

**C**AATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS  
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS  
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

**PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO**

**PTC 13/2014**

**Eficácia e segurança de valganciclovir para prevenção da  
doença pelo citomegalovirus em pacientes transplantados**

*Efficacy and safety of valganciclovir for the prevention of  
cytomegalovirus disease in transplanted patients*

*Eficacia y seguridad de valganciclovir en la prevención de la  
enfermedad por citomegalovirus en los receptores de transplante*

**Belo Horizonte - MG  
Setembro - 2014**

**Faculdade de Farmácia - UFMG  
Dep. de Farmácia Social  
[www.cates.org.br](http://www.cates.org.br)**

**UNIVERSIDADE FEDERAL  
DE MINAS GERAIS**



**UFMG**

2014. CCATES.

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

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica. Este estudo é parte integrante do Projeto “Centro Colaborador do SUS/MG para Estudos Farmacoeconômicos e Epidemiológicos” que tem o apoio da Secretaria de Estado de Minas Gerais e tem por objetivo subsidiar a tomada de decisão, mas não expressa decisão formal para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

*Informações:*

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

*Elaboração:*

Lucas Fonseca Rodrigues  
CCATES/UFMG

Renata Cristina R. Macedo do Nascimento  
CCATES/UFMG

*Revisão Técnica:*

Francisco de Assis Acúrcio  
CCATES/UFMG

Augusto Afonso Guerra Júnior  
CCATES/UFMG



CENTRO COLABORADOR DO SUS  
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS  
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE

**PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO**

### **DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE**

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

## RESUMO EXECUTIVO

**Intensidade das recomendações:** Fraca contra a tecnologia

**Tecnologia:** Valganciclovir

**Indicação:** Prevenção da doença por citomegalovírus em receptores de transplante de órgão sólido – rim, coração, pâncreas.

**Caracterização da tecnologia:** Valganciclovir é um medicamento antiviral, L-valil éster (pró-fármaco) do ganciclovir. Atua inibindo a síntese do DNA viral, por meio da inibição competitiva da incorporação da desoxiguanosina trifosfato pela DNA polimerase viral e pela incorporação do trifosfato de ganciclovir ao DNA viral.

**Pergunta:** O uso do valganciclovir é mais eficaz e seguro que as alternativas terapêuticas existentes para prevenção da doença pelo citomegalovírus em receptores de transplante de órgão sólido?

**Busca e qualidade das evidências científicas:** Foram pesquisadas as bases de dados *The Cochrane Library* (via Bireme), Medline (via Pubmed), LILACS e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Incluíram-se revisões sistemáticas (RS) e metanálises de ensaios clínicos que comparassem valganciclovir com outros medicamentos antivirais. Os estudos foram avaliados segundo o sistema GRADE. Foi realizada, também, busca por avaliações de tecnologias em saúde (ATS) em sites de agências internacionais e da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS).

**Resumo dos resultados dos estudos selecionados:** Foram selecionadas sete revisões sistemáticas, cuja qualidade variou de muito baixa a baixa. A maioria delas não mostrou eficácia significativamente superior do valganciclovir na prevenção da doença pelo citomegalovírus em pacientes receptores de transplante de órgãos sólidos, quando comparado às alternativas terapêuticas existentes. Além disso, o seu uso, sobretudo na dose de 900mg/dia, mostrou-se estatisticamente associado ao risco de desenvolvimento de leucopenia e/ou neutropenia. Não foi recuperada nenhuma ATS nos sites da REBRATS e das principais agências internacionais.

**Recomendações:** Considerando a qualidade da evidência, os resultados apresentados e o maior custo frente às alternativas terapêuticas existentes, recomenda-se fracamente contra o uso do valganciclovir na prevenção da doença pelo citomegalovírus em pacientes receptores de transplante de órgãos sólidos. Contudo, mais estudos transplante-específicos são necessários para avaliação da sua eficácia, conforme o tipo de órgão sólido transplantado.

## ABSTRACT

**Strength of recommendations:** Weak against the technology

**Technology:** Valganciclovir

**Indication:** Prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients

**Characterization of the technology:** Valganciclovir is an antiviral drug, L-valyl ester (prodrug) of ganciclovir. It acts by inhibiting the viral DNA synthesis by a competitive inhibition of deoxyguanosine triphosphate incorporation to the viral DNA.

**Question:** Is valganciclovir more effective and safer than other available therapies for cytomegalovirus prevention in solid organ transplant patients?

**Search and analysis of scientific evidence:** We searched the Medline (via Pubmed), The Cochrane Library (via Bireme), Lilacs and the Centre for Reviews Dissemination (CRD). Systematic Reviews (SR) of clinical trials comparing valganciclovir to other antiviral drugs were included. Health Technologies Assessment (HTA) reports of international agencies were also searched. The quality of evidence and strength of recommendation were assessed using the GRADE system.

**Summary of results of selected studies:** Seven SR were included and most of them presented low quality. None showed significantly superior efficacy of valganciclovir in cytomegalovirus prevention in solid organ transplants patients, when compared to therapeutic alternatives. In addition, its use, especially in 900mg/day dose, was statistically associated with the risk of leucopenia or neutropenia. We did not include any HTA.

**Recommendations:** The strength of recommendation is weak against valganciclovir for cytomegalovirus prevention in solid organ transplants patients, considering the quality of the evidence and the higher cost of treatment compared to therapeutic alternatives. However, more transplant-specific studies are needed to evaluate its effectiveness in each type of solid organ transplant.

## RESUMEN

**Intensidad de las recomendaciones:** Débil contra la tecnología

**Tecnología:** Valganciclovir

**Indicación:** La prevención de la enfermedad por citomegalovirus en los receptores de trasplante de órgano sólido.

**Caracterización de la tecnología:** El valganciclovir es un fármaco antiviral, éster L-valina (profármaco) del ganciclovir. Actúa mediante la inhibición de la síntesis de ADN viral por medio de la inhibición competitiva de la incorporación de trifosfato de desoxiguanosina por la ADN polimerasa viral y la incorporación de trifosfato de ganciclovir para el ADN viral.

**Pregunta:** ¿El uso de valganciclovir es más eficaz y más seguro que las alternativas terapéuticas existentes para la prevención de la enfermedad por citomegalovirus en los receptores de trasplante de órgano sólido?

**Búsqueda y análisis de la evidencia científica:** Las bases de datos de la Cochrane Library (vía Bireme), MEDLINE (vía PubMed), LILACS y Centro de Revisiones y Difusión (CRD) fueron investigados. Se incluyeron revisiones sistemáticas (SR) y meta-análisis de los ensayos clínicos que compararon valganciclovir con otros antivirales. Los estudios fueron evaluados de acuerdo con el sistema GRADE. También se seleccionaron Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS) en los sitios de agencias internacionales.

**Resumen de los resultados de los estudios seleccionados:** Siete revisiones sistemáticas fueron seleccionadas, cuya calidad varió de muy bajo a bajo. La mayoría no mostró ninguna eficacia significativamente superior de valganciclovir en la prevención de la enfermedad por citomegalovirus en pacientes que reciben trasplantes de órganos sólidos, en comparación con las alternativas terapéuticas existentes. Además, su uso, especialmente en dosis de 900mg/día, mostró estar estadísticamente asociado con el riesgo de leucopenia y / o neutropenia. No se incluyó ninguna ETS

**Recomendaciones:** Debido a baja calidad de las pruebas, a los resultados presentados y el mayor costo hacia las alternativas terapéuticas existentes, el uso del valganciclovir, en la prevención de la enfermedad por citomegalovirus en pacientes que reciben trasplantes de órganos sólidos, es débilmente recomendado contra. Sin embargo, se necesitan adicionales estudios de trasplante específico para evaluar su eficacia, conforme el tipo de trasplante de órganos sólidos.

### LISTA DE ABREVIATURAS

|         |   |
|---------|---|
| ANVISA  | Agência Nacional de Vigilância Sanitária            |
| ATS     | Avaliação de Tecnologia em Saúde                    |
| CMED    | Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos      |
| CMV     | Citomegalovírus                                     |
| CRD     | <i>Centre for Reviews and Dissemination</i>         |
| ECR     | Estudos Clínicos Randomizados                       |
| FDA     | <i>Food and Drug Administration</i>                 |
| GCV     | Ganciclovir   |
| HSV     | Vírus Herpes simples                                |
| OA      | Outros Medicamentos Antivirais                      |
| PMVG    | Preço Máximo de Venda ao Governo                    |
| PCR     | Reação em Cadeia da Polimerase                      |
| REBRATS | Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologia de Saúde |
| SNT     | Sistema Nacional de Transplante                     |
| SUS     | Sistema Único de Saúde                              |
| VGC     | Valganciclovir                                      |
| VZV     | Vírus Varicela-Zoster                               |

## LISTA DE TABELAS E QUADROS

|  |    |
|--|----|
| Quadro 1. Eixos norteadores para elaboração da pergunta (PICO).....  | 9  |
| Tabela 1. Preços dos tratamentos farmacológicos utilizados para a profilaxia da infecção pelo Citomegalovírus pós-transplante de órgãos sólidos.....   | 17 |
| Tabela 2. Busca bibliográfica realizada em 01/07/2014. ....  | 18 |
| Tabela 3. Parâmetros para avaliação da qualidade das revisões sistemáticas incluídas.....  | 20 |
| Tabela 4. Resumo dos resultados dos principais desfechos avaliados nas revisões sistemáticas com metanálise, incluídas para a comparação de valganciclovir versus outros antivirais.....           | 21 |
| Tabela 5. Resultados das revisões sistemáticas que avaliaram a eficácia e segurança do valganciclovir na prevenção da doença por citomegalovírus em receptores de transplante de órgão sólido..... | 24 |

## SUMÁRIO

|  |    |
|--|----|
| 1. CONTEXTO.....   | 8  |
| 2. PERGUNTA.....   | 9  |
| 3. INTRODUÇÃO .....  | 10 |
| 3.1. Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais..... | 10 |
| 3.2. Descrição da tecnologia avaliada.....                 | 12 |
| 3.3. Descrição das alternativas terapêuticas.....          | 14 |
| 3.3. Custo das tecnologias .....                           | 17 |
| 4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA .....              | 18 |
| 5. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DE ESTUDOS .....                   | 19 |
| 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA.....                | 20 |
| 7. RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS .....               | 21 |
| 8. AVALIAÇÕES DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE.....                 | 28 |
| 9. RECOMENDAÇÕES .....                                     | 29 |
| ADENDO 1 - CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE.....    | 33 |

## **1. CONTEXTO**

Em 2014, o Ministério Público de Minas Gerais solicitou à Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES/MG) a elaboração de parecer técnico-científico enfocando a avaliação sobre eficácia e segurança do medicamento valganciclovir para a prevenção de doença por citomegalovírus em receptores de transplante de órgão sólido em resposta às demandas judiciais recebidas para o fornecimento destes medicamentos no Estado. A SES/MG encaminhou a solicitação ao Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG) para desenvolver essa avaliação.

O Centro Colaborador do SUS é um núcleo de cooperação técnico-científica que integra a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias de Saúde (REBRATS), e tem, dentre outras atribuições, a função de elaborar pareceres independentes a fim de subsidiar a defesa técnica junto ao Poder Judiciário.

Este parecer possui caráter informativo, portanto as recomendações e conclusões apresentadas não refletem, necessariamente, a opinião dos gestores do Sistema Único de Saúde. No processo de elaboração, buscou-se atender às Diretrizes Metodológicas propostas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de pareceres técnico-científicos (PTC). Objetiva-se com a elaboração deste PTC embasar a tomada de decisão de juízes, defensores públicos e promotores, bem como dos gestores em saúde, visando ao bem comum, à efetividade e à eficiência do Sistema Único de Saúde.

## 2. PERGUNTA

O objetivo deste PTC é analisar as evidências científicas disponíveis atualmente sobre a eficácia e segurança do uso do valganciclovir na prevenção da doença por citomegalovírus em receptores de transplante de órgão sólido.

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

### Quadro 1. Eixos norteadores para elaboração da pergunta (PICO)

|                                    |   |
|------------------------------------|---|
| <b>População</b>                   | Pacientes receptores de transplante de órgão sólido (rim, fígado, pâncreas e coração)   |
| <b>Intervenção</b>                 | Valganciclovir  |
| <b>Comparações</b>                 | Valganciclovir <i>versus</i> ganciclovir<br>Valganciclovir <i>versus</i> aciclovir ou valaciclovir  |
| <b>Desfechos (<i>outcomes</i>)</b> | Doença pelo citomegalovírus<br>Infecção pelo citomegalovírus<br>Leucopenia / Neutropenia<br>Mortalidade por todas as causas<br>Mortalidade pela doença pelo citomegalovírus<br>Infecções oportunistas |

**Pergunta:** O uso do valganciclovir é mais eficaz e seguro que as alternativas terapêuticas existentes para prevenção da doença por citomegalovírus em receptores de transplante de órgão sólido?

### 3. INTRODUÇÃO

#### 3.1. Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais

Os transplantes de órgãos sólidos são um importante recurso terapêutico que possibilita o tratamento e a ampliação da expectativa de vida, especialmente dos portadores de insuficiência renal, cardíaca, hepática e pulmonar. A introdução de novas técnicas cirúrgicas e de conservação dos enxertos, associadas ao surgimento de fármacos imunossupressores são responsáveis pela grande evolução dos transplantes nas últimas décadas.

No Brasil, a criação de um Sistema Nacional de Transplantes (SNT), por meio da Lei nº 9.434/1997, possibilitou a estruturação de serviços de excelência no país e, conseqüentemente, a ampliação do número de cirurgias. Atualmente, o Brasil é o segundo país em número de transplantes no mundo, sendo 98% dos procedimentos realizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Em 2013, realizaram-se 7.649 transplantes de órgãos sólidos no Brasil, incluindo rim, fígado, coração, pâncreas e pulmão<sup>1,2</sup>.

Diversas complicações infecciosas estão presentes após o transplante de órgãos sólidos. A imunossupressão e sua modulação apresentam relação direta com a incidência e a gravidade dos eventos infecciosos, sendo maior durante as fases iniciais do pós-transplante, nas quais o risco de rejeições é também maior. A prevalência de infecções em pacientes transplantados é variável nas diversas regiões e países. O perfil socioeconômico desfavorável contribui para elevar a incidência destas complicações em países em desenvolvimento. A incidência de infecções é maior nos primeiros meses de acompanhamento após o transplante e diretamente relacionada com a dose de imunossupressão utilizada. Entre o segundo e o sexto meses pós-transplante predominam as infecções oportunistas causadas por agentes virais e fúngicos. Após o sexto mês, predominam as infecções de origem comunitária<sup>2-5</sup>.

O citomegalovírus (CMV) é um agente infeccioso da família dos herpesvírus, sendo o

mais frequente entre os pacientes imunossuprimidos. A infecção por esse agente é uma das mais importantes causas de morbidade e mortalidade em receptores de órgãos sólidos. Infecção e doença por CMV têm estreita associação temporal com a imunossupressão do paciente e, portanto, é frequente durante os primeiros meses após o transplante, com incidência variando de 30 a 75% dos casos. Os fatores de risco para desenvolvimento de infecção podem estar relacionados ao hospedeiro, ao vírus, ou às práticas inerentes ao transplante<sup>6,7,8</sup>.

A infecção pelo CMV pode ocorrer como primo-infecção, quando o transplante é a forma de transmissão do vírus [doador positivo(D+)/receptor negativo(R-)], ou por reativação. Estima-se que cerca de 90% da população brasileira apresente IgG-CMV positivo. Assim como todos os herpesvírus, o CMV tem vida latente longa após a resolução da infecção inicial. Dessa forma, todos os receptores e doadores devem ter o status sorológico para o CMV definido antes do transplante<sup>3,7</sup>.

Os efeitos da infecção pelo CMV podem ser classificados em diretos e indiretos. A infecção pelo CMV pode manifestar-se como uma doença não específica, caracterizada por febre, mononucleose, leucopenia e trombocitopenia ou como uma variedade de sintomas clínicos, incluindo pneumonite, hepatite, encefalite e doença gastrointestinal localizada, como gastrite, úlcera e colite. Adicionalmente, o CMV está associado a efeitos imunomoduladores indiretos, incluindo infecções oportunistas e o aumento do risco de lesão e rejeição do enxerto<sup>9</sup>.

O status sorológico é considerado o mais importante preditor da doença por CMV após o transplante. No grupo considerado de alto risco (R-/D+), ou seja, de receptores com sorologia negativa (IgG-CMV negativo) pré-transplante e com doador positivo (IgG-CMV positivo), cerca de 60% desenvolvem a infecção. Entre os receptores com sorologia positiva, a infecção pode ocorrer em 10 a 30% dos receptores<sup>7,8</sup>.

Para prevenir a doença pelo CMV são adotadas duas estratégias principais: a profilaxia da infecção viral para todos os receptores de órgãos, por meio do uso de fármacos antivirais; ou a terapia preemptiva, quando o receptor IgG positivo desenvolve

evidências de infecção pelo CMV durante o acompanhamento clínico, ou seja, detecção do vírus pela positividade da antigenemia ou pela Reação em Cadeia da Polimerase (PCR). Os receptores de órgãos em terapia profilática ou preemptiva tem redução de 70-80% de probabilidade para desenvolver doença por CMV, quando comparados a pacientes tratados com placebo ou sem tratamento antiviral. Além disto, o uso de profilaxia para o CMV está relacionado à redução da rejeição ao enxerto, de infecções oportunistas e de mortalidade<sup>2,10</sup>.

### **3.2. Descrição da tecnologia avaliada**

Valganciclovir é um L-valil éster (pró-fármaco) de ganciclovir o qual, após administração oral, é rapidamente convertido pelas esterases intestinais e hepáticas em ganciclovir. Este é um análogo sintético do nucleosídeo 2'- desoxiguanosina, o qual inibe a replicação dos herpesvirus. Os vírus humanos sensíveis incluem o CMV, os vírus herpes simples e herpes humano, os vírus Epstein-Barr, varicela-zóster e da hepatite B<sup>12</sup>.

A atividade virustática do valganciclovir decorre da inibição da síntese de ácidos nucleicos virais. Nas células infectadas pelo CMV, o ganciclovir é inicialmente metabolizado pela quinase da proteína viral e, como essa reação é muito dependente da quinase viral, ela ocorre preferencialmente nas células infectadas por vírus. Desta forma, o valganciclovir, por inibição competitiva, bloqueia a síntese de DNA viral, impedindo a replicação do vírus. A biodisponibilidade absoluta de ganciclovir, a partir do valganciclovir, é de aproximadamente 60%<sup>12,13</sup>.

Aprovado em 2001 pela Food and Drug Administration (FDA), o valganciclovir possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) sob a forma de comprimidos revestidos de 450 mg. É indicado para o tratamento de retinite em pacientes portadores do HIV/Aids e para a prevenção da doença por CMV em pacientes transplantados de rim, coração e pâncreas. Conforme o registro do produto, a segurança e a eficácia do valganciclovir não estão definidas para a prevenção da doença pelo CMV em pacientes que realizaram transplantes de outros órgãos sólidos,

incluindo fígado e transplantes em pacientes pediátricos abaixo de quatro anos<sup>13,14</sup>.

A dose recomendada para a profilaxia da doença pelo CMV, em pacientes pós transplante de rim, coração e pâncreas é de 900 mg por dia, via oral. Deve ser administrado com alimentos, para aumentar sua biodisponibilidade<sup>a</sup>. A principal via de eliminação é a excreção renal. A diminuição da função renal resulta em decréscimo na depuração do fármaco, com consequente aumento do tempo de meia-vida. Desta forma, é necessário realizar o ajuste de dose de acordo com a depuração de creatinina, não sendo recomendado o seu uso em pacientes em hemodiálise (Clarence de Creatinina < 10 mL/min), pela impossibilidade de ajuste de dose<sup>12</sup>.

A resistência viral pode surgir depois de administração crônica de valganciclovir por seleção de mutações, tanto no gene da quinase viral (UL97), responsável pela metabolização do fármaco, como no gene da polimerase viral (UL54). Vírus com mutações no gene UL97 são resistentes ao valganciclovir e ganciclovir, enquanto vírus com mutações no gene UL54 podem apresentar resistência cruzada a outros antivirais com mecanismo de ação semelhante<sup>12,13,15</sup>.

Os principais eventos adversos relacionados ao uso do valganciclovir em receptores de transplante de órgão sólido são leucopenia, neutropenia, diarreia, náusea, anemia, trombocitopenia, pancitopenia severas, depressão da medula óssea e anemia aplástica. A terapia não deve ser iniciada se a contagem absoluta de neutrófilos for inferior a 500 células/ $\mu$ L, se a contagem de plaquetas for inferior a 25.000/ $\mu$ L ou se a hemoglobina for inferior a 8 g/dL. Recomenda-se que a contagem de sangue total e de plaquetas seja monitorada durante a terapia. Em pacientes com leucopenia, neutropenia, anemia e/ou trombocitopenia severas, recomenda-se que seja considerado o tratamento com fator de crescimento hematopoiético e/ou a interrupção do tratamento com valganciclovir<sup>2,13</sup>.

Estudos em animais demonstraram potencial mutagênico, teratogênico,

---

<sup>a</sup> Ponto até o qual o ingrediente ativo de um fármaco se torna disponível no sítio de ação para essa droga ou em um meio biológico que supostamente permita o acesso ao sítio de ação.

espermatogênico e carcinogênico do valganciclovir. Os pacientes do sexo masculino devem ser orientados a utilizar um método anticoncepcional de barreira durante o tratamento e por pelo menos 90 dias após o término deste. A segurança de valganciclovir para uso em humanos durante a gravidez não foi estabelecida. Desta forma, as mulheres em idade fértil devem ser orientadas a utilizar métodos de contracepção eficazes durante o tratamento e o uso do medicamento deve ser evitado por mulheres grávidas, a menos que os benefícios para a mãe justifiquem os riscos potenciais ao feto<sup>12,13</sup>.

A ligação do valganciclovir às proteínas plasmáticas é de apenas 1 a 2%, não sendo esperadas interações de fármacos envolvendo deslocamento dos sítios de ligação. Em decorrência da semelhança de estrutura química do valganciclovir com a de aciclovir e valaciclovir, reação de hipersensibilidade cruzada entre esses fármacos é possível<sup>12,13</sup>.

### **3.3. Descrição das alternativas terapêuticas**

A profilaxia da infecção pelo CMV pode também ser realizada com o uso dos seguintes medicamentos: aciclovir, valaciclovir, ganciclovir e foscarnet.

Aciclovir é um análogo do nucleosídeo guanina, que bloqueia a síntese de DNA viral. A atividade inibidora do fármaco é altamente seletiva, devido à sua afinidade com a enzima timidina quinase, codificada pelos vírus herpes simples (HSV) e varicela-zoster (VZV). O potencial de ação contra os vírus Epstein-Barr, CMV, VZV e vírus herpes humano é menor quando comparado ao vírus herpes simples, principalmente o HSV-1. Apesar da baixa eficácia no tratamento da infecção pelo CMV, o aciclovir tem sido utilizado como profilaxia da infecção em receptores de transplantes de órgãos sólidos<sup>12</sup>. A dose utilizada para a profilaxia da infecção pelo CMV é de 3,2 g via oral ao dia. Aciclovir oral é bem tolerado em altas doses, podendo ocasionar náuseas, diarreia, cefaleia e, com menor frequência, neurotoxicidade e insuficiência renal. A sua eliminação principal ocorre por filtração glomerular e secreção tubular renal. Possui registro ativo na ANVISA e no FDA como medicamento genérico, disponível na apresentação comprimido de 200 mg. É o único antiviral de ação direta incluído na

Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente.

Valaciclovir é um L-valyl ester (pró-fármaco) do antiviral aciclovir, com ação sobre os vírus da família Herpesvírus. Após a administração oral é rapidamente transformado em aciclovir e L-valina pelo metabolismo de primeira passagem. A biodisponibilidade relativa do aciclovir oral é três a cinco vezes maior quando administrado como o pró-fármaco valaciclovir. A biodisponibilidade absoluta do aciclovir após a administração de valaciclovir é de aproximadamente 55%. Os principais efeitos adversos são semelhantes aos observados após a administração do aciclovir.

Em pacientes imunodeficientes, o uso de valaciclovir pode causar nefrotoxicidade e síndromes trombocitopênicas. Em pacientes com função renal normal, não foram identificadas interações medicamentosas clinicamente significantes na coadministração de valaciclovir com antiácidos, cimetidina, digoxina e diuréticos tiazídicos<sup>12</sup>. A profilaxia com valaciclovir representa uma das possíveis estratégias para o manejo do risco para CMV após transplante. Entretanto, alguns estudos tem demonstrado um aumento de doença por CMV após suspensão do valaciclovir, indicando uma eficácia menor quando comparado ao ganciclovir. Possui registro ativo na ANVISA e no FDA sendo comercializado no Brasil na apresentação comprimido de 500 mg.

O ganciclovir é um análogo do nucleosídeo 2'-desoxiguanosina. Sua estrutura química é semelhante a do aciclovir, porém com um grupo químico hidroximetil adicional na cadeia lateral acíclica. Possui atividade inibidora contra todos os herpesvírus, sendo especialmente ativo contra o CMV. O ganciclovir bloqueia a síntese de DNA viral, por inibição competitiva da incorporação da desoxiguanosina trifosfato, impedindo a replicação do vírus. A resistência ao fármaco pode ocorrer por dois mecanismos principais: diminuição da fosforilação intracelular do fármaco ou mutação da DNA polimerase viral. A biodisponibilidade oral do Ganciclovir é de 6 a 9%. Mais de 90% do fármaco é eliminado por excreção renal, sem formação de metabólitos. Desta forma, pessoas com insuficiência renal devem ter a dose ajustada<sup>12,28</sup>.

Em decorrência da baixa biodisponibilidade oral, o ganciclovir é comercializado sob a forma de pó liofilizado para infusão endovenosa, na concentração de 1mg/mL. É indicado na prevenção e no tratamento de infecções por CMV em pacientes imunodeprimidos, para a prevenção da doença por CMV em pacientes receptores de transplante, inclusive de fígado<sup>17</sup>, sendo o fármaco de escolha para o tratamento de doença estabelecida em qualquer forma (invasiva ou síndrome por CMV). A dose de ataque é de 5 mg/Kg por 12 horas, durante 14 dias, seguida de dose de manutenção de 5 mg/Kg/dia até 120 dias após o transplante<sup>12,28</sup>.

Dentre os principais efeitos adversos destacam-se mielotoxicidade (pancitopenia, leucopenia, trombocitopenia); hepatotoxicidade; nefrotoxicidade; alterações do SNC (cefaleia, alterações comportamentais, convulsões); febre; náuseas, vômitos; eosinofilia e flebite. Em decorrência de seu efeito carcinogênico para os profissionais, o preparo do ganciclovir intravenoso deve ser realizado em capelas com fluxo laminar. A administração oral do ganciclovir causa menos neutropenia que a endovenosa. Porém, atualmente o medicamento é comercializado apenas na forma de pó liofilizado estéril<sup>12</sup>.

Considerando a necessidade de disponibilizar profilaxia e tratamento para a infecção do CMV no âmbito do estado de Minas Gerais, a Secretaria de Estado de Saúde padronizou o medicamento ganciclovir 500mg - solução injetável, por meio da Resolução SES nº 3.467, de 17 de outubro de 2012<sup>11</sup>.

Quando há suspeita da resistência ao ganciclovir, a genotipagem deve ser solicitada. Na impossibilidade de realizar genotipagem, a suspeita de resistência se faz pela detecção de IgG e IgM anti-CMV no soro ou pela detecção do DNA viral por técnica genética (PCR), na vigência de terapia com ganciclovir em dose adequada. O fármaco de escolha nos casos de resistência é o foscarnet. Este é um análogo do pirofosfato, que inibe a síntese de ácidos nucleicos nos herpesvirus. Em decorrência da baixa biodisponibilidade oral, é administrado na dose de 180 mg/dia, intravenosa. Atualmente, este fármaco possui registro no FDA para o tratamento de retinite por

CMV em portadores do HIV/Aids e para o tratamento de infecções, em pacientes imunocomprometidos por HSV, resistentes ao aciclovir. Não possui registro ativo na ANVISA <sup>16,29</sup>.

### 3.3. Custo das tecnologias

Considerando a posologia recomendada para a profilaxia da doença pelo CMV dos diversos medicamentos e o valor de cada um deles registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)<sup>16</sup>, o custo do tratamento profilático mensal está apresentado na Tabela 1.

**Tabela 1.** Preços dos tratamentos farmacológicos utilizados para a profilaxia da infecção pelo Citomegalovírus pós-transplante de órgãos sólidos

| Medicamento    | Apresentação          | Preço unitário <sup>1</sup> | Custo médio estimado de tratamento mensal |
|----------------|-----------------------|-----------------------------|---|
| Aciclovir      | 200mg comprimido      | R\$ 2,70                    | R\$ 1.296,96                              |
| Ganciclovir    | 1mg/mL sol injetável  | R\$ 0,27                    | R\$ 2.866,92                              |
| Valaciclovir   | 500mg comprimido      | R\$ 4,26                    | R\$ 2.042,63                              |
| Valganciclovir | 450mg comp. revestido | R\$ 105,44                  | R\$ 6.326,45                              |

<sup>1</sup> Preço máximo de venda ao consumidor (PMVG), vigente em julho de 2014, registrado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Disponível em [www.portal.anvisa.gov.br](http://www.portal.anvisa.gov.br).

#### 4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

As estratégias de busca utilizadas para cada uma das bases de dados eletrônicas pesquisadas estão descritas na tabela 2.

**Tabela 2.** Busca bibliográfica realizada em 01/07/2014

| Bases                                      | Estratégia de Busca  |
|--|--|
| Medline (via Pubmed)                       | <p>((("Cytomegalovirus"[Mesh]) OR cytomegalovirus) OR cytomegaloviruses)) AND (((("valganciclovir" [Supplementary Concept]) OR valganciclovir) OR Valcyte) OR ganciclovir L-valyl ester) OR valganciclovir hydrochloride)</p> <p><b>Filters:</b> Meta-Analysis, Systematic Reviews</p> |
| The Cochrane Library                       | <p>((MeSH descriptor cytomegalovirus explode all trees) OR cytomegalovirus) AND (valganciclovir)</p> <p><b>In</b> Cochrane Reviews (Reviews only), Other Reviews and Technology Assessments</p>  |
| LILACS                                     | <p>(tw:(cytomegalovirus)) AND (tw:(valganciclovir)) AND (instance:"regional") AND (type_of_study:(("systematic_reviews" OR "health_technology_assessment")))</p>   |
| Centre for Reviews and Dissemination (CRD) | <p>((MeSH DESCRIPTOR cytomegalovirus EXPLODE ALL TREES) OR (cytomegalovirus) OR (cytomegaloviruses)) AND (valganciclovir)</p> <p><b>In</b> DARE, HTA</p>   |

## 5. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DE ESTUDOS

Foram consideradas elegíveis revisões sistemáticas com metanálise de ensaios clínicos randomizados, que avaliassem o uso do valganciclovir na prevenção da doença pelo citomegalovírus em receptores de transplante de qualquer órgão sólido, e não apenas para aqueles previstos em bula aprovada pela ANVISA – coração, rins e pâncreas.

Crítérios de exclusão: Foram aplicados de acordo com o tipo de estudo (ensaios clínicos de fase 1, 2 e 3, estudos piloto, avaliações exclusivamente econômicas), tipo de intervenção (avaliação de outras opções de tratamento que não o valganciclovir) e tipo de pacientes (pacientes não submetidos a transplante de órgão sólido).

Os resultados das bases de dados foram agrupados em um gerenciador de referências. Foram eliminados estudos em duplicatas e, em seguida, aplicados os critérios de elegibilidade para os títulos e resumos, restando 15 estudos para a leitura completa. Após leitura completa foram selecionadas sete revisões sistemáticas, sendo que duas destas eram atualizações de revisão prévia (Figura 1).

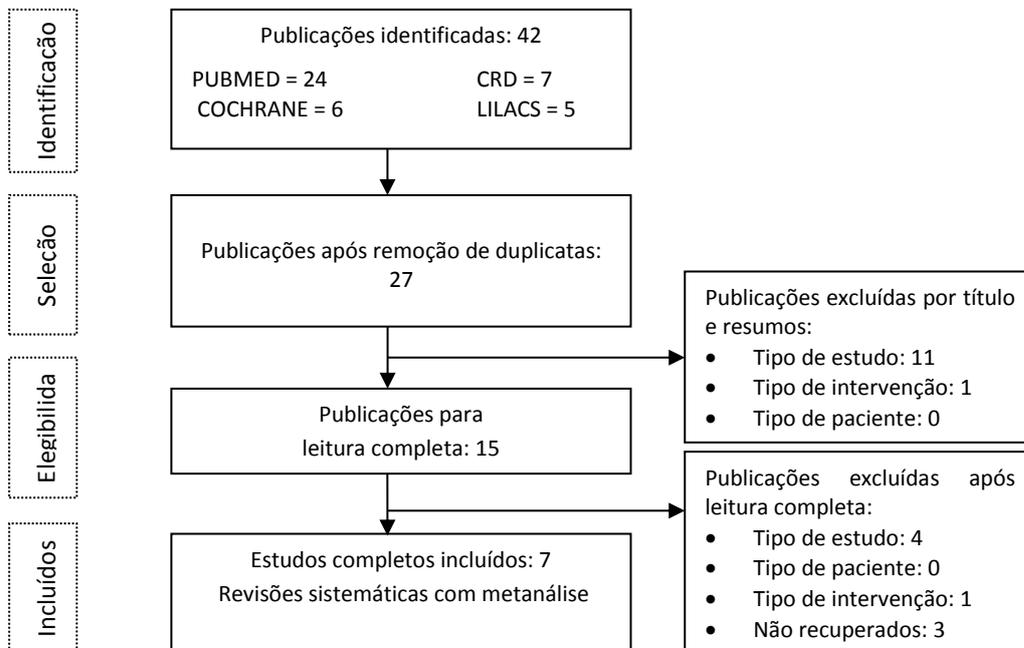


Figura 1. Fluxograma da seleção das revisões sistemáticas para a elaboração do PTC

## 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Para a avaliação da qualidade da evidência, utilizou-se o modelo para avaliação da qualidade de revisão sistemática proposto por Guyatt *et al.*<sup>18-21</sup>, conforme critérios estabelecidos (Adendo 1). Revisões sistemáticas que incluíam ECR, consideradas nível de evidência A, foram ponderadas de acordo com as limitações metodológicas dos ensaios clínicos primários, inconsistência dos resultados (heterogeneidade não explicada da metanálise) e alta probabilidade de viés de publicação. Dentre os desfechos avaliados, aquele considerado como crítico para o julgamento foi o desenvolvimento de doença pelo citomegalovírus no pós-transplante de órgão sólido.

Uma síntese da avaliação da qualidade das revisões sistemáticas pode ser visualizada na Tabela 3. A qualidade da evidência dessas revisões variou de muito baixa a baixa, sendo que a maioria apresentou baixa qualidade.

Para determinar a força da recomendação, foram considerados o balanço entre eficácia e segurança, a qualidade do nível de evidência e o custo da intervenção.

**Tabela 3.** Parâmetros para avaliação da qualidade das revisões sistemáticas incluídas

| ITENS/Estudos                                 | Hodson et al (2005) | Hodson et al (2005, 2008 e 2013) | Kalil et al (2009) | Kalil et al (2011) | Kalil et al (2012) |
|---|---------------------|----------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Evidência direta?                             | Sim                 | Sim                              | Sim                | Sim                | Sim                |
| Limitações importantes nos estudos incluídos? | Sim                 | Sim                              | Sim                | Sim                | Sim                |
| Consistência dos resultados entre os estudos? | Não                 | Sim                              | Sim                | Sim                | Sim                |
| Precisão dos resultados adequada?             | ND                  | Sim                              | Sim                | Sim                | Sim                |
| Livre de viés de publicação?                  | Não                 | Não                              | Sim                | Não                | Sim                |
| Qualidade da evidência                        | D                   | C                                | C                  | C                  | C                  |
| Nível de recomendação                         | ↓?                  | ↓?                               | ↓?                 | ↓?                 | ↓?                 |

A: alta qualidade, B: moderada qualidade, C: baixa qualidade e D: muito baixa qualidade.

↓? : fraca contra a tecnologia

## 7. RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

Foram encontradas sete revisões sistemáticas das quais duas consistiam em atualizações de uma mesma revisão. Todas avaliaram o uso do valganciclovir como profilaxia ou terapia preemptiva da doença pelo citomegalovírus em pacientes transplantados de órgão sólido. Os resultados de forma resumida são apresentados na Tabela 4 e os resultados detalhados na Tabela 5.

**Tabela 4.** Resumo dos resultados dos principais desfechos avaliados nas revisões sistemáticas com metanálise, incluídas para a comparação de valganciclovir versus outros antivirais

| Estudos  | Principais desfechos |                   |                        |               |       |                        |                        |
|--|----------------------|-------------------|------------------------|---------------|-------|------------------------|------------------------|
|  | Doença pelo CMV      | Infecção pelo CMV | Doença tardia pelo CMV | Leucopenia    | Morte | Morte associada ao CMV | Infecções oportunistas |
| <b>1. Valganciclovir vs. Ganciclovir</b>               |                      |                   |                        |               |       |                        |                        |
| Hodson et al. (2005)                                   | NS                   | NS                | --                     | NS            | NS    | NS                     | NS                     |
| Hodson et al. (2013)                                   | NS                   | NS                | --                     | NS            | NS    | NS                     | NS                     |
| Kalil et al. (2009)                                    | NS                   | --                | NS                     | Favoreceu GCV | --    | --                     | --                     |
| Kalil et al. (2011)                                    | NS                   | --                | --                     | Favoreceu GCV | NS    | --                     | --                     |
| Kalil et al. (2012)                                    | Favoreceu GCV        | --                | --                     | Favoreceu GCV | NS    | --                     | --                     |
| <b>2. Valganciclovir vs. Aciclovir ou Valaciclovir</b> |                      |                   |                        |               |       |                        |                        |
| Kalil et al. (2009)                                    | NS                   | --                | Favoreceu ACV          | Favoreceu ACV | --    | --                     | --                     |
| Kalil et al. (2011)                                    | NS                   | --                | --                     | Favoreceu ACV | NS    | --                     | --                     |
| Hodson et al. (2013)                                   | NS                   | NS                | --                     | NS            | NS    | --                     | --                     |

ACV: aciclovir ; GCV: Ganciclovir; NS: Não significativa

Hodson *et al.* (2005)<sup>22</sup> compararam o risco de desenvolvimento de doença pelo citomegalovírus e morte em pacientes transplantados de órgão sólido e submetidos, ou não, à profilaxia com medicamentos antivirais, incluindo aciclovir, valaciclovir, ganciclovir, valganciclovir e foscarnet. Dados dos ensaios controlados e randomizados foram combinados em metanálise pelo modelo de efeitos randômicos. Apenas um ECR incluído na revisão comparou o uso do valganciclovir 900 mg/dia *versus* ganciclovir 3 g/dia em pacientes submetidos a transplante de rim, fígado, coração ou rim-pâncreas. Não houve diferença significativa na prevenção da doença ou infecção pelo citomegalovírus, nem na mortalidade por todas as causas, mortalidade pela citomegalovirose, perda do enxerto, rejeição aguda ou outras infecções. Neutropenia (VR < 1000 células/mm<sup>3</sup>) ocorreu em 13% dos pacientes que receberam valganciclovir comparado com 8% daqueles que receberam ganciclovir, porém sem diferença estatisticamente significativa.

Kalil *et al.* (2009)<sup>23</sup> analisaram evidências disponíveis sobre a eficácia e segurança do uso do valganciclovir na prevenção da doença pelo CMV em pacientes transplantados de órgãos sólidos. Foi realizada revisão sistemática com metanálise e os resultados apresentados pelo modelo de efeitos fixos, exceto quando heterogeneidade significativa foi detectada. Valganciclovir não apresentou eficácia superior ao ganciclovir e outras terapias padrão, além de ter apresentado risco significativamente elevado de neutropenia, doença tardia pelo CMV (doença pelo CMV após término completo da profilaxia) e doença do tecido invadido pelo CMV.

Kalil *et al.* (2011)<sup>24</sup> realizaram revisão sistemática e metanálise com comparação direta e indireta para avaliar a eficácia do valganciclovir 900 mg/dia ou 450 mg/dia na profilaxia da doença pelo CMV em pacientes transplantados de órgão sólido. Foi utilizado o modelo de efeitos randômicos, para as comparações diretas, e o método de Bucher para as comparações indiretas. Valganciclovir 900mg não mostrou eficácia superior comparado a ganciclovir ou terapia preemptiva e evidenciou eficácia semelhante ao valganciclovir 450 mg para profilaxia da doença pelo CMV. Ademais, na dose 900 mg/dia, foi associado com risco significativamente maior de leucopenia

comparado à ganciclovir, terapia preemptiva e valganciclovir 450 mg/dia, e duas vezes maior de rejeição do enxerto quando comparado com a dose 450 mg/dia.

Kalil *et al.* (2012)<sup>25</sup> conduziram uma revisão sistemática com metanálise para avaliar o risco da doença pelo CMV em receptores de transplante de fígado de alto risco (receptores CMV soronegativos/doadores CMV soropositivos – D+/R-) em profilaxia com valganciclovir. Foram incluídos cinco ECR (agrupados com o modelo de efeitos randômicos) e cinco estudos de braço único. Em comparação ao ganciclovir, a profilaxia com valganciclovir mostrou-se associada com aumento significativo no risco de desenvolvimento de doença pelo CMV e leucopenia para todos os receptores de transplante de fígado de alto risco (D+/R-), sugerindo que a profilaxia com valganciclovir 900 mg/dia não seja segura nestes pacientes.

Hodson *et al.* (2005, 2008 e 2013)<sup>26-28</sup>, realizaram revisão sistemática para avaliar a eficácia e segurança de diversos medicamentos antivirais na prevenção da doença pelo CMV em receptores de transplante sólido, considerando como desfechos primários a doença pelo CMV e todas as causas de mortalidade. Foram incluídos 37 ECR, dos quais quatro avaliaram o valganciclovir. O primeiro comparou valganciclovir com ganciclovir em receptores CMV soronegativos de órgãos (rim, fígado, coração e rim-pâncreas) provenientes de doadores CMV soropositivos. Não houve diferença estatisticamente significativa na prevenção da doença ou infecção pelo CMV após seis meses ou um ano pós-transplante, assim como na mortalidade associada ou não à doença pelo CMV. Valganciclovir mostrou-se mais eficaz que o ganciclovir apenas em pacientes transplantados de rim, quando comparados aos transplantados hepáticos, cardíacos e de rim-pâncreas. Não houve diferença estatisticamente significativa para os desfechos secundários: rejeição aguda do órgão, perda do enxerto e infecções oportunistas. Embora sem diferença estatisticamente significativa, neutropenia ( $VR < 1000/mm^3$ ) foi detectada em 13% e 8% dos pacientes tratados com valganciclovir e ganciclovir, respectivamente. O segundo estudo comparou valaciclovir com valganciclovir. No entanto, os resultados deste estudo foram apresentados em uma comparação conjunta: valaciclovir *versus* valganciclovir ou ganciclovir. Não houve diferença

estatisticamente significativa para nenhum dos desfechos avaliados. Os outros dois estudos compararam apenas esquemas curtos *versus* estendidos de profilaxia com valganciclovir.

**Tabela 5.** Resultados das revisões sistemáticas que avaliaram a eficácia e segurança do valganciclovir na prevenção da doença por citomegalovírus em receptores de transplante de órgão sólido. *Continua.*

| Estudo   | Tipo de estudo/população  | Desfechos                           | Resultados (IC 95%)                            |
|--|---|-------------------------------------|--|
|  | Revisão Sistemática com metanálise  |                                     | RR <1 favorece VGC                             |
|  | 32 ECR  | <b>Doença pelo CMV</b>              | RR= 0,93 (0,59 – 1,48)                         |
| <b>Hodson et al. (2005)</b>  | Apenas 1 ECR comparou Valganciclovir <i>versus</i> Ganciclovir 3g/dia em pacientes transplantados de rim, rim-pâncreas, fígado e coração. | <b>Infecção pelo CMV</b>            | RR= 0,99 (0,80 – 1,24)                         |
|  | Valganciclovir 900mg/dia <i>versus</i> Ganciclovir 3g/dia   |                                     |  |
| Limitações: Apesar de a revisão sistemática incluir somente estudos controlados e randomizados, apenas um deles, cuja qualidade não foi apresentada, avaliou o valganciclovir. Ademais, para este estudo, não foram apresentados os dados de todos os desfechos avaliados. |   |                                     |  |
|  | Revisão Sistemática com metanálise  |                                     | OR <1 favorece VGC                             |
|  | 3 ECR   | <b>Prevenção da doença pelo CMV</b> | Risco global<br>OR= 0,98 (0,67 – 1,43)         |
|  | 3 Coortes   |                                     | Apenas ECR<br>OR= 1,31 (0,50 – 3,40)           |
|  | 3 Casos-controle  |                                     | Valganciclovir 900mg<br>OR= 1,11 (0,69 – 1,77) |
| <b>Kalil et al. (2009)</b>   | N = 1831 pacientes  |                                     | Valganciclovir 450mg<br>OR= 0,76 (0,40 – 1,44) |
|  | Comparações:<br>Valganciclovir 900mg/dia x ganciclovir<br>Valganciclovir 450mg/dia x ganciclovir<br>Valganciclovir x outras terapias      |                                     | Subgrupo D+/R-<br>OR= 0,87 (0,52 – 1,45)       |
|  | Transplantes: rim, rim-pâncreas, fígado, coração e pulmão.  |                                     |  |

**Tabela 5.** Resultados das revisões sistemáticas que avaliaram a eficácia e segurança do valganciclovir na prevenção da doença por citomegalovírus em receptores de transplante de órgão sólido. *Continua.*

| Estudo   | Tipo de estudo/população   | Desfechos                                   | Resultados (IC 95%)   |
|--|--|---|---|
|  |  |   | OR <1 favorece VGC  |
| Kalil et al.<br>(2009)   | Revisão Sistemática com metanálise   | <b>Neutropenia &lt; 1500/mm<sup>3</sup></b> | <i>Versus</i> todas as terapias<br>OR= 3,63 (1,75 – 7,53)   |
|  | 3 ECR  |   | <i>Versus</i> ganciclovir   |
|  | 3 Coortes  |   | OR= 2,88 (1,27 – 6,53)  |
|  | 3 Casos-controle   |   | Apenas ECR  |
|  | N = 1831 pacientes   |   | OR= 2,82 (1,05 – 7,60)  |
|  | Comparações:<br>Valganciclovir 900mg/dia x ganciclovir<br>Valganciclovir 450mg/dia x ganciclovir<br>Valganciclovir x outras terapias | <b>Neutropenia &lt; 1000/mm<sup>3</sup></b> | OR= 1,97 (1,03 – 3,67)  |
|  | Transplantes: rim, rim-pâncreas, fígado, coração e pulmão.   | <b>Sobrevida</b>                            | OR= 1,29 (0,70 – 2,38)  |
|  |  | <b>Risco de doença tardia pelo CMV</b>      | <i>Versus</i> ganciclovir<br>OR= 1,05 (0,67 – 1,64)<br><i>Versus</i> outras terapias<br>OR= 8,95 (1,07 – 74,83)                         |
| Limitações: Embora a análise de sensibilidade permita a aplicação da metodologia de metanálise, a maioria dos estudos incluídos é de baixa qualidade (coorte e caso-controle). Além disso, a maioria dos ECR incluídos apresentou má qualidade pelo Jadad Score. Compara pacientes submetidos a transplantes de órgãos diferentes e com esquemas de tratamento diferentes. |  |   |   |
|  |  | <b>Valganciclovir 900mg/dia, n = 1543</b>   | OR <1 favorece VGC  |
|  |  | <b>Doença pelo CMV</b>                      | Risco global<br>OR= 1,06 (0,64 – 1,76)<br><i>Versus</i> ganciclovir<br>OR= 1,14 (0,63 – 2,06)<br><i>Versus</i> terapia preemptiva       |
| Kalil et al.<br>(2011)   | Revisão Sistemática com metanálise   |   | OR= 0,87 (0,27 – 2,78)  |
|  | 3 ECR  |   | Enxerto: Rim  |
|  | 8 Caso-controle  |   | OR= 1,80 (0,80 – 4,02)  |
|  | 9 Coortes  |   | Enxerto: Coração  |
|  | N = 3017   |   | OR= 0,34 (0,05 – 2,44)  |
|  | Comparações:<br>Valganciclovir 900mg/dia ou 450mg/dia<br><i>Versus</i> :<br>Ganciclovir 3g/dia;<br>Terapia preemptiva.               |   | Enxerto: Fígado<br>OR= 5,29 (0,98 – 28,57)<br>Enxerto: Pulmão<br>OR= 0,70 (0,27 – 1,81)<br>Múltiplos enxertos<br>OR= 0,92 (0,52 – 1,61) |
|  | Transplantes: rim, rim-pâncreas, fígado, coração e pulmão.   | <b>Leucopenia</b>                           | OR= 5,24 (2,09 – 13,15)   |
|  |  | <b>Neutropenia</b>                          | OR= 3,72 (1,61 – 8,60)  |
|  |  | <b>Rejeição aguda</b>                       | OR= 1,71 (0,45 – 6,50)  |
|  |  | <b>Perda do enxerto</b>                     | OR= 1,23 (0,45 – 3,36)  |
|  |  | <b>Morte</b>                                | OR= 1,17 (0,56 – 2,43)  |

**Tabela 5.** Resultados das revisões sistemáticas que avaliaram a eficácia e segurança do valganciclovir na prevenção da doença por citomegalovírus em receptores de transplante de órgão sólido. *Continua.*

| Estudo              | Tipo de estudo/população  | Desfechos                               | Resultados (IC 95%)  |
|---------------------|---|---|--|
| Kalil et al. (2011) | Revisão Sistemática com metanálise<br><br>3 ECR<br>8 Caso-controle<br>9 Coortes<br><br>N = 3017<br><br>Comparações:<br>Valganciclovir 900mg/dia ou 450mg/dia<br>Versus:<br>Ganciclovir 3g/dia;<br>Terapia preemptiva.<br><br>Transplantes: rim, rim-pâncreas, fígado, coração e pulmão. | <b>Valganciclovir 450mg/dia, n=1531</b> | OR <1 favorece VGC   |
|                     |   | <b>Doença pelo CMV</b>                  | Risco global<br>OR= 0,77 (0,49 – 1,18)<br>Versus ganciclovir<br>OR= 0,92 (0,57 – 1,48)<br>Versus terapia preventiva<br>OR= 0,53 (0,18 – 1,53)<br>Enxerto: Rim<br>OR= 0,77 (0,29 – 2,05)<br>Enxerto: Rins-pâncreas<br>OR= 0,73 (0,41 – 1,28)<br>Enxerto: Fígado<br>OR= 1,22 (0,27 – 5,44) |
|                     |   | <b>Leucopenia</b>                       | OR= 1,58 (0,96 – 2,61)   |
|                     |   | <b>Neutropenia</b>                      | OR= 2,92 (0,32 – 27,03)  |
|                     |   | <b>Rejeição aguda</b>                   | OR= 0,80 (0,50 – 1,28)   |
|                     |   | <b>Perda do enxerto</b>                 | OR= 0,67 (0,27 – 1,64)   |
|                     |   | <b>Morte</b>                            | OR= 1,12 (0,47 – 2,71)   |

Limitações: A maioria dos estudos incluídos é de baixa qualidade (coorte e caso-controle). Apenas três ECR foram incluídos, cujas avaliações de qualidade não foram apresentadas. Além da alta variabilidade, a neutropenia foi pouco reportada na maioria dos estudos.

| Estudo              | Tipo de estudo/população  | Metanálise dos estudos controlados | Resultados (IC 95%)  |
|---------------------|---|------------------------------------|--|
|                     |   | <b>Doença pelo CMV</b>             | Risco global<br>OR= 1,81 (1,00 – 3,29)<br>Subgrupo D+/R-<br>OR= 1,96 (1,05 – 3,67) |
| Kalil et al. (2012) | 5 estudos braço-único<br>1 Caso-controle<br>4 Coortes<br>N = 380<br>Valganciclovir 900mg/dia<br>Valganciclovir 450mg/dia<br><br>Pacientes receptores de transplante de fígado com alto risco para doença pelo CMV | <b>Leucopenia</b>                  | OR= 1,87 (1,03 – 3,37)   |
|                     |   | <b>Rejeição aguda</b>              | OR= 0,82 (0,55 – 1,22)   |
|                     |   | <b>Morte</b>                       | OR= 1,29 (0,58 – 2,85)   |
|                     |   | <b>Doença pelo CMV</b>             | Risco global<br>12% (9% – 16%)<br>Subgrupo D+/R-<br>20% (10% – 38%)                |
|                     |   | <b>Leucopenia</b>                  | 15% (9% – 23%)   |
|                     |   | <b>Rejeição aguda</b>              | 6% (3% – 12%)  |

Limitações: A maioria dos estudos incluídos é de baixa qualidade (coorte e caso-controle). Apenas um ECR incluído, cuja avaliação da qualidade não foi apresentada.

**Tabela 5.** Resultados das revisões sistemáticas que avaliaram a eficácia e segurança do valganciclovir na prevenção da doença por citomegalovírus em receptores de transplante de órgão sólido. *Continuação.*

| Estudo                      | Tipo de estudo/população  | Desfechos   | Resultados (IC 95%)   |
|-----------------------------|---|---|---|
| <b>Hodson et al. (2013)</b> | Revisão sistemática com metanálise<br>37 ECR<br>4 ECR avaliaram Valganciclovir<br>1 ECR comparou valganciclovir vs. Ganciclovir de maneira direta.<br>1 ECR comparou valganciclovir vs. Valaciclovir de maneira indireta. | <b>Valganciclovir versus Ganciclovir (1 ECR)</b>  | RR<1 favorece VGC   |
|                             |   | <b>Doença pelo CMV</b>                            | Em 6 meses<br>RR= 0,80 (0,47 – 1,37)<br>Em 12 meses<br>RR= 0,93 (0,59 – 1,48)<br>Em receptores de fígado<br>RR= 1,57 (0,71 – 3,47)<br>Em receptores de rim<br>RR= 0,27 (0,10 – 0,74)<br>Em receptores de coração<br>RR= 0,60 (0,09 – 3,95)<br>Em receptores de rim-pâncreas<br>RR= 0,39 (0,02 – 7,88) |
|                             |   | <b>Infecção pelo CMV</b>                          | Em 6 meses<br>RR= 0,92 (0,71 – 1,19)<br>Em 12 meses<br>RR= 0,99 (0,71 – 1,19)   |
|                             |   | <b>Todas as causas de morte</b>                   | RR= 0,98 (0,43 – 2,25)  |
|                             |   | <b>Morte pela doença do CMV</b>                   | RR= 0,52 (0,03 – 8,29)  |
|                             |   | <b>Valganciclovir versus Valaciclovir (1 ECR)</b> | RR<1 favorece VGC   |
|                             |   | <b>Doença pelo CMV</b>                            | RR= 0,74 (0,15 – 3,75)  |
|                             |   | <b>Infecção pelo CMV</b>                          | RR= 1,37 (0,78 – 2,39)  |
|                             |   | <b>Morte</b>                                      | RR= 1,03 (0,15 – 6,90)  |
|                             |   | <b>Leucopenia</b>                                 | RR= 1,03 (0,40 – 2,62)  |

Limitações: Apesar de a revisão sistemática incluir somente estudos controlados e randomizados, apenas um deles, cuja qualidade não foi apresentada, avaliou o valganciclovir versus outro antiviral de maneira direta.

CMV: Citomegalovirus; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; OR: Odds Ratio; RR: Risco Relativo; VGC: Valganciclovir

## **8. AVALIAÇÕES DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE**

Não foram encontradas avaliações de tecnologia em saúde sobre o uso do valganciclovir na prevenção da doença pelo citomegalovírus em pacientes transplantados de órgão sólido nas principais agências internacionais e na Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde.

## **9. RECOMENDAÇÕES**

Em sua maioria, as revisões sistemáticas incluídas neste PTC evidenciaram que, para pacientes receptores de transplante de órgãos sólidos, sejam de alto risco (D+/R-) ou não, o uso do valganciclovir não apresenta eficácia superior estatisticamente significativa na prevenção da doença pelo citomegalovírus quando comparado ao ganciclovir ou às demais alternativas terapêuticas existentes. Além disso, a maioria dos estudos mostrou que, sobretudo na dose de 900 mg/dia, os pacientes em uso de valganciclovir apresentam risco maior de desenvolver leucopenia e/ou neutropenia.

Embora, na maior parte dos estudos, a eficácia do valganciclovir tenha se mostrado semelhante às alternativas terapêuticas na avaliação do desfecho crítico, alguns estudos mostraram diferenças em subgrupos específicos. Para transplantados renais, um estudo mostrou eficácia superior do valganciclovir frente ao ganciclovir na prevenção da doença pelo CMV. Por outro lado, em transplantados hepáticos, houve maior chance de desenvolvimento de doença pelo CMV e leucopenia com o uso do valganciclovir, como previamente descrito. Este achado corrobora com o registro do produto pelo FDA, que contraindica o uso do valganciclovir para os transplantados de fígado. Assim, é possível que haja diferenças de eficácia da tecnologia avaliada, dependendo do tipo de órgão transplantado. Porém, em decorrência do reduzido número de estudos incluídos neste parecer, não foi possível confirmar esta hipótese.

Considerando a qualidade da evidência, os resultados apresentados e o maior custo de tratamento frente às alternativas terapêuticas existentes, recomenda-se fracamente contra o uso do valganciclovir na prevenção da doença pelo citomegalovírus em pacientes receptores de transplante de órgãos sólidos. Contudo, mais estudos transplante-específicos são necessários para avaliação da sua eficácia em cada tipo de órgão sólido transplantado.

## REFERÊNCIAS

1. BRASIL. **Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997**. Dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento e dá outras providências. Brasília: Diário Oficial da União, 04 fev 1997.
2. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS- ABTO. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado. **Registro Brasileiro de Transplante**. São Paulo: ABTO. Ano XIX. V.04, 2013. Disponível em <[http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2013/rbt2013-parcial\(1\).pdf](http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2013/rbt2013-parcial(1).pdf)>. Acesso em 14 de julho de 2014.
3. SILVA, J.M.; *et al*. Perfil epidemiológico dos pacientes transplantados renais em Hospital Universitário e o conhecimento sobre uso de drogas imunossupressoras. **Jornal Brasileiro de Transplante**. São Paulo: Associação Brasileira de Transplante de Órgãos- ABTO. V.14, n.1, jan/mar 2011; p. 1449 - 1494. Disponível em < <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/JBT/2011/1.pdf>>. Acesso em 20 de julho de 2014.
4. PATEL,R. & PAYA,C. Infections in solid-organ transplant recipients. **Clin Microbiol Rev** 1997; 10:86-124.
5. SOUSA, Sirlei Regina de *et al* . Incidência e fatores de risco para complicações infecciosas no primeiro ano após o transplante renal. **J. Bras. Nefrol.**, São Paulo , v. 32, n. 1, Mar. 2010 . Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0101-28002010000100013&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002010000100013&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em 21 Jul 2014.
6. JUAN,R.S. *et al*. Impact of current Transplantation management on the development of Cytomegalovirus disease after renal transplantation. **Clinical Infectious Diseases** 2008; 47: 875- 82.
7. ONO, Gislaíne. **Guia de Condutas em Infecção e Doença por Citomegalovírus em Transplante de Rim e Rim/Pâncreas 2010**. Grupo de Infecção em Transplante de Órgãos Sólidos- Escola Paulista de Medicina. São Paulo, 2010.
8. UKNIS M.E; DUNN D.L. Cytomegalovirus Infection and Disease After Solid- Organ Transplantation: Epidemiology, Prevention and Therapy. **Transplantation Reviews** 2000; 14 (4):199-209.
9. KEENAN, R.J. *et al*. Cytomegalovirus serologic status and postoperative infection correlated with risk of developing chronic rejection after pulmonary transplantation. **Transplantation**. The Journal of Tranpl. Society. Feb, 1991.
10. SUN, H-Y; WAGENER, M.M.; SINGH,N. Prevention of postransplant cytomegalovirus disease and related outcomes with valganciclovir: a systematic review. **American Journal of Transplantation** 2008; 8: 2111-2118.
11. MINAS GERAIS. **Resolução SES nº 3.467** de 17 de outubro de 2012. Dispõe sobre a padronização do medicamento Ganciclovir 500mg - solução injetável para o tratamento de pacientes submetidos a transplante no âmbito do Estado de Minas Gerais. Belo Horizonte: Diário Oficial do Estado de Minas Gerais; 17 out 2012.
12. GOODMAN & GILMAN. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. McGraw Hill, 12ª ed. 2012.

13. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Valcyte® (valganciclovir hydrochloride) label. Disponível em <[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/021304s008,022257s003lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021304s008,022257s003lbl.pdf)>. Acesso em 30 de junho de 2014.
14. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Consulta de Produtos. Valcyte. Disponível em <[http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta\\_Produto/rconsulta\\_produto\\_detalhe.asp](http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_Produto/rconsulta_produto_detalhe.asp)>. Acesso em 02 de julho de 2014.
15. Lowance, D. *et al.* Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. **The New England Journal of Medicine** 1999; 340 (19): 1462-1470.
16. ANVISA. Câmara de Regulação (CMED). Secretaria Executiva. Preços máximos de medicamentos - em monodrogas - por princípio ativo, para compras públicas Preço Fábrica (PF) e Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG). Brasília: **CMED**, 2014.
17. GANE, E. *et al.* Randomised trial of efficacy and safety of oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in liver-transplant recipients. The Oral ganciclovir International Transplantation Study Group. **Lancet** 1997; 350:1729-33.
18. GUYATT, G.H. *et al.* GRADE: going from evidence to recommendations. **BMJ**, v.336, n. 7652, p.1049-1051, May 10 2008a. ISSN 0959-8146.
19. GUYATT, G.H. *et al.* GRADE: Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. **BMJ**, v.336, n.7654, p.1170–1173, May 24 2008b. ISSN 0959-535x.
20. GUYATT, G.H. *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. **BMJ**, v.336, n.7650, p.924–926, Apr 26 2008c. ISSN 0959-8146.
21. GUYATT, G.H. *et al.* GRADE: what is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? **BMJ**, v.336, n.7651, p.995–999B, May 3 2008d. ISSN 0959-8146.
22. HODSON, E.M. *et al.* Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: a systematic review of randomised controlled trials. **Lancet**, v. 365, n. 9477, p. 2105-15, Jun 18-24 2005.
23. KALIL, A.C. *et al.* Valganciclovir for cytomegalovirus prevention in solid organ transplant patients: an evidence-based reassessment of safety and efficacy. **PLoS One**, v. 4, n. 5, p. e5512, 2009.
24. KALIL, A.C.; MINDRU, C.; FLORESCU, D.F. Effectiveness of valganciclovir 900 mg versus 450 mg for cytomegalovirus prophylaxis in transplantation: direct and indirect treatment comparison meta-analysis. **Clin Infect Dis**, v. 52, n. 3, p. 313-21, Feb 1 2011.
25. KALIL, A. C *et al.* Risk of cytomegalovirus disease in high-risk liver transplant recipients on valganciclovir prophylaxis: a systematic review and meta-analysis. **Liver Transpl**, v. 18, n. 12, p. 1440-7, Dec 2012.
26. HODSON, E. M. *et al.* Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 4, p. Cd003774, 2005.
27. HODSON, E.M. *et al.* Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 2, p. Cd003774, 2008.
28. HODSON, E. M. *et al.* Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. **Cochrane Database of Systematic Reviews**: John Wiley & Sons, Ltd 2013.

29. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Foscavir® (foscarnet sodium) injection label. Disponível em < [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/020068s018lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020068s018lbl.pdf)>. Acesso em 18 de julho de 2014.

## ADENDO 1 - CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

### Domínios para avaliar a qualidade e a força da evidência segundo o sistema GRADE

| Domínio                               | Descrição  | Pontuação                                     |
|---------------------------------------|--|---|
| <b>Qualidade da evidência</b>         |  |   |
| Limitações dos estudos                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Randomização inadequada da sequência de randomização e/ou falta de sigilo da lista de randomização;</li> <li>Ausência de cegamento de pacientes, profissionais de saúde e/ou avaliadores, em particular para desfechos definidos subjetivamente;</li> <li>Análise não segue o princípio de intenção de tratar;</li> <li>Perdas substanciais de seguimento – mais de 20%;</li> <li>Interrupção precoce por benefício.</li> </ul> | Se houver limitações, o estudo perde 1 ponto  |
| Consistência dos resultados           | <ul style="list-style-type: none"> <li>As estimativas do efeito do tratamento não devem variar muito (heterogeneidade ou variabilidade nos resultados);</li> <li>Se existir heterogeneidade os investigadores devem ser capazes de identificar uma plausível explicação.</li> </ul>  | Se os resultados forem consistentes, somar 1  |
| Evidência direta/indireta             | <ul style="list-style-type: none"> <li>A evidência é indireta quando a questão sendo abordada não é respondida diretamente pelos estudos disponíveis seja por diferenças na população, nas intervenções, comparações ou desfechos.</li> </ul>  | Se a evidência for direta, somar 1            |
| Precisão                              | Há imprecisão quando: <ul style="list-style-type: none"> <li>Poucos eventos clínicos são observados e os intervalos de confiança são largos;</li> <li>O intervalo de confiança engloba efeito em duas direções (efeito e não efeito).</li> </ul>   | Se os resultados forem precisos, somar 1      |
| Viés de publicação                    | Os principais itens a considerar quanto ao viés de publicação são: <ul style="list-style-type: none"> <li>Gráfico de funil (<i>funnel plot</i>) e sua análise visual ou através de teste estatístico;</li> <li>Realização de buscas mais completas e exaustivas.</li> </ul>  | Se ausente, ou provavelmente ausente, somar 1 |
| <b>Força da recomendação</b>          |  |   |
| Balanco entre benefícios e malefícios | Quanto maior a diferença entre os efeitos desejáveis e indesejáveis, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada. Quanto mais estreito o gradiente, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja garantida.   |   |
| Qualidade da evidência                | Quanto maior a qualidade da evidência, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada.   |   |
| Valores e preferências                | Os valores e as preferências dos pacientes, médicos ou sociedade variam, e quanto maior a incerteza nos valores e preferências, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja feita.  |   |
| Custos                                | Quanto maior os custos de uma intervenção menor a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada.  |   |

### Representação da qualidade da evidência e força da recomendação

| Qualidade da evidência |      |   | Força da recomendação       |    |   |
|------------------------|------|---|-----------------------------|----|---|
| Alta qualidade         | ++++ | A | Forte a favor da tecnologia | ↑↑ | 1 |
| Moderada qualidade     | +++  | B | Forte contra a tecnologia   | ↓↓ | 1 |
| Baixa qualidade        | ++   | C | Fraca a favor da tecnologia | ↑? | 2 |
| Muito baixa qualidade  | +    | D | Fraca contra a tecnologia   | ↓? | 2 |