



Monitoramento de Tecnologias Incorporadas no SUS

Monitoramento do transplante pulmonar
no Brasil: 2000 a 2015

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

*Monitoreo de la incorporación del trasplante
de pulmón 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 TECNOLOGIAS E EX-
CELÊNCIA EM SAÚDE – CCATES

Ludmila Peres Gargano
Farmacêutica
Faculdade de Farmácia da UFMG

Lucas Lima Torres
Farmacêutico
Faculdade de Farmácia da UFMG

Revisão Técnica:

Isabella de Figueiredo Zuppo
Farmacêutica
*Mestra em Medicamentos e Assistência Farma-
cêutica – UFMG*

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

Juliana Alvares-Teodoro
Farmacêutica
*Professora Doutora – 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

- Tecnologia:** Neste documento discute-se o transplante pulmonar (TxP) e as terapias imunossupressoras utilizadas na manutenção do enxerto.
- Indicação:** O TxP está indicado para pacientes com doenças pulmonares avançadas, como Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica DPOC e fibrose cística, e que já utilizaram as outras intervenções terapêuticas disponíveis.
- Caracterização da tecnologia:** Consiste na substituição cirúrgica de pulmão, de receptor selecionado, de forma uni ou bilateral.
- Objetivo:** Analisar características individuais, a sobrevida do enxerto e seus fatores associados em pacientes que realizaram TxP, 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 TxP 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 535 pacientes submetidos ao TxP durante janeiro de 2000 a dezembro de 2014, totalizando 203 eventos (morte ou perda do enxerto). O tempo médio de acompanhamento foi de 31,3 meses. A sobrevida do enxerto no 12º (último ano com evento registrado) ano de acompanhamento dos pacientes que realizaram transplante pulmonar no Brasil foi de 21,5%, enquanto a sobrevida mediana (50% da sobrevida geral) foi de 5,2 anos.
- Conclusão:** Os resultados aqui apresentados são de grande relevância para que se discuta a imunossupressão na manutenção dos enxertos do transplante pulmonar e possibilitam uma visão do panorama atual dos procedimentos realizados no SUS.

ABSTRACT

- Technology:** In this document we assess lung transplantation (TxP) and immunosuppressive therapies used in graft maintenance.
- Indication:** TxP is indicated for patients with advanced lung diseases, such as COPD and cystic fibrosis, and who have already used the available therapeutic interventions.
- Characterization of the technology:** Surgical replacement of the lung, of the selected recipient, either uni- or bilaterally.
- Objective:** To assess graft survival and its associated factors in patients who underwent TxP, attended by SUS and to evaluate the first line of immunosuppressive maintenance schemes in Brazil, dispensed through CEAf, during the period 2000 to 2015.
- Methods:** A retrospective cohort was carried out with all patients undergoing TxP 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:** 535 patients who underwent TxP during January 2000 to December 2014 were included, totaling 203 events (death or graft loss). The mean follow-up time was 31.3. The graft survival rate in the 12th (last year with registered event) year of follow-up of patients who underwent lung transplantation in Brazil was 21.5%, while the median survival (50% of overall survival) was 5.2 years.
- Conclusion:** The results presented here are of great relevance for discussing immunosuppression in the maintenance of lung transplant grafts and provide a view of the current panorama of procedures performed in SUS.

RESÚMEN

- Tecnología:** este documento aborda el trasplante de pulmón (TxP) y las terapias inmunosupresoras utilizadas en el mantenimiento del injerto.
- Indicación:** TxP está indicado para pacientes con enfermedades pulmonares avanzadas, como EPOC y fibrosis quística, y que ya han utilizado las intervenciones terapéuticas disponibles.
- Caracterización de la tecnología:** Consiste en el reemplazo quirúrgico del pulmón, del receptor seleccionado, ya sea de forma unilateral o bilateral.
- Objetivo:** analizar la supervivencia del injerto y sus factores asociados en pacientes que se sometieron a TxP, asistidos por SUS y evaluar la primera línea de esquemas de mantenimiento inmunosupresor en Brasil, dispensados a través de CEAF, durante el período 2000 a 2015.
- Métodos:** se realizó una cohorte retrospectiva con todos los pacientes sometidos a TxP 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 535 pacientes que se sometieron a TxP durante enero de 2000 a diciembre de 2014. El tiempo medio de seguimiento fue de 31,3. La tasa de supervivencia del injerto en el año 12 de seguimiento de pacientes que se sometieron a un trasplante de pulmón en Brasil fue del 21,5%, mientras que la mediana de supervivencia (50% de la supervivencia global) fue de 5,2 años.
- Conclusión:** Los resultados presentados aquí son de gran relevancia para analizar la inmunosupresión en el mantenimiento de los injertos de trasplante de pulmón y proporcionan una visión del panorama actual de los procedimientos realizados en el SUS.

SUMÁRIO	
1. CONTEXTO.....	8
2. INTRODUÇÃO.....	9
2.1. Transplante Pulmonar	9
2.2. Imunossupressão	10
3. OBJETIVO.....	12
4. MÉTODOS.....	13
5. RESULTADOS.....	15
5.1. Características da população.....	15
5.2. Sobrevida do enxerto na coorte	15
5.4. Análise de sensibilidade	23
6. CONCLUSÕES.....	26
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	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 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, por meio da 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, pulmonar, hepático e pulmonar - e das 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

As doenças crônicas pulmonares apresentam uma alta taxa de morbimortalidade e um grave risco à vida (WU; KAMINSKI, 2009). Segundo dados da Organização Mundial da Saúde, a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é a terceira principal causa de morte no mundo, sendo o transplante de pulmão a melhor opção terapêutica para pacientes com DPOC em estágio terminal (LORTET-TIEULENT et al., 2019; SIDDQUI; DIAMOND, 2018).

Além da DPOC, os pacientes que possuem doença pulmonar avançada, que já utilizaram as intervenções terapêuticas disponíveis e que têm a sua vida ameaçada pela progressão da doença, são candidatos a realizarem o Transplante Pulmonar (TxP) unilateral ou bilateral, a fim de obter uma maior sobrevida e uma melhor qualidade de vida (SINGER; SINGER, 2013). Dentre as principais condições que levam à necessidade do TxP, pode-se citar a DPOC grave, fibrose cística e idiopática, dentre outras (Quadro 1) (MSD, 2017).

Quadro 1: Condições que levam à necessidade do transplante de pulmão

Mais frequentes	Menos frequentes
<ul style="list-style-type: none"> • Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) grave • Fibrose pulmonar idiopática • Fibrose cística • Deficiência de alfa-1-antitripsina • Hipertensão pulmonar primária 	<ul style="list-style-type: none"> • Doenças pulmonares intersticiais • Bronquiectasias • Cardiopatias congênitas

Fonte: MANUAL MSD. Versão Saúde para a Família. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt/casa/doen%C3%A7as-imunol%C3%B3gicas/transplante/transplante-pulmonar-e-cardiopulmonar>

2.1. Transplante Pulmonar

Indivíduos com potencial indicação de TxP passam por uma avaliação inicial com orientação de um pneumologista. Para eleger os candidatos aptos à realização do transplante, uma equipe multidisciplinar responsável pela realização do procedimento faz um levantamento dos riscos e benefícios da cirurgia, de forma a considerar se essa é uma opção de tratamento adequada para o paciente (DELLON; et al., 2008).

O doador geralmente é alocado considerando o tipo sanguíneo do receptor. O tamanho anatômico do pulmão, avaliado por meio de uma radiografia de tórax, também é um fator de compatibilidade considerado. A maioria dos transplantes é realizada a partir de doadores cadáver, com morte cerebral confirmada. Nos casos em que não há disponibilidade de órgãos, uma pessoa viva pode doar um dos lobos do pulmão. Para que o doador seja elegível é necessário que ele não tenha fumado, não tenha sido diagnosticado com alguma doença pulmonar e não tenha mais do que 65 anos de idade (CAMARGO et al., 2015).

De acordo com os registros de 2018 da International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT), existem 258 centros de TxP no mundo (CHAMBERS et al., 2018). Desses, três estão localizados no Brasil, nos estados do Rio Grande do Sul, São Paulo e Ceará. Assim, apenas os três estados possuíam, até 2019, seis equipes ativas, criando a necessidade de vincular os pacientes elegíveis a um TxP à uma dessas equipes, mesmo que longe do estado de residência, para realização do transplante (RODRIGUES-FILHO; FRANKE; JUNGES, 2019) (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS (ABTO), 2019).

De acordo com dados da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), entre 2009 e 2019 foram realizados 856 transplantes de pulmão no país. Em setembro de 2019 constavam 199 pessoas na lista de pacientes em espera por um TxP. Na lista de pacientes pediátricos ativos, ou seja, indivíduos que apresentam condições clínicas adequadas para o transplante, constavam 19 crianças (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS (ABTO), 2019). Contudo, apenas os indivíduos com status ativo na lista de espera, que possuem exames completos e estão com a ficha cadastral atualizada, estão habili-

tados para realizar o transplante, uma vez que os candidatos semi-ativos ou inativos não podem competir momentaneamente pelo órgão a ser transplantado (RODRIGUES-FILHO; FRANKE; JUNGES, 2019).

Segundo a lei brasileira, não existe critério de priorização para os indivíduos que estão na lista de espera do TxP. Entretanto, indivíduos transplantados com falha do enxerto 30 dias após o procedimento têm prioridade na lista (CAMARGO et al., 2015). No ano de 2014, o tempo médio na lista de espera para o transplante pulmonar no estado de São Paulo era de aproximadamente 18 meses (CAMARGO et al., 2015).

Na França, para cada pulmão disponível para ser transplantado, apenas 1,9% dos pacientes possuíam elegibilidade para realização do procedimento (ORSINI et al., 2014). E, devido ao número de doadores do órgão ser limitado, aproximadamente 20 a 30% dos candidatos a um transplante de pulmão morrem na lista de espera (LEVY, 2009).

Segundo o relatório publicado pela Sociedade Internacional para Transplante Pulmonar e Cardíaco (ISHLT), a mediana da taxa de sobrevivência global de 28.531 pacientes transplantados entre 2009 e Junho de 2016, em 258 centros, foi de 6,5 anos (CHAMBERS et al., 2018). Dados do ISHLT mostram que a taxa de sobrevivência após 1 ano é de 82%, após 3 anos de 66,7% e 5 anos de 55,3% (CAMARGO et al., 2015).

2.2. Imunossupressão

A imunossupressão é fundamental para o manejo dos pacientes transplantados, visando garantir uma maior sobrevivência após a cirurgia, além de manter um equilíbrio entre a possibilidade de infecção e de rejeição (MCDONNELL; LORDAN, 2014). Nas últimas décadas, o desenvolvimento de uma imunossupres-

são mais efetiva, atrelada com os avanços nas técnicas cirúrgicas, tem permitido a obtenção de melhores resultados no pós-cirúrgico. Além disso, pode ter sido a causa de um crescimento exponencial do número de TxP realizados no mundo (MCDONNELL; LORDAN, 2014).

Existem três estágios de imunossupressão que são utilizados entre os indivíduos transplantados: indução, manutenção e tratamento da rejeição (MCDONNELL; LORDAN, 2014). Na fase de indução, a imunossupressão é realizada com um corticosteroide e um anticorpo monoclonal do receptor anti-IL2, ambos administrados na indução da anestesia (Quadro 2). Na fase de manutenção, utiliza-se um esquema de imunossupressão composto por três medicamentos combinados: um inibidor de calcineurina, um inibidor da proliferação celular e um corticosteroide (Quadro 2). Em algumas situações, medicamentos inibidores da proteína cinase mTOR (do Inglês, mammalian target of rapamycin), como o sirolimus e o everolimus, podem ser utilizados em as-

sociação com o esquema do Quadro 2, ou até mesmo substituir qualquer um dos medicamentos mencionados. No entanto, os inibidores não devem ser utilizados nos três meses do pós-operatório devido ao alto risco de deiscência anastomótica¹ (CAMARGO et al., 2015).

Segundo os registros do ISHLT, a proporção mundial de pacientes utilizando terapia de indução tem aumentado constantemente. Mais de 75% dos pacientes adultos que realizaram o transplante de pulmão em 2016 receberam alguma terapia na fase de indução, sendo que quase 80% desses pacientes receberam um anticorpo monoclonal do receptor anti-IL2. Para os indivíduos que receberam prednisona pós-transplante e sobreviveram à alta hospitalar, a fase de manutenção da imunossupressão com tacrolimus adicionado ao micofenolato de mofetil continua sendo o regime mais comum um ano após realização do procedimento (CHAMBERS et al., 2018).

¹ Abertura de bordos da ferida após a cirurgia.

Quadro 2: Fases da Imunossupressão

Fase de Indução	Fase de Manutenção
<ul style="list-style-type: none"> • Corticosteróide: metilprednisolona 500 mg IV • Anticorpo monoclonal do receptor anti-IL-2: basiliximabe 20 mg IV 	<ul style="list-style-type: none"> • Inibidor de calcineurina: ciclosporina ou tacrolimo • Inibidor da proliferação celular: azatioprina ou micofenolato de mofetila • Corticosteróide: prednisona

Fonte: Camargo et al., 2015.

3. OBJETIVO

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

4. MÉTODOS

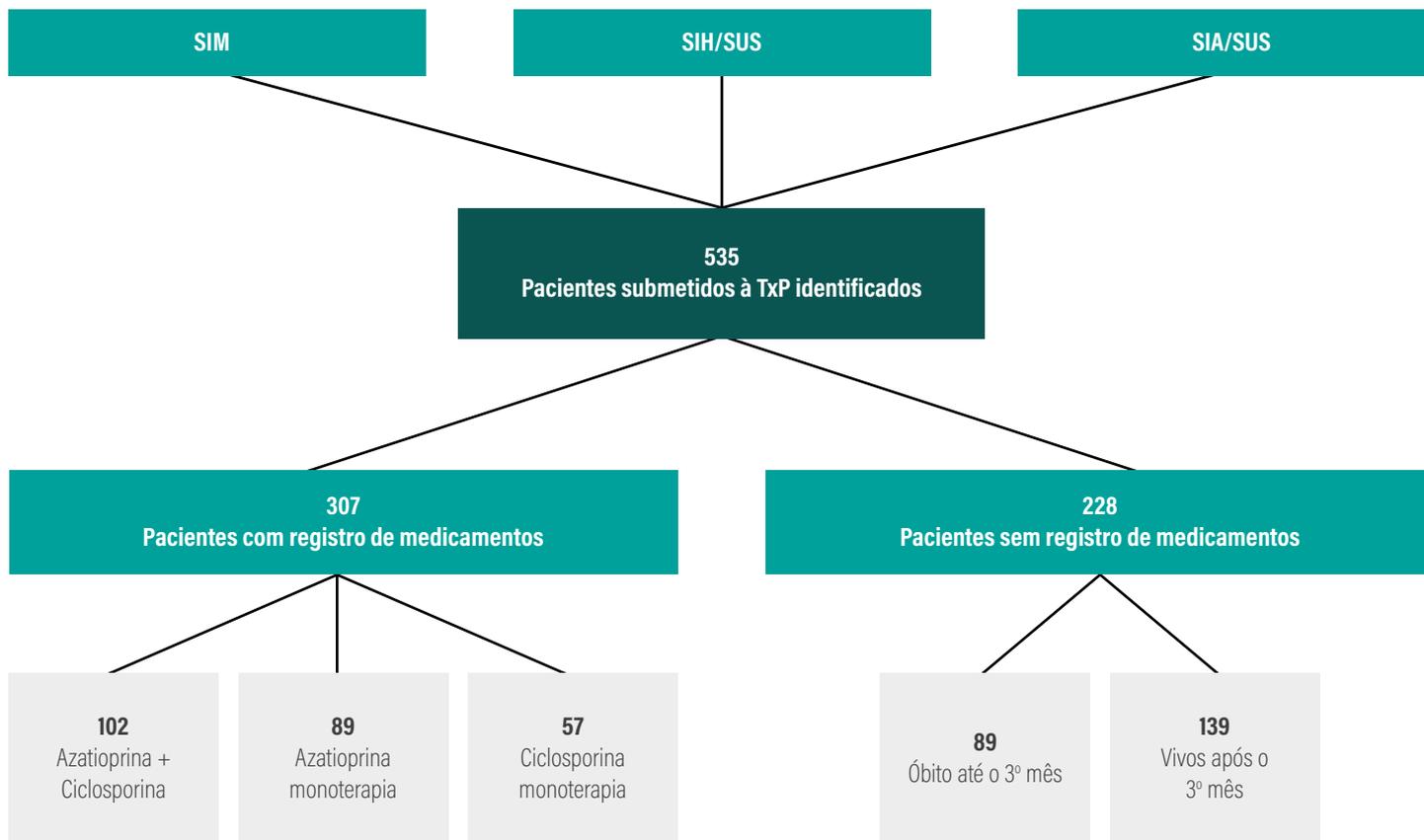
O estudo foi elaborado utilizando uma coorte retrospectiva de pacientes que realizaram Transplante Pulmonar (TxP) pelo SUS no Brasil, no período de 01/01/2000 a 31/12/2014. A data de entrada na coorte foi definida pela data da realização do transplante registrada no SIH (Sistema de Internação Hospitalar). Os indivíduos foram acompanhados de 01/01/2000 a 31/12/2015. O evento perda do enxerto foi caracterizado por óbito ou retransplante. A censura à direita foi definida pelo término do acompanhamento e a censura informativa pela perda de seguimento. Foram incluídos todos pacientes que se submeteram ao TxP no período de 01/01/2000 a 31/12/2014 pelo SUS.

Foi construída uma versão integralizada da Base Nacional de Dados, formada a partir dos registros existentes nos bancos de dados administrativos do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (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 TxP e que fizeram uso de pelo menos um medicamento imunossupressor fornecido pelo Programa Nacional de Medicamentos do Componente Especializado do SUS, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2015 (CONASS, 2015; GUERRA JUNIOR et al., 2018).

A probabilidade cumulativa de sobrevida do enxerto ao longo dos 16 anos de acompanhamento da coorte foi avaliada pelo método de Kaplan-Meier, e 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 influenciam a sobrevida do enxerto.

A análise estatística foi realizada com o software RStudio, version 1.1.463, R Foundation for Statistical Computing considerando nível de significância de 5%. O projeto foi aprovado no Comitê de Ética e Pesquisa da UFMG, sob o 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 535 pacientes submetidos ao TxP durante janeiro de 2000 a dezembro de 2014, totalizando 203 eventos (morte ou perda do enxerto). O tempo médio de acompanhamento foi de 31,3 meses e a mediana de 20 meses. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (62,1%), e a maior parte foi submetida ao transplante na região Sul do Brasil (51,6%). Cerca de 63,1% dos transplantados apresentava idade acima dos 46 anos. As características dos pacientes incluídos na coorte estão sumarizadas na Tabela 1.

Para grande parte dos pacientes não foi possível identificar o registro quanto à cor da pele (76,8%), sendo a cor branca a mais frequente registrada (21,9%). É possível observar um aumento na quantidade de transplantes realizados entre os anos de 2008 a 2011.

5.2. Sobrevida do enxerto na coorte

A probabilidade de estar vivo no 1º e 12º (último ano com evento registrado) ano de acompanhamento dos pacientes que realizaram transplante pulmonar no Brasil é de 75,6 e 21,5%, respectivamente (Quadro 1). A sobrevida mediana (50% da sobrevida geral) foi de 5,2 anos (Figura 2).

Não houve diferença estatisticamente significativa na taxa de sobrevida entre homens e mulheres ($p=0,37$). Idosos (acima de 65 anos) tiveram sobrevida do enxerto significativamente pior em relação às demais faixas etárias (sobrevida mediana igual a 2,3 anos), seguidos pelos adultos (entre 46 e 65 anos) ($p<0,01$). Os pacientes que realizaram transplante unilateral apresentaram pior taxa de sobrevida comparados àqueles que realizaram o bilateral ($p=0,018$). Segundo a região do centro transplantador, pacientes transplantados no Sudeste apresentaram melhor taxa de sobrevida, comparado ao Sul e ao Nordeste (sobrevida mediana de 7,0; 4,3 e 2,9 anos, respectivamente) ($p=0,097$) (Figura 3).

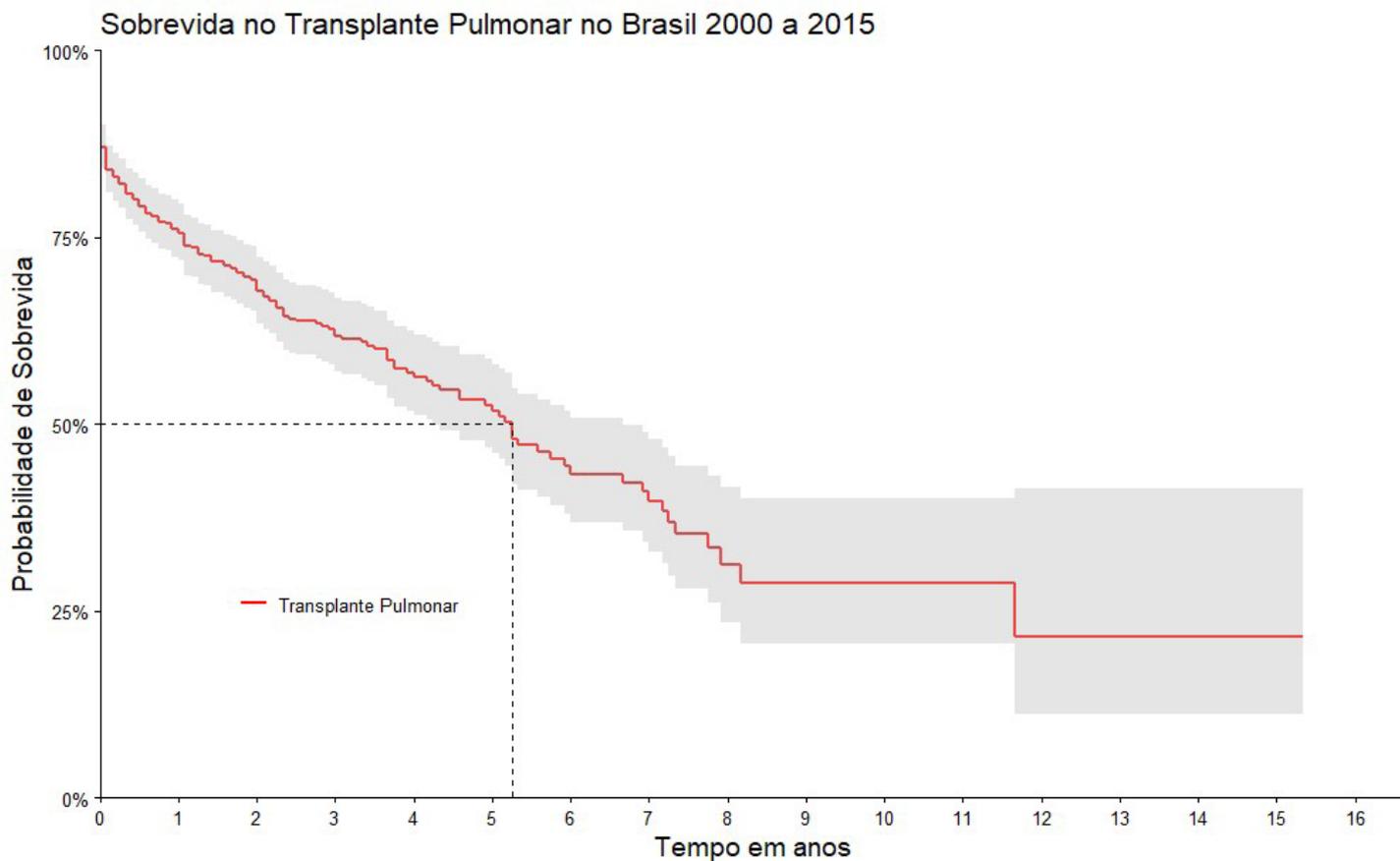
Com relação à era da realização dos transplantes é possível observar uma evolução na taxa de sobrevida

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	535 (100)	307 (57,4)	228 (42,6)	50.481,09	
Sexo do receptor	Feminino	203 (37,9)	125 (40,7)	78 (34,2)	50.202,36
	Masculino	332 (62,1)	182 (59,3)	150 (65,8)	50.759,82
Faixa etária em anos	0 -- 17	34 (6,4)	19 (6,2)	15 (6,6)	52.321,03
	18 -- 25	34 (6,4)	25 (8,1)	9 (3,9)	55.734,3
	26 -- 35	67 (12,5)	43 (14,0)	24 (10,5)	49.956,88
	36 -- 45	62 (11,6)	31 (10,1)	31 (13,6)	54.738,49
	46 -- 55	146 (27,3)	78 (25,4)	68 (29,8)	49.467,87
	55 -- 65	165 (30,8)	97 (31,6)	68 (29,8)	48.701,64
	≥ 65	27 (5,0)	14 (4,6)	13 (5,7)	50.758,62
	Cor da pele	Branca	117 (21,9)	80 (26,1)	37 (16,2)
Parda		3 (0,6)	3 (1,0)	0 (0)	56.773,93
Amarela		2 (0,4)	1 (0,3)	1 (0,4)	54.698,83
Preta		2 (0,4)	1 (0,3)	1 (0,4)	37.099,31
Sem registro		411 (76,8)	222 (72,3)	189 (82,9)	50.306,87
Região do transplante	Sudeste	234 (43,7)	113 (36,8)	121 (53,1)	51.359,47
	Sul	276 (51,6)	179 (58,3)	97 (42,5)	50.866,95
	Nordeste	25 (4,7)	15 (4,9)	10 (4,4)	39.413,88
Era do transplante	2000 -- 2003	77 (14,4)	43 (14,0)	34 (14,9)	56.642,41
	2004 -- 2007	98 (18,3)	57 (18,6)	41 (18,0)	43.814,81
	2008 -- 2011	183 (34,2)	110 (35,8)	73 (32,0)	45.098,69
	2012 -- 2014	177 (33,1)	97 (31,6)	80 (35,1)	57.298,92
Tipo de transplante	Bilateral	121 (22,6)	67 (21,8)	54 (23,7)	63.839,53
	Unilateral	414 (77,4)	240 (78,2)	174 (76,3)	46.673,53
Eventos	Censura a direita	332 (62,1)	218 (71,0)	114 (50,0)	50.231,40
	Morte/perda do enxerto	203 (37,9)	89 (29,0)	114 (50,0)	51.065,08

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

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



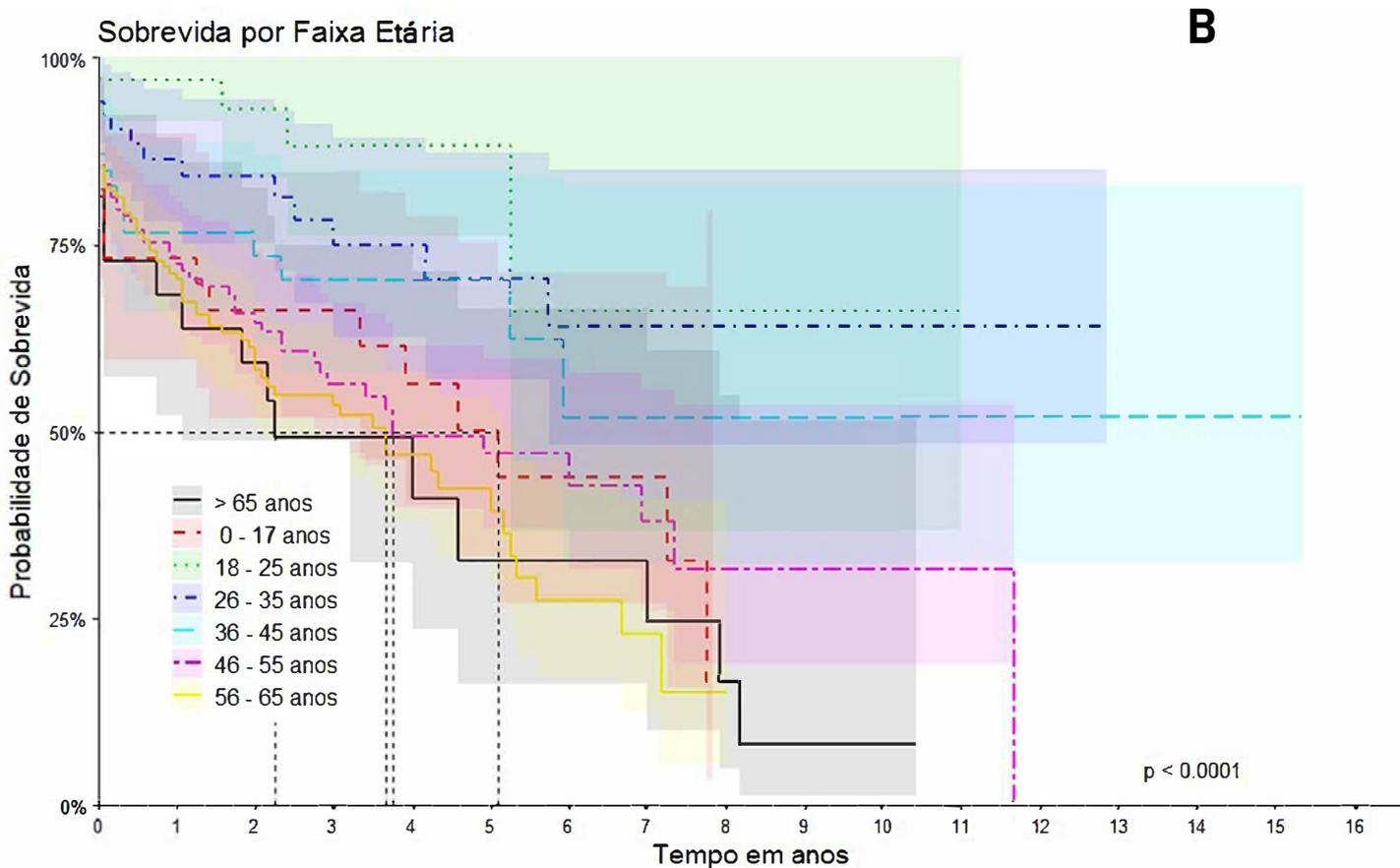
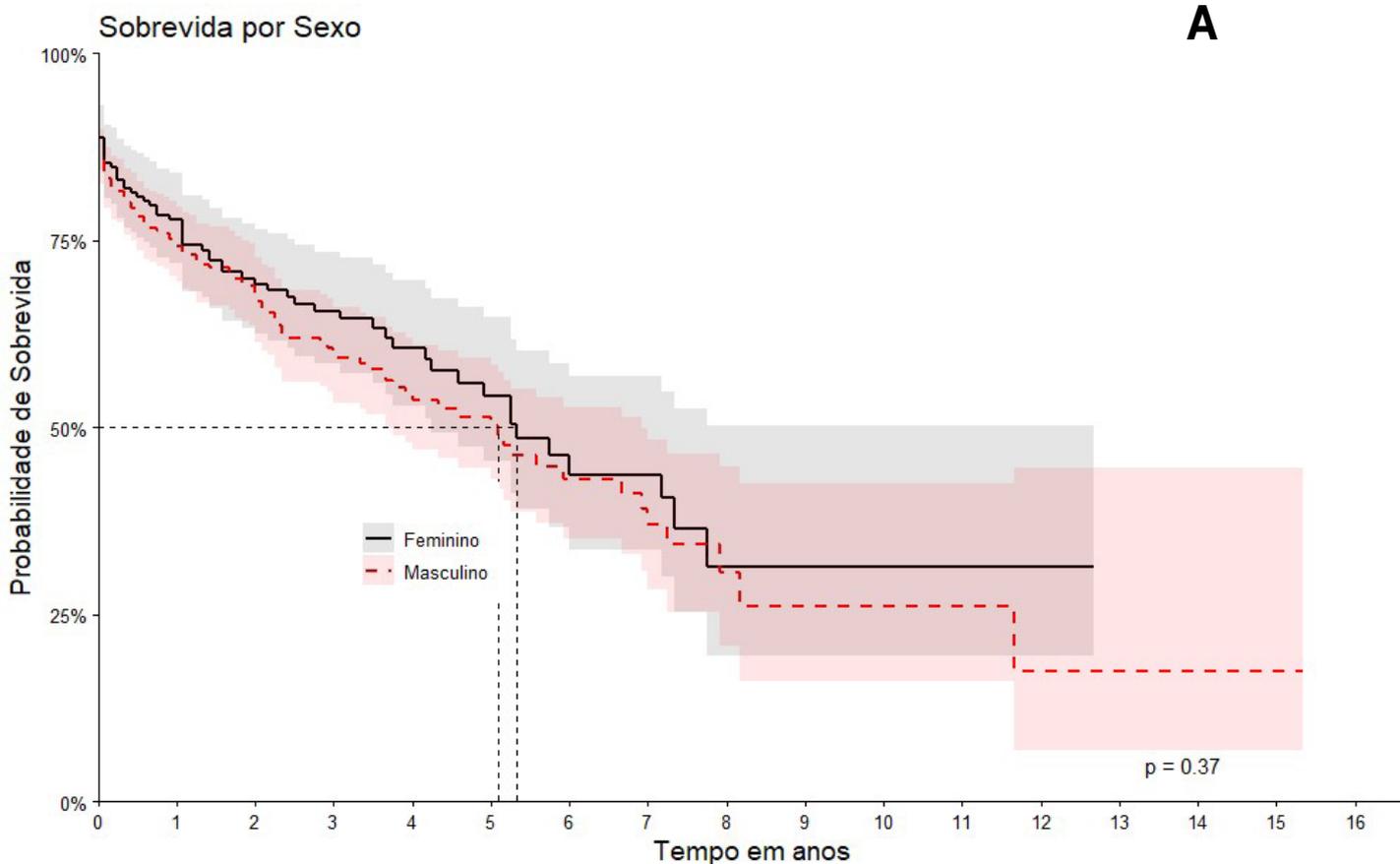
Quadro 1. Taxa de sobrevida anual do enxerto pulmonar na população da coorte

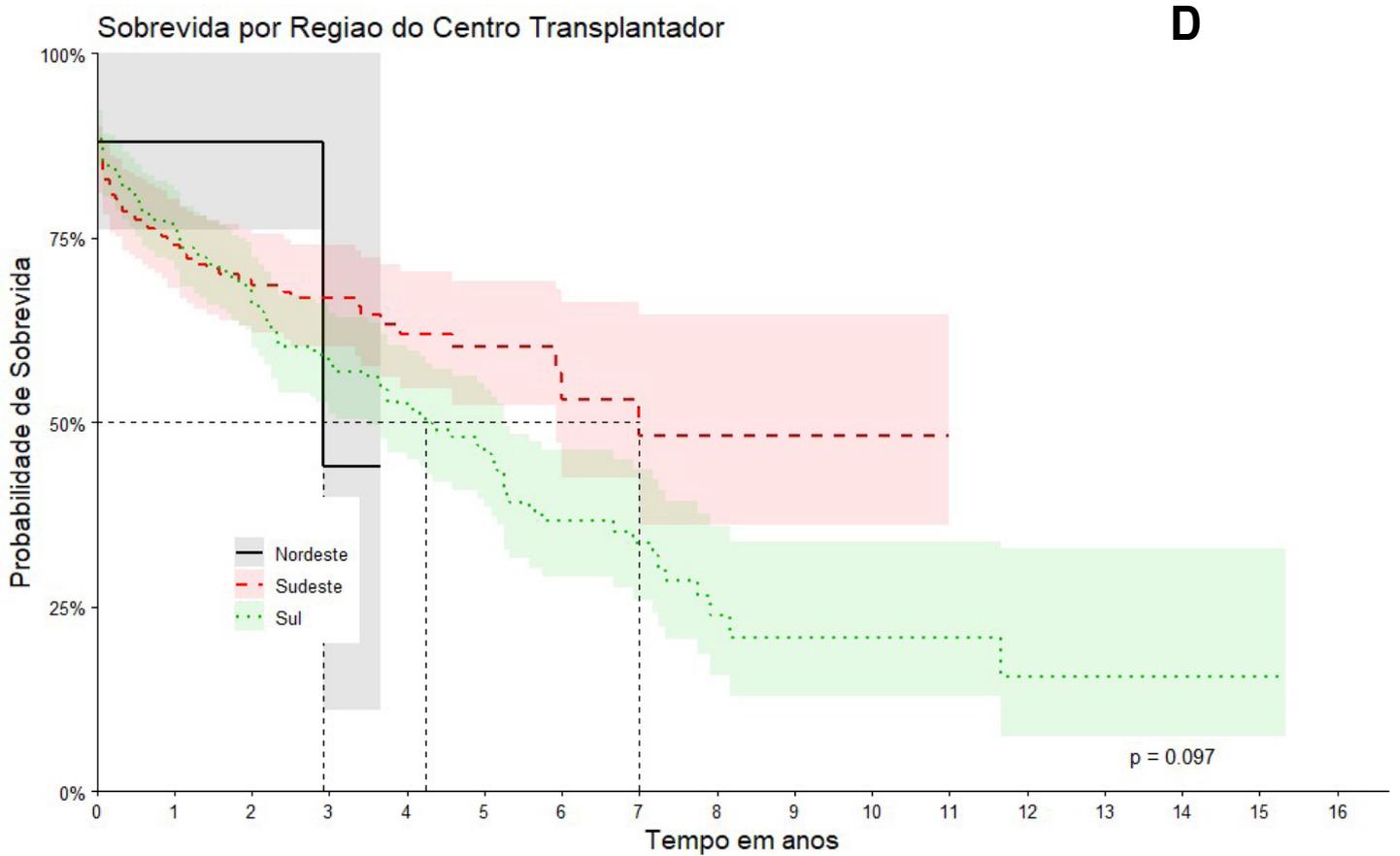
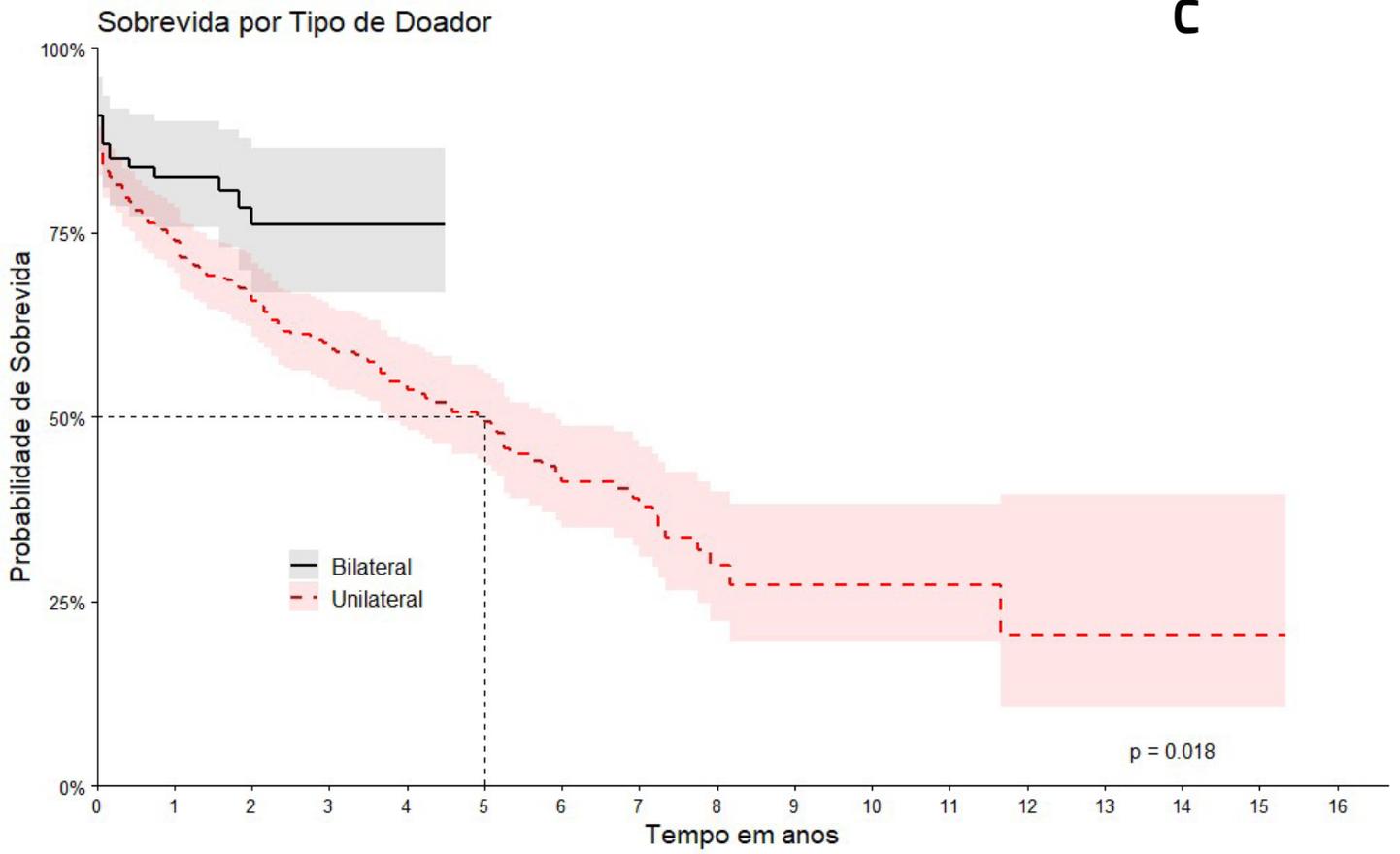
Ano	Nº sob risco ^a	Nº eventos ^b	Sobrevida (%) ^c	Erro padrão	95% IC
1	535	120	75,6	1,96	71,9 - 79,6
2	294	28	67,8	2,25	63,5 - 72,3
3	212	17	61,8	2,48	57,1 - 66,9
4	144	11	56,4	2,76	51,2 - 62,0
5	95	7	51,8	3,03	46,1 - 58,1
6	69	10	43,4	3,54	36,9 - 50,9
7	38	3	39,7	3,83	32,9 - 47,9
8	29	1	31,3	4,57	23,5 - 41,7
9	15	1	28,7	4,88	20,6 - 40,0
10	12	1	28,7	4,88	20,6 - 40,0
11	12	1	28,7	4,88	20,6 - 40,0
12	4	1	21,5	7,21	11,2 - 41,5
13	4	1	21,5	7,21	11,2 - 41,5
14	4	1	21,5	7,21	11,2 - 41,5
15	4	1	21,5	7,21	11,2 - 41,5
16*	4	1	21,5	7,21	11,2 - 41,5

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

*não houve eventos nos últimos anos de acompanhamento da coorte

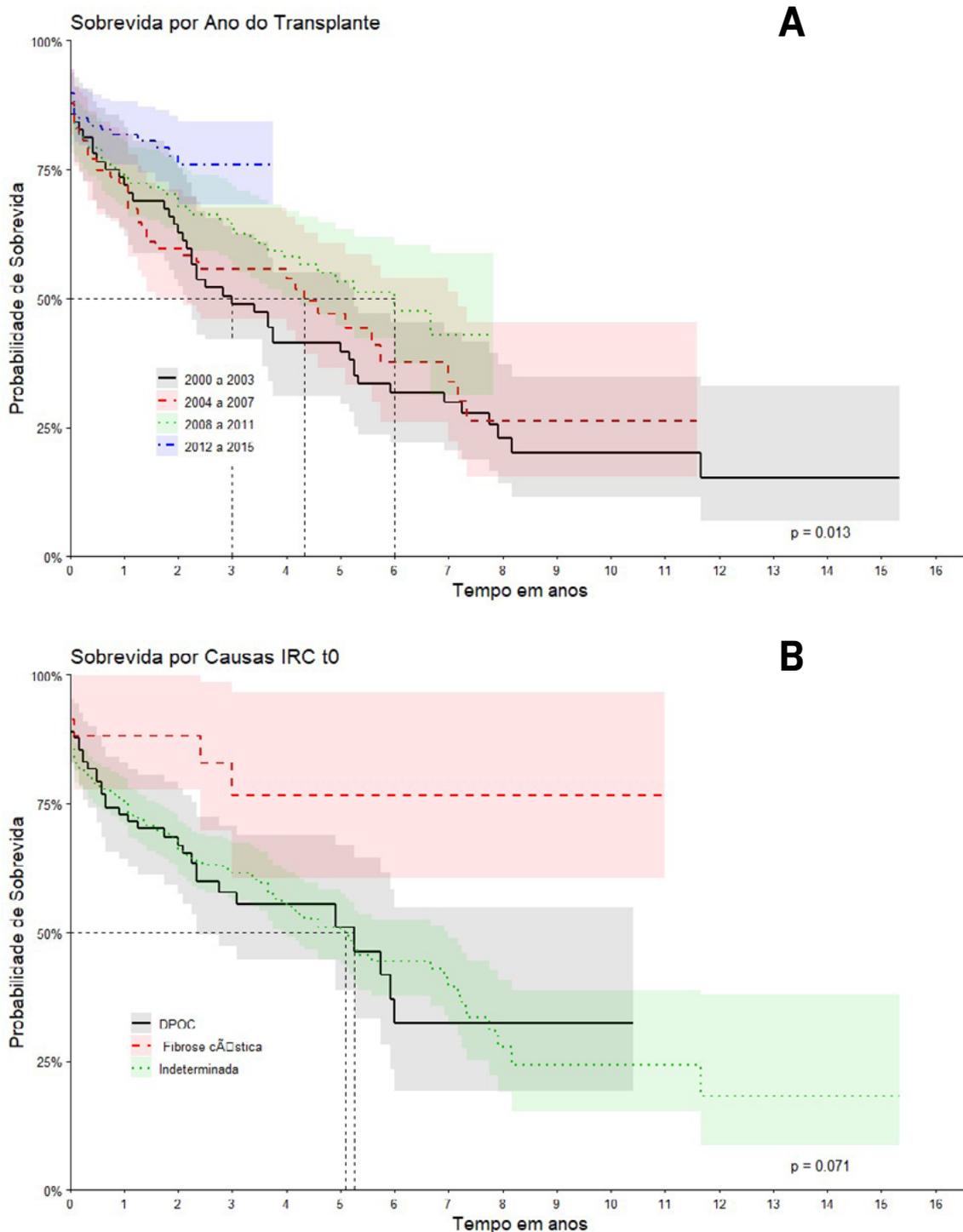
Figura 3. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier do enxerto pulmonar comparando A: sexo do paciente ($p=0,37$), B: faixa etária ($p<0,01$), C: tipo do transplante ($p=0,02$), e D: região do centro transplantador ($p=0,10$).





ao longo do tempo, sendo a pior taxa constatada entre os anos de 2000 e 2003 e a melhor, de 2012 a 2015. Com relação às causas declaradas de insuficiência pulmonar, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes na análise de Kaplan-Meier (Figura 4).

Figura 4. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier do enxerto pulmonar na comparando A: era do transplante ($p=0,01$), B: diagnóstico prévio ao TxP ($p=0,07$).



Legenda: DPOC = Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; Fibrose cística.

5.3. Imunossupressores

Com relação à primeira linha de imunossupressores utilizados após o transplante, a maior parte dos pacientes usou associação de azatioprina com ciclosporina (19,1%), seguidos por azatioprina em monoterapia (16,1%) e ciclosporina em monoterapia (10,7%) (Tabela 2). A figura

5 mostra a curva de sobrevida segundo análise de Kaplan-Meier e demonstra que os pacientes que utilizaram micofenolato associado à tacrolimus, e os que utilizaram micofenolato em monoterapia apresentaram melhores taxas, sendo de 7,8 e 7,0 anos, respectivamente, o tempo equivalente à mediana da sobrevida.

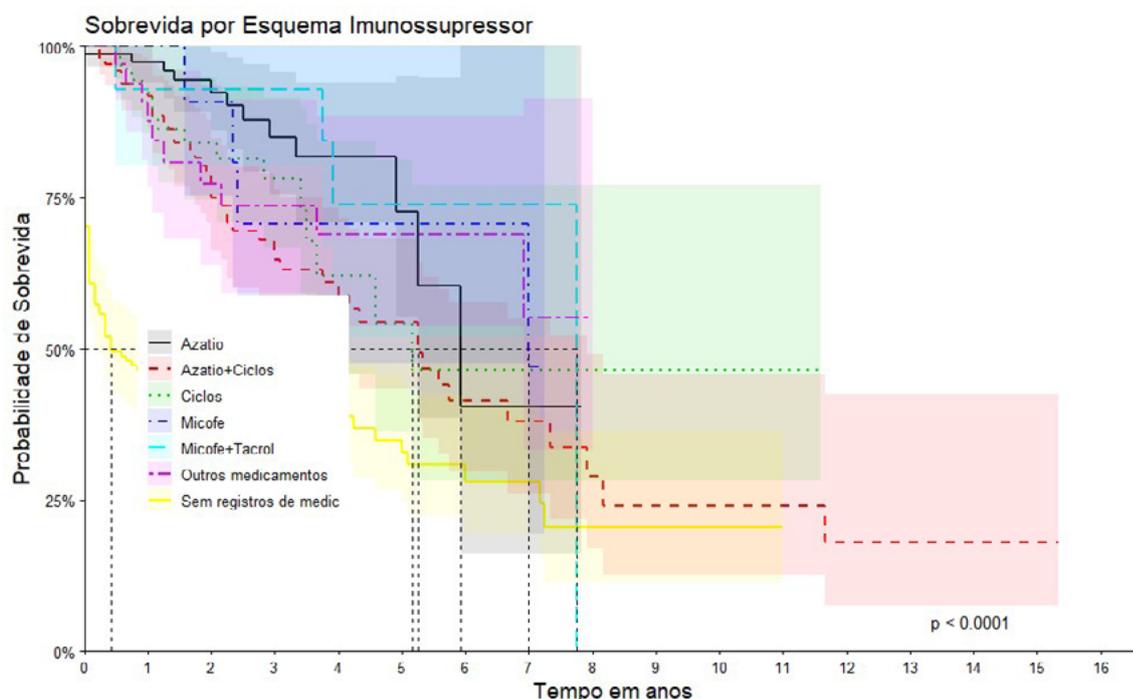
Tabela 2. Frequência de uso de medicamentos e eventos de acordo com a terapia imunossupressora, Brasil – 2000 a 2015

Esquema Terapêutico	Pacientes em uso n (%)	% acumulada	Evento n (%)	Sobrevida mediana (50%)(anos)**
Sem Registro de Medicamentos	228 (42,6)	42,5	114 (55,9)	0,4
Ciclosporina + Azatioprina	102 (19,1)	61,6	44 (21,6)	5,3
Azatioprina	86 (16,1)	77,8	13 (6,4)	5,9
Ciclosporina	57 (10,7)	89,4	15 (7,4)	5,2
Micofenolato	14 (2,6)	91,0	4 (2,0)	7,0
Micofenolato + Tacrolimus	14 (2,6)	93,7	4 (2,0)	7,8
Outros Medicamentos	34 (6,3)	100	10 (4,9)	-

*valores referentes ao último mês de acompanhamento com evento registrado

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

Legenda: Azatio = azatioprina em monoterapia; Azatio+Ciclos = azatioprina associado à ciclosporina; Ciclos = ciclosporina em monoterapia; Micofe = micofenolato em monoterapia; Micofe+Tacrol = micofenolato associado à tacrolimus.



Não foram encontrados registro de utilização de medicamentos imunossuppressores para 42,6% dos pacientes incluídos na coorte. Especula-se que este número englobe – além daqueles que utilizaram o sistema de saúde suplementar ou recursos próprios para adquirir os medicamentos – os pacientes que vieram a óbito durante a internação em que foi realizado o transplante, e por isso não realizaram retirada de imunossuppressores por meio do CEAF, mas possivelmente os utilizaram durante estadia no hospital.

A Figura 6 mostra o risco de perder o enxerto, segundo a análise de Cox, estratificado por esquema terapêutico utilizado em primeira linha. Para o TxP, esquemas baseados em micofenolato demonstraram melhor efetividade na sobrevida do enxerto comparado a esquemas terapêuticos baseados em azatioprina ou ciclosporina.

5.4. Análise de sensibilidade

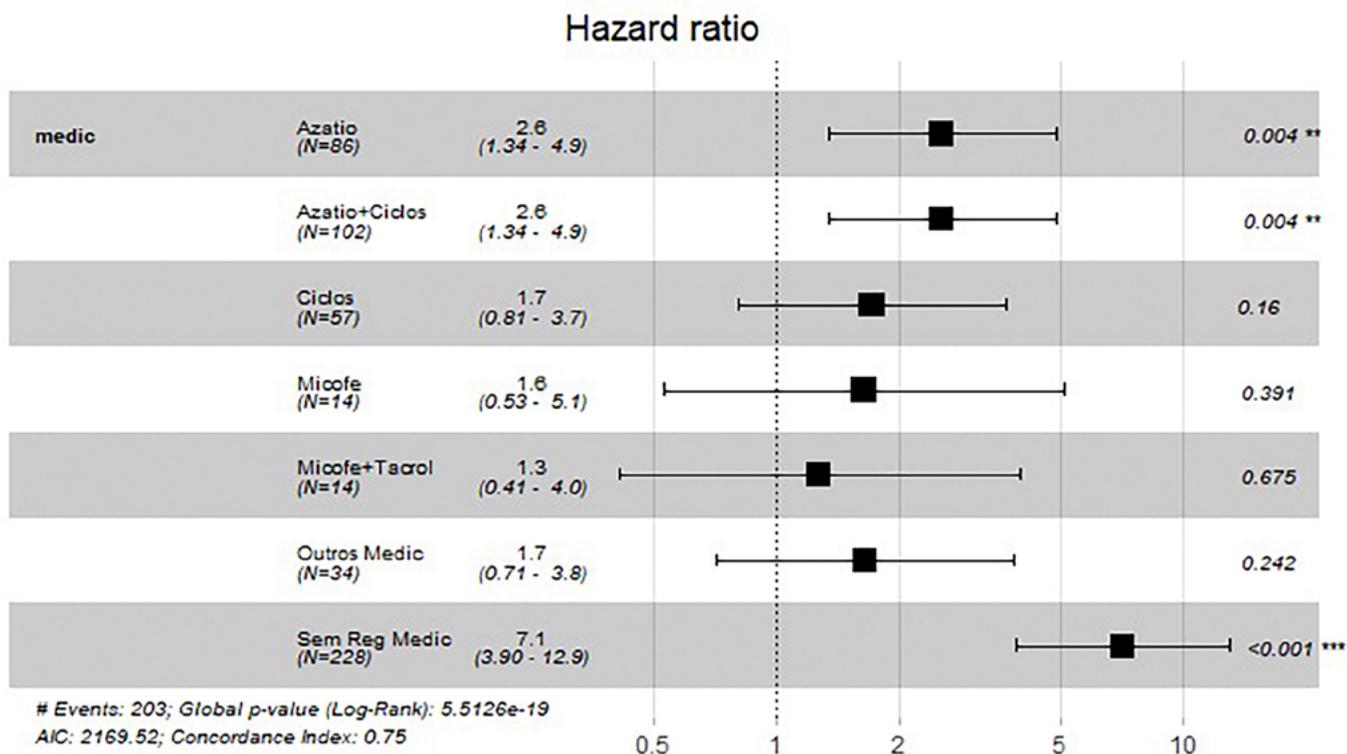
Uma análise de sensibilidade foi realizada visando estimar a sobrevida do enxerto dos pacientes que não realizaram a terapia imunossupressora pelo SUS –

ou seja, não possuíam registro de medicamentos na base de dados – comparado àqueles que o fizeram. Assim, foram excluídos os pacientes que vieram a óbito nos três primeiros meses ($n=92$), já que estes também não possuem registro de medicamentos.

A análise de sensibilidade resultou em 443 pacientes, que totalizaram 111 eventos (8 retransplantes e 103 óbitos). A análise de sobrevida comparando os esquemas terapêuticos com os pacientes que não apresentaram registro de medicamentos no banco de dados, excluídos aqueles que vieram a óbito nos primeiros 3 meses, não apresentou diferenças estatisticamente significantes ($p=0,15$) (Figura 7).

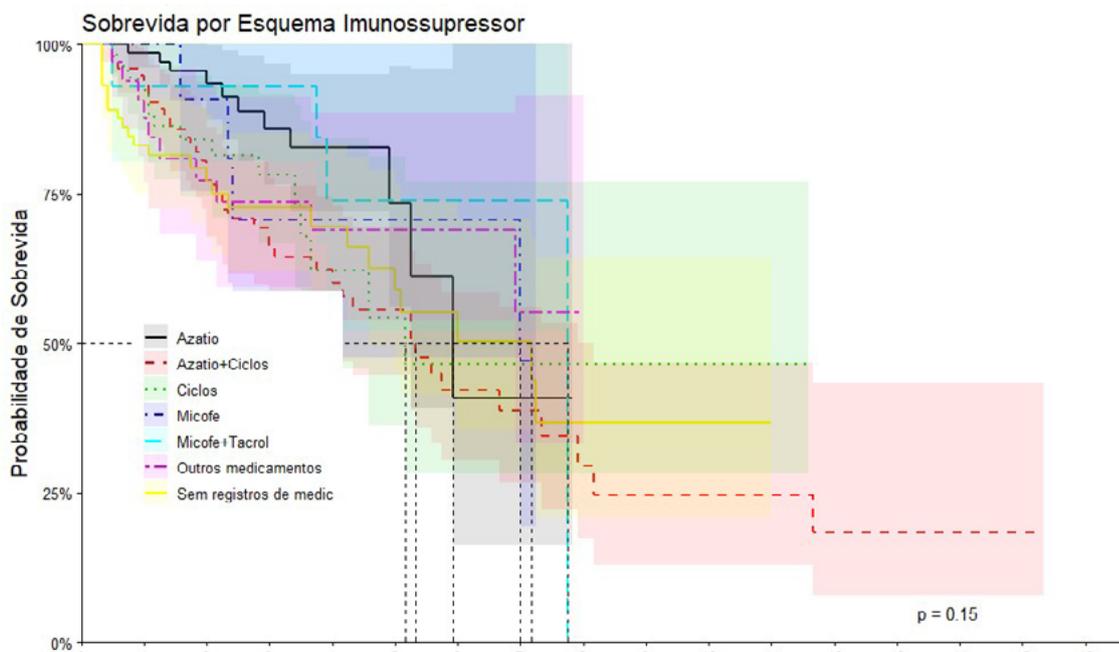
A figura 8 apresenta a análise de sobrevida do enxerto dos pacientes que possuem versus aqueles que não possuem registro de medicamentos no banco de dados. A curva demonstrou que após a remoção dos indivíduos com óbito ou perda do enxerto nos primeiros três meses, os indivíduos sem registro não mostram diferenças estatisticamente significantes na probabilidade de sobrevida ($p=0,28$).

Figura 6. Risco relativo de perda do enxerto de acordo com esquema terapêutico utilizado em primeira linha (análise univariada de Cox).



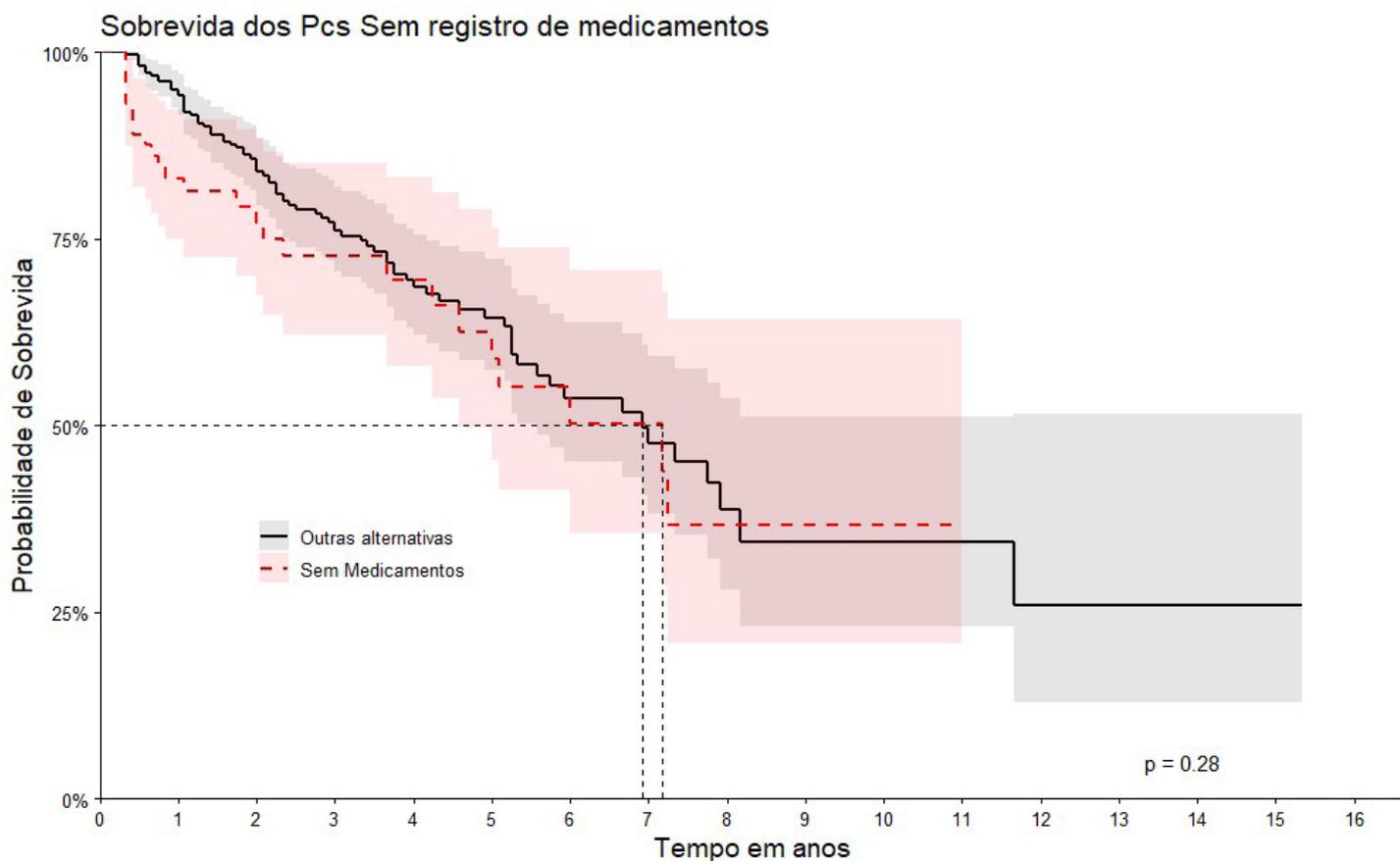
Legenda: Azatio = azatioprina em monoterapia; Azatio+Ciclos = azatioprina associado à ciclosporina; Ciclos = ciclosporina em monoterapia; Micofe = micofenolato em monoterapia; Micofe+Tacrol = micofenolato associado à tacrolimus; Outros Medic = outros medicamentos; Sem Reg Medic = sem registro de medicamentos.

Figura 7. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier do enxerto pulmonar comparando os diferentes esquemas terapêuticos utilizados em primeira linha após exclusão de eventos nos três primeiros meses de terapia



Legenda: Azatio = azatioprina em monoterapia; Azatio+Ciclos = azatioprina associado à ciclosporina; Ciclos = ciclosporina em monoterapia; Micofe = micofenolato em monoterapia; Micofe+Tacrol = micofenolato associado à tacrolimus; Sem Registros de Medic = sem registro de medicamentos.

Figura 8. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier do enxerto pulmonar comparando todos os esquemas terapêuticos versus pacientes que não possuíam registro de imunossupressores.



6. CONCLUSÕES

Este relatório apresentou uma análise descritiva e original do panorama dos TxP realizados no Brasil. Este trabalho tornou-se 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 TxP pelo SUS 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. 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: ter realizado o transplante na região Sudeste, realizar o transplante bilateralmente, ter recebido diagnóstico prévio de fibrose cística e utilizar esquemas terapêuticos de imunossupressão baseados em micofenolato. Quanto aos potenciais fatores associados a uma menor sobrevida estão: idade avançada (acima de 65 anos), ter realizado o transplante nas regiões Sul ou Nordeste 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 pulmonares no Brasil.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS (ABTO). Dados Numéricos da doação de órgãos e transplantes realizados por estado e instituição no período de janeiro a setembro de 2019. Registro Brasileiro de Transplantes, v. Ano XXV no, 2019.

CAMARGO, P. C. L. B. DE et al. Lung transplantation: overall approach regarding its major aspects. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 41, n. 6, p. 547–553, dez. 2015.

CHAMBERS, D. C. et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth adult lung and heart-lung transplant report—2018; Focus theme: Multiorgan Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, v. 37, n. 10, p. 1169–1183, out. 2018.

DELLON, E. P. et al. Caregivers' perspectives on decision making about lung transplantation in cystic fibrosis. *Bone*, v. 23, n. 1, p. 1–7, 2008.

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.

LEVY, R. D. Lung Transplantation: Who and When to Refer Patients. *Respirology*, v. 14, p. A93–A124, nov. 2009.

LORTET-TIEULENT, J. et al. International trends in COPD mortality, 1995–2017. *European Respiratory Journal*, v. 54, n. 6, p. 1901791, dez. 2019.

MCDONNELL, M.; LORDAN, J. Review of Immunosuppressive Treatment in Lung Transplantation. *Turkish Thoracic Journal/Türk Toraks Dergisi*, v. 15, n. 3, p. 94–101, 9 jul. 2014.

MSD. Transplante pulmonar e cardiopulmonar. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt/casa/doencas-imunologicas/transplante/transplante-pulmonar-e-cardiopulmonar>>.

ORSINI, B. et al. High-emergency waiting list for lung transplantation: early results of a nation-based study. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, v. 46, n. 3, p. e41–e47, 1 set. 2014.

RODRIGUES-FILHO, E. M.;
FRANKE, C. A.; JUNGES, J. R. Lung trans-
plantation and organ allocation in Brazil.
Revista de Saúde Pública, v. 53, p. 23, 7
mar. 2019.

SIDDIQUI, F. M.; DIAMOND, J. M. Lung
transplantation for chronic obstructive pulmo-
nary disease. Current Opinion in Pulmonary
Medicine, v. 24, n. 2, p. 199–204, mar. 2018.

SINGER, J.; SINGER, L. Quality of
Life in Lung Transplantation. Seminars in
Respiratory and Critical Care Medicine, v.
34, n. 03, p. 421–430, 2 jul. 2013.

WU, W.; KAMINSKI, N. Chronic lung
diseases. Wiley Interdisciplinary Reviews:
Systems Biology and Medicine, v. 1, n. 3, p.
298–308, 13 nov. 2009.



Monitoramento da Incorporação de Tecnologias em Saúde

DISQUE
SAÚDE
136



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

**Governo
Federal**



Conitec