



Monitoramento de Tecnologias Incorporadas no SUS

Monitoramento do transplante renal no
Brasil: 2000 a 2015

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

*Monitoreo de la incorporación del trasplante
de riñón 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

Rosângela Maria Gomes

Farmacêutica

*Mestra em Medicamentos e Assistência Farma-
cêutica – UFMG*

Túlio Tadeu Rocha Sarmiento

Farmacêutico

Univesidade Federal de Minas Gerais

Revisão Técnica:

Isabella de Figueiredo Zuppo

Farmacêutica

*Mestra em Medicamentos e Assistência Farma-
cêutica – 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

Tecnologia: Neste documento discute-se o transplante renal (TxR) e as terapias imunossupressoras utilizadas na manutenção do enxerto.

Indicação: O TxR está indicado para pacientes com insuficiência renal crônica terminal (IRCT), doença caracterizada pela perda gradual da função renal. Algumas doenças estão associadas ao surgimento da IRCT, em especial a diabetes mellitus e hipertensão.

Caracterização da tecnologia: O transplante renal é uma terapia substitutiva para pacientes que apresentam perda elevada da função renal. É um dos tratamentos de escolha por ser mais custo-efetivo e oferecer melhor qualidade de vida aos pacientes.

Objetivo: Analisar as características individuais, a sobrevida do enxerto e seus fatores associados em pacientes submetidos ao TxR atendidos pelo SUS. Além disso, avaliar a utilização da primeira linha dos esquemas de manutenção imunossupressora no Brasil, dispensados pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF).

Métodos: Foi construída uma coorte retrospectiva com todos os pacientes submetidos ao TxR 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 o retorno às diálises, casos de óbito e retransplantes.

Resumo dos resultados: Foram incluídos 47.876 indivíduos, dos quais a maioria (60,1%) era do sexo masculino. A sobrevida do enxerto após 16 anos de acompanhamento da coorte foi de 42%. Transplantes realizados em indivíduos de etnia amarela e com órgãos provenientes de doadores vivos apresentaram maior probabilidade de sobrevida. Em contrapartida, transplantes realizados em indivíduos idosos (maiores de 65 anos) apresentaram piores resultados.

Conclusão: Os resultados aqui apresentados são de grande relevância para que se discuta a imunossupressão na manutenção dos enxertos do transplante renal e possibilitam uma visão do panorama atual dos procedimentos realizados no SUS.

ABSTRACT

- Technology:** Kidney transplantation (TxR) and immunosuppression therapy used in posttransplant period.
- Use:** TxR is indicated for patients with end-stage renal disease (IRCT), a disease characterized by gradual loss of renal function. Among the diseases associated with the onset of IRCT, it is worth mentioning hypertension and diabetes mellitus.
- Characteristics of technology:** TxR is a substitutive therapy for patients who experience high loss of renal function. It is one of the treatments of choice due to its cost-effectiveness and better outcomes in quality of life.
- Objective:** To assess the characteristics and survival of the individuals undergoing TxR treated by SUS, as well as data on effectiveness and use of drugs provided by the Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF).
- Methods:** A retrospective cohort was performed with all patients who underwent a TxR in the period between 01/01/2000 and 31/12/2014 through SUS. The individuals were followed up for at least one year, until 31/12/2015. All cases of death and retransplantation were considered as graft loss.
- Summary of the results:** A total of 47,876 individuals were included, of whom the majority (60.1%) were male. The graft survival probability after 15 years of follow-up was 42%. Transplants performed in individuals of yellow ethnicity and with organs from living donors were more likely to survive. In contrast, transplants performed in elderly individuals (older than 65 years) showed worse results.
- Conclusion:** The results presented here are of great relevance for discussing immunosuppression in the maintenance of kidney transplant grafts and provide an overview of the current panorama of procedures performed at SUS.

RESÚMEN

- Tecnología:** trasplante de riñón y terapia de inmunosupresión utilizada en pós-trasplante.
- Uso:** TxR está indicado para pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (IRCT), una enfermedad caracterizada por la pérdida gradual de la función renal. Entre las enfermedades asociadas con la aparición de IRCT, cabe mencionar la hipertensión y la diabetes mellitus.
- Características de la tecnología:** TxR es una terapia sustitutiva para pacientes que experimentan una alta pérdida de la función renal. Es uno de los tratamientos de elección debido a su rentabilidad y mejores resultados en calidad de vida.
- Objetivo:** Evaluar las características y la supervivencia de los individuos sometidos a TxR tratados por SUS, así como los datos sobre la efectividad y el uso de medicamentos proporcionados por el Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF).
- Métodos:** se realizó una cohorte retrospectiva con todos los pacientes que se sometieron a una TxR en el período comprendido entre el 01/01/2000 y el 31/12/2014 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 los resultados:** se incluyeron un total de 47.876 individuos, de los cuales la mayoría (60,1%) eran hombres. La probabilidad de supervivencia del injerto después de 15 años de seguimiento fue del 42%. Los trasplantes realizados en individuos de etnia amarilla y con órganos de donantes vivos tenían más probabilidades de sobrevivir. En contraste, los trasplantes realizados en personas de edad avanzada (mayores de 65 años) mostraron peores resultados.
- Conclusión:** Los resultados presentados aquí son de gran relevancia para analizar la inmunosupresión en el mantenimiento de los injertos de trasplante de riñón y proporcionar una visión general del panorama actual de los procedimientos realizados en el SUS.

SUMÁRIO	
1. CONTEXTO.....	8
2. INTRODUÇÃO.....	9
2.1. Transplante renal.....	9
2.2. Sobrevida após transplante renal no Brasil.....	10
2.3. Imunossupressão no transplante renal.....	10
3. OBJETIVOS.....	11
4. MÉTODOS.....	12
5. RESULTADOS.....	14
5.1. Características da população.....	14
5.2. Sobrevida do enxerto na coorte.....	14
5.3. Imunossupressores.....	17
5.4. Análise de Sensibilidade.....	24
6. CONCLUSÕES.....	25
REFERÊNCIAS.....	26

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, 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 renal

Entende-se como insuficiência renal a condição clínica em que os pacientes apresentam redução da função renal, avaliada em termos da taxa de filtração glomerular. Tal redução compromete a excreção de metabólitos e pode afetar todos os outros órgãos (BASTOS et al., 2010). Esta doença pode se manifestar sob as formas aguda (IRA) ou crônica (IRC), sendo a IRC reconhecida mundialmente como um problema de saúde pública (SCHIEPPATI; REMUZZI, 2005).

Muitos podem ser os fatores associados ao surgimento de quadros de IRC, mas os principais são a presença de diabetes mellitus, hipertensão arterial e histórico familiar da doença (SBN, 2007). A evolução da IRC, embora lenta e progressiva, pode levar os pacientes à falência funcional renal, situação em que os pacientes apresentam índice de filtração glomerular inferior a 15 mL/min/1,73m² (BASTOS et al., 2010). Este estágio da doença, também conhecido como insuficiência renal crônica terminal (IRCT), demanda tratamentos específicos, como a hemodiálise, diálise peritoneal e o transplante renal (BEZERRA e SANTOS, 2008).

O transplante renal (TxR) é considerado uma das terapias de escolha para o tratamento da IRCT, por ser mais custo-efetivo e oferecer melhor sobrevida e qualidade de vida aos pacientes (SBN, 2007, SESSO, 2006). Atualmente, a maioria dos TxR (75%) é realizada com órgãos obtidos por doadores cadáveres (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS, 2018). É possível notar um grande aumento na realização de TxR, partindo de 1710 transplantes realizados em 1997 para 5923 realizados em 2018 (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS, 1997; ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS, 2018). O Brasil é hoje o segundo país em número absoluto de transplantes renais, mas apenas o 25º em transplantes por milhão de população (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS, 2018). Apesar deste aumento, a demanda por transplantes renais ainda é muito grande, e a fila de espera atual é de 23.360 pessoas (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS, 2019).

2.2. Sobrevida após transplante renal no Brasil

Para o TxR, tanto doadores vivos quanto doadores cadáveres podem ser elegíveis (MEDINA et al., 2011), podendo este ser um fator que influencie na sobrevida. Além do tipo de doador, etnia, idade, sexo do doador e do receptor também parecem interferir nos resultados do tratamento. De um modo geral, os resultados do TxR têm melhorado ano após ano no Brasil, o que acompanha uma tendência mundial (GOMES, 2015, HARIHARAN, 2000; PORT et al., 2005).

Para analisar a sobrevida do TxR, é possível avaliar tanto a sobrevida do paciente quanto a do enxerto, esta última definida como a morte do paciente ou a realização de um novo transplante. De acordo com uma coorte iniciada pela Associação Brasileira de Transplante de Órgãos em janeiro de 2010, a sobrevida do paciente que recebeu órgão de doador cadáver após um, cinco e nove anos foi, respectivamente, 92%, 86% e 83%. Já a taxa de sobrevida do enxerto foi inferior no mesmo período:

84%, 72%, 64% após um, cinco e nove anos, respectivamente (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS, 2018). A literatura relata também melhores desfechos em pacientes transplantados com órgãos provenientes de doadores vivos, quando comparados aos doadores cadáveres (GOMES, 2015).

2.3. Imunossupressão no transplante renal

A possibilidade de uso de imunossupressores foi um dos fatores que mais contribuiu para o aumento na sobrevida de pacientes transplantados, uma vez que atuam prevenindo a rejeição do enxerto (GOMES, 2015). Geralmente esses medicamentos são utilizados em combinações, modalidade de uso conhecida como “esquema terapêutico”, cujo objetivo é aumentar a efetividade global dos imunossupressores.

No Quadro 1 são demonstrados os principais imunossupressores utilizados na manutenção do transplante renal.

Quadro 1: Imunossupressores de manutenção no transplante renal

Medicamentos sintéticos	Medicamentos biológicos
<ul style="list-style-type: none"> • Azatioprina • Prednisona • Ciclosporina • Micofenolato mofetil • Micofenolato sódico • Tacrolimo • Sirolimo • Everolimo 	<ul style="list-style-type: none"> • ALG (globulina antilinfocitária) • ATG (globulina antimitocitária) • OKT3 (anticorpos monoclonais anti-CD3) • Basiliximabe • Daclizumabe

Fonte: Manfro et al., 2003; Brasil, 2012

3. OBJETIVOS

Descrever características individuais, a sobrevida do enxerto e seus fatores associados em pacientes que realizaram transplante renal atendidos pelo SUS.

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.

Calcular o custo médio anual do paciente transplantado renal e da manutenção do enxerto, de acordo com o sexo do paciente, no período estudado.

4. MÉTODOS

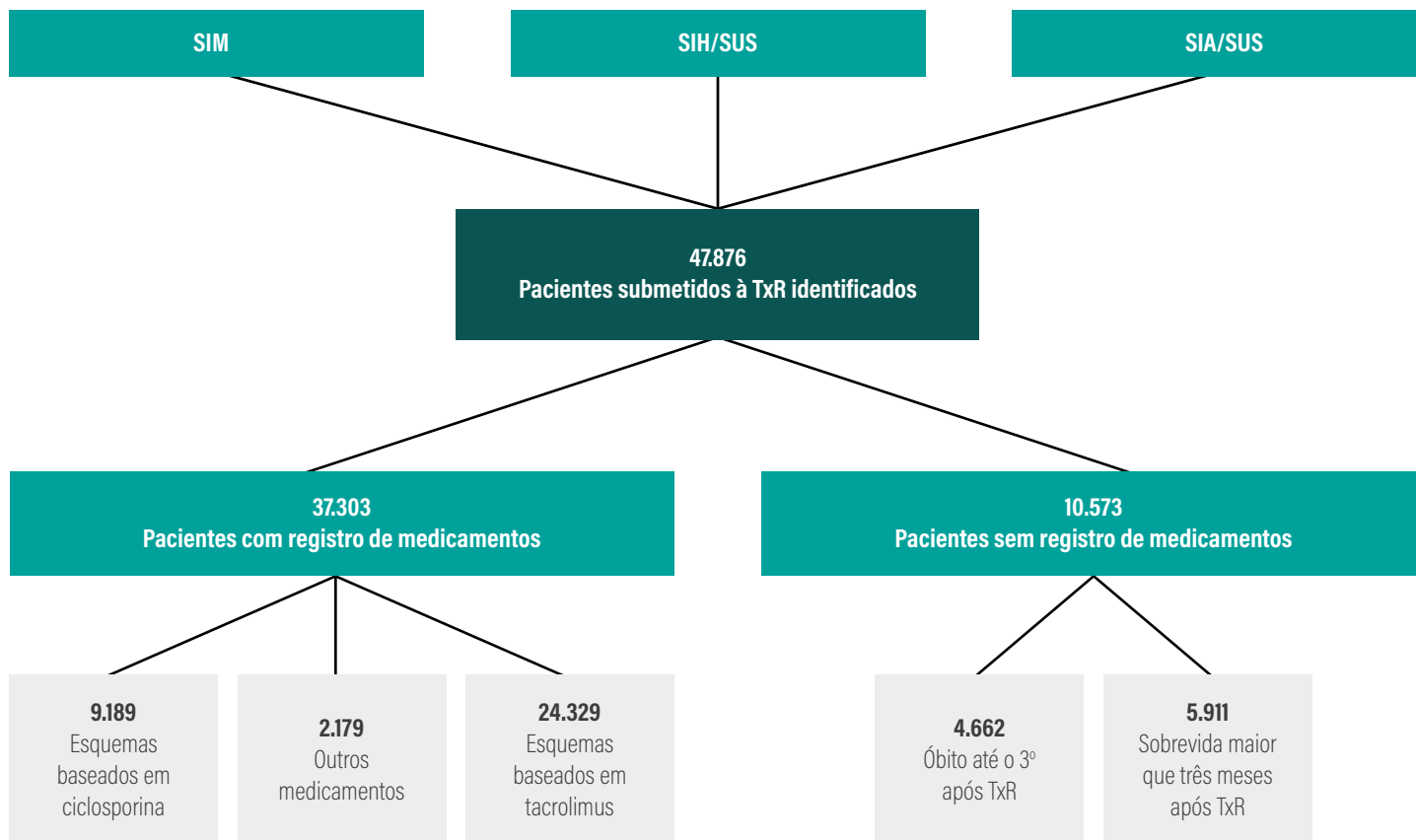
Este estudo foi elaborado utilizando dados de uma coorte retrospectiva com todos os pacientes que se submeteram a transplante renal entre 01/01/2000 e 31/12/2014 por meio do SUS. A data de entrada na coorte foi definida pela data da realização do TxR registrada no SIH/SUS (Sistema de Internação Hospitalar). Os indivíduos foram acompanhados por pelo menos um ano, de 01/01/2000 a 31/12/2015. Foi considerada como perda do enxerto os casos de óbito ou realização de retransplante. A censura à direita foi definida pelo término do acompanhamento e a censura informativa pela perda de seguimento.

Construiu-se uma versão integralizada da Base Nacional de dados, formada a partir dos registros existentes nos seguintes bancos de dados: SIH/SUS; Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA/SUS); e Sistema de Informação de Mortalidade (SIM/SUS). Tais bancos foram pareados determinística e probabilisticamente por paciente, com o objetivo de possibilitar o acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes que se submeteram ao TxR, com uso subsequente dos imunossuppressores fornecidos pelo SUS, por meio do Programa Nacional de Medicamentos do Componente Especializado entre janeiro de 2000 e dezembro de 2015 (CONASS, 2015; GUERRA JUNIOR et al., 2018).

Para estabelecer a probabilidade cumulativa de sobrevida do enxerto ao longo do período de acompanhamento, utilizou-se o método de Kaplan-Meier. As curvas de sobrevida foram comparadas pelo teste de log-rank. Análise univariada preliminar foi conduzida para identificar potenciais fatores que influenciaram a sobrevida do enxerto.

O software RStudio, version 1.1.463, R Foundation for Statistical Computing foi utilizado para realizar a análise estatística, 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; Outros: sirolimus ou everolimus.

5. RESULTADOS

5.1. Características da população

Foram incluídos nesta coorte 47.876 indivíduos submetidos ao TxR entre janeiro de 2000 e dezembro de 2014, com um tempo de acompanhamento mediano e médio de 46 e 57 meses, respectivamente. A maioria dos pacientes (60,1%) era do sexo masculino e foi submetida ao TxR na região sudeste (56,7%). A maioria dos enxertos (59,6%) foi proveniente de doadores cadáveres. As demais características da população são apresentadas na Tabela 1.

5.2. Sobrevida do enxerto na coorte

Observou-se a ocorrência de 10.434 perdas de enxertos durante os 15 anos de acompanhamento dos pacientes. Conforme demonstrado na Figura 2 e no Quadro 2, as taxas gerais de sobrevida do enxerto após um, cinco, 10 e 15 anos de acompanhamento foram, respectivamente: 91,1%; 77,0%; 57,5%; e 42,0%. Além disso, é possível notar que a taxa de sobrevida foi consideravelmente pior em indivíduos idosos (mais de 65 anos) e nos que receberam órgãos provenientes de doador cadáver (Figuras 3B e 3C).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre transplantes realizados em homens e mulheres ($p = 0,16$) (Figura 3A). Contudo, a cor da pele declarada apresentou diferença estatisticamente significativa ($p < 0,0001$), com a cor amarela demonstrando ser um fator protetor na sobrevida do enxerto (HR = 0,44; IC 95% = 0,35 – 0,56). Já a cor de pele declarada preta esteve associada a uma pior sobrevida do enxerto (HR = 1,54; IC 95% = 1,39 – 1,71). Tais resultados podem ser melhor observados na Figura 3D.

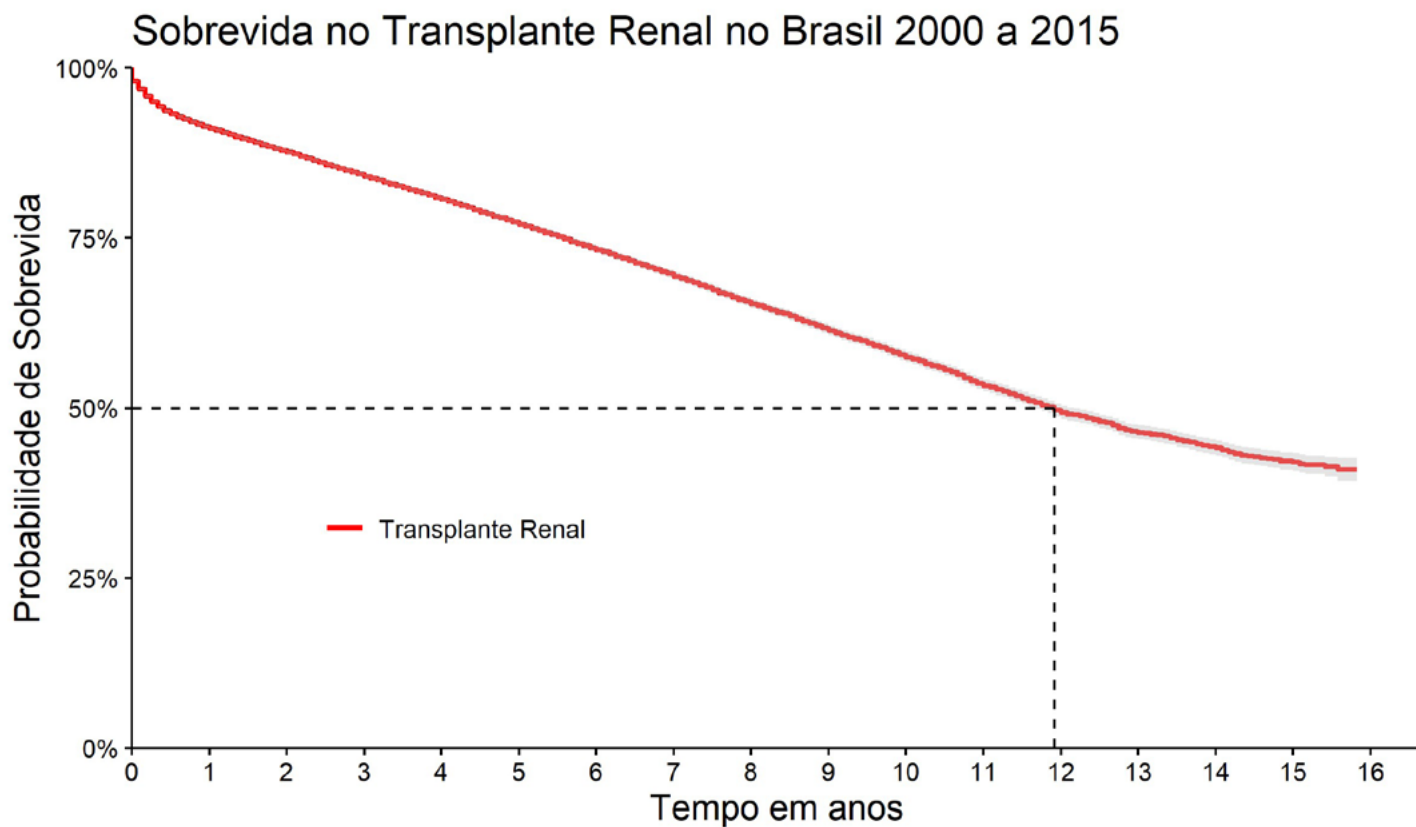
Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre as regiões geográficas de realização do TxR ($P = 0,10$). Por outro lado, a persistência no uso da terapia de primeira escolha por pelo menos 24 meses se mostrou associada a uma menor taxa de eventos (HR = 0,36; IC 95% = 0,34 – 0,39, $p < 0,0001$). Este resultado era esperado, uma vez que pacientes com quadros estáveis possuem menos motivos para alternar

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	19.089 (39,9)	14.606 (39,2)	4.483 (42,4)	29.984,52
	Masculino	28.787 (60,1)	22.697 (60,8)	6.090 (57,6)	30.298,12
Faixa etária em anos	0 -- 17	3.061 (6,4)	2.412 (6,5)	649 (6,1)	31.612,20
	18 -- 25	4.335 (9,0)	3.523 (9,5)	812 (7,7)	29.248,98
	26 -- 35	9.482 (19,8)	7.543 (20,2)	1.939 (19,3)	29.374,27
	36 -- 45	10.961 (22,9)	8.627 (22,1)	2.334 (22,1)	29.977,31
	46 -- 55	11.302 (23,6)	8.670 (23,2)	2.632 (24,9)	30.434,70
	55 -- 65	7.171 (15,0)	5.368 (14,4)	1.803 (17,1)	30.835,78
	≥ 65	1.564 (3,3)	1.160 (3,1)	404 (3,8)	31.204,64
Cor da pele	Branca	1.186 (2,5)	877 (2,4)	309 (2,9)	31.976,16
	Parda	4.372 (9,1)	3.541 (9,5)	831 (7,9)	31.065,13
	Amarela	742 (1,6)	688 (1,8)	54 (0,5)	29.814,93
	Preta	7.235 (15,1)	5.943 (15,9)	1.292 (12,2)	31.316,64
	Indígena	5 (0,01)	3 (0,01)	2 (0,02)	31.620,10
	Sem registro	34.336 (71,7)	26.251 (70,4)	8.085 (76,5)	29.763,79
Região do transplante	Sudeste	21.533 (45,0)	21.423 (57,4)	110 (1,0)	30.326,90
	Sul	8.365 (17,5)	8.283 (22,2)	82 (0,8)	30.984,06
	Nordeste	5.135 (10,7)	5.083 (13,6)	52 (0,5)	29.671,19
	Norte	626 (1,3)	622 (1,7)	4 (0,1)	26.255,07
	Centro-Oeste	1.902 (4,0)	1.892 (5,1)	10 (0,1)	27.437,17
	Sem Registro	10.315 (21,5)	-	10.315 (97,5)	-
Era do transplante	2000 -- 2003	9.638 (20,1)	7.812 (20,9)	1.826 (17,3)	32.638,32
	2004 -- 2007	9.257 (19,3)	7.754 (20,8)	1.503 (14,2)	29.150,04
	2008 -- 2011	15.069 (31,5)	11.161 (29,9)	3.908 (37,0)	26.702,19
	2012 -- 2014	13.912 (29,1)	10.576 (28,4)	3.336 (31,5)	32.904,36
Tipo de transplante	Doador cadáver	28.544 (59,6)	21.325 (57,2)	7.219 (68,3)	32.883,51
	Doador vivo	19.332 (40,4)	15.978 (42,8)	3.354 (31,7)	26.171,04
Eventos	Censura a direita	36.332 (75,9)	28.215 (75,6)	8.117 (76,8)	29.432,73
	Falha no tratamento	11.544 (24,1)	9.088 (24,4)	2.456 (23,4)	32.506,83

*Cotação Dólar – Purchasing power parity (USDPPP): 2016. Mediana de tempo de acompanhamento na coorte completa: 46 meses.

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



Quadro 2. Taxa de sobrevida anual do enxerto renal na população da coorte

Ano	Nº sob risco	Nº eventos	Sobrevida (%)	Erro padrão	95% IC
1	47876	3957	91,1%	0,001347	90,9 - 91,4%
2	37286	1352	87,6%	0,001601	87,3 - 87,9%
3	30971	1175	84,1%	0,001843	83,7 - 84,4%
4	25525	944	80,7%	0,002075	80,3 - 81,1%
5	20191	842	77,0%	0,002338	76,5 - 77,4%
6	15933	710	73,2%	0,002613	72,7 - 73,8%
7	12500	603	69,4%	0,002915	68,8 - 69,9%
8	9622	507	65,3%	0,003252	64,7 - 66,0%
9	7316	404	61,4%	0,003607	60,7 - 62,1%
10	5574	322	57,5%	0,003979	56,7 - 58,3%
11	4321	287	53,3%	0,004394	52,4 - 54,2%
12	3267	220	49,3%	0,004818	48,4 - 50,3%
13	2417	122	46,4%	0,005205	45,4 - 47,5%
14	1588	63	44,1%	0,005723	43,0 - 45,2%
15	873	31	42,0%	0,006635	40,8 - 43,4%
16*	322	5	40,9%	0,008564	39,3 - 42,6%

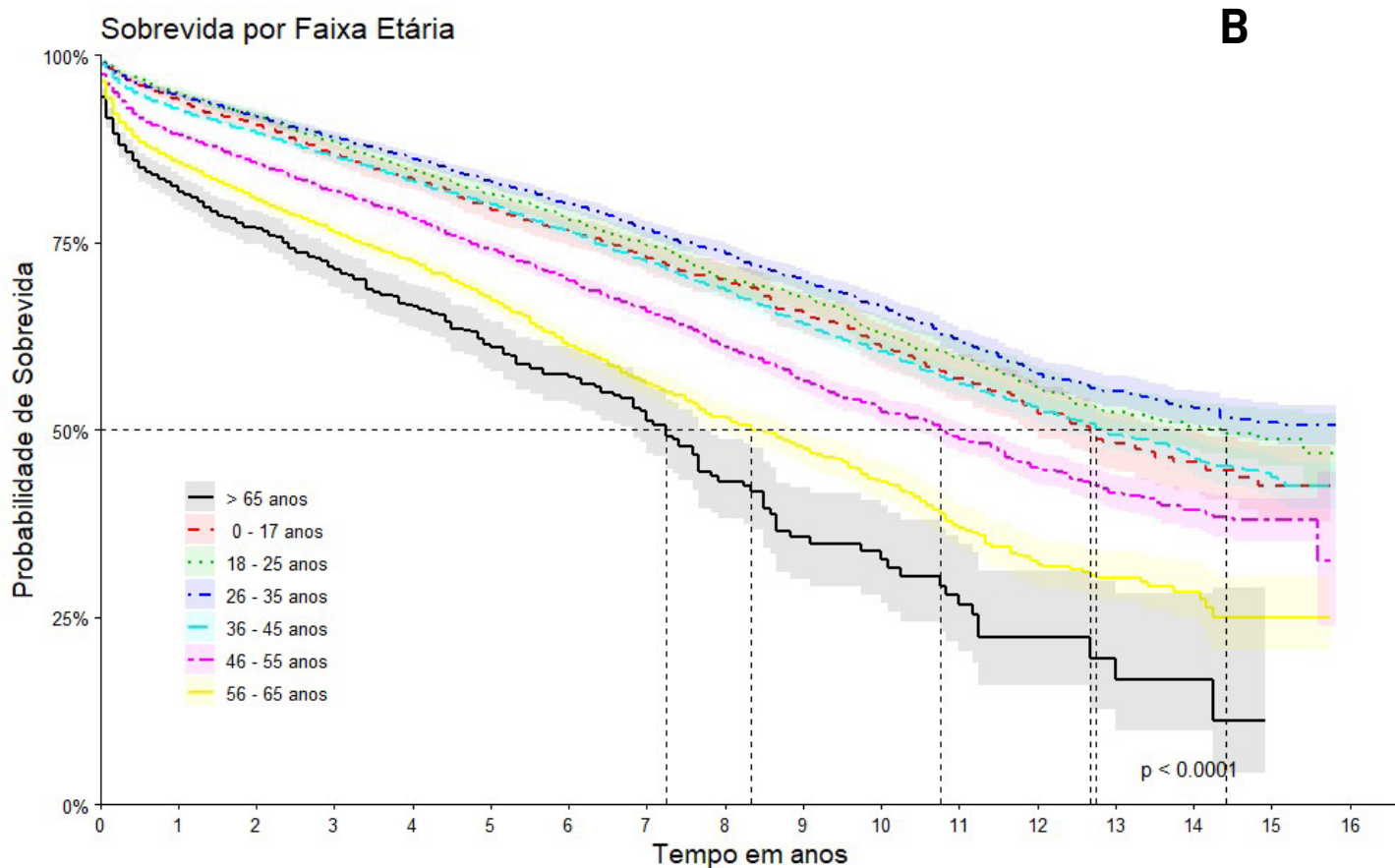
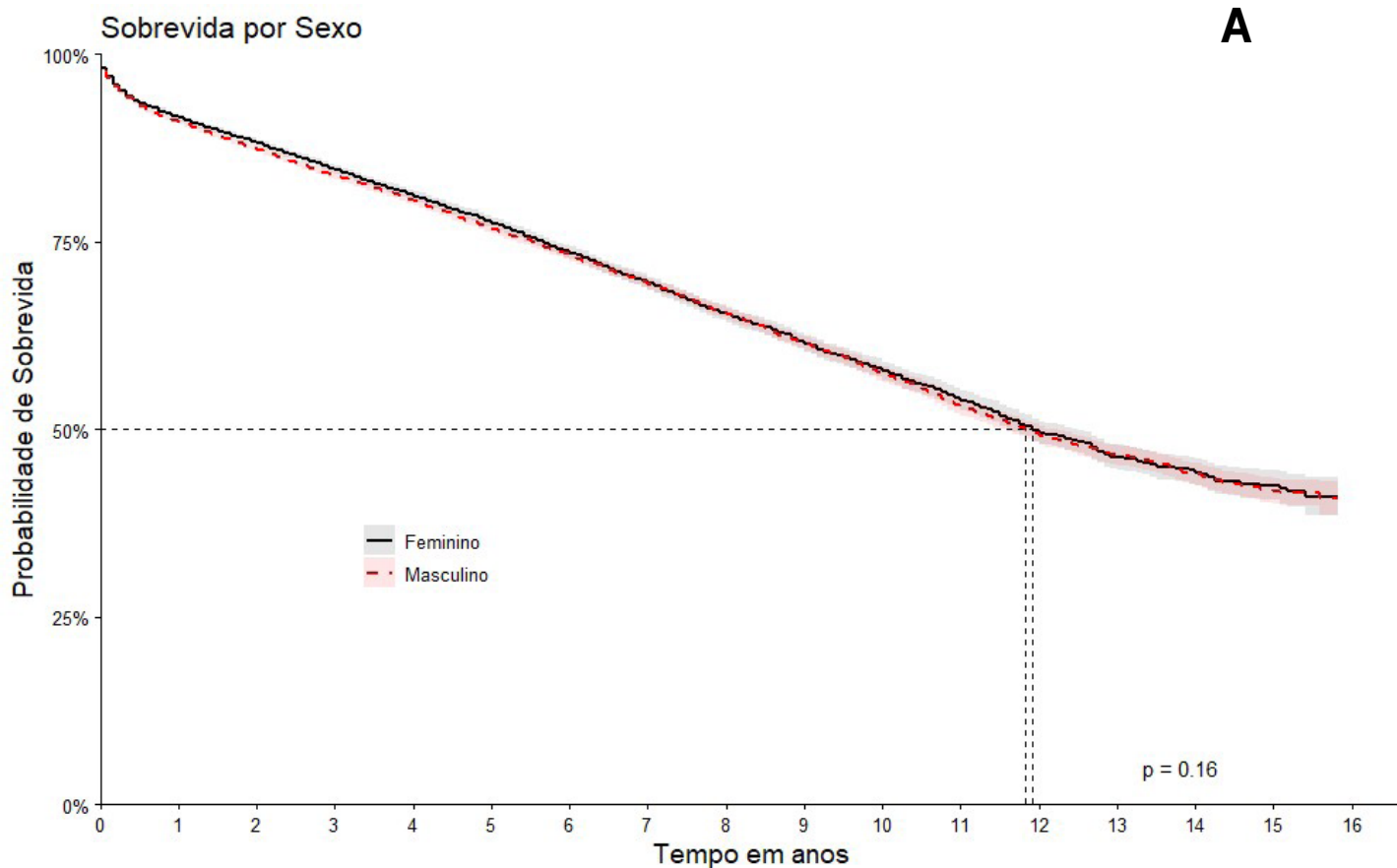
entre os imunossupressores, enquanto aqueles que apresentam rejeição ao enxerto tendem a trocar os medicamentos utilizados com o objetivo de solucionar este problema.

Dentre as causas da IRCT e que levaram ao TxR, algumas doenças apresentaram pior sobrevida após o transplante renal, como a diabetes (HR = 1,72; IC 95% = 1,49 - 1,98), hipertensão (HR = 1,23; IC 95% = 1,17 - 1,30) e nefrites (HR = 1,10; IC 95% = 1,05 - 1,16). Maiores detalhes podem ser observados na Figura 4.

5.3. Imunossupressores

Na Tabela 2 são apresentados os esquemas terapêuticos mais utilizados e suas respectivas taxas de eventos e probabilidade de sobrevida até o fim do acompanhamento da coorte. Como pode ser observado, não há registro de uso de nenhum medicamento em 10.573 (22,1%) pacientes. É esperado que dentre esses 10.573 indivíduos estejam, além das pessoas que adquirem os imunossupressores por meio do sistema de saúde suplementar ou por recursos próprios, aquelas

Figura 3. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier do enxerto renal comparando A: sexo do paciente ($p=0,16$), B: faixa etária ($p<0,0001$), C: tipo de transplante ($p=0,0001$) e D: cor da pele declarada ($p<0,0001$).



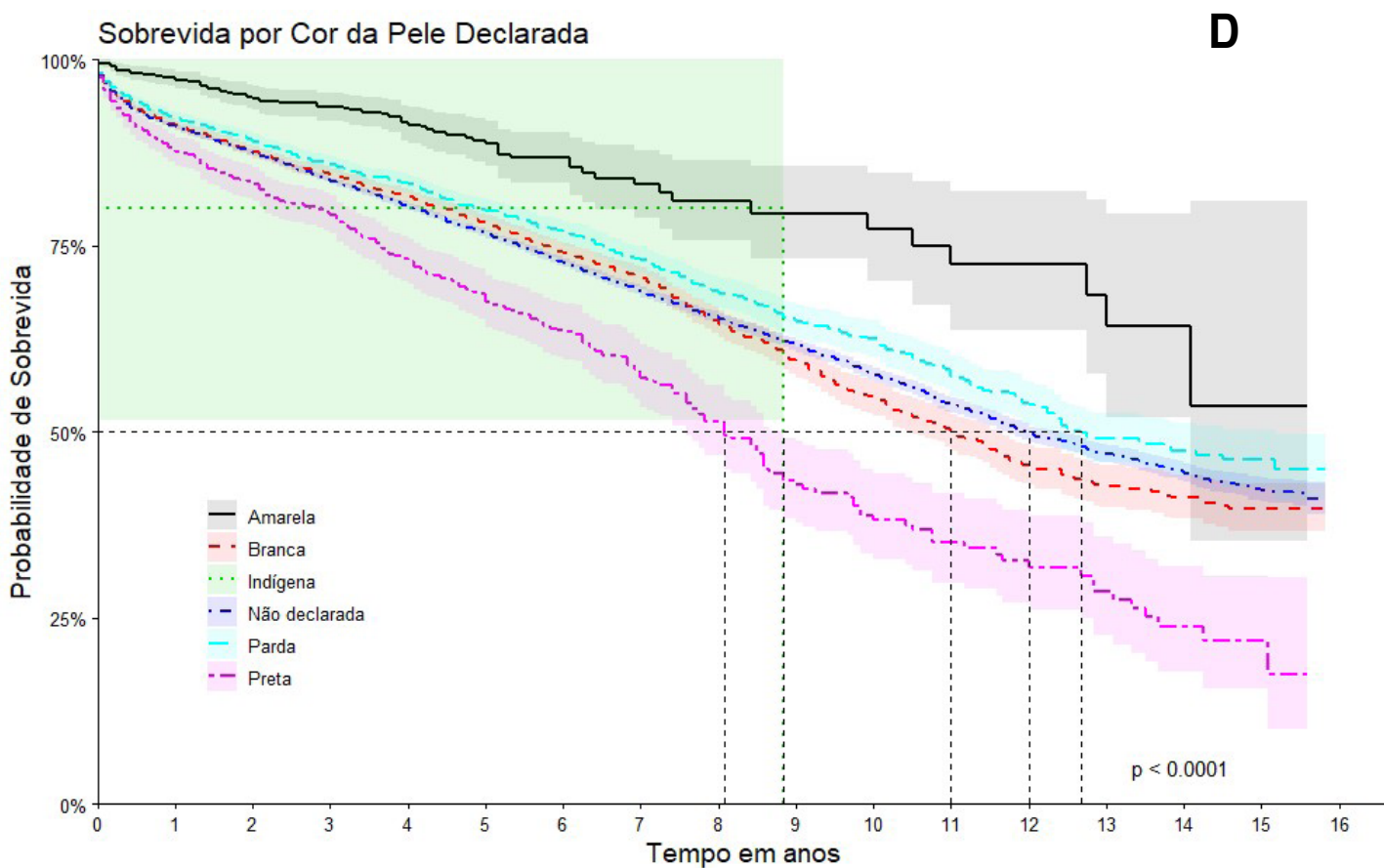
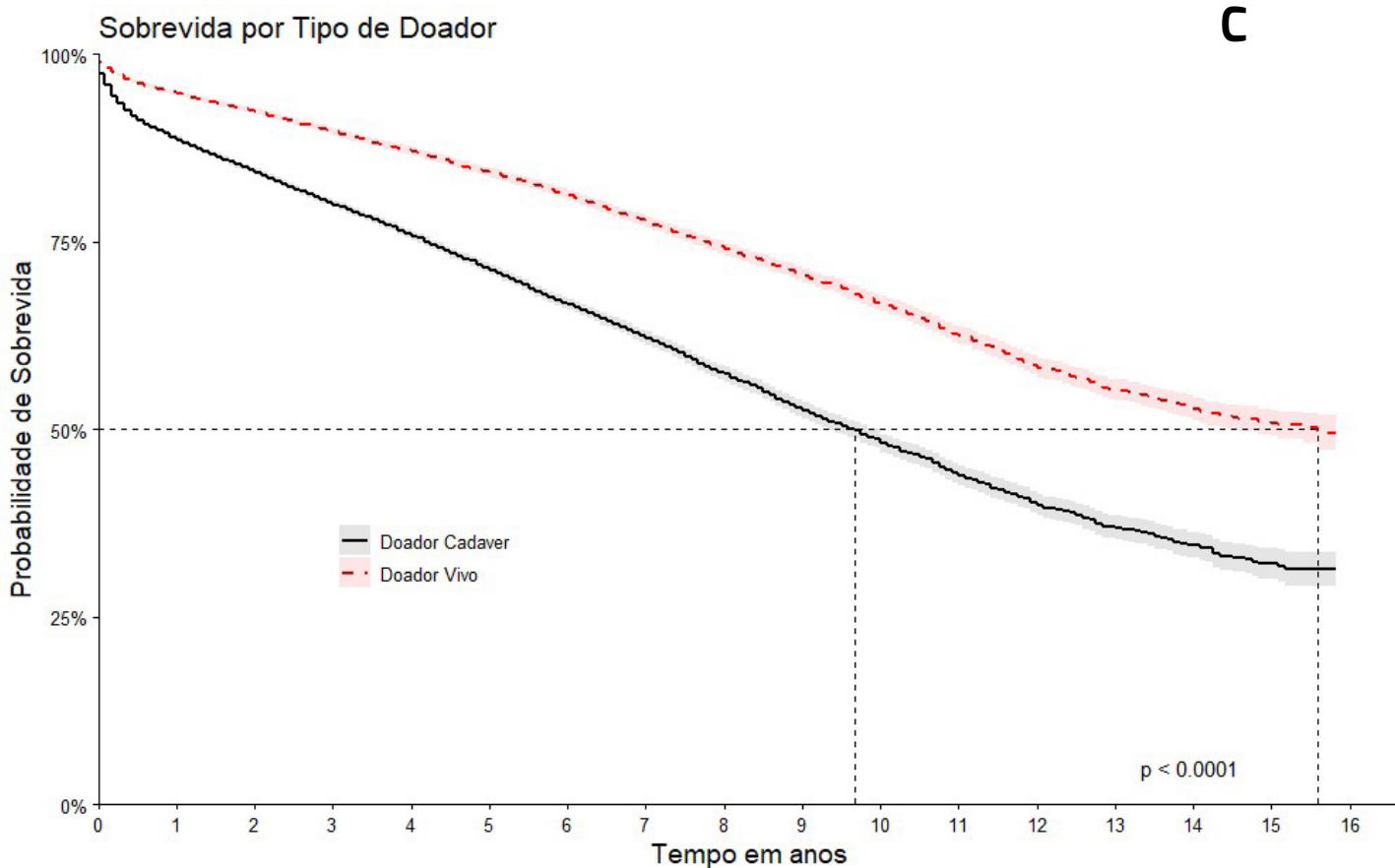
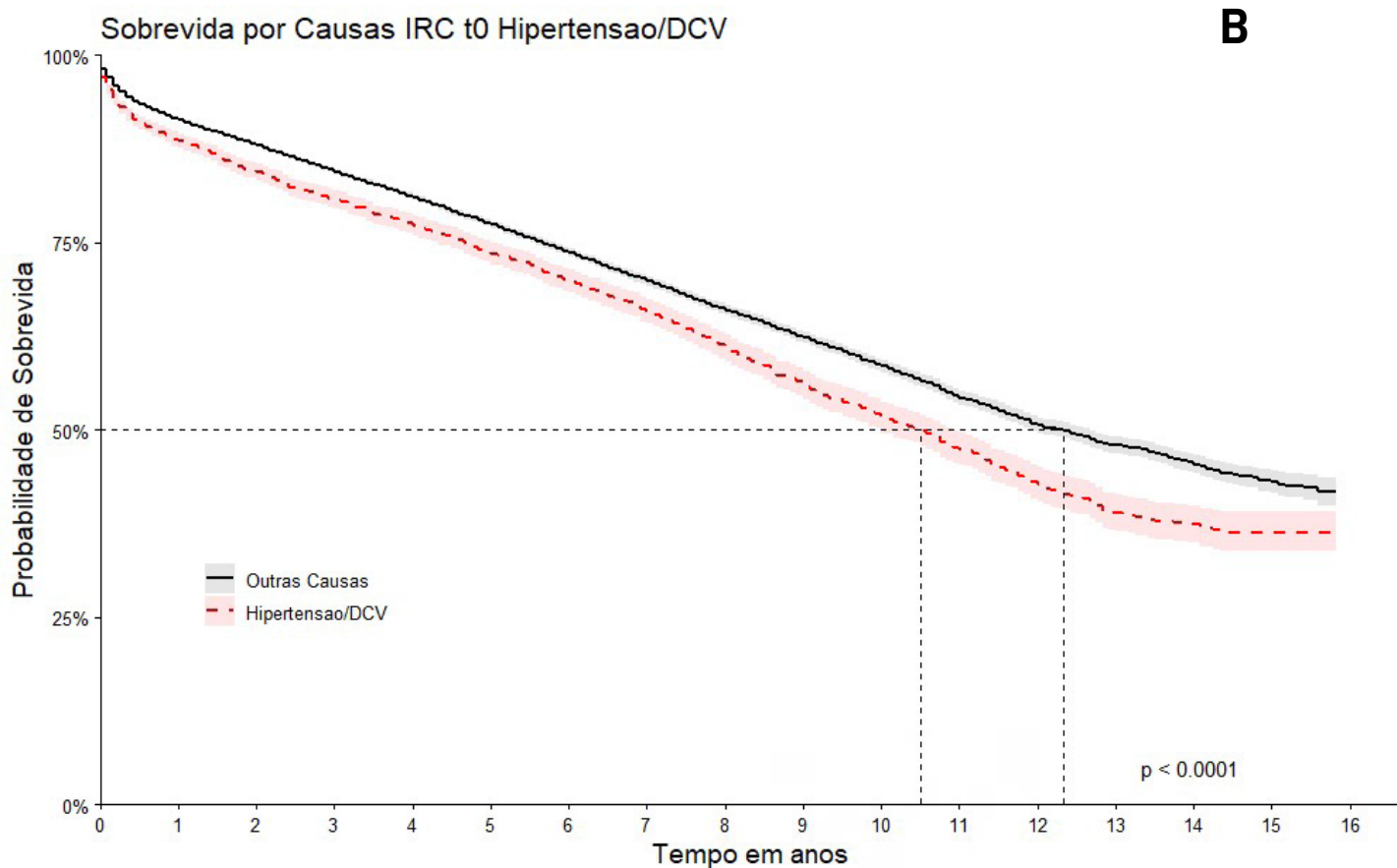
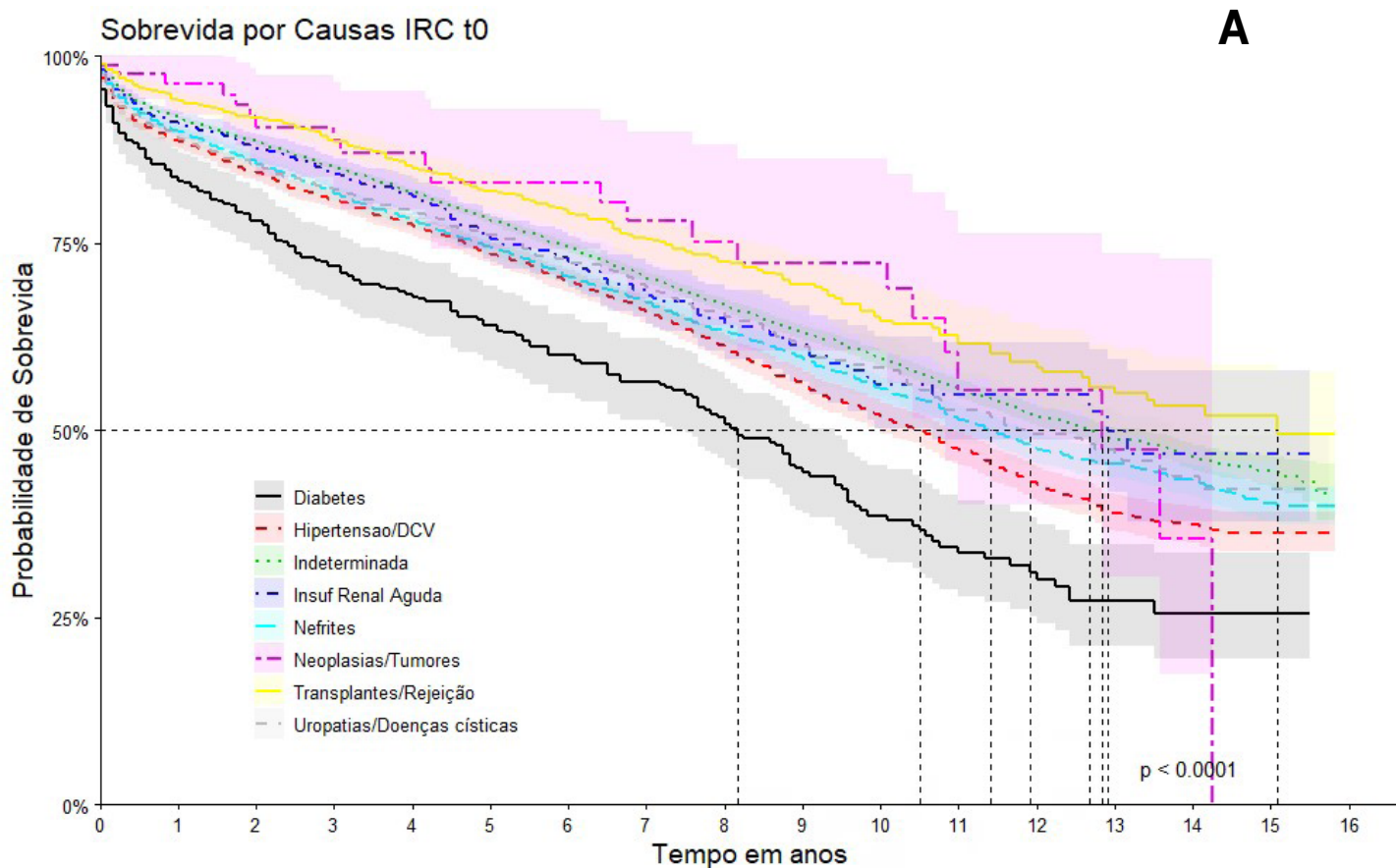
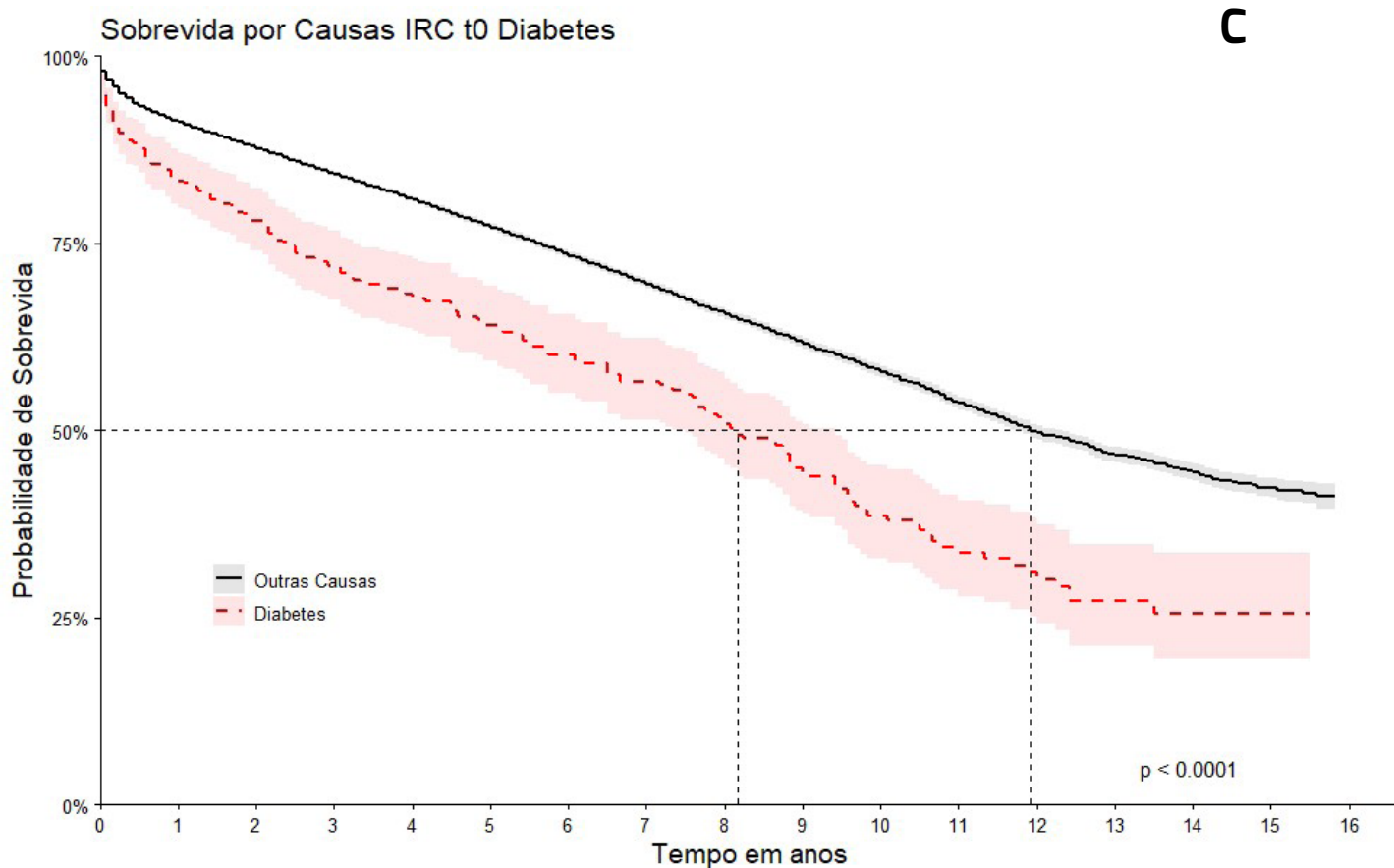


Figura 4. Curva de sobrevida do enxerto de acordo com as doenças provavelmente causadoras da IRCT ($p < 0,0001$). A: Todas as doenças; B: Estratificado por hipertensão; C: Estratificado por diabetes.





que vieram a óbito durante ou poucos dias após a realização do transplante. O esquema de micofenolato + tacrolimus foi o mais frequente (39,5% dos pacientes) e

apresentou probabilidade de sobrevida de 36,3% após 16 anos de acompanhamento. Demais informações podem ser encontradas na Tabela 2.

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 (%)	Evento n (%)	Probabilidade de sobrevida (%)*
Micofenolato + Tacrolimus	18.933 (39,5)	3.899 (33,8)	36,3
Sem Registro de Medicamentos	10.573 (22,1)	2.456 (21,3)	29,2
Ciclosporina + Micofenolato	4.205 (8,8)	1.406 (12,2)	41,2
Azatioprina + Ciclosporina	3.685 (7,7)	1.205 (10,4)	47,4
Azatioprina + Tacrolimus	3.630 (7,6)	665 (5,7)	50,6
Outros Medicamentos	6.850 (14,3)	1.497 (16,6)	41,7

*valores referentes ao último mês de acompanhamento com evento registrado

Na Figura 5 apresenta-se a curva de sobrevida para os esquemas terapêuticos mais frequentes durante o acompanhamento desta coorte. A diferença na probabilidade de sobrevida entre estes esquemas foi estatisticamente significativa ($p < 0,0001$). Esquemas baseados em Azatioprina (Azatioprina + Tacrolimus; e Azatioprina + Ciclosporina) obtiveram as melhores probabilidades de sobrevida nesta coorte. A Figura 6 apresenta os resultados da análise univariada de Cox, estratificada por esquema terapêutico em primeira linha.

É apresentado na Figura 7 o custo médio anual do paciente transplantado renal e da manutenção do enxerto, de acordo com o sexo do paciente. É possível notar que há um grande consumo de recursos logo no primeiro ano, provavelmente em decorrência dos gastos relacionados ao procedimento do TxR, mas com o passar dos anos observa-se uma redução nos valores. Como pode ser observado, essa tendência ocorreu para ambos os sexos.

Figura 5. Curva de sobrevida do enxerto de acordo com os esquemas terapêuticos utilizados

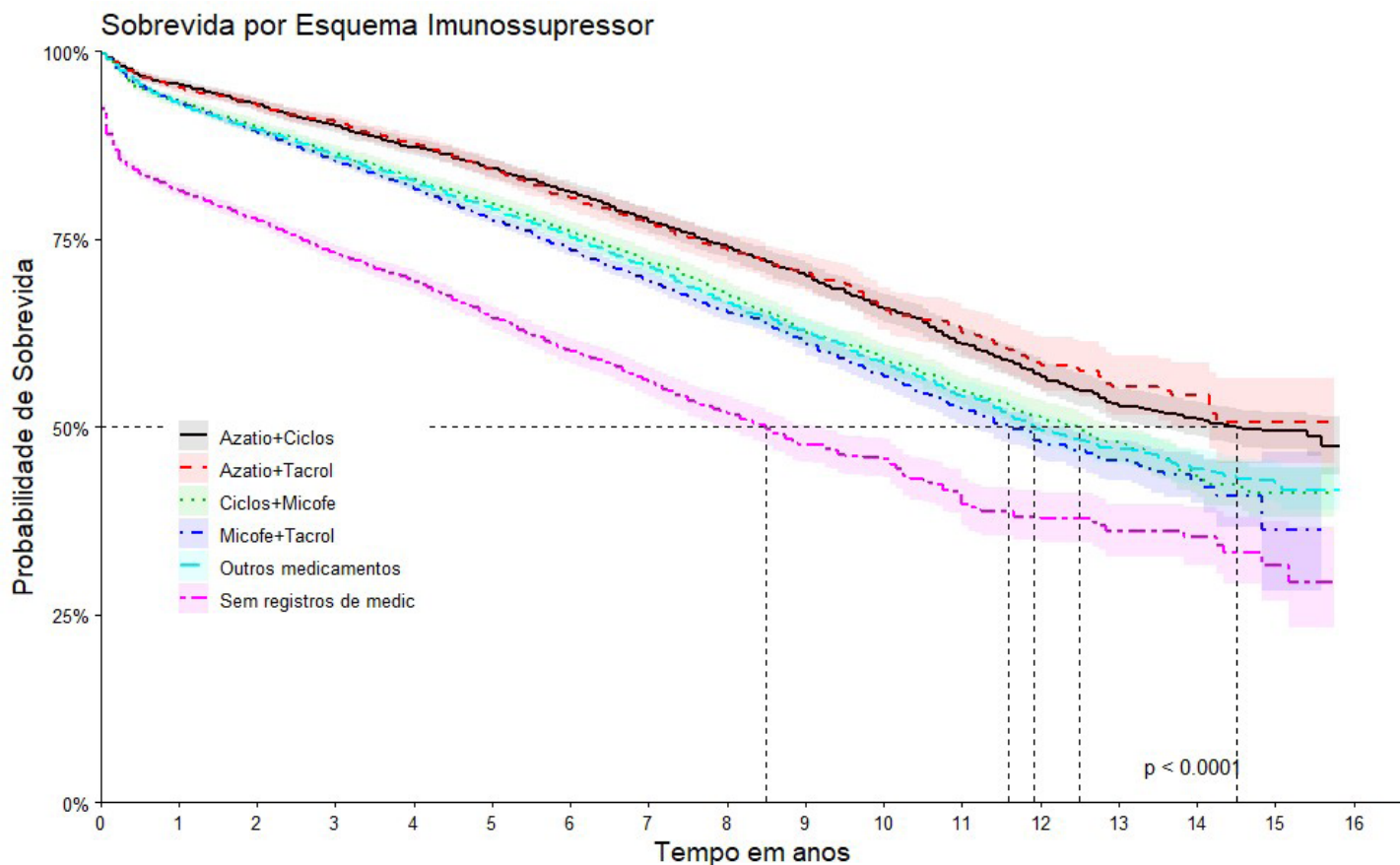


Figura 6. Hazard Ratio de eventos de acordo com o esquema terapêutico utilizado.

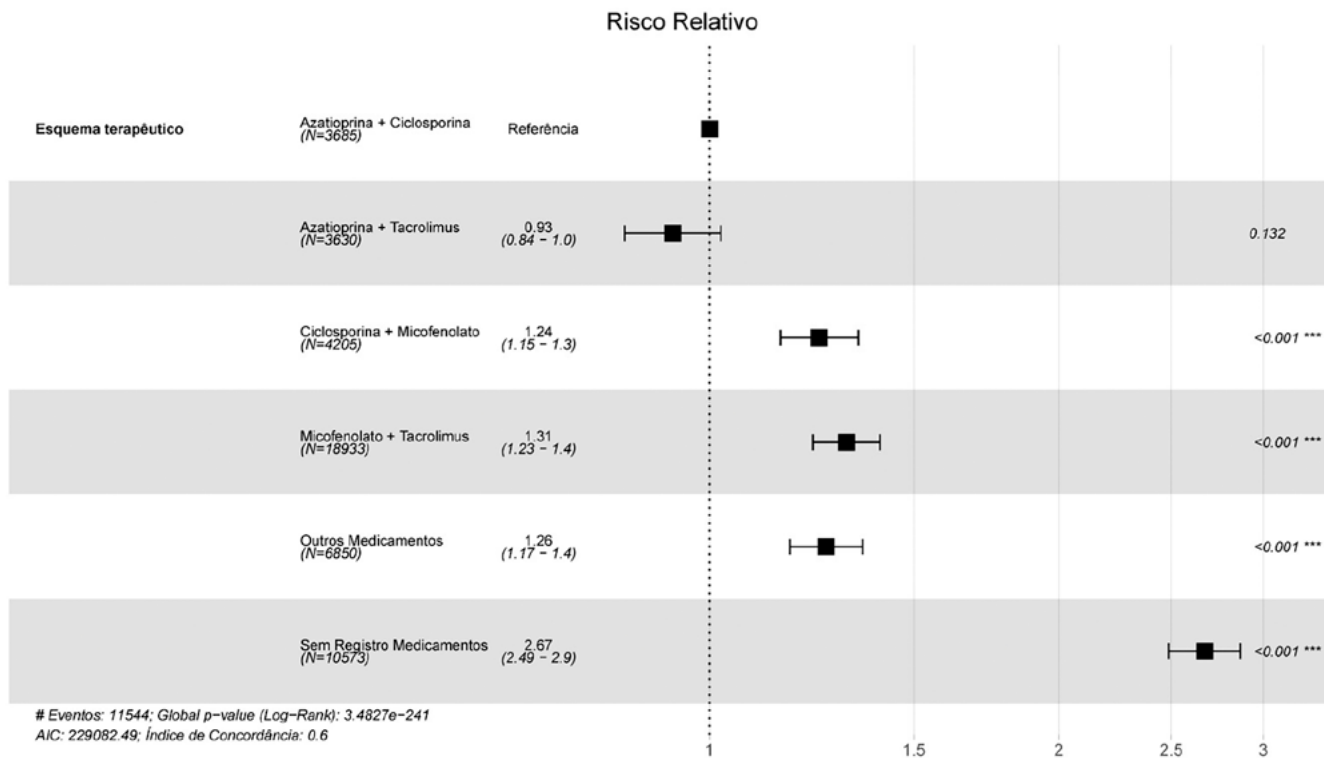
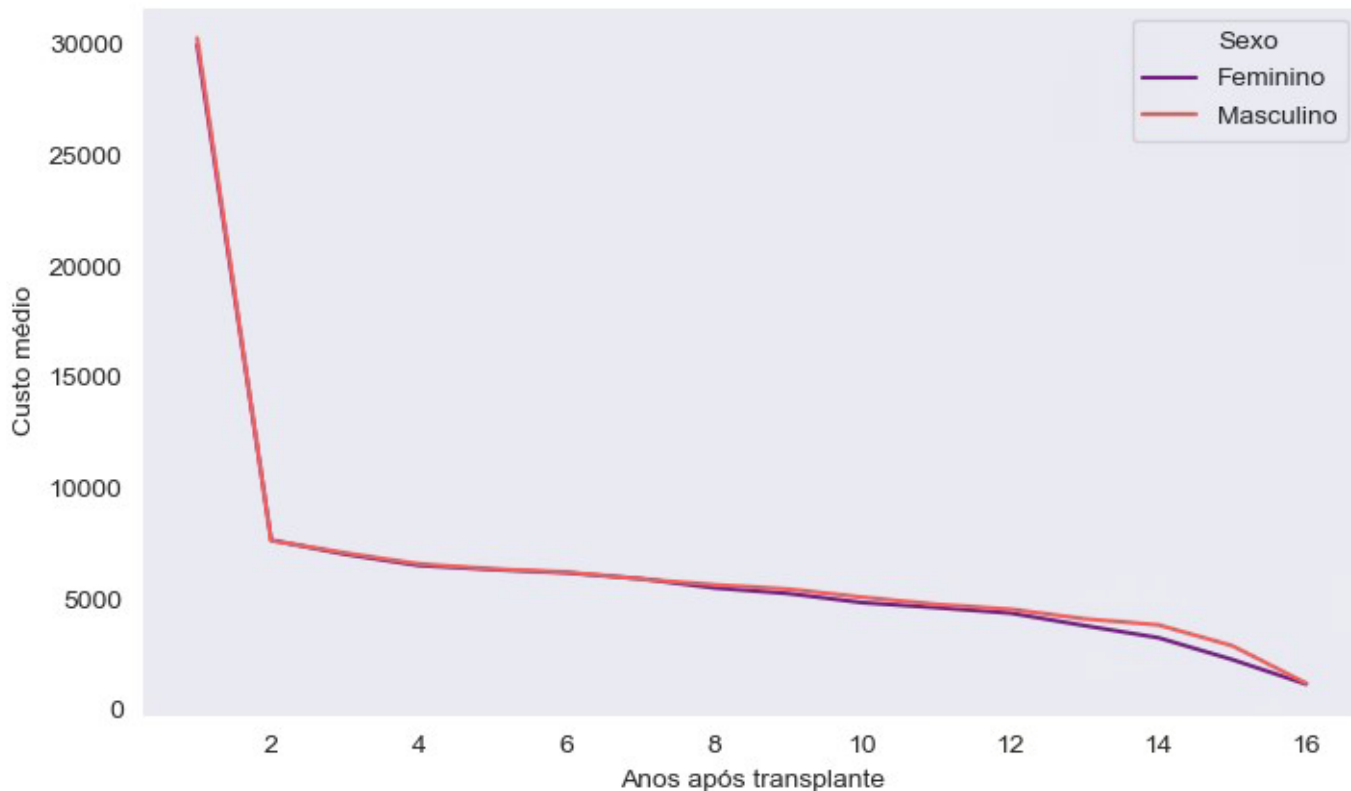


Figura 7. Custo médio por tempo de acompanhamento de acordo com o sexo do paciente.



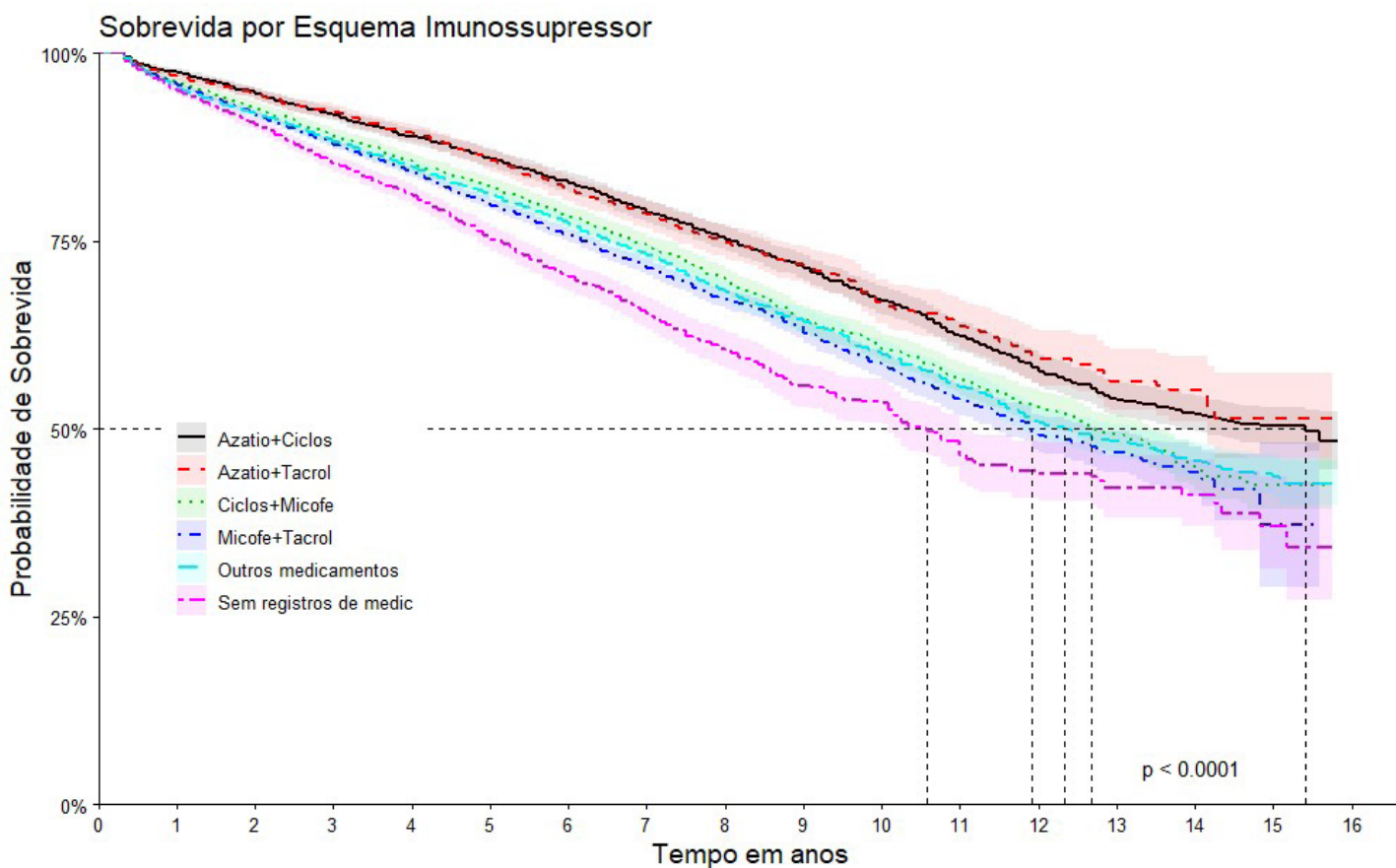
5.4. Análise de Sensibilidade

Conforme mencionado anteriormente, dentre os indivíduos sem registro de medicamentos é razoável supor que muitos vieram a óbito durante ou pouco tempo após a realização do transplante renal. Portanto, em uma tentativa de estimar a sobrevida do enxerto em pacientes que não realizam a imunoterapia no SUS, foram retirados todos aqueles indivíduos com registro de evento nos

três primeiros meses após a realização do transplante. Isto levou à exclusão de 6.223 indivíduos, resultando em 41.653 pacientes.

A curva de sobrevida de Kaplan-Meier demonstrou que, mesmo após a remoção dos indivíduos com óbito ou perda do enxerto nos primeiros três meses, os indivíduos sem registro continuam com uma pior probabilidade de sobrevida ($p < 0,0001$) (Figura 8).

Figura 8. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier do enxerto renal comparando os diferentes esquemas terapêuticos utilizados em primeira linha após exclusão de eventos nos três primeiros meses de terapia



6. CONCLUSÕES

Os resultados aqui apresentados, de maneira descritiva e original, sugerem que transplantes realizados com órgãos provenientes de doadores cadáveres ou realizados em receptores idosos (idade superior a 65 anos) são relacionados a piores taxas de sobrevivência do enxerto. Além disso, algumas doenças associadas ao surgimento da insuficiência renal (especialmente diabetes e hipertensão) se associaram a piores resultados com o transplante. Os custos com o TxR foram maiores no primeiro ano de cuidado, provavelmente decorrentes do procedimento de transplante do enxerto, com forte queda nos anos seguintes. Esse perfil se manteve para ambos os sexos.

Essa análise foi possível após a criação de uma Base de Dados Nacional em Saúde, construída 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).

Focada em registros individuais, a Base de Dados Nacional em Saúde forneceu dados do acompanhamento farmacoterapêutico por 16 anos, em coorte histórica, de indivíduos submetidos ao TxR no Brasil. Entende-se que as informações daí obtidas podem ser de grande relevância para discussões sobre o TxR e sua respectiva terapia de manutenção. Além disso, os resultados aqui apresentados fornecem um panorama atual dos esquemas terapêuticos mais utilizados, sua efetividade e custos.

Este relatório, que possui caráter descritivo e informativo, deve se desdobrar em estudos analíticos que objetivem aprofundar o conhecimento e as discussões a respeito da efetividade, eficiência e segurança da terapia de manutenção do enxerto em pacientes transplantados renais no Brasil.

REFERÊNCIAS

- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS. Registro Brasileiro de Transplantes da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, Ano III - nº4 - Janeiro / Dezembro 1997.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS. Registro Brasileiro de Transplantes da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, Ano XXV - nº4 - Janeiro / Dezembro 2018.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS. Registro Brasileiro de Transplantes da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, Ano XXI - nº3 - Janeiro / Setembro 2019.
- BASTOS, MARCUS GOMES AND KIRSZTAJN, GIANNA MASTROIANNI. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. J. Bras. Nefrol. [online]. 2011, vol.33, n.1, pp. 93-108. ISSN 0101-2800.
- BEZERRA, Karina Viviani; SANTOS, Jair Lício Ferreira. Daily life of patients with chronic renal failure receiving hemodialysis treatment. Revista Latino-americana de Enfermagem, [s.l.], v. 16, n. 4, p.686-691, ago. 2008. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-11692008000400006>.
- BRASIL. Portaria no 3.916 de 30 de outubro de 1998 do Ministério da Saúde. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. Diário Oficial da União, Brasília, out. 1998.
- BRASIL. PORTARIA Nº 666, DE 17 DE JULHO DE 2012 da Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde. Aprova a Diretrizes Clínicas e Protocolos Terapêuticos de Medicamentos Excepcionais e de Alto Custo no SUS. Diário Oficial da União, Brasília, abril 2012
- 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.

- GOMES, R. Análise de sobrevida do enxerto de pacientes transplantados renais, em esquema de manutenção imunossupressora no SUS, Brasil: 2000 - 2010. Tese (Mestrado em Medicamentos e Assistência Farmacêutica) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, p. 102. 2015.
- Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 2000; 342 (9): 605.
- MANFRO et al. Transplante Renal. *Revista AMRIGS, Porto Alegre*, 47 (1): 14-19, 2003.
- Port FK, Dykstra DM, Merion RM, Wolfe RA. Trends and results for organ donation and transplantation in the United States, 2004. *Am J Transplant* 2005; 5 (4 Pt 2): 843.
- MEDINA-PESTANA JO, GALANTE NZ, TEDESCO-SILVA H, ET AL. Kidney transplantation in Brazil and its geographic disparity. *J Bras Nefrol* 2011; 33 (4): 472.
- SCHIEPPATI, Arrigo; REMUZZI, Giuseppe. Chronic renal diseases as a public health problem: Epidemiology, social, and economic implications. *Kidney International*, [s.l.], v. 68, p.7-10, set. 2005. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.09801.x>.
- SESSO, Ricardo. Epidemiologia da Doença Renal Crônica no Brasil e sua prevenção. 2009. Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo. Disponível em < <http://www.cve.saude.sp.gov.br/html/cronicas/irc..prof.htm>> acesso em 18/02/2020.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. Perfil da Doença Renal Crônica O Desafio Brasileiro. São Paulo. 2007. Disponível em: <<http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/programas/Doenca..Renal..Cronica.pdf>>. Acesso em 23 de Janeiro de 2020.



Monitoramento da Incorporação de Tecnologias em Saúde

DISQUE
SAÚDE
136



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

**Governo
Federal**



Conitec