International*, v. 31, p. 1293–1317, 2018.
- AGOPIAN, V. G. et al. The Evolution of Liver Transplantation During 3 Decades. *Annals of Surgery*, v. 258, n. 3, p. 409–421, 2013.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE. Rbt (2011-2018). Registro Brasileiro de Transplante. Registro Brasileiro de Transplantes, v. 4, p. 1–88, 2018.
- BURRA, P. et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *Journal of Hepatology*, v. 64, n. 2, p. 433–485, 2016.
- CONASS, C. N. DE S. DE S. Assistência Farmacêutica no SUS. 1. ed. [s.l.: s.n.]. v. 7
- Conitec. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Imunossupressão no Transplante Hepático em Adultos Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções/Ministério da Saúde. Brasília: [s.n.].
- GUERRA JUNIOR., A. A. et al. Cyclosporine versus tacrolimus in immunosuppressive maintenance regimens in renal transplants in Brazil: Survival analysis from 2000 to 2004. *Annals of Pharmacotherapy*, v. 44, n. 1, p. 192–201, 2010.
- HADDAD, E. et al. Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients (Review) Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 4, p. 92, 2006.
- GUERRA JUNIOR, A. A. et al. Building the national database of health centered on the individual: administrative and epidemiological record linkage-Brazil, 2000-2015. *International Journal of Population Data Science*, v. 3, n. 1, 2018.
- KIM, W. R. et al. OPTN / SRTR 2016 Annual Data Report : Liver. *American Journal of Transplantation*, v. 18, n. Suppl 1, p. 172–253, 2018.
- KORAYEM, G. et al. Immunosuppression in Liver Transplantation. In: *Immunosuppressive Therapy*. 1. ed. Riad: Avid Science, 2017. p. 2–40.

- METSELAAR, H. J. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology Optimization of the use of Calcineurin inhibitors in liver transplantation. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, v. 26, n. 1, p. 85–95, 2012.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Imunosupressão no Transplante Hepático em Adultos. p. 43, 2016.
- NADER, L. A. Impacto das Doenças Hepáticas nas Internações Hospitalares e na Mortalidade do Sistema Único de Saúde do Brasil no Período de 2001 a 2010. [s.l.] UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIENCIAS DA SAUDE DE PORTO ALEGRE - UFCSPA, 2012.
- PISCHKE, S. et al. Factors associated with long-term survival after liver transplantation: A retrospective cohort study. *World Journal of Hepatology*, v. 9, n. 8, p. 427–435, 2017.
- QUEIROZ, E. A. DE. Gastos com internações hospitalares e sobrevida de pacientes adultos que receberam transplante de fígado no SUS no período 2001-2011. [s.l.] UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS, 2016.
- ROBERTS, M. S. et al. Survival after liver transplantation in the United States: A disease-specific analysis of the UNOS database. *Liver Transplantation*, v. 10, n. 7, p. 886–897, 2004.
- RODRÍGUEZ-PERÁLVAREZ M, GUERRERO-MISAS M, THORBURN D, DAVIDSON BR, TSOCHATZIS E, G. K. Maintenance immunosuppression for adults undergoing liver transplantation : a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 3, p. 148, 2017.
- SONG, A. T. W. et al. Liver transplantation: Fifty years of experience. *World Journal of Gastroenterology*, v. 20, n. 18, p. 5363–5374, 2014.



Monitoramento da Incorporação de Tecnologias em Saúde

DISQUE
SAÚDE
136



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

**Governo
Federal**



Conitec