

Augusto Afonso Guerra Júnior

AVALIAÇÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE ENTRE ESQUEMAS  
IMUNOSSUPRESSORES UTILIZADOS NO TRANSPLANTE RENAL – UM  
ESTUDO FARMACOEPIDEMIOLÓGICO E FARMACOECONÔMICO  
SOBRE O PROGRAMA NACIONAL DE MEDICAMENTOS  
EXCEPCIONAIS NO SUS DE 2000 A 2004

Universidade Federal de Minas Gerais  
Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública  
Belo Horizonte – MG

2010

Augusto Afonso Guerra Júnior

AVALIAÇÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE ENTRE ESQUEMAS  
IMUNOSSUPRESSORES UTILIZADOS NO TRANSPLANTE RENAL – UM  
ESTUDO FARMACOEPIDEMIOLÓGICO E FARMACOECONÔMICO  
SOBRE O PROGRAMA NACIONAL DE MEDICAMENTOS  
EXCEPCIONAIS NO SUS DE 2000 A 2004

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Saúde Pública (Área de Concentração em Epidemiologia).

Orientador: Prof. Dr. Francisco de Assis Acúrcio  
Co-orientadora: Profa. Dra. Cibele Comini César

Belo Horizonte

2010

# UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

## **Reitor**

Prof. Ronaldo Tadêu Pena

## **Vice-Reitora**

Profª Heloisa Maria Murgel Starling

## **Pró-Reitora de Pós-Graduação**

Profª. Elisabeth Ribeiro da Silva

## **Pró-Reitor de Pesquisa**

Prof. Carlos Alberto Pereira Tavares

## **FACULDADE DE MEDICINA**

### **Diretor**

Prof. Francisco José Penna

### **Chefe do Departamento de Medicina Preventiva e Social**

Profª. Maria da Conceição Juste Werneck Cortes

## **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA**

### **Coordenadora**

Profª. Mariângela Leal Cherchiglia

### **Sub-Coordenador**

Prof. Mark Drew Crosland Guimarães

### **Colegiado**

Profª. Ada Ávila Assunção

Profª. Eli Iola Gurgel Andrade

Prof. Fernando Augusto Proietti

Prof. Francisco de Assis Acúrcio

Profª. Maria Fernanda Furtado de Lima e Costa

Profª. Soraya Almeida Belisário

Prof. Tarcísio Márcio Magalhães Pinheiro

Profª. Waleska Teixeira Caiaffa

Discente Adriana Lúcia Meireles (Disc. Titular/M)

Discente Ana Paula Coelho Machado (Disc. Suplente/M)

Discente Aline Dayrell Ferreira (Disc. Titular/D)

Discente Graziella Lage Oliveira (Disc. Suplente/D)



FACULDADE DE MEDICINA  
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533  
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100  
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640



UFMG

ATA DA DEFESA DE TESE DE DOUTORADO de **AUGUSTO AFONSO GUERRA JUNIOR**. Às quatorze horas do dia **quatro do mês de março de dois mil e dez** reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG a Comissão Examinadora de tese indicada pelo Colegiado do Programa para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: **"AVALIAÇÃO DE CUSTO - EFETIVIDADE ENTRE IMUNOSSUPRESSORES UTILIZADOS NO TRANSPLANTE RENAL - UM ESTUDO FARMACOEPIDEMIOLÓGICO E FARMACOECONÔMICO SOBRE O PROGRAMA NACIONAL DE MEDICAMENTOS EXCEPCIONAIS NO SUS DE 2000 A 2004"**, requisito final para a obtenção do Grau de Doutor em Saúde Pública - Área de Concentração em Epidemiologia. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, Prof. Francisco de Assis Acúrcio, após dar a conhecer aos presentes o teor das normas regulamentares do trabalho final, passou a palavra ao candidato para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores com a respectiva defesa do candidato. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença do candidato e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof. Dr. Franciso de Assis Acúrcio/Orientador	Instit: UFMG	Indicação: <u>APROVADO</u>
Profa. Dra. Mariângela Leal Cherchiglia	Instit: UFMG	Indicação: <u>APROVADO</u>
Prof. Dr. Elias Antonio Jorge	Instit: Minist. Da Saúde	Indicação: <u>APROVADO</u>
Profa. Dra Angelita Cristine de Melo	Instit: UFMT	Indicação: <u>APROVADO</u>
Profa. Dra. Cibele Comini Cesar	Instit: UFMG	Indicação: <u>APROVADO</u>
Profa. Dra. Andréia Queiroz Ribeiro	Instit: UFV	Indicação: <u>APROVADO</u>

Pelas indicações o candidato foi considerado APROVADO.

O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 04 de março de 2010.

Prof. Franciso de Assis Acúrcio/Orientador Franciso de Assis Acúrcio

Profa. Cibele Comini César/Coorientadora Cibele Comini Cesar

Profa. Mariângela Leal Cherchiglia Mariângela Leal Cherchiglia

Profa. Angelita Cristine de Melo Angelita Cristine de Melo

Profa. Andréia Queiroz Ribeiro Andréia Queiroz Ribeiro

Prof. Elias Antonio Jorge Elias Antonio Jorge

Profa. Mariângela Leal Cherchiglia/ Coordenadora Mariângela Leal Cherchiglia

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo de

Prof. Mariângela Leal Cherchiglia  
Coord. do Curso de Pós-Graduação  
Faculdade de Medicina/UFMG

## **AGRADECIMENTOS E DEDICATÓRIA**

*Agradeço a Deus pela sorte de encontrar desafios possíveis de serem superados e nesta jornada, que agora parece efêmera, o que fica de fato são as tantas pessoas amigas que sempre estavam próximas nos momentos mais necessários.*

*Meus sinceros agradecimentos aos meus orientadores Francisco Acúrcio e Cibele Comini, que como verdadeiros mestres agregaram à minha educação muito mais do que se pode imaginar.*

*Dedico esta tese ao SUS, maior instrumento do país para a promoção da justiça social.*

*Agradeço a minha amada esposa, a quem dedico meu trabalho e compartilho minha vida.*



## RESUMO DA TESE

**Introdução:** No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) é universal e responsável pela quase totalidade dos transplantes renais (TR), realizados com doadores vivos e cadáveres. Para a manutenção da imunossupressão, essencial ao TR, os protocolos clínicos do SUS recomendam uso da ciclosporina (CsA), associada com azatioprina e corticosteróides. Alternativamente, pode ser usado tacrolimus (Tac).

**Objetivos.** O propósito desta tese foi o de avaliar a relação de custo-efetividade de regimes terapêuticos, envolvendo ciclosporina ou tacrolimus, após o transplante renal durante um período de acompanhamento de 60 meses.

**Métodos:** Coorte histórica de 2000 a 2004, com 5686 pacientes que realizaram TR e fizeram uso de ciclosporina ou tacrolimus, identificados por pareamento probabilístico nas bases de dados do Sistema Nacional de Informações em Saúde. No artigo-1 utilizando-se a perspectiva do SUS, realizou-se análise econômica sobre recursos ambulatoriais, hospitalares e medicamentos utilizados por paciente e por grupo terapêutico em uso de CsA. ou Tac. No artigo-2 é apresentada análise uni e multivariada, por meio de modelo de Cox, examinando fatores associados à progressão para falha de tratamento. A efetividade foi estabelecida pela sobrevida dos pacientes avaliada pelo método de Kaplan-Meier. No artigo-3 foi realizada avaliação econômica de custo-efetividade na perspectiva do SUS, conduzida a partir da coorte histórica, de 2000 a 2004, com 2022 pacientes submetidos a transplantes renais e que usaram ciclosporina ou tacrolimus pareados em 1:1.

**Resultados:** Após 60 meses, observou-se gasto superior para TR em hospitais do nordeste, doador cadáver, naqueles em diálises > 24 meses antes do TR e no grupo do Tac. Constatou-se maior gasto total com recursos hospitalares, ambulatoriais e medicamentos para o TR em pacientes com esquemas com Tac, quando comparados com o grupo da CsA. A maioria dos pacientes era do sexo masculino, com idade  $\geq 38$  anos e cujos diagnósticos primários de insuficiência renal crônica (IRC) mais frequentes eram: glomerulonefrites/nefrites, hipertensão/doenças cardiovasculares e causas indeterminadas. O modelo final indicou que estavam associados a um maior risco de falha de tratamento: idade do paciente no transplante (ano adicional, HR = 1,01; 95%CI 1,00 a 1,02), esquema terapêutico (Tacrolimus HR = 1,38; 95%CI 1,14 a 1,67), tipo de doador (Cadáver HR = 1,60; 95%CI 1,35 a 1,89), diagnóstico primário de IRC (glomerulonefrites/nefrites HR = 1,30; 95% CI 1,10 a 1,54; Diabetes HR = 1,56; 95%CI 1,11 a 2,19). Avaliação custo-efetividade apontou para a dominância de regimes baseados em ciclosporina sobre tacrolimus, uma vez que os custos totais de pacientes de CsA para o 1º ano e nos 5 anos são menores, com maior quantidade de anos de vida ganhos.

**Conclusões:** Constatou-se maior gasto total com recursos hospitalares, ambulatoriais e medicamentos para o TR em pacientes com esquemas com Tac, quando comparados com o grupo da CsA. Observou-se também um risco 1,38 vezes maior de falha de tratamento entre os usuários de tacrolimus quando comparados aos da ciclosporina. Após pareamento de pacientes de CsA e Tac em 1:1 não se evidenciou melhor sobrevida para pacientes em uso de Tac. A avaliação econômica demonstrou que regimes baseados em CsA foram mais custo-efetivos (dominantes) que com Tac. Os resultados apresentados apontam para a importância do uso de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas para os medicamentos utilizados no transplante renal. Apesar das limitações, a coorte histórica provou-se útil para o estudo dos efeitos da exposição e os custos decorrentes financiados pelo SUS.

**Palavras-chaves:** Tacrolimus, Ciclosporina, Transplante Renal, Sobrevida, Farmacoeconomia

**ABSTRACT**

---



## THESIS ABSTRACT

**Background:** In Brazil, the National Health System (SUS) is responsible for almost all renal transplants. SUS protocols recommend using cyclosporine, in association with azathioprine and corticosteroids, to maintain the immunosuppression essential for successful renal transplant (RT). Alternatively, cyclosporine (CsA) can be replaced by tacrolimus (Tac).

**Objective:** The aim of this thesis study was to evaluate the cost-effectiveness of therapeutic schema involving cyclosporine or tacrolimus after renal transplant during a 60 month follow-up period.

**Methods:** This study consisted of an historical cohort study, from 2000 to 2004, of 5686 patients who underwent renal transplant and made use cyclosporine or tacrolimus, identified by probabilistic record linkage in databases of the Brazilian National Health System (SUS). Article-1 used the SUS perspective to make an economic analysis about ambulatory, hospital and medications resources used per patient and therapeutic groups of CsA. or Tac. Article-2 shows univariate and multivariate analysis using Cox model examining factors associated with progression to treatment failure. The effectiveness was established by the survival of patients evaluated by the Kaplan-Meier method. Article-3 has performed a cost-effectiveness evaluation in SUS perspective, carried out from the historical cohort from 2000 to 2004, with 2022 patients undergoing kidney transplantation paired in 1:1 with cyclosporine or tacrolimus.

**Results:** After 60 months follow-up a superior expenditure has been observed among patients of northeast region hospitals cadaveric donor, in dialyses for >24 months before RT and to the group of Tac. A higher expenditures with hospital, ambulatory and medicines resources were observed among patients in therapeutic schemes with Tac when compared to those with CsA for RT maintenance. Most of the patients were male, aged  $\geq 38$  years, for whom the most frequent primary diagnosis of chronic renal failure (CRF) were glomerulonephritis/nephritis. Higher risk of treatment failure was associated with: therapeutic regimen (tacrolimus, HR = 1.38, 95%CI = 1.14 to 1.67), patient age at transplantation (additional year, HR = 1.01, 95%CI = 1.00 to 1.02), donor type (deceased, HR = 1.60, 95%CI = 1.35 to 1.89), median time of dialysis prior transplantation (>24 months, HR = 1.57, 95%CI = 1.34 to 1.83) and primary CRF diagnosis (diabetes, HR = 1.54, 95%CI = 1.09 to 2.17). Cost-effectiveness points to the dominance of cyclosporine-based regimens compared to tacrolimus, since the total costs per patients with CsA for 1<sup>st</sup> year and for the 5 years followed are smaller, with a higher number of life years gained to this group.

**Conclusions:** There was a higher total expenditure on hospital resources, medical services and medicines for the RT in patients with regimens with Tac when compared with the CsA group. There was also a 1.38 times higher risk of treatment failure among users of tacrolimus compared to cyclosporine. After matching patients of CsA and Tac in 1:1 there was no evidence for improved survival of patients on Tac. The economic evaluation showed that CsA-based regimens were more cost-effective (dominant) than with Tac. The results presented shows the importance of the use of clinical protocols and therapeutic guidelines drugs used in renal transplantation. Despite limitations, the historical cohort proved useful for studying the effects of exposure and the costs financed by the SUS.

**Key words:** Tacrolimus, Cyclosporine, Kidney transplant, Survival, Pharmacoeconomics

## SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO.....	11
CONSIDERAÇÕES INICIAIS .....	16
OBJETIVOS.....	27
ARTIGO ORIGINAL 1.....	29
Ciclosporina versus Tacrolimus no transplante renal no Brasil: perfil dos gastos do SUS de 2000 a 2004 .....	29
ARTIGO ORIGINAL 2.....	49
Ciclosporina versus Tacrolimus em esquemas de manutenção imunossupressora no transplante renal no Brasil, análise de sobrevida entre 2000/2004.....	49
ARTIGO ORIGINAL 3.....	71
Ciclosporina versus Tacrolimus em esquemas de manutenção imunossupressora no transplante renal no Brasil, análise pareada de custo-efetividade 2000/2004.....	71
CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	96
APENDICE A: Artigo 1 na versão aceita para publicação no periódico Cadernos de Saúde Pública .....	101
APENDICE B: Artigo 2 na versão em inglês aceita para publicação no periódico The Annals of Pharmacology.....	114
APÊNDICE C: Projeto de pesquisa apresentado ao programa de pós-graduação em saúde pública .....	124
ANEXO A: Fluxograma de tratamento de imunossupressores para o transplante renal – indução e manutenção .....	133
ANEXO B: Descrição dos principais dados existentes no sistema APAC/SIA/SUS .....	136
ANEXO C: Aprovação do projeto no Comitê de Ética em Pesquisa.....	140
ANEXO D: Aprovação do aluno no exame de qualificação.....	142



## APRESENTAÇÃO

O processo de implantação do Sistema Único de Saúde (SUS) leva à necessidade de se debater o papel da informação na área da saúde como norteadora da produção de indicadores gerenciais e epidemiológicos capazes de subsidiar o processo de tomada de decisões. O SUS conta com um conjunto de sistemas de informações disponibilizados por seu Departamento de Informática (DATASUS), que potencialmente possibilitam a avaliação de políticas, planos e programas de saúde. Dentre os sistemas existentes, pode-se destacar o Sistema de Informações Hospitalares (SIH/SUS) que controla os pagamentos de internações realizadas via SUS, o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM/SUS) que visa habilitar uma perspectiva epidemiológica das causas de óbitos ocorridos no país e o Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA/SUS) que permite compreender gastos por paciente em âmbito ambulatorial e também com medicamentos especializados.

Nos vinte anos que permeiam o processo de estruturação do SUS muito já foi realizado, mas restam ainda adversidades que precisam ser enfrentadas para viabilização do acesso da população aos serviços e também aos medicamentos essenciais. Avanços relevantes têm sido obtidos, a exemplo de programas que garantem o acesso aos anti-retrovirais, ao Programa de Imunizações, às terapias renais e aos medicamentos especializados (excepcionais e de alto custo). Neste último componente, vale enfatizar fármacos fundamentais às terapias de substituição renal (TRS) e aos transplantes, dentre outros igualmente importantes. Para compreender o crescimento das despesas, em 2003, o Ministério da Saúde investiu R\$630 Milhões neste programa. Já em 2008 o valor financiado cresceu para R\$1,7 Bilhões, o que representou um aporte 170% nos recursos em relação ao período citado. Estes valores são indubitavelmente superiores à taxa de crescimento do financiamento do SUS no mesmo período, bem como o crescimento do produto interno bruto (PIB) ou da inflação.

O cenário de elevado crescimento da despesa com medicamentos, combinado com um financiamento insuficiente para o SUS é adverso, mas investigações farmacoeconômicas e epidemiológicas permitem desenvolver instrumentos e indicadores para a avaliação dos resultados obtidos com os vultosos recursos investidos e, com isso, buscar a máxima eficiência alocativa. Esta investigação, ao focar seu olhar sobre a relação dos custos, na perspectiva do SUS, com a efetividade<sup>1</sup> das alternativas terapêuticas, por paciente, permite

---

<sup>1</sup> *As análises de custo - efetividade comparam diferentes estratégias de tratamento para um dado problema de saúde. Busca-se identificar a terapêutica mais eficiente do ponto de vista clínico e em função da alocação de recursos. As análises farmacoeconômicas comparam tratamentos com diferentes tipos de medicamentos e são utilizadas para efeito de inclusão ou manutenção dos mesmos nas listas dos produtos cobertos pelos sistemas públicos de saúde de alguns países.*

compreender desafios da incorporação de medicamentos especializados e da relevância da adoção de protocolos clínicos, sem perder de vista o objetivo primordial que é a garantia de acesso aos medicamentos e o uso racional dos recursos disponíveis.

Os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) aprovados pelo MS (2002) contemplam várias terapêuticas disponibilizadas pelo SUS, mas este estudo voltou seu olhar para os protocolos que recomendam a manutenção do estado de imunossupressão no transplante renal com a utilização de esquemas farmacológicos, onde o principal medicamento utilizado é a ciclosporina (ANEXO-A). Alternativamente, os protocolos habilitam a combinação ou substituição deste medicamento por uma alternativa: o tacrolimus. Entretanto, ainda não se conhece no país a relação de custo-efetividade entre estas alternativas, largamente utilizadas no transplante renal. Os resultados obtidos poderão subsidiar o processo de tomada de decisões sobre o fármaco que represente melhor alternativa. Além disto, o sucesso no desenvolvimento deste método de investigação permite avaliar outros medicamentos incorporados sobre os quais ainda pesam dúvidas quanto à relação de custo-efetividade.

Assim, este estudo tem como proposta metodológica a construção de uma coorte histórica de utilização de medicamentos a partir da base de dados pareada probabilisticamente por paciente, construída com registros dos sistemas SIA, SIH e SIM, de forma a permitir o seguimento farmacoterapêutico daqueles que realizaram transplante renal e que fizeram uso de medicamentos imunossupressores fornecidos pelo Programa Nacional de Medicamentos Especializados (Excepcionais e de Alto Custo) no SUS, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004.

O pareamento de registros consistiu em etapa preliminar do estudo e teve por objetivo encontrar o mesmo indivíduo em bancos de dados diferentes. Esta estratégia vem sendo amplamente utilizada, tanto de forma determinística quanto probabilística, ou mesmo pela combinação de ambos os métodos. O pareamento determinístico relaciona pares de registros com base na concordância ou discordância exata e o probabilístico utiliza probabilidades para determinar se um par de registros pertence ao mesmo indivíduo. Estudos<sup>2,3,4</sup> demonstraram a

---

<sup>2</sup> COELI, C.M. & CAMARGO JR, K.R. Avaliação de diferentes estratégias de blocagem no relacionamento probabilístico de registros. *Rev Bras. Epidemiol.*, v. 5, n. 2, p.185-195, 2002.

<sup>3</sup> CHERCHIGLIA, M.L., GUERRA JÚNIOR, A.A. ANDRADE, E.I.G, MACHADO, C.J.ACÚRCIO, F.A. MEIRA JÚNIOR, W. PAULA, B.D. QUEIROZ, O.V. A construção da base de dados nacional em Terapia Renal Substitutiva (TRS)

viabilidade de realização de pareamento probabilístico entre sistemas do SUS, havendo relato de sucessos na aplicação da técnica entre o SIA/SUS, SIH/SUS e SIM/SUS.

Uma vez construída a base de dados pareada por paciente foi possível realizar avaliações farmacoepidemiológica e farmacoeconômica que consideraram, dentre outros, os seguintes aspectos:

- a) análise dos custos totais e por paciente com terapêutica farmacológica imunossupressora disponibilizada pelo MS para o transplante renal;
- b) seguimento da terapêutica fornecida aos pacientes ao longo do período estudado, de forma a esclarecer os diferentes esquemas adotados, os custos para o SUS e resultados clínicos obtidos em termos de sobrevida;
- c) desenvolvimento de estudo do tipo custo-efetividade entre a terapia imunossupressora com ciclosporina e a terapia com tacrolimus, tendo como medidas de efetividade o tempo de sobrevida do enxerto e/ou dos pacientes;
- d) adoção da perspectiva do financiador público para a análise de custos que se limitou, inicialmente, a análise dos gastos sanitários diretos da atenção à saúde do paciente transplantado, especialmente os gastos com o financiamento via APAC do acompanhamento de pacientes transplantados e da terapêutica medicamentosa encontrados no SUS. Também foram computados os valores pagos pelo SUS com internações hospitalares (SIH) e outras intercorrências, quando disponíveis;
- e) análise estatística dos dados que incluiu, além da análise descritiva das características e indicadores selecionados, análise univariada e multivariada para estimar a relação de uma ou mais variáveis explicativas com a sobrevida do enxerto e os custos diretos de atenção. Para isto foram utilizados modelos de regressão linear múltipla e modelos de riscos proporcionais de Cox.

O desenvolvimento deste projeto de doutorado ocorreu por meio da elaboração de uma série de artigos, que em conjunto, integram a tese ao final dos trabalhos. Os objetivos gerais de cada tópico da tese são apresentados abaixo.

---

centrada no indivíduo: aplicação do método de linkage determinístico-probabilístico. *R. bras. Est. Pop.*, São Paulo, v. 24, n. 1, 163-p.167, 2007.

<sup>4</sup> QUEIROZ OV, GUERRA JUNIOR AA, MACHADO CJ, ANDRADE ELG, MEIRA JUNIOR W, ACÚRCIO FA, SANTOS FILHO W, CHERCHIGLIA ML. A construção da Base Nacional de Dados em Terapia Renal Substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: relacionamento dos registros de óbitos pelo subsistema de Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (Apac/SIA/SUS) e pelo Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) – Brasil, 2000-2004. *Epidemiol.Serv.Saúde*, v.18, n.2, p.107-120, 2009.

**Este volume contém:**

1. Considerações iniciais: onde se apresenta uma justificativa da tese e seu conjunto, perpassando pela fundamentação teórica da mesma, a partir de breve revisão da literatura.
2. O primeiro artigo realiza uma análise dos gastos (*proxy* para custos) entre pacientes transplantados no SUS, inseridos na Base Nacional de TRS e que utilizaram ciclosporina ou tacrolimus em esquemas de manutenção imunossupressora. São levantadas despesas com procedimentos hospitalares a partir do transplante renal e procedimentos ambulatoriais relacionados à inserção desses pacientes no Componente de Medicamentos de Dispensação Especializada (Excepcional);
3. No segundo artigo é realizada análise univariada e multivariada para estimar a relação de uma ou mais variáveis explicativas com a sobrevida do enxerto entre os pacientes transplantados que usaram ciclosporina ou tacrolimus em regimes de manutenção imunossupressora no SUS;
4. No terceiro artigo os pacientes de ciclosporina e de tacrolimus são previamente pareados em 1:1, de acordo com variáveis selecionadas. A partir disto é conduzida análise univariada e multivariada para estimar a relação das variáveis explicativas com a sobrevida do enxerto e custos no 1º ano e ao longo dos 5 anos de acompanhamento. Os resultados tabulados permitiram estabelecer a relação custo-efetividade incremental entre as alternativas analisadas, na perspectiva do SUS;
5. Nas considerações finais são apresentadas as conclusões da tese no seu conjunto, relacionando os principais resultados dos artigos. Também são abordadas as principais limitações, bem como perspectivas para o processo de incorporação e gestão de tecnologias em saúde.

Este estudo integra o Projeto de Avaliação Econômica e Epidemiológica das Terapias Renais Substitutivas realizado pelo GPES (Grupo de Pesquisa em Economia da Saúde/UFMG), da Avaliação Farmacoeconômica e Epidemiológica do Programa de Medicamentos Excepcionais do SUS no Brasil, conduzido pelo Grupo de Pesquisa em Farmacoepidemiologia, na Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e que foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (relatórios 397/2004 e 0101/06).

## **1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS**

---



## CONSIDERAÇÕES INICIAIS

### A insuficiência renal

A insuficiência renal crônica (IRC) é uma doença de elevada morbidade e mortalidade. Em sua fase mais avançada, é chamada doença renal crônica terminal – DRCT, ou estágio final de doença renal, quando há perda progressiva e irreversível da função renal.<sup>5</sup> A incidência e a prevalência de indivíduos com doenças renais são muito elevadas e têm aumentado progressivamente, a cada ano, no Brasil e em todo o mundo. Estima-se que existam mais de dois milhões de brasileiros portadores de algum grau de disfunção renal.<sup>6</sup> A insuficiência renal pode ser aguda, quando os rins param de funcionar de maneira rápida, mas por um período determinado, ou crônica, na presença de lesão ou de nível reduzido da função dos rins durante três meses ou mais, independentemente do diagnóstico.

Os principais fatores de risco para os indivíduos desenvolverem a doença renal crônica (DRC) são as morbidades diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial (HA), serem portadores de rins policísticos, malformações congênitas, possuírem antecedentes de doença cardiovascular ou de história familiar de DRC e envelhecimento. A hipertensão arterial e diabetes são responsáveis por cerca de metade dos pacientes com DRC e que estão em tratamento dialítico no país. O crescimento da população idosa, dos hipertensos e diabéticos sem diagnóstico ou inadequadamente tratados, indica perspectiva de expressivo aumento do número de pacientes sujeitos às doenças renais.<sup>5</sup>

A disfunção renal pode ser insidiosa nos estágios iniciais até que haja uma perda de aproximadamente 50% de sua função. Estima-se que 70% dos indivíduos acometidos desconheçam o diagnóstico. Os parâmetros utilizados para o diagnóstico da DRC são baseados na identificação dos grupos de risco, presença de alterações nos exames laboratoriais como, por exemplo, microalbuminúria, proteinúria, maior que 150 mg/dia, hematúria e na redução do ritmo de filtração glomerular, menor que 60 ml/min, avaliado pelo teste laboratorial clearance da creatinina sérica. No estágio mais avançado, os rins não conseguem manter o equilíbrio hidroeletrólítico do organismo, sendo necessária uma das terapias renais substitutivas: hemodiálise, diálise peritoneal ou transplante renal para a sobrevivência do indivíduo.<sup>5,6</sup> O diagnóstico precoce da doença renal e seu tratamento adequado podem reduzir

---

<sup>5</sup> SBN. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Perfil da Doença Renal Crônica. O Desafio Brasileiro. São Paulo: SBN, 2007. <http://www.sbn.org.br/noticias/DossieFinal.pdf> (accessado em outubro/2009).

<sup>6</sup> SESSO R. Epidemiologia da doença renal crônica no Brasil e sua prevenção. *Centro de Vigilância Epidemiológica de São Paulo*. [http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/cronicas/irc\\_prof.htm](http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/cronicas/irc_prof.htm) (accessado em Out/2009).

ou mesmo impedir o curso natural da doença trazendo benefícios para a saúde dos pacientes e evitando gastos associados à DRC para o SUS.

### **Prevalência e Incidência**

No Brasil, os dados disponíveis sobre a prevalência e incidência da doença renal resultam, muitas vezes, de mensurações realizadas com base nos dados de mortalidade (SIM) e nos sistemas administrativos dos SUS, como o subsistema APAC/SIA e SIH.<sup>5,7,8</sup> As taxas brasileiras acompanham a tendência de crescimento da DRC, tal como nos países desenvolvidos e em outros países da América Latina. Entretanto, no ano de 2007 observou-se metade da incidência de DRC ao se comparar com os EUA (141 vs 361 pessoas por milhão de habitantes) e cerca de um terço da prevalência (391 vs 1.698,4 ppm). A taxa de prevalência é também menor quando comparada com Itália, França e Alemanha.<sup>9,10,11</sup> Dentre outros fatores explicativos, supõe-se haver um subdiagnóstico da doença e/ou menor sobrevida dos pacientes diabéticos e hipertensos, bem como menor proporção de idosos na população que podem falecer antes do desenvolvimento da DRC.

A incidência e prevalência de IRC elevadas implicam na manutenção de grande número de pacientes em terapia renal substitutiva (TRS), o que por sua vez implica em elevados custos para o sistema saúde. As TRS fornecidas pelo SUS consistem em tratamentos com diálise peritoneal, hemodiálise ou transplante, sendo que as TRS são recomendadas quando o funcionamento dos rins é inferior a 10-12%.<sup>9</sup> Segundo censo de 2008 da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), estima-se haver cerca de 90 mil pacientes em diálise, com um aumento médio anual de 8,1%. O SUS é responsável pelo financiamento das TRS de aproximadamente 96% desses pacientes, subindo para 99% quando a terapia é o transplante renal. A taxa de mortalidade entre pacientes em diálise no Brasil chega a 15,0 %, sendo essa taxa superior a do Japão (9,7%) e inferior a da Argentina (21,3%), Venezuela (21,3%), Estados Unidos (22,3%).<sup>9</sup>

---

<sup>7</sup> CHERCHIGLIA M L, GUERRA JR AA, ANDRADE EI ET AL. A construção da base de dados nacional em Terapia Renal Substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: aplicação do método de linkage determinístico probabilístico. *Rev Bras Est Pop.*, v. 24, p.163, 2007

<sup>8</sup> SANCHO LG; DAIN S. Análise de custo-efetividade em relação às terapias renais substitutivas: como pensar estudos em relação a essas intervenções no Brasil? *Cad. Saúde Pública*, v.24, n.6, p.1279-1290, jun, 2008

<sup>9</sup> SBN. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Censo SBN 2008. São Paulo: SBN. 2008. <http://www.sbn.org.br/Censo/2008/censoSBN2008.pdf> (accessado em outubro/2009)

<sup>10</sup> ERA – EDTA. European Renal Association/European Dialysis and Transplant Association. *Registry annual report 2007* <http://www.era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/AnnRep2007.pdf> (accessado em Outubro de 2009)

<sup>11</sup> USRDS. United States Renal Data System. Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2009. [http://www.usrds.org/2009/pdf/V2\\_02\\_INC\\_PREV\\_09.PDF](http://www.usrds.org/2009/pdf/V2_02_INC_PREV_09.PDF). (accessado em Outubro/2009)

## **Transplante Renal**

Dentre as TRS, o transplante renal tem sido uma importante opção terapêutica para o paciente com insuficiência renal crônica, tanto do ponto de vista médico, quanto social ou econômico. Além disso, está associado a não dependência das longas sessões de diálise, promovendo melhor qualidade de vida e melhor expectativa de vida em comparação com pacientes em diálise e/ou hemodiálise. Em 2004, foi aprovada, no Brasil, a Política Nacional de atenção ao Portador de Doença Renal, na qual são direcionadas ações específicas em favor do transplante.<sup>12</sup>

A captação do enxerto para a realização do transplante ocorre por meio de um sistema regionalizado com uma única lista nacional de espera e possui centrais estaduais de distribuição de órgãos em todo o país. Esse sistema é gerenciado por uma central nacional de notificação, captação e distribuição de órgãos subordinada à coordenação do Sistema Nacional do Transplante (SNT). Apesar da relevância do SUS, no contexto internacional, em número de transplantes realizados, tais procedimentos ainda não são suficientes diante do número de pacientes com DRC que entram em TRS anualmente. De acordo com os dados da Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos, na lista de espera no mês de dezembro de 2006 existiam cerca de 30 mil pacientes e foram realizados, no mesmo ano, em torno de 2.900 transplantes. Já em 2008 a lista de espera chegou aos 38 mil pacientes e o número de transplantes realizados foi de 3.780, sendo 53,8% com doador cadáver.<sup>13</sup> Esse perfil se apresenta em conformidade com os dados internacionais.<sup>11</sup>

O sucesso, em curto e longo prazo, do transplante depende de vários fatores. A qualidade do enxerto está associada à idade do receptor e do doador, o tipo de doador, tempo de isquemia fria do órgão doado, tempo de isquemia quente e o tamanho do rim em relação à anatomia do receptor, além de doenças preexistentes. O maior risco de rejeição e a função retardada do enxerto demandarão a adoção de esquemas imunossupressores diferenciados. Outros aspectos que também devem ser considerados na escolha do esquema imunossupressor são as características da população e do indivíduo, como os riscos imunológicos e não-imunológicos e fatores socioeconômicos e culturais, a infraestrutura para dispensação e monitorização das drogas e disponibilidade destas no sistema de saúde.

Os riscos imunológicos incluem maior grau de sensibilidade aos antígenos HLA, sensibilização prévia, com porcentagem de resposta em painel de linfócitos > 50%,

---

<sup>12</sup> MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Política Nacional ao Portador de Doença Renal, Série B. Textos Básicos em Saúde. Brasília, 2004

retransplantes. Os determinantes não imunológicos da doença renal de base, infecções virais como hepatite C, B, citomegalovírus, índice de massa corporal elevado, doenças cardiovasculares, dislipidemia e diabetes interferem na escolha do regime imunossupressor. A função renal durante o primeiro ano pós transplante é uma das variáveis mais importantes para o monitoramento do paciente transplantado, pois prediz tanto a aceitação do enxerto como sua sobrevida.

A perda do transplante pode acontecer por várias razões, incluindo falhas de técnicas cirúrgicas, morte do receptor com enxerto funcionando, recorrência da doença de base no enxerto, rejeição crônica, também denominada como nefropatia crônica do enxerto e, rejeições agudas (RA). A RA é comumente caracterizada pela deterioração aguda na função do enxerto associada aos achados histopatológicos específicos. Pode envolver mecanismos celular, humoral, ou ambos. O mecanismo celular se caracteriza por infiltrado intersticial mononuclear; o humoral por vasculites. É mais freqüente durante as semanas iniciais pós-transplante, mas pode acontecer em qualquer período se a imunossupressão se tornar inadequada ou insuficiente. A RA pode ser diagnosticada clinicamente quando os episódios são determinados pela presença de sinais clínicos: febre, dor, edema, hipertensão, entumescimento do enxerto e/ou laboratoriais: dosagem de creatinina sérica, filtração glomerular e pode ser confirmada por biópsia pelos critérios de Banff.<sup>14</sup>

Quanto à resposta ao tratamento, as rejeições agudas podem ser córtico-resistentes, ou seja, são aquelas que não respondem adequadamente a um curso de doses elevadas de corticosteróides (pulso). Também podem ser refratárias, isto é, aquelas que não respondem adequadamente a uso de doses elevadas de corticosteróides, seguido de preparações antilinfocitárias, ou do uso isolado de preparações antilinfocitárias<sup>15</sup>. A prevenção bem sucedida da rejeição aguda no primeiro ano pós transplante, combinada com a adoção de esquemas apropriados de manutenção imunossupressora se traduz em melhora constante sobrevida no longo prazo do enxerto. A quantidade e a intensidade de episódios de rejeição

---

<sup>13</sup> ABTO. Registro Brasileiro de Transplantes. Ano XIV - no 2 - Janeiro/Dezembro 2008. Disponível em [http://www.abto.org.br/abtov02/portugues/profissionais/rbt/anoXIV\\_n2/index.aspx?idC tegoria=2](http://www.abto.org.br/abtov02/portugues/profissionais/rbt/anoXIV_n2/index.aspx?idC tegoria=2). Acesso em setembro de 2009

<sup>14</sup> SBN. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Diretrizes em Transplante Renal Final. 2006. [http://www.sbn.org.br/Diretrizes/diretrizes\\_final\\_2006\\_07\\_25\\_final.pdf](http://www.sbn.org.br/Diretrizes/diretrizes_final_2006_07_25_final.pdf) (acessado em Outubro de 2009)

<sup>15</sup> BRASIL. Portaria no 221 de 01 de abril de 2002 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, abr. 2002

aguda estão relacionadas ao desenvolvimento da rejeição crônica do enxerto, elevando o risco em seis vezes.<sup>16,17</sup>

A rejeição crônica ou nefropatia crônica do enxerto é caracterizada histologicamente por glomeruloesclerose, fibrose intersticial e doença vascular do enxerto. Essas mudanças representam um processo complexo que envolve lesão permanente, inflamação, reparação e que levam a uma diminuição irreversível da função do enxerto e falência de órgãos. A rejeição crônica é uma das principais causas da perda do enxerto após o primeiro ano pós transplante.<sup>16</sup> Assim como no processo de rejeição aguda, numerosos fatores imunológicos e não imunológicos estão associados com a patogênese da nefropatia crônica do enxerto. Os imunológicos incluem HLA incompatível, imunossupressão insuficiente, não adesão ao tratamento e a frequência, intensidade e tipo histológico de episódios agudos de rejeição. Os fatores não imunológicos e relacionados ao doador são tempo prolongado em UTI com morte encefálica (doador cadáver), doação depois da parada cardíaca (non-hearting beating-donors), idade e sexo. Incluem-se ainda a qualidade dos tecidos devido aos métodos de preservação do órgão, raça do receptor, as infecções virais pós transplante (citomegalovírus e polioma vírus-BK) e a nefrotoxicidade dos imunossupressores utilizados no pós transplante.<sup>17,18</sup>

Adicionalmente, co-morbidades prévias do receptor como hipertensão, infecção e hiperlipidemia estão associadas com a aceleração da progressão da nefropatia crônica e conseqüente falência renal do enxerto.<sup>17</sup> As manifestações clínicas deste tipo de rejeição ocorrem em um tempo variado podendo ser após meses ou anos da realização do transplante e incluem piora progressiva da função renal, aumento da proteinúria, hipertensão arterial, elevação da creatinina e alterações histológicas típicas. Essas manifestações são comuns às complicações de rejeição aguda e da nefrotoxicidade por ciclosporina e tacrolimus, o que dificulta o diagnóstico da rejeição crônica, normalmente confirmado por biópsia renal. Entretanto, essas rejeições podem ser prevenidas com a introdução de agentes imunossupressores específicos que atuam também minimizando complicações infecciosas, neoplásicas e co-morbidades.<sup>19</sup>

---

<sup>16</sup> JUREWICZ WA. Tacrolimus vs cyclosporin immunosuppression: long-term outcome in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.*, v. 18, suppl. 1, p.7-11, 2003

<sup>17</sup> WAID T. for the craf study group. Tacrolimus as secondary intervention vs. cyclosporine continuation in patients at risk for chronic renal allograft failure. *Clin Transplantation*, v.19, p.573-580, 2005

<sup>18</sup> PASCUAL M, THERUVATH T, KAWAI T ET AL. Strategieis to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J. Med.* v. 346, n.8, p.580-590, 2002

<sup>19</sup> GENTIL MA; CANTARELL AC; GONZÁLEZ RONCERO FM; MARCO FRANCO JE; LÓPEZ MMM. Impact of the new drugs in the cost of maintenance immunosuppression of renal transplantation. Is it justified? *Nephrol Dial Transplant.*, v.19 s.3:iii, p.77-82, jun. 2004

### **Imunossupressão no transplante**

O avanço tecnológico no que diz respeito à terapia de imunossupressão para a prevenção de rejeições agudas e/ou crônicas do enxerto foi um fator decisivo para que o transplante renal fosse considerado a melhor opção para o portador de IRC. O esquema imunossupressor pode ser instituído na terapia de manutenção para prevenir as rejeições e/ou na terapia de indução que utiliza esquemas terapêuticos incluindo anticorpos monoclonais e policlonais. O principal objetivo da terapia imunossupressora é aumentar substancialmente a sobrevida do enxerto evitando as rejeições agudas e crônicas do órgão transplantado. Desde 1960, os esteróides, agentes antiinflamatórios não específicos, têm sido utilizados em tratamento imunossupressor no transplante de rim. Suas ações incluem a inibição direta da síntese da interleucina (IL-1) e bloqueio indireto da liberação de IL-2. Em altas doses podem ser utilizadas no tratamento de rejeição aguda.<sup>15</sup> O uso combinado de esteróides (prednisolona) com a azatioprina (AZA) foi a base do esquema imunossupressor de manutenção utilizado entre as décadas de 1960 e 1980. A azatioprina (AZA) é um agente antiproliferativo, imunossupressor, análogo da purina, inibe a síntese do DNA. No entanto, a disponibilização da ciclosporina (CsA), em 1983, promoveu uma grande mudança no percurso, elevando substancialmente a sobrevida do enxerto renal a curto prazo e diminuição da incidência de rejeição aguda.

A Ciclosporina (CsA), extraída do fungo *Tolypocladium inflatum*, atua ligando a receptores citoplasmáticos, a ciclofilina, formando complexos que inativam a calcineurina e impedem a transcrição do gene de interleucina 2 (IL-2). A inibição da calcinerina é o objetivo mais importante dos vários protocolos. Entretanto, mesmo utilizada com rigoroso controle, a CsA pode causar nefrotoxicidade crônica, hipertensão, dislipidemia, hiperplasia gengival e tremores. Pode induzir, também, síndrome hemolítica-urêmica e diabetes mellitus pós-transplante. A CsA em solução oleosa, formulação desenvolvida inicialmente, apresenta grande variação na absorção e na velocidade de metabolismo, ocasionando uma média de 30% na biodisponibilidade, variando entre 5 e 80% inter e intra-individualmente e meia-vida entre 6 e 24 horas. Foi desenvolvida uma nova formulação galênica, a microemulsão, que permitiu maior biodisponibilidade e menor variabilidade de absorção entre os pacientes.<sup>20,21</sup>

O tacrolimus, produzido pelo fungo *Streptomyces tsukubaensis*, surgiu no início da década de 1990, como opção terapêutica à ciclosporina. Inibe, também, a atividade da calcineurina, ligando a outra imunofilina, a proteína de ligação FKBP-12, formando complexos que

---

<sup>20</sup> SALOMÃO, A. Atualização em transplante renal. *J. Bras. Nefrol.*, v.22, n.4, p.244-248, 2000

inativam a calcineurina e impedem a transcrição do gene de IL-2. *In vitro* apresenta-se como mais potente que a CsA devido a maior afinidade de seu complexo com FKBP-12 à calcineurina. De forma semelhante à CsA, o tacrolimus pode ocasionar nefrotoxicidade e a síndrome hemolítica-urêmica, mas supostamente menos hiperlipidemia, hipertensão e efeitos cosméticos indesejáveis.<sup>20,22</sup> Por outro lado, tem apresentado maior incidência de diabetes mellitus pós-transplante<sup>23</sup>. Há indicações de que Tac esteja relacionado à ocorrência de nefropatia do enxerto por poliomavirus, principalmente quando associado ao agente anti-proliferativo micofenolato mofetil (MMF).<sup>24</sup> Estudos iniciais apontavam para menores índices de rejeições com Tac, mas análises dos estudos mais recentes apresentam resultados conflitantes.<sup>25,26,27</sup> Ainda na segunda metade da década de 90, observou-se o incremento do arsenal terapêutico com a introdução de outras duas drogas, o micofenolato de mofetil (MMF) e o sirolimus, que contribuíram para elevar a sobrevida do enxerto em curto prazo.

Os efeitos colaterais das drogas imunossupressoras podem ser definidos como efeitos gerais da supressão do sistema imune, respectivos aos agentes usados e aqueles efeitos específicos de cada droga. As complicações relacionadas a imunossupressão incluem aumento do risco de infecções, incluindo virais como citomegalovirus (CMV), herpes simples, herpes zoster e Epstein-Barr, e oportunistas por protozoários, fungos e infecções bacterianas. A supressão do sistema imune também está relacionada ao aumento de desenvolvimento de cânceres, especialmente, os linfoproliferativos. Os efeitos colaterais específicos da droga incluem aumento da hipertensão, hirsutismo ou alopecia, tremores, ganho de peso, hiperlipidemia, supressão da medula óssea, nefrotoxicidade e diabetes mellitus.

Desenvolvimento de nova diabete (NODAT) após transplante aumenta o risco de eventos cardíacos, doença vascular periférica, falência do enxerto e morte. Os fatores de riscos estabelecidos para NODAT em transplantados renais são aumento da idade, obesidade,

---

<sup>21</sup> MEIER-KRIESCHE HU, KAPLAN B. Cyclosporine microemulsion and tacrolimus are associated with decreased chronic allograft failure and improve long-term graft survival as compared with sand-immune. *Am J Transplant*.v.2, n.1,p.100-104, jan, 2002

<sup>22</sup> MARTIN GD; MARTIN GJ; MENDILUCE A; GORDILLO R; BUSTAMENTE J; Tacrolimus-Basiliximab versus Cyclosporine-Basiliximab in renal transplantation 'de novo': acute rejection and complications. *Transplant Proc.* v.35 n. 5. p.1694-6. 2003

<sup>23</sup> RADERMACHER J, MEINERS M, BRAMLAGE C, KLIEM V, BEHREND M, SCHLITT HJ, ET AL. Pronounced renal vasoconstriction and systemic hypertension in renal transplant patients treated with cyclosporin A versus FK 506. *Transpl Int*.1998

<sup>24</sup> PRINCE O, SAVIC S, DICKENMANN M, STEIGER J, BUBENDORF L, MIHATSCH MJ. Risk factors for polyoma virus nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, v.24, p.1024-1033, 2009

<sup>25</sup> GONZALEZ-MOLINA M; MORALES JM; MARCEN R; *et al*; Renal function in patients with cadaveric kidney transplants treated with tacrolimus or cyclosporine. *Transplant Proc.*, v. 39, n. 7, p.2167-2169, setp, 2007

<sup>26</sup> OPELZ G & DÖHLER B. Influence of immunosuppressive regimens on graft survival and secondary outcomes after kidney transplantation. *Transplantation*, v.87, n.6, p.795-802, mar 27, 2009

história familiar, hepatite C e infecção por citomegalovirus, uso de esteróide e tipo de inibidor de calcineurina. NODAT é causado por insuficiente liberação de insulina em resposta a um aumento na resistência à insulina. Uma vez que os inibidores de calcineurina são comumente usados com esteróides, é difícil identificar se a diabetes ocorrida pós TR é devido aos esteróides, aos CNIS ou a ambos. Esteróides são conhecidos por aumentar a resistência insulínica periférica e Tac também parece inibir a produção de insulina <sup>28</sup>.

### **Justificativa**

As estratégias de imunossupressão variam de acordo com os centros de transplantes e a área geográfica. Basicamente, o tratamento consiste em duas fases de acordo com a relação entre enxerto renal/receptor e a imunossupressão, com intuito de reduzir ao máximo a possibilidade de rejeição. Portanto, o objetivo da imunossupressão na primeira fase é prevenir ou atenuar a rejeição aguda ao enxerto no período mais freqüente desta ocorrer, de 3 a 6 meses, mantendo boa função renal até a segunda fase, quando as drogas serão reduzidas ou até retiradas. Utiliza-se com freqüência a terapia de indução com anticorpos policlonais (ATG ou ALG) ou monoclonais (anti-CD3 e anti-IL-2R), mas isso pode ser feito com o uso dos imunossupressores convencionais. Após 3 a 6 meses, são utilizadas 2 ou 3 drogas com suas doses minimizadas. A maioria dos centros adota, na segunda fase, o esquema tríplice de manutenção: um inibidor de calcineurina (CsA ou Tac), corticosteróide e um agente antiproliferativo (azatioprina, micofenolato ou sirolimus).<sup>14</sup>

No Brasil, os esquemas imunossupressores para tratamento e prevenção da rejeição aguda e/ou crônica são preconizados pelo Ministério da Saúde (MS) por meio dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. De acordo com essas diretrizes a terapia de imunossupressão pós-transplante é baseada nos fatores:

- doador vivo e HLA idêntico,
- doador vivo e HLA não-idêntico,
- cadáver em receptor com baixa reatividade contra painel de linfócitos (PRA < 50%) e,
- cadáver em receptor com alta reatividade contra painel de linfócitos (PRA ≥ 50%) e retransplantes.

Para o tratamento de manutenção (segunda fase), recomenda-se, necessariamente, uma seqüência racional de seguimento em relação à estratégia utilizada na terapia inicial. A

---

<sup>27</sup> KAPLAN B, SCHOLD JS, MEIER-KRIESCHE. Long-term graft survival with neoral and tacrolimus: a paired kidney analysis. *J Am Soc Nephrol*, v.14,n.11, p.2980-2984, 2003

<sup>28</sup> VINCENTI F;FRIMAN S;SCHEUERMANN E; *et al.* Results of na International, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am J Transplant*, v.7, n.6, p.1506-1514, mar 12, 2007



presença de fatores como a ineficácia do esquema inicial, toxicidade das drogas inicialmente utilizadas ou, da necessidade de uma menor quantidade de imunossupressão mais tardiamente e o desenvolvimento de nefropatia crônica do enxerto, pode determinar alterações tanto da escolha das drogas quanto das doses utilizadas no esquema imunossupressor.<sup>15</sup>

No transplante de menor risco, com doador vivo e HLA idêntico, deve-se combinar três classes terapêuticas: um corticosteróide, um agente antiproliferativo – azatioprina - e um inibidor de calcineurina - *ciclosporina* ou *tacrolimus*. Pode-se usar o micofenolato em substituição aos inibidores de calcineurina ou para permitir baixas doses dos mesmos, quando causarem toxicidade intolerável. O micofenolato não deve ser associado a azatioprina. No transplante de rim com doador vivo e HLA não-idêntico, também se utiliza ciclosporina, prednisona e azatioprina e sendo o *tacrolimus* uma alternativa para a *ciclosporina*. Em caso de intolerância, pode-se usar o micofenolato ou o sirolimus, ou ainda, o everolimo em substituição aos inibidores de calcineurina.<sup>15</sup>

No transplante com doador cadavérico em receptor com baixa reatividade contra painel de linfócitos, podem ser empregados corticosteróides, azatioprina e ciclosporina na terapia de manutenção. *Tacrolimus* pode ser uma alternativa à *ciclosporina*. Assim como, micofenolato ou sirolimus/everolimo que podem substituir a azatioprina. Pode-se usar o sirolimus/everolimo em substituição aos inibidores de calcineurina. No caso de transplantes com doador cadavérico em receptor com alta reatividade contra painel de linfócitos e retransplantes, deve-se manter a imunossupressão com corticosteróides associados a azatioprina/micofenolato e ciclosporina/tacrolimus. O sirolimus ou o everolimo podem ser utilizados em substituição à azatioprina ou ao micofenolato.<sup>15</sup>

As TRS são procedimentos considerados de alta complexidade e os principais medicamentos utilizados fazem parte do componente especializado da assistência farmacêutica do SUS. No caso específico do transplante, além da cirurgia, o SUS disponibiliza medicamentos e acompanhamento necessários ao paciente no pós-transplante, o que consome uma quantidade expressiva de recursos públicos. A introdução de novas drogas imunossupressoras e sua disponibilização pública tem gerado importantes modificações terapêuticas e no perfil de morbi-mortalidade do transplante renal. Os excelentes resultados obtidos na prevenção da rejeição em curto prazo têm deslocado o foco da investigação clínica para a avaliação da eficácia e segurança em longo prazo, principalmente na avaliação dos regimes de manutenção imunossupressora e que utilizam Tac e CsA. Os inibidores da calcineurina, *ciclosporina* e *tacrolimus* continuam a ser a base da terapia imunossupressora, apesar dos seus efeitos nefrotóxicos. A associação do tacrolimus com micofenolato de mofetil e prednisona é o

tratamento imunossupressor mais usado em alguns países Europeus e nos EUA e está amplamente disseminada no país.<sup>20,29</sup> No entanto, os dados são escassos em relação à segurança e efetividade, em longo prazo, dos medicamentos disponibilizados pelo SUS.

A despeito do crescente impacto econômico causado pela distribuição pública desses medicamentos, os resultados do seu uso, no que diz respeito à sobrevida dos enxertos e dos pacientes, ainda são desconhecidos. Assim, o objetivo desta tese é trazer à luz informações sobre a sobrevida, tanto em curto como em longo prazo e a relação de custo-efetividade do uso de regimes para manutenção imunossupressora com tacrolimus versus ciclosporina na prevenção da rejeição ao enxerto no transplante renal no Brasil.

---

<sup>29</sup> MORALES JM; ANDRES A; DOMINGUEZ-GIL B, *et al* Ten years of treatment with tacrolimus is related to an excellent renal function, allowing monotherapy in a large proportion of cases: unicentric results of the tacrolimus versus cyclosporine A European Multicentric Study in kidney transplant patients *Transplant Proc.*v. 37.n.9. p.3738-3742, 2005



## OBJETIVOS

### OBJETIVO GERAL

- Realizar estudo farmacoeconômico e farmacoepidemiológico sobre a terapêutica de manutenção imunossupressora no transplante renal, com vistas a compreender quais esquemas terapêuticos produziram melhores resultados na perspectiva do SUS.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Desenvolver banco de dados, aplicando técnica de pareamento probabilístico de pacientes em bases de dados administrativas existentes no SUS, que permita compor indicadores farmacoepidemiológicos e farmacoeconômicos sobre a utilização dos medicamentos de alto custo no SUS;
- Avaliar, do ponto de vista farmacoepidemiológico e farmacoeconômico, a utilização de ações e serviços no SUS e os resultados na saúde de indivíduos que realizaram transplante renal no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004.
- Realizar, na perspectiva do SUS, análise de custo-efetividade enfocando a terapêutica imunossupressora com o medicamento ciclosporina e a terapêutica com tacrolimus, na manutenção do paciente transplantado renal.



**ARTIGO ORIGINAL 1****Ciclosporina versus Tacrolimus no transplante renal no Brasil: perfil dos gastos do SUS de 2000 a 2004**

---

**Augusto Afonso Guerra Junior<sup>1,2</sup>****Cibele Comini César<sup>3</sup>****Mariângela Leal Cherchiglia<sup>1</sup>****Eli Iola Gurgel Andrade<sup>1</sup>****Odilon Vanni Queiroz<sup>1</sup>****Grazielle Dias Silva<sup>2</sup>****Francisco Assis Acurcio<sup>1,4</sup>**

**|Artigo aceito para publicação na revista *Cadernos de Saúde Pública*|**

---

*Instituições:*

1. Departamento de Medicina Preventiva e Social, Faculdade de Medicina, Universidade Federal Minas Gerais (UFMG). Av. Alfredo Balena, 190. Belo Horizonte, MG, Brasil. CEP: 30130100.
2. Secretaria de Estado da Saúde. Superintendência de Assistência Farmacêutica. Rua Sapucaí, 429. Belo Horizonte, MG, Brasil. CEP: 30150050.
3. Departamento de Estatística, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Av. Antônio Carlos, 6627. Belo Horizonte, MG, Brasil. CEP: 31270901.
4. Departamento de Farmácia Social, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Av. Antônio Carlos, 6627. Belo Horizonte, MG, Brasil. CEP: 31270901.

## RESUMO

No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) é responsável maioria dos transplantes renais (TR). Para a manutenção do TR, os protocolos recomendam uso da ciclosporina (CS) ou tacrolimus (TA), associada com corticosteróides e azatioprina ou micofenolato. Na perspectiva do SUS, realizou-se análise econômica sobre recursos ambulatoriais, hospitalares e medicamentos utilizados por paciente e grupo terapêutico. Foi construída coorte de 2000 a 2004, com 5174 pacientes em TR e em uso de CS ou TA, identificados por relacionamento probabilístico em registros do SUS. A coorte continha 4015 pacientes em uso de CS e 1159 com TA. A maioria era do sexo masculino, idade  $\leq 38$  anos, diagnósticos primários mais freqüentes: nefrites, doenças cardiovasculares e causas indeterminadas. Após 48 meses, observou-se gasto superior para TR em hospitais do nordeste, doador cadáver, naqueles em diálises  $> 24$  meses antes do TR e no grupo do TA. Constatou-se maior gasto total com recursos hospitalares, ambulatoriais e medicamentos para o TR em pacientes com esquemas com TA, quando comparados com o grupo da CS

**Palavras-chaves:** Tacrolimus, Ciclosporina, Transplante Renal, Economia da Saúde, Avaliação Econômica.

## ABSTRACT

In Brazil, the National Health System (SUS) is responsible for majority of renal transplants (TR). SUS protocols recommend using cyclosporine (CS) or tacrolimus (TA), in association with azathioprine and corticosteroids to maintain TR. An economic assessment of hospital, ambulatory and high cost medicine resources used in TR by of 5174 patients followed in a cohort, from 2000 to 2004, who had undergone TR and used CS or TA, identified by probabilistic record linkage in data bases of Brazil's National Health Information System. The cohort had 4015 using CS and 1159 with TA. Patient majority were male, aged  $\leq 38$  years, whose most frequent primary diagnoses were: nephritis, cardiovascular diseases and undetermined causes. After 48 months a superior expenditure has been observed among patients of northeast region hospitals cadaveric donor, in dialyses for  $>24$  months before TR and to the group of TA. A higher expenditures with hospital, ambulatory and medicines resources were observed among patients in therapeutic schemes with TA when compared to those with CS for TR maintenance

**Key words:** Tacrolimus, Cyclosporine, Renal Transplant, Health Economics, Economic Evaluation.



## INTRODUÇÃO

O processo de transição demográfica no Brasil caracteriza-se por um rápido envelhecimento da população, o qual contribui para o crescimento das doenças crônico-degenerativas. Dentre essas se destaca a insuficiência renal crônica (IRC), por seu alto impacto econômico para o sistema de saúde e perda da qualidade de vida. A IRC é responsável por um crescente número de pacientes submetidos às terapias de substituição renal (TRS), sejam diálises ou transplantes renais<sup>2,3</sup>. Em 2007 o Sistema Único de Saúde (SUS) pagou cerca de R\$ 2 bilhões em diálises e procedimentos relacionados, transplantes e medicamentos<sup>1</sup>.

O Brasil possui um dos maiores programas públicos de transplantes de órgãos e tecidos do mundo, sendo que os transplantes renais (TR) começaram a ser realizados no país à partir da década de 1960. Em consonância com as necessidades de saúde foi aprovada, em 2004, a Política Nacional de Atenção ao Portador de Doença Renal, onde se direcionam ações específicas em favor do transplante<sup>2</sup>. Entretanto, apesar dos esforços que vêm sendo envidados, a lista de espera contava, em dezembro de 2006, com cerca de 32 mil pacientes aguardando para realizar transplante renal<sup>3</sup>.

Neste cenário é crescente o debate sobre modelos de atenção adotados, com vistas ao financiamento necessário à organização dos serviços e ao provimento dos cuidados. A literatura tem demonstrado ser o transplante a alternativa mais custo-efetiva dentre as TRS, pois permite, na maioria dos casos, a reintegração do paciente às suas atividades cotidianas, aumentando a probabilidade de uma melhor expectativa e qualidade de vida em relação aos pacientes submetidos às diálises<sup>4</sup>.

Um fator que tem contribuído substancialmente para que o transplante renal seja considerado a melhor opção para o portador de IRC é o avanço tecnológico no que diz respeito à terapia de imunossupressão. O principal objetivo desta terapia é aumentar a sobrevida do enxerto evitando as rejeições agudas e crônicas do órgão transplantado<sup>4, 5, 6</sup>.

Ocorre que no Brasil, desde a promulgação da Constituição Federal de 1988, o direito à saúde é universal, incluída a assistência terapêutica e farmacêutica integral. Em 2002 foram estabelecidos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas para uso dos medicamentos excepcionais e de alto custo no SUS<sup>5</sup>, dentre os quais aqueles utilizados no transplante renal<sup>7</sup>. Os Protocolos Clínicos recomendam para a manutenção no transplante renal, a adoção do esquema de ciclosporina+azatioprina+corticosteróides. Alternativamente, permite-se a substituição da ciclosporina por tacrolimus, mas também se pode substituir a azatioprina por micofenolato mofetil ou sirolimus.

Sabe-se da pressão pela disponibilização de recursos em virtude das muitas necessidades competitivas não atendidas, principalmente no campo da assistência farmacêutica. Apesar do impacto econômico no orçamento do SUS, ainda não se conhecem os custos diretos advindos da adoção dos diferentes esquemas imunossupressores no país, bem como da incorporação de novas tecnologias ao longo do período em estudo. Ao mesmo tempo, o SUS possui um conjunto de registros informatizados que permite conhecer, desde o momento do transplante, as principais despesas com essas terapêuticas, o Sistema de Informações Hospitalares (SIH) e ambulatorial (APAC/SIA)<sup>1</sup>. Essas bases em conjunto com o sistema de informações de mortalidade (SIM) e outros dados relacionados de forma probabilística<sup>10</sup> conformaram uma Base de Dados Nacional em TRS<sup>1,8,9,11</sup>. O objetivo deste trabalho é realizar uma análise dos gastos entre pacientes transplantados no SUS, inseridos nessa Base e que utilizaram ciclosporina ou tacrolimus em esquemas de manutenção imunossupressora. Serão levantadas despesas, na perspectiva do SUS, com procedimentos hospitalares a partir do transplante renal e procedimentos ambulatoriais relacionados à inserção desses pacientes no Programa de Medicamentos de Dispensação Excepcional.

## **MÉTODOS**

### **Desenho do Estudo**

Coorte histórica composta por todos os pacientes que realizaram transplante renal doador vivo ou cadavérico no Brasil, em todos os centros transplantadores do SUS, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2003 e que fizeram uso dos medicamentos imunossupressores ciclosporina ou tacrolimus. Foram excluídos do estudo indivíduos que não apresentaram um período mínimo menor que três meses de uso dos esquemas imunossupressores adotados e de seis meses de sobrevida, a partir da data do transplante.

Os participantes foram identificados nas bases nacionais de dados hospitalares (SIH), ambulatoriais (APAC/SIA) e de mortalidade (SIM) do SUS, por meio de relacionamento probabilístico dos registros administrativos<sup>8,10,11</sup>.

Este estudo é parte integrante dos Projetos “Avaliação Econômica e Epidemiológica das TRS no Brasil” e “Avaliação Farmacoeconômica e Farmacoepidemiológica dos Medicamentos de Alto Custo no Brasil”, realizados pelos Grupos de Pesquisa em Economia da Saúde e em Farmacoepidemiologia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), que foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (pareceres nº 397/2004 e nº 0101/06).

### **Eventos**

O evento observado foi o tempo até a falha do tratamento imunossupressor, definida como o óbito do paciente ou a perda do enxerto. Considerou-se como perda de enxerto o retorno à terapia dialítica por mais de três meses sem o uso concomitante de imunossupressores. A data do evento foi atribuída pela data do último registro de dispensação de imunossupressores ou pela data do óbito. A censura foi configurada pela perda de seguimento ou fim do acompanhamento, adotando-se a data do último registro referente à imunossupressão. O período de acompanhamento para verificar a ocorrência do evento se estendeu até dezembro de 2004.

### **Análise dos gastos**

A análise dos gastos adotou a perspectiva do financiador público e limitou-se aos gastos diretos da atenção à saúde. Para essa análise foram constituídos dois grupos de participantes, segundo o esquema terapêutico adotado. O primeiro grupo foi composto por indivíduos que utilizaram a ciclosporina no esquema imunossupressor no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004, mesmo que combinado com outros medicamentos, exceto o tacrolimus. O segundo grupo, por indivíduos que utilizaram o tacrolimus naquele mesmo período, mesmo que combinado com outros medicamentos, exceto a ciclosporina. Foram excluídos da análise pacientes que iniciaram usando esquemas com ciclosporina e mudaram para esquemas com tacrolimus, ou vice e versa, durante o período de acompanhamento.

Para o cálculo dos gastos relativos a cada indivíduo foram considerados todos os procedimentos ambulatoriais e hospitalares registrados durante o período de acompanhamento, ou seja, desde sua entrada até a ocorrência do evento ou censura. A entrada na coorte foi definida pela data de realização do transplante registrada no SIH.

### **Aferição de gastos**

Para aferir os gastos individuais foram identificados todos os procedimentos e seus respectivos valores na base AIH/SIH e na base APAC/SIA para cada paciente, considerando o mês como unidade temporal. A partir destes dados gerou-se uma tabela com as informações de valores mensais despendidos (em Reais), por paciente, de acordo com as categorias: hospitalizações, diálises, acompanhamento clínico e exames, medicamentos de alto custo/excepcionais (outros medicamentos, outros agentes imunossupressores e medicamento em estudo). Os valores foram atualizados para dezembro de 2008 com base no Índice de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA-IBGE).

**Foram calculados os seguintes indicadores:**

- a) Gasto médio, mediano e total com acompanhamento clínico e exames diagnósticos, hospitalizações, diálises e medicamentos excepcionais no período de acompanhamento a partir do transplante;
- b) Gasto médio, mediano e total por paciente a cada ano de tratamento a partir do transplante, segundo esquema terapêutico.

**Gastos segundo o perfil do paciente**

Para caracterização dos gastos segundo o perfil do paciente foram selecionadas as seguintes variáveis: sexo, idade, diagnóstico primário da doença renal (glomerulonefrites/nefrite intersticial/pielonefrite, hipertensão/doenças cardiovasculares, diabetes, indeterminada/outras causas), esquema terapêutico (tacrolimus, ciclosporina), tipo de transplante (doador vivo, doador cadavérico), região do centro transplantador e tempo de diálise anterior ao transplante renal. Para esta análise foram considerados apenas os pacientes que completaram 48 meses de acompanhamento após o transplante.

**Análises Estatísticas**

Foi realizada análise descritiva para as características estudadas, incluindo distribuições de frequências, medidas de tendência central e de variabilidade. Diferenças entre valores médios dos gastos segundo o grupo de tratamento e segundo as características dos pacientes foram avaliadas pelo teste t de Student. O teste Anova foi usado quando a variável não era dicotômica. Adotou-se o nível de significância de 5%. As análises estatísticas foram realizadas com auxílio do programa “R” versão 2.5.0, da R Foundation for Statistical Computing<sup>12</sup>.

**RESULTADOS**

Foram identificados 8981 pacientes distintos, em 9298 transplantes renais com doador vivo ou cadavérico. Deste total 89% apresentam registro de uso de medicamentos no sistema APAC/SIA/SUS. Dentre os participantes, o uso exclusivo de esquemas imunossupressores incluindo a ciclosporina foi observado em 4015 pacientes (45%) e esquemas incluindo o tacrolimus em 1159 (13%), resultando numa coorte de 5174 indivíduos, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004.

### **Estatística descritiva**

Observou-se que a maioria dos pacientes era do sexo masculino (59%), residia na região Sudeste (61%) e tinha idade mediana de 38 anos no momento do transplante. Os principais diagnósticos primários de IRC observados foram as glomerulonefrites, nefrites intersticiais, pielonefrites (29%), hipertensão, doenças cardiovasculares (21%), diabetes (5%) e doenças císticas do rim (2%) além de outras causas e diagnósticos indeterminados. O grande número de pacientes com diagnóstico indeterminado pode ser devido ao quadro clínico avançado da doença renal encontrado no início das TRS, o que dificulta a identificação etiológica. O tipo de transplante mais realizado foi com doador vivo (62%), sendo que a maioria dos procedimentos ocorreu nas regiões sudeste e sul do país (61%; 20%), em centros transplantadores situados nos municípios de São Paulo, Porto Alegre, Belo Horizonte, Rio de Janeiro e Curitiba (31%; 7%; 7%; 5%; 4%).

### **Gastos e recursos médicos utilizados**

As tabelas 1 e 2 apresentam os valores pagos pelo SUS com procedimentos hospitalares, ambulatoriais e medicamentos de alto custo utilizados pelos pacientes durante o período de acompanhamento da coorte. Pode-se observar que as despesas hospitalares de maior impacto foram os procedimentos de transplante em si, seguidos do procedimento de intercorrência pós-transplante e do acompanhamento em âmbito hospitalar dos pacientes que, somados, acumulam 98% dos gastos hospitalares no período. Já para os recursos ambulatoriais e medicamentos de alto custo consumidos durante o tratamento, observou-se, como esperado, relevante impacto na despesa referente ao uso dos medicamentos imunossupressores, representando cerca de 80% dos gastos no sistema APAC/SIA/SUS. A utilização de procedimentos relacionados à hemodiálise ou às diálises peritoneais representou em conjunto uma despesa de 4% no grupo em estudo.

### **Evolução dos gastos e recursos médicos utilizados por grupo de tratamento**

As figuras 1 e 2 apresentam a evolução do gasto mediano anual para a manutenção do transplante renal. Pode-se observar que os pacientes que receberam esquema imunossupressor com tacrolimus apresentaram maior gasto mediano ao longo do acompanhamento quando comparados ao grupo da ciclosporina. O mesmo pode ser observado naqueles pacientes que realizaram transplante com doador cadáver.

Os gastos totais e gastos por paciente com o uso de esquemas terapêuticos com tacrolimus e para aqueles tratados com esquemas com a ciclosporina, além de outros medicamentos

imunossupressores estão apresentados em maior detalhe na tabela 3. Observou-se, na evolução do gasto mediano global por paciente despesa significativamente inferior no grupo da ciclosporina, ao longo do período de acompanhamento, quando comparado ao grupo do tacrolimus. Quando se analisam os gastos totais para o conjunto de pacientes em cada esquema terapêutico, verifica-se que no primeiro ano o uso de recursos hospitalares representou a maior parcela desses gastos em ambos os grupos, tendo em vista o alto custo dos procedimentos de transplante. Assim, os gastos hospitalares atingiram 75% do total gasto no grupo da Ciclosporina e 65% no do Tacrolimus. Nos anos posteriores se observa uma participação menor das despesas hospitalares no gasto total, situando-se entre 1% a 6%. Além disso, constatou-se a utilização de outros recursos terapêuticos relevantes, com destaque para o peso do acompanhamento clínico ambulatorial e dos exames diagnósticos que alcançaram 14% no grupo da ciclosporina e 9% no grupo do tacrolimus no quarto ano de tratamento. A utilização concomitante de outros medicamentos imunossupressores fornecidos pelo programa também apresenta forte impacto no gasto total ao longo do período observado.

#### **Gastos segundo o perfil dos pacientes**

A tabela 4 apresenta os gastos medianos hospitalares, ambulatoriais e com medicamentos de alto custo do SUS, para os 2176 pacientes que completaram 48 meses de acompanhamento após o transplante. Ao se estratificar esses gastos pelas variáveis sócio-demográficas e clínicas, observou-se despesa significativamente superior em pacientes cujo centro transplantador era localizado na região nordeste (R\$ 67.251,74), enquanto que os transplantados na região norte apresentaram menor gasto (R\$58.542,82). Também se verificou maior gasto mediano no período estudado para os pacientes que receberam enxerto de doador cadáver (R\$73.029,58) e naqueles que realizaram diálises por mais de 24 meses antes do transplante (R\$66.645,83). Com relação à terapêutica medicamentosa, pode-se constatar que os pacientes submetidos ao esquema imunossupressor que incluía tacrolimus apresentaram gasto total (R\$77.684,96) no período superior aos pacientes que foram tratados com esquemas envolvendo a ciclosporina (R\$61.278,32). As variáveis remanescentes constantes da tabela 4 não apresentaram significância estatística.

#### **DISCUSSÃO**

Em relação às características da coorte estudada, verificou-se que a maioria dos pacientes era do sexo masculino, residia na região sudeste do país e apresentava como diagnóstico primário mais freqüente de IRC as glomerulonefrites/nefrites intersticiais/pielonefrites, a

hipertensão/doenças cardiovasculares e as causas indeterminadas. Esta última condição é condizente com a realidade brasileira no que diz respeito ao alto grau de complexidade da IRC geralmente apresentada pelos pacientes no início das TRS, dificultando o diagnóstico da doença de base.

Os gastos medianos totais, nos 48 meses após o transplante, variaram significativamente segundo a região do hospital transplantador. Observou-se despesa superior em pacientes transplantados na região nordeste enquanto que os da região norte apresentaram menor gasto, fato que pode ser explicado, pelo menos em parte, pelas dificuldades de acesso aos serviços de saúde especializados nessa região.

Diversos fatores podem influenciar a sobrevida do enxerto em curto e longo prazo, como o grau de compatibilidade dos antígenos leucocitários humanos, as crises de rejeição aguda, necrose tubular aguda no pós-operatório, imunossupressão inadequada, tempo de isquemia do órgão doado e incompatibilidade no tamanho deste para as necessidades do receptor, raça, sexo, idade do doador e do receptor, hiperlipidemia, infecções, hipertensão arterial, tempo em diálise, dentre outros<sup>13,14,15,16</sup>. O presente estudo não dispunha de informações para a maioria desses fatores. Mas foi possível evidenciar maior gasto mediano no período estudado para os pacientes que receberam enxerto de doador cadáver e para aqueles que realizaram diálises por mais de 24 meses antes do transplante. Em ambas as situações observam-se maiores probabilidades de complicações futuras, seja devido ao tempo de isquemia fria em órgãos de origem cadavérica em um país de dimensões continentais como o Brasil, ou pela necessidade cotidiana de procedimentos dialíticos por longo tempo.

As taxas de sobrevida em pacientes transplantados após um ano do enxerto são ligeiramente maiores em pacientes que receberam o órgão de doador relacionado do que em pacientes que receberam o órgão de doador cadáver. Isso acontece porque vários fatores interferem no sucesso do procedimento, ou seja, é necessário que tanto o doador quanto o paciente preencham critérios específicos para doação e recepção do órgão a ser transplantado. Resultados menos favoráveis em pacientes que recebem o órgão de doador cadáver persistem no longo prazo<sup>7,15</sup>. No SUS são realizados transplantes renais com doadores vivos e cadáveres e quase 80% dos transplantes com doadores vivos são realizados com órgãos doados de parentes próximos<sup>7</sup>. Sabe-se que o transplante intervivos apresenta menos episódios de rejeição crônica e aguda que os realizados com doador cadáver, o que ajuda a explicar o menor gasto mediano nesse estrato de pacientes em 48 meses de acompanhamento.

Com relação à terapêutica medicamentosa, pode-se constatar que os pacientes submetidos ao esquema imunossupressor que incluía tacrolimus apresentaram maior gasto mediano total ao

longo do acompanhamento quando comparados ao grupo da ciclosporina. O tacrolimus é apresentado como inovação terapêutica superior a ciclosporina sendo por isso mais caro, o que reflete diretamente na despesa do SUS com os pacientes em uso desses medicamentos. Não obstante, observaram-se também maiores gastos hospitalares por paciente no grupo do tacrolimus que no grupo da ciclosporina. A utilização concomitante de outros medicamentos imunossupressores é recomendada e fornecida pelo Programa de Medicamentos Excepcionais. No grupo da ciclosporina observa-se um crescimento na despesa com esses produtos, enquanto que no grupo do tacrolimus sucede o contrário. Esse fato pode estar apoiado na confiança que o prescritor deposita na inovação terapêutica dispensando o uso concomitante dos outros agentes recomendados pelo protocolo clínico do MS, o que por sua vez pode ter reflexos na manutenção do transplante resultando em sessões adicionais de diálises e hospitalizações.

Mesmo com a maior disponibilidade de drogas imunossupressoras, o maior benefício desses medicamentos parece se concentrar na redução do número de episódios de rejeição aguda<sup>16</sup> que é um dos principais fatores de risco para a nefropatia crônica do enxerto. Entretanto, seus efeitos na sobrevida em curto prazo e longo prazo têm sido menos expressivos, apesar da adição de novos fármacos, a exemplo do tacrolimus, ao esquema terapêutico inicial com azatioprina e prednisona. A literatura não tem confirmado uniformemente vantagens da imunossupressão ancorada no tacrolimus<sup>15</sup>. Esse medicamento estaria mais recomendado para o transplante hepático do que o renal e um dos seus efeitos adversos mais descritos é a ocorrência de diabetes<sup>17,18,19,20</sup>.

No Brasil, o esquema terapêutico de manutenção mais freqüente inclui a ciclosporina, mas observa-se crescente incremento do número de pacientes que já iniciam o tratamento com tacrolimus. Esta situação, de acordo com os protocolos clínicos adotados pelo país, não deveria ocorrer. Preconiza-se iniciar a imunossupressão com ciclosporina e após avaliação clínica, alternativamente, utilizar tacrolimus, recomendação que parece não estar sendo seguida. Do ponto de vista farmacoeconômico, dados de comercialização obtidos junto ao Banco Nacional de Preços do Ministério da Saúde<sup>9</sup> registram um preço por tratamento mensal com tacrolimus cerca de três vezes maior do que o tratamento com a ciclosporina. Ambos os medicamentos são majoritariamente adquiridos pelo SUS no Brasil. Entretanto para conhecer o impacto econômico e a relação de custo-efetividade entre as duas alternativas imunossupressoras é preciso levar em conta não só recursos econômicos consumidos<sup>13,21</sup>, intercorrências clínicas, reações adversas e efeitos colaterais da terapêutica, mas principalmente a sobrevida do paciente com enxerto funcional e sua respectiva qualidade de



vida. Desta forma seria possível estabelecer qual droga tem se mostrado mais vantajosa na perspectiva do SUS e dos pacientes que as utilizam, desafio que deverá ser objeto de investigações futuras.

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

No Brasil o SUS tem sido majoritariamente responsável pela realização e manutenção do transplante renal, fornecendo medicamentos de alto custo, diálises, acompanhamento clínico, exames diagnósticos, bem como hospitalizações necessárias, a despeito das dificuldades crônicas de financiamento vivenciadas pelo sistema. Ao final de 48 meses de acompanhamento dos pacientes que permaneceram no estudo, a compilação das despesas na perspectiva do SUS, que foi a adotada neste estudo, permitiu constatar que o gasto mediano total com procedimentos destinados à manutenção do transplante renal em pacientes que utilizaram esquemas terapêuticos com tacrolimus foi superior ao dos que utilizaram esquemas com ciclosporina.

## REFERENCIAS

- 1 DATASUS. Departamento de Informática em Saúde. Secretaria Executiva, Ministério da Saúde. Disponível no sítio: <http://www.datasus.gov.br>
- 2 Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Política Nacional ao Portador de Doença Renal. Textos Básicos em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.
- 3 Sociedade Brasileira de Nefrologia. Perfil da Doença Renal Crônica. O Desafio Brasileiro. Disponível no sítio: <http://www.sbn.org.br/noticias/DossieFinal.pdf>. Acessado em 2008[13/06/08].
- 4 Machnicki G, Louiza S, Schnitzler MA. Economics of transplantation: A review of the literature. *Transplant Rev* 2006; 20:61-75.
- 5 BRASIL. Portaria SAS/MS 221 de 01 de abril de 2002 da Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Medicamentos Excepcionais e de Alto Custo no SUS. Diário Oficial da União, Brasília, Abril 2002. Disponível no sítio: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/PORT2002/PT-221.htm>. Acessado em 2008 [29/07/08].
- 6 Woodroffe R, Yao GL, Meads C, Bayliss S, Ready A, Raftery J, Taylor RS. Economics of transplantation: Clinical and cost-effectiveness of newer immunosuppressive regimens in renal transplantation: a systematic review and modelling study. *Health Technology Assessment*. 2005; 9(21): 202p.
- 7 Sociedade Brasileira de Nefrologia. Diretrizes em Transplante Renal. Disponível no sítio: <http://www.sbn.org.br/Diretrizes/tx.htm>. Acessado em 2008 [13/06/08].
- 8 Cherchiglia M L, Guerra Jr AA, Andrade EI et al. A construção da base de dados nacional em Terapia Renal Substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: aplicação do método de linkage determinístico probabilístico. *Rev Bras Est Pop*. 2007; 24(1): 163 – 167.
- 9 BNP. Banco Nacional de Preços em Saúde. Departamento de Economia da Saúde, Secretaria Executiva, Ministério da Saúde. Disponível no sítio: <http://bpreco.saude.gov.br/bprefd/owa/consulta.inicio>
- 10 Coeli CM, Camargo Jr KR. Avaliação de diferentes estratégias de blocagem no relacionamento probabilístico de registros. *Rev Bras Epidemiol*. 2002; 5(2): 185-195.
- 11 Queiroz OV, Guerra Jr AA, Machado CJ *et al*. A construção da Base Nacional de Dados em Terapia Renal Substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: relacionamento dos registros de óbitos pelo subsistema de Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (Apac/SIA/SUS) e pelo Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM)- Brasil, 2000-2004. *Epidemiol Serv Saude*. 2009; 18(2): 107-120.

- 12 R DEVELOPMENT CORE TEAM. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0. 2008, URL <http://www.R-project.org>.
- 13 Gentil MA, Cantarell AC, Roncero FMG, Franco JEM, López MMM. Impact of the new drugs in the cost of maintenance immunosuppression of renal transplantation. Is it justified? *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19(3): 77-82.
- 14 Abbud Filho M, Ramalho HJ. Revisão/Atualização em Transplante Renal: Novos agentes imunossupressores. *J Bras Nefrol*. 1997; 19(2): 215-223.
- 15 Hwang AH, Cho YW, Cicciarelli J, Mentser M, Iwaki Y, Hardy B. Risk factors for short- and long-term survival of primary cadaveric renal allografts in pediatric recipients: A UNOS analysis. *Transplantation*. 2005;80(4):466-470.
- 16 Bunnapradist S, Daswani A, Takemoto SK. Graft survival following living-donor renal transplantation: a comparison of tacrolimus and cyclosporine microemulsion with mycophenolate mofetil and steroids. *Transplantation*. 2003; 76(1): 10-15.
- 17 Bastos Jr, MAV, Oliveira MMS, Castro S H *et al*. Fatores de Risco Para o Desenvolvimento de Diabetes Mellitus Pós-Transplante Renal. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2005; 49(2): 271-277.
- 18 Mayer AD, Dmitrewski J, Squifflet JP *et al*. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: A report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. *Transplantation*. 1997; 64(3):436-443.
- 19 Margreiter, R. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study. *The Lancet*. 2002; 359:741-746.
- 20 Kramer BK, Montagnino G, Del CD, Margreiter R *et al*. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin A microemulsion in renal transplantation: 2 year follow-up results. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20(5):968-973.
- 21 Orme ME, Jurewicz WA, Kumar N, Mckechnie TL. The cost effectiveness of tacrolimus versus microemulsified cyclosporin: a 10-year model of renal transplantation outcomes. *New Zealand. Pharmacoeconomics*. 2003; 21(17): 1263-1276.

TABELA 2 – Gasto médio e total de pacientes, a partir do transplante renal, com procedimentos ambulatoriais e medicamentos de alto custo durante o período de acompanhamento da coorte, Brasil 2000 a 2004.

Medicamentos de Alto Custo e Procedimentos Ambulatoriais	Gasto médio (R\$)	Gasto Total (R\$)	%	% AC
Ciclosporina	266,59	48.627.302,94	31,9%	31,9%
Micofenolato mofetil	680,38	42.368.051,99	27,1%	59,1%
Tacrolimus	896,97	27.942.465,22	17,9%	76,9%
Consulta para acompanhamento de transplante	147,76	15.092.616,86	9,9%	86,9%
Hemodiálise	1.293,25	5.068.257,37	3,2%	90,0%
Dosagem Ciclosporina	110,91	3.298.747,58	2,2%	92,2%
Sirolimus	704,87	2.715.881,38	1,7%	94,0%
Diálise peritoneal	1.481,31	1.755.359,14	1,1%	95,1%
Outros medicamentos de alto custo	3.866,02	1.596.667,12	1,1%	96,2%
Azatioprina	21,92	1.349.768,15	0,9%	97,1%
Eritropoetina	243,08	1.329.167,10	0,9%	97,9%
Dosagem Tacrolimus	105,06	1.248.700,70	0,8%	98,7%
Exames - análises clínicas	12,29	551.508,53	0,4%	99,1%
Medicamentos reguladores do cálcio	62,71	236.568,06	0,2%	99,3%
Cintilografia	221,62	130.532,67	0,1%	99,3%
Radiodiagnóstico	50,63	112.045,53	0,1%	99,4%
Dosagem de Cd4/cd3 em transplantado	205,00	107.214,75	0,1%	99,5%
Hidróxido de ferro	35,22	94.426,05	0,1%	99,6%
Acesso para diálise	100,19	93.786,29	0,1%	99,6%
Medicamentos antivirais	78,32	81.999,85	0,1%	99,7%
Biópsia	329,96	80.839,51	0,1%	99,7%
Cirurgia ambulatorial em aparelho visual	1.032,64	75.382,45	0,0%	99,8%
Quimioterapia	690,59	75.274,16	0,0%	99,8%
Ressonância magnética	367,02	45.510,88	0,0%	99,8%
Tomografia	148,28	44.631,38	0,0%	99,9%
Ecografia em paciente transplantado	21,70	43.243,69	0,0%	99,9%
Medicamentos quelantes	344,17	40.955,37	0,0%	99,9%
Estatinas e fibratos	54,54	36.382,96	0,0%	99,9%
Outros procedimentos agrupados	n/a	78.074,94	0,1%	100,0%
<b>Total geral</b>	<b>249,45</b>	<b>154.321.362,61</b>	<b>100,0%</b>	

Notas: despesas ambulatoriais e medicamentos de alto custo para o grupo de pacientes em estudo de jan/2000 a dez/2004 registradas no APAC/SIA/SUS; Valores atualizados para dez/2008 pelo IPCA/IBGE

TABELA 3 – Gastos relativos à utilização de recursos hospitalares, ambulatoriais e medicamentos de alto custo por pacientes a partir do transplante renal, segundo o grupo de tratamento, durante o período de acompanhamento da coorte, Brasil 2000 a 2004.

1º ano de tratamento	Ciclosporina (n=4015)				Tacrolimus (n=1159)				p-valor*
	Categoria do recurso utilizado	pacientes (n)	Gasto mediano (R\$)	Gasto Total (R\$)	%	pacientes (n)	Gasto mediano (R\$)	Gasto Total (R\$)	
<i>Medicamento em estudo</i>	4015	4.955,65	23.284.570,43	14,0%	1159	9.761,85	13.528.509,56	24,1%	0,00
<i>Outros imunossupressores</i>	3760	531,90	10.525.242,33	6,3%	1133	2.313,90	3.506.695,48	6,2%	0,01
<i>Outros medicamentos</i>	897	371,76	610.019,27	0,4%	267	273,66	160.124,90	0,3%	0,35
<i>Acompanhamento Clínico e Exames</i>	3127	1.925,78	6.098.910,37	3,7%	1073	2.263,44	2.366.893,84	4,2%	0,00
<i>Diálises</i>	517	675,44	1.483.954,15	0,9%	137	806,83	451.592,01	0,8%	0,44
<i>Hospitalizações</i>	4015	27.516,36	124.518.500,67	74,8%	1159	27.600,40	36.217.593,54	64,4%	0,54
<b>Total AIH e APAC*1º ano</b>	4015	38.922,24	166.460.046,37	100,0%	1159	45.464,41	56.214.144,55	100,0%	0,00
2º ano de tratamento	Ciclosporina (n=3902)				Tacrolimus (n=1148)				p-valor*
	Categoria do recurso utilizado	pacientes (n)	Gasto mediano(R\$)	Gasto Total(R\$)	%	pacientes (n)	Gasto mediano(R\$)	Gasto Total(R\$)	
<i>Medicamento em estudo</i>	3902	2.873,04	13.815.413,20	42,8%	1148	5.206,24	8.012.461,28	60,9%	0,00
<i>Outros imunossupressores</i>	3698	1.065,35	10.677.202,29	33,1%	1099	1.241,39	2.770.069,70	21,0%	0,00
<i>Outros medicamentos</i>	243	230,09	172.249,60	0,5%	100	269,72	62.796,14	0,5%	0,65
<i>Acompanhamento Clínico e Exames</i>	3337	1.207,24	4.519.033,36	14,0%	1042	1.145,33	1.283.278,57	9,7%	0,00
<i>Diálises</i>	143	2.433,94	1.052.104,82	3,3%	46	3.053,98	283.580,58	2,2%	0,45
<i>Hospitalizações</i>	822	1.192,61	2.032.714,49	6,3%	198	1.522,56	749.937,21	5,7%	0,00
<b>Total AIH e APAC*2º ano</b>	3902	7.070,66	32.292.064,29	99,9%	1148	9.311,25	13.164.281,60	100,0%	0,00
3º ano de tratamento	Ciclosporina (n=2876)				Tacrolimus (n=708)				p-valor*
	Categoria do recurso utilizado	pacientes (n)	Gasto mediano(R\$)	Gasto Total(R\$)	%	pacientes (n)	Gasto mediano(R\$)	Gasto Total(R\$)	
<i>Medicamento em estudo</i>	2876	2.029,16	6.287.778,20	35,3%	708	3.642,60	3.478.947,20	60,1%	0,00
<i>Outros imunossupressores</i>	2734	1.053,62	7.192.933,26	40,4%	661	809,42	1.201.858,84	20,8%	0,00
<i>Outros medicamentos</i>	198	202,00	93.170,23	0,5%	62	182,34	27.981,76	0,5%	0,90
<i>Acompanhamento Clínico e Exames</i>	2333	983,98	2.569.594,48	14,4%	600	852,44	574.884,07	9,9%	0,00
<i>Diálises</i>	97	2.712,12	575.588,22	3,2%	36	2.153,80	218.884,24	3,8%	0,92
<i>Hospitalizações</i>	439	1.210,15	1.061.771,89	6,0%	75	1.769,27	280.390,54	4,8%	0,01
<b>Total AIH e APAC*3º ano</b>	2876	4.911,26	17.805.359,68	99,9%	708	6.469,36	5.791.310,72	99,9%	0,00

TABELA 3 – Gastos relativos à utilização de recursos hospitalares, ambulatoriais e medicamentos de alto custo por pacientes a partir do transplante renal, segundo o grupo de tratamento, durante o período de acompanhamento da coorte, Brasil 2000 a 2004.

4º ano de tratamento	Ciclosporina (n=1847)				Tacrolimus (n=329)				p-valor*
	Categoria do recurso utilizado	pacientes (n)	Gasto mediano(R\$)	Gasto Total(R\$)	%	pacientes (n)	Gasto mediano(R\$)	Gasto Total(R\$)	
<i>Medicamento em estudo</i>	1.847	1.292,00	2.692.916,57	33,9%	329	1.972,04	985.412,21	51,4%	0,00
<i>Outros imunossupressores</i>	1758	694,60	3.452.020,60	43,5%	302	244,00	333.105,11	17,4%	0,00
<i>Outros medicamentos</i>	144	156,99	44.532,97	0,6%	28	158,11	292.370,34	15,2%	0,02
<i>Acompanhamento Clínico e Exames</i>	1423	635,20	1.098.575,38	13,8%	270	460,47	164.339,45	8,6%	0,00
<i>Diálises</i>	47	3.757,30	282.237,76	3,6%	9	7.471,55	113.157,78	5,9%	0,02
<i>Hospitalizações</i>	146	958,45	353.708,97	4,5%	11	1.440,38	14.915,53	0,8%	0,33
<b>Total AIH e APAC*4º ano</b>	1847	3.271,75	7.936.531,89	99,8%	329	3.289,11	1.917.507,64	99,3%	0,00

Notas: despesas ambulatoriais e medicamentos de alto custo para o grupo de pacientes em estudo de jan/2000 a dez/2004 registradas nos sistemas AIH/SIH e APAC/SIA/SUS; Valores atualizados para dez/2008 pelo IPCA/IBGE; \* p-valor foi calculado pelo teste - t para avaliar diferenças entre os valores médios dos grupos. O Total AIH e APAC representam o gasto mediano total e não a soma dos valores da coluna

TABELA 4 – Gasto mediano total com internações hospitalares, ambulatoriais e medicamentos de alto custo nos 48 meses a partir do transplante, distribuídos de acordo com variáveis demográficas e clínicas na coorte, Brasil 2000 a 2004.

Variável	Coorte - 48 meses		p-valor*
	n (2176)	Gasto mediano total (R\$)	
<b>1) Sexo</b>			0,53
Masculino	1.269	<b>63.797,21</b>	
Feminino	907	<b>62.732,08</b>	
<b>2) Idade no transplante</b>			0,35
+ 38 anos	1.075	<b>63.776,15</b>	
<= 38 anos	1.101	<b>62.875,61</b>	
<b>3) Causa de IRC<sup>#</sup> – diagnóstico primário</b>			0,75
Nefrites: glomerulo/ intersticial/ pieló	697	<b>63.738,88</b>	
Hipertensão/Doenças Cardiovasculares	473	<b>64.432,44</b>	
Diabetes	95	<b>59.918,61</b>	
Indeterminada / Outras causas	911	<b>62.541,85</b>	
<b>4) Região do hospital transplantador</b>			<0,01
Sudeste	1.364	<b>63.587,61</b>	
Sul	413	<b>60.882,65</b>	
Nordeste	203	<b>67.251,74</b>	
Centro-Oeste	152	<b>65.224,00</b>	
Norte	44	<b>58.542,82</b>	
<b>5) Tipo de Transplante</b>			<0,01
Doador Cadáver	800	<b>73.029,58</b>	
Doador Vivo	1.376	<b>58.076,53</b>	
<b>6) Tempo mediano de diálise antes do transplante</b>			<0,01
> 24 meses antes do transplante	991	<b>66.645,83</b>	
<= 24 meses antes do transplante	1.185	<b>59.771,09</b>	
<b>7) Esquema Terapêutico</b>			<0,01
Tacrolimus	329	<b>77.684,96</b>	
Ciclosporina	1.847	<b>61.278,32</b>	

Notas: \* *p-valor* foi calculado pelo teste - *t* para avaliar diferenças entre os valores médios dos grupos. O teste *Anova* foi usado quando a variável não era dicotômica. Valores atualizados para dezembro/2008 pelo IPCA/IBGE

TABELA 1 – Gasto médio e total de pacientes, a partir do transplante renal, com procedimentos hospitalares durante o período de acompanhamento da coorte, Brasil 2000 a 2004.

Procedimentos Hospitalares	Gasto médio (R\$)	Gasto Total (R\$)	%	%AC
Transplante renal receptor - doador vivo	24.536,72	85.706.746,59	48,5%	48,5%
Transplante renal receptor - doador cadáver	32.951,80	69.693.058,97	39,4%	88,0%
Intercorrência pós-transplante	2.590,25	13.381.233,44	7,6%	95,5%
Acompanhamento pós-transplante	1.304,22	4.131.755,84	2,3%	97,9%
Transplante de fígado	77.150,74	231.452,21	0,1%	98,0%
Laparotomia exploradora	1.128,19	160.203,18	0,1%	98,1%
Insuficiência renal crônica	666,63	159.324,87	0,1%	98,2%
Tratamento cirúrgico fistula	1.652,29	110.703,66	0,1%	98,2%
Intercorrência - paciente renal crônico (clinica medica)	773,33	109.813,50	0,1%	98,3%
Angioplastia coronariana	7.666,81	107.335,41	0,1%	98,4%
Septicemia (clinica medica)	1.964,74	94.307,42	0,1%	98,4%
Nefrectomia total	1.634,04	73.531,65	0,0%	98,5%
Traqueotomia (inclusive curativos)	7.135,87	71.358,73	0,0%	98,5%
Pneumonia em adulto	638,80	68.990,92	0,0%	98,5%
Transplante de pâncreas apos rim	22.723,40	68.170,19	0,0%	98,6%
Lombotomia	1.774,85	62.119,62	0,0%	98,6%
Ureterocistoneostomia	1.420,26	61.071,28	0,0%	98,7%
Angioplastiade vasos viscerais ou renais com implante	5.874,50	58.744,98	0,0%	98,7%
Drenagem de abscesso renal ou Peri renal	1.296,90	55.766,60	0,0%	98,7%
Pielonefrite	391,00	52.784,71	0,0%	98,7%
Extração de corpo estranho da bexiga	746,13	51.483,01	0,0%	98,8%
Implante de prótese valvar	16.706,45	50.119,34	0,0%	98,8%
Tratamento cirúrgico de fistulas ureterais	1.291,35	49.071,17	0,0%	98,8%
Diabetes sacarino	544,74	43.579,03	0,0%	98,9%
Tratamento clinico AVC isquêmico/hemorrágico agudo	1.605,54	43.349,58	0,0%	98,9%
Outras afecções do aparelho genito- urinário	353,35	42.401,77	0,0%	98,9%
Tratamento cirúrgico aneurisma periférico arterial/venoso	1.626,02	40.650,52	0,0%	98,9%
Artroplastia total do quadril não cimentada ou hibrida	5.449,47	38.146,32	0,0%	98,9%
Outros procedimentos agrupados	n/a	1.857.935,64	1,1%	100,0%
<b>Total geral</b>		<b>176.675.210,16</b>		

Notas: despesas hospitalares para o grupo de pacientes em estudo de jan/2000 a dez/2003 registradas no SIH/SUS; Valores atualizados para dez/2008 pelo IPCA/IBGE





**ARTIGO ORIGINAL 2****Ciclosporina versus Tacrolimus em esquemas de manutenção imunossupressora no transplante renal no Brasil, análise de sobrevida entre 2000/2004.**

---

**Augusto Afonso Guerra Junior<sup>1,2</sup>****Cibele Comini César<sup>3</sup>****Mariângela Leal Cherchiglia<sup>1</sup>****Eli Iola Gurgel Andrade<sup>1</sup>****Odilon Vanni Queiroz<sup>1</sup>****Grazielle Dias Silva<sup>2</sup>****Francisco Assis Acurcio<sup>1,4</sup>**

**|Artigo publicado na revista *The Annals of Pharmacology***

**(separata em inglês no Apêndice A) /**

---

***Instituições:***

1. Departamento de Medicina Preventiva e Social, Faculdade de Medicina, Universidade Federal Minas Gerais (UFMG). Av. Alfredo Balena, 190. Belo Horizonte, MG, Brasil. CEP: 30130100.
2. Secretaria de Estado da Saúde. Superintendência de Assistência Farmacêutica. Rua Sapucaí, 429. Belo Horizonte, MG, Brasil. CEP: 30150050.
3. Departamento de Estatística, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Av. Antônio Carlos, 6627. Belo Horizonte, MG, Brasil. CEP: 31270901.
4. Departamento de Farmácia Social, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Av. Antônio Carlos, 6627. Belo Horizonte, MG, Brasil. CEP: 31270901.

## RESUMO

**Introdução.** No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) é responsável por quase todos os transplantes renais. Os protocolos do SUS recomendam o uso de ciclosporina, em conjunto com azatioprina e corticosteroides para manter a imunossupressão essencial para o transplante renal bem sucedido. Alternativamente a ciclosporina pode ser substituída por tacrolimus.

**Objetivo.** O propósito deste estudo foi o de avaliar a eficácia do esquema terapêutico, envolvendo ciclosporina ou tacrolimus, após o transplante renal durante um período de acompanhamento de 60 meses.

**Métodos.** Este estudo consistiu de uma coorte histórica, de 2000 a 2004, de 5686 pacientes submetidos a transplantes renais e que usaram ciclosporina ou tacrolimus. Análises uni e multivariadas foram efetuadas usando o modelo Cox para examinar fatores associados a progressão para a falha do tratamento.

**Resultados.** A maioria dos pacientes era do sexo masculino, com idade  $\geq 38$  anos, para os quais o diagnóstico primário mais freqüente de doença renal crônica (DRC), foi glomerulonefrite/nefrite. Um maior risco de falha do tratamento estava associado a: regime terapêutico (tacrolimus, RR = 1,38; 95%IC = 1,14 a 1,67), idade do paciente no transplante (ano adicional, RR = 1,01; 95%IC = 1,00 a 1,02), tipo de doador (cadáver, RR = 1,60; 95%IC = 1,35 a 1,89), tempo médio de diálise anterior ao transplante ( $>24$  meses, RR = 1,57; 95%IC = 1,34 a 1,83) e diagnóstico primário DRC (diabetes, RR = 1,54; 95%IC = 1,09 a 2,17).

**Conclusões.** O risco de falha no tratamento daqueles recebendo tacrolimus foi considerado 1,38 vezes maior do que aqueles recebendo ciclosporina, após o ajuste do modelo para possíveis fatores que poderiam causar confusão, tais como sexo e idade do paciente, origem do enxerto, período anterior de diálise e causa da DRC. Os resultados foram obtidos por meio de estudo observacional e outros estudos podem ser necessários para avaliar se cumprimento dos protocolos clínicos do SUS poderiam resultar em maior efetividade no cuidado aos transplantados renais.

**Palavras-chaves:** Tacrolimus, Ciclosporina, Transplante Renal, Sobrevida, Rejeição do Enxerto

## ABSTRACT

**Background.** In Brazil, the National Health System (SUS) is responsible for almost all renal transplants. SUS protocols recommend using cyclosporine, in association with azathioprine and corticosteroids, to maintain the immunosuppression essential for successful renal transplant. Alternatively, cyclosporine can be replaced by tacrolimus.

**Objective.** The aim of this study was to evaluate the effectiveness of therapeutic schema involving cyclosporine or tacrolimus after renal transplant during a 60 month follow-up period.

**Methods.** This study consisted of an historical cohort study, from 2000 to 2004, of 5686 patients who underwent renal transplant and used cyclosporine or tacrolimus. Uni - and multivariate analyses were performed using the Cox model to examine factors associated with progression to treatment failure.

**Results.** Most of the patients were male, aged  $\geq 38$  years, for whom the most frequent primary diagnosis of chronic renal failure (CRF) were glomerulonephritis/nephritis. Higher risk of treatment failure was associated with: therapeutic regimen (tacrolimus, HR = 1.38, 95%CI = 1.14 to 1.67), patient age at transplantation (additional year, HR = 1.01, 95%CI = 1.00 to 1.02), donor type (deceased, HR = 1.60, 95%CI = 1.35 to 1.89), median time of dialysis prior transplantation ( $>24$  months, HR = 1.57, 95%CI = 1.34 to 1.83) and primary CRF diagnosis (diabetes, HR = 1.54, 95%CI = 1.09 to 2.17).

**Conclusions.** The risk of treatment failure of those receiving tacrolimus was observed to be 1.38 times that of those receiving cyclosporine, after adjusting the model for possible confounding factors such as patient sex, age, graft origin, prior time of dialysis and cause of CRF. Our results were obtained from an observational study and further studies are necessary to evaluate if compliance with SUS clinical protocols could result in more effective care for renal transplant recipients.

**Key words:** Tacrolimus, Cyclosporine, Kidney transplant, Survival, Graft Rejection

## INTRODUÇÃO

No Brasil o processo de transição demográfica é marcado pelo envelhecimento rápido da população, o que contribui para crescimento das doenças crônicas degenerativas. Dentre elas a doença renal crônica (DRC) é evidente devido ao seu alto impacto econômico no sistema de saúde e seus efeitos na qualidade de vida. A DRC é responsável pelo crescente número de pacientes sendo submetidos a terapias de substituição renal (TRS) tais como diálises e transplantes renais.<sup>1</sup>

O número de pacientes em diálise no Brasil subiu de 24.000 em 1994 para 58.000 em 2004, espelhando o aumento da incidência de DRC, observada na América Latina e nos Estados Unidos.<sup>2,3,4</sup> No presente momento mais de 70.000 pacientes dependem de terapias de substituição renal e o Sistema Único de Saúde (SUS) gasta cerca de 2 bilhões de Reais por ano em tais terapias, incluindo transplantes.<sup>2</sup>

Os transplantes renais são considerados na literatura como a TRS com melhor relação custo-efetividade porque, na maioria dos casos, permite que os pacientes sejam reintegrados às suas atividades normais do dia-a-dia, o que aumenta as chances de melhor qualidade de vida comparada aos pacientes que se submetem às diálises.<sup>5</sup> Um fator que contribuiu significativamente para que os transplantes renais fossem considerados a melhor opção para DRC foi o avanço tecnológico na terapia de imunossupressão. O principal objetivo de tal terapia é prolongar a sobrevida do enxerto, prevenindo rejeição aguda e crônica do órgão transplantado.<sup>6</sup> Os fatores de risco para o desenvolvimento de rejeição crônica incluem falha do regime imunossupressor usado na terapia de manutenção e a presença e intensidade de episódios de rejeição agudos. A rejeição crônica de transplantes, também conhecida como nefropatia de crônica do enxerto, é a maior causa de perda do transplante após o primeiro ano, representando de 20% a 70% das perdas.<sup>7</sup>

Desde que a Constituição Federal foi sancionada, em 1988, o direito à saúde no Brasil se tornou universal, garantindo a assistência terapêutica e farmacêutica integral. Em 2002 os protocolos clínicos e as diretrizes terapêuticas foram estabelecidos no SUS para o uso de medicamentos de alto custo, incluindo aqueles usados em transplantes renais.<sup>8</sup> Em 2004, a Política Nacional de Atenção ao Portador de Doença Renal foi aprovada, direcionando ações específicas a favor de transplantes e outras terapias de substituição renal.<sup>1</sup>

Os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do SUS recomendam a manutenção do estado imunossupressor após os transplantes renais, usando regimes de medicamentos nos quais os principais medicamentos são: a ciclosporina, associada a azatioprina e

corticosteróides.<sup>8</sup> Alternativamente os protocolos permitem que a ciclosporina seja substituída por uma opção mais recente: tacrolimus. A azatioprina também pode ser substituída por micofenolato de mofetil ou rapamicina.

A despeito do crescente impacto econômico causado pela distribuição gratuita destes medicamentos pelo SUS os resultados do seu uso, no que diz respeito à sobrevida dos enxertos e dos pacientes, ainda são desconhecidos. Assim, o objetivo deste estudo é analisar a sobrevida do enxerto entre os pacientes transplantados que usaram ciclosporina ou tacrolimus em regimes de manutenção imunossupressora no SUS.

## **PACIENTES E MÉTODOS**

### **Desenho do Estudo**

Este estudo consistiu em uma coorte histórica, de Janeiro de 2000 a Dezembro de 2004 com pacientes que se submeteram a transplantes renais de doadores vivos ou cadavéricos, em todos os centros transplantadores do Brasil e que usaram os medicamentos imunossupressores ciclosporina ou tacrolimus. Os pacientes foram identificados nos bancos nacionais de dados administrativos do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH), ambulatorial (APAC/SIA) e de mortalidade (SIM) por pareamento probabilístico de registros.<sup>9,10</sup> Este estudo é parte da Avaliação Econômica e Epidemiológica das TRS, projeto conduzido pelo Grupo de Pesquisa em Economia da Saúde e pela Avaliação Farmacoeconômica e Farmacoepidemiológica dos Medicamentos de Alto Custo no Brasil, conduzido pelo Grupo de Pesquisa em Farmacoepidemiologia, na Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), e que foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (relatórios 397/2004 e 0101/06).

### **Eventos**

O evento observado foi o tempo de falha do tratamento imunossupressor, definido como morte do paciente ou perda do enxerto. A perda do enxerto foi considerada como o reinício de diálise por mais de três meses sem o uso concomitante de medicamentos imunossupressores. A data do evento foi determinada como a última data registrada de uso de medicamentos imunossupressores ou pela data do óbito. A censura foi caracterizada como perda de seguimento ou término do estudo.

A entrada na coorte ocorreu a partir da data do transplante registrada no SIH. Os tratamentos considerados na análise foram os regimes imunossupressores usando ciclosporina ou tacrolimus, mesmo quando combinados com outros medicamentos imunossupressores, realizados entre janeiro de 2000 e dezembro de 2004 registrados na base SIA. Foram

incluídos os pacientes que se submeteram ao transplante até dezembro de 2003, resultando em um acompanhamento de pelo menos doze meses. A análise excluiu indivíduos com menos de seis meses de sobrevida, a partir da data do transplante. Também foram excluídos pacientes que estavam usando regimes baseados em ciclosporina e, mudaram para regimes baseados em tacrolimus, ou vice-versa, durante o período de monitoramento.

#### Análise estatística

As variáveis descritivas selecionadas para análise foram: o sexo e idade do paciente, diagnóstico primário de doença renal (glomerulonefrite/nefrite intersticial/pielonefrite, hipertensão/doenças cardiovasculares, diabetes, transplantes de tecido e órgãos/falha ou rejeição, doenças císticas dos rins, uropatias, caudas indeterminadas/outras causas), regimes terapêuticos (tacrolimus, ciclosporina), tipo de transplante (doador vivo ou cadáver) e tempo médio de diálise anterior ao transplante renal. Para determinar os fatores que influenciaram a sobrevida dos pacientes foi realizada análise univariada para examinar a associação entre cada variável descritiva e a progressão para a falha do tratamento. As diferenças nas características foram avaliadas usando o Teste-t para variáveis contínuas e o teste Chi-quadrado para variáveis categóricas. O método Kaplan-Meier foi usado para estimar a probabilidade acumulada dos tempos de sobrevida. A comparação entre as diferentes curvas, por subgrupos, foi realizada usando o teste log-rank. O risco relativo (RR) de progressão para a falha no tratamento, com um intervalo de confiança de 95%, foi calculado usando o modelo de riscos proporcionais de Cox tanto nas análises univariadas como multivariadas.<sup>11,12</sup> O efeito independente das variáveis selecionadas para a progressão para falha de tratamento foi examinado na análise multivariada. As variáveis, estatisticamente associadas ( $p < 0,20$ ) à progressão para falha do tratamento foram adicionadas ao modelo. A modelagem começou com a adição de todas as variáveis seguidas de eliminação sequencial não automática, de acordo com sua relevância estatística. O teste de Wald foi usado para avaliar a importância de cada variável e o teste de razão de verossimilhança foi usado para comparar os modelos e selecionar o mais apropriado. A presunção de riscos proporcionais constantes durante o período foi avaliada pela análise de resíduos Schoenfeld. Todos os testes estatísticos foram bicaudais. Foi adotado um nível de significância de 5%. A análise estatística foi conduzida com o software “R”, versão 2.5.0, da *R Foundation for Statistical Computing*.<sup>13</sup>

## RESULTADOS

### Estatísticas Descritivas

Dentre 9298 transplantes renais com doadores vivos e cadavéricos foram identificados 8981 pacientes distintos. Desse total apenas 11% não estavam registrados como usuários de medicamentos no sistema SUS APAC/SIA. De janeiro de 2000 a dezembro de 2004, em meio às diversas combinações de medicamentos fornecidos pelo Programa Nacional de Medicamentos Excepcionais e de Alto Custo, foram observados por seis meses após a data do transplante, 4392 (49%) dos pacientes utilizando exclusivamente regimes imunossupressores baseados em ciclosporina. Foram observados regimes exclusivamente baseados em tacrolimus para 1294 pacientes (14%).

A tabela 1 mostra a distribuição dos pacientes e os respectivos regimes imunossupressores na coorte. De acordo com os critérios definidos foram incluídos na coorte 5.686 indivíduos. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (58,9%), e a idade mediana no transplante era de 38 anos. Os principais diagnósticos primários, causa da DRC foram: glomerulonefrite, nefrite intersticial, pielonefrite (29,2%), hipertensão, doenças cardiovasculares (21,1%), diabetes (4,6%) e doenças císticas dos rins (2,0%), além de outras causas e diagnósticos indeterminados. A grande quantidade de pacientes com diagnósticos indeterminados pode estar relacionada ao estágio clínico avançado da doença renal, ao qual se encontram muitos pacientes, fazendo com que a etiologia seja mais difícil de estabelecer. O tipo de transplante mais realizado foi com doadores vivos (62,2%). A falha do tratamento imunossupressor ocorreu em 11,1% dos participantes (morte 7,4%; perda do enxerto 3,7%). A Tabela 2 mostra as variáveis clínicas e demográficas.

#### Análise Univariada

Dentre os 5.686 pacientes que receberam transplantes durante o período de observação, a falha do tratamento/morte resultou em 632 casos (11,1%). No grupo usando tacrolimus, havia uma porcentagem maior de mulheres (51,7%) do que o grupo usando ciclosporina (38,0%). O grupo usando tacrolimus era mais jovem, com uma idade mediana no transplante de 35 anos e com 68% dos pacientes com 42 anos ou mais jovem no transplante. A idade mediana no grupo usando ciclosporina era maior (39 anos), com 59% dos pacientes com 42 anos ou mais jovem.

A Tabela 3 mostra a análise univariada da sobrevida do enxerto de acordo com as características dos pacientes. O risco de falha no tratamento foi significativamente maior em pacientes que usaram tacrolimus (RR = 1,27; 95%IC = 1,05 a 1,54). O mesmo foi verdade para cada ano adicional na idade do paciente no transplante (RR = 1,01; 95%IC = 1,01 a 1,02), aqueles que receberam enxertos de doadores cadáveres (RR = 1,83; 95%IC = 1,56 a 2,13) e aqueles que fizeram diálise por mais de 24 meses antes do transplante (RR = 1,57;



95%IC = 1,34 a 1,83). Outra variável associada ao maior risco de falha no tratamento e inserida no modelo multivariado, ao nível de relevância estatística  $p < 0,20$ , foi: causa de DRC: diabetes (RR = 1,55; 95%IC = 1,12 para 2,13).

#### Tempo de Sobrevida

Pelo método Kaplan-Meier, a função de sobrevida dos pacientes na coorte, ao final do período de acompanhamento, foi de 78,0% (95%IC = 73,8 a 82,4). Os resultados principais da análise univariada estão mostrados nos gráficos da Figura 1.

#### Análise Multivariada

Baseado no nível de significância estatística estabelecida na análise univariada ( $p < 0,20$ ) e nas considerações clínicas e epidemiológicas, as seguintes variáveis foram incluídas no modelo multivariado inicial: sexo do paciente, idade em anos, regime terapêutico, tipo de transplante, tempo médio de diálise antes do transplante renal e diagnóstico primário da causa da DRC. O modelo final (Tabela 4) indicou que um maior risco de falha do tratamento estava associado ao regime terapêutico (tacrolimus RR = 1,38, 95%IC = 1,14 a 1,67) após o ajuste do modelo para fatores que poderiam causar confusão como: idade do paciente na época do transplante (ano adicional, RR = 1,01, 95%IC = 1,00 a 1,02), tipo de transplante (doador cadáver RR = 1,60, 95%IC = 1,35 a 1,89), período médio de diálise antes do transplante renal ( $>24$  meses RR = 1,29, 95%IC = 1,09 a 1,52) e o diagnóstico primário da causa da DRC (diabetes RR = 1,56, 95%IC = 1,11 a 2,19). Os resíduos analisados, de acordo com Schoenfeld, mostraram não haver violação na presunção de riscos proporcionais no modelo final.

## DISCUSSÃO

Este estudo usou o pareamento probabilístico de dados administrativos de indivíduos que se submeteram aos transplantes renais no Brasil. Os dados administrativos coletados retrospectivamente tornaram possível avaliar os resultados dos tratamentos como as probabilidades de se desenvolver complicações e os custos envolvidos com o transplante para futuras avaliações econômicas.<sup>14</sup> Os resultados apresentados aqui tem a intenção de contribuir para o debate atual sobre a importância crescente de estudos observacionais como uma fonte complementar de evidências científicas para médicos, planos de saúde, órgãos regulatórias, gestores e legisladores.<sup>15</sup>

A maioria dos pacientes era do sexo masculino com mais de 38 anos, e o diagnóstico primário mais freqüente era glomerulonefrite/nefrite intersticial/pielonefrite, hipertensão/doenças cardiovasculares e causas indeterminadas. A última condição é condizente com a realidade

brasileira no que diz respeito à alta complexidade da DRC que os pacientes apresentam no início das TRS, o que torna difícil o diagnóstico da doença de base.

As variáveis, identificadas como fatores de risco cirúrgico e clínico para transplante renal, são uma idade menor do que 5 ou maior do que 50 anos e doenças sistêmicas como diabetes mellitus, amiloidose, doença de Fabri, escleroderma, doença gastrointestinal anterior (como úlcera péptica, pancreatite, hepatopatia, diverticulose, obesidade mórbida e malnutrição), doença maligna anterior, transplantes anteriores e outros.<sup>16,17</sup> Coerente com a literatura, tanto a idade quanto a presença de diabetes foram associadas com um alto risco de falha do tratamento na coorte estudada, o que impactou na sobrevida dos pacientes. Além disso, um estudo no Brasil mostrou que pacientes mais velhos que fazem diálise e aqueles com diagnóstico de diabetes mellitus estão predispostos a realizar transplantes renais.<sup>18</sup> A hipertensão e doenças cardíacas não apareceram como fatores de risco no modelo final. Uma explicação possível para isso é que estas condições são mais associadas ao diagnóstico basal. É possível que os pacientes com essas duas condições consigam controlar melhor suas doenças, após o transplante, considerando-se o enfoque que o SUS tem dado a essas. Entretanto esta interpretação deve ser considerada com cuidado porque o assunto exige estudos mais específicos.

Além disso, uma variedade de fatores influencia a sobrevida do enxerto a curto e longo prazo, incluindo a combinação entre antígenos do doador e do receptor para o complexo maior histocompatibilidade (ex.: os antígenos HLA-A, -B, -DR) para os grupos sanguíneos ABO, o nível máximo de anticorpos reativos contra painel (PRA) pré-transplante no soro do recipiente, raça, sexo, idade do doador e do receptor, tempo de isquemia do órgão doado, compatibilidade do tamanho do órgão com as necessidades do receptor, crises de rejeição aguda, necrose tubular aguda pós-operativa, tempo em diálises e histórico de transplantes anteriores.

Além desses fatores a terapia de indução com um agente de depleção de linfócitos ou um antagonista de interleucina-2 pode criar uma proteção eficaz contra rejeição nas primeiras semanas e meses cruciais após o transplante; entretanto, não há provas de seus benefícios na sobrevida em longo prazo de enxertos.<sup>6,17,19,20,21</sup> As informações sobre a maioria desses fatores não estavam disponíveis, mas foi possível encontrar evidências de um risco maior de rejeição associado com o sexo masculino e a idade do receptor. Este estudo encontrou evidências de um risco acentuado em pacientes recebendo transplantes de doadores cadáveres, como previsto pela literatura.<sup>22</sup> No SUS os transplantes renais são feitos com doadores vivos e falecidos.<sup>7</sup>

Apesar da maior disponibilidade de medicamentos imunossupressores, seu maior benefício parece estar concentrado na redução do número de episódios de rejeição aguda, que é um dos maiores fatores de risco para nefropatia crônica do enxerto.<sup>23</sup> Entretanto, seus efeitos na sobrevida em curto e longo prazo têm sido menos substanciais a despeito do acréscimo de novos medicamentos – como o tacrolimus – ao regime terapêutico inicial usando azatioprina e prednisona. Estudos mostraram um aumento na sobrevida inicial entre pacientes transplantados recebendo um regime terapêutico baseado em tacrolimus, quando comparado com aqueles recebendo regimes baseados em ciclosporina. Entretanto estudos de longo prazo não confirmaram uniformemente essa aparente vantagem da imunossupressão ancorada em tacrolimus.<sup>22,24</sup>

Uma revisão, comparando os efeitos destes dois medicamentos como terapia primária para receptores de transplantes de rim, mostrou que a perda do enxerto com óbito foi significativamente reduzida nos receptores tratados com tacrolimus aos seis meses e três anos após o transplante, mas a mesma revisão não conseguiu demonstrar uma diferença significativa com 1, 2, 4 e 5 anos após o transplante.<sup>25</sup> Uma análise retrospectiva recente, de 51.303 pacientes, concluiu que a sobrevida após 5 anos do enxerto, nos receptores de transplante de rim com o doador cadáver, é equivalente em pacientes recebendo regimes imunossupressores baseados em ciclosporina e tacrolimus. O mesmo estudo discutiu a escolha do imunossupressor, uma vez que tacrolimus é mais prescrito para pacientes que são normalmente considerados de alto risco. A análise realizada em quatro grupos bem definidos de pacientes de risco mostrou que não houve diferença significativa na sobrevida entre pacientes tratados com tacrolimus e ciclosporina em receptores pré sensibilizados, pacientes retransplantados, diabéticos e receptores de enxertos com doadores de 65 anos ou mais velhos.<sup>26</sup>

O tacrolimus é considerado como mais apropriado para transplantes hepáticos do que para transplantes renais e um dos seus efeitos colaterais mais descritos na literatura é a diabetes.<sup>25,26,27,28,29,30</sup> Também é importante considerar que a terapia de manutenção com tacrolimus e micofenolato é um dos fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento de nefropatia do vírus polyoma, uma causa comum de falha de transplantes renais.<sup>31</sup> No Brasil o regime de manutenção usado mais frequentemente inclui ciclosporina, mas um número cada vez maior de pacientes tem sido tratado com tacrolimus desde o início. Esta situação não deveria ocorrer frequentemente, de acordo com os protocolos clínicos em vigor no Brasil, porque a maioria dos transplantes renais é realizada com doadores vivos e quase 80% destes são realizados com órgãos doados por parentes próximos. Nesta situação uma melhor

compatibilidade entre doador e receptor é esperada. A recomendação geral é começar a imunossupressão com ciclosporina e, alternativamente, usar tacrolimus quando as condições clínicas indicarem um risco maior de rejeição do enxerto ou toxicidade para o paciente.

No modelo final (Tabela 4) construído neste estudo com 5.686 pacientes no Brasil, o risco de falha de tratamento nos pacientes que receberam tacrolimus foi considerado 1,38 vezes maior do que naqueles que receberam ciclosporina, após o ajuste do modelo para fatores que poderiam causar confusão, tais como: idade do paciente, tipo de transplante, tempo de diálise anterior e causa da DRC. Uma sobrevida menor, usando tacrolimus, também foi apontada em um estudo com dados do *United Network for Organ Sharing* nos Estados Unidos, que envolveu mais de 7.000 pacientes transplantados, no qual se estabeleceu um excesso de risco relacionado ao tacrolimus de 1,28.<sup>20</sup>

O amplo uso de tacrolimus é normalmente baseado na noção de que o medicamento reduz a rejeição aguda, quando comparado com a ciclosporina, o que geraria benefícios para a sobrevida do enxerto. Porém, como já mencionado, estudos com um grande número de pacientes e controlando muitos fatores de confusão não puderam demonstrar as diferenças na sobrevida do enxerto em 5 anos entre paciente que usaram os regimes de tacrolimus e de ciclosporina.<sup>24,26</sup> Da mesma forma, nossos dados não demonstram nenhuma vantagem na sobrevida do enxerto a longo prazo com tacrolimus. Todavia, nossos resultados foram obtidos por meio de estudo observacional com limitações inerentes que foram tratadas na seção abaixo. Por esta razão outros estudos podem ser necessários para avaliar se o cumprimento dos protocolos clínicos do SUS resultaria num cuidado mais efetivo para os transplantados renais. Deve-se notar que o período de cinco anos desta coorte foi o suficiente para observar o evento, apesar do tempo de sobrevida do enxerto e paciente descrito na literatura ser de aproximadamente 10 anos.

## LIMITAÇÕES

Estudos epidemiológicos podem fornecer evidências para sugerir causalidade, além das informações que dizem respeito à força de uma associação entre exposição e resultados de saúde. Mas a causalidade não pode estabelecida definitivamente por meio destes estudos. Os resultados dos estudos observacionais podem ser distorcidos por muitos fatores, uma vez que as condições não estão sob controle do investigador. A exposição ou tratamento de interesse não são alocados aleatoriamente no experimento pelo investigador. Portanto, associações entre exposição e desfecho podem resultar dos fatores de confusão que estão associados tanto com exposição quanto com resultado. Além disso, dados observacionais são particularmente

sujeitos aos fatores de confusão em estudos sobre efeitos terapêuticos porque os motivos que levam um médico ou paciente a selecionarem determinado tratamento também estão fortemente relacionados ao resultado da saúde.<sup>32,33</sup>

Outra limitação do estudo é associada com a coleta de dados. A metodologia se utilizou de dados que foram documentados em grandes bases de dados administrativos desenvolvidas pelo sistema de saúde e coletadas retrospectivamente. Um dos lados negativos dos estudos de coorte retrospectivos é sua dependência de registros que podem conter perdas ou ter informações mal registradas.<sup>34</sup>

Neste estudo, as informações não estavam disponíveis sobre diversos fatores que influenciam a sobrevida do enxerto em curto e longo prazo, além de causas específicas da perda do enxerto. Além disso, os valores de doseamento dos níveis sanguíneos de ciclosporina e tacrolimus não estavam disponíveis, a despeito das diretrizes brasileiras sobre transplantes recomendarem o monitoramento do nível destes medicamentos e do SUS financiar tais procedimentos. Ainda assim, foi possível encontrar algumas associações que diziam respeito a sobrevida de enxertos descritas na literatura específica.

Apesar dessas limitações, a coorte histórica provou-se útil para o estudo dos efeitos da exposição. Há uma aplicação crescente deste tipo de estudo já que a implementação do registro de doenças se expande e grandes bases de dados administrativas são usadas para pesquisas sobre a efetividade e desfechos dos cuidados de saúde.<sup>33</sup>

Estava além do âmbito deste estudo examinar as razões pelas quais os médicos possam ou não ter recomendado um regime específico.

As descobertas deste estudo não devem ser generalizadas para outras situações. Entretanto, as descobertas refletem resultados relacionados com regimes imunossupressores prescritos para mais de 5.000 pacientes que foram submetidos aos transplantes renais no Brasil.

## **AGRADECIMENTOS**

O presente estudo não teria sido possível sem a cooperação dos membros do Grupo de Pesquisa em Economia da Saúde, e do Grupo de Pesquisa em Farmacoepidemiologia. Os autores gostariam de agradecer a equipe do Departamento de Economia da Saúde/Ministério da Saúde e ao NESCON/Universidade Federal de Minas Gerais pelo seu apoio constante neste trabalho. Este trabalho teve o apoio financeiro do Ministério da Saúde brasileiro (concessão 4863/2005), do CNPq (concessão 402691/2005-9) e da FAPEMIG (concessão CDS APQ-4611-5.01/07).

## REFERENCIAS

1. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Política nacional ao portador de doença renal. Textos Básicos em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2004. <http://www.sbn.org.br/noticias/PoliticaNacional.doc> (accessed 2009 May 26).
2. Sociedade Brasileira de Nefrologia - SBN. São Paulo: SBN, Perfil da doença renal crônica. O desafio brasileiro. <http://www.sbn.org.br/noticias/DossieFinal.pdf> (accessed 2008 Jun 13).
3. Cusumano AM, Di Gioia C, Hermida O, Lavorato C. The latin american dialysis and renal transplantation registry annual report 2002. *Kidney Int* 2005;68:S46-S52. DOI 10.1111/j.1523-1755.2005.09708.x
4. Coresh J, Selvin E, Stevens LA et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007;298:2038-47.
5. Winkelmayr WC, Weinstein MC, Mittleman MA, Glynn RJ, Pliskin JS. Health economic evaluations: the special case of endstage renal disease treatment. *Med Decis Making* 2002;22:417–30. DOI: 10.1177/027298902236927
6. Gentil MA, Cantarell AC, Roncero FMG, Franco JEM, López MMM. Impact of the new drugs in the cost of maintenance immunosuppression of renal transplantation. Is it justified? *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(supp3):iii77-iii82. DOI: 10.1093/ndt/gfh1021
7. Sociedade Brasileira de Nefrologia – SBN [homepage on the Internet]. São Paulo: SBN, diretrizes em transplante renal. (accessed 2008 Jun 13).
8. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS 221 de 01 de abril de 2002 da Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas de medicamentos excepcionais e de alto custo no SUS. *Diário Oficial da União*, Apr. 2002. <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/PORT2002/PT-221.htm> (accessed 2008 Jul 29).
9. Coeli CM, Camargo Jr KR. Evaluation of different blocking strategies in probabilistic record linkage [in Portuguese]. *Rev Bras Epidemiol* 2002;5:185-196.

10. Cherchiglia M L, Guerra Jr AA, Andrade EI et al. A construção da base de dados nacional em terapia renal substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: aplicação do método de linkage determinístico probabilístico. *Rev Bras Est Pop* 2007;24:163-167.
11. Cox DR, Oakes D. *Analysis of survival data*. London: Chapman & Hall, 1984.
12. Harrell Jr FE. *Regression modeling strategies*. New York: Springer-Verlag, 2002.
13. R Development Core Team. *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0. <http://www.R-project.org> (accessed 2008 May 21).
14. Machnicki G, Louiza S, Schnitzler MA. Economics of transplantation: a review of the literature. *Transplant Rev* 2006;20:61-75. DOI 10.1016/j.trre.2006.05.001
15. Takemoto SK, Arns W, Bunnapradist S et al. Expanding the evidence base in transplantation: the complementary roles of randomized controlled trials and outcomes research. *Transplantation* 2008;86:18-25. DOI: 10.1097/TP.0b013e31817d4df5
16. Manfro RC, Carvalhal GF. Kidney transplantation [in Portuguese] *Rev AMRIGS* 2003;47:14-19.
17. Abbud Filho M, Ramalho HJ. Revisão/atualização em transplante renal: novos agentes imunossupressores. *J Bras Nefrol* 1997;19:215-223.
18. Cunha CB, Ponce de León AC, Schramm JMA et al. Time to kidney transplantation in chronic renal failure patients in the State of Rio de Janeiro, Brazil, 1998-2002[in Portuguese]. *Rep Public Health* 2007;23:805-813. DOI 10.1590/S0102-311X2007000400008
19. Hwang AH, Cho YW, Cicciarelli J, Mentser M, Iwaki Y, Hardy B. Risk factors for short- and long-term survival of primary cadaveric renal allografts in pediatric recipients: a UNOS analysis. *Transplantation* 2005;80:466-470. DOI 10.1097/01.tp.0000168090.19875.b0
20. Bunnapradist S, Daswani A, Takemoto SK. Graft survival following living-donor renal transplantation: a comparison of tacrolimus and cyclosporine microemulsion with

mycophenolate mofetil and steroids. *Transplantation* 2003;76:10-15. DOI 10.1097/01.TP.0000079965.62765.1A

21. Nashan B. Antibody induction therapy in renal transplant patients receiving calcineurin-inhibitor immunosuppressive regimens: a comparative review. *BioDrugs*: 2005; 19:39-46.

22. Leichtman AB. Balancing efficacy and toxicity in kidney-transplant immunosuppression. *N Engl J Med* 2007;357:2625-2627.

23. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 kidney transplant study group. *Transplantation* 1997;63:977-983.

24. Kaplan B, Schold JS, Meier-Kriesche. Long-term graft survival with neoral and tacrolimus: a paired kidney analysis. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2980-2984.

25. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RRS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomized trial data. *Br Med J* 2005;331:810-21. Epub 12 Sept 2005. DOI: 10.1136/bmj.38569.471007.AE

26. Opelz G, Dohler B. Influence of immunosuppressive regimens on graft survival and secondary outcomes after kidney transplantation. *Transplantation* 2009;87:795-802. DOI 10.1097/TP.0b013e318199c1c7.

27. Bastos Jr MAV, Oliveira MMS, Castro S H et al. Risk factors for developing diabetes mellitus after renal transplantation [in Portuguese]. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005;49:271-277.

28. Mayer AD, Dmitrewski J, Squifflet JP et al. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the european tacrolimus multicenter renal study group. *Transplantation* 1997;64:436-443.



29. Margreiter R. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study. *Lancet* 2002;359:741-746.
30. Kramer BK, Montagnino G, Del Castillo D et al. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin A microemulsion in renal transplantation: 2 year follow-up results. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:968-973. Epub 1 March 2005. DOI 10.1093/ndt/gfh739
31. Prince O, Savic S, Dickenmann M, Steiger J, Bubendorf L, Mihatsch MJ. Risk factors for polyoma virus nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1024-1033. Epub 10 Dec 2008. DOI 10.1093/ndt/gfn671
32. Barnett ML, Hyman JJ. Challenges in interpreting study results: The conflict between appearance and reality. *J Am Dent Assoc* 2006;137:32S-36S
33. Gail MH, Benichou J. eds. *Encyclopedia of epidemiologic methods*. Chichester: J.Wiley & Sons 2000:669
34. Rothman KJ, Greenland S Cohort Studies. In: Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern epidemiology*, 3rd ed. Philadelphia PA: Lippincott Williams & Wilkins 2008:109

TABELA 1. Distribuição de patients recebendo regimes imunossupressores na coorte de 2000 a 2004, Brasil.

Ciclosporina-regimes imunossupressores			Tacrolimus- regimes imunossupressores		
Regimes	Combinações	n	Regimes	Combinações	n
Ciclosporina (monoterapia)		1214	Tacrolimus (monoterapia)		190
Ciclosporina+Azatioprina		1082	Tacrolimus+Azatioprina		314
	+ <i>Micofenolato</i>	412		+ <i>Micofenolato</i>	82
	+ <i>Micofenolato/Sirolimus</i>	32		+ <i>Micofenolato/Sirolimus</i>	5
	+ <i>Sirolimus</i>	18		+ <i>Sirolimus</i>	3
Ciclosporina+Micofenolato		1465	Tacrolimus+Micofenolato		583
	+ <i>Sirolimus</i>	91		+ <i>Sirolimus</i>	55
	+ <i>Azathioprine</i>	14		+ <i>Azatioprina</i>	31
Ciclosporina+Sirolimus		64	Tacrolimus+Sirolimus		31
<i>Pacientes Total</i>		4392	<i>Pacientes Total</i>		1294

TABELA 2. Frequências de variáveis clínicas e demográficas para o tratamento dos grupos monitorados na coorte de 2000 a 2004.

Parâmetro	Ciclosporina	Tacrolimus	p-valor	Toda Coorte
	(n = 4,392)	(n = 1,294)		(n=5,686)
<b>Sexo</b>			>0.001	
Masculino	62.0%	48.3%		58.9%
Feminino	38.0%	51.7%		41.1%
<b>Idade no transplante</b>				
Idade, anos, média ± desvio padrão	39.2 ± 12.9	34.4 ± 14.6	>0.001	38.1 ± 13.4
Masculino	39.7 ± 13.0	34.7 ± 15.0	>0.001	38.7 ± 13.5
Feminino	38.3 ± 12.6	34.3 ± 14.2	>0.001	37.2 ± 13.2
<b>Faixa etária no transplante</b>			>0.001	
0 a 17	4.2%	16.6%		7.0%
18 a 42	55.0%	51.8%		54.3%
43 a 54	28.4%	21.9%		27.0%
55 a 66	11.3%	9.0%		10.8%
Acima 67	1.1%	0.6%		1.0%
<b>Causa de DRC – diagnóstico primário</b>			>0.001	
Glomerulo/Intersticial/Pielonefrite (a)	30.1%	26.0%		29.2%
Hipertensão/Doenças Cardiovasculares (b)	21.8%	18.8%		21.1%
Transplante de Órgãos e tecidos/Rejeição (c)	4.6%	9.1%		5.6%
Diabetes	4.6%	3.4%		4.3%
Doenças císticas renais (d)	2.0%	2.2%		2.0%
Uropatias (e)	1.6%	2.3%		1.8%
Indeterminada/Outras causas (f)	35.3%	38.2%		36.0%
<b>Tipo de Transplante</b>			0.018	
Doador cadáver	37.0%	40.7%		37.9%
Doador vivo	62.9%	59.4%		62.2%
<b>Tempo mediano de dialise anterior ao transplante</b>			0.072	
> 24 meses	49.1%	46.3%		48.5%
<= 24 meses	50.9%	53.7%		51.5%
<b>Eventos</b>			0.070	
Censura	88.8%	89.2%		88.9%
Falha de tratamento – global	11.2%	10.8%		11.1%
falha de tratamento – óbito	7.5%	7.0%		7.4%
falha de tratamento – perda de enxerto	3.7%	3.8%		3.7%

Notes: **p-valor** foi calculado pelo teste  $X^2$  para avaliar a significância estatística nas diferenças entre as características basais na amostra. O teste-t foi usado para avaliar as diferenças nos valores de idade média dos grupos. Testes *post-hoc* para categorias na variável **Faixa etária no transplante** mostraram diferenças significativas comparadas com 0 a 17 com **p-valores < 0.001**. Nos testes *post-hoc* para **Causas de DRC** comparadas com diabetes **p-valores** foram a)0.393; b)< 0.001; c)0.416;d) 0.147; e)0.011;f)0.031.

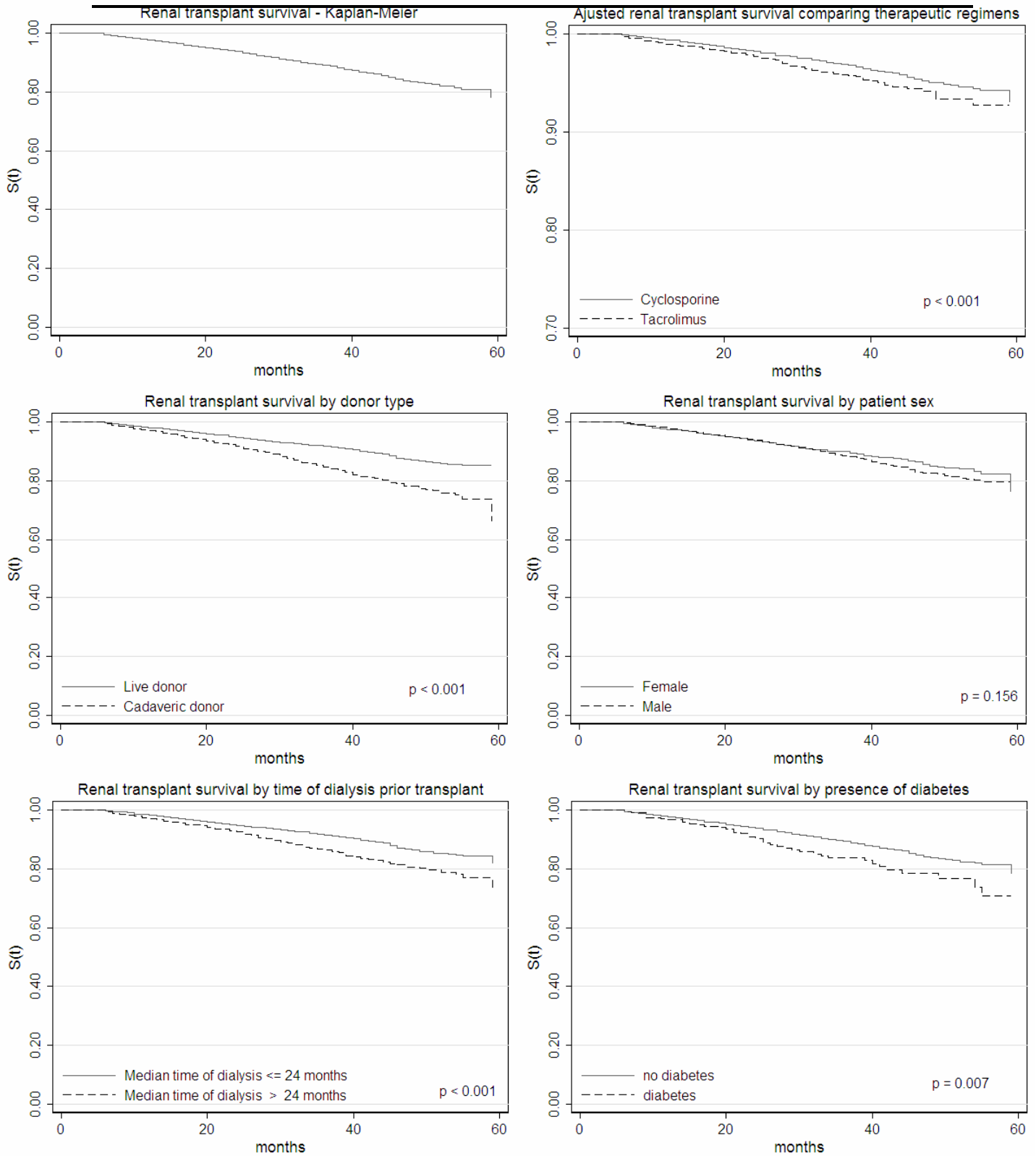
TABELA 3. Análise univariada da sobrevida do enxerto por características clínicas e demográficas nos grupos monitorados na coorte de 2000 a 2004

Variável	Total	Falha de tratamento				Risco Relativo		Erro padrão	p-valor
	n	Óbitos	Perda enxerto	Total	%	RR(95%IC)			
		n	n	n					
<b>1) Sexo</b>									
Masculino	3,348	274	114	388	11.6	1.12 (0.96 to 1.32)	0.08	0.160	
Feminino	2,338	145	99	244	10.4	1.0			
<b>2) Idade no transplante</b>									
Ano adicional na idade do paciente no transplante	5,686					1.01 (1.01 to 1.02)	<0.01	<0.001	
<b>3) Causa de DRC – diagnostic primário</b>									
Diabetes	245	32	8	40	16.3	1.55 (1.12 to 2.13)	0.16	0.008	
Hipertensão/Doenças cardiovasculares	1,201	100	43	143	11.9	1.10 (0.91 to 1.32)	0.10	0.320	
Glomerulonefrite/Intersticial/Pielonefrite	1,66	130	76	206	12.4	1.08 (0.91 to 1.27)	0.09	0.380	
Transplante de órgãos e tecidos/Rejeição	320	17	4	21	6.6	0.61 (0.40 to 0.94)	0.22	0.024	
Uropatias	101	7	4	11	10.9	0.90 (0.50 to 1.63)	0.30	0.720	
Doenças císticas do rim	114	10	6	16	14.0	1.27 (0.77 to 2.09)	0.25	0.350	
Indeterminado/outras causas	2,045	123	72	195	9.5	0.85 (0.72 to 1.00)	0.09	0.054	
<b>4) Regime terapêutico</b>									
Tacrolimus	1,294	90	50	140	10.8	1.27 (1.05 to 1.54)	0.10	0.013	
Ciclosporina	4,392	329	163	492	11.2	1.0			
<b>5) Tipo de transplante</b>									
Doador cadaver	2,152	214	112	326	15.1	1.83 (1.56 to 2.13)	0.08	<0.001	
Doador vivo	3,534	205	101	306	8.7	1.0			
<b>6) Tempo mediano de dialises anterior ao transplante</b>									
> 24 meses	2,757	248	119	367	13.3	1.57 (1.34 to 1.83)	0.08	<0.001	
<=24 meses	2,929	171	94	265	9.0	1.0			

TABELA 4. Risco relativo estimado (RR) e 95% de intervalo de confiança (95%IC), de acordo com modelo final da análise proporcional de COX para a coorte de transplantados renais de 2000 a 2004.

<b>Variável</b>	<b>Risco Relativo</b>		
	<b>RR(95%IC)</b>	<b>Erro padrão</b>	<b>p-valor</b>
<b>Regime terapêutico (tacrolimus)</b>	<b>1.38 (1.14 - 1.67)</b>	<b>0.10</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Idade</b> (ano adicional)	1.01 (1.00 - 1.02)	<0.01	<0.001
<b>Tipo transplante</b> (doador cadáver)	1.60 (1.35 - 1.89)	0.08	<0.001
<b>Tempo mediano de dialises anterior ao transplante</b> (> 24 meses)	1.29 (1.09 - 1.52)	0.09	0.002
<b>Diagnóstico primário da causa de DRC</b> (diabetes)	1.54 (1.09 - 2.17)	0.16	0.015

FIGURE 1. Análise de sobrevivência após transplante renal pelo método Kaplan-Meier ajustado por regime terapêutico (ajustado), tipo de transplante, sexo, tempo em diálises anterior ao transplante e diagnóstico primário causa de DRC.





**ARTIGO ORIGINAL 3****Ciclosporina versus Tacrolimus em esquemas de manutenção imunossupressora no transplante renal no Brasil, análise pareada de custo-efetividade 2000/2004.**

---

**Augusto Afonso Guerra Junior<sup>1,2</sup>****Cibele Comini César<sup>3</sup>****Mariângela Leal Cherchiglia<sup>1</sup>****Eli Iola Gurgel Andrade<sup>1</sup>****Odilon Vanni Queiroz<sup>1</sup>****Grazielle Dias Silva<sup>2</sup>****Francisco Assis Acurcio<sup>1,4</sup>**

**|Artigo proposto para publicação na revista *Pharmacoeconomics*|**

---

*Instituições:*

1. Departamento de Medicina Preventiva e Social, Faculdade de Medicina, Universidade Federal Minas Gerais (UFMG). Av. Alfredo Balena, 190. Belo Horizonte, MG, Brasil. CEP: 30130100.
2. Secretaria de Estado da Saúde. Superintendência de Assistência Farmacêutica. Rua Sapucaí, 429. Belo Horizonte, MG, Brasil. CEP: 30150050.
3. Departamento de Estatística, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Av. Antônio Carlos, 6627. Belo Horizonte, MG, Brasil. CEP: 31270901. Pesquisadora bolsista do CNPq 307715/2008-6
4. Departamento de Farmácia Social, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Av. Antônio Carlos, 6627. Belo Horizonte, MG, Brasil. CEP: 31270901. Pesquisador bolsista do CNPq 301933/2009-0



## RESUMO

**Introdução.** No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) é responsável por quase todos os transplantes renais. Os protocolos do SUS recomendam o uso de ciclosporina, em conjunto com azatioprina e corticosteroides para manter a imunossupressão essencial para o transplante renal bem sucedido. Alternativamente a ciclosporina (CsA) pode ser substituída por tacrolimus (Tac).

**Objetivo.** O propósito deste estudo foi o de avaliar a custo-efetividade do esquema terapêutico, envolvendo ciclosporina ou tacrolimus, após o transplante renal durante um período de acompanhamento de 60 meses.

**Métodos.** Avaliação econômica de custo-efetividade na perspectiva do SUS, conduzida a partir de uma coorte histórica, de 2000 a 2004, com 2022 pacientes submetidos a transplantes renais e que usaram ciclosporina ou tacrolimus pareados em 1:1. A curva sobrevida foi estabelecida pelo método Kaplan-Meier.

**Resultados.** A maioria dos pacientes era do sexo feminino, com idade 36,7 anos, para os quais o diagnóstico primário mais frequente de doença renal crônica (DRC), foi glomérulo/intersticial/pielonefrites. Avaliação custo-efetividade apontou para a dominância de regimes baseados em ciclosporina sobre tacrolimus, uma vez que os custos totais de pacientes de CsA para o 1º ano e nos 5 anos são menores, com maior quantidade de anos de vida ganhos.

**Conclusões.** Após pareamento de pacientes de CsA e Tac em 1:1 não se evidenciou melhor sobrevida para pacientes em uso de Tac. A avaliação econômica demonstrou que regimes baseados em CsA foram mais custo-efetivos (dominantes) que com Tac.

**Palavras-chaves:** Tacrolimus, Ciclosporina, Transplante Renal, Custo-Efetividade, Rejeição do Enxerto

## ABSTRACT

**Background.** In Brazil, the National Health System (SUS) is responsible for almost all renal transplants. SUS protocols recommend using cyclosporine, in association with azathioprine and corticosteroids, to maintain the immunosuppression essential for successful renal transplant. Alternatively, cyclosporine can be replaced by tacrolimus.

**Objective.** The aim of this study was to evaluate for the perspective of SUS the cost-effectiveness of therapeutic schema involving cyclosporine or tacrolimus after renal transplant during a 60 month follow-up period.

**Methods.** Cost-effectiveness economic evaluation from SUS perspective carried out of a historical cohort study, from 2000 to 2004, of 2022 patients who underwent renal transplant and used cyclosporine or tacrolimus matched in 1:1. Kaplan-Meier method has been used to evaluate survival.

**Results.** Most of the patients were female, age 36,7 years, for whom the most frequent primary diagnosis of chronic renal failure (CRF) were glomerulonephritis/nephritis. Cost-effectiveness evaluation pointed for dominance of CsA over Tac as total cost per patient to 1<sup>st</sup> year and for 5 years of treatment are lower with a higher amount of life years gained.

**Conclusions.** After matching 1:1 patients of CsA and Tac wasn't evidenced advantage or better survival for patients using Tac regimens. Economic evaluation has shown that CsA regimens were more cost-effective (dominance) over Tac.

**Key words:** Tacrolimus, Cyclosporine, Kidney transplant, Cost-Effectiveness, Graft Rejection

## INTRODUÇÃO

A doença renal pode ser definida como uma lesão decorrente de múltiplas causas, que levam à perda progressiva da função dos rins devido ao desgaste dos néfrons em número e função. Vários fatores podem contribuir para o surgimento desta doença, entretanto, alguns estudos têm demonstrado etiologia relacionada ao diabetes mellitus e à hipertensão arterial.<sup>1,2</sup>

No estágio final da doença, o tratamento de substituição da função renal constitui-se das opções hemodiálise, diálise peritoneal e transplante renal. A escolha dentre as terapias disponíveis deve levar em consideração diversos fatores, como idade do paciente, presença de co-morbidades, possibilidade e disponibilidade de realização do procedimento, bem como a opção do paciente.<sup>1,2</sup>

O transplante renal é reconhecido como a abordagem preferencial para o tratamento da doença renal crônica (DRC), tanto pela perspectiva clínica quanto pela econômica.<sup>3</sup> As terapias de substituição renal (TRS) envolvem custos contínuos por toda a vida do paciente e quando comparadas com o transplante estão associadas com uma menor qualidade de vida.<sup>3,4</sup>

O elemento chave para assegurar que o enxerto doado não seja imediatamente rejeitado é o regime imunossupressivo dado ao paciente.

Um fator que contribuiu significativamente para que os transplantes renais fossem considerados a melhor opção para DRC foi o avanço tecnológico na terapia de imunossupressão. O principal objetivo de tal terapia é prolongar a sobrevida do enxerto, prevenindo rejeição aguda e crônica do órgão transplantado.<sup>5</sup> Os fatores de risco para o desenvolvimento de rejeição crônica incluem falha do regime imunossupressor usado na terapia de manutenção e a presença e intensidade de episódios de rejeição agudos. A rejeição crônica de transplantes, também conhecida como nefropatia de crônica do enxerto, é a maior causa de perda do transplante após o primeiro ano, representando de 20% a 70% das perdas.<sup>6</sup>

A imunossupressão clínica foi iniciada no começo dos anos 50 com o uso de glicocorticóides associados à azatioprina e/ou globulina antilinfocitárias e permaneceram como principais drogas imunossupressoras até o começo dos anos 80, quando a ciclosporina (CsA), extraída do fungo *Tolypocladium inflatum*, foi introduzida no mercado. Estudos demonstraram que o uso da ciclosporina representou em ganho significativo na sobrevida do enxerto renal. O tacrolimus (Tac) surgiu no início da década de 90, como opção terapêutica à ciclosporina. É um macrolídeo policíclico, produzida pelo fungo *Streptomyces tsukubaensis*. Também se apresenta como inibidor da atividade da calcineurina. Tem sido apresentado ao mercado como mais potente que a CsA devido a maior afinidade à calcineurina. De forma semelhante a CsA,

o tacrolimus pode ocasionar nefrotoxicidade e a síndrome hemolítica-urêmica, mas provoca, supostamente, menos hiperlipidemia, hipertensão e efeitos cosméticos indesejáveis.<sup>7,8</sup> Tem apresentado maior incidência de diabetes mellitus pós-transplante.<sup>9</sup> Há indicações de que Tac esteja relacionado à ocorrência de nefropatia do enxerto por poliomavirus, principalmente quando associado ao agente anti-proliferativo micofenolato mofetil (MMF). Na última década outras drogas têm sido progressivamente disponibilizadas como o sirolimus um macrolídeo produzido pelo mesmo fungo e com estrutura muito semelhante à do tacrolimus e mais recentemente o everolimus.<sup>10</sup>

Desde que a Constituição Federal foi sancionada, em 1988, o direito à saúde no Brasil se tornou universal, garantindo a assistência terapêutica e farmacêutica integral. Em 2002 os protocolos clínicos e as diretrizes terapêuticas foram estabelecidos no SUS para o uso de medicamentos de alto custo, incluindo aqueles usados em transplantes renais.<sup>11</sup> Em 2004, a Política Nacional de Atenção ao Portador de Doença Renal foi aprovada, direcionando ações específicas a favor de transplantes e outras terapias de substituição renal.<sup>3</sup>

Os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do SUS recomendam a manutenção do estado imunossupressor após os transplantes renais, usando regimes de medicamentos nos quais os principais medicamentos são: a ciclosporina, associada a azatioprina e corticosteróides.<sup>11</sup> Alternativamente os protocolos permitem que a ciclosporina seja substituída pelo: tacrolimus. A azatioprina também pode ser substituída por micofenolato de mofetil ou rapamicina.

A despeito do crescente impacto econômico causado pela distribuição desses medicamentos pelo SUS, os resultados do seu uso, no que diz respeito à sobrevida dos enxertos e dos pacientes, ainda são desconhecidos. Assim, o objetivo deste artigo é comparar, tanto em curto como em longo prazo, a relação de custo-efetividade do uso de regimes para manutenção imunossupressora com tacrolimus versus ciclosporina na prevenção da rejeição ao enxerto no transplante renal no Brasil. Os dados obtidos da coorte histórica de 2000 a 2004 comparando resultados clínicos e econômicos do uso destas drogas foram utilizados como base para a avaliação de custo-efetividade, aqui conduzida.

## **PACIENTES E MÉTODOS**

### **Desenho do Estudo**

A análise de custo-efetividade foi conduzida tomando-se por base coorte histórica, de Janeiro de 2000 a Dezembro de 2004 com pacientes que se submeteram a transplantes renais de doadores vivos ou cadavéricos, em todos os centros transplantadores do Brasil e que usaram

os medicamentos imunossupressores ciclosporina ou tacrolimus. Os pacientes foram identificados nos bancos nacionais de dados administrativos do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH), ambulatorial (APAC/SIA) e de mortalidade (SIM) por pareamento probabilístico de registros.<sup>12,13</sup>

Este estudo é parte integrante da Avaliação Econômica e Epidemiológica das TRS, projeto conduzido pelo Grupo de Pesquisa em Economia da Saúde e da Avaliação Farmacoeconômica e Epidemiológica do Programa de Medicamentos Excepcionais do SUS no Brasil, conduzido pelo Grupo de Pesquisa em Farmacoepidemiologia, na Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e que foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (relatórios 397/2004 e 0101/06).

### **Eventos**

O evento observado foi o tempo de falha do tratamento imunossupressor, definido como morte do paciente ou perda do enxerto. A perda do enxerto foi considerada como o reinício de diálise por mais de três meses sem o uso concomitante de medicamentos imunossupressores. A data do evento foi determinada como a última data registrada de uso de medicamentos imunossupressores ou pela data do óbito. A censura foi caracterizada como perda de seguimento ou término do estudo.

A entrada na coorte ocorreu a partir da data do transplante registrada no SIH. Os tratamentos considerados na análise foram os regimes imunossupressores usando ciclosporina ou tacrolimus, mesmo quando combinados com outros medicamentos imunossupressores, realizados entre janeiro de 2000 e dezembro de 2004 registrados na base SIA. Foram incluídos os pacientes que se submeteram ao transplante até dezembro de 2003, resultando em um acompanhamento de pelo menos doze meses. A análise excluiu indivíduos com menos de seis meses de sobrevida, a partir da data do transplante. Também foram excluídos pacientes que estavam usando regimes baseados em ciclosporina e, mudaram para regimes baseados em tacrolimus, ou vice-versa, durante o período de monitoramento. Em seguida, os pacientes identificados em cada grupo da coorte foram pareados em 1:1 pelas seguintes variáveis: tipo de transplante, sexo, faixa etária e ano de transplante. Além da observação dos resultados clínicos, uma extensa base de dados sobre utilização de recursos disponibilizados pelo SUS foi registrada para cada paciente ao longo do estudo, a qual incluiu o uso de recursos hospitalares, ambulatoriais e a dispensação de medicamentos especializados.

### **Análise estatística**

As variáveis descritivas selecionadas para análise foram: diagnóstico primário de doença renal (glomerulonefrite/nefrite intersticial/pielonefrite, hipertensão/doenças cardiovasculares,

diabetes, transplantes de tecido e órgãos/falha ou rejeição, doenças císticas dos rins, uropatias, caudas indeterminadas/outras causas), regimes terapêuticos (tacrolimus, ciclosporina) e tempo médio de diálise anterior ao transplante renal. O método Kaplan-Meier foi usado para estimar a probabilidade acumulada dos tempos de sobrevida para as duas alternativas terapêuticas. A comparação entre as diferentes curvas, por subgrupos, foi realizada usando o teste log-rank. Foi adotado um nível de significância de 5%. A análise estatística foi conduzida com o software “R”, versão 2.5.0, da *R Foundation for Statistical Computing*.<sup>16</sup>

### **Avaliação Econômica**

Foi desenvolvido um modelo de árvore de decisão, tendo como principal enfoque analítico a análise de custo-efetividade para comparar tacrolimus com ciclosporina. Ciclosporina foi escolhida como o tratamento de comparação do modelo, uma vez que é apontada pelos Protocolos Clínicos do SUS como imunossupressor de 1ª escolha. O modelo analítico foi construído com auxílio do programa TreeAge Pro 2009. O modelo pressupõe que todos os pacientes podem ter um episódio de rejeição com perda do enxerto em função da probabilidade inerente ao regime de imunossupressão, como mostra a figura 1. Neste modelo, o regime imunossupressor utilizado pelo paciente difere apenas pelo uso da ciclosporina ou tacrolimus.

### **Custos e Descontos**

A análise econômica adotou a perspectiva do financiador público e limitou-se aos gastos diretos da atenção à saúde, utilizados como *proxy* para custos. Para o cálculo dos custos relativos a cada indivíduo foram considerados todos os procedimentos ambulatoriais, hospitalares e medicamentos especializados registrados durante o período de acompanhamento, ou seja, desde sua entrada até a ocorrência do evento ou censura. No modelo, os custos e os resultados foram projetados ao longo de um período de 1 a 5 anos seguintes ao transplante. Custos futuros foram descontados para refletir o valor presente (Dia 0), como recomendado pelas boas práticas econômicas. No Brasil, a taxa de desconto padrão é de 5% tanto para os custos como para resultados, conforme orientação emitida pelas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde.<sup>17</sup>

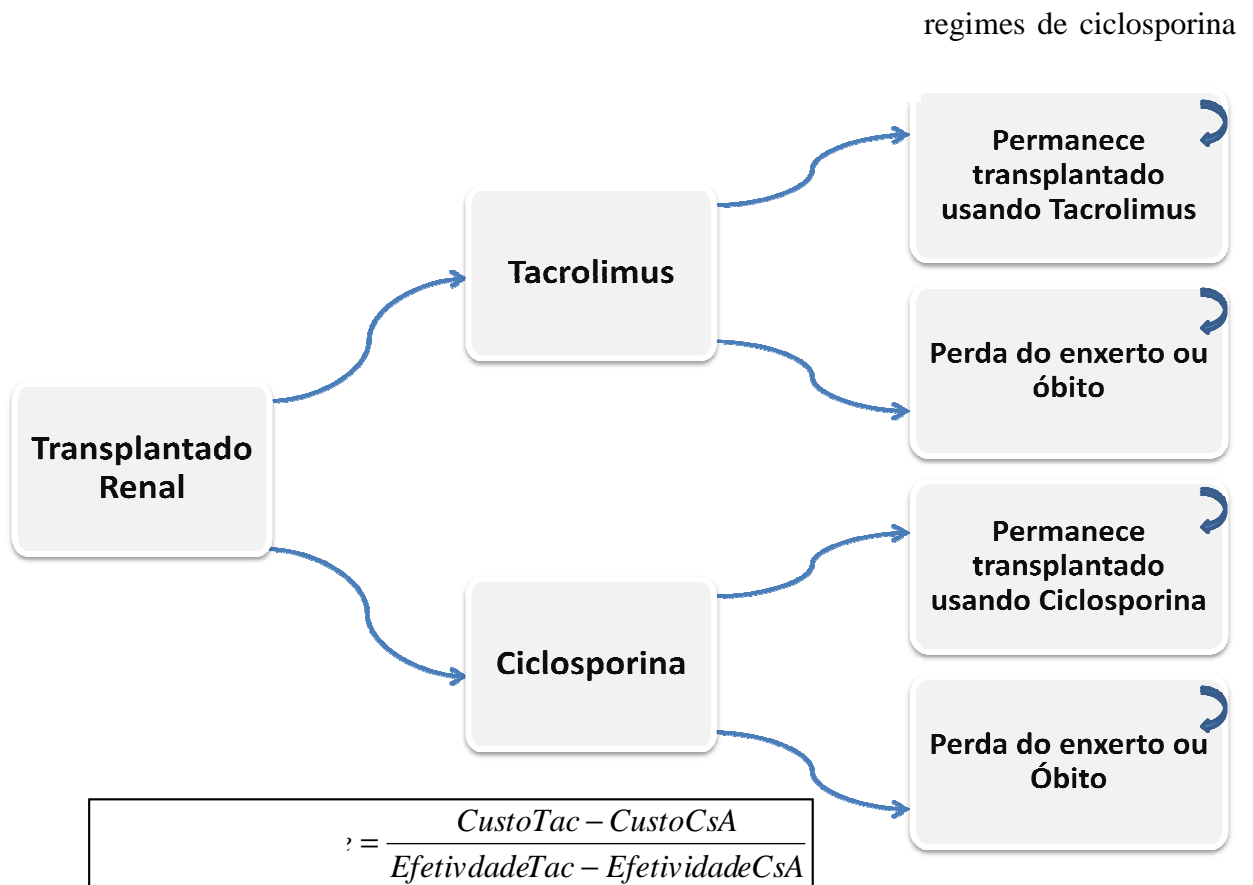
### **Aferição dos Custos**

Para aferir os custos individuais foram identificados todos os procedimentos e seus respectivos valores na base AIH/SIH e na base APAC/SIA para cada paciente, considerando o mês como unidade temporal. A partir destes dados gerou-se uma tabela com as informações de valores mensais despendidos (em Reais), por paciente, de acordo com as categorias: hospitalizações, diálises, acompanhamento clínico e exames, medicamentos especializados

(outros medicamentos, outros agentes imunossupressores e medicamento em estudo). Os valores foram atualizados para dezembro de 2008 com base no Índice de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA-IBGE).

**Foram calculados os seguintes indicadores:**

- c) Custo médio, mediano e total com acompanhamento clínico e exames diagnósticos, hospitalizações, diálises e medicamentos excepcionais no período de acompanhamento a partir do transplante;
- d) Custo médio, mediano e total por paciente a cada ano de tratamento a partir do transplante, segundo esquema terapêutico.



## RESULTADOS

### Estatísticas Descritivas

Dentre 9298 transplantes renais com doadores vivos e cadavéricos foram identificados 8981 pacientes distintos. Desse total apenas 11% não estavam registrados como usuários de medicamentos no sistema SUS APAC/SIA. De janeiro de 2000 a dezembro de 2004, em meio às diversas combinações de medicamentos fornecidos pelo Programa Nacional de

Medicamentos Excepcionais e de Alto Custo, foram observados 4392 (49%) dos pacientes utilizando exclusivamente regimes imunossupressores baseados em ciclosporina. Foram ainda observados regimes exclusivamente baseados em tacrolimus para 1294 pacientes (14%). Após pareamento em 1:1 entre os grupos de tacrolimus e ciclosporina pelas variáveis: tipo de transplante, sexo, faixa etária e ano de transplante foi possível estabelecer 1011 pares.

A tabela 1 mostra a distribuição dos pacientes e os respectivos regimes imunossupressores na coorte. De acordo com os critérios definidos foram incluídos na coorte 2022 indivíduos. A maioria dos pacientes era do sexo feminino (50,4%), e a idade média no transplante era de 36,6 anos. Os principais diagnósticos primários, causa da DRC foram: glomerulonefrite, nefrite intersticial, pielonefrite (27,7%), hipertensão, doenças cardiovasculares (20,4%), transplante de órgãos e Tecidos/Falencia ou Rejeicao (6,3%), diabetes (3,6%) e doenças císticas dos rins (2,0%), além de outras causas e diagnósticos indeterminados (38,0%). A grande quantidade de pacientes com diagnósticos indeterminados pode estar relacionada ao estágio clínico avançado da doença renal, ao qual se encontram muitos pacientes, fazendo com que a etiologia seja mais difícil de estabelecer. O tipo de transplante mais realizado foi com doadores vivos (62,7%). A falha do tratamento imunossupressor ocorreu em 9,7% dos participantes (morte 5,9%; perda do enxerto 3,8%). A Tabela 2 mostra as variáveis clínicas e demográficas.

### **Tempo de Sobrevida**

Pelo método Kaplan-Meier, a função de sobrevida dos pacientes na coorte, ao final do período de acompanhamento, foi de 80,4% (95%IC = 76,2 a 84,9), figura 2. As probabilidades de sobrevida no período de 1 a 5 anos para cada grupo são apresentadas na tabela 4.

### **Avaliação Econômica**

A Tabela 3 apresenta os gastos no 1º ano de acompanhamento da coorte e para o período completo de 5 anos relativos à utilização de recursos hospitalares, ambulatoriais e medicamentos de alto custo por pacientes a partir do transplante renal, segundo o grupo de tratamento. Foi possível observar gastos significativamente para maiores no grupo que utilizou regime baseado em tacrolimus para as categorias de recursos utilizados: medicamento em estudo (R\$8,1 milhões; CsA e R\$21,6 milhões; Tac), hospitalizações (R\$50,9 milhões; CsA e R\$66,1 milhões; Tac). A Tabela 4 apresenta síntese dos parâmetros de probabilidades, anos de vida ganhos e custos. Tomando-se por base a sobrevida calculada pelo método Kaplan-Meier, estimou-se o total de anos de vida acumulados por cada grupo durante o período de acompanhamento, sendo que o grupo baseado em Ciclosporina acumulou 4525,24 anos de vida para 4472,66 acumulados pelo grupo do Tacrolimus.



Na Tabela 5 é apresentada a avaliação de custo efetividade incremental para o 1º ano e para o período de 5 anos de tratamento. Economicamente, observa-se dominância da alternativa terapêutica Ciclosporina, uma vez que o grupo baseado em Tacrolimus apresenta maior custo por ano de vida ganho e ao mesmo tempo menor efetividade em termos de sobrevida, tanto no primeiro ano de tratamento quanto para o período de seguimento da coorte.

## **DISCUSSÃO**

Este estudo usou o pareamento probabilístico de dados administrativos de indivíduos que se submeteram aos transplantes renais no Brasil. Os dados administrativos coletados retrospectivamente tornaram possível avaliar os resultados dos tratamentos, como as probabilidades de se desenvolver complicações e os custos envolvidos com o transplante para realizar a avaliação econômica.<sup>18</sup> Os resultados apresentados aqui tem a intenção de contribuir para o debate atual sobre a importância crescente de estudos observacionais como uma fonte complementar de evidências científicas para médicos, planos de saúde, órgãos regulatórias, gestores e legisladores.<sup>19</sup>

As variáveis, identificadas como fatores de risco cirúrgico e clínico para transplante renal, são uma idade menor do que 5 ou maior do que 50 anos e doenças sistêmicas como diabetes mellitus, amiloidose, doença de Fabri, escleroderma, doença gastrointestinal anterior (como úlcera péptica, pancreatite, hepatopatia, diverticulose, obesidade mórbida e malnutrição), doença maligna anterior, transplantes anteriores e outros.<sup>20,10</sup> Em estudo anteriormente publicado sobre essa coorte e coerente com a literatura, tanto a idade quanto a presença de diabetes foram associadas com um alto risco de falha do tratamento, o que impactou na sobrevida dos pacientes.<sup>21</sup> A hipertensão e doenças cardíacas não apareceram como fatores de risco no modelo final. Uma explicação possível para isso é que estas condições são mais associadas ao diagnóstico basal. É possível que os pacientes com essas duas condições consigam controlar melhor suas doenças, após o transplante, considerando-se o enfoque que o SUS tem dado a essas. Entretanto esta interpretação deve ser considerada com cuidado porque o assunto exige estudos mais específicos.

Além disso, uma variedade de fatores influencia a sobrevida do enxerto a curto e longo prazo, incluindo a combinação entre antígenos do doador e do receptor para o complexo maior histocompatibilidade (ex.: os antígenos HLA-A, -B, -DR) para os grupos sanguíneos ABO, o nível máximo de anticorpos reativos contra painel (PRA) pré-transplante no soro do recipiente, raça, sexo, idade do doador e do receptor, tempo de isquemia do órgão doado, compatibilidade do tamanho do órgão com as necessidades do receptor, crises de rejeição

aguda, necrose tubular aguda pós-operativa, tempo em diálises e histórico de transplantes anteriores.

Além desses fatores a terapia de indução com um agente de depleção de linfócitos ou um antagonista de interleucina-2 pode criar uma proteção eficaz contra rejeição nas primeiras semanas e meses cruciais após o transplante; entretanto, não há provas de seus benefícios na sobrevida em longo prazo de enxertos.<sup>5,10,22,23,24</sup> As informações sobre a maioria desses fatores não estavam disponíveis, mas tendo em vista evidências de um risco maior de rejeição associado com o sexo, a idade do receptor e tipo de transplante (cadáver), essas variáveis foram utilizadas para parear os grupos de pacientes.<sup>25</sup> No SUS os transplantes renais são feitos com doadores vivos e falecidos.<sup>6</sup>

Apesar da maior disponibilidade de medicamentos imunossupressores, seu maior benefício parece estar concentrado na redução do número de episódios de rejeição aguda, que é um dos maiores fatores de risco para nefropatia crônica do enxerto.<sup>26</sup> Entretanto, seus efeitos na sobrevida em curto e longo prazo têm sido menos substanciais a despeito do acréscimo de novos medicamentos – como o tacrolimus – ao regime terapêutico inicial usando azatioprina e prednisona. Estudos mostraram um aumento na sobrevida inicial entre pacientes transplantados recebendo um regime terapêutico baseado em tacrolimus, quando comparado com aqueles recebendo regimes baseados em ciclosporina. Entretanto estudos de longo prazo não confirmaram uniformemente essa aparente vantagem da imunossupressão ancorada em tacrolimus.<sup>21,25,27</sup>

Neste estudo, com grupos pareados de ciclosporina e tacrolimus não foram encontradas evidências de vantagem terapêutica do tacrolimus sobre a ciclosporina no transplante renal. Da mesma forma uma revisão, comparando os efeitos destes dois medicamentos como terapia primária para receptores de transplantes de rim, mostrou que a perda do enxerto com óbito foi significativamente reduzida nos receptores tratados com tacrolimus aos seis meses e três anos após o transplante, mas a mesma revisão não conseguiu demonstrar uma diferença significativa com 1, 2, 4 e 5 anos após o transplante.<sup>28</sup> Uma análise retrospectiva recente, de 51.303 pacientes, concluiu que a sobrevida após 5 anos do enxerto, nos receptores de transplante de rim com o doador cadáver, é equivalente em pacientes recebendo regimes imunossupressores baseados em ciclosporina e tacrolimus. O mesmo estudo discutiu a escolha do imunossupressor, uma vez que tacrolimus é mais prescrito para pacientes que são normalmente considerados de alto risco. A análise realizada em quatro grupos bem definidos de pacientes de risco mostrou que não houve diferença significativa na sobrevida entre pacientes tratados com tacrolimus e ciclosporina em receptores pré sensibilizados, pacientes

retransplantados, diabéticos e receptores de enxertos com doadores de 65 anos ou mais velhos.<sup>29</sup>

O tacrolimus é considerado como mais apropriado para transplantes hepáticos do que para transplantes renais e um dos seus efeitos colaterais mais descritos na literatura é a diabetes.<sup>28,29,30,31,32,33</sup> Também é importante considerar que a terapia de manutenção com tacrolimus e micofelonato é um dos fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento de nefropatia do vírus polyoma, uma causa comum de falha de transplantes renais.<sup>34</sup> No Brasil o regime de manutenção usado mais frequentemente inclui ciclosporina, mas um número cada vez maior de pacientes tem sido tratado com tacrolimus. Esta situação não deveria ocorrer frequentemente, de acordo com os protocolos clínicos em vigor no Brasil, porque a maioria dos transplantes renais é realizada com doadores vivos e quase 80% destes são realizados com órgãos doados por parentes próximos. Nesta situação uma melhor compatibilidade entre doador e receptor é esperada. A recomendação geral é começar a imunossupressão com ciclosporina e, alternativamente, usar tacrolimus quando as condições clínicas indicarem um risco maior de rejeição do enxerto ou toxicidade para o paciente.

Em estudo anterior da coorte com 5.686 pacientes em grupos não pareados de ciclosporina versus tacrolimus o risco de falha de tratamento nos pacientes que receberam tacrolimus foi considerado 1,38 vezes maior do que naqueles que receberam ciclosporina, após o ajuste do modelo para fatores que poderiam causar confusão.<sup>38</sup> Uma sobrevida menor, usando tacrolimus, também foi apontada em um estudo com dados do *United Network for Organ Sharing* nos Estados Unidos, que envolveu mais de 7.000 pacientes transplantados, no qual se estabeleceu um excesso de risco relacionado ao tacrolimus de 1,28.<sup>23</sup>

O amplo uso de tacrolimus é normalmente baseado na noção de que o medicamento reduz a rejeição aguda, quando comparado com a ciclosporina, o que geraria benefícios para a sobrevida do enxerto. Porém, como já mencionado, estudos com um grande número de pacientes e controlando muitos fatores de confusão não puderam demonstrar as diferenças na sobrevida do enxerto em 5 anos entre paciente que usaram os regimes de tacrolimus e de ciclosporina.<sup>27,29</sup> Da mesma forma, nossos dados não demonstram nenhuma vantagem na sobrevida do enxerto a longo prazo com tacrolimus. Todavia, nossos resultados foram obtidos por meio de estudo observacional com limitações inerentes que foram tratadas na seção específica. Deve-se notar que o período de cinco anos desta coorte foi o suficiente para observar o evento, apesar do tempo de sobrevida do enxerto e paciente descrito na literatura ser de aproximadamente 10 anos.

A avaliação de custo-efetividade incremental para o 1º ano e para o período de 5 anos de tratamento demonstrou dominância econômica dos regimes terapêuticos baseados em Ciclosporina sobre aqueles com Tacrolimus. Cabe ressaltar a ocorrência de maiores despesas com hospitalizações e com o medicamento em estudo no grupo do tacrolimus, tanto no 1º ano como no período de 5 anos da coorte. Maiores despesas com o medicamento em estudo, já eram esperadas, pois tratamento mensal com tacrolimus chegou a ser 2,6 vezes mais caro que com Ciclosporina no período estudado, mas esperava-se que outras despesas, principalmente com internações hospitalares fossem menores, o que permitiria encontrar o valor incremental positivo com nos regimes baseados em Tac. Os resultados econômicos apresentados podem ser úteis no processo de regulação de preços no mercado farmacêutico exercido pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) e MS, principalmente no que tange à política de preços de novos medicamentos, quanto aos reajustes anuais concedidos aos fabricantes.

## LIMITAÇÕES

Estudos epidemiológicos podem fornecer evidências para sugerir causalidade, além das informações que dizem respeito à força de uma associação entre exposição e resultados de saúde. Mas a causalidade não pode estabelecida definitivamente por meio destes estudos. Os resultados dos estudos observacionais podem ser distorcidos por muitos fatores, uma vez que as condições não estão sob controle do investigador. A exposição ou tratamento de interesse não são alocados aleatoriamente no experimento pelo investigador. Portanto, associações entre exposição e desfecho podem resultar dos fatores de confusão que estão associados tanto com exposição quanto com resultado. Além disso, dados observacionais são particularmente sujeitos aos fatores de confusão em estudos sobre efeitos terapêuticos porque os motivos que levam um médico ou paciente a selecionarem determinado tratamento também estão fortemente relacionados ao resultado da saúde.<sup>35,36</sup>

Outra limitação do estudo é associada com a coleta de dados. A metodologia se utilizou de dados que foram documentados em grandes bases de dados administrativos desenvolvidas pelo sistema de saúde e coletadas retrospectivamente. Um dos lados negativos dos estudos de coorte retrospectivos é sua dependência de registros que podem conter perdas ou ter informações mal registradas.<sup>37</sup>

Neste estudo, as informações não estavam disponíveis sobre diversos fatores que influenciam a sobrevida do enxerto em curto e longo prazo, além de causas específicas da perda do enxerto. Além disso, os valores de doseamento dos níveis sanguíneos de ciclosporina e

tacrolimus não estavam disponíveis, a despeito das diretrizes brasileiras sobre transplantes recomendarem o monitoramento do nível destes medicamentos e do SUS financiar tais procedimentos. Ainda assim, foi possível encontrar algumas associações que diziam respeito a sobrevida de enxertos descritas na literatura específica.

Outra limitação a ressaltar é o uso de gastos em saúde como *proxy* para custos. Em outros estudos publicados sobre o assunto os custos e funções de produção são definidos a partir de gastos executados pelo financiador ou consumidor.<sup>18,39,40</sup> Sabe-se também que o valor pago pelo MS no sistema APAC/SIA e SIH não correspondem ao valor de mercado dos medicamentos adquiridos e dos procedimentos realizados pelos diversos centros hospitalares e ambulatoriais. Mas essa potencial diferença entre o valor financiado pelo MS o custo de mercado não ocorre de forma diferencial nos grupos avaliados, uma vez que a regra de financiamento é igual em ambas as situações em foco.

Apesar dessas limitações, a coorte histórica provou-se útil para o estudo dos efeitos da exposição. Há uma aplicação crescente deste tipo de estudo já que a implementação do registro de doenças se expande e grandes bases de dados administrativas são usadas para pesquisas sobre a efetividade e desfechos dos cuidados de saúde.<sup>36</sup>

Estava além do âmbito deste estudo examinar as razões pelas quais os médicos possam ou não ter recomendado um regime específico.

As descobertas deste estudo não devem ser generalizadas para outras situações. Entretanto, as descobertas refletem resultados relacionados com regimes imunossupressores prescritos para mais de 2.000 pacientes que foram submetidos aos transplantes renais no Brasil.

## **AGRADECIMENTOS**

O presente estudo não teria sido possível sem a cooperação dos membros do Grupo de Pesquisa em Economia da Saúde, e do Grupo de Pesquisa em Farmacoepidemiologia. Os autores gostariam de agradecer a equipe do Departamento de Economia da Saúde/Ministério da Saúde e ao NESCON/Universidade Federal de Minas Gerais pelo seu apoio constante neste trabalho. Este trabalho teve o apoio financeiro do Ministério da Saúde brasileiro (concessão 4863/2005), do CNPq (concessão 402691/2005-9) e da FAPEMIG (concessão CDS APQ-4611-5.01/07).

## REFERENCIAS

- 01 Harrison T R, Fauci AS. Harrison Medicina Interna. 15 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2002.
- 02 SBN. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Diretrizes de Condução da Doença Renal Crônica. Documento elaborado em 2004. Disponível em: [www.sbn.org.br](http://www.sbn.org.br). Acesso em 2006.
03. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Política nacional ao portador de doença renal. Textos Básicos em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2004. <http://www.sbn.org.br/noticias/PoliticaNacional.doc> (accessed 2009 May 26).
- 04 RBT/ABTO. Registro Brasileiro de Transplantes da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, Ano XII - nº 2 - Janeiro / Dezembro 2006, 62p.
05. Gentil MA, Cantarell AC, Roncero FMG, Franco JEM, López MMM. Impact of the new drugs in the cost of maintenance immunosuppression of renal transplantation. Is it justified? *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(supp3):iii77-iii82. DOI: 10.1093/ndt/gfh1021
06. Sociedade Brasileira de Nefrologia – SBN [homepage on the Internet]. São Paulo: SBN, diretrizes em transplante renal. <http://www.sbn.org.br/Diretrizes/tx.htm> (accessed 2008 Jun 13).
07. Salomão A. Atualização em transplante renal. *J. Bras. Nefrol.*, 2000; 22 (4): 244-248
08. Martin GD, Martin GJ, Mendiluce A, Gordillo R, Bustamente J; Tacrolimus-Basiliximab versus Cyclosporine-Basiliximab in renal transplantation 'de novo': acute rejection and complications *Transplant Proc.* V.35 n. 5. p. 1694-6. 2003
09. Radermacher J, Meiners M, Bramlage C, Kliem V, Behrend M, Schlitt HJ *et al.* Pronounced renal vasoconstriction and systemic hypertension in renal transplant patients treated with cyclosporin A versus FK 506. *Transpl Int.* 1998
10. Abbud Filho M, Ramalho HJ. Revisão/atualização em transplante renal: novos agentes imunossupressores. *J Bras Nefrol* 1997;19:215-223.
11. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS 221 de 01 de abril de 2002 da Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas de medicamentos excepcionais e de alto custo no SUS. Diário Oficial da União, Apr. 2002. <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/PORT2002/PT-221.htm> (accessed 2008 Jul 29).

12. Coeli CM, Camargo Jr KR. Evaluation of different blocking strategies in probabilistic record linkage [in Portuguese]. *Rev Bras Epidemiol* 2002;5:185-196.
13. Cherchiglia ML, Guerra Jr AA, Andrade EI *et al.* A construção da base de dados nacional em terapia renal substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: aplicação do método de linkage determinístico probabilístico. *Rev Bras Est Pop* 2007;24:163-167.
14. Cox DR, Oakes D. *Analysis of survival data*. London: Chapman & Hall, 1984.
15. Harrell Jr FE. *Regression modeling strategies*. New York: Springer-Verlag, 2002.
16. R Development Core Team. *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0. <http://www.R-project.org> (accessed 2008 May 21).
17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. *Diretrizes Metodológicas : estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde – Brasília : Ministério da Saúde, 2009. 150p.*
18. Machnicki G, Louiza S, Schnitzler MA. Economics of transplantation: a review of the literature. *Transplant Rev* 2006;20:61-75. DOI 10.1016/j.trre.2006.05.001
19. Takemoto SK, Arns W, Bunnapradist S *et al.* Expanding the evidence base in transplantation: the complementary roles of randomized controlled trials and outcomes research. *Transplantation* 2008;86:18-25. DOI: 10.1097/TP.0b013e31817d4df5
20. Manfro RC, Carvalhal GF. Kidney transplantation [in Portuguese] *Rev AMRIGS* 2003;47:14-19.
18. Cunha CB, Ponce de León AC, Schramm JMA *et al.* Time to kidney transplantation in chronic renal failure patients in the State of Rio de Janeiro, Brazil, 1998-2002[in Portuguese]. *Rep Public Health* 2007;23:805-813. DOI 10.1590/S0102-311X2007000400008
22. Hwang AH, Cho YW, Cicciarelli J, Mentser M, Iwaki Y, Hardy B. Risk factors for short- and long-term survival of primary cadaveric renal allografts in pediatric recipients: a UNOS analysis. *Transplantation* 2005;80:466-470. DOI 10.1097/01.tp.0000168090.19875.b0
23. Bunnapradist S, Daswani A, Takemoto SK. Graft survival following living-donor renal transplantation: a comparison of tacrolimus and cyclosporine microemulsion with mycophenolate mofetil and steroids. *Transplantation* 2003;76:10-15. DOI 10.1097/01.TP.0000079965.62765.1A

24. Nashan B. Antibody induction therapy in renal transplant patients receiving calcineurin-inhibitor immunosuppressive regimens: a comparative review. *BioDrugs*: 2005; 19:39-46.
25. Leichtman AB. Balancing efficacy and toxicity in kidney-transplant immunosuppression. *N Engl J Med* 2007;357:2625-2627.
26. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 kidney transplant study group. *Transplantation* 1997;63:977-983.
27. Kaplan B, Schold JS, Meier-Kriesche. Long-term graft survival with neoral and tacrolimus: a paired kidney analysis. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2980-2984.
28. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RRS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomized trial data. *Br Med J* 2005;331:810-21. Epub 12 Sept 2005. DOI: 10.1136/bmj.38569.471007.AE
29. Opelz G, Dohler B. Influence of immunosuppressive regimens on graft survival and secondary outcomes after kidney transplantation. *Transplantation* 2009;87:795-802. DOI 10.1097/TP.0b013e318199c1c7.
30. Bastos Jr MAV, Oliveira MMS, Castro S H et al. Risk factors for developing diabetes mellitus after renal transplantation [in Portuguese]. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005;49:271-277.
31. Mayer AD, Dmitrewski J, Squifflet JP et al. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the european tacrolimus multicenter renal study group. *Transplantation* 1997;64:436-443.
32. Margreiter R. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study. *Lancet* 2002;359:741-746.
33. Kramer BK, Montagnino G, Del Castillo D et al. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin A microemulsion in renal transplantation: 2 year follow-up results. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:968-973. Epub 1 March 2005. DOI 10.1093/ndt/gfh739
34. Prince O, Savic S, Dickenmann M, Steiger J, Bubendorf L, Mihatsch MJ. Risk factors for polyoma virus nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1024-1033. Epub 10 Dec 2008. DOI 10.1093/ndt/gfn671



35. Barnett ML, Hyman JJ. Challenges in interpreting study results: The conflict between appearance and reality. *J Am Dent Assoc* 2006;137:32S-36S
36. Gail MH, Benichou J. eds. *Encyclopedia of epidemiologic methods*. Chichester: J.Wiley & Sons 2000:669
37. Rothman KJ, Greenland S Cohort Studies. In: Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern epidemiology*, 3rd ed. Philadelphia PA: Lippincott Williams & Wilkins 2008:109
38. Guerra Jr AA, Cesar CC, Cherchiglia ML, Andrade EIG, Queiroz OV, Silva GD, Acurcio FA. Cyclosporine Versus Tacrolimus in Immunosuppressive Maintenance Regimens in Renal Transplants in Brazil: Survival Analysis from 2000 to 2004. *Ann Pharmacother* 2010;44:192-201. Epub 15 Dec 2009. DOI 10.1345/aph.1M244
39. Orme ME, Jurewicz WA, Kumar N, Mckechnie TL. The cost effectiveness of tacrolimus versus microemulsified cyclosporin: a 10-year model of renal transplantation outcomes. New Zealand. *Pharmacoeconomics*. 2003; 21(17):1263-1276.
40. Arredondo A, Rangel R, Icaza E. Costo-efectividad de intervenciones para insuficiencia renal crónica terminal. *Rev. saúde pública* 1998;32(6):556-65.

TABELA 1. Distribuição de pacientes, análise pareada, recebendo regimes imunossupressores na coorte de 2000 a 2004, Brasil.

Ciclosporina-regimes imunossupressores			Tacrolimus- regimes imunossupressores		
Regimes	Combinações	n	Regimes	Combinações	N
Ciclosporina (monoterapia)		316	Tacrolimus (monoterapia)		146
Ciclosporina+Azatioprina		229	Tacrolimus+Azatioprina		231
	+ <i>Micofenolato</i>	69		+ <i>Micofenolato</i>	53
	+ <i>Micofenolato/Sirolimus</i>	9		+ <i>Micofenolato/Sirolimus</i>	3
	+ <i>Sirolimus</i>	4		+ <i>Sirolimus</i>	1
Ciclosporina+Micofenolato		335	Tacrolimus+Micofenolato		478
	+ <i>Sirolimus</i>	31		+ <i>Sirolimus</i>	35
	+ <i>Azatioprina</i>	5		+ <i>Azatioprina</i>	36
Ciclosporina+Sirolimus		13	Tacrolimus+Sirolimus		28
<i>Pacientes Total</i>		1011	<i>Pacientes Total</i>		1011

TABELA 2. Frequências de variáveis clínicas e demográficas para o tratamento dos grupos pareados de ciclosporina e tacrolimus na coorte de 2000 a 2004.

Parâmetro	Ciclosporina	Tacrolimus
	(n = 1011)	(n = 1011)
<b>Sexo</b>		
Masculino	49,6%	49,6%
Feminino	50,4%	50,4%
<b>Idade no transplante</b>		
Idade, anos, média ± desvio padrão	36,7 ± 13,5	36,6 ± 13,5
Masculino	36,4 ± 14,2	36,4 ± 14,3
Feminino	36,9 ± 12,8	36,9 ± 12,7
<b>Faixa etária no transplante</b>		
0 a 17	8,4%	9,0%
18 a 42	56,5%	55,9%
43 a 54	24,3%	24,4%
55 a 66	10,2%	10,0%
Acima 67	0,6%	0,7%
<b>Causa de DRC – diagnóstico primário</b>		
Glomerulo/Intersticial/Pielonefrite (a)	28,4%	27,1%
Hipertensão/Doenças Cardiovasculares (b)	19,9%	20,9%
Transplante de Órgãos e tecidos/Rejeição (c)	4,0%	8,6%
Diabetes	3,8%	3,5%
Doenças císticas renais (d)	2,1%	1,9%
Uropatias (e)	2,0%	2,1%
Indeterminada/Outras causas (f)	40,0%	36,0%
<b>Tipo de Transplante</b>		
Doador cadáver	37,3%	37,3%
Doador vivo	62,7%	62,7%
<b>Tempo mediano de diálise anterior ao transplante</b>		
> 24 meses	52,3%	46,8%
<= 24 meses	47,7%	53,2%
<b>Eventos</b>		
Censura	91,3%	89,3%
Falha de tratamento – global	8,7%	10,7%
falha de tratamento – óbito	4,9%	6,8%
falha de tratamento – perda de enxerto	3,8%	3,9%

TABELA 3 – Gastos do 1º ano e para o período de 5 anos relativos à utilização de recursos hospitalares, ambulatoriais e medicamentos de alto custo por pacientes a partir do transplante renal, segundo o grupo de tratamento, durante o período de acompanhamento da coorte, Brasil 2000 a 2004.

1º ano de tratamento	Ciclosporina (n=1011)				Tacrolimus (n=1011)				p-valor*
	Categoria do recurso utilizado	pacientes (n)	Gasto mediano (R\$)	Gasto Total (R\$)	%	pacientes (n)	Gasto mediano (R\$)	Gasto Total (R\$)	
<i>Medicamento em estudo</i>	1011	3.752,60	4.596.127,99	11,4%	1011	9.750,61	11.729.424,09	23,9%	0,00
<i>Outros imunossupressores</i>	957	1.838,87	2.896.084,43	7,2%	986	2.627,00	3.202.237,79	6,5%	0,12
<i>Outros medicamentos</i>	209	256,04	90.620,03	0,2%	235	273,66	148.193,40	0,3%	0,12
<i>Acompanhamento Clínico e Exames</i>	890	2.165,81	1.931.648,15	4,8%	937	2.263,44	2.062.443,84	4,2%	0,55
<i>Diálises</i>	121	669,49	349.971,73	0,9%	108	680,33	348.870,13	0,7%	0,67
<i>Hospitalizações</i>	1011	26.777,93	30.398.974,82	75,5%	1011	27.267,60	31.568.186,07	64,4%	0,02
<b>Total AIH e APAC*1º ano</b>	1011	37.140,70	40.263.915,03	100,0%	1011	45.494,02	49.055.656,97	100,0%	0,00

Todo o período de tratamento	Ciclosporina (n=1011)				Tacrolimus (n=1011)				p-valor*
	Categoria do recurso utilizado	pacientes (n)	Gasto mediano (R\$)	Gasto Total (R\$)	%	pacientes (n)	Gasto mediano (R\$)	Gasto Total (R\$)	
<i>Medicamento em estudo</i>	1011	6.143,22	8.097.327,56	15,9%	1011	16.959,49	21.631.441,35	32,7%	0,00
<i>Outros imunossupressores</i>	989	4.998,37	7.339.324,88	14,4%	998	4.888,85	7.172.374,11	10,9%	0,51
<i>Outros medicamentos</i>	276	289,13	135.775,34	0,3%	295	301,75	232.464,78	0,4%	0,07
<i>Acompanhamento Clínico e Exames</i>	947	3.387,05	3.621.678,99	7,1%	968	3.502,77	3.701.715,68	5,6%	1,00
<i>Diálises</i>	155	861,99	763.795,34	1,5%	155	1.293,21	1.030.874,01	1,6%	0,30
<i>Hospitalizações**</i>	1011	27.663,68	30.924.836,17	60,8%	1011	29.515,41	32.270.755,00	48,8%	0,01
<b>Total AIH e APAC*5º ano</b>	1011	46.230,21	50.897.925,47	100,0%	1011	60.702,67	66.063.183,73	100,0%	0,00

Notas: despesas ambulatoriais e medicamentos de alto custo para o grupo pareado de pacientes em estudo de jan/2000 a dez/2004 registradas nos sistemas AIH/SIH e APAC/SIA/SUS; Valores atualizados para dez/2008 pelo IPCA/IBGE; \* **p-valor** foi calculado pelo teste - t para avaliar diferenças entre os valores médios dos grupos. O Total AIH e APAC representam o gasto mediano total e não a soma dos valores da coluna. Devido a ausência de dados do SIH com valores referentes às hospitalizações do 5º ano foram adotados os valores registrados no 4º ano para ambos os grupos.

TABELA 4 – Síntese dos parâmetros de probabilidades, anos de vida ganhos e custos para o 1º ano e para o período de 5 anos relativos à utilização de recursos hospitalares, ambulatoriais e medicamentos de alto custo por pacientes a partir do transplante renal, segundo o grupo de tratamento, durante o período de acompanhamento da coorte, Brasil 2000 a 2004.

<b>Ciclosporina</b>							
<b>Período de Tempo</b>	<b>Pacientes vivos</b>	<b>Sobrevida Kaplan-Meier CsA</b>	<b>Anos de vida ganhos</b>	<b>Anos de vida ganhos acumulados</b>	<b>Anos de vida ganhos Acumulado Desconto 5% a.a.</b>	<b>Custo anual acumulado (R\$)</b>	<b>Custo anual acumulado (R\$) Desconto 5% a.a.</b>
<i>pós-intervenção</i>	1011	100,00%					
<i>1 ano</i>	985,73	97,50%	985,73	985,73	938,79	40.263.915,03	38.346.585,74
<i>2 anos</i>	945,29	93,50%	945,29	1.931,01	1.796,19	46.460.040,84	44.247.657,94
<i>3 anos</i>	901,81	89,20%	901,81	2.832,82	2.575,21	49.146.862,20	46.806.535,43
<i>4 anos</i>	863,39	85,40%	863,39	3.696,22	3.285,52	49.935.047,97	47.557.188,55
<i>5 anos</i>	829,02	82,00%	829,02	4.525,24	3.935,08	50.897.925,47	48.474.214,73

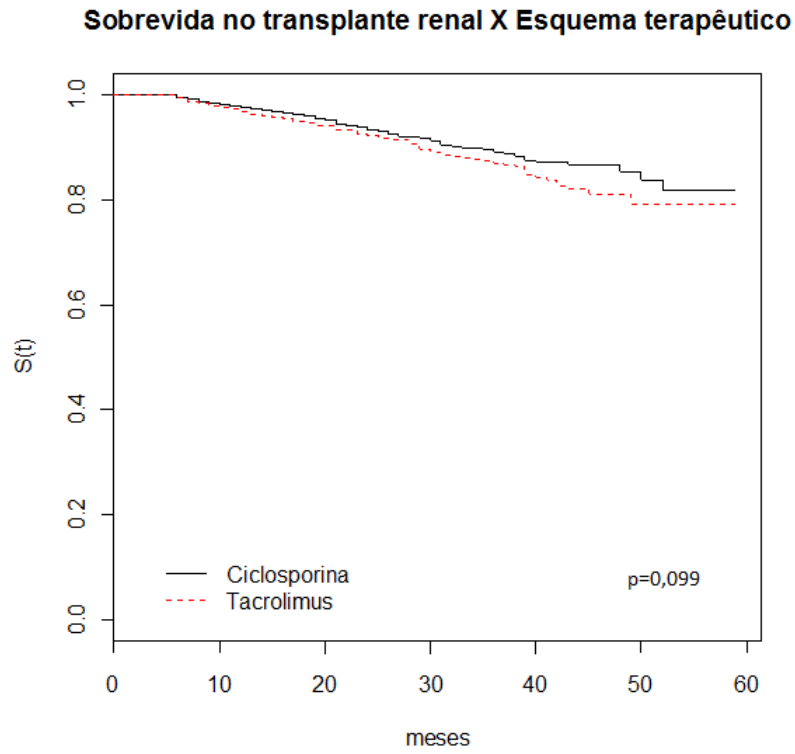
<b>Tacrolimus</b>							
<b>Período de Tempo</b>	<b>Pacientes vivos</b>	<b>Sobrevida Kaplan-Meier Tac</b>	<b>Anos de vida ganhos</b>	<b>Anos de vida ganhos acumulados</b>	<b>Anos de vida ganhos Acumulado Desconto 5% a.a.</b>	<b>Custo anual acumulado (R\$)</b>	<b>Custo anual acumulado (R\$) Desconto 5% a.a.</b>
<i>pós-intervenção</i>	1011	100,00%					
<i>a 1 ano</i>	977,64	96,70%	977,64	977,64	931,08	49.055.656,97	46.719.673,31
<i>a 2 anos</i>	934,16	92,40%	934,16	1.911,80	1.778,40	59.687.625,32	56.845.357,44
<i>a 3 anos</i>	879,57	87,00%	879,57	2.791,37	2.538,20	64.117.090,05	61.063.895,29
<i>a 4 anos</i>	879,57	87,00%	879,57	3.670,94	3.261,83	65.208.282,91	62.103.126,58
<i>a 5 anos</i>	801,72	79,30%	801,72	4.472,66	3.890,00	66.063.183,73	62.917.317,84

TABELA 5– Resumo dos resultados da avaliação de custo efetividade para o 1º ano e para o período de 5 anos de tratamento relativos à utilização de recursos hospitalares, ambulatoriais e medicamentos de alto custo por pacientes a partir do transplante renal, segundo o grupo de tratamento, durante o período de acompanhamento da coorte, Brasil 2000 a 2004.

Parâmetros	1o ano de tratamento		5 anos de tratamento	
	<i>Tacrolimus</i>	<i>Ciclosporina</i>	<i>Tacrolimus</i>	<i>Ciclosporina</i>
<b>Custo acumulado do Tratamento (R\$)</b>	46.719.673,31	38.346.585,74	62.917.317,84	48.474.214,73
<b>Anos de vida ganhos</b>	931,08	938,79	3.890,00	3.935,08
<b>Custo por Ano de vida ganho (R\$)</b>	<i>50.177,78</i>	<i>40.847,01</i>	<i>16.174,13</i>	<i>12.318,48</i>
<b>Custo/Efetividade (Tac/CsA)</b>	<i>-1.087.010,63</i>		<i>-320.364,91</i>	
<b>Resultado C/E</b>	<i>Dominado pela Ciclosporina</i>		<i>Dominado pela Ciclosporina</i>	

*Notas: Custos e resultados foram descontados à taxa de 5% a.a.*

FIGURA 2. Sobrevida no transplante renal pelo método Kaplan-Meier por regime terapêutico, tempo em diálises anterior ao transplante e diagnóstico primário causa de DRC, coorte pareada 1:1, Brasil, 2000 a 2004.







## CONSIDERAÇÕES FINAIS

No Brasil, o esquema terapêutico de manutenção mais freqüente no período de seguimento inclui a ciclosporina, mas observa-se crescente incremento do número de pacientes que já iniciam o tratamento com tacrolimus. As diretrizes terapêuticas preconizam a imunossupressão com ciclosporina e após avaliação clínica do caso em questão, alternativamente, recomenda-se tacrolimus.

Constituem-se como fatores de risco clínicos e cirúrgicos para o transplante renal, idade menor do que 5 ou maior do que 50 anos, doenças sistêmicas como diabetes mellitus, amiloidose, doença de Fabry, esclerodermia, doença gastrointestinal prévia (como úlcera péptica, pancreatite, hepatopatia, diverticulose, obesidade e desnutrição severas), doença maligna prévia, transplantes prévios, dentre outros. Coerente com a literatura, na coorte em estudo, tanto a idade, quanto a presença de diabetes estiveram associadas a um elevado risco de falha de tratamento, comprometendo, conseqüentemente, a sobrevida do paciente. Hipertensão e doenças cardíacas não permaneceram como fator de risco no modelo final do artigos 2. Uma possível explicação para isso seria o fato destas condições estarem mais associadas ao diagnóstico basal. Assim, após a realização do transplante haveria melhores condições para o seu controle, dado o enfoque que o problema vem recebendo no país pelo SUS. Entretanto essa interpretação deve ser feita com cautela, pois o assunto merece estudos mais específicos.

Por outro lado, diversos fatores influenciam a sobrevida do enxerto em curto e longo prazo, como o grau de compatibilidade dos antígenos leucocitários humanos, as crises de rejeição aguda, necrose tubular aguda no pós-operatório, imunossupressão inadequada, tempo de isquemia do órgão doado e incompatibilidade no tamanho deste para as necessidades do receptor, raça, sexo, idade do doador e do receptor, hiperlipidemia, infecções, hipertensão arterial, tempo em diálise, dentre outros.

O presente estudo não dispunha de informações para a maioria desses fatores, mas foi possível evidenciar um maior risco associado ao sexo masculino e à idade do receptor. As taxas de sobrevida em pacientes transplantados após um ano do enxerto são ligeiramente maiores em pacientes que receberam o órgão de doador relacionado do que em pacientes que receberam o órgão de doador cadáver. Isso acontece porque vários fatores interferem no sucesso do procedimento, ou seja, é necessário que tanto o doador quanto o paciente preencham critérios específicos para doação e recepção do órgão a ser transplantado. Resultados menos favoráveis na sobrevida de pacientes que recebem o órgão de doador

cadáver persistem no longo prazo. No SUS são realizados transplantes renais com doadores vivos e cadáveres. No Brasil, quase 80% dos transplantes com doadores vivos são realizados com órgãos doados de parentes próximos. Neste estudo, artigo 2, evidenciou-se um acentuado risco em pacientes que realizaram transplantes com doador cadáver, como se poderia esperar. Mesmo com a maior disponibilidade de drogas imunossupressoras, o maior benefício desses medicamentos parece se concentrar na redução do número de episódios de rejeição aguda que é um dos principais fatores de risco para a nefropatia crônica do enxerto. Entretanto, seus efeitos na sobrevida em curto prazo e longo prazo têm sido menos expressivos, apesar da adição de novos fármacos, a exemplo do tacrolimus, ao esquema terapêutico inicial com azatioprina e prednisona. Estudos têm reportado aumento na sobrevida inicial entre pacientes transplantados recebendo esquema terapêutico com tacrolimus quando comparado com aqueles recebendo regimes baseados em CsA. Entretanto, estudos de longo prazo não têm confirmado uniformemente essa vantagem. Tacrolimus estaria mais recomendado para o transplante hepático do que o renal e um dos seus efeitos adversos mais descritos na literatura é a ocorrência de diabetes.

Como já discutido, na coorte construída as informações não estavam disponíveis sobre diversos fatores que influenciam a sobrevida do enxerto em curto e longo prazo, além de causas específicas da perda do enxerto. Além disso, os valores de doseamento dos níveis sanguíneos de ciclosporina e tacrolimus não estavam disponíveis, a despeito das diretrizes brasileiras sobre transplantes recomendarem o monitoramento do nível destes medicamentos e do SUS financiar tais procedimentos, apenas foram tabuladas as despesas decorrentes desse monitoramento registradas no sistema APAC/SIA. Ainda assim, foi possível encontrar algumas associações que diziam respeito a sobrevida de enxertos descritas na literatura específica.

Do ponto de vista farmacoeconômico, dados de comercialização obtidos junto ao Banco Nacional de Preços do Ministério da Saúde registram um preço por tratamento mensal com tacrolimus cerca de três vezes mais caro do que o tratamento com a ciclosporina. Ambos os medicamentos são majoritariamente adquiridos pelo SUS no Brasil. Sabe-se também que o valor pago pelo MS no sistema APAC/SIA e SIH não corresponde ao valor real de mercado dos medicamentos adquiridos e dos procedimentos realizados pelos diversos centros hospitalares e ambulatoriais. Mas essa potencial diferença entre o valor financiado pelo MS o custo de mercado não ocorre de forma diferencial nos grupos avaliados, uma vez que a regra de financiamento é igual em ambas as situações em foco, o que permite a avaliação econômica com esses dados.

Apesar das limitações, a coorte histórica provou-se útil para o estudo dos efeitos da exposição e os custos decorrentes financiados pelo SUS. Há uma aplicação crescente deste tipo de estudo já que a implementação do registro de doenças se expande e grandes bases de dados administrativas são usadas para pesquisas sobre a efetividade e desfechos dos cuidados de saúde.

O artigo 3 demonstrou haver dominância econômica dos regimes terapêuticos baseados em Ciclosporina sobre aqueles com Tacrolimus. A avaliação de custo-efetividade incremental para o 1º ano e para o período de 5 anos de tratamento mostrou-se desfavorável ao tacrolimus devido a essa alternativa ser mais cara e menos efetiva. Os resultados econômicos apresentados podem ser úteis para se repensar o processo de regulação de preços no mercado farmacêutico exercido pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) e MS, principalmente no que tange à política de preços de novos medicamentos, quanto aos reajustes anuais concedidos aos fabricantes.

No modelo final construído no artigo 2 desta tese com 5686 pacientes do Brasil, observou-se um risco 1,38 vezes maior de falha terapêutica entre os pacientes usuários de tacrolimus quando comparados com aqueles em uso de ciclosporina, depois de se ajustar o modelo por possíveis fatores confundidores como sexo do paciente, idade, origem do enxerto, tempo anterior de diálise e causa de IRC. Uma menor sobrevida com o uso de tacrolimus também foi evidenciada por dados da Central de Distribuição de Órgãos dos Estados Unidos (UNOS) envolvendo mais de sete mil pacientes transplantados, onde se constatou um excesso de risco de cerca 1.28. Mesmo depois da análise pareada em 1:1 com pacientes de CsA versus Tac, realizada no artigo 3, não foi observada vantagem terapêutica com o uso de regimes baseados em tacrolimus.

Estava além do âmbito deste estudo examinar as razões pelas quais os médicos possam ou não ter recomendado um regime específico. Mas os resultados sugerem que o uso das diretrizes contidas nos protocolos clínicos nacionais pode levar maior efetividade e eficiência às ações desenvolvidas no cuidado aos transplantados renais. Por isso as descobertas deste estudo não devem ser generalizadas de forma irrestrita para outras situações. Entretanto, as descobertas refletem resultados relacionados com regimes imunossupressores prescritos para mais de 5.000 pacientes que foram submetidos aos transplantes renais no Brasil, sendo que mesmo executando-se análise pareada em 1:1 entre pacientes com regimes terapêuticos com ciclosporina versus tacrolimus não se evidenciou vantagem terapêutica ou econômica com o uso dessa alternativa. Cabe aos prescritores observar as diretrizes terapêuticas e as melhores evidências clínicas no processo de seleção das alternativas, monitorando cautelosamente a

efetividade clínica do regime adotado. Aos gestores do SUS, cabe a ampla disseminação e defesa das melhores evidências científicas em favor do paciente e da sociedade, além do uso das ferramentas da avaliação tecnológica em saúde e da farmacoeconomia no cotidiano do processo de tomada de decisões e da formulação das políticas públicas deste setor.

**APÊNDICE A**

**Artigo 1 na versão aceita para publicação no periódico**

**Cadernos de Saúde Pública**

---

## Ciclosporina versus tacrolimus no transplante renal no Brasil: uma comparação de custos

Cyclosporine versus tacrolimus in kidney transplants in Brazil: a cost comparison

Augusto Afonso Guerra Junior <sup>1,2</sup>  
Francisco de Assis Acúrcio <sup>1</sup>  
Eli Iola Gurgel Andrade <sup>3</sup>  
Mariângela Leal Cherchiglia <sup>3</sup>  
Cibele Comini Cesar <sup>4</sup>  
Odilon Vanni de Queiroz <sup>1,5</sup>  
Grazielle Dias da Silva <sup>2</sup>

### Abstract

*In Brazil, the Unified National Health System (SUS) is responsible for the majority of kidney transplants. To maintain these interventions, the guidelines recommend the use of cyclosporine or tacrolimus, associated with corticosteroids and azathioprine or mycophenolate. Taking the perspective of the National Health System, an economic analysis was performed on the outpatient and hospital resources and medicines used by patient and therapeutic group. A cohort was constructed from 2000 to 2004, with 5,174 kidney transplant patients in use of cyclosporine or tacrolimus, identified by probabilistic record linkage from the National Health System. The cohort included 4,015 patients in use of cyclosporine and 1,159 using tacrolimus. The majority were males, age  $\leq 38$  years, with nephritis, cardiovascular diseases, and indeterminate causes as the most frequent primary diagnoses. After 48 months of follow-up, the expenditures were higher for kidney transplants in hospitals in the Northeast, cadaver donors, patients in dialysis > 24 months before the transplant, and in the tacrolimus group. Total hospital and outpatient costs and expenditure on medication were higher in patients on tacrolimus as compared to the cyclosporine group.*

*Kidney Transplantation; Health Expenditures; Health Economics*

<sup>1</sup> Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.

<sup>2</sup> Superintendência de Assistência Farmacêutica, Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.

<sup>3</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.

<sup>4</sup> Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.

<sup>5</sup> Agência Nacional de Saúde Suplementar, Belo Horizonte, Brasil.

#### Correspondência

A. A. Guerra Junior  
Departamento de Farmácia Social, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais.  
Av. Presidente Antônio Carlos 6627, Belo Horizonte, MG 31270-901, Brasil.  
augustoguerra@ig.com.br

### Introdução

O processo de transição demográfica no Brasil caracteriza-se por um rápido envelhecimento da população, o qual contribui para o crescimento das doenças crônico-degenerativas. Dentre essas, destaca-se a insuficiência renal crônica, por seu alto impacto econômico para o sistema de saúde e perda da qualidade de vida. A insuficiência renal crônica é responsável por um crescente número de pacientes submetidos às terapias de substituição renal, sejam diálises, sejam transplantes renais <sup>1,2</sup>. Em 2007, o Sistema Único de Saúde (SUS) pagou cerca de R\$ 2 bilhões em diálises e procedimentos relacionados, transplantes e medicamentos (<http://www.datasus.gov.br>, acessado em 21/Mar/2008).

O Brasil possui um dos maiores programas públicos de transplantes de órgãos e tecidos do mundo, e os transplantes renais começaram a ser realizados no país a partir da década de 1960. Em consonância com as necessidades de saúde, foi aprovada, em 2004, a Política Nacional de Atenção ao Portador de Doença Renal, na qual se direcionam ações específicas em favor do transplante <sup>1</sup>. Entretanto, apesar dos esforços que vêm sendo envidados, em dezembro de 2006, havia cerca de 32 mil pacientes na lista de espera para realizar transplante renal <sup>2</sup>.

Nesse cenário, é crescente o debate sobre modelos de atenção adotados, com vistas ao

financiamento necessário à organização dos serviços e ao provimento dos cuidados. A literatura tem demonstrado ser o transplante a alternativa mais custo-efetiva dentre as terapias de substituição renal, pois permite, na maioria dos casos, a reintegração do paciente às suas atividades cotidianas, aumentando a probabilidade de uma melhor expectativa e qualidade de vida em relação aos pacientes submetidos às diálises <sup>3</sup>.

Um fator que tem contribuído, substancialmente, para que o transplante renal seja considerado a melhor opção para o portador de insuficiência renal crônica é o avanço tecnológico no que diz respeito à terapia de imunossupressão. O principal objetivo dessa terapia é aumentar a sobrevivência do enxerto, evitando as rejeições agudas e crônicas do órgão transplantado <sup>3,4,5</sup>.

No Brasil, desde a promulgação da *Constituição Federal* de 1988, o direito à saúde é universal, incluída a assistência terapêutica e farmacêutica integral. Em 2002, foram estabelecidos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas para uso dos medicamentos excepcionais e de alto custo no SUS <sup>4</sup>, dentre os quais aqueles utilizados no transplante renal <sup>6</sup>. Os protocolos clínicos recomendam, para a manutenção no transplante renal, a adoção do esquema de ciclosporina + azatioprina + corticosteróides. Alternativamente, permite-se a substituição da ciclosporina por tacrolimus. Outra possibilidade é substituir a azatioprina por micofenolato mofetil ou sirolimus.

Todavia, sabe-se da pressão pela disponibilização de recursos em virtude das muitas necessidades competitivas não atendidas, principalmente no campo da assistência farmacêutica. Apesar do impacto econômico no orçamento do SUS, ainda não se conhecem os custos diretos advindos da adoção dos diferentes esquemas imunossupressores no país, bem como da incorporação de novas tecnologias ao longo do período em estudo. Ao mesmo tempo, o SUS possui um conjunto de registros informatizados que permite conhecer, desde o momento do transplante, as principais despesas com essas terapêuticas: o Sistema de Informações Hospitalares (SIH) e ambulatorial (APAC/SIA) (<http://www.datasus.gov.br>). Essas bases, em conjunto com o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) e outros dados relacionados de forma probabilística <sup>7</sup>, conformaram a Base de Dados Nacional em terapias de substituição renal (<http://www.datasus.gov.br>) / (<http://www.bpreco.saude.gov.br/bprefd/owa/consulta.inicio>) <sup>8,9</sup>.

Diante do exposto, o objetivo deste trabalho é realizar uma análise dos gastos entre pacientes transplantados no SUS, inseridos nessa base, que utilizaram ciclosporina ou tacrolimus em esquemas de manutenção imunossupressora.

Serão levantadas despesas, na perspectiva do SUS, com procedimentos hospitalares a partir do transplante renal e procedimentos ambulatoriais relacionados à inserção desses pacientes no Programa de Medicamentos de Dispensação Excepcional.

## Métodos

### Desenho do estudo

Coorte histórica composta por todos os pacientes que realizaram transplante renal doador vivo ou cadavérico no Brasil, em todos os centros transplantadores do SUS, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2003, e que fizeram uso dos medicamentos imunossupressores ciclosporina ou tacrolimus. Foram excluídos do estudo indivíduos que não apresentaram um período mínimo de três meses de uso dos esquemas imunossupressores adotados e de seis meses de sobrevivência, a partir da data do transplante.

Os participantes foram identificados nas bases nacionais de dados hospitalares (SIH), ambulatoriais (APAC/SIA) e de mortalidade (SIM) do SUS, por meio de relacionamento probabilístico dos registros administrativos <sup>7,8,9</sup>.

Este estudo é parte integrante dos projetos *Avaliação Econômica e Epidemiológica das Terapias de Substituição Renal no Brasil e Avaliação Farmacoeconômica e Farmacoepidemiológica dos Medicamentos de Alto Custo no Brasil*, realizados pelos Grupos de Pesquisa em Economia da Saúde e em Farmacoepidemiologia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), que foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (pareceres nº. 397/2004 e nº. 0101/06).

### Eventos

O evento observado foi o tempo até a falha do tratamento imunossupressor, definida como o óbito do paciente ou a perda do enxerto. Considerou-se como perda de enxerto o retorno à terapia dialítica por mais de três meses, sem o uso concomitante de imunossupressores. A data do evento foi atribuída pela data do último registro de dispensação de imunossupressores ou pela data do óbito. A censura foi configurada pela perda de seguimento ou fim do acompanhamento, adotando-se a data do último registro referente à imunossupressão. O período de acompanhamento para verificar a ocorrência do evento se estendeu até dezembro de 2004.

### Análise dos gastos

A análise dos gastos adotou a perspectiva do financiador público e limitou-se aos gastos diretos da atenção à saúde. Para essa análise, foram constituídos dois grupos de participantes, segundo o esquema terapêutico adotado. O primeiro grupo foi composto por indivíduos que utilizaram a ciclosporina no esquema imunossupressor no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004, mesmo que combinado com outros medicamentos, exceto o tacrolimus. O segundo grupo, por indivíduos que utilizaram o tacrolimus naquele mesmo período, mesmo que combinado com outros medicamentos, exceto a ciclosporina. Foram excluídos da análise pacientes que iniciaram o tratamento usando esquemas com ciclosporina e mudaram para esquemas com tacrolimus, ou vice e versa, durante o período de acompanhamento.

Para o cálculo dos gastos relativos a cada indivíduo, foram considerados todos os procedimentos ambulatoriais e hospitalares registrados durante o período de acompanhamento, ou seja, desde sua entrada até a ocorrência do evento ou censura. A entrada na coorte foi definida pela data de realização do transplante registrada no SIH.

### Aferição de gastos

Para aferir os gastos individuais, foram identificados todos os procedimentos e seus respectivos valores na base AIH/SIH e na base APAC/SIA para cada paciente, considerando o mês como unidade temporal. A partir desses dados, gerou-se uma tabela com as informações de valores mensais despendidos (em R\$), por paciente, de acordo com as categorias: hospitalizações, diálises, acompanhamento clínico e exames, medicamentos de alto custo/excepcionais (outros medicamentos, outros agentes imunossupressores e medicamento em estudo). Os valores foram atualizados para dezembro de 2008, com base no Índice de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA) do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

Foram calculados os seguintes indicadores: (i) gasto médio, mediano e total com acompanhamento clínico e exames diagnósticos, hospitalizações, diálises e medicamentos excepcionais no período de acompanhamento a partir do transplante; (ii) gasto médio, mediano e total por paciente, a cada ano de tratamento, a partir do transplante, segundo esquema terapêutico.

### Gastos segundo o perfil do paciente

Para caracterização dos gastos segundo o perfil do paciente, foram selecionadas as seguintes variáveis: sexo, idade, diagnóstico primário da doença renal (glomerulonefrites/nefrite intersticial/pielonefrite, hipertensão/doenças cardiovasculares, diabetes, indeterminada/outras causas), esquema terapêutico (tacrolimus, ciclosporina), tipo de transplante (doador vivo, doador cadavérico), região do centro transplantador e tempo de diálise anterior ao transplante renal. Para essa análise, foram considerados apenas os pacientes que completaram 48 meses de acompanhamento após o transplante.

### Análises estatísticas

Foi realizada análise descritiva para as características estudadas, incluindo distribuições de frequências, medidas de tendência central e de variabilidade. Diferenças entre valores médios dos gastos segundo o grupo de tratamento e segundo as características dos pacientes foram avaliadas pelo teste t de *Student*. O teste Anova foi usado quando a variável não era dicotômica. Adotou-se o nível de significância de 5%. As análises estatísticas foram realizadas com auxílio do programa "R" versão 2.5.0 (The R Foundation for Statistical Computing, Viena, Áustria; <http://www.r-project.org>).

## **Resultados**

Foram identificados 8.981 pacientes distintos, em 9.298 transplantes renais, com doador vivo ou cadavérico. Do total de pacientes, 89% apresentam registro de uso de medicamentos no sistema APAC/SIA. Dentre os participantes, o uso exclusivo de esquemas imunossupressores, incluindo a ciclosporina, foi observado em 4.015 pacientes (45%), e esquemas incluindo o tacrolimus, em 1.159 (13%), resultando numa coorte de 5.174 indivíduos, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004.

### Estatística descritiva

Observou-se que a maioria dos pacientes era do sexo masculino (59%), residia na Região Sudeste (61%) e tinha idade mediana de 38 anos no momento do transplante. Os principais diagnósticos primários de insuficiência renal crônica observados foram as glomerulonefrites, nefrites intersticiais, pielonefrites (29%), hipertensão, doenças cardiovasculares (21%), diabetes (5%) e doenças císticas do rim (2%), além de outras



causas e diagnósticos indeterminados. O grande número de pacientes com diagnóstico indeterminado pode estar associado ao quadro clínico avançado da doença renal encontrado no início das terapias de substituição renal, o que dificulta a identificação etiológica. O tipo de transplante mais realizado foi com doador vivo (62%), e a maioria dos procedimentos ocorreu nas regiões sudeste e sul do país (61%; 20%), em centros transplantadores situados nos municípios de São Paulo, Porto Alegre, Belo Horizonte, Rio de Janeiro e Curitiba (31%; 7%; 7%; 5%; 4%).

### Gastos e recursos médicos utilizados

As Tabelas 1 e 2 apresentam os valores pagos pelo SUS com procedimentos hospitalares, ambulatoriais e medicamentos de alto custo utilizados pelos pacientes durante o período de acompanhamento da coorte. Pode-se observar que as despesas hospitalares de maior impacto foram com os procedimentos de transplante em si, seguidos do procedimento de intercorrência pós-transplante e do acompanhamento em âmbito hospitalar dos pacientes que, somados, acumulam 98% dos gastos hospitalares no período. Já para os recursos ambulatoriais e medicamentos de alto custo consumidos durante o tratamento,

Tabela 1

Gasto médio e total com procedimentos hospitalares a partir do transplante renal, durante o período de acompanhamento da coorte. Brasil, 2000-2004.

Procedimentos hospitalares	Gasto médio (R\$)	Gasto total (R\$)	%	% acumulado
Transplante renal receptor – doador vivo	24.536,72	85.706.746,59	48,5	48,5
Transplante renal receptor – doador cadáver	32.951,80	69.693.058,97	39,4	88,0
Intercorrência pós-transplante	2.590,25	13.381.233,44	7,6	95,5
Acompanhamento pós-transplante	1.304,22	4.131.755,84	2,3	97,9
Transplante de fígado	77.150,74	231.452,21	0,1	98,0
Laparotomia exploradora	1.128,19	160.203,18	0,1	98,1
Insuficiência renal crônica	666,63	159.324,87	0,1	98,2
Tratamento cirúrgico fistula	1.652,29	110.703,66	0,1	98,2
Intercorrência – paciente renal crônico (clínica médica)	773,33	109.813,50	0,1	98,3
Angioplastia coronariana	7.666,81	107.335,41	0,1	98,4
Septicemia (clínica médica)	1.964,74	94.307,42	0,1	98,4
Nefrectomia total	1.634,04	73.531,65	0,0	98,5
Traqueotomia (inclusive curativos)	7.135,87	71.358,73	0,0	98,5
Pneumonia em adulto	638,80	68.990,92	0,0	98,5
Transplante de pâncreas após rim	22.723,40	68.170,19	0,0	98,6
Lombotomia	1.774,85	62.119,62	0,0	98,6
Ureterocistoneostomia	1.420,26	61.071,28	0,0	98,7
Angioplastiade vasos viscerais ou renais com implante	5.874,50	58.744,98	0,0	98,7
Drenagem de abscesso renal ou perirenal	1.296,90	55.766,60	0,0	98,7
Pielonefrite	391,00	52.784,71	0,0	98,7
Extração de corpo estranho da bexiga	746,13	51.483,01	0,0	98,8
Implante de prótese valvar	16.706,45	50.119,34	0,0	98,8
Tratamento cirúrgico de fístulas ureterais	1.291,35	49.071,17	0,0	98,8
Diabetes sacarino	544,74	43.579,03	0,0	98,9
Tratamento clínico AVC isquêmico/hemorrágico agudo	1.605,54	43.349,58	0,0	98,9
Outras afecções do aparelho geniturinário	353,35	42.401,77	0,0	98,9
Tratamento cirúrgico de aneurisma periférico arterial/venoso	1.626,02	40.650,52	0,0	98,9
Artroplastia total do quadril não cimentada ou híbrida	5.449,47	38.146,32	0,0	98,9
Outros procedimentos agrupados	ND	1.857.935,64	1,1	100,0
<b>Total geral</b>		<b>176.675.210,16</b>		

ND: não disponível.

Nota: despesas hospitalares para o grupo de pacientes em estudo de janeiro de 2000 a dezembro de 2003 registradas no Sistema de Informações Hospitalares (SIH/SUS); valores atualizados para dezembro de 2008 pelo Índice de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA/IBGE).

Tabela 2

Gasto médio e total com procedimentos ambulatoriais e medicamentos de alto custo a partir do transplante renal, durante o período de acompanhamento da coorte. Brasil, 2000-2004.

Medicamentos de alto custo e procedimentos ambulatoriais	Gasto médio (R\$)	Gasto total (R\$)	%	% acumulado
Ciclosporina	266,59	48.627.302,94	31,9	31,9
Micofenolato mofetil	680,38	42.368.051,99	27,1	59,1
Tacrolimus	896,97	27.942.465,22	17,9	76,9
Consulta para acompanhamento de transplante	147,76	15.092.616,86	9,9	86,9
Hemodiálise	1.293,25	5.068.257,37	3,2	90,0
Dosagem de ciclosporina	110,91	3.298.747,58	2,2	92,2
Sirolimus	704,87	2.715.881,38	1,7	94,0
Diálise peritoneal	1.481,31	1.755.359,14	1,1	95,1
Outros medicamentos de alto custo	3.866,02	1.596.667,12	1,1	96,2
Azatioprina	21,92	1.349.768,15	0,9	97,1
Eritropoetina	243,08	1.329.167,10	0,9	97,9
Dosagem de tacrolimus	105,06	1.248.700,70	0,8	98,7
Exames – análises clínicas	12,29	551.508,53	0,4	99,1
Medicamentos reguladores do cálcio	62,71	236.568,06	0,2	99,3
Cintilografia	221,62	130.532,67	0,1	99,3
Radiodiagnóstico	50,63	112.045,53	0,1	99,4
Dosagem de cd4/cd3 em transplantado	205,00	107.214,75	0,1	99,5
Hidróxido de ferro	35,22	94.426,05	0,1	99,6
Acesso para diálise	100,19	93.786,29	0,1	99,6
Medicamentos antivirais	78,32	81.999,85	0,1	99,7
Biópsia	329,96	80.839,51	0,1	99,7
Cirurgia ambulatorial em aparelho visual	1.032,64	75.382,45	0,0	99,8
Quimioterapia	690,59	75.274,16	0,0	99,8
Ressonância magnética	367,02	45.510,88	0,0	99,8
Tomografia	148,28	44.631,38	0,0	99,9
Ecografia em paciente transplantado	21,70	43.243,69	0,0	99,9
Medicamentos quelantes	344,17	40.955,37	0,0	99,9
Estatinas e fibratos	54,54	36.382,96	0,0	99,9
Outros procedimentos agrupados	ND	78.074,94	0,1	100,0
<b>Total geral</b>	<b>249,45</b>	<b>154.321.362,61</b>	<b>100,0</b>	

ND: não disponível.

Nota: despesas ambulatoriais e medicamentos de alto custo para o grupo de pacientes em estudo de janeiro de 2000 a dezembro de 2004 registradas no Sistema de Informações Ambulatoriais (APAC/SIA/SUS); valores atualizados para dezembro de 2008 pelo Índice de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA/IBGE).

observou-se, como esperado, relevante impacto na despesa referente ao uso dos medicamentos imunossupressores, representando cerca de 80% dos gastos no sistema APAC/SIA. A utilização de procedimentos relacionados à hemodiálise ou às diálises peritoneais representou em conjunto uma despesa de 4% no grupo em estudo.

#### Evolução dos gastos e recursos médicos utilizados por grupo de tratamento

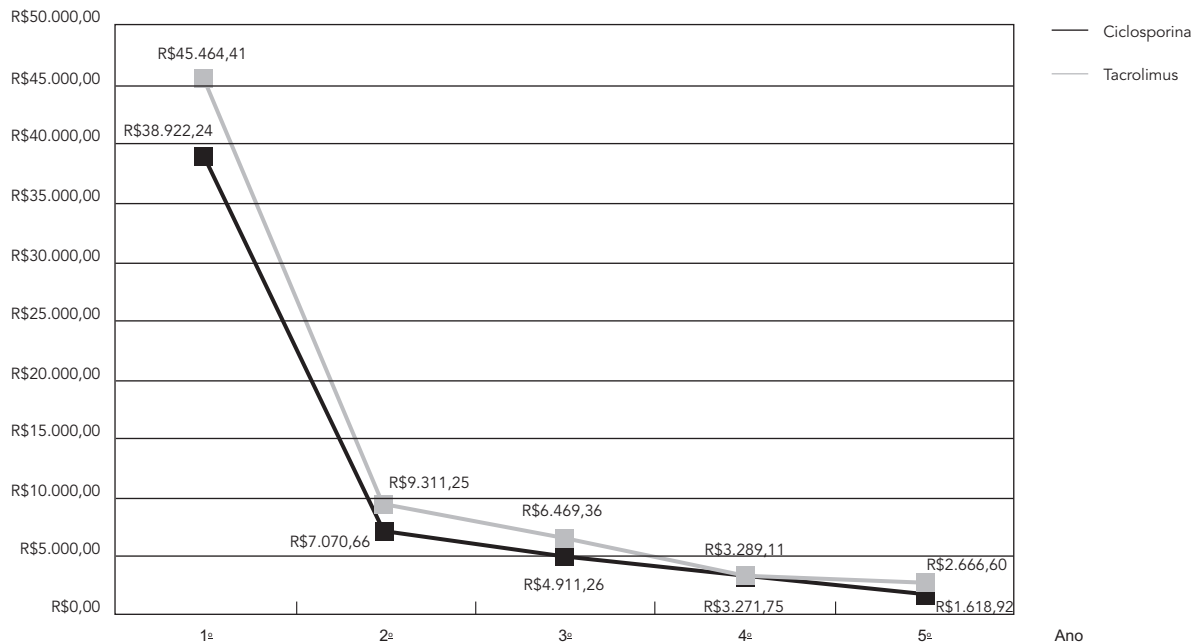
As Figuras 1 e 2 apresentam a evolução do gasto mediano anual para a manutenção do transplante renal. Pode-se observar que os pacientes

que receberam esquema imunossupressor com tacrolimus apresentaram maior gasto mediano ao longo do acompanhamento, quando comparados ao grupo da ciclosporina. O mesmo pode ser observado naqueles pacientes que realizaram transplante com doador cadáver.

Os gastos totais e gastos por paciente com o uso de esquemas terapêuticos, seja com tacrolimus, seja com a ciclosporina, além de outros medicamentos imunossupressores, estão apresentados em maior detalhe na Tabela 3. Observaram-se, na evolução do gasto mediano global por paciente, despesas significativamente inferiores no grupo da ciclosporina, ao longo do período de

Figura 1

Evolução do gasto mediano total para manutenção do transplante renal no Sistema Único de Saúde (SUS), por paciente, a cada ano de tratamento, segundo esquema terapêutico. Brasil, 2000-2004.



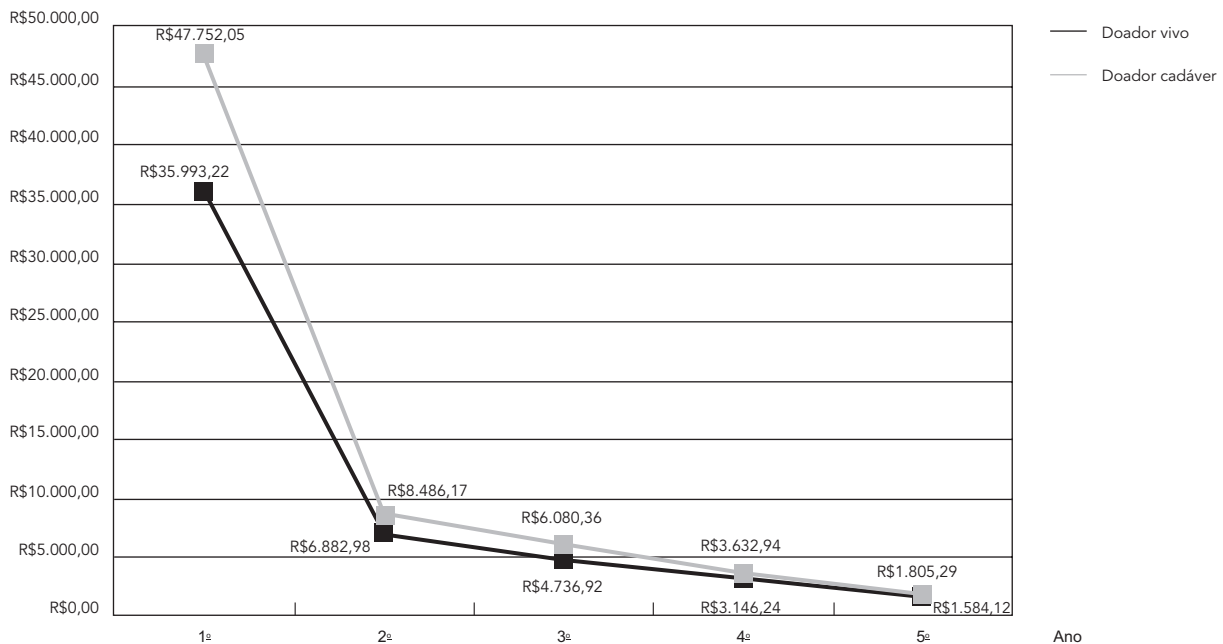
acompanhamento, em comparação com o grupo do tacrolimus. Quando se analisam os gastos totais para o conjunto de pacientes, em cada esquema terapêutico, verificou-se que, no primeiro ano, o uso de recursos hospitalares representou a maior parcela desses gastos em ambos os grupos, tendo em vista o alto custo dos procedimentos de transplante. Assim, os gastos hospitalares atingiram 75% do total gasto no grupo da ciclosporina e 65% no do tacrolimus. Nos anos posteriores, observou-se uma participação menor das despesas hospitalares no gasto total, situando-se entre 1% a 6%. Além disso, constatou-se a utilização de outros recursos terapêuticos relevantes, com destaque para o peso do acompanhamento clínico ambulatorial e dos exames diagnósticos que alcançaram 14%, no grupo da ciclosporina, e 9%, no grupo do tacrolimus, no quarto ano de tratamento. A utilização concomitante de outros medicamentos imunossupressores fornecidos pelo programa também apresenta forte impacto no gasto total ao longo do período observado.

#### Gastos segundo o perfil dos pacientes

A Tabela 4 apresenta as despesas do SUS referentes aos gastos medianos hospitalares, ambulatoriais e com medicamentos de alto custo, para os 2.176 pacientes que completaram 48 meses de acompanhamento após o transplante. Ao se estratificarem esses gastos, pelas variáveis sócio-demográficas e clínicas, observou-se despesa significativamente superior em pacientes cujo centro transplantador era localizado na Região Nordeste (R\$67.251,74), ao passo que os transplantados na Região Norte apresentaram menor gasto (R\$58.542,82). Também se verificou maior gasto mediano no período estudado para os pacientes que receberam enxerto de doador cadáver (R\$73.029,58) e para aqueles que realizaram diálises por mais de 24 meses antes do transplante (R\$66.645,83). Com relação à terapêutica medicamentosa, pode-se constatar que os pacientes submetidos ao esquema imunossupressor que incluía tacrolimus apresentaram, no período, gasto total (R\$77.684,96) superior ao dos pacientes que foram tratados com esquemas envolvendo a ciclosporina (R\$61.278,32). As

Figura 2

Evolução do gasto mediano total para manutenção do transplante renal no SUS, por paciente, a cada ano de tratamento, segundo tipo de doador. Brasil, 2000-2004.



variáveis remanescentes constantes da Tabela 4 não apresentaram significância estatística.

## Discussão

Em relação às características da coorte estudada, verificou-se que a maioria dos pacientes era do sexo masculino, residia na Região Sudeste do país e apresentava como diagnóstico primário mais freqüente de insuficiência renal crônica as glomerulonefrites/nefrites intersticiais/pielonefrites, a hipertensão/doenças cardiovasculares e as causas indeterminadas. Esta última condição é condizente com a realidade brasileira no que diz respeito ao alto grau de complexidade da insuficiência renal crônica, geralmente apresentada pelos pacientes no início das terapias de substituição renal, dificultando o diagnóstico da doença de base.

Os gastos medianos totais, nos 48 meses após o transplante, variaram significativamente segundo a região do hospital transplantador. Observou-se despesa superior em pacientes transplantados na Região Nordeste, enquanto os

da Região Norte apresentaram menor gasto. Esse fato pode ser explicado, pelo menos em parte, pelas dificuldades de acesso aos serviços de saúde especializados na Região Norte.

Diversos fatores podem influenciar a sobrevivência do enxerto a curto e longo prazo, como o grau de compatibilidade dos antígenos leucocitários humanos, as crises de rejeição aguda, necrose tubular aguda no pós-operatório, imunossupressão inadequada, tempo de isquemia do órgão doado e incompatibilidade no tamanho deste para as necessidades do receptor, raça, sexo, idade do doador e do receptor, hiperlipidemia, infecções, hipertensão arterial, tempo em diálise, dentre outros<sup>10,11,12,13</sup>. O presente estudo não dispunha de informações para a maioria desses fatores, mas foi possível evidenciar maior gasto mediano no período estudado para os pacientes que receberam enxerto de doador cadáver e para aqueles que realizaram diálises por mais de 24 meses antes do transplante. Em ambas as situações, observam-se maiores probabilidades de complicações futuras, seja devido ao tempo de isquemia fria em órgãos de origem cadavérica em um país de dimensões continentais como o

Tabela 3

Gastos relativos à utilização de recursos hospitalares, ambulatoriais e medicamentos de alto custo por pacientes, a partir do transplante renal, segundo grupo de tratamento, durante o período de acompanhamento da coorte. Brasil, 2000-2004.

Categoria do recurso utilizado	Ciclosporina				Tacrolimus				Valor de p *
	Pacientes	Gasto mediano (R\$)	Gasto total (R\$)	%	Pacientes	Gasto mediano (R\$)	Gasto total (R\$)	%	
1º ano de tratamento	n = 4.015				n = 1.159				
Medicamento em estudo	4.015	4.955,65	23.284.570,43	14,0	1.159	9.761,85	13.528.509,56	24,1	0,00
Outros imunossupressores	3.760	531,90	10.525.242,33	6,3	1.133	2.313,90	3.506.695,48	6,2	0,01
Outros medicamentos	897	371,76	610.019,27	0,4	267	273,66	160.124,90	0,3	0,35
Acompanhamento clínico e exames	3.127	1.925,78	6.098.910,37	3,7	1.073	2.263,44	2.366.893,84	4,2	0,00
Diálises	517	675,44	1.483.954,15	0,9	137	806,83	451.592,01	0,8	0,44
Hospitalizações	4.015	27.516,36	124.518.500,67	74,8	1.159	27.600,40	36.217.593,54	64,4	0,54
Total (AIH e APAC) **	4.015	38.922,24	166.460.046,37	100,0	1.159	45.464,41	56.214.144,55	100,0	0,00
2º ano de tratamento	n = 3.902				n = 1.148				
Medicamento em estudo	3.902	2.873,04	13.815.413,20	42,8	1.148	5.206,24	8.012.461,28	60,9	0,00
Outros imunossupressores	3.698	1.065,35	10.677.202,29	33,1	1.099	1.241,39	2.770.069,70	21,0	0,00
Outros medicamentos	243	230,09	172.249,60	0,5	100	269,72	62.796,14	0,5	0,65
Acompanhamento clínico e exames	3.337	1.207,24	4.519.033,36	14,0	1.042	1.145,33	1.283.278,57	9,7	0,00
Diálises	143	2.433,94	1.052.104,82	3,3	46	3.053,98	283.580,58	2,2	0,45
Hospitalizações	822	1.192,61	2.032.714,49	6,3	198	1.522,56	749.937,21	5,7	0,00
Total (AIH e APAC) **	3.902	7.070,66	32.292.064,29	99,9	1.148	9.311,25	13.164.281,60	100,0	0,00
3º ano de tratamento	n = 2.876				n = 708				
Medicamento em estudo	2.876	2.029,16	6.287.778,20	35,3	708	3.642,60	3.478.947,20	60,1	0,00
Outros imunossupressores	2.734	1.053,62	7.192.933,26	40,4	661	809,42	1.201.858,84	20,8	0,00
Outros medicamentos	198	202,00	93.170,23	0,5	62	182,34	27.981,76	0,5	0,90
Acompanhamento clínico e exames	2.333	983,98	2.569.594,48	14,4	600	852,44	574.884,07	9,9	0,00
Diálises	97	2.712,12	575.588,22	3,2	36	2.153,80	218.884,24	3,8	0,92
Hospitalizações	439	1.210,15	1.061.771,89	6,0	75	1.769,27	280.390,54	4,8	0,01
Total (AIH e APAC) **	2.876	4.911,26	17.805.359,68	99,9	708	6.469,36	5.791.310,72	99,9	0,00
4º ano de tratamento	n = 1.847				n = 329				
Medicamento em estudo	1.847	1.292,00	2.692.916,57	33,9	329	1.972,04	985.412,21	51,4	0,00
Outros imunossupressores	1.758	694,60	3.452.020,60	43,5	302	244,00	333.105,11	17,4	0,00
Outros medicamentos	144	156,99	44.532,97	0,6	28	158,11	292.370,34	15,2	0,02
Acompanhamento Clínico e Exames	1.423	635,20	1.098.575,38	13,8	270	460,47	164.339,45	8,6	0,00
Diálises	47	3.757,30	282.237,76	3,6	9	7.471,55	113.157,78	5,9	0,02
Hospitalizações	146	958,45	353.708,97	4,5	11	1.440,38	14.915,53	0,8	0,33
Total (AIH e APAC) **	1.847	3.271,75	7.936.531,89	99,8	329	3.289,11	1.917.507,64	99,3	0,00

AIH: Autorizações de Internação Hospitalar; APAC: Autorização de Procedimentos Ambulatoriais de Alta Complexidade.

\* Valor de p calculado pelo teste t para avaliar diferenças entre os valores médios dos grupos.

\*\* O total AIH e APAC representam o gasto mediano total e não a soma dos valores da coluna.

Nota: despesas ambulatoriais e medicamentos de alto custo registrados no Sistema de Informações Hospitalares (SIH/SUS) e ambulatorial (APAC/SIA), para o grupo de pacientes em estudo de janeiro de 2000 a dezembro de 2004; valores atualizados para dezembro de 2008 pelo Índice de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA/IBGE).

Tabela 4

Gasto mediano total com internações hospitalares, ambulatoriais e medicamentos de alto custo nos 48 meses a partir do transplante, distribuídos de acordo com variáveis demográficas e clínicas na coorte. Brasil, 2000-2004.

Variável	Coorte (48 meses)		Valor de p *
	n = 2.176	Gasto mediano total (R\$)	
1) Sexo			0,53
Masculino	1.269	63.797,21	
Feminino	907	62.732,08	
2) Idade no transplante (anos)			0,35
> 38	1.075	63.776,15	
≤ 38	1.101	62.875,61	
3) Causa de insuficiência renal crônica – diagnóstico primário			0,75
Nefrites: glomerulo/intersticial/pielo	697	63.738,88	
Hipertensão/Doenças cardiovasculares	473	64.432,44	
Diabetes	95	59.918,61	
Indeterminada/Outras causas	911	62.541,85	
4) Região do hospital transplantador			< 0,01
Sudeste	1.364	63.587,61	
Sul	413	60.882,65	
Nordeste	203	67.251,74	
Centro-Oeste	152	65.224,00	
Norte	44	58.542,82	
5) Tipo de transplante			< 0,01
Doador cadáver	800	73.029,58	
Doador vivo	1.376	58.076,53	
6) Tempo mediano de diálise antes do transplante (meses)			< 0,01
> 24	991	66.645,83	
≤ 24	1.185	59.771,09	
7) Esquema terapêutico			< 0,01
Tacrolimus	329	77.684,96	
Ciclosporina	1.847	61.278,32	

\* Valor de p calculado pelo teste t para avaliar diferenças entre os valores médios dos grupos. O teste Anova foi usado quando a variável não era dicotômica.

Nota: valores atualizados para dezembro de 2008 pelo Índice de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA/IBGE).

Brasil, seja pela necessidade cotidiana de procedimentos dialíticos por longo tempo.

As taxas de sobrevida em pacientes transplantados, após um ano do enxerto, são ligeiramente maiores para aqueles que receberam o órgão de doador relacionado, do que para os que receberam o órgão de doador cadáver. Isso acontece porque vários fatores interferem no sucesso do procedimento, ou seja, é necessário que tanto o doador quanto o paciente preencham critérios específicos para doação e recepção do órgão a ser transplantado. Resultados menos favoráveis em pacientes que recebem o órgão de doador cadáver persistem a longo prazo<sup>6,12</sup>.

No SUS, são realizados transplantes renais com doadores vivos e cadáveres, e quase 80% dos transplantes com doadores vivos são realizados com órgãos doados de parentes próximos<sup>6</sup>. Sabe-se que o transplante intervivos apresenta menos episódios de rejeição crônica e aguda que os realizados com doador cadáver, o que ajuda a explicar o menor gasto mediano nesse estrato de pacientes em 48 meses de acompanhamento.

Com relação à terapêutica medicamentosa, pode-se constatar que os pacientes submetidos ao esquema imunossupressor que incluía tacrolimus apresentaram maior gasto mediano total

ao longo do acompanhamento, quando comparados ao grupo da ciclosporina. O tacrolimus é apresentado como inovação terapêutica superior à ciclosporina, sendo, por isso, mais caro, o que reflete diretamente na despesa do SUS com os pacientes em uso desses medicamentos; observaram-se também maiores gastos hospitalares por paciente no grupo do tacrolimus que no grupo da ciclosporina. Como a utilização concomitante de outros medicamentos imunossupressores é recomendada e fornecida pelo Programa de Medicamentos Excepcionais, observa-se, no grupo da ciclosporina, um crescimento na despesa com esses produtos, enquanto no grupo do tacrolimus sucede o contrário. Esse fato pode estar apoiado na confiança que o prescritor deposita na inovação terapêutica, dispensando o uso concomitante dos outros agentes recomendados pelo protocolo clínico do Ministério da Saúde, o que, por sua vez, pode ter reflexos na manutenção do transplante, resultando em sessões adicionais de diálises e hospitalizações.

Mesmo com a maior disponibilidade de drogas imunossupressoras, o maior benefício desses medicamentos parece se concentrar na redução do número de episódios de rejeição aguda<sup>13</sup>, que é um dos principais fatores de risco para a nefropatia crônica do enxerto. Entretanto, seus efeitos na sobrevida a curto e longo prazo têm sido menos expressivos, apesar da adição de novos fármacos, a exemplo do tacrolimus, ao esquema terapêutico inicial com azatioprina e prednisona. A literatura não tem confirmado uniformemente vantagens da imunossupressão ancorada no tacrolimus<sup>12</sup>. Esse medicamento estaria mais recomendado para o transplante hepático do que o renal, e um dos seus efeitos adversos mais descritos é a ocorrência de diabetes<sup>14,15,16,17</sup>.

No Brasil, o esquema terapêutico de manutenção mais freqüente inclui a ciclosporina, mas observa-se crescente incremento do número de pacientes que já iniciam o tratamento com tacrolimus. Esta situação, de acordo com os protocolos clínicos adotados pelo país, não deveria

ocorrer com frequência. Preconiza-se iniciar a imunossupressão com ciclosporina e, após avaliação clínica, alternativamente, utilizar tacrolimus, recomendação que parece não estar sendo seguida. Do ponto de vista fármaco-econômico, dados de comercialização obtidos do Banco Nacional de Preços do Ministério da Saúde (BNP; <http://bpreco.saude.gov.br>) registram um valor por tratamento mensal com tacrolimus cerca de três vezes maior do que com a ciclosporina. Ambos os medicamentos são majoritariamente adquiridos pelo SUS, contudo, para conhecer o impacto econômico e a relação de custo-efetividade entre as duas alternativas imunossupressoras, é preciso levar em conta, além dos recursos econômicos consumidos<sup>10,18</sup>, intercorrências clínicas, reações adversas e efeitos colaterais da terapêutica, principalmente a sobrevida do paciente com enxerto funcional e sua respectiva qualidade de vida. Dessa forma, seria possível estabelecer qual droga tem se mostrado mais vantajosa na perspectiva do SUS e dos pacientes que as utilizam, desafio que deverá ser objeto de investigações futuras.

### Considerações finais

No Brasil, o SUS tem sido majoritariamente responsável pela realização e manutenção do transplante renal, fornecendo medicamentos de alto custo, diálises, acompanhamento clínico, exames diagnósticos, bem como hospitalizações necessárias, a despeito das dificuldades crônicas de financiamento vivenciadas pelo sistema. Ao final de 48 meses de acompanhamento dos pacientes que permaneceram no estudo, a compilação das despesas na perspectiva do SUS, adotada neste estudo, permitiu constatar que o gasto mediano total com procedimentos destinados à manutenção do transplante renal, em pacientes que utilizaram esquemas terapêuticos com tacrolimus, foi superior ao daqueles em esquemas com ciclosporina.

## Resumo

No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) é responsável maioria dos transplantes renais. Para a manutenção dessas intervenções, os protocolos recomendam uso da ciclosporina ou tacrolimus, associado com corticosteróides e azatioprina ou micofenolato. Na perspectiva do SUS, realizou-se análise econômica sobre recursos ambulatoriais, hospitalares e medicamentos utilizados por paciente e grupo terapêutico. Foi construída coorte de 2000 a 2004, com 5.174 pacientes em transplantes renais e em uso de ciclosporina ou tacrolimus, identificados por relacionamento probabilístico em registros do SUS. A coorte continha 4.015 pacientes em uso de ciclosporina e 1.159 com tacrolimus. A maioria era do sexo masculino, idade  $\leq 38$  anos, cujos diagnósticos primários mais freqüentes eram nefrites, doenças cardiovasculares e causas indeterminadas. Após 48 meses, observou-se gasto superior para transplantes renais em hospitais do Nordeste, doador cadáver, naqueles em diálises  $> 24$  meses antes do transplantes renais e no grupo do tacrolimus. Constatou-se maior gasto total com recursos hospitalares, ambulatoriais e medicamentos para os transplantes renais em pacientes com esquemas com tacrolimus, quando comparados com o grupo da ciclosporina.

*Transplante Renal; Gastos em Saúde; Economia da Saúde*

## Colaboradores

A. A. Guerra Junior, F. A. Acúrcio, E. I. G. Andrade e M. L. Cherchiglia contribuíram com o desenho do estudo, análise e interpretação de dados, elaboração e revisão crítica do texto e aprovação da versão final do artigo. C. C. Cesar, O. V. Queiroz e G. D. Silva contribuíram com a análise e interpretação de dados, elaboração e revisão crítica do texto e aprovação da versão final do artigo.

## Agradecimentos

A pesquisa teve o apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e Ministério da Saúde, além do apoio logístico do Departamento de Medicina Preventiva e Social, do Departamento de Farmácia Social e do Núcleo de Educação em Saúde Coletiva da Universidade Federal de Minas Gerais.

## Referências

1. Secretaria de Atenção à Saúde, Ministério da Saúde. Política nacional ao portador de doença renal. Textos básicos em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2004.
2. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Perfil da doença renal crônica. O desafio brasileiro. <http://www.sbn.org.br/noticias/DossieFinal.pdf> (acessado em 13/Jun/08).
3. Machnicki G, Louiza S, Schnitzler MA. Economics of transplantation: a review of the literature. *Transplant Rev* 2006; 20:61-75.
4. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS 221, de 1º de abril de 2002. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas de medicamentos excepcionais e de alto custo no SUS. *Diário Oficial da União* 2002; 2 abr.
5. Woodroffe R, Yao GL, Meads C, Bayliss S, Ready A, Raftery J, et al. Clinical and cost-effectiveness of newer immunosuppressive regimens in renal transplantation: a systematic review and modeling study. *Health Technol Assess* 2005; 9(21).
6. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Diretrizes em transplante renal. <http://www.sbn.org.br/Diretrizes/tx.htm> (acessado em 13/Jun/08).
7. Coeli CM, Camargo Jr. KR. Avaliação de diferentes estratégias de bloqueio no relacionamento probabilístico de registros. *Rev Bras Epidemiol* 2002; 5:185-95.



8. Cherchiglia ML, Guerra Júnior AA, Andrade EIG, Machado CJ, Acúrcio FA, Meira Júnior W, et al. A construção da base de dados nacional em Terapia Renal Substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: aplicação do método de linkage determinístico probabilístico. *Rev Bras Estud Popul* 2007; 24:163-7.
9. Queiroz OV, Guerra Júnior AA, Machado CJ, Andrade EIG, Meira Júnior W, Acúrcio FA, et al. A construção da Base Nacional de Dados em Terapia Renal Substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: relacionamento dos registros de óbitos pelo subsistema de Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC/SIA/SUS) e pelo Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) – Brasil, 2000-2004. *Epidemiol Serv Saúde* 2009; 18:107-20.
10. Gentil MA, Cantarell AC, Roncero FMG, Franco JEM, López MMM. Impact of the new drugs in the cost of maintenance immunosuppression of renal transplantation. Is it justified? *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:77-82.
11. Abbud Filho M, Ramalho HJ. Revisão/atualização em transplante renal: novos agentes imunossuppressores. *J Bras Nefrol* 1997; 19:215-23.
12. Hwang AH, Cho YW, Cicciarelli J, Mentser M, Iwaki Y, Hardy B. Risk factors for short- and long-term survival of primary cadaveric renal allografts in pediatric recipients: a UNOS analysis. *Transplantation* 2005; 80:466-70.
13. Bunnapradist S, Daswani A, Takemoto SK. Graft survival following living-donor renal transplantation: a comparison of tacrolimus and cyclosporine microemulsion with mycophenolate mofetil and steroids. *Transplantation* 2003; 76:10-5.
14. Bastos Júnior MAV, Oliveira MMS, Castro SH, Cunha EF, Moraes ERS, Ruzzani E, et al. Fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes mellitus pós-transplante renal. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005; 49:271-7.
15. Mayer AD, Dmitrewski J, Squifflet J-P, Besse T, Grabensee B, Klein B, et al. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. *Transplantation* 1997; 64:436-43.
16. Margreiter R. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study. *Lancet* 2002; 359:741-6.
17. Kramer BK, Montagnino G, Del Castillo D, Margreiter R, Sperschneider H, Olbricht CJ, et al. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin A microemulsion in renal transplantation: 2 year follow-up results. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:968-73.
18. Orme ME, Jurewicz WA, Kumar N, McKechnie TL. The cost effectiveness of tacrolimus versus microemulsified cyclosporin: a 10-year model of renal transplantation outcomes. *Pharmacoeconomics* 2003; 21:1263-76.

---

Recebido em 20/Mar/2009

Versão final rerepresentada em 09/Set/2009

Aprovado em 16/Set/2009

**APÊNDICE B**

**Artigo 2 na versão em inglês aceita para publicação no periódico *The Annals of Pharmacology***

---

## Cyclosporine Versus Tacrolimus in Immunosuppressive Maintenance Regimens in Renal Transplants in Brazil: Survival Analysis from 2000 to 2004

Augusto Afonso Guerra Jr, Cibele Comini Cesar, Mariângela Leal Cherchiglia, Eli Iola Gurgel Andrade, Odilon Vanni de Queiroz, Grazielle D Silva, and Francisco de Assis Acurcio

In Brazil, the process of demographic transition is marked by rapid population aging, which contributes to the growth of chronic degenerative diseases. Of these, chronic renal failure (CRF) is conspicuous because of its high economic impact on the health system and its effect on quality of life. CRF is responsible for a growing number of patients undergoing renal replacement therapies (RRT) such as dialysis and renal transplantation.<sup>1</sup>

The number of patients on dialysis in Brazil rose from 24,000 in 1994 to 58,000 in 2004, mirroring the increasing CRF incidence observed in Latin America and the US.<sup>2-4</sup> At present, more than 70,000 patients depend on renal replacement therapies and Brazil's National Health System (Sistema Único de Saúde, SUS) spends around \$1.0 billion (USD) per year on such therapies, including transplants.<sup>2</sup>

Renal transplantation has been identified in the literature as the most cost-effective RRT because, in most cases, it enables patients to be reintegrated into their usual everyday activities, thus increasing the likelihood of improved outlook and quality of life compared to patients undergoing dialysis.<sup>5</sup> One factor that has contributed substantially to renal transplantation being considered the best option for CRF is technological advances in immunosuppressive therapy. The main aim of such therapy is to prolong graft survival by preventing

**BACKGROUND:** In Brazil, the National Health System (SUS) is responsible for almost all renal transplants. SUS protocols recommend using cyclosporine, in association with azathioprine and corticosteroids, to maintain the immunosuppression that is essential for successful renal transplant. Alternatively, cyclosporine can be replaced by tacrolimus.

**OBJECTIVE:** To evaluate the effectiveness of therapeutic schema involving cyclosporine or tacrolimus after renal transplant during a 60-month follow-up period.

**METHODS:** A historical cohort study, from 2000 to 2004, was conducted using 5686 patients who underwent renal transplant and received cyclosporine or tacrolimus. Uni- and multivariate analyses were performed using the Cox model to examine factors associated with progression to treatment failure.

**RESULTS:** Most of the patients were male, aged 38 years or older, for whom the most frequent primary diagnosis of chronic renal failure (CRF) was glomerulonephritis/nephritis. Higher risk of treatment failure was associated with: therapeutic regimen (tacrolimus, HR 1.38, 95% CI 1.14 to 1.67), patient age at transplantation (additional year, HR 1.01, 95% CI 1.00 to 1.02), donor type (deceased, HR 1.60, 95% CI 1.35 to 1.89), median time of dialysis prior to transplantation (>24 mo, HR 1.29, 95% CI 1.09 to 1.52), and primary CRF diagnosis (diabetes, HR 1.54, 95% CI 1.09 to 2.17).

**CONCLUSIONS:** The risk of treatment failure of patients receiving tacrolimus was observed to be 1.38 times that of those receiving cyclosporine, after adjusting the model for possible confounding factors such as patient sex, patient age, graft origin, prior time of dialysis, and cause of CRF. Our results were obtained from an observational study, and further studies are necessary to evaluate whether compliance with SUS clinical protocols could result in more effective care for renal transplant recipients.

**KEY WORDS:** cyclosporine, graft rejection, kidney transplant, survival, tacrolimus.

*Ann Pharmacother* 2010;44:xxxx.

Published Online, 15 Dec 2009, *theannals.com*, DOI 10.1345/aph.1M244

acute and chronic rejection of the transplanted organ.<sup>6</sup> Risk factors for developing chronic rejection include failure of the immunosuppressive regimen used in maintenance therapy and the presence and intensity of acute rejection episodes. Chronic transplant rejection, also termed chronic transplant nephropathy, is the main cause of graft loss after the first year, representing 20–70% of losses.<sup>7</sup>

Author information provided at the end of the text.

Since the current Federal Constitution was sanctioned in 1988, the right to health care in Brazil, including comprehensive therapeutic and pharmaceutical care, has been universal. In 2002, clinical protocols and therapeutic guidelines were established for the use of exceptional and high-cost drugs, including those used in renal transplants, in the SUS.<sup>8</sup> In 2004, the National Care Policy for Persons with Renal Disease (Política Nacional de Atenção ao Portador de Doença Renal) was approved, directing specific actions in favor of transplantation and other RRTs.<sup>1</sup>

SUS Therapeutic Guidelines and Clinical Protocols (Diretrizes Terapêuticas e Protocolos Clínicos) recommend maintaining the immunosuppressive status after renal transplant by using drug regimens in which the principal medication is cyclosporine, with concomitant azathioprine and corticosteroids.<sup>8</sup> Alternatively, the protocols allow cyclosporine to be replaced by a newer option: tacrolimus. Azathioprine may be replaced by mycophenolate mofetil or sirolimus.

Despite the growing economic impact of distributing these drugs free of charge in the SUS, the results of their use, in terms of renal graft and recipient survival, are still not known. Accordingly, the purpose of this study was to analyze graft survival among transplant recipients who used cyclosporine or tacrolimus in immunosuppressive maintenance regimens in the SUS.

## Methods

### STUDY DESIGN

This research consisted of a historical cohort study, from January 2000 to December 2004, of patients who had undergone live- or deceased-donor renal transplantation at all SUS transplantation centers in Brazil and had used cyclosporine or tacrolimus. Participants were identified in the SUS national hospital (SIH), ambulatory (APAC/SIA), and mortality (SIM) databases by probabilistic record linkage of administrative data.<sup>9,10</sup> This study was part of the Economic and Epidemiological RRT Evaluation (Avaliação Econômica e Epidemiológica das TRS) project conducted by the Health Economics Research Group (Grupo de Pesquisa em Economia da Saúde) and the Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiological Evaluation of High-Cost Drugs in Brazil project (Avaliação Farmacoeconômica e Farmacoepidemiológica dos Medicamentos de Alto Custo no Brasil), conducted by the Pharmacoepidemiology Research Group (Grupo de Pesquisa em Farmacoepidemiologia) at Minas Gerais Federal University (UFMG), which were approved by the UFMG Research Ethics Committee (Comitê de Ética em Pesquisa) (reports 397/2004 and 0101/06).

### EVENTS

The observed event was time to failure of immunosuppressive treatment, defined as patient death or graft loss.

Graft loss was considered to be the resumption of dialysis for more than 3 months with no concomitant use of immunosuppressive drugs. Event date was considered the last recorded date of immunosuppressive drug dispensation or date of death. Censoring was constituted by the loss of follow-up or termination of the study. Entry into the cohort occurred from the date of transplantation, as recorded in the SIH. The treatments considered for analysis were immunosuppressive regimens using cyclosporine or tacrolimus, even when combined with other immunosuppressive drugs, administered from January 2000 to December 2004. Patients who had undergone transplantation up to December 2003 were included, resulting in at least 12 months of follow-up. The analysis excluded individuals with less than 6 months' survival from the transplantation date. Also excluded were patients using cyclosporine-based regimens that were changed to tacrolimus-based regimens, or vice versa, during the monitoring period.

### STATISTICAL ANALYSES

The descriptive variables selected for analysis were patient sex, patient age, primary diagnosis of renal disease (glomerulonephritis/interstitial nephritis/pyelonephritis, hypertension/cardiovascular diseases, diabetes, organ and tissue transplants/failure or rejection, cystic kidney diseases, uropathies, undetermined/other causes), therapeutic regimen (tacrolimus, cyclosporine), transplant type (live or deceased donor), and median time of dialysis prior to renal transplantation. In order to determine the factors influencing patient survival, univariate analysis was performed to examine the association between each descriptive variable and progression to treatment failure. Differences in patient characteristics were evaluated using Student's *t*-test for continuous variables and the  $\chi^2$  test for categorical variables. The Kaplan-Meier method was used to estimate the cumulative probability of patients' graft survival times. Comparison of different curves by subgroup was conducted using the log-rank test. The hazard ratio for progression to treatment failure, with a 95% confidence interval, was calculated using the Cox proportional hazards model for both univariate and multivariate estimates.<sup>11,12</sup> The independent effect of selected variables on the progression to treatment failure was examined in the multivariate analysis. Variables statistically associated ( $p < 0.20$ ) with progression to treatment failure were fitted. Modeling began with all variables followed by nonautomatic sequential elimination according to their statistical importance. The Wald test was used to evaluate the importance of each variable, and the likelihood ratio test was used to compare the models and select the most appropriate one. The assumption of constant relative hazard over time was evaluated by analysis of Schoenfeld residuals. All of the statistical tests were 2-tailed. A 5% significance

level was used. The statistical analysis was assisted by R software, version 2.5.0, by the R Foundation for Statistical Computing.<sup>13</sup>

## Results

### DESCRIPTIVE STATISTICS

Among 9298 renal transplantations with live or deceased donors, 8981 distinct patients were identified. Of that total, all but 11% were recorded as using medications in the SUS APAC/SIA system. From January 2000 to December 2004, 4392 (49%) of the patients on the various drug combinations provided by the SUS National High-Cost Drugs Program (Programa Nacional de Medicamentos Excepcionais e de Alto Custo) were observed 6 months after the transplantation date to have exclusively used a cyclosporine-based immunosuppressive regimen for more than 2 months. Meanwhile, 1294 (14%) patients were observed 6 months after the transplantation date to have exclusively used a tacrolimus-based regimen for more than 2 months. Table 1 shows the distribution of patients receiving immunosuppressive regimens in the cohort. Accordingly, 5686 individuals were included in the study cohort. Most (58.9%) patients were male, and their median age at transplantation was 38 years. The main primary diagnoses for the cause of CRF were glomerulonephritis/interstitial nephritis/pyelonephritis (29.2%), hypertension/cardiovascular diseases (21.1%), diabetes (4.3%), and cystic kidney diseases (2.0%), plus other causes and indeterminate diagnoses. The large number of patients with indeterminate diagnoses may be due to the advanced clinical stage of kidney disease encountered on commencing RRT, making etiology more difficult to establish. The transplant type most performed was from live donors (62.2%). Failure of immunosuppressive treatment occurred in 11.1% of the participants (death 7.4%; graft loss 3.7%). Table 2 shows the demographic and clinical variables.

### UNIVARIATE ANALYSIS

Of the 5686 patients who received transplants during the observation period, treatment failure/death occurred in 632 (11.1%) cases. The group using tacrolimus contained a higher percentage of women (51.7%) than the cyclosporine group (38.0%). The tacrolimus group was younger, with a median age at transplantation of 35 years and with 68% of patients aged 42 years or younger at transplantation. The median age of the cyclosporine group was higher (39 y), with 59% of the patients aged 42 years or younger. Table 3 shows the univariate analysis of graft survival by patient characteristics. Risk of treatment failure was significantly greater for patients who used tacrolimus (HR 1.27, 95% CI 1.05 to 1.54). The same was true for each additional year in patient age at transplantation (HR 1.01, 95% CI 1.01 to 1.02), those who received deceased donor grafts (HR 1.83, 95% CI 1.56 to 2.13), and those who had undergone dialysis for more than 24 months prior to transplantation (HR 1.57, 95% CI 1.34 to 1.83). Diabetes was another variable associated with greater risk of treatment failure and was inserted into the multivariate model at the *p* less than 0.20 level of statistical significance (HR 1.55, 95% CI 1.12 to 2.13).

### SURVIVAL TIME

By the Kaplan-Meier method, the survival function of the patients in the cohort at the end of the follow-up period was 78.0% (95% CI 73.8 to 82.4). The main results of the univariate analysis are shown in Figure 1.

### MULTIVARIATE ANALYSIS

Based on the level of statistical significance established in the univariate analysis (*p* < 0.20) and on clinical and epidemiologic considerations, the following variables were included in the initial multivariate model: patient sex, pa-

**Table 1.** Distribution of Patients Receiving Immunosuppressive Regimens in the Cohort from 2000 to 2004

Cyclosporine-Based Immunosuppressive Regimens			Tacrolimus-Based Immunosuppressive Regimens		
Regimen	Drug Combinations	n	Regimen	Drug Combinations	n
Cyclosporine (monotherapy)		1214	Tacrolimus (monotherapy)		190
Cyclosporine + azathioprine		1082	Tacrolimus + azathioprine		314
	+ Mycophenolate	412		+ Mycophenolate	82
	+ Mycophenolate/sirolimus	32		+ Mycophenolate/sirolimus	5
	+ Sirolimus	18		+ Sirolimus	3
Cyclosporine + mycophenolate		1465	Tacrolimus + mycophenolate		583
	+ Sirolimus	91		+ Sirolimus	55
	+ Azathioprine	14		+ Azathioprine	31
Cyclosporine + sirolimus		64	Tacrolimus + sirolimus		31
Total pts.		4392	Total pts.		1294

tient age in years, therapeutic regimen, transplant type, median time of dialysis prior to renal transplantation, and primary diagnosis of the cause of CRF. The final model (Table 4) indicated that a greater risk of treatment failure was associated with a therapeutic regimen (tacrolimus, HR 1.38, 95% CI 1.14 to 1.67) after adjusting the model for possible confounding factors such as: patient age at time of transplantation (additional year, HR 1.01, 95% CI 1.00 to 1.02), transplant type (deceased donor, HR 1.60, 95% CI 1.35 to 1.89), median time of dialysis prior to renal transplantation (>24 mo, HR 1.29, 95% CI 1.09 to 1.52), and primary diagnosis of the cause of CRF (diabetes, HR 1.56, 95% CI 1.11 to 2.19). Residuals analyzed according to

Schoenfeld showed that there was no violation of the proportional hazard assumption in the final model.

## Discussion

This study used probabilistic linkage of administrative data on individuals who had undergone renal transplantation in Brazil. Administrative data collected retrospectively have made it possible to study outcomes such as the probabilities of developing complications and the costs of transplantation for economic evaluations.<sup>14</sup> The results presented here are intended to contribute to the current debate about the increasing importance of observational studies as

**Table 2.** Frequencies of Demographic and Clinical Variables for the Treatment Groups Monitored in the Cohort from 2000 to 2004

Parameter	Cyclosporine (n = 4392)	Tacrolimus (n = 1294)	p Value <sup>a</sup>	Whole Cohort (n = 5686)
Sex			>0.001	
male	62.0%	48.3%		58.9%
female	38.0%	51.7%		41.1%
Age at transplantation, y, mean ± SD	39.2 ± 12.9	34.4 ± 14.6	>0.001	38.1 ± 13.4
male	39.7 ± 13.0	34.7 ± 15.0	>0.001	38.7 ± 13.5
female	38.3 ± 12.6	34.3 ± 14.2	>0.001	37.2 ± 13.2
Age group at transplantation, y			>0.001	
0–17	4.2%	16.6%		7.0%
18–42	55.0%	51.8%		54.3%
43–54	28.4%	21.9%		27.0%
55–66	11.3%	9.0%		10.8%
>67	1.1%	0.6%		1.0%
Cause of CRF, primary diagnosis			>0.001	
glomerulo/interstitial/pyelonephritis <sup>b</sup>	30.1%	26.0%		29.2%
hypertension/cardiovascular diseases <sup>c</sup>	21.8%	18.8%		21.1%
organ and tissue transplant/rejection <sup>d</sup>	4.6%	9.1%		5.6%
diabetes	4.6%	3.4%		4.3%
cystic kidney diseases <sup>e</sup>	2.0%	2.2%		2.0%
uropathies <sup>f</sup>	1.6%	2.3%		1.8%
undetermined/other causes <sup>g</sup> (f)	35.3%	38.2%		36.0%
Transplant type			0.018	
cadaver donor	37.0%	40.7%		37.9%
live donor	62.9%	59.4%		62.2%
Median dialysis time prior to transplantation, mo			0.072	
>24	49.1%	46.3%		48.5%
≤24	50.9%	53.7%		51.5%
Event			0.070	
censoring	88.8%	89.2%		88.9%
treatment failure, global	11.2%	10.8%		11.1%
treatment failure, death	7.5%	7.0%		7.4%
treatment failure, graft loss	3.7%	3.8%		3.7%

CRF = chronic renal failure.

<sup>a</sup>p Value was calculated by the  $\chi^2$  test to evaluate the statistical significance differences in baseline characteristics of the sample. Student's *t*-test was used to evaluate the difference in the mean age value of the groups. Post hoc tests for categories in variable age group at transplantation showed significant differences versus 0–17 years with p values <0.001. In the post hoc tests for cause of CRF compared to diabetes, p values were 0.393<sup>b</sup>; <0.001<sup>c</sup>; 0.416<sup>d</sup>; 0.147<sup>e</sup>; 0.011<sup>f</sup>; and 0.031<sup>g</sup>

a complementary source of medical evidence for physicians, health plans, regulatory bodies, and policymakers.<sup>15</sup>

Most of the patients were male and more than 38 years old, and the most frequent primary diagnoses of the cause of CRF were glomerulonephritis/interstitial nephritis/pyelonephritis, hypertension/cardiovascular diseases, and undetermined causes. The latter condition is consistent with Brazilian realities because of the high complexity of CRF that patients display at the commencement of RRT, which makes it difficult to diagnose the underlying disease.

Variables identified as clinical and surgical risk factors for renal transplantation were an age of less than 5 or greater than 50 years and systemic diseases such as diabetes mellitus, amyloidosis, Fabry disease, scleroderma, prior gastrointestinal disease (eg, peptic ulcer, pancreatitis, hepatopathy, diverticulosis, severe obesity, malnutrition), prior malignant disease, prior transplants, and others.<sup>16,17</sup> Consistent with the literature, both age and the presence of diabetes were associated with a high risk of treatment failure in the studied cohort, which thus impaired patient survival. Moreover, a study in Brazil has shown that older patients on dialysis and those with a diagnosis of diabetes mellitus are less likely to undergo renal transplantation.<sup>18</sup>

Hypertension and cardiac diseases did not figure as risk factors in the final model. One possible explanation for this is that these conditions are more associated with the underlying diagnosis. It is possible that patients with these 2 conditions are better able to control their diseases after the transplant, given the approach that these diseases are receiving in the SUS. However, this interpretation should be considered with caution because the matter calls for more specific studies.

Meanwhile, a variety of factors influence short- and long-term graft survival, including the matching of donor and recipient for the major histocompatibility complex antigens (ie, human leukocyte antigen-A, -B, -DR) and for the ABO blood groups, pretransplant peak panel-reactive antibody level in the serum of the recipient, race, sex, donor and recipient age, ischemia time of the donated organ, organ size compatibility with recipient needs, acute rejection crises, acute postoperative tubular necrosis, improper immunosuppression, hyperlipidemia, infections, arterial hypertension, time in dialysis, and history of prior transplants. Besides these factors, induction therapy with a lymphocyte-depleting agent or an interleukin-2 receptor antagonist can provide effective protection against rejection.

**Table 3.** Univariate Analysis of Graft Survival by Demographic and Clinical Characteristics in the Treatment Groups Monitored in the Cohort from 2000 to 2004

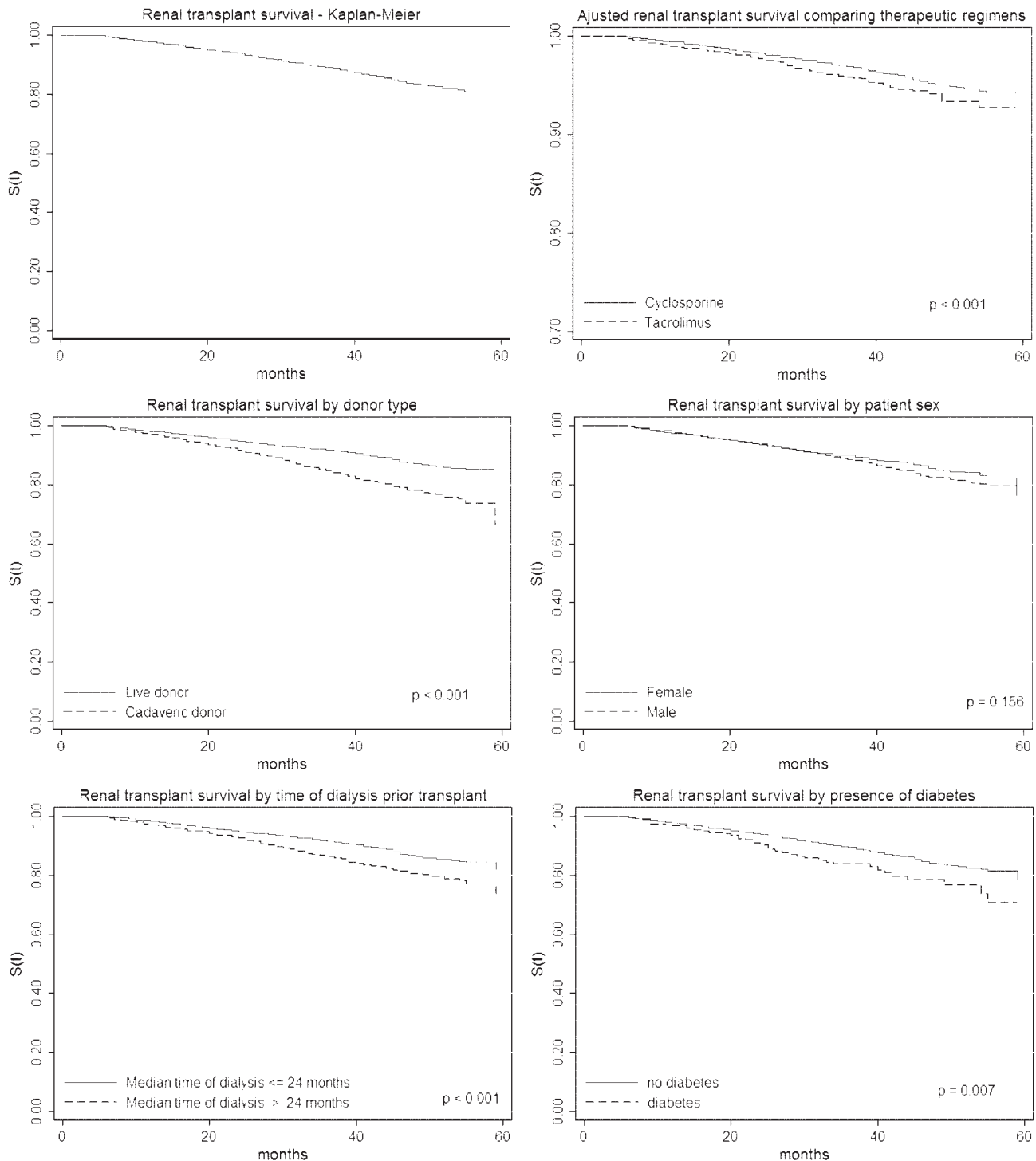
Variable	Total n	Treatment Failure				Hazard Ratio (95% CI)	Standard Error	p Value
		Deaths n	Graft Loss n	Total				
				n	%			
Sex								
male	3348	274	114	388	11.6	1.12 (0.96 to 1.32)	0.08	0.160
female	2338	145	99	244	10.4	1.0		
Age at time of transplantation								
additional year in patient age at transplantation	5686					1.01 (1.01 to 1.02)	<0.01	<0.001
Cause of CRF, primary diagnosis								
diabetes	245	32	8	40	16.3	1.55 (1.12 to 2.13)	0.16	0.008
hypertension/cardiovascular diseases	1201	100	43	143	11.9	1.10 (0.91 to 1.32)	0.10	0.320
glomerulonephritis/interstitial/pyelonephritis	166	130	76	206	12.4	1.08 (0.91 to 1.27)	0.09	0.380
organ or tissue transplant/rejection	320	17	4	21	6.6	0.61 (0.40 to 0.94)	0.22	0.024
uropathies	101	7	4	11	10.9	0.90 (0.50 to 1.63)	0.30	0.720
cystic kidney diseases	114	10	6	16	14.0	1.27 (0.77 to 2.09)	0.25	0.350
undetermined/other causes	2045	123	72	195	9.5	0.85 (0.72 to 1.00)	0.09	0.054
Therapeutic regimen								
tacrolimus	1294	90	50	140	10.8	1.27 (1.05 to 1.54)	0.10	0.013
cyclosporine	4392	329	163	492	11.2	1.0		
Transplant type								
cadaver donor	2152	214	112	326	15.1	1.83 (1.56 to 2.13)	0.08	<0.001
live donor	3534	205	101	306	8.7	1.0		
Median time of dialysis prior to transplantation, mo								
>24 mo	2757	248	119	367	13.3	1.57 (1.34 to 1.83)	0.08	<0.001
≤24	2929	171	94	265	9.0	1.0		

CRF = chronic renal failure.

tion in the first critical weeks and months posttransplant; however, evidence of their benefit in terms of long-time graft survival is lacking.<sup>6,17,19-21</sup> Information was not available on the majority of these factors, but it was possible to find evidence of a greater risk for rejection associated with the male sex and the recipient age. This study found evi-

dence of marked risk in patients receiving deceased donor transplants, as might be expected from previous literature.<sup>22</sup> In the SUS, renal transplants are performed with live and deceased donors.<sup>7</sup>

Even though immunosuppressive drugs are more readily available now, their greatest benefit seems to be concen-



**Figure 1.** Kaplan-Meier method for survival after renal transplantation by therapeutic regimen (adjusted), transplant type, sex, time in dialysis prior to transplantation, and primary diagnosis of cause of chronic renal failure.



trated in reducing the number of acute rejection episodes, which is one of the major risk factors for chronic graft nephropathy.<sup>23</sup> However, their effects on short- and long-term survival have been less substantial despite the addition of new drugs, like tacrolimus, to the initial therapeutic regimen using azathioprine and prednisone. Studies have reported increased initial survival among transplant patients receiving a tacrolimus-based therapeutic regimen when compared with those receiving cyclosporine-based regimens. However, long-term studies have not uniformly confirmed this apparent advantage of tacrolimus-anchored immunosuppression.<sup>22,24</sup> A review comparing the effects of these 2 drugs as primary therapy for kidney transplant recipients showed that graft loss censored for death was significantly reduced in tacrolimus-treated recipients at 6 months and 3 years posttransplantation, but the same review could not demonstrate a significant difference at 1 year, 2 years, 4 years, and 5 years posttransplantation.<sup>25</sup> A recent retrospective analysis of 51,303 patients concluded that 5-year graft survival in deceased donor kidney transplant recipients is equivalent in patients receiving cyclosporine- and tacrolimus-based immunosuppressive regimens.<sup>26</sup> The same study discussed the immunosuppressive choice, because tacrolimus is more often prescribed for patients who commonly are considered high risk. The analysis performed on 4 well-recognized risk groups of patients showed that there was no significant difference in graft survival between tacrolimus- and cyclosporine-treated patients in presensitized recipients, retransplant recipients, diabetic patients, and recipients of grafts from a donor aged 65 years or older. Tacrolimus is regarded as more appropriate for hepatic transplants than for renal transplants, and one of its adverse effects most described in the literature is diabetes.<sup>25-30</sup> It is also important to take into account that tacrolimus and mycophenolate maintenance therapy is one of the most important risk factors for the development of polyoma virus nephropathy, a common cause of renal transplant failure.<sup>31</sup> In Brazil, the most frequent maintenance regimen used includes cyclosporine, but an increasing number of patients are being treated with tacrolimus

from the outset. This situation should not occur frequently, according to the clinical protocols in place in Brazil, because most renal transplants are performed with live donors and nearly 80% of these are performed with organs donated by close relatives. In this situation, better donor-recipient compatibility is expected. The general recommendation is to commence immunosuppression with cyclosporine and, alternatively, to use tacrolimus when clinical conditions imply a higher risk of graft rejection or toxicity.

In the final model (Table 4) constructed in this study of 5686 patients in Brazil, the risk of treatment failure in patients receiving tacrolimus was 1.38 times that of the risk in those receiving cyclosporine, after adjusting the model for possible confounding factors such as patient age, graft origin, prior time of dialysis, and cause of CRF. Shorter survival using tacrolimus was also evidenced by data from the United Network for Organ Sharing in the US, which involves more than 7000 transplant patients and established the related excess risk at about 1.28.<sup>20</sup> The widespread use of tacrolimus is often based on a perception that tacrolimus reduces acute rejection when compared with cyclosporine while providing benefits for graft survival; however, as already mentioned, studies enrolling a large number of patients and controlling many confounding factors could not demonstrate differences in 5-year graft survival between the tacrolimus and cyclosporine regimens.<sup>24,26</sup> Equally, our data do not demonstrate any advantage in long-term graft survival with tacrolimus. However, our results were obtained from an observational study with inherent limitations that are addressed below. For this reason, further studies are necessary to evaluate whether compliance with SUS clinical protocols could result in more effective care for renal transplant recipients. The 5-year period of this cohort was sufficient to observe the event, although the mean patient and graft survival time described in the literature is approximately 10 years.

Epidemiologic studies can provide evidence to suggest causality, as well as information regarding the strength of an association between exposures and health outcomes.

**Table 4.** Estimated Hazard Ratio at a 95% Confidence Interval According to the Final Cox Proportional Analysis Model for the Renal Transplant Cohort from 2000 to 2004

Variable	Hazard Ratio (95% CI)	Standard Error	p Value
Therapeutic regimen (tacrolimus)	1.38 (1.14 to 1.67)		
Age (additional year)	1.01 (1.00 to 1.02)	<0.01	<0.001
Transplant type (cadaver donor)	1.60 (1.35 to 1.89)	0.08	<0.001
Median time of dialysis prior to transplantation (>24 mo)	1.29 (1.09 to 1.52)	0.09	0.002
Primary diagnosis of cause of CRF (diabetes)	1.54 (1.09 to 2.17)	0.16	0.015

CRF = chronic renal failure.

However, causality cannot be established definitively through these studies. The results of observational studies can be distorted by many factors because conditions are not under the control of the investigator. The exposures or treatments of interest are not assigned at random to experimental units by the investigator. Thus, associations between exposure and health outcome may result from confounding factors that are associated both with exposure and outcome. Besides that, observational data are particularly subject to confounding factors in studies of therapeutic effects because factors that cause a physician or patient to select a particular treatment are also strongly related to health outcome.<sup>32,33</sup>

Another study limitation is associated with the data collection. The methodology employed data that were documented in large administrative databases developed by the healthcare system and collected retrospectively. A drawback of retrospective cohort studies is their dependence on records, which may suffer from missing or poorly recorded information.<sup>34</sup>

In this study, information was not available on several factors that influence short- and long-term graft survival as well as the specific causes of graft loss. Also, cyclosporine and tacrolimus blood concentrations were not available, but Brazilian Transplantation Guidelines recommend drug concentration monitoring and the SUS funds these procedures. Nevertheless, it was possible to find some associations related to graft survival described in the literature.

Despite these limitations, historical cohort design has proven to be useful for studying the effects of exposures. There is an increasing application of this design as the implementation of disease registers expands and large administrative databases are used for research on healthcare outcomes and effectiveness.<sup>33</sup>

It was beyond the scope of this study to examine the reasons why prescribers may or may not have recommended a specific regimen.

This study's findings may not be generalizable to other settings. However, the findings reflect outcomes related to immunosuppressive regimens prescribed for more than 5000 patients who received renal transplantation in Brazil.

**Augusto Afonso Guerra Jr** MSc, Pharmacist, PhD Student, Department of Preventive and Social Medicine, Faculty of Medicine, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil; Superintendent of Pharmaceutical Assistance, Minas Gerais State Health Secretary, Belo Horizonte

**Cibele Comini Cesar** PhD, Statistician, Professor, Department of Statistics, Institute of Exact Sciences, Federal University of Minas Gerais

**Mariângela Leal Cherchiglia** MD PhD, Professor, Department of Preventive and Social Medicine, Faculty of Medicine, Federal University of Minas Gerais

**Eli Iola Gurgel Andrade** PhD, Economist, Professor, Department of Preventive and Social Medicine, Faculty of Medicine, Federal University of Minas Gerais

**Odilon Vanni de Queiroz** MD MSc, Researcher, Department of Preventive and Social Medicine, Faculty of Medicine, Federal University of Minas Gerais

**Grazielle D Silva** MSc, Pharmacist, Researcher, Department of Preventive and Social Medicine, Faculty of Medicine, Federal University of Minas Gerais

**Francisco de Assis Acurcio** MD ScD, Professor, Department of Social Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Federal University of Minas Gerais

**Reprints:** Dr. de Assis Acurcio, Department of Social Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Federal University of Minas Gerais, Av. Antônio Carlos, 6627, FAFAR. Sala 1048B2, Belo Horizonte, MG, Brazil, 31.270-901, fax 55 31 34096852, acurcio@ufmg.br

**Financial disclosure:** This work was supported by the Brazilian Ministry of Health (grant 4864/2005), CNPq (grant 402691/2005-9), and FAPEMIG (grant CDS APQ-4611-5.01/07).

Our study would not have been possible without the cooperation of the members of the Health Economics Research Group (Grupo de Pesquisa em Economia da Saúde) and the Pharmacoepidemiology Research Group (Grupo de Pesquisa em Farmacoepidemiologia). We thank the staff of the Health Economics Department/Ministry of Health and NESCON/Federal University of Minas Gerais for their continued support of this work.

## References

1. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Política nacional ao portador de doença renal. Textos Básicos em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2004. [www.sbn.org.br/noticias/PoliticaNacional.doc](http://www.sbn.org.br/noticias/PoliticaNacional.doc) (accessed 2009 May 26).
2. Sociedade Brasileira de Nefrologia – SBN. São Paulo: SBN, Perfil da doença renal crônica. O desafio brasileiro. [www.sbn.org.br/noticias/DossieFinal.pdf](http://www.sbn.org.br/noticias/DossieFinal.pdf) (accessed 2008 Jun 13).
3. Cusumano AM, Di Gioia C, Hermida O, Lavorato C. The Latin American Dialysis and Renal Transplantation Registry annual report 2002. *Kidney Int* 2005;68:S46-52. DOI 10.1111/j.1523-1755.2005.09708.x
4. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007;298:2038-47.
5. Winkelmayer WC, Weinstein MC, Mittleman MA, Glynn RJ, Pliskin JS. Health economic evaluations: the special case of endstage renal disease treatment. *Med Decis Making* 2002;22:417-30. DOI 10.1177/027298902236927
6. Gentil MA, Cantarell AC, Roncero FMG, Franco JEM, López MMM. Impact of the new drugs in the cost of maintenance immunosuppression of renal transplantation. Is it justified? *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(suppl 3):iii77-82. DOI 10.1093/ndt/gfh1021
7. Sociedade Brasileira de Nefrologia – SBN. São Paulo: SBN, diretrizes em transplante renal. [www.sbn.org.br/Diretrizes/tx.htm](http://www.sbn.org.br/Diretrizes/tx.htm) (accessed 2008 Jun 13).
8. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS 221 de 01 de abril de 2002 da Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas de medicamentos excepcionais e de alto custo no SUS. *Diário Oficial da União*, April 2002. <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/PORT2002/PT-221.htm> (accessed 2008 Jul 29).
9. Coeli CM, Camargo KR Jr. Evaluation of different blocking strategies in probabilistic record linkage [Portuguese]. *Rev Bras Epidemiol* 2002;5: 185-96.
10. Cherchiglia ML, Guerra AA Jr, Andrade EI, et al. A construção da base de dados nacional em terapia renal substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: aplicação do método de linkage determinístico probabilístico. *Rev Bras Est Pop* 2007;24:163-7.
11. Cox DR, Oakes D. Analysis of survival data. London: Chapman & Hall, 1984.
12. Harrell FE Jr. Regression modeling strategies. New York: Springer-Verlag, 2002.
13. R Development Core Team. R: a language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, [www.R-project.org](http://www.R-project.org) (accessed 2008 May 21).

14. Machnicki G, Louiza S, Schnitzler MA. Economics of transplantation: a review of the literature. *Transplant Rev* 2006;20:61-75. DOI 10.1016/j.tre.2006.05.001
15. Takemoto SK, Arns W, Bunnapradist S, et al. Expanding the evidence base in transplantation: the complementary roles of randomized controlled trials and outcomes research. *Transplantation* 2008;86:18-25. DOI 10.1097/TP.0b013e31817d4df5
16. Manfro RC, Carvalhal GF. Kidney transplantation [Portuguese]. *Rev AMRIGS* 2003;47:14-9.
17. Abbud Filho M, Ramalho HJ. Revisão/atualização em transplante renal: novos agentes imunossuppressores. *J Bras Nefrol* 1997;19:215-23.
18. Cunha CB, Ponce de León AC, Schramm JMA, et al. Time to kidney transplantation in chronic renal failure patients in the State of Rio de Janeiro, Brazil, 1998–2002 [Portuguese]. *Rep Public Health* 2007;23:805-13. DOI 10.1590/S0102-311X2007000400008
19. Hwang AH, Cho YW, Cicciarelli J, Mentser M, Iwaki Y, Hardy B. Risk factors for short- and long-term survival of primary cadaveric renal allografts in pediatric recipients: a UNOS analysis. *Transplantation* 2005;80:466-70. DOI 10.1097/01.tp.0000168090.19875.b0
20. Bunnapradist S, Daswani A, Takemoto SK. Graft survival following living-donor renal transplantation: a comparison of tacrolimus and cyclosporine microemulsion with mycophenolate mofetil and steroids. *Transplantation* 2003;76:10-5. DOI 10.1097/01.TP.0000079965.62765.1A
21. Nashan B. Antibody induction therapy in renal transplant patients receiving calcineurin-inhibitor immunosuppressive regimens: a comparative review. *BioDrugs* 2005;19:39-46.
22. Leichtman AB. Balancing efficacy and toxicity in kidney-transplant immunosuppression. *N Engl J Med* 2007;357:2625-7.
23. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 kidney transplant study group. *Transplantation* 1997;63:977-83.
24. Kaplan B, Schold JS, Meier-Kriesche HU. Long-term graft survival with neoral and tacrolimus: a paired kidney analysis. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2980-4.
25. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RRS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomized trial data. *BMJ* 2005;331:810-21. Epub 12 Sept 2005. DOI 10.1136/bmj.38569.471007.AE
26. Opelz G, Dohler B. Influence of immunosuppressive regimens on graft survival and secondary outcomes after kidney transplantation. *Transplantation* 2009;87:795-802. DOI 10.1097/TP.0b013e318199c1c7
27. Bastos MAV Jr, Oliveira MMS, Castro SH, et al. Risk factors for developing diabetes mellitus after renal transplantation [Portuguese]. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005;49:271-7.
28. Mayer AD, Dmitrewski J, Squifflet JP, et al. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study group. *Transplantation* 1997;64:436-43.
29. Margreiter R. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study. *Lancet* 2002;359:741-6.
30. Kramer BK, Montagnino G, Del Castillo D, et al. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin A microemulsion in renal transplantation: 2 year follow-up results. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:968-73. Epub 1 Mar 2005. DOI 10.1093/ndt/gfh739
31. Prince O, Savic S, Dickenmann M, Steiger J, Bubendorf L, Mihatsch MJ. Risk factors for polyoma virus nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1024-33. Epub 10 Dec 2008. DOI 10.1093/ndt/gfn671
32. Barnett ML, Hyman JJ. Challenges in interpreting study results: the conflict between appearance and reality. *J Am Dent Assoc* 2006;137:32S-6S.
33. Gail MH, Benichou J, eds. *Encyclopedia of epidemiologic methods*. Chichester: J. Wiley & Sons, 2000:669.
34. Rothman KJ, Greenland S. Cohort studies. In: Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern epidemiology*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2008:109.

**APÊNDICE C**

**Projeto de pesquisa apresentado ao programa de pós-graduação em saúde  
pública**

---

## **APÊNDICE C: Projeto de pesquisa apresentado ao programa de pós-graduação em saúde pública**

### **Avaliação de custo-efetividade entre esquemas imunossupressores utilizados no transplante renal – um estudo farmacoepidemiológico e farmacoeconômico sobre o Programa Nacional de Medicamentos Excepcionais no SUS de 2000 a 2004.**

#### **1. INTRODUÇÃO/JUSTIFICATIVA**

Com a promulgação da Constituição Federal de 1988, o direito a saúde passa a ser garantido a todos os brasileiros<sup>(1)</sup>, incluída a assistência terapêutica e farmacêutica integral<sup>(2)</sup>. Com o intuito de implementar o dispositivo constitucional, a partir de 1998, o Ministério da Saúde (MS), colocou em pauta a Política Nacional de Medicamentos e Assistência Farmacêutica (PNM)<sup>(3;5)</sup>. Em decorrência dessa foram estabelecidos, em 2002, protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas para uso dos medicamentos excepcionais e de alto custo no SUS<sup>(4)</sup>. Com consequências diretas sobre o referido programa, em 2004, é aprovada Política Nacional de Atenção ao Portador de Doença Renal, onde se direcionam ações específicas em favor do transplante, dentre as terapias de substituição renal<sup>(19)</sup>.

O processo de implantação do SUS tem tornado cada vez mais necessário o debate sobre o papel da informação na área da saúde como norteadora da produção de indicadores gerenciais e epidemiológicos capazes de subsidiar o processo de tomada de decisões<sup>(7;6)</sup>. Atualmente, o SUS conta com um conjunto de sistemas de informações disponibilizados pelo DATASUS, que potencialmente possibilitam a avaliação de políticas, planos e programas de saúde. Dentre sistemas existentes, pode-se destacar o Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA/SUS) que permite compreender gastos por paciente com medicamentos excepcionais.

Apesar de todas as adversidades enfrentadas para viabilizar o acesso da população aos medicamentos essenciais, avanços relevantes têm sido obtidos, a exemplo de programas que garantem o acesso aos anti-retrovirais, ao Programa de Imunizações, aos medicamentos excepcionais e de alto custo. Neste último vale enfatizar fármacos fundamentais às terapias de substituição renal e aos transplantes, dentre outros igualmente importantes. Em 2003 o Ministério da Saúde investiu R\$630 Milhões neste programa. Já em 2004 o valor financiado cresceu para R\$928 Milhões o que representou um aporte 48% nos recursos em relação ao ano anterior<sup>(10)</sup>.

O cenário é adverso, mas a investigação farmacoeconômica<sup>(12;14;16;24)</sup> e farmacoepidemiológica permitirá desenvolver instrumentos e indicadores para a avaliação dos resultados obtidos com os vultosos recursos investidos. Esta investigação, ao focar seu olhar sobre a relação dos custos, na perspectiva do SUS, com a efetividade<sup>30</sup> por paciente permitirá compreender desafios da incorporação medicamentos de alto custo e da relevância da adoção de protocolos clínicos, sem perder de vista o objetivo primordial que é a garantia de acesso aos medicamentos essenciais, mas também o uso racional dos recursos disponíveis.

As Diretrizes Terapêuticas e Protocolos Clínicos aprovados pelo MS (2002) recomendam a manutenção do estado de imunossupressão no transplante renal com a utilização de esquemas farmacológicos, onde o principal medicamento utilizado é a ciclosporina (ANEXO-1). Alternativamente, os protocolos permitem a combinação ou substituição deste medicamento por uma alternativa mais nova: o tacrolimus<sup>(18;23)</sup>. Entretanto, ainda não se conhece no país a relação de custo-efetividade entre estas alternativas largamente utilizadas no transplante renal. Os resultados obtidos poderão subsidiar o processo de tomada de decisões sobre o fármaco que represente melhor alternativa para SUS. Além disto, o sucesso no desenvolvimento deste método de investigação permitirá avaliar outros medicamentos incorporados sobre os quais ainda pesam dúvidas sobre quanto à relação de custo-efetividade.

Com a necessidade de racionalização e otimização dos crescentes aportes de recursos financeiros destinados à saúde, em específico com a incorporação de tecnologias, e tendo em vista que a maioria dos medicamentos utilizados no programa supra-citado são considerados de alto custo, e ainda, que são raras as avaliações farmacoeconômicas e farmacoepidemiológicas no país, torna-se necessário a realização de investigação que possa contribuir para uma melhor compreensão do impacto econômico e dos conseqüentes resultados obtidos para a saúde pública.

## **2. OBJETIVO GERAL**

- Realizar estudo farmacoeconômico e farmacoepidemiológico sobre a terapêutica de manutenção imunossupressora no transplante renal, com vistas a compreender quais esquemas terapêuticos produziram melhores resultados na perspectiva do SUS.

### **2.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

---

<sup>30</sup> *As análises de custo - efetividade comparam diferentes estratégias de tratamento para um dado problema de saúde. Busca-se identificar a terapêutica mais eficiente do ponto de vista clínico e em função da alocação de recursos. As análises farmacoeconômicas comparam tratamentos com diferentes tipos de medicamentos e são utilizadas para efeito de inclusão ou manutenção dos mesmos nas listas dos produtos cobertos pelos sistemas públicos de saúde de alguns países<sup>(22)</sup>.*

2.1.1. Desenvolver banco de dados, aplicando técnica de pareamento probabilístico de pacientes em bases de dados administrativas existentes no SUS, que permita compor indicadores farmacoepidemiológicos e farmacoeconômicos sobre a utilização dos medicamentos de alto custo no SUS;

2.1.2 Avaliar, do ponto de vista farmacoepidemiológico e farmacoeconômico, a utilização de ações e serviços no SUS e os resultados na saúde de indivíduos que realizaram transplante renal no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004.

2.1.3. Realizar, na perspectiva do SUS, análise de custo-efetividade enfocando a terapêutica imunossupressora com o medicamento ciclosporina e a terapêutica com tacrolimus, na manutenção do paciente transplantado renal.

### 3. PROPOSTA METODOLÓGICA

**Delineamento do Estudo – Coorte histórica de utilização de medicamentos:** construção de base de dados pareada probabilisticamente por paciente, a partir dos sistemas<sup>(9)</sup> SIA (APAC); SIH; SIM e BPS, de forma a habilitar o seguimento farmacoterapêutico, em coorte histórica, daqueles que realizaram transplante renal e que fizeram uso de medicamentos imunossupressores fornecidos pelo Programa Nacional de Medicamentos Excepcionais e de Alto Custo no SUS, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004.

**Fontes de Dados:** a principal fonte de dados são as informações da APAC/SIA/SUS, especificamente os procedimentos: códigos “36” e “38” (Medicamentos Excepcionais e Acompanhamento de transplantes). Complementarmente informações sobre preços de aquisição pagos por Secretarias de Estado da Saúde para os medicamentos excepcionais junto ao Banco de Preços em Saúde (BPS/MS), ou diretamente em dados secundários disponibilizadas pelos Estados.

Etapa preliminar: pareamento probabilístico de bases de dados

O pareamento de registros<sup>(20;21)</sup>, com o objetivo de encontrar o mesmo indivíduo em banco de dados diferentes, vem sendo amplamente utilizado, tanto de forma determinística quanto probabilística, ou mesmo uma combinação de ambos os métodos. O pareamento determinístico relaciona pares de registros com base na concordância ou discordância exatas e o probabilístico<sup>(11;13;15)</sup> utiliza probabilidades para determinar se um par de registros pertence ao mesmo indivíduo. Coeli e Camargo (2002) demonstraram a possibilidade de realização de pareamento probabilístico entre sistemas do MS, tendo obtido sucesso a aplicação da técnica entre o SIA/SUS e SIH/SUS.

Neste projeto, pretende-se utilizar as variáveis: nome do paciente/nome do indivíduo falecido,

sexo, data de nascimento e município de residência para o relacionamento (ANEXO 2), no SIH e SIM, especificando que um escore maior será dado àqueles pares cuja idade na APAC e na AIH forem menores ou iguais à idade no SIM; além disso, a data de atendimento ambulatorial e da internação deve necessariamente ser anterior à data do óbito. Para estas variáveis dever-se-á calcular/estimar pesos, com base em estudos sobre concordâncias e discordâncias existentes na literatura<sup>(8;17)</sup>.

Este estudo integra o Projeto de Avaliação Econômica e Epidemiológica das TRS realizado pelo GPES (Grupo de Pesquisa em Economia da Saúde/UFMG). Assim, esta etapa estará ocorrendo em parceria com o Departamento de Ciência da Computação/UFMG.

#### Avaliação farmacoepidemiológica e farmacoeconômica

Uma vez construída a base de dados pareada por paciente as avaliações a serem realizadas considerarão, dentre outros, os seguintes aspectos:

- a) avaliação dos gastos totais e por paciente com terapêutica farmacológica imunossupressora disponibilizada pelo MS para o transplante renal;
- b) desenvolvimento de algoritmo para seguimento farmacoterapêutico dos pacientes ao longo do período estudado, de forma a esclarecer os diferentes esquemas terapêuticos adotados, os custos para o SUS e resultados clínicos obtidos em termos de sobrevida;
- c) desenvolvimento de estudo do tipo custo-efetividade entre a terapia imunossupressora com ciclosporina e a terapia com tacrolimus, tendo como medidas de efetividade o tempo de sobrevida do enxerto e dos pacientes;
- d) adoção da perspectiva do financiador público para a análise de custos que se limitará, inicialmente, a análise dos gastos sanitários diretos da atenção à saúde do paciente transplantado, especialmente os gastos com a APAC de acompanhamento de pacientes transplantados e da terapêutica medicamentosa a partir dos preços de aquisição encontrados no SUS. Também serão computados os valores pagos pelo SUS com internações hospitalares e outras intercorrências, quando disponíveis;
- e) a análise estatística dos dados incluirá, além da análise descritiva das características e indicadores selecionados, análise univariada e multivariada para estimar a relação de uma ou mais variáveis explicativas com os custos diretos de atenção e com os resultados na saúde (efetividade). Para isto serão utilizados modelos de regressão linear múltipla e modelos de risco proporcional de Cox. O nível de significância adotado será de 5%.



#### **4. VIABILIDADE (CRONOGRAMA)**

Propõe-se desenvolver este projeto de doutorado, por meio da elaboração de uma série de artigos, que articulados, integrarão a tese ao final dos trabalhos. Os objetivos preliminares de cada artigo proposto são apresentados abaixo:

- Propõe-se que o primeiro artigo aborde resultados do pareamento probabilístico de pacientes do Programa Nacional de Medicamentos Excepcionais e de Alto Custo, discutindo a cobertura do programa ao longo do período, gastos totais por paciente, por medicamento e por diagnóstico (CID) à entrada, bem como características demográficas dos pacientes atendidos;
- No segundo artigo, propõe-se realizar discussão farmacoepidemiológica, a partir da descrição e análise dos esquemas terapêuticos imunossupressores utilizados pelos pacientes transplantados renais antes e depois da aprovação dos protocolos e diretrizes terapêuticas pelo MS em 2002;
- No terceiro artigo propõe-se realizar discussão farmacoeconômica sobre a relação custo-efetividade do uso de esquemas terapêuticos com a ciclosporina e com o tacrolimus, apontando os melhores resultados obtidos, na perspectiva do SUS;

Observação: o estudo das Terapias Renais Substitutivas, em desenvolvimento no GPES/UFMG, conta com apoio financeiro do Ministério da Saúde.

**CRONOGRAMA**

ATIVIDADES	PERÍODO																	
	Ano de 2006						Ano de 2007						Ano de 2008					
	F	M-A	M-J	J-A	S-O	N-D	J-F	M-A	M-J	J-A	S-O	N-D	J-F	M-A	M-J	J-A	S-O	N-D
Levantamento e atualização bibliográfica																		
Curso de Disciplinas																		
Estruturação e crítica de bases de dados com o pareamento de registros no SIA e mortalidade SIM/SUS																		
Pareamento de registros entre dados SIA e SIH/SUS																		
Coleta e tabulação de preços de aquisição de medicamentos excepcionais no BPS/MS e SIA/SUS																		
Processamento e análise dos dados																		
Desenvolvimento de métodos e composição de indicadores-farmacoeconômicos e farmacoepidemiológicos																		
Desenvolvimento de algoritmos para extração de indicadores																		
Cálculo de relações custos-efetividade																		
Elaboração do trabalho final e de artigos científicos																		
Apresentação da Tese																		

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 BRASIL. Constituição Federal de 1988. Diário Oficial da União - Anexos, Brasília, 5 out. 1988. p.1, col.1.
- 2 BRASIL. Lei no 8.080 (Lei Orgânica da Saúde), de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização dos serviços correspondentes, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, 20 set. 1990. p.18055, col.1.
- 3 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.
- 4 BRASIL. Portaria no 221 de 01 de abril de 2002 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, abr. 2002.
- 5 BRASIL. Resolução CNS/MS 338 de 06 de maio de 2004 do Ministério da Saúde. Aprova a Política Nacional de Assistência Farmacêutica. Diário Oficial da União, Brasília, maio 2004.
- 6 BRANCO, M.A.F. Gestão Municipal de Saúde: Textos Básicos. Ministério da Saúde. 2001. p.163 a 169.
- 7 CARVALHO, A. O. & EDUARDO, M.B.P. Para gestores municipais de serviços de saúde: Sistemas de informação em saúde para municípios –São Paulo. Editora: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. 1998.
- 8 COELI, C.M. & CAMARGO JR, K.R. Avaliação de diferentes estratégias de bloqueio no relacionamento probabilístico de registros. Rev Bras. Epidemiol., v. 5, n. 2, 185-195, 2002.
- 9 DATASUS - Departamento de Informação e Informática do SUS. Desenvolvido pelo Ministério da Saúde. Apresenta informações que contribuem para elaboração de sistemas do planejamento, controle e operação do SUS. Disponível em <<http://www.datasus.gov.br/>>. Acesso em: Agosto de 2004 – Fevereiro de 2005.
- 10 DATASUS. Departamento de Informática e Informação do SUS, Ministério da Saúde. Indicadores Assistenciais do Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA/SUS). Acesso em outubro de 2005 <http://datasus.gov.br>
- 11 DEAN JM *et al.* Probabilistic linkage of computerized ambulance and inpatient hospital discharge records: a potential tool for evaluation of emergency medical services. Annals of Emergency Medicine 37: 616-626. 2001.
- 12 DUPIM, José Augusto Alves. Assistência Farmacêutica: um modelo de organização.

Belo Horizonte: Editora Segrac, 1999. 79p.

13 FELLEGI IP & SUNTER A. A theory of record linkage. *Journal of the American Statistical Association* 64: 1183-1210. 1969.

14 HERRERA, M. C.; DÍAZ, N. F.. Farmacoeconomía. Evaluación de la Eficiencia em los Tratamientos Farmacológicos. *Revista Cubana de Farmacoeconomia*, Habana, v.34, nº1, 9.63-9, 2000.

15 JARO MA. Probabilistic linkage of large public health data files *Statistics in Medicine* 14: 491-498. 1995.

16 LISBOA, Marcos, FIÚZA, Eduardo, VIEGAS, Mônica, FERRAZ, Lucas. Política Governamental e Regulação do Mercado de Medicamentos. SEAE/MF Documento de Trabalho n °08. Abril, 2001. 118p. Disponível na internet na página da Secretaria de Acompanhamento Econômico do Ministério da

Fazenda:<<http://www.fazenda.gov.br/seae/documentos/doctrabalho/doctrab08.pdf>>

17 MACHADO CJ. Early infant morbidity and infant mortality in the City of São Paulo, Brazil: a probabilistic record linkage approach. Tese de Doutorado (PhD) The Johns Hopkins University. 2002. 336 p.

18 GENTIL MA; CANTARELL AC; GONZÁLEZ RONCERO FM; MARCO FRANCO JE; LÓPEZ MMM. Impact of the new drugs in the cost of maintenance immunosuppression of renal transplantation. Is it justified? *England Nephrol Dial Transplant*;19 Suppl 3:iii77-82, Jun. 2004

19 MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. *Política Nacional ao Portador de Doença Renal*, Série B. Textos Básicos em Saúde. Brasília, 2004

20 NEWCOMBE H *et al.* Automatic linkage of vital records *Science* 30:954-959. 1959.

21 NEWCOMBE H. Age-related bias in probabilistic death searches due to neglect of the "prior likelihoods" *Computers and Biomedical Research* 28:87-99. 1995.

22 RÊGO, ELBA C. L. Políticas de Regulação do Mercado de Medicamentos: A Experiência Internacional. *Revista do BNDES*, Rio de Janeiro, v.7, n.14, p.367-400, dez. 2000.

23 ORME ME; JUREWICZ WA; KUMAR N; MCKECHNIE TL. The cost effectiveness of tacrolimus versus microemulsified cyclosporin: a 10-year model of renal transplantation outcomes. *New Zealand. Pharmacoeconomics*; 21(17):1263-76, 2003.

24 VELÁSQUEZ, G. Farmacoeconomía: ¿evaluación científica o estrategia comercial?. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health*, v. 1, n. 5, 1999.

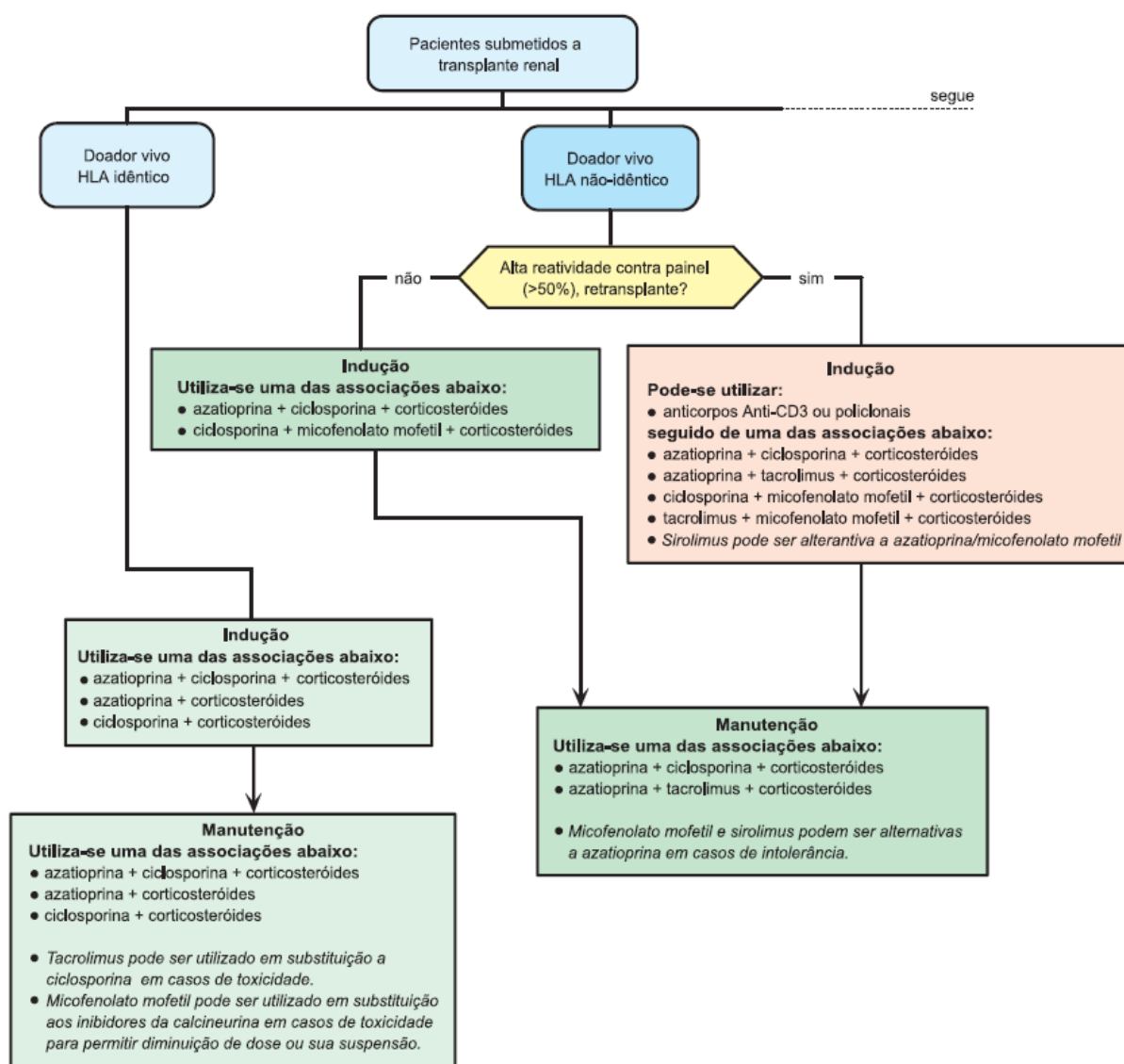
**ANEXO A****Fluxograma de tratamento de imunossupressores para o transplante renal  
– indução e manutenção**

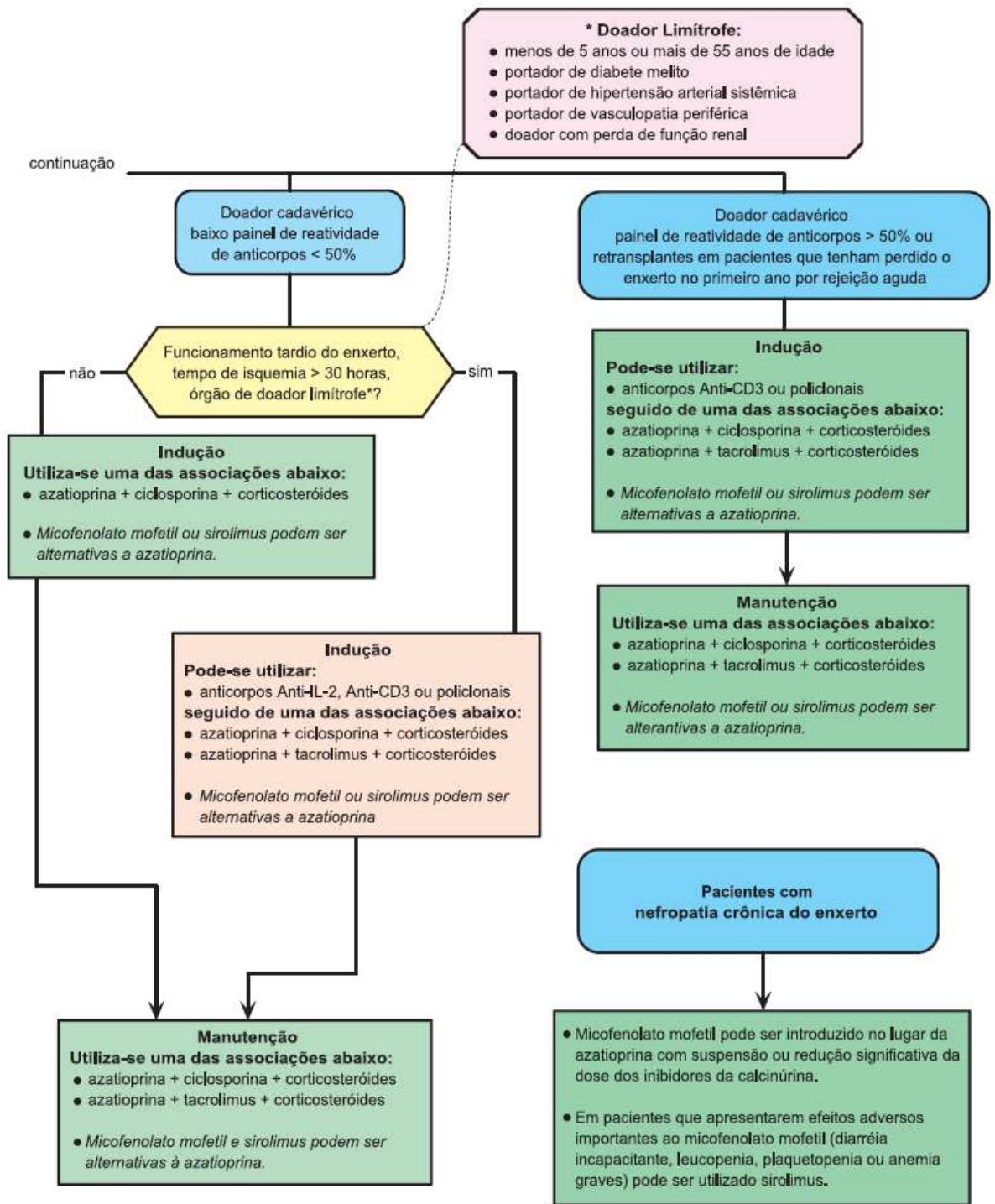
---

## ANEXO A: Fluxograma de tratamento de imunossupressores para o transplante renal – indução e manutenção

### Fluxograma de Tratamento de Imunossupressores para o Transplante Renal Indução e Manutenção

Ciclosporina, Azatioprina, Tacrolimus, Micofenolato Mofetil, Sirolimus, Anticorpo Monoclonal Murino Anti-CD3 (OKT3), Basiliximab, Globulina Antilinfocitária, Globulina Antitimocitária, Metilprednisolona, Prednisona





**ANEXO B**

**Descrição dos principais dados existentes no sistema APAC/SIA/SUS**

---



## ANEXO B: Descrição dos principais dados existentes no sistema APAC/SIA/SUS

Fonte: Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS, DATASUS (2005).

Arquivo de pacientes de medicamentos – PFUFAAMM.DBF

CAMPO	DESCRIÇÃO
PAF_CONDIC	CONDIÇÃO DE GESTÃO DO MUNICÍPIO: PB = ATENÇÃO BÁSICA MP = MUNICÍPIO PLENO MS = MUNICÍPIO SEMI-PLENO EC = ESTADUAL CONVENCIONAL EA = ESTADUAL AVANÇADO EP = ESTADUAL PLENO
PAF_GESTAO	CÓDIGO DE GESTÃO DO MUNICÍPIO
PAF_CODUNI	CÓDIGO DA UNIDADE PRESTADORA DO SERVIÇO (SEM DÍGITO VERIFICADOR)
PAF_NUM	NÚMERO DA APAC
PAF_DATREF	DATA DE COMPETÊNCIA DO ATENDIMENTO
PAF_CPFCN	CPF DO PACIENTE
PAF_NOMEPC	NOME DO PACIENTE
PAF_UFNASC	UNIDADE DA FEDERAÇÃO ONDE NASCEU O PACIENTE
PAF_NOMEMA	NOME DA MÃE DO PACIENTE
PAF_LOGPCN	LOGRADOURO DO PACIENTE
PAF_NUMPCN	NÚMERO DO LOGRADOURO
PAF_CPLPCN	COMPLEMENTO DO LOGRADOURO
PAF_CEPPCN	CEP DO ENDEREÇO DO PACIENTE
PAF_MUNPCN	MUNICÍPIO DO ENDEREÇO DO PACIENTE (CÓDIGO DA UF+CÓDIGO DO MUNICÍPIO)
PAF_NASPC	DATA DO NASCIMENTO DO PACIENTE
PAF_SEXOPC	SEXO DO PACIENTE. (M-MASCULINO; F-FEMININO)
PAF_INTRA	DATA DO PRIMEIRO TRATAMENTO REALIZADO
PAF_DIAGPR	CID (CODIGO INTERNACIONAL DE DOENÇAS) DA PATOLOGIA QUE ORIGINOU A DOENÇA
PAF_DIAGSE	CID (CODIGO INTERNACIONAL DE DOENÇAS) DA DOENÇA
PAF_INDTRA	INDICAÇÃO PARA TRANSPLANTE (S-SIM; N-NÃO)
PAF_INSTR	INSCRIÇÃO PARA TRANSPLANTE (S-SIM; N-NÃO)
PAF_DTINSC	DATA (DDAAMM) DE INSCRIÇÃO
PAF_DTTRS1	DATA (AAMM) DO 1º TRANSPLANTE
PAF_DTTRS2	DATA (AAMM) DO 2º TRANSPLANTE
PAF_DTTRS3	DATA (AAMM) DO 3º TRANSPLANTE
PAF_SITTRA	SITUAÇÃO DO TRATAMENTO

## Arquivo de corpo da APAC – ACUFAAMM.DBF

CAMPO	DESCRIÇÃO
APA_CONDIC	CONDIÇÃO DE GESTÃO DO MUNICÍPIO: PB = ATENÇÃO BÁSICA MP = MUNICÍPIO PLENO MS = MUNICÍPIO SEMI-PLENO EC = ESTADUAL CONVENCIONAL EA = ESTADUAL AVANÇADO EP = ESTADUAL PLENO MN= MUNICÍPIO NOAS
APA_GESTAO	CÓDIGO DE GESTÃO DO MUNICÍPIO
APA_CODUNI	CÓDIGO DA UNIDADE PRESTADORA DO SERVIÇO (SEM DÍGITO VERIFICADOR)
APA_NUM	NÚMERO DA APAC
APA_DATREF	DATA DE COMPETÊNCIA DO ATENDIMENTO
APA_DATEM	DATA DE EMISSÃO DA APAC
APA_DTINIV	DATA DE INICIO DE VALIDADE DA APAC
APA_DTFIM	DATA DE FIM DE VALIDADE DA APAC
APA_TIPATE	TIPO DE ATENDIMENTO COBRADO POR APAC. (13-TRS; 14-RADIOTERAPIA; 15-QUIMIOTERAPIA)
APA_TIPAPA	TIPO DE APAC EMITIDA. (1-INICIAL; 2-CONTINUAÇÃO)
APA_CPFPCN	CPF DO PACIENTE
APA_CPFRES	CPF DO MÉDICO RESPONSÁVEL PELO ATENDIMENTO
APA_NOMERE	NOME DO MÉDICO RESPONSÁVEL PELO ATENDIMENTO
APA_PRIPAL	CÓDIGO DO PROCEDIMENTO PRINCIPAL COBRADO PELO ATENDIMENTO
APA_MOTCOB	CÓDIGO DO MOTIVO DA COBRANÇA DO PROCEDIMENTO
APA_DTOCOR	DATA DA OCORRENCIA NO CASO DE ALTA ÓBITO, MUDANÇA DE PROCEDIMENTO OU TRANSFERÊNCIA
APA_CPFDIR	CPF DO DIRETOR DA UNIDADE PRESTADORA DO ATENDIMENTO
APA_NOMEDI	NOME DO DIRETOR DA UNIDADE PRESTADORA DO ATENDIMENTO
APA_CONTN	INDICADOR DE CONTINUAÇÃO DE APAC

## Arquivo de cobrança – COUFAAMM.DBF

CAMPO	DESCRIÇÃO
COB_CONDIC	CONDIÇÃO DE GESTÃO DO MUNICÍPIO: PB = ATENÇÃO BÁSICA MP = MUNICÍPIO PLENO MS = MUNICÍPIO SEMI-PLENO EC = ESTADUAL CONVENCIONAL EA = ESTADUAL AVANÇADO EP = ESTADUAL PLENO
COB_GESTAO	CÓDIGO DE GESTÃO DO MUNICÍPIO
COB_CODUNI	CÓDIGO DA UNIDADE PRESTADORA DO SERVIÇO (SEM DÍGITO VERIFICADOR)
COB_NUM	NÚMERO DA APAC
COB_DATREF	DATA DE COMPETÊNCIA DO ATENDIMENTO
COB_TIPATE	TIPO DE ATENDIMENTO COBRADO POR APAC. (13-TRS; 14-RADIOTERAPIA; 15-QUIMIOTERAPIA)
COB_CPFPCN	CPF DO PACIENTE
COB_CODPR	CODIGO DO PROCEDIMENTO AMBULATORIAL REALIZADO PELA UNIDADE
COB_CODESP	CODIGO DA ESPECIFICAÇÃO DA ATIVIDADE PROFISSIONAL QUE REALIZOU O ATENDIMENTO
COB_QTPR	QUANTIDADE DE PROCEDIMENTO AMBULATORIAL REALIZADO PELA UNIDADE
COB_QTAP	QUANTIDADE DE PROCEDIMENTO AMBULATORIAL APROVADO PELA SEC.SAÚDE
COB_SEQ	NÚMERO SEQUENCIAL DO REGISTRO

**ANEXO C**

**Aprovação do projeto no Comitê de Ética em Pesquisa**

---


**Parecer nº. ETIC 0397/04**

**Interessado: Prof.a Mariangela Leal Cherchiglia**  
**Depto. Medicina Preventiva**  
**Faculdade de Medicina/UFMG**

**DECISÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou no dia 29 de março de 2006 o projeto de pesquisa intitulado "Avaliação econômica-epidemiológica das modalidades de terapias renais substitutivas no Brasil" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

  
**Profa. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia**  
**Presidente do COEP/UFMG**

**ANEXO D**

**Aprovação do aluno no exame de qualificação**

---



FACULDADE DE MEDICINA  
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO  
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 7009  
Belo Horizonte – MG - CEP 30.130-100  
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640



**Ata do exame de qualificação a que se submeteu o doutorando Augusto Afonso Guerra Júnior, nos termos do art. 2º, item VI da Resolução nº 05, de 10-03-83, do Conselho Federal de Educação e das Normas Gerais da Pós-Graduação da UFMG.**

Aos sete dias do mês de dezembro de dois mil e sete, convocado pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública – Área de Concentração em Epidemiologia, compareceu o **doutorando AUGUSTO AFONSO GUERRA JÚNIOR** para submeter-se ao exame de qualificação com o projeto de tese intitulado: **“AVALIAÇÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE ENTRE ESQUEMAS IMUNOSSUPRESSORES UTILIZADOS NO TRANSPLANTE RENAL – UM ESTUDO FARMACOEPIDEMIOLÓGICO E FARMACOECONÔMICO SOBRE O PROGRAMA NACIONAL DE MEDICAMENTOS EXCEPCIONAIS DO SUS DE 2000 A 2004”** perante à comissão examinadora composta pelos Professores: Elias Antônio Jorge – Minist. Da Saúde e Carla Jorge Machado - UFMG. O Prof. Francisco de Assis Acúrcio/orientador – UFMG, participou como ouvinte. A sessão iniciou-se às 10:00 horas, na sala 733, 7º andar da Faculdade de Medicina e constou da exposição oral e projeção de slides com a presença dos professores acima citados. Após a exposição do candidato, os professores participantes da Comissão Examinadora fizeram comentários sobre a apresentação, o material didático utilizado e o conteúdo do trabalho. Após a arguição a banca examinadora do exame de qualificação considerou o aluno APROVADO a se submeter à defesa de tese. Para constar, lavrou-se a presente ATA que segue assinada pela Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 07 de dezembro de 2007.

Prof. Francisco de Assis Acúrcio/orientador Francisco de Assis Acúrcio  
Prof. Elias Antônio Jorge Elias Antônio Jorge  
Profa. Carla Jorge Machado Carla Jorge Machado  
Profa. Sandhi Maria Barreto (coordenadora) Sandhi Maria Barreto

CONFERE COM O ORIGINAL  
Centro de Pós-Graduação

Prof. Sandhi Maria Barreto  
Coord. PG. em Saúde Pública  
Fac. de Medicina / UFMG