

Everolimo, sirolimo e tacrolimo  
para imunossupressão em  
transplante cardíaco

Nº 175  
Setembro/2015



**medicamento**

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2015 Ministério da Saúde.

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

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

<http://conitec.gov.br>



## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da



CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



## SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO.....	1
2.	INTRODUÇÃO .....	4
3.	OBJETIVOS/ QUESTÕES CENTRAIS .....	8
4.	MÉTODOS.....	9
5.	RESULTADOS .....	11
6.	EM RESUMO.....	28
7.	RESULTADOS DA EXPERIÊNCIA DE USO DE ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS NO INCOR-HC/FMUSP.....	29
8.	EFEITO DO USO DE mTORs NO INCOR-HC/FMUSP > 30 DIAS APÓS TRANSPLANTE .....	33
9.	CUSTOS.....	35
10.	DESTAQUES DO USO DE TACROLIMO E mTORs NO INCOR-HC/FMUSP .....	43
11.	MODELOS – CÁLCULO DA RELAÇÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE DO TACROLIMO .....	44
12.	MODELOS – CÁLCULO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO POTENCIAL DO TACROLIMO .....	48
13.	IMPACTO DO USO DE mTORs NO INCOR-HC/FMUSP .....	50
14.	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE.....	56
15.	LIMITAÇÕES.....	60
16.	CONCLUSÕES.....	60
17.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC .....	61
18.	CONSULTA PÚBLICA .....	61
19.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	62
20.	DECISÃO .....	62
21.	ANEXO – Estudos em Adultos .....	63
22.	ANEXO – Estudos em Crianças .....	74
23.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	76



## 1. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologias:** Tacrolimo, Sirolimo e Everolimo

**Indicação:** Resgate de eventos de rejeição refratárias no período de manutenção da imunossupressão após transplantes cardíacos

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/SCTIE/MS

**Contexto:** Os transplantes de coração salvam mais de 250 vidas por ano, mas estão entre as trinta terapias mais dispendiosas acessíveis universalmente a toda população brasileira, reembolsadas pelo Sistema Único de Saúde do Brasil, SUS, e há crítica auto-limitação de órgãos disponíveis. Quase a metade deles apresenta episódios de rejeição que pode não responder aos tratamentos disponíveis no SUS. Estima-se que cerca de 1.000 transplantados serão beneficiados mediante resgate com alternativas terapêuticas.

**Perguntas:** A incorporação de alternativas terapêuticas para a manutenção da imunossupressão em pacientes com coração transplantado, tais como tacrolimo, sirolimo e everolimo podem auxiliar a resgatar episódios de rejeição e eventos adversos graves, a qual custo e qual impacto orçamentário para o SUS?

**Evidências científicas:** A meta-análise sobre mortalidade dos 10 e 12 estudos controlados randomizados, ECRs, comparando ciclosporina e tacrolimo, bem como de 10 e 06 ECRs respectivamente para o sirolimo e everolimo associados com doses reduzidas de ciclosporina e tacrolimo mostrou pouco ou nenhum impacto na sobrevida. A análise empírica de 348 transplantes cardíacos da coorte do InCor-HC/FMUSP mostrou que a probabilidade de sobrevida foi significativamente superior no 1º. ano do período de seguimento em ambos os grupos etários, adultos e crianças. Na coorte de transplantados que sobreviveram ao primeiro ano, observou-se a perda das diferenças de efeito e menor mortalidade na curva da ciclosporina, refletindo as graves condições de deterioro clínico e complicações que levaram ao switch destes pacientes para estas alternativas terapêuticas. Na meta-análise destes ECRs sobre rejeição, tacrolimo ou ciclosporina não diferiram significativamente. Existe benefício significativo de redução de ocorrência de rejeição de -8,93% e -7,39% com o sirolimo e o everolimo associados com doses reduzidas dos inibidores de calcineurina. O uso de tacrolimo e alternativas com mTORs em adultos e crianças no InCor-HC/FMUSP, de fato, proporcionou



eficiente controle de episódios de rejeição em pacientes que se mostraram refratários ou eventos adversos, tais como a recidiva de rejeição, insuficiência renal, alergia ou intolerância.

**Avaliação econômica:** A análise empírica dos custos totais do período estudado demonstra que tacrolimo ou ciclosporina não diferem significativamente. No modelo a média de custo-efetividade foi inferior: R\$ 49.572,19 para o tacrolimo versus R\$ 58.370,35 com ciclosporina (razão CE= R\$ 1.517,84 entre custo incremental R\$ 171,31 dividida por 0,11287 maior efetividade para o grupo com tacrolimo).

**Avaliação de Impacto Orçamentário:** O ressarcimento para os procedimentos “tratamento de intercorrência pós transplante de coração- pós transplante crítico” pode aumentar entre 3% até 33,6% [média de R\$ 2.791,89 versus R\$ 1.853,87/ano para resgatar 01 complicação com ciclosporina, excluindo-se os ressarcimentos para os medicamentos]. A soma média do custo anual de seguimento com os medicamentos foi = R\$ 11.529,05/15% com sirolimo e R\$ 9.218,11/3% com everolimo. Ao rodar o modelo para os 1.000 potenciais pacientes com a distribuição de uso observada no InCor-HC/FMUSP, o resgate de +26% adicionais das complicações com o sirolimo e o everolimo associados com doses reduzidas dos inibidores de calcineurina eleva a 90% a efetividade global do programa ao custo de R\$ 1,3 milhões nos ressarcimentos totais requeridos para R\$ 2,2 milhões em comparação com R\$ 1,5 milhões atualmente ressarcidos para este procedimento. A pressão de difusão do everolimo e a prevalência de complicações pode, provavelmente, elevar a 10% dos pacientes distribuídos em cada mTOR. Na análise de sensibilidade o custo adicional deste cenário pode elevar + R\$ 1,2 milhões, totalizando os mesmos R\$ 2,2 milhões nos ressarcimentos totais anuais do programa de seguimento para os 1.000 potenciais pacientes.

**Experiência Internacional:** Aprovado desde 08 de abril de 1994 pela FDA, o tacrolimo foi (e continua sendo estudado em crianças e adultos na coorte da Universidade de Pittsburg (13 publicações). Doze centros de sete países europeus (Áustria, França, Alemanha, Itália, Espanha, Suécia e Reino Unido) participaram dos estudos de fase II e III em adultos. Estes estudos apoiaram sua aprovação pela European Medicines Agency em 23/04/2007, onde continua a ser utilizado, de acordo com as publicações do Registry da International Society for Heart & Lung Transplantation (Transplant Registry Quarterly Data Reports Webpage).

**Discussão:** O uso das alternativas terapêuticas varia com a tolerância dos pacientes e também podem causar eventos adversos. Por isto, observa-se uma dinâmica de trocas entre as alternativas visando superar os episódios de rejeição. Embora a síntese da literatura não



mostre taxa diferente de mortalidade entre os esquemas alternativos, estes diversos itinerários terapêuticos permitiram observar uma redução da significativa da mortalidade entre os 348 transplantados no InCor-HCFMUSP, sobretudo no 1º. Ano, resgatando-se + 26% dos casos refratários. Esta experiência é comparável à evolução publicada na análise da base Heart & Lung Transplantation Registry da International Society, onde 69% dos transplantados são mantidos com alternativas.

**Recomendação da CONITEC:** Os membros da CONITEC presentes na 35ª reunião da CONITEC, realizada nos dias 6 e 7 de maio de 2015, por unanimidade, deliberaram por recomendar a incorporação dos imunossupressores (everolimo, sirolimo e tacrolimo) em transplantes cardíacos.

**Consulta Pública:** Foram recebidas 4 contribuições durante a consulta pública. Todas as contribuições foram a favor incorporação dos imunossupressores (everolimo, sirolimo e tacrolimo. Não foram apresentadas novas evidências científicas sobre o tema.

**Deliberação Final:** Recomendar a incorporação dos imunossupressores (everolimo, sirolimo e tacrolimo em transplante cardíaco, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº137/2015.

**Decisão:** Incorporar everolimo, sirolimo e tacrolimo para imunossupressão em transplante cardíaco no âmbito do Sistema Único de Saúde-SUS. Portaria nº 52 publicada no DOU nº 187, pág. 71, de 30/09/2015.



## 2. INTRODUÇÃO

Este relatório técnico sobre o tratamento de manutenção de imunossupressão após transplante cardíaco foi elaborado pelos Núcleo de Avaliação de Tecnologias do Instituto de Cardiologia, (NATS-InCor-HC/FMUSP), Núcleo de Avaliação de Tecnologias da Saúde do Hospital das Clínicas da (NATS-HCFMUSP) e Núcleo de Avaliação de Tecnologias da Saúde (NATS/SES-SP) representando as Equipes cirúrgicas e clínicas dos transplantes do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, InCor-HC/FMUSP.

Os transplantes de coração figuram entre as trinta terapias mais dispendiosas acessíveis universalmente a toda população brasileira, reembolsadas pelo sistema público de saúde do Brasil, o SUS. Frente à responsabilidade fiscal no uso dos recursos públicos e à crítica auto-limitação, devido à escassa disponibilidade de órgãos, os transplantes se tornam ainda mais “preciosos”, justificando esforços e a busca de novas estratégias para proteger, melhorar e aumentar a sua sobrevida.

No Brasil, 252 transplantes de coração foram realizados no ano de 2014, um crescimento de 17% comparativamente ao ano de 2013. (A taxa de crescimento média dos três últimos anos foi de 20%, somando o crescimento de 150% entre 2004 e 2014). A distribuição geográfica dos centros transplantadores iniciou-se concentrada no Sudeste e no Sul do país, expandindo-se ao Nordeste nos últimos anos. Como em outras jurisdições, a correlação entre o volume de cirurgias e a mortalidade peri-operatória justificam a concentração em poucos grandes centros com alta qualificação técnica especializada<sup>1,2</sup>. A mortalidade durante a internação peri-operatória, estimada segundo a base de dados administrativa pública do Sistema Único de Saúde, SUS, do Brasil, DATASUS, foi de cerca de 16% no ano de 2013<sup>3</sup>. Entre as causas específicas de mortalidade e morbidade durante o seguimento dos pacientes transplantados, cita-se na literatura<sup>4</sup>, mortalidade de 6 a 36% e morbidade de 09 até 75% por rejeição aguda ou crônica, vasculopatias<sup>5</sup> e reações imunológicas contra o órgão transplantado.



**Tabela 1. Procedimento Código: 0505020041 TRANSPLANTE DE CORAÇÃO, Morbidade Hospitalar do SUS - por local de internação - Brasil**

	Ano: 2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
<b>Procedimento AIHs Aprovadas</b>	10	175	169	151	142	193	216	252
Procedimentos_ANS feitos no SUS		22	41	30	35	37	58	
% ANS no SUS		13%	24%	20%	25%	19%	27%	
<b>Valor Total Procedimentos</b>		R\$ 4.015.888,4	R\$ 5.488.708,68	R\$ 5.309.111,45	R\$ 5.521.316,36	R\$ 7.552.448,83	R\$ 11.948.483,61	R\$ 15.492.277,21
<b>Media Valor por Procedimento por Ano</b>		<u>R\$ 22.947,93</u>	<u>R\$ 32.477,57</u>	<u>R\$ 35.159,68</u>	<u>R\$ 38.882,51</u>	<u>R\$ 39.131,86</u>	<u>R\$ 55.317,05</u>	<u>R\$ 61.477,29</u>
Media Dias permanência por Ano		<u>19</u>	<u>18</u>	<u>19</u>	<u>20</u>	<u>18</u>	<u>16</u>	<u>20</u>
<b>Dias permanência por Ano</b>		3.410	3.088	2.859	2.848	3.386	3.523	4.952
<b>Óbitos por Ano</b>		34	31	31	24	19	35	35
Taxa Media Mortalidade Não Ajustada		19%	18%	21%	17%	10%	16%	14%
<b>0506020061 TRATAMENTO DE INTERCORRENCIA PÓS TRANSPLANTE DE CORAÇÃO- PÓS TRANSPLANTE CRÍTICO</b>								
Procedimento AIHs Aprovadas						78	187	282
Valor Total Procedimentos						R\$ 231.010,71	R\$ 761.031,91	R\$ 1.506.472,59
Media Valor por Procedimento por Ano						R\$ 2.961,68	R\$ 4.069,69	R\$ 5.342,10
Media Dias permanência por Ano						7	10	13
<b>Dias permanência por Ano</b>						581	1.877	3.549
<b>Óbitos por Ano</b>						5	8	12
Taxa Media Mortalidade Não Ajustada						6%	4%	4%

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

O desenvolvimento dos transplantes foi baseado no uso de imunossupressores que possibilitaram a tolerância dos receptores aos órgãos transplantados. O uso da ciclosporina tem grande parte do crédito neste desenvolvimento e ainda permanece, só ou associada a outros fármacos, a terapia imunossupressora pós-transplante cardíaco disponível no sistema público de saúde do Brasil.

A perda de órgãos transplantados devido a episódios ou processos de rejeição crônica, mesmo sob uso contínuo de ciclosporina levaram à intensa pesquisa farmacológica visando encontrar alternativas eficazes e efetivas.

## 2.1 ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS

### a) Tacrolimo

Um dos fármacos assim desenvolvidos foi o *tacrolimo* (FK506), utilizado pela primeira vez em 1989. Embora desenvolvido em modelo animal de coração<sup>6</sup>, o *tacrolimo* foi atualmente generalizado para resgatar rejeição de rins e fígados transplantados<sup>7</sup>.



No Brasil, este também foi aprovado para a comercialização desde junho de 2002, com indicação específica de resgate de rejeição em pacientes que sofreram transplantes alogênicos de rins e fígado. Porém, desde o início da década de 1990-2000, em outras jurisdições, o *tacrolimo* tem sido utilizado em alguns centros<sup>8,9</sup> também para prevenir rejeição de transplantes de coração, tanto como terapia de resgate ou como imunossupressor de primeira linha.

Sob influência destas evidências iniciais e legislação vigente no ano de 1999, os primeiros episódios de rejeição foram resgatados do prognóstico fatal com uso do *tacrolimo* no InCor-HC/FMUSP.

A tecnologia possui atratividade elevada, pois modifica as taxas de rejeição aos órgãos transplantados, constituindo-se em instrumentação crítica à sobrevivência dos pacientes mais “preciosos”: Esta é uma casuística que traz prestígio e reconhecimento internacional à equipe, ao InCor e ao HC. A equipe permanece estável e com forte liderança, facilitando a continuidade do programa.

No caso de adoção desta tecnologia, houve a probabilidade *a priori* de substituição parcial da necessidade de outras admissões hospitalares nos pacientes com rejeição crônica e evitou-se a morte de alguns destes pacientes com rejeição aguda.

Um fator facilitador da decisão de adoção da tecnologia foi sua base em uma legislação, a Portaria Conjunta da Secretaria Executiva e Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde, N.º. 028, de agosto de 1999, que autorizou a cobertura do *tacrolimo* como medicamento especial no procedimento de “Acompanhamento Pós-Transplante de Rim, Fígado, Pulmão, Coração e Medula Óssea” incluindo os códigos 99.885-01-terminações 2, 5, 6, 7 e 8, respectivamente para as apresentações de ampolas de 0,5mg/mL, cápsulas de 10 mg, de 5mg, cápsulas de 1 mg e dosagem sérica de *tacrolimo*, para as mesmas indicações que a ciclosporina, considerando-o sua alternativa e restringindo seu uso concomitante com esta. Esta publicação lançou o programa no InCor que vivia o evento dramático com a primeira criança transplantada, requerendo uma alternativa terapêutica.

Esta legislação, entretanto, foi eventualmente revogada, transformando-se em fator de barreira à adoção da tecnologia. Na época, o medicamento só possuía registro na ANVISA para estar sendo comercializado no Brasil, aprovado para as indicações de rejeição de rins e fígados transplantados.



Devido a esta revogação, o HC não mais recebeu o *tacrolimo* para transplante cardíaco e, portanto, não mais o forneceu aos pacientes transplantados no InCor. Os pacientes e a organização ficaram reféns da ordem-desordem, publicação e revogação que aconteceu sem haver sido considerado um planejamento para os pacientes que já haviam sido incluídos no programa. Como este medicamento se tornou necessário “pela vida” dos pacientes já prescritos, vários pacientes têm liminar judicial para a continuidade do tratamento e o InCor está retirando recursos de outros procedimentos para continuar fornecendo o *tacrolimo*. Com estas limitações, apenas crianças e novos adultos graves são admitidos no programa *tacrolimo*, constituindo-se em fator de barreira. E, isto permanece sendo uma barreira, pois a ANVISA indeferiu a solicitação de inclusão de nova indicação, para o transplante cardíaco, em dezembro de 2004.

Na ocasião, a consulta à Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo também evidenciou-se como fator de barreira, prescrevendo que os pacientes retornem à ciclosporina, o qual não é mais possível sob risco de vida. No entanto, está atualmente disponibilizado, no *site* da Internet Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, o protocolo<sup>10</sup> de um outro medicamento especial, o micofenolato mofetil, utilizado na dupla terapia concomitantemente com ciclosporina ou *tacrolimo*, e inclui prescrição para transplante cardíaco e no item 2-reconhece o *tacrolimo* como terapia de resgate do coração enxertado.

#### **b) Introdução dos inibidores (mammalian target of rapamycin inhibitors, *mTOR*) Sirolimo e Everolimo**

Vários estudos têm sido publicados sobre os efeitos dos dois *mTORs*. O sirolimo (SRL) é o derivado hidroxietil da rapamicina. O everolimo é um derivado sintético do sirolimo.

A rapamicina e ambos derivados produzem efeitos de imunossupressão e antiproliferativos, com ação sobre as células T via o receptor-alvo da rapamicina nos mamíferos, *mTORs* do inglês *mammalian Target Of Rapamycin*, bloqueando o ciclo celular na fase G1. Eles inibem a proliferação de fibroblastos e células de músculo liso vascular, bem como interferem nos fatores de crescimento dos linfócitos (tais como as interleucinas, *interleukin-2* (IL-2), IL-4 e IL-6) e fibroblastos (*fibroblast growth factor*, FGF), e aumentam a produção de óxido nítrico. O metabolismo ocorre predominantemente por meio do sistema enzimático do citocromo P450 hepático, utilizando 3A4, 3A5 e 2C8, e é reduzido quando há disfunção hepática moderada. Portanto, não possuem efeito nefrotóxico característico dos inibidores da calcineurina (ICNs). Os *mTORs* funcionam como um substrato para estas enzimas hepáticas, bem como para a glicoproteína P.



Apesar das semelhanças na estrutura química entre sirolimo e everolimo, há diferenças na farmacocinética e farmacodinâmica. O everolimo é de absorção mais rápida, atingindo um pico de concentração / meia-vida dentro de 1 a 2 horas. O everolimo tem uma disponibilidade oral mais elevada e mais baixa ligação com proteínas do plasma que o sirolimo. A meia-vida média e eliminação é mais curta para everolimo (cerca de  $30 \pm 11$  hrs) permitindo a administração duas vezes por dia. A filtração de everolimo é 20% maior em pacientes negros.

Regimes com uma dose inicial fixa (administração de 2 mg de sirolimo ou 0,75 mg de everolimo duas vezes por dia) e subsequente dosagem para monitoramento de nível mínimo terapêutico, respectivamente entre 5 a 15 ng/dL ou 3 a 8 ng/dL, tornou-se padrão estabelecido após os primeiros estudos em ambos os receptores de transplantes cardíacos e renais. As concentrações-alvo de sirolimo e everolimo podem ser verificadas usando imunossaios comercialmente aprovados.

As ações, anti-inflamatória e anti-fibrose, evidenciadas em estudos experimentais<sup>11,12,13,14,15</sup> e clínicos, permitiriam evitar vasculopatias, sobretudo coronariana e renal. Estes efeitos resultantes favoreceram sua inclusão em múltiplas jurisdições e empírica para uso em combinação com doses reduzidas da imunossupressão de base em vários centros transplantadores do Brasil.

Sob a demanda da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias, CONITEC, do Ministério da Saúde, esta avaliação atual foi realizada para abordar os dois seguintes objetivos.

### 3. OBJETIVOS/ QUESTÕES CENTRAIS

1. A incorporação de alternativas terapêuticas, tais como *tacrolimo*, *sirolimo* e *everolimo* podem auxiliar a resgatar episódios de rejeição e eventos adversos graves? E, a qual custo?
2. Qual seria a estimativa de impacto orçamentário para o SUS se *tacrolimo*, *sirolimo* e *everolimo* forem incorporados para a imunossupressão ou sua manutenção em pacientes com coração transplantado?



## 4. MÉTODOS

A literatura científica sobre o tacrolimo foi revisada para verificação/atualização da revisão sistemática já submetida à CONITEC na forma de Anexo da Portaria proposta para formalizar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Imunossupressão em Transplante Cardíaco, o PCDT. Estudos randomizados e coortes não citados foram selecionados seguindo as mesmas estratégias de busca e critérios de inclusão/exclusão descritos no texto do PCDT proposto.

A literatura científica sobre o sirolimo e o everolimo foi revisada de maneira sistemática por um único pesquisador nas bases MedLine e Pré-MedLine 1966-2005 da National Library of Medicine do National Institutes of Health, NIH, do governo dos Estados Unidos; Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) – último *issue*, da *International Cochrane Collaboration*; Literatura Latino-Americana de Ciências da Saúde, LiLacs, da Biblioteca Regional de Medicina, BIREME, colaboração do Ministério da Saúde, MS, Escola Paulista de Medicina, EPM e Organização Pan-Americana da Saúde/ Organização Mundial da Saúde, OPAS/OMS; Lista de Periódicos Científicos CAPES/ MCT e MEC; e entre as publicações indexadas pela base Ovid™ com subscrição e acesso pleno na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FMUSP.

Os critérios de inclusão incluíram os nomes dos medicamentos/\* uso em humanos, /\* uso terapêutico ou /\*eventos adversos ou /\*custos, indicação para transplante do coração, tipo de publicação (apenas metanálises e estudos clínicos randomizados restringindo-se aos idiomas português, espanhol, inglês ou francês), sem restringir por período, sexo ou grupos etários. Outros tipos de publicações foram excluídas. Todos os artigos com estes critérios de inclusão foram recuperados em texto pleno e suas referências foram examinadas para completar a lista de estudos clínicos randomizados relevantes.

Um instrumento estruturado em planilha matricial no *software* Microsoft Excel™ v.10 permitiu a entrevista de cada estudo selecionado elicitando os resultados das variáveis e testes, bem como sua síntese descritiva e verificação de potenciais vieses. A verificação da heterogeneidade entre os estudos e a síntese metanalítica foram realizadas com o auxílio do *software* FastPro™.

A análise empírica de custos abrangeu os últimos 348 transplantes de coração em adultos e crianças. Estes foram investigados no Sistema de Informação, SI<sup>3</sup>, do Instituto do



Coração do *Hospital das Clínicas* da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, *InCor-HC/FMUSP*.

A efetividade empírica do tratamento imunossupressor foi avaliada mediante seu impacto na sobrevida por período de seguimento nos grupos etários de transplantes cardíacos. As curvas de sobrevida foram construídas de acordo com o método teórico de Kaplan Meyer, K-M, onde a probabilidade de sobrevida da coorte após cada óbito decresce de acordo com o valor probabilidades conjuntas, multiplicando-se a «probabilidade observada no dia anterior» e a «fração de 1/número total de pacientes à risco neste dia específico». Desta maneira, a experiência local foi verificada segundo o grupo etário e o grupo atribuído segundo o tipo final de imunossupressor para o qual foi observado o consumo: a ciclosporina habitual, tacrolimo, sirolimo ou everolimo. Uma primeira análise apresentou a curva K-M total e o seu detalhamento para a sobrevida durante o primeiro ano. Após, foi recalculada a curva K-M segundo o grupo etário e o grupo atribuído segundo o tipo final de imunossupressor para os sobreviventes após completar o primeiro ano após o transplante.

As informações registradas no SI<sup>3</sup> sobre o uso de recursos (procedimentos, medicamentos e materiais, exames, consultas e permanência hospitalar) foram categorizadas e valorizadas segundo o custo médio das compras realizadas (conforme Pregão Eletrônico do Estado de São Paulo, versão de 2014, *on-line*), tabela de custos dos exames laboratoriais, clínico e de anatomia patológica, de imagens e de traçados diagnósticos segundo absorção e rateio dos custos operacionais envolvidos, realizada com as equipes executoras dos mesmos. Além disto, estas estimativas apresentadas contêm a absorção e rateio dos custos operacionais envolvidos para o custo horário para o centro cirúrgico (de R\$ 474,00/h<sup>8</sup>), para a diária no andar (de R\$ 360,81) e para a diária em cuidados intensivos (de R\$ 790,00). O método de micro-custeio, produto entre as quantidades de recursos registradas para cada paciente e seus respectivos valores, nos permite aproximar as seguintes estimativas médias de custos, com base nas informações disponíveis no SI<sup>3</sup>.

A descrição e a análise dos custos foram realizadas mediante síntese de frequências, médias e dispersão das variáveis categorias de custos e período de tempo de seguimento por tipo de tratamento visando oferecer panorama visual comparativo abrangente e informativo.

Para o modelo simples de aplicação destes custos utilizou-se uma árvore de decisão visando calcular a relação de custo-efetividade. Esta foi construída com o auxílio do *software* TreeAge™ utilizando as probabilidades de ocorrência de eventos sintetizadas na literatura. O modelo simples foi construído para cálculo da relação entre os custos e respectivos efeitos das



estratégias de imunossupressão comparativamente à ciclosporina. O segundo modelo usou a recursividade de Markov. O modelo recursivo de Markov foi utilizado para estimar os valores da coorte de potenciais pacientes conforme número de intercorrências e óbitos publicados no DATASUS. Foram utilizados detalhes de ocorrência de complicações da estratégia usando ciclosporina, disponível no SUS. O modelo recursivo multiplica as probabilidades conjuntas de maneira sequencial a cada ciclo. Assim, diante de cada complicação, também se assume que o paciente perde parte deste efeito de acordo com as probabilidades de ocorrência destes eventos.

A análise de sensibilidade *one way* auxiliou a estimar os intervalos de variabilidade em torno das estimativas. Os impactos financeiros líquidos foram estimados por microsimulação de Monte Carlo com 1.000 *trials* (representando os 1.000 potenciais pacientes com coração transplantado prevalentes no DATASUS) e com introdução de números aleatórios visando calcular a variabilidade e verificar a robustez da relação de custo-efetividade.

O impacto orçamentário para o SUS foi estimado de acordo com as Diretrizes metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-científicos, elaborado pelo Ministério da Saúde.

## 5. RESULTADOS

### 5.1 EFEITO DO TACROLIMO

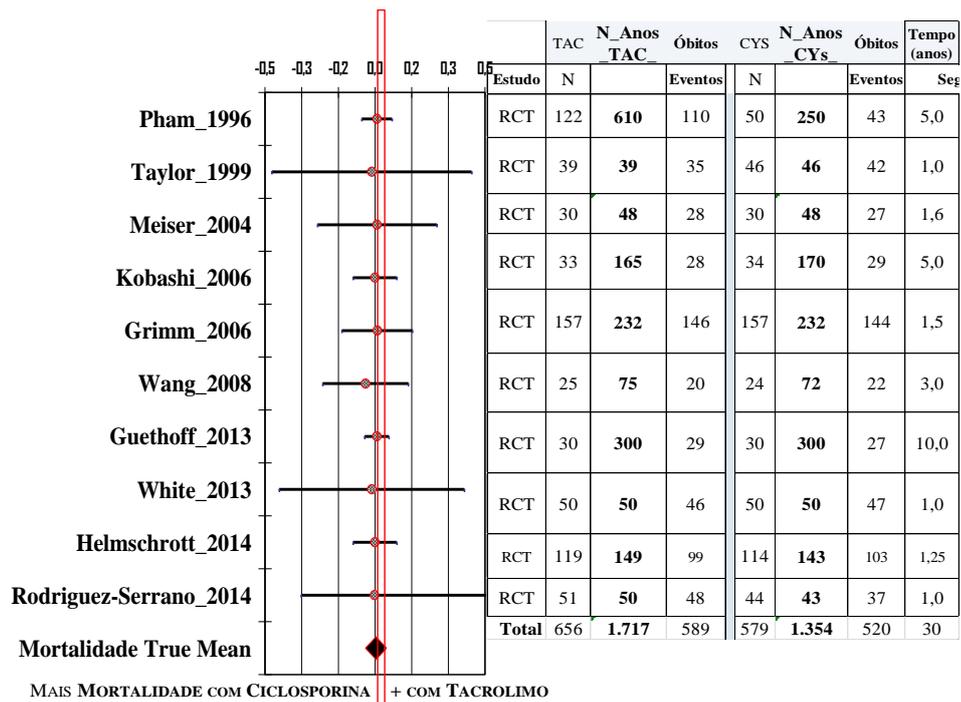
O objetivo principal da terapia de imunossupressão é a modulação seletiva da resposta imunológica do receptor para prevenir a rejeição e aumentar a sobrevida do enxerto e dos pacientes e, ao mesmo tempo, minimizar a toxicidade associada aos agentes imunossupressores, principalmente em relação às complicações infecciosas e neoplásicas permitindo o bom funcionamento do órgão transplantado. Esta análise de efeito das 03 alternativas terapêuticas, entretanto, foi restrita ao resgate de eventos de rejeição de transplantes cardíacos e a possibilidade de diminuir a mortalidade.

Os estudos randomizados e coortes que proporcionam evidências científicas sobre estes efeitos foram descritos na forma de Anexo da Portaria proposta para formalizar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Imunossupressão em Transplante Cardíaco, o PCDT. A Tabela de evidências foi separada para adultos e pacientes pediátricos e foi copiada



no Anexo I. Apenas a descrição gráfica das sínteses necessárias para esta avaliação estão apresentadas nas Figuras 1. e 2. a seguir.

### a) Mortalidade

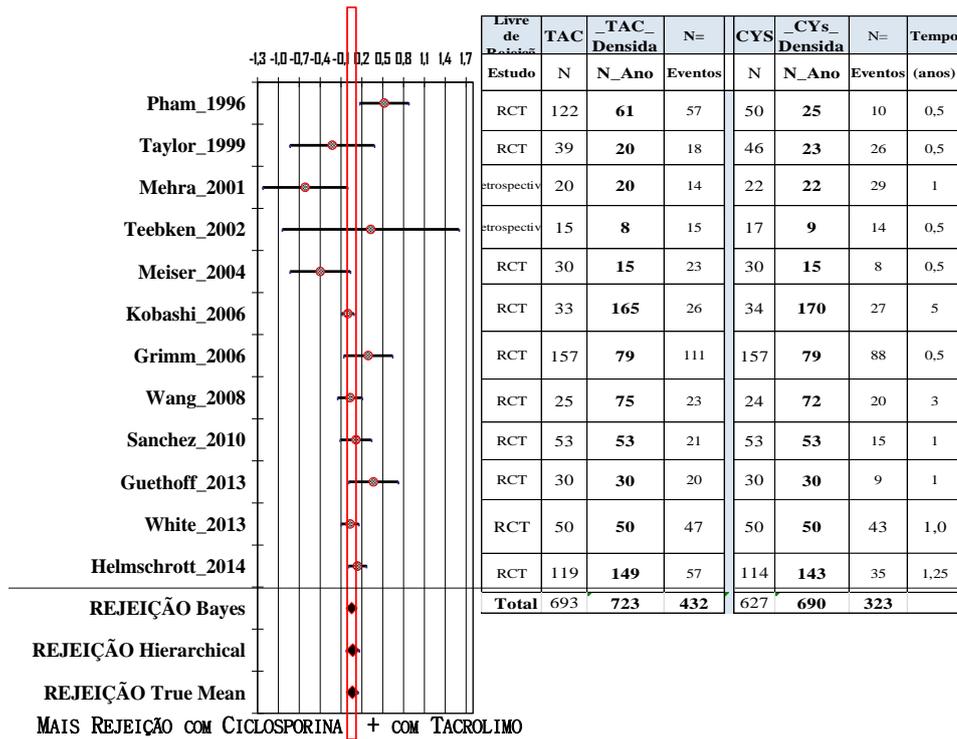


**Figura 1. Gráfico de floresta: Compara números de óbitos observados nos estudos com tacrolimo e ciclosporina**

Durante os estudos sistematizados, os números de óbitos não diferiram significativamente de acordo com o tratamento de manutenção imunossupressor tacrolimo ou ciclosporina. A média verdadeira de diferença ponderada estimada foi de 0,004 com intervalo de 95% de confiança variando de - 0,030 a +0,038. A densidade de incidência cumulativa de mortalidade nestes estudos foi de 38,4% para a ciclosporina e 34,3% para o tacrolimo acumuladas, respectivamente, na soma de 1.354 e 1.717 pacientes-anos de seguimento.

### b) Rejeição

Da mesma forma, os números de eventos de rejeição de transplantes cardíaco não diferiram significativamente de acordo com o tratamento de manutenção imunossupressor tacrolimo ou ciclosporina nos estudos.



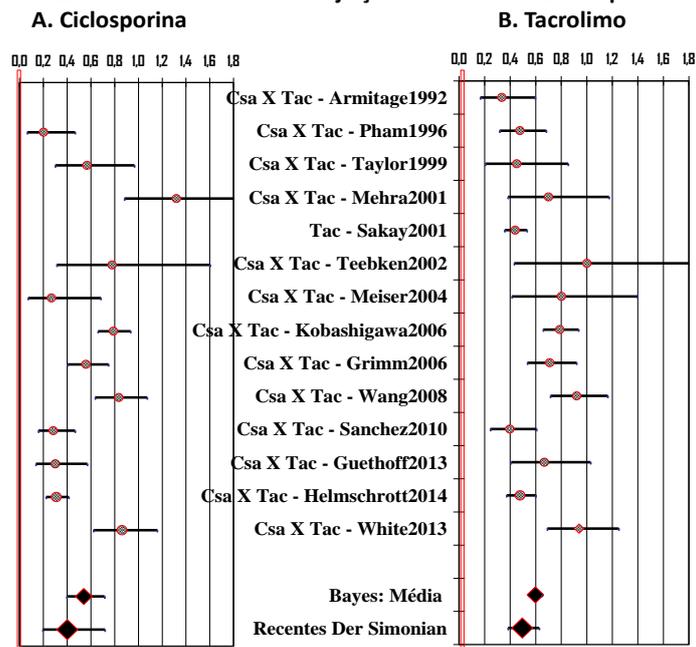
**Figura 2. Gráfico de floresta: Compara números de eventos de rejeição observados nos estudos com tacrolimo e ciclosporina**

A média verdadeira de diferença ponderada estimada foi de -0,01 com intervalo de 95% de confiança variando entre -0,065 a +0,140. A densidade de incidência cumulativa de eventos de rejeição nestes estudos foi de 46,8% para a ciclosporina e 59,7% para o tacrolimo acumuladas na soma de 690 e 723 pacientes-anos de seguimento, respectivamente.

A experiência observada nos estudos comparativos entre tacrolimo e ciclosporina permite agrupá-los por tipo de tratamento. A Figura 3. mostra a probabilidade de eventos de rejeição observados.



### Probabilidade de ocorrência de Rejeição durante a imunossupressão com:



**Figura 3. Gráfico de floresta: Compara a probabilidade de eventos de rejeição observados em cada braço dos estudos tratando pacientes com tacrolimo ou ciclosporina**

A probabilidade de incidência de eventos de rejeição, ponderada pela variabilidade intra-estudos, foi de 0.4386 (I95%C de 0.3893 a 0.4919) para a ciclosporina e 0.5972 (I95%C de 0.4904 a 0.7183) para o tacrolimo, observadas combinando os perfis usando o método de *Bayes'*. Combinando-se apenas os perfis mais recentes segundo o método de *Der Simonian&Laird* resultou na probabilidade ponderada de 0.4012 (I95%C de 0.1954 a 0.7176) para a ciclosporina e 0.4950 (I95%C de 0.3829 a 0.6271) para o tacrolimo, ambas probabilidades acumuladas na soma de 690 e 723 pacientes-anos de seguimento, respectivamente.

## 5.2 EFEITO DOS INIBIDORES MTOR

As ações, anti-inflamatória e anti-fibrose, evidenciadas em estudos experimentais<sup>11,12,13,14,15</sup> e clínicos, permitiriam resgatar ou evitar vasculopatias, sobretudo coronariana e renal. Estes efeitos resultantes favoreceram sua inclusão para uso em combinação com doses reduzidas da imunossupressão de base.

A revisão sistemática da literatura até janeiro de 2015 identificou 02 e 06 meta-análises e 10 e 06 estudos controlados randomizados, ECRs, respectivamente para o sirolimo e everolimo. Os estudos apresentados nas metanálises coincidiram com os 10 e 06 estudos



controlados randomizados respectivamente para o sirolimo e everolimo obtidos com as estratégias de busca detalhada no Quadro 1, adicionados de estudos observacionais que não foram considerados aqui. A metanálise mais recente foi selecionada, parcialmente traduzida e considerada aqui para debater os resultados observados.

Todos os estudos controlados randomizados, ECRs, identificados foram recuperados em texto pleno. Entre os 10 ECRs para o sirolimo, de fato, 08 objetivavam avaliar o everolimo. Estes foram integrados na lista de incluídos e selecionaram-se os ECRs com o sirolimo dentre as referências citadas. Dentre os 06 ECRs selecionados com publicações dedicadas para avaliar o sirolimo, 01, de fato, visou avaliar seu predecessor, a rapamicina. No total das 10 publicações de ECRs sobre o everolimo, havia os 05 ECRs de base já especificados e 05 outras publicações sobre sub-análises de aspectos específicos ou período diverso de seguimento, considerados apenas na discussão de seus resultados.

Bases:	Estratégia de busca:
<a href="http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles">http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles</a>	((Sirolim*\ [therapeutic use] AND Heart Transplantation) OR (Everolim*\[therapeutic use] AND Heart Transplantation)) AND Human  Limits: Systematic reviews OR Meta-analysis OR Randomized Controlled Trials
<a href="http://www.bireme.br/lilacs">http://www.bireme.br/lilacs</a> e scielo	
<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?</a>	
<a href="http://www.fm.usp.br/biblioteca">http://www.fm.usp.br/biblioteca</a> SIBI_ Busca Integrada Ovid & Periódicos Científicos	

Todos os ECRs foram realizados com transplantados adultos. Não foram identificados estudos randomizados com crianças usando *mTOR*s. Na sequência temporal, a seguir, estão incluídos e descritos o primeiro ECR com rapamicina, os 05 estudos randomizados usando sirolimo e os 04 que utilizaram grupos de recém transplantados com everolimo, além de 01 que usou o everolimo em pacientes transplantados há mais de 01 ano e que apresentavam deterioração da função renal.

#### **a) Descrição dos Estudos Clínicos Randomizados com *mTOR***

Mancini e colaboradores foram os pioneiros<sup>16</sup>, em 2003, a relatar um estudo clínico randomizado usando rapamicina em adultos com coração transplantado há 3 ou 5 anos na *Columbia University, New York, NY*. O estudo randomizou o uso de rapamicina entre os 46 pacientes com coração transplantado que já apresentavam doença em angiografias



demonstrando estenose arterial coronariana epicárdica  $\geq 50\%$  ou espessura da camada íntima das coronárias  $>0,5\text{mm}$  no ultrassom intravascular (USIV). Nos pacientes transplantados sorteados para o uso de rapamicina a medicação concomitante: azatioprina (Aza, 7 pacientes) ou micofenolato de mofetila (MMF, 36 pacientes) foi descontinuada. Embora o uso de inibidor da calcineurina (ICNs: ciclosporina, CSA, 37 pacientes; ou Tacrolimo, 9 pacientes) tenha sido continuado, observou-se que para o grupo tratado com rapamicina a sua dose média requerida e respectivos níveis séricos foram  $>25\%$  significativamente menores ao final do primeiro ano ( $p<0,04$ ). Houve ocorrência de 8,3% eventos graves de rejeição (Grau 3 A segundo o sistema de classificação da *International Society for Heart and Lung Transplantation*, ISHLT) no grupo controle e nenhum no grupo tratado. Eventos adversos cardíacos foram também menos frequentes no grupo tratado (01 infarto do miocárdio (IM) vs 07; 01 precisou revascularização por angioplastia vs 05 angioplastias e 01 cirurgia de revascularização; 05 tiveram descompensação de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) vs 14; 02 requerendo re-lista para re-transplante (Re-Tx) vs 05; bem como só 05 precisaram ser hospitalizados vs 20 no grupo controle e 01 foi a óbito vs 04 óbitos entre controles ( $p<0,001$ ). Além disto, Mancini e colaboradores relataram a estabilidade no escore resultante dos cateterismos para angiografia das coronárias vs 46% de aumento no grupo controle ( $p<0,01$  de carga de placas arterioscleróticas, estenose arterial coronariana epicárdica  $\geq 50\%$  ou espessura da camada íntima das coronárias  $>0,5\text{mm}$  no USIV). Baseados nestes fatos, os autores concluíram que a rapamicina foi efetiva para diminuir a progressão de vasculopatia do enxerto e reduzir a incidência de eventos adversos cardíacos clinicamente significativos.

Na sequência temporal, a seguir, estão incluídos e descritos os 05 ECRs usando sirolimo e os 04 que utilizaram grupos de recém transplantados com everolimo, além de 01 que usou o everolimo em pacientes transplantados há mais de 01 ano e que apresentavam deterioração da função renal.

#### **b) Estudos Clínicos Randomizados com Sirolimo**

Cinco centros de transplante cardíacos da Austrália e Nova Zelândia<sup>17</sup> publicaram, em 2004, o estudo no qual randomizaram 134 pacientes ( $\geq 18$  anos) para uso de 03 mg (N=43) ou 05 mg de sirolimo (N=34) ou 2,5 mg/Kg de Azatioprina (N=57) concomitantes com Ciclosporina e Esteróides [Keogh 2004], visando estabelecer o efeito do sirolimo desde o momento do transplante sobre a ocorrência de vasculopatias e eventos de rejeição, excluindo os pacientes com creatinina sérica  $>265 \mu\text{mol/L}$ , infectados ou com colesterol  $>387 \text{mg/dL}$ . Entre os 60



pacientes submetidos a USIV ao final dos 24 meses de seguimento, os 38 do grupo tratado com as duas doses de sirolimo não houve aumento dos parâmetros das artérias coronárias (carga e volume de placas arterioscleróticas, área média ou espessura máxima ou média da camada íntima ou lúmen) *versus* 50% de aumento ( $p < 0,01$ ) nos 20 pacientes sob Azatioprina. Eventos de arritmia, fibrilação atrial, que refletem eventos de rejeição, ocorreram em 20% e 3,5%, respectivamente, dos pacientes sob uso de 03 mg ou 05 mg de sirolimo vs 26% dentre os sob Azatioprina ( $p < 0,047$  e  $p = 0,002$ ). Medidas de função renal anormal ocorreram significativamente mais entre pacientes sob uso de sirolimo (85,3% e 71,9% vs 58,1%;  $p = 0,035$ ) que dentre os sob Azatioprina. Na maioria devido à trombocitopenia, 44% e 32% dos pacientes sob uso de 03 mg ou 05 mg de sirolimo descontinuaram o tratamento, enquanto que 40% sob Azatioprina descontinuaram o tratamento principalmente devido à falta de efeito ou eventos adversos. Embora 33% dos pacientes sob uso de sirolimo apresentaram eventos de rejeição provados nas biópsias vs 57% dentre os sob Azatioprina, apenas 01 e 02, respectivamente, necessitaram de tratamento anti-linfocitário. Não houve efeito sobre a mortalidade, 09 dos pacientes somados sob uso de sirolimo vs 08 pacientes sob Azatioprina foram a óbito, respectivamente; 06 vs 04 por rejeição aguda e falência do enxerto.

Seguiu-se, em 2006, o relato conjunto de 28 centros de transplante cardíacos dos Estados Unidos<sup>18</sup> [Kobashigawa 2006]. Neste estudo randomizaram-se 343 pacientes ( $\geq 18$  anos) desde o momento do transplante para uso de 03 mg sirolimo com tacrolimo ( $N=113$ ), micofenolato de mofetila com tacrolimo ( $N=113$ ) *versus* controles ( $N=117$ ) micofenolato de mofetila com Ciclosporina concomitantes e  $\pm$ esteroides, se necessário. Em ambos grupos com tacrolimo, com sirolimo ou micofenolato de mofetila  $< 25\%$  dos pacientes tiveram eventos graves (Grau 3 A) de rejeição ( $p=0,056$ ) vs 36,8% nos controles ( $p=0,029$ ) e menos que 23% menor taxa de infecção/síndrome por citomegalovírus (CMV,  $p=0,015$ ). Entretanto, os pacientes sob tratamento com sirolimo apresentaram significativamente mais que 50% maior disfunção renal ( $p=0,045$ ), mais que 30% maior número de infecções fúngicas ( $p=0,015$ ). A mortalidade por infecções ou ao final dos 12 meses de seguimento não diferiu entre os grupos.

O terceiro estudo randomizado, nomeado VENINAHTx<sup>19</sup>, ocorreu em 09 centros de transplante cardíacos da Alemanha [Groetzner 2009]. Neste, estudou-se a retirada gradual durante 01 mês de inibidores da calcineurina, ICNs, onde a manutenção de 30 transplantados foi convertida para sirolimo + micofenolato de mofetila (grupo 01) em comparação a (grupo 02) 33 pacientes com doses menores dos ICNs que já estavam sendo mantidos há mais de 05 anos pós-transplante, 15 permaneceram com tacrolimo e 18 com a ciclosporina, associados



com micofenolato de mofetila ± esteróides em uso em 66% deles. O efeito da retirada dos ICNs no grupo 01 ao final dos 12 meses de seguimento foi a recuperação (desde o 3º. mês) e estabilidade da função renal (diferença de fração de filtração glomerular,  $p=0,02$  em comparação ao grupo 02). As biópsias de 02 pacientes no grupo 01 e 04 mantidos no grupo 02 foram positivas, rejeições ( $\geq 1b$  ISHLT) e todas foram resolvidas com esteróides. Não houve ocorrência de rejeição do recipiente pelo enxerto no grupo 01 mas aconteceu em 02 pacientes do grupo 02, um no 3º. mês e outro no 12º. mês. Os eventos adversos, EAs, exceto acne mais frequente no grupo 01, não foram significativamente diferentes (incidência de  $0,3 \pm 0,09$  vs.  $0,5 \pm 0,1$  infecções/100 paciente-dias ( $p=0,14$ )). Os eventos adversos (05 no grupo 01 e 08 mantidos no grupo 02) se resolveram mediante interrupção intermitente do sirolimo ou do micofenolato de mofetila por 02 semanas. Houve 10 casos que abandonaram os grupos: 04 o sirolimo (02 com acne e 02 com distúrbio gastrointestinal) vs 06 pacientes no grupo 02 por progressão da disfunção renal. A ocorrência de eventos adversos foi maior nos pacientes com esteróides vs sem esteróides:  $0,59 \pm 0,48$  vs  $0,36 \pm 0,048$  EAs/paciente ( $p=0,04$ ). Não houve mortalidade no grupo 01 vs 01 óbito no grupo 02 por septicemia bacteriana.

Em 2012 houve a publicação do quarto estudo randomizado envolvendo 121 pacientes adultos transplantados há 01 até 08 anos, apresentando disfunção renal leve a moderada de 29 centros Austrália, Áustria, Canadá, Nova Zelândia, Espanha, Suíça e Estados Unidos<sup>20</sup> [Zuckermann 2012] visando confirmar se a conversão ao sirolimo 3 mg seria mais efetiva sobre a função renal que continuar com os inibidores da calcineurina, tacrolimo ou ciclosporina. Após triagem, 116 pacientes foram randomizados: 57 para conversão ao sirolimo e 59 permaneceram com tacrolimo ou com a ciclosporina. Os pacientes convertidos ao sirolimo aumentaram significativamente a média de  $+3,0 \pm 1,3$  mL/min/1,73m<sup>2</sup> na fração de filtração glomerular ( $p=0,018$ , desde a 4ª. semana e se manteve assim até o final do 1º. ano do estudo) vs em comparação ao grupo controle que diminuiu a média de  $-0,20 \pm 1,1$  mL/min/1,73m<sup>2</sup> na fração de filtração glomerular. Entre os 70 pacientes biopsiados, 15 pacientes apresentaram evento de rejeição aguda: 07 no grupo convertido ao sirolimo (em 05 constataram-se níveis séricos aquém do protocolo,  $<7$ ng/mL), que se resolveu mediante uso de esteróides, comparativamente aos pacientes mantidos com ICNs que necessitaram de tratamento anti-linfocitário. Os eventos adversos 28,1% diarreia, 28,1% rash cutâneo e 47,4% infecção foram significativamente mais frequentes no grupo convertido ao sirolimo ( $n=55$  pacientes, 30 com  $>1$  AE/paciente; vs  $n=40$  nos controles e 13 com  $>1$  AE/paciente;  $p<0,001$ ). Eventos cardiovasculares maiores também foram mais frequentes no grupo convertido ao sirolimo: 7%, 01 paciente teve acidente cérebro-vascular, 01 teve insuficiência cardíaca congestiva e 02



pacientes necessitaram implante de marcapasso permanente; vs 01 controle que teve insuficiência cardíaca congestiva e outro 01 que necessitou revascularização por angioplastia. Embora não tenha havido diferença significativa em cada evento adverso isoladamente e todos tenham sido resolvidos imediatamente (exceto 01 tumor gastrointestinal não curado no grupo convertido ao sirolimo), estas frequências de AEs mais elevadas levaram a 33% de saídas (n=19 que descontinuaram o sirolimo, mais comuns: 07 por rejeição e 02 por pneumonia) vs nenhum abandono entre os controles. Também não houve mortalidade no grupo controle vs 02 óbitos no grupo convertido ao sirolimo: 01 por pneumonia e 01 morte súbita inexplicável.

Em 2013, outro estudo randomizado foi publicado pelo *Transplantation Center Munich, Grosshadern University Hospital*<sup>21</sup> [Kaczmarek 2013] relatando o seguimento do 5º. ano pós-transplante. Os 78 pacientes haviam sido transplantados entre 2003 e 2005 e imediatamente randomizados na razão 2:2:1 para os 03 tipos de tratamento: (grupo 01, n=34) tacrolimo com micofenolato de mofetila, (grupo 02, n=29) tacrolimo com sirolimo, (grupo 03, n=15, 33% mulheres) sirolimo com micofenolato de mofetila. No grupo 03 26,7% dos pacientes apresentaram tendência não significativa de mais eventos de rejeição com comprometimento hemodinâmico requerendo tratamento anti-linfocitário vs 17,6% no grupo 01 e 14,8% no grupo 02, grau  $\geq 3A \geq 2R$  *ISHLT* comprovados por biópsia. Entretanto, no 5º. ano, os pacientes do grupo 03 apresentaram tendência não significativa de menos doença arterial coronariana: 6,7% vs 26,5% no grupo 01 (p=0,09) e 19,2% no grupo 02 (p=0,32). O tratamento do grupo 03 também favoreceu preservar a função renal de maneira significativa os níveis séricos de creatinina se mantiveram estáveis desde o 1º. até o 5º. ano:  $1,25 \pm 0,46$  mg/dL vs  $1,70 \pm 0,91$  mg/dL no grupo 01 (p=0,045) e  $1,44 \pm 0,65$  mg/dL no grupo 02. Não houve diferença significativa de níveis séricos de colesterol, frações ou triglicérides, em de hemoglobina glicada, porém nenhum paciente do grupo 03 desenvolveu diabetes vs 12,5% no grupo 01 (p=0,01) e 19,4% no grupo 02 (p=0,043). Em outros eventos adversos como incidência de neoplasias e infecções também não houve diferença significativa, mesmo em taxa de infecção por citomegalovírus que foi mais frequente no grupo 1 (27,8% vs 10,3% no grupo 02 (p=0,076) e 13,3% no grupo 03 (n.s., amostra pequena). Também não houve diferença significativa de mortalidade entre os grupos. Após 5 anos de seguimento, os autores concluem que a estratégia de tratamento com sirolimo sem INCs é factível e possui benefícios de preservar a função renal, mas pode levar à maior incidência de rejeição celular e é pouco tolerada, 53% já a tinham descontinuado no 6º. mês e 13% no 1º. ano, sugerindo que o início mais tardio no 6º. mês ou mais pode ser melhor tolerado.



### c) Estudos Clínicos Randomizados com Everolimo

O estudo clínico randomizado de Eisen<sup>22</sup> 2003 foi o primeiro que mostrou redução significativa de vasculopatia coronária mediante visão intraluminal com ultrassom intravascular, USIV, após 12 meses de uso de everolimo 1,5mg (N=209) ou 3mg (N=211) combinados com doses reduzidas de ciclosporina e dose-padrão de azatioprina *versus* controles (N=214) com dose-padrão de ciclosporina e azatioprina.

A revisão sistemática realizada em 2013 por Zuckermann e colaboradores<sup>23</sup>, sintetizou a literatura publicada com everolimo. Esta incluiu Eisen<sup>22</sup> 2003, o seguimento destes pacientes<sup>24</sup> e os dois outros estudos randomizados e multicêntricos<sup>25,26</sup> com uso de everolimo combinados com doses reduzidas de ciclosporina e dose-padrão de micofenolato de mofetila *versus* controles com dose-padrão de ciclosporina e micofenolato de mofetila, MMF, avaliando eficácia como o índice composto por rejeição aguda associada com comprometimento hemodinâmico, *ISHLT*  $\geq$  grau 3A (2R) provada por biópsia, BPAR, a perda do enxerto / retransplante, morte ou perda de seguimento. Sobre este índice, esta descreve a não inferioridade em eficácia do tratamento com EVR em relação aos controles com tratamento padrão, sem influência da indução.

Entre as potenciais vantagens de utilizar everolimo, Zuckermann enfatizou a prevenção e controle de vasculopatia coronária. Entretanto, só os estudos de Eisen<sup>22,24</sup>, de 2003 com Aza e 2012 com MMF, mediram a evolução da espessura máxima da camada íntima das coronárias com USIV e em ambos estudos relatou-se evolução com aumento médio da vasculopatia coronária significativamente menor no grupo dos pacientes tratados com everolimo *versus* controles. Zuckermann também cita Eisen<sup>22,24</sup> relatando uma taxa significativamente menor de eventos adversos raros<sup>27</sup>, embora reconhecendo que os dados publicados eram parciais.

Entretanto, a prevenção da vasculopatia coronariana não pode ser comprovada no estudo *NOrdic Certican Trial In hEart and lung Transplantation*, NOCTET<sup>28</sup>, citado mas não incluído na revisão por Zuckermann e colaboradores, 2013. NOCTET teve o mesmo desenho, após 12 meses de uso de everolimo 1,5mg ou 3mg (N=94/140) combinados com doses reduzidas de ciclosporina ou tacrolimo e dose-padrão de azatioprina ou micofenolato de mofetila *versus* controles (N=96/142) com dose-padrão de ciclosporina ou tacrolimo e ou micofenolato de mofetila ou azatioprina, embora os níveis-alvo tenham sido atingidos e sustentados e a fração de filtração glomerular tenha aumentado significativamente, não houve diminuição da vasculopatia coronariana. Além disto, a morfologia das placas e mudanças qualitativas foram detalhadas em um sub-estudo<sup>29</sup> do estudo NOCTET por histologia virtual



(reconstrução computadorizada 3D: mapa das imagens por radiofrequência ao retirar o USIV, *pullback*, ≈87-97% de acurácia). No sub-estudo, Arora e colegas documentaram a evolução das imagens de 30 pacientes do grupo EVR e 48 controles 5,4±4,1 anos após o transplante. Arora e colegas descrevem observação de alta prevalência de vasculopatia coronária desde o início, índice médio de placas de 27,0±10,6% na linha de base. Apesar dos níveis estáveis de EVR (3– 8 ng/mL) e dose média de 1,1±0,6 mg/dia no 12º. mês, de que atingiu-se média de 54% menor dose de ciclosporina ou 58% menor dose de tacrolimo (*versus*, respectivamente, só 22% e 16% de redução de ciclosporina e tacrolimo nos grupos de controle), não houve a diferença esperada e significativa no volume de placas (diferença no índice médio de placas de +1,9±3,8% e +1,6±3,9%, respectivamente *versus* controles, p=0.65). Mais, ainda, nos pacientes sob everolimo houve aumento significativo de calcificação (2,4±4,0 vs. 0,3±3,1% (p=0.02)) e componente necrótico (6,5±8,5 vs. 1,1±8,6% (p=0.01); somando-se calcificado e necrótico: houve aumento médio de 8,8±11,3% *versus* 1,4±11,2% nos controles (p=.02) no ano) comparativamente aos controles; e não houve a diferença esperada e significativa nos volumes de tecido fibroso ou fibroadiposo entre estes grupos. Para dirimir as dúvidas, os autores ainda analisaram os pacientes tratados e controles de acordo com o ano após o transplante. Isto permitiu evidenciar que os componentes das placas ateroscleróticas nos pacientes transplantados há menos que 05 anos, *versus* os transplantados há mais que 5,1 anos, que evoluíram com piora significativa se continuaram a ser tratados com everolimo no período de manutenção (ver cópia da Figura 4. do trabalho de Arora e colegas, 2012).

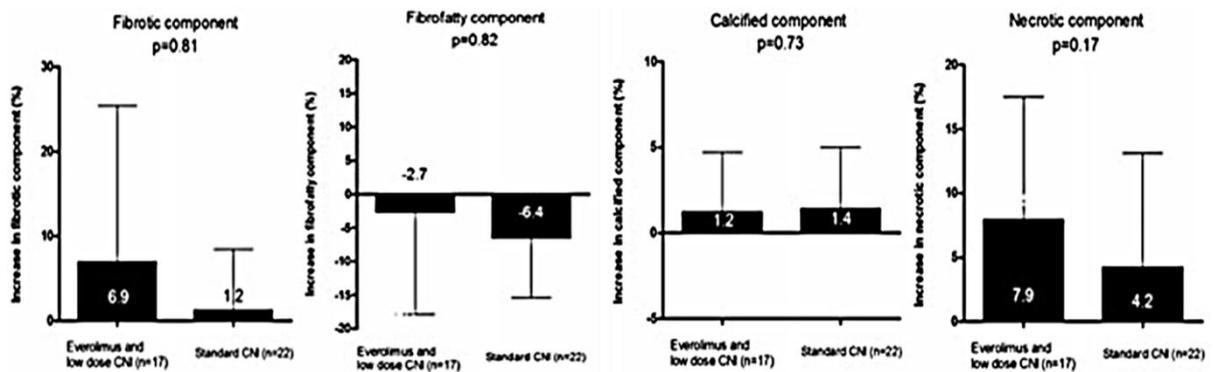
Arora e colegas, 2012, concluem que isto comprovou que o processo de vasculopatia coronária não é linear, é dinâmico, e a prevalência de componentes necróticos e de calcificação aumentam com o tempo após o transplante. A similar concomitante evolução dos marcadores séricos de inflamação expressos nas células endoteliais, Fator de von Willebrand<sup>30,31</sup> e Molécula de Adesão Celular aos Vasos (MACV ou VCAM = *vascular cell adhesion molecule*, que indica recrutamento de células T<sup>32,33</sup>) apontam que o everolimo pode ativar as células endoteliais e potencializar esta reação<sup>34,35</sup>. Isto poderia contra-indicar o everolimo no período de manutenção.

Outras potenciais vantagens de utilizar everolimo segundo Zuckermann<sup>23</sup> incluem a diminuição da taxa de infecções por citomegalovírus (CMV) e preservação da função renal. Segundo Zuckermann<sup>23</sup> as infecções por CMV são reconhecidas causas de aumento do risco de rejeição e de outras infecções, aceleração da vasculopatia coronariana e aumento da mortalidade. Embora os estudos revisados, de fato, mostraram taxas significativamente



menores de infecções por CMV mediante o uso de everolimo, este fato não pode ser atribuído apenas à redução da ciclosporina ou tacrolimus. O estudo randomizado de Zuckermann<sup>25</sup> em 2011 não observou diferença da taxa de infecções por CMV. Há evidência de que a classe *mTOR* influencie a replicação de CMV em fases tardias do ciclo viral<sup>36</sup> e que tenham efeito de estímulo imunomodulador positivo na função de indução da memória de infecção pelas células CD8+ e T- diferenciadas<sup>37,38</sup>.

#### A. Componentes das placas ateroscleróticas nos pacientes transplantados há menos que 05 anos



#### B. Componentes das placas ateroscleróticas nos pacientes transplantados há mais que 05 anos

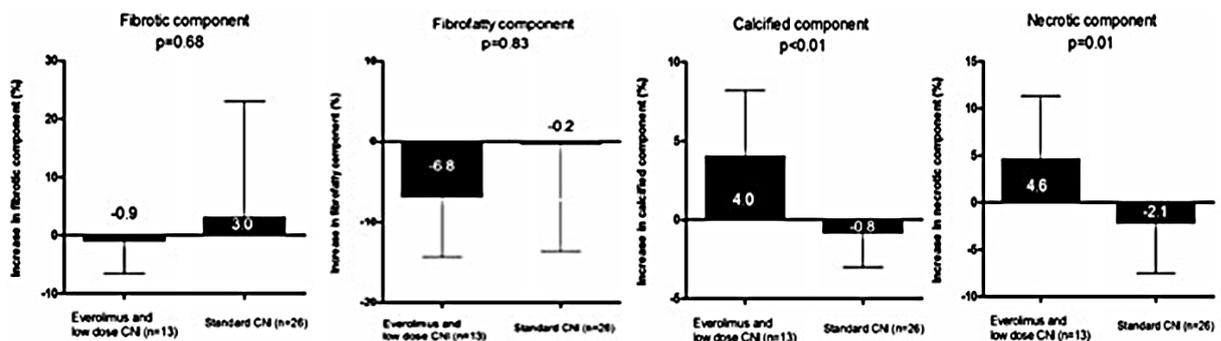


Figura 4. Fonte: do trabalho de Arora e colegas, 2012

De acordo com esta literatura, ainda não há evidência conclusiva de que o everolimo tenha efeito de preservação da função renal em pacientes que não possuam disfunção renal. Dois estudos randomizados<sup>39,40</sup> em transplantados com função renal comprometida (fração de filtração glomerular entre 20-29 mL/min em 1,73m<sup>2</sup> sem proteinúria) indicaram melhoria mediante o uso de everolimo na fase de manutenção antes do 4º. ano após o transplante. Entretanto, no estudo na fase inicial, de Eisen<sup>22</sup> em 2003, observou-se o risco de potencialização do efeito nefrotóxico da ciclosporina pelo everolimo, resultando em função



renal inferior no grupo dos pacientes tratados em comparação com os controles com Azatioprina. Ainda em estudo na fase inicial, por Zuckermann<sup>25</sup> em 2011 não houve benefício, possivelmente por adesão insuficiente; a análise posterior apenas dos pacientes que completaram com níveis-alvo de ciclosporina até o 6º. mês, mostrou níveis séricos de creatinina significativamente menores (5,5 µmol/L *versus* 31,4 µmol/L (p=0,047)). Zuckermann analisa que o estudo de Eisen<sup>24</sup> utilizou os mesmos níveis de ciclosporina nos grupos tratados e controles até o fim do 1º. mês, bem como no estudo de Lehmkuhl<sup>26</sup> os pacientes randomizados para serem tratados com everolimo+dose reduzida de ciclosporina apresentavam pior função renal que os controles com MMF+dose integral de ciclosporina desde a linha de base.

Há 03 estudos em curso, EVERHEART<sup>41</sup>, MANDELA (NCT00862979) e SCHEDULE (NCT01266148) em adultos. O EVERHEART está estudando efeitos e segurança da introdução mais tardia de *mTOR* *versus* introdução com baixas doses. Os dois últimos estão testando o plano de retirar o inibidor de calcineurina na 7ª. semana, independentemente do comprometimento da função renal.

Não há estudos randomizados com crianças usando *mTOR*s.

Além disto, segundo Zuckermann<sup>23</sup>, há clara contra-indicação do uso de EVR em pacientes com dislipidemias não controláveis mediante uso de estatinas.

#### **d) Mortalidade nos estudos randomizados com os inibidores *mTOR***

De acordo com os 06 e 05 estudos randomizados selecionados, respectivamente, utilizando sirolimo ou everolimo, foi possível analisar para o sirolimo: 07 séries de 12 meses, 02 séries de 18 meses, 03 séries de 24 meses e 03 séries de 60 meses; bem como para o everolimo: 02 séries de 06 meses de seguimento, 11 séries de 12 meses e 02 de 24 meses. Nestas, foram observados 148 óbitos entre os 24.474 pacientes-meses sendo tratados com sirolimo ou everolimo bem como 70 óbitos entre os 15.000 pacientes-meses controle com os tratamentos comparadores conforme descritas a seguir.



Séries nos estudos: (Med-Dose-Co-Med Comparador xTempo seguimento-Autor Ano de publicação)	Tratados	Completa am	Descontin uaram	Descontin uaram	Relato Mortalidade	Controles	Completa ram	Descontin uaram	Descontin uaram	Relato Mortalidade	Mortalidade ITT_Taxa sem ajuste	ITT_Diferença Taxas Mortal.
	N	N	N	%	N	N	N	N	%	N	%	%
Sir2mg/d+TACx60 meses-Kaczmarek 2013	29	12	17	59%	2						6,9%	-7,8%
Sir2mg/d+MMF1000mgØICNs&+ATGx60 meses-Kaczmarek 2013	15	6	9	60%	2						13,3%	-1,4%
TAC+MMF1000mgx60 meses-Kaczmarek 2013						34	22	12	35%	5	14,7%	
N.º pacientes-meses observados=	528					408						
SirØICNs&+MMF ≤1500mg/d x12meses-Zuckermann 2012	57	33	24	42%	2						3,5%	3,5%
MMF≤1080 mg/d&prednison≥2,5mg/diax12meses-Zuckermann 2012						59	9	50	85%	0	0,0%	
N.º pacientes-meses observados=	1.026					1.062						
Sir2mg/d+MMF&ØICNsx18meses-Groetzner 2009	30				0						0,0%	-3,0%
%CsAOu½Tac->40%+MMF x18meses-Groetzner 2009						33	33	0		1	3,0%	
N.º pacientes-meses observados=	540					594						
Sir2mg/d+TACx12meses-Kobashigawa 2006	113	65	48	42%	10						8,8%	-1,2%
TAC+MMF x12meses-Kobashigawa 2006	113	89	24	21%	5						4,4%	-5,6%
CsA+MMF x12meses-Kobashigawa 2006						117	83	34	29%	12	10,0%	
N.º pacientes-meses observados=	2.712					1.404						
Sir3 mg+CsAx24meses-Keogh 2004	34	19	15	44%	5						14,7%	5,4%
Sir5 mg+CsAx24meses-Keogh 2004	57	39	18	32%	8						14,0%	4,7%
CsA +Aza1a2,5 mg/kgx24meses-Keogh 2004						43	26	17	40%	4	9,3%	
N.º pacientes-meses observados=	2.184					1.032						
Rapamycin2mg/d+ICNs+MMFouAzax12meses-Mancini 2003	22	17	5	23%	1						4,5%	-12,1%
ICNs+MMF ou Azax12meses-Mancini 2003						24	20	4	17%	4	16,7%	
N.º TOTAL de pacientes-meses observados=	7.254				35	4.500				26		-0,1%

Séries nos estudos: (Med-Dose-Co-Med Comparador xTempo seguimento-Autor Ano de publicação)	Tratados	Completa am	Descontin uaram	Descontin uaram	Relato Mortalidade	Controles	Completa ram	Descontin uaram	Descontin uaram	Relato Mortalidade	Mortalidade ITT_Taxa sem ajuste	ITT_Diferença Taxas Mortal.
	N	N	N	%	N	N	N	N	%	N	%	%
Ever-1,5mg->40%CsAx12m-Eisen 2013	282	194	88	31%	22						7,8%	3,0%
Ever-3mg*->40%x12m-Eisen 2013	168	86	82	49%	16						9,5%	4,7%
MMF-100%CsA-3gx12m-Eisen 2013						271	206	65	24%	13	4,8%	
Ever-1,5mg->40%CsAx12a24m-Eisen 2013	194	172	22	11%	8						4,1%	0,7%
Ever-3mg*->40%x12a24m-Eisen 2013	86	72	14	16%	9						10,5%	7,1%
MMF-100%CsA-3gx12a24m-Eisen 2013						206	171	35	17%	7	3,4%	
N.º pacientes-meses observados=	8.760					5.724						
Ever-1,5mg&-20%CsAx06m-Zuckermann 2011	99	93	6	6%	6						6,1%	3,1%
Ever-1,5mg&-100%CsAx06m-Zuckermann 2011						100	90	10	10%	3	3,0%	
N.º pacientes-meses observados=	1.188					1.200						
Ever-1,5mg&->30%CsAx12m-Lehmkuhl 2009	92	81	11	12%	6						6,5%	3,0%
MMF-100%CsA-3gx12m-Lehmkuhl 2009						84	74	10	12%	3	3,6%	
N.º pacientes-meses observados=	1.104					1.008						
Ever-1,5mg->40%CsAx12m-Eisen 2003	209	147	62	30%	19						9,1%	0,7%
Ever-3mg*->40%x12m-Eisen 2003	211	127	84	40%	24						11,4%	3,0%
Aza-100%CsA-3gx12m-Eisen 2003						214	153	61	29%	18	8,4%	
N.º pacientes-meses observados=	5.040					2.568						
Ever-1,5 mg->30%CsAOuTac->50% MMF x12m-Gullestad 2010	94	75	19	20%	3						3,2%	3,2%
Aza-100%CsA-3gx12m-Gullestad 2010						96	90	6	6%	0	0,0%	
N.º TOTAL de pacientes-meses observados=	17.220				113	10.500				44		0,2%

Legenda: m: meses de seguimento; Sir: sirolimo; Ever: Everolimo; Rap: Rapamicina; MMF: micofenolato de mofetila; Tac: Tacrolimo; Csa: Ciclosporina

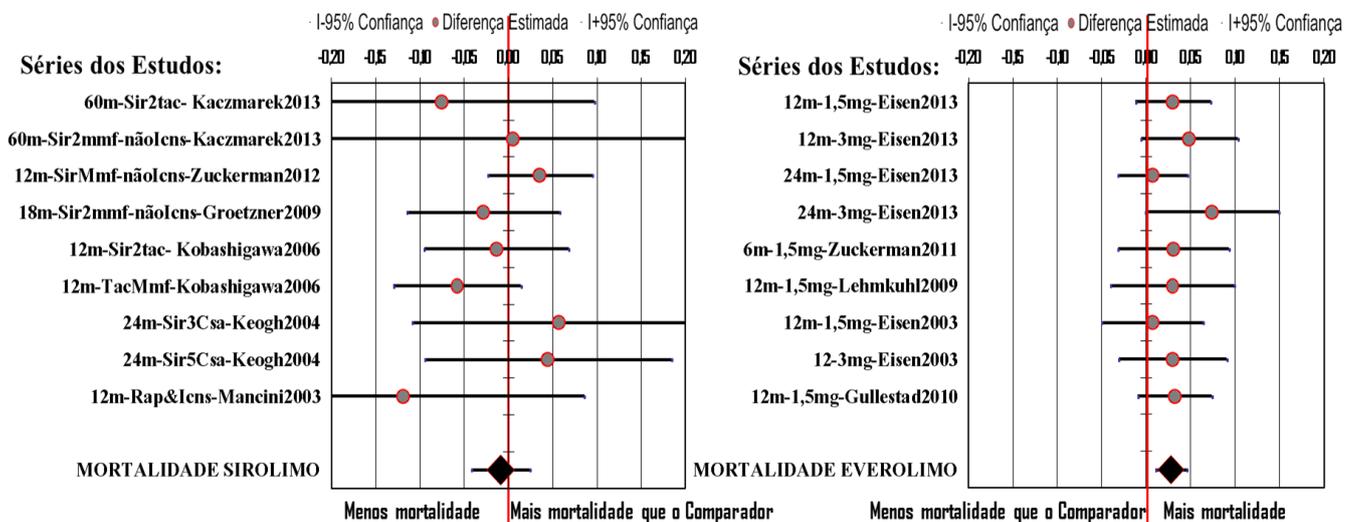
Os testes não demonstraram haver heterogeneidade significativa entre as várias séries dos estudos descritos acima por *setting*, dose, co-medicação ou período.



*mTOR*s Resultados dos testes de homogeneidade:

- 
- Sirolimo: ✓ Chi-square =1.5077, d.f.=2, p=0.4705 para as 03 séries que não usaram ICNs dos estudos de Kaczmarek 2013, Zuckerman 2012 e Groetzner 2009;  
✓ Chi-square =0.45256, d.f.=1, p=0.5011 para as 02 séries que usaram Tacrolimo concomitante;  
✓ Chi-square =2.1068, d.f =2, p=0.3487 para as 03 séries que usaram Ciclosporina concomitante;  
e;  
✓ Total Chi-square =7.1046, d.f.=8, p=0.5254 para as 09 séries.
- 
- Everolimo: ✓ Chi-square = 0.46803, d.f.=2, p=0.7913 para as 03 séries usando a dose 1,5mg nos estudos de Zuckerman 2011 e Eisen 2003 e 2013;  
✓ Chi-square=1.0688, d.f.=3, p= 0.7846 para as 04 séries dos estudos de Eisen 2003 e 2013;  
✓ Total nas 08 séries em recém-transplantados, “novos”, Chi-square=3.6473, d.f.=7, p=0.7243, sem o estudo de manutenção de Gullestad 2010.
- 

Na síntese metanalítica (Figura 5.) se pode observar que os intervalos com 95% de confiança das diferenças de mortalidade estimadas entre os pacientes tratados *versus* os comparadores são sobrepostos à zero diferença nos estudos randomizados, portanto, não houve influência significativa dos inibidores *mTOR*s sobre a mortalidade nestes estudos. A diferença de maior mortalidade *pooled* entre os estudos com everolimo em pacientes recém transplantados coincide com a estimativa do estudo de manutenção de Gullestad, que randomizou apenas pacientes com deterioração da função renal (FFG  $\geq 20$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> e  $< 90$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).



Legenda: m: meses de seguimento; Sir: sirolimo; Ever: Everolimo; Rap: Rapamicina; MMF: micofenolato de mofetila; Tac: Tacrolimo; Csa: Ciclosporina

**Figura 5. Gráfico de floresta: Compara números de óbitos observados nos estudos com *mTOR*s versus comparadores micofenolato de mofetila, tacrolimo e ciclosporina**



## e) Rejeição com os inibidores *mTOR*

Nestas mesmas séries descritas acima, foram observados 391 eventos ocorridos de rejeição comprovadas em Biópsias, RPB, entre os 24.450 pacientes-meses sendo tratados com sirolimo ou everolimo bem como 366 eventos de rejeição entre os 15.000 pacientes-meses controle com os tratamentos comparadores conforme descritas a seguir.

Séries nos estudos: (Med-Dose-Co-Med Comparador xTempo Seguimento-Autor Ano de Publicação)	Tratados N	Completaram N	Descontinuaram N	RPBx %	RPB N	Controles N	Completaram N	Descontinuaram N	RPBx %	RPB N	RBP %	Taxas RPBx %	
Sir2mg/d+TACx60 meses-Kaczmarek 2013	29	12	17	15%	4						14,8%	-2,8%	
Sir2mg/d+MMF1000mg&ATGx60 meses-Kaczmarek 2013	15	6	9	27%	4						26,7%	9,1%	
TAC+MMF1000mgx60 meses-Kaczmarek 2013						34	22	12	18%	6	17,6%		
	44					34							
Sir2mg/d+MMF≤1500mg/d x12meses-Zuckermann 2012	57	33	24	26%	15						26,3%	22,9%	
ICNs+MMF≤1080 mg/d&prednison≥2,5mg/dia x12meses-Zuckermann 2012						59	9	50	3%	2	3,4%		
	57					59							
Sir2mg/d+MMF&ICNsx18meses-Groetzner 2009	30			7%	2						6,7%	-5,5%	
½CsAOu¼Tac->40%+MMF18meses-Groetzner 2009						33	33	0	12%	4	12,1%		
	30					33							
Sir2mg/d+TACx12meses-Kobashigawa 2006	111	63	48	25%	28						25,2%	-8,1%	
TAC+MMF12meses-Kobashigawa 2006	113	89	24	23%	26						23,4%	-9,9%	
CsA+MMF12meses-Kobashigawa 2006						117	83	34	33%	39	33,3%		
	224					117							
Sir3 mg+CsAx24meses-Keogh 2004	34	19	15	32%	11						32,4%	-24,4%	
Sir5 mg+CsAx24meses-Keogh 2004	57	39	18	33%	19						32,8%	-24,0%	
CsA +Aza1a2,5 mg/kgx24meses-Keogh 2004						43	26	17	57%	24	56,8%		
	91					43							
Rapamycin2mg/d+ICNs+MMFouAzax12meses-Mancini 2003	22	17	5	18%	4						18,2%	5,7%	
ICNs+MMF ou Azax12meses-Mancini 2003						24	20	4	13%	3	12,5%		
	22					24							
No. total de pacientes-anos:	847				113	547,5				No. total de eventos:	78	14,3%	-0,9%

Séries nos estudos: (Med-Dose-Co-Med Comparador xTempo Seguimento-Autor Ano de Publicação)	Tratados N	Completaram N	Descontinuaram N	RPBx %	RPB N	Controles N	Completaram N	Descontinuaram N	RPBx %	RPB N	RBP %	Taxas RPBx %	ITT_Diferença
													Taxas RPBx %
Ever-1,5mg->40%CsAx12m-Eisen 2013	282	194	88	22%	63						22,3%	-2,4%	
Ever-3mg*->40%x12m-Eisen 2013	168	86	82								0,0%	-24,7%	
MMF-100%CsA-3gx12m-Eisen 2013						271	206	65	25%	67	24,7%		
Ever-1,5mg->40%CsAx12a24m-Eisen 2013	194	172	22	24%	47						24,1%	-3,2%	
Ever-3mg*->40%x12a24m-Eisen 2013	86	72	14								0,0%	-27,3%	
MMF-100%CsA-3gx12a24m-Eisen 2013						206	171	35	27%	56	27,3%		
	730					477							
Ever-1,5mg&-20%CsAx06m-Zuckermann 2011	99	93	6	17%	16						16,6%	-4,4%	
Ever-1,5mg&-100%CsAx06m-Zuckermann 2011						100	90	10	21%	21	21,0%		
	99					100							
Ever-1,5mg->30%CsAx12m-Lehmkuhl 2009	92	81	11	23%	21						22,8%	-7,0%	
MMF-100%CsA-3gx12m-Lehmkuhl 2009						84	74	10	30%	25	29,8%		
	92					84							
Ever-1,5mg->40%CsAx12m-Eisen 2003	209	147	62	31%	64						30,6%	-15,2%	
Ever-3mg*->40%x12m-Eisen 2003	211	127	84	21%	45						21,3%	-24,5%	
Aza-100%CsA-3gx12m-Eisen 2003						214	153	61	46%	98	45,8%		
	420					214							
Ever-1,5 mg->30%CsAOuTac->50% MMF12m-Gullestad 2010	94	75	19	23%	22		96	90	6	21%	20	20,8%	2,6%
Aza-100%CsA-3gx12m-Gullestad 2010													
	94					96							
No. total de pacientes-anos:	1389				278	921				287	31,2%	-11,2%	

Legenda: m: meses de seguimento; Sir: sirolimo; Ever: Everolimo; Rap: Rapamicina; MMF: micofenolato de mofetila; Tac: Tacrolimo; Csa: Ciclosporina



Os testes não demonstraram haver heterogeneidade significativa entre as várias séries dos estudos descritos acima por *setting*, dose ou período, exceto nas 03 séries onde não foi utilizada a co-medicação com inibidores de calcineurina, Icns.

*mTORs* Resultados dos testes de homogeneidade:

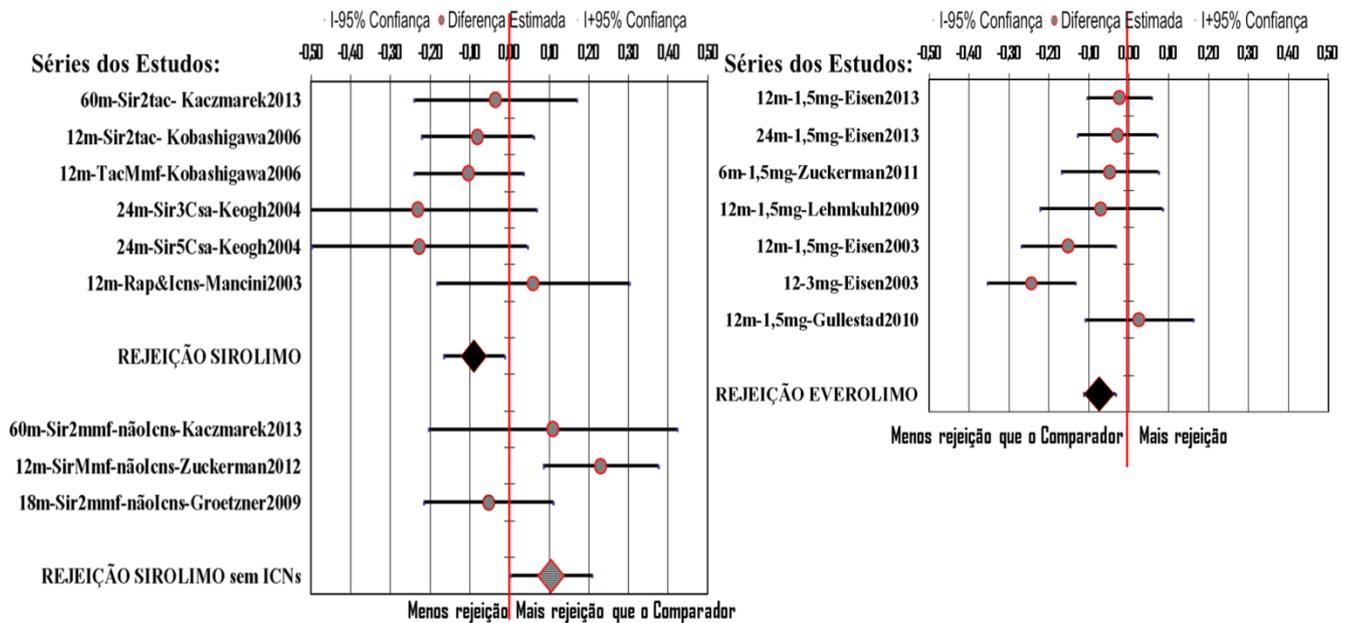
---

Sirolimo:	✓ Chi-square =6.4548, d.f.=2, p=0.03966 para as 03 séries que não usaram ICNs dos estudos de Kaczmarek 2013, Zuckerman 2012 e Groetzner 2009; ✓ Chi-square =0.12860, d.f.=1, p=0.7199 para as 02 séries que usaram Tacrolimo concomitante; ✓ Chi-square =0.00035357, d.f.=1, p=0.9850 para as 02 séries que usaram Ciclosporina concomitante; ✓ Chi-square =2.1254, d.f.=3, p=0.5468 para as 04 séries que usaram Ciclosporina ou Tacrolimo concomitante; ✓ Chi-square =2.1105, d.f.=4, p=0.7154 incluindo as 04 séries com Icns e a série Tacrolimo-MMF do estudo de Kobashi 2006 e; ✓ Total Chi-square com Icns=3.6197, d.f.=5, p=0.6054 para as 06 séries incluso com Rapamicina.
Everolimo:	✓ Chi-square=4.6803, d.f.=3, p=0.5913 para as 04 séries dos estudos de Eisen 2003 e 2013; ✓ Chi-square=4.6531, d.f.=5, p=0.4597 para as 06 séries em recém-transplantados, “novos”, usando a dose 1,5mg ou 3 mg nos 04 dos estudos de Eisen 2003 e 2013, Zuckernman 2011 e Lehmkuhl 2009; ✓ Total nas 07 séries Chi-square=4.7467, d.f.=6, p=0.5767, com o estudo de manutenção de Gullestad 2010.

---

As diferenças de ocorrência de rejeição estimadas entre os pacientes tratados com o sirolimo mostram a tendência consistente de menos eventos, exceto nas 03 séries onde não foi utilizada a co-medicação com inibidores de calcineurina, ICNs. Nestas 03 séries, representadas na parte inferior da Figura 6., se pode observar que os intervalos com 95% de confiança das diferenças de ocorrência de rejeição estão sobrepostos à zero diferença indicando, portanto, que não houve diferenças significativas de ocorrência de rejeição entre os pacientes tratados *versus* os comparadores randomizados para receber ICNs.

Entre os pacientes recém-transplantados, “novos”, randomizados para tratamento com o everolimo houve a tendência consistente de menos eventos de ocorrência de rejeição *versus* os randomizados para os respectivos comparadores dos estudos, exceto no estudo de manutenção de Gullestad, que randomizou apenas pacientes com deterioração da função renal (FFG  $\geq 20$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> e  $< 90$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).



Legenda: m: meses de seguimento; Sir: sirolimo; Ever: Everolimo; Rap: Rapamicina; MMF: micofenolato de mofetila; Tac: Tacrolimo; Csa: Ciclosporina

**Figura 6. Gráfico de floresta: Compara números de eventos de rejeição observados nos estudos com mTORs versus comparadores micofenolato de mofetila, tacrolimo e ciclosporina**

O *pool* das diferenças estimadas em ambos os conjuntos de séries de estudos com mTORs apresentou significativa redução de -8,93% e -7,39% de ocorrência de rejeição com o sirolimo e o everolimo (I95%C: de -16,64% a -12,12% e de -11,43% a -3,35%,  $\sigma^2=0,001550012$  e  $\sigma^2=0,000424793$ , respectivamente, ver losango preto sólido na parte inferior da Figura 6., ambos denotando distribuição normal).

## 6. EM RESUMO

- existem fortes evidências, observadas em manutenção de até 10 anos, que o tacrolimo não difere significativamente da ciclosporina em termos de densidade de incidência de mortalidade ou diferença média ponderada de ocorrência de rejeição após resgate de episódios que levaram ao *switch* para esta alternativa.
- existem fortes evidências que as alternativas terapêuticas da classe mTOR associadas com doses reduzidas dos ICNs apresentam benefício de redução de cerca de 10% de ocorrência de rejeição durante o período estudado.



- existem fortes evidências que as alternativas terapêuticas da classe *mTOR* não trouxeram redução da mortalidade.
- ainda não há evidência conclusiva de que a classe *mTOR* tenha efeito de preservação da função renal em pacientes que não apresentem disfunção renal.

Ao lado desta literatura, apresenta-se a seguir a observação do efeito e uso de recursos para os pacientes com coração transplantados, na nossa realidade.

## 7. RESULTADOS DA EXPERIÊNCIA DE USO DE ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS NO INCOR-HC/FMUSP

### a) Efeito

Dentre os últimos 393 transplantes de coração em adultos e crianças *InCor-HC/FMUSP*, 348 pacientes consecutivos foram observados em visitas ou hospitalizações entre 2010 e 2014.

Entre estes 348, incluem-se 74 adultos e 105 crianças transplantados que apresentaram rejeição refratária na vigência de tratamento com ciclosporina, os quais obtiveram controle mediante o uso do *tacrolimo*. Durante recidiva de fenômeno de rejeição 13 adultos e 19 crianças sob imunossupressão com *tacrolimo* foram *re-switched* para outra alternativa terapêutica: o sirolimo em 10 adultos e 19 crianças, e o everolimo nos 03 adultos restantes. Devido a episódios de insuficiência renal, 17 outros adultos imunossuprimidos com ciclosporina foram *switched* para o sirolimo. Após re-recidiva de rejeição refratária, 03 destes adultos com sirolimo foram *re-re-switched* para o everolimo, bem como 03 outros que apresentaram rejeição refratária na vigência de tratamento com ciclosporina, totalizando 25 e 10 experiências finais observadas de uso de sirolimo e everolimo, respectivamente.

### Transplantes Cardíacos no InCor-HCFMUSP: Número de pacientes observados no período 2010-2014 atribuídos por tipo de Imunossupressor Final

<b>Adultos N=</b>	220, 67% homens, 37% mulheres, Idade média: 46,6±10,9 anos e 43,5±11,7 anos, respectivamente		
	<u>Sobreviventes</u>	<u>óbitos</u>	
Ciclosporina, c	83	28	
Tacrolimo, t	57	11	
Sirolimo, s	21	08	
Everolimo, e	09	03	
	170	50	220



**Crianças** N= 128, 49% meninos, 51% meninas  
Idade média: 8,5±5,2 anos e 7,8±4,07 anos,  
respectivamente

	<u>Sobreviventes</u>	<u>óbitos</u>	
Ciclosporina, c	10	06	
Tacrolimo, t	72	17	
Sirolimo, s	17	06	
	99	29	128

O resumo a seguir descreve o itinerário terapêutico na sequência por tipo de imunossupressor que foi utilizado na coorte observada entre 2010 e 2014, objeto da presente análise.

#### Número de pacientes por itinerário terapêutico

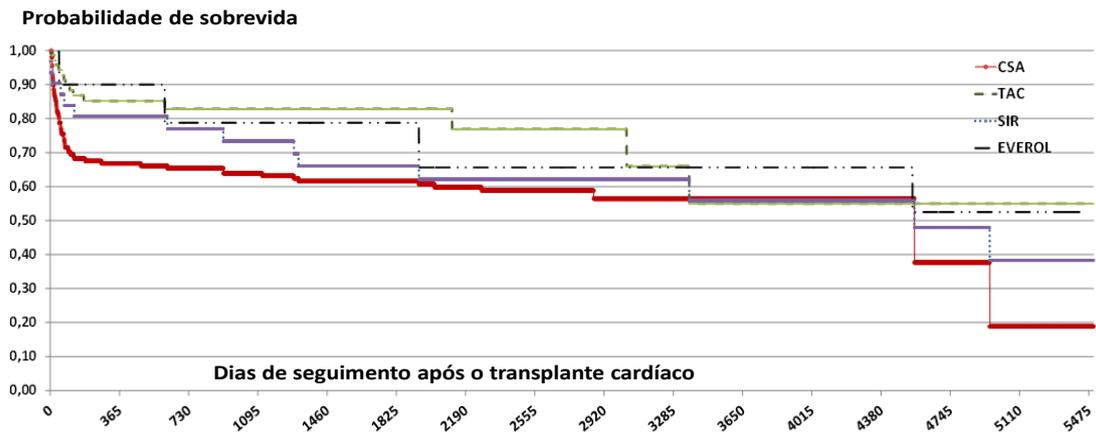
GrIdade	Soma	Idade Média	Idade Desvio	c	ce	cs	cse	ct	cte	cts	ctse
ADULTO	256	45,6	13,1	120	2	15	3	59	2	10	3
INFANTIL	137	8,2	5,3	25				86		19	

Legenda:

c Ciclosporina ; t Tacrolimo; s Sirolimo e e Everolimo

A comparação do efeito do *tacrolimo*, do *sirolimo*, do *everolimo* e da ciclosporina sobre a sobrevida dos adultos e crianças transplantados e observados no *InCor-HC/FMUSP* entre 2010 e 2014 está apresentada na Figura 7. A. e B.

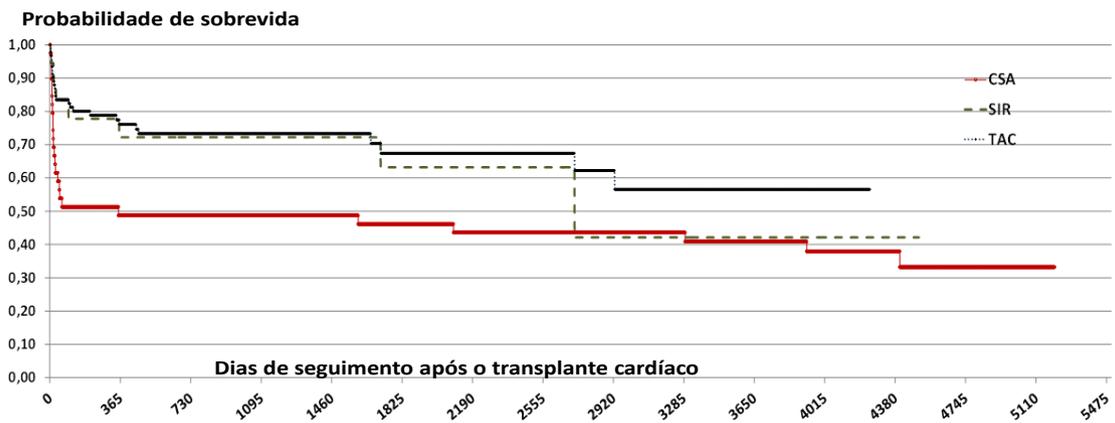
Nos primeiros 05 e 06 anos observa-se diferença significativa na sobrevida nas curvas Kaplan-Meyer do *tacrolimo*, do *sirolimo*, do *everolimo versus* ciclosporina, respectivamente nos adultos e nas crianças. Empiricamente, na experiência observada no *InCor-HC/FMUSP*, ambos grupos obtiveram efeito em sobrevida. O baixo número de pacientes observados com ciclosporina, entretanto, limita a avaliação dos pacientes pediátricos, que deve ser observada com cautela. Os detalhes das causas de conversão da ciclosporina para o tacrolimo em crianças e acompanhamentos destas estão publicados [Castello Branco K et al., 2012], bem como os fatores de risco que impactam na rejeição aguda ou tardia em adultos [Bacal F et al., 2000].



**Figura 7.A. Sobrevivência por período de seguimento no grupo de transplantes em adultos**

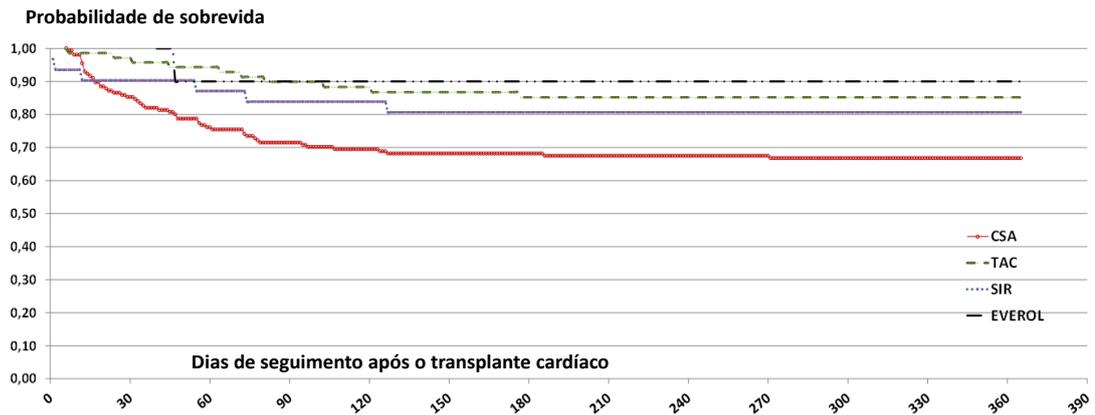
Legenda:

CSA Ciclosporina ; TAC Tacrolimo; SIR Sirolimo e EVEROL Everolimo

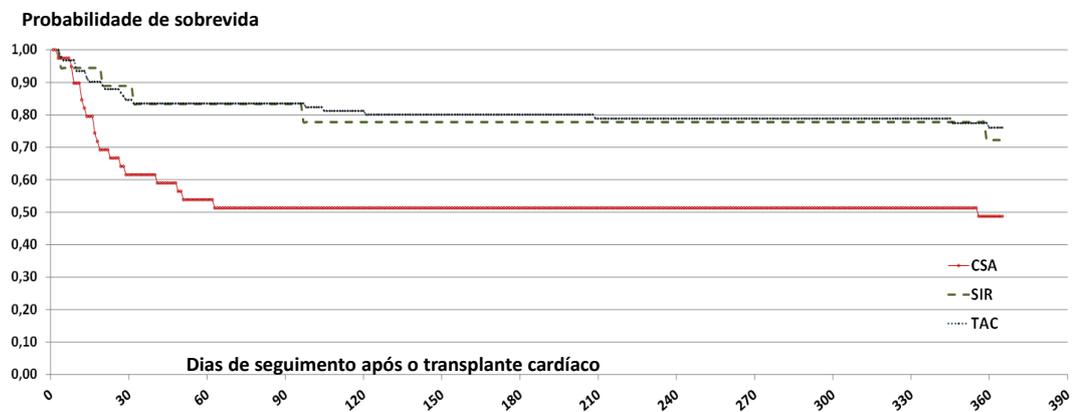


**Figura 7.B. Sobrevivência por período de seguimento no grupo de transplantes infantis**

O detalhamento da curva de sobrevivência por tipo de imunossupressor final durante o primeiro ano após o transplante cardíaco permite de apreciar visualmente as diferenças significativas entre as curvas. Isto está apresentado na Figura 8. A. e B, respectivamente para os adultos e para as crianças.

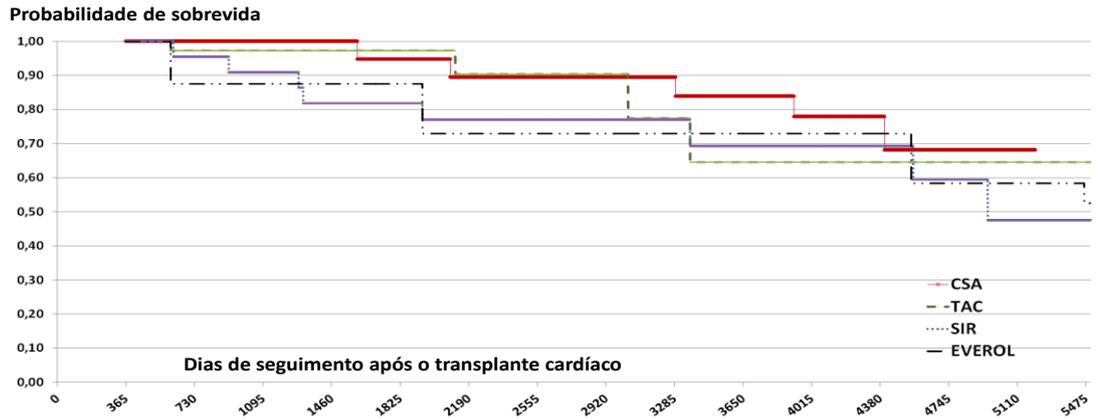


**Figura 8.A. Sobrevida por dias de seguimento no 1º. ano no grupo de transplantes em adultos**



**Figura 8.A. Sobrevida por dias de seguimento no 1º. ano no grupo de transplantes em crianças**

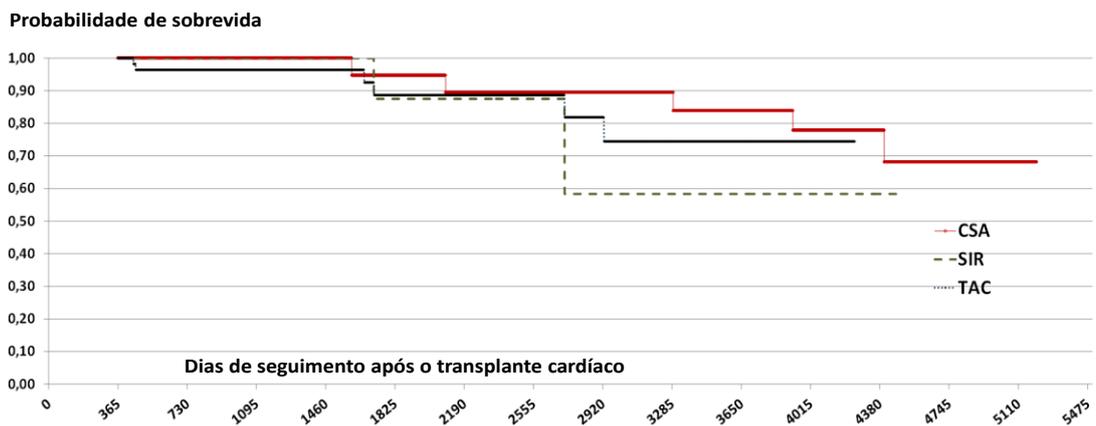
Conforme preconizado pela *International Society of Heart and Lung Transplantation, ISHLT*, recalculou-se a curva K-M de sobrevida para a coorte de transplantados que sobreviveram ao primeiro ano, como apresentada na Figura 9. A. e B. Nestas, observa-se a perda das diferenças de efeito e menor mortalidade na curva da ciclosporina. Isto reflete as graves condições de deterioro clínico e complicações que levaram ao *switch* destes pacientes para estas alternativas terapêuticas.



**Figura 5.A. Curvas K-M recalculadas para os sobreviventes após o 1º. ano por dias de seguimento no grupo de transplantes em adultos**

Legenda:

CSA Ciclosporina ; TAC Tacrolimo; SIR Sirolimo e EVEROL Everolimo



**Figura 9.B. Curvas K-M recalculadas para os sobreviventes após o 1º. ano por dias de seguimento no grupo de transplantes em crianças**

## 8. EFEITO DO USO DE mTORs NO INCOR-HC/FMUSP > 30 DIAS APÓS TRANSPLANTE

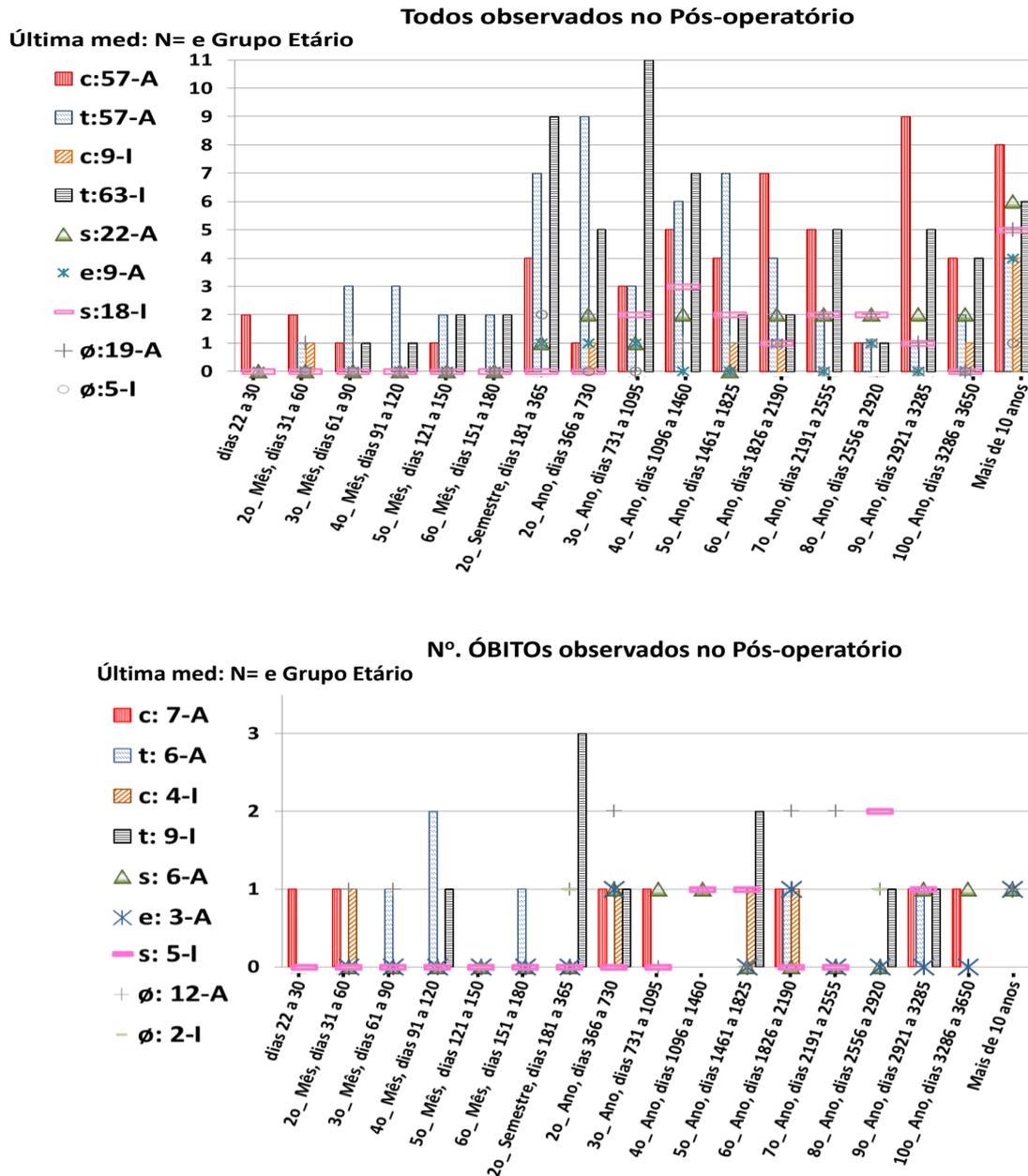
O primeiro dos imunossuppressores da classe *mTOR* foi o sirolimo. Este foi utilizado, ao menos em um dos períodos de seguimento, por 31 adultos e 19 crianças. A conversão ao tratamento com o sirolimo inclui a estratégia de redução da dose dos inibidores da calcineurina, INCs. Entre estes pacientes, apenas 06 adultos e 02 crianças com disfunção renal grave e rejeição o usaram desde o primeiro mês após o transplante. Em nenhum dos casos destes últimos, ou do conjunto dos pacientes que foram tratados com o sirolimo e redução da



dose dos INCs, este tratamento durou mais que 24 meses de maneira contínua. Ou seja, 31 adultos foram tratados por 46 períodos anuais e 19 crianças utilizaram 33 tratamentos anuais eventuais com o sirolimo. Entre estes houve, respectivamente, a taxa não ajustada de 45%(14/31) e 42%(8/19) de mortalidade. Seis adultos e seis crianças foram a óbito no primeiro ano. Os outros 8 adultos morreram no 2º. ano (n=2), 3º. (n=2), 5º., 9º. 12º. e 13º. ano (n=1 em cada ano). Entre as crianças os dois restantes óbitos ocorreram no 5º. e 7º. ano após o transplante. Houve, portanto, a densidade de incidência de 7,8% de mortalidade estimada durante a soma dos 179 anos de observação após o transplante entre os adultos e 10,9% durante a soma dos 82 anos onde estas crianças neste grupo foram observadas. Durante este período, foram observados 4.402 dias onde eles estiveram no hospital em visitas ou admissões por eventos.

O segundo dos imunossuppressores da classe *mTOR*, o everolimo, foi adotado no contexto do estudo clínico da Novartis (B253, Eisen et al., 2003 e 2006), onde 10 adultos com insuficiência renal prévia foram randomizados para braços do estudo com 1,5 ou 3 mg de everolimo imediatamente o após o transplante. Um destes faleceu no 1º. mês e um segundo no 2º. mês. Mais dois pacientes transplantados deste grupo morreram, um durante o 6º. ano e outro aos 12,5 anos após o transplante. Os 06 restantes continuaram a ser observados entre 06 a 10 ou mais anos após o transplante, não havendo registro de mortalidade hospitalar. Outros 05 pacientes com insuficiência renal prévia foram tratados com o everolimo em períodos variados: 3º. mês, 2º. Semestre, 2º., 5º. e 7º. ano, continuam a usá-lo, ser observados e não há registro de mortalidade no hospital. A experiência destes casos mostra, portanto, a taxa não ajustada de 27% de mortalidade. A densidade de incidência de mortalidade é, assim, estimada a 5,4% na soma dos 75 anos de observação após o transplante, onde em 1.722 dias eles estiveram no hospital em visitas ou admissões por eventos.

A distribuição absoluta e temporal das observações efetuadas no período 2010 a 2014 em estudo, apresentada na Figura 10., mostra que os pacientes sob tratamento com *mTORs* são poucos ou nenhum de acordo com os períodos, sobrepostos às barras representando os INCs que lhe são concomitantes. Além disto, em 19 adultos e 05 crianças transplantados na primeira época, não tivemos sucesso até o presente momento em classificar a última medicação, não foram incluídos na análise de sobrevida nem lhes atribuímos a qualquer grupo (estes foram observados apenas nas visitas ambulatoriais regulares sem registro das medicações no prontuário eletrônico 2010-2014).



**Figura 10. Distribuição absoluta e temporal das observações efetuadas no Período 2010 a 2014**

## 9. CUSTOS

A manutenção da imunossupressão com o uso do tacrolimo eleva os custos anuais do tratamento. O custo dos medicamentos da classe *mTOR* é, em geral, um custo aditivo. Não há pacientes tratados no InCor-HCFMUSP apenas com medicamentos da classe *mTOR*.

O custo médio entre as últimas compras por apresentação dos medicamentos imunossupressores está listado a seguir, bem como as posologias preconizadas.



	Doses	Posologia	Forma Farmacêutica	Preço médio- HC	Preço/ mês	Preço/ primeiro ano	Preço em 2 anos <sup>#</sup>	Diferença com Tacrolimo mono
Ciclosporina	100 mg/die	≈100 mg/die	100 e 50 mg	R\$1,79	R\$717,36	R\$ 8.608,32	R\$ 3.065,52	
Tacrolimo mono	5 a 20 ng/mL	2x 5mg	1 mg	R\$ 2,70	R\$ 810,00	R\$ 9.720,00	<u>R\$ 19.440,00</u>	
Adultos:	0,1 a 0,15 mg/kg/d	2x 5mg	5mg	R\$ 12,99	R\$ 778,14			
	70 kg ~ 10,5 mg/d	1 X 0,5mg	0,5mg	R\$ 12,89	R\$ 386,70	R\$ 13.978,08	R\$ 27.956,16	
Crianças:								
Sirolimo ou Everolimo	6-8 (ou 15*) ng/mL	2x 1 mg	1 mg	R\$ 17,50	R\$ 1.050,00	R\$ 12.600,00	R\$ 39.244,78	R\$ 19.804,78
	1 mg - 3-8 ng/mL	2x 1 mg	1 mg	R\$ 13,02	R\$ 781,20	R\$ 9.374,40	R\$ 33.362,80	R\$ 13.922,80
	ou	2x 2x0,75 mg	0,75 mg	R\$ 15,75	R\$ 1.890,00	R\$ 22.680,00	R\$ 57.625,95	R\$ 38.185,95
	ou	2x 1+0,5 mg	0,5 mg	R\$ 10,39	R\$ 1.404,60	R\$ 16.855,20	R\$ 47.004,26	R\$ 27.564,26
+	ou	2x 0,75 mg+0,5 mg		R\$ 26,14	R\$ 1.568,40	R\$ 18.820,80	R\$ 50.588,59	R\$ 31.148,59
Tacrolimo reduzido	dose reduzida 8-10 ng/mL (-1/4) ~ 2,5 mg	1 X 0,5mg	0,5mg	R\$ 12,89	R\$ 773,40	R\$ 9.280,80	<u>R\$ 16.268,31</u>	

Somam-se a estes custos as dosagens séricas necessárias com os medicamentos: R\$ 63,52 para a dosagem de Ciclosporina, R\$ 61,80 para a dosagem do tacrolimo, R\$ 67,64 do everolimo e R\$ 63,52 do sirolimo.

Entretanto, a dispersão em torno das médias e medianas de custos hospitalares totais durante o período observado não foram significativamente diferentes (os intervalos com 95% de confiança em torno das médias se sobrepõem) entre os grupos mantidos com ciclosporina, tacrolimo, sirolimo ou com everolimo. A parcela dos custos em medicamentos é inferior a 15 % independentemente do imunossupressor de manutenção, ver na Figura 11 e detalhes na Figura 12.

Embora as médias de custos sejam mais elevadas devido às complicações e testes laboratoriais requeridos para usar alternativas terapêuticas, não há diferenças significativas (os intervalos de confiança se superpõem visivelmente), tanto em adultos quanto nos pacientes pediátricos.

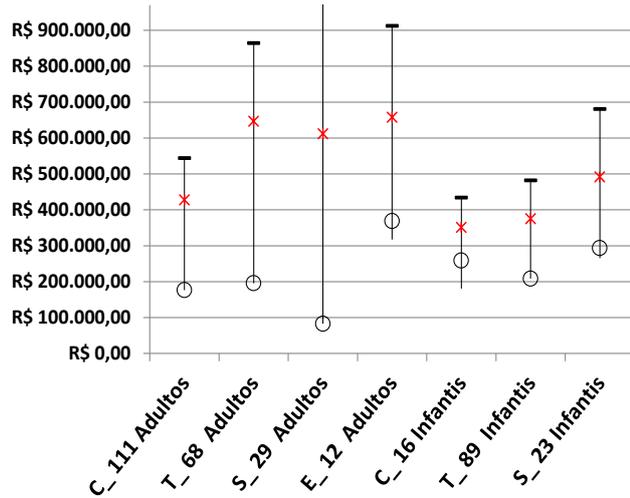
**Figura 11. Transplantes Cardíacos Adultos e Infantis: Distribuição absoluta e variação das**



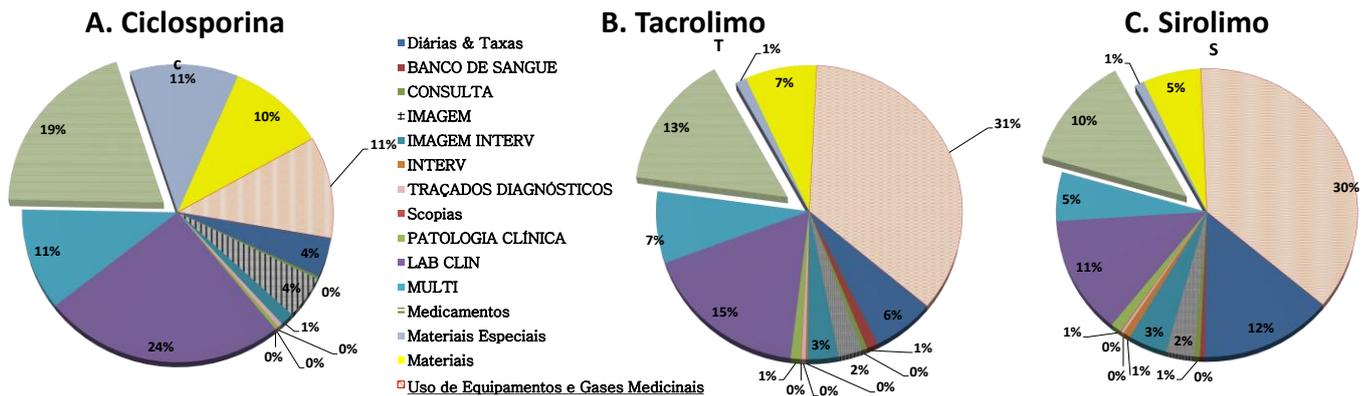
**a) Médias de Custos totais hospitalares por tipo de Imunossupressor final-**

**C: Ciclosporina, T: Tacrolimo, S: Sirolimo ou E: Everolimo**

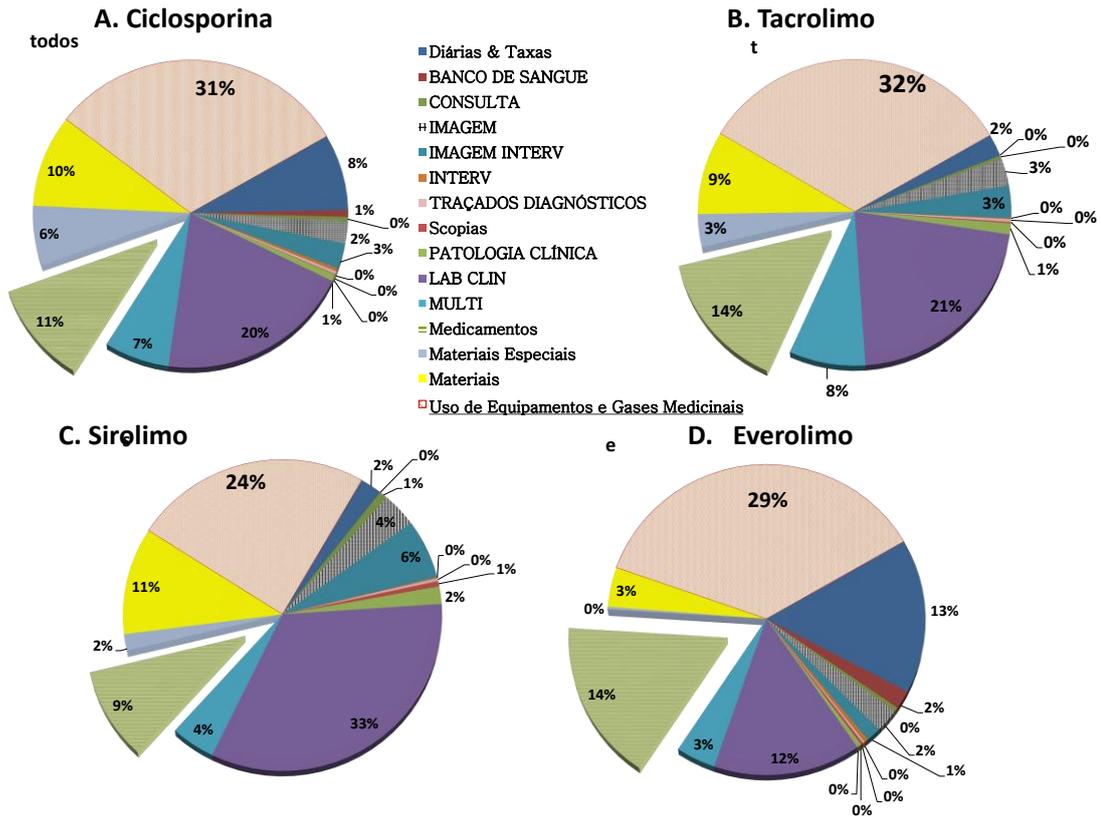
- Mediana de custos[50%pacientes]
- INT+95%CONFIANÇA.NORM
- ✱ MÉDIA DE CUSTOS



A distribuição relativa dos detalhes das categorias de custos nos pacientes adultos e pediátricos estão apresentados na Figura 12. A. e B.

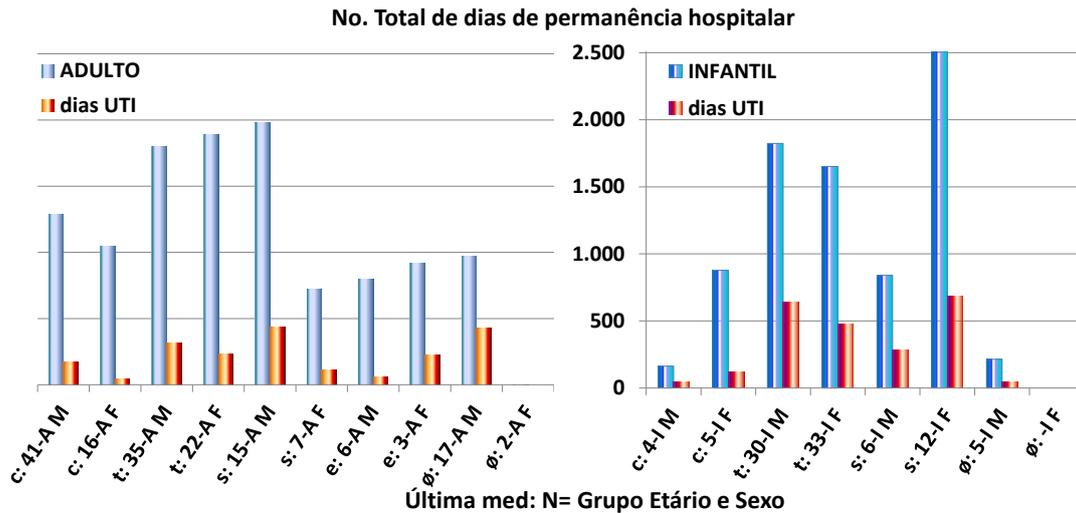


**Figura 12.A. Distribuição relativa das categorias de custos nos pacientes pediátricos**



**Figura 12.B. Distribuição relativa das categorias de custos nos pacientes adultos**

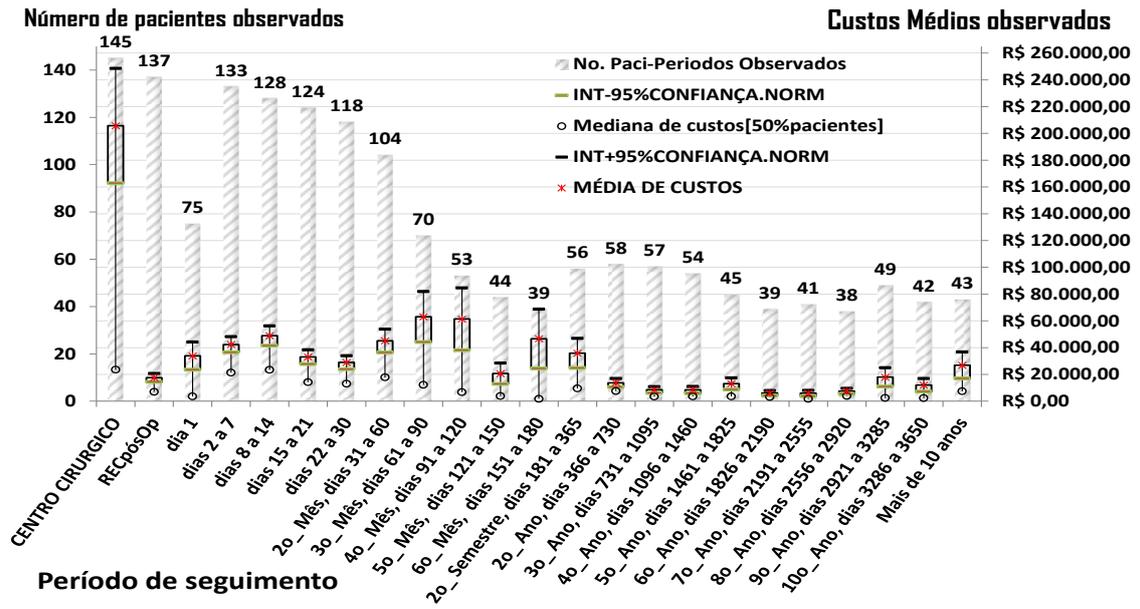
A distribuição absoluta do uso dos recursos em admissões hospitalares por intercorrências de rejeição, eventos adversos ou agravamento de insuficiência renal estão descritos na Figura 13. segundo o último imunossupressor com o número de pacientes, por grupo etário e sexo. Nesta observa-se um requerimento maior de diárias hospitalares regulares e de cuidados intensivos em crianças, entre duas a oito vezes superior, refletindo a gravidade dos eventos adversos ocorridos que motivaram sua conversão aos imunossupressores alternativos.



**Figura 13. Distribuição absoluta das diárias hospitalares regulares e de cuidados intensivos de segundo o último imunossupressor com o número de pacientes, por grupo etário e sexo.**

Os custos sistematizados por período clinicamente significativo de seguimento estão primeiramente apresentados como um todo. A Figura 14. reflete a média de todos os pacientes visando a visualização de um *benchmark* relacional. Após, os custos sistematizados por período de seguimento e por estado vital dos pacientes adultos e dos pacientes pediátricos estão apresentados na Figura 15. A., e B., respectivamente.

A ampla variabilidade visível nos primeiros 06 meses reflete a fase crítica onde há incidência elevada de episódios de rejeição que podem ser fatais. Os episódios de rejeição que se mostraram refratários ou eventos adversos, tais como a incidência de alergia ou intolerância, justificaram o resgate mediante conversão dos casos para o uso de alternativas terapêuticas. Entretanto, em 06 adultos e 07 crianças, os episódios de rejeição tardia foram controlados mediante reconversão de tacrolimo para o uso de ciclosporina. Isto denota a importância de poder contar com disponibilidade de alternativas terapêuticas.



**Figura 14. Custos médios sistematizados de todos os pacientes observados por período de seguimento**







## 10. DESTAQUES DO USO DE TACROLIMO E *mTOR*s NO INCOR-HC/FMUSP

O uso de tacrolimo e alternativas com *mTOR*s em adultos e crianças na experiência do InCor-HC/FMUSP têm proporcionado uma alternativa terapêutica eficiente para o controle de episódios de rejeição que se mostraram refratários ao tratamento convencional ou eventos adversos, tais como a incidência de rejeição, insuficiência renal, alergia ou intolerância.

Os dados empíricos dos 359 pacientes permitiram calcular *input* para modelar subsídios à solicitação de incorporação do tacrolimo e *mTOR*s. Os custos médios do seguimento observado com ciclosporina, quando os pacientes estiveram livre de complicações, foram de R\$ 6.691,27 comparativamente a R\$ 7.101,68 com o tacrolimo, não significativamente diferentes. Os custos médios dos eventos de rejeição foram de R\$ 23.051,48 entre os pacientes sob imunossupressão com ciclosporina *versus* R\$ 21.368,01 quando imunossuprimidos com tacrolimo, igualmente não são significativamente diferentes. As internações hospitalares por outras complicações custaram R\$ 89.601,55 e R\$ 93.752,04, bem como as que resultaram em óbitos custaram R\$ 113.984,04 e R\$ 119.989,57, respectivamente, também sem diferenças significativas. A classe *mTOR*s incluindo o sirolimo e, em alguns adultos o everolimo, foram utilizadas em poucos pacientes em conjunto com redução das doses dos inibidores de calcineurina. A dinâmica de imunossupressão depende da tolerância de cada paciente e dos níveis séricos atingidos. Esta fina balança está aqui estudada primeiro para a imunossupressão de base: ciclosporina *versus* tacrolimo e após com a intervenção adicional de uso de *mTOR*s.

Os transplantes de coração figuram entre as trinta terapias mais dispendiosas acessíveis universalmente a toda população brasileira, reembolsadas pelo sistema público de saúde do Brasil, o SUS. Frente à responsabilidade fiscal no uso dos recursos públicos e à crítica auto-limitação, devido à escassa disponibilidade de órgãos, os transplantes se tornam ainda mais “preciosos”, justificando esforços e a busca de novas estratégias para evitar a perda de órgãos transplantados devido a episódios ou processos de rejeição aguda ou crônica, proteger, melhorar e aumentar a sua sobrevivência.



## 11. MODELOS – CÁLCULO DA RELAÇÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE DO TACROLIMO

Com o *input* das probabilidades cumuladas da literatura e os custos empíricos avaliados no InCor-HC/FMUSP, a árvore de decisão simples foi construída no *software* TreeAge™ visando calcular a relação de custo-efetividade. Esta árvore compara as probabilidades e custos das complicações durante o seguimento após o transplante cardíaco de acordo com o imunossupressor ativado. O modelo simples calculou, *rolling back*, um braço de cada vez e a Figura 16. mostra as duas rodadas. O cálculo simples do braço ciclosporina resultou na média de R\$ 35.984,16 acumulando os eventos de rejeição, seguimento livre de eventos e óbitos. Em comparação, ao rodar o braço com tacrolimo o resultado também foi próximo, de R\$ 36.155,48. Com a adição do braço “Death” na Figura 17., que funciona como um *buffer*, e reduzindo 5% de complicações ao igualar-se a com a probabilidades do tacrolimo, o cálculo da média para o ciclo com ciclosporina se reduz a R\$ 29.998,58 *versus* R\$ 32.762,58 quando imunossuprimidos com tacrolimo.

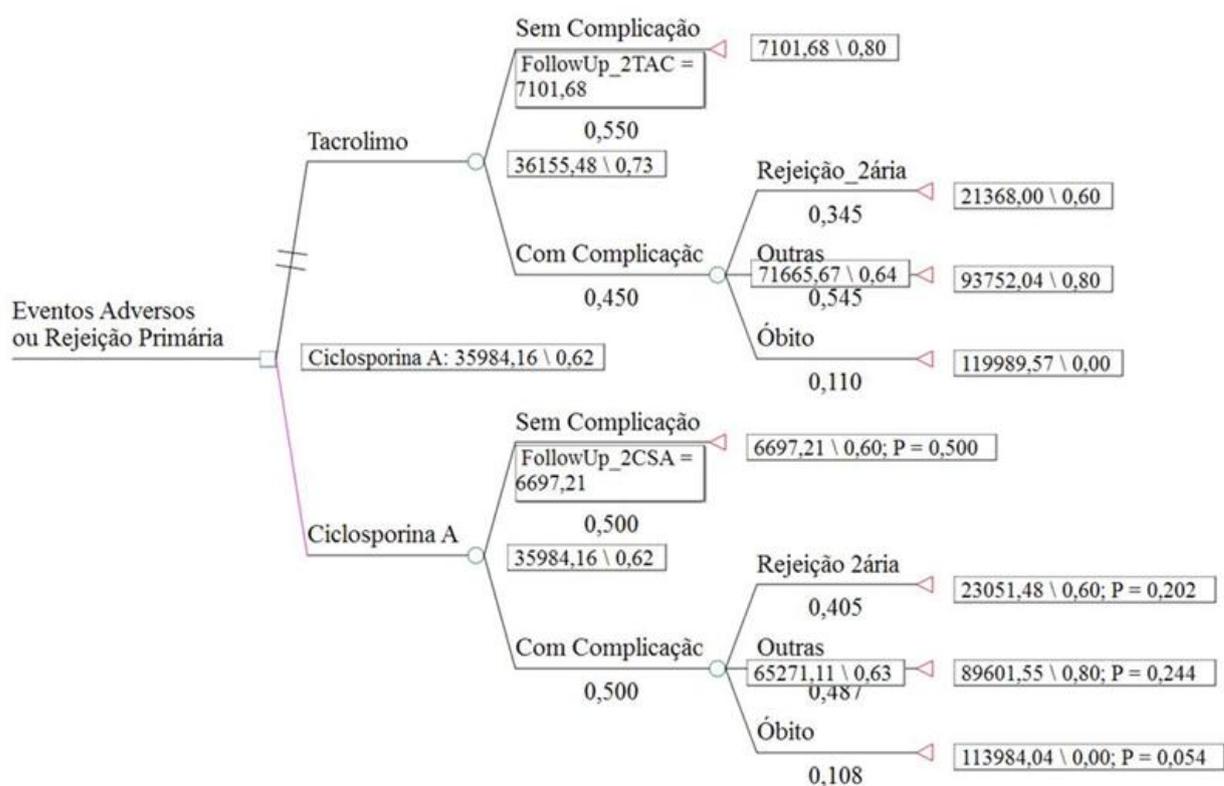
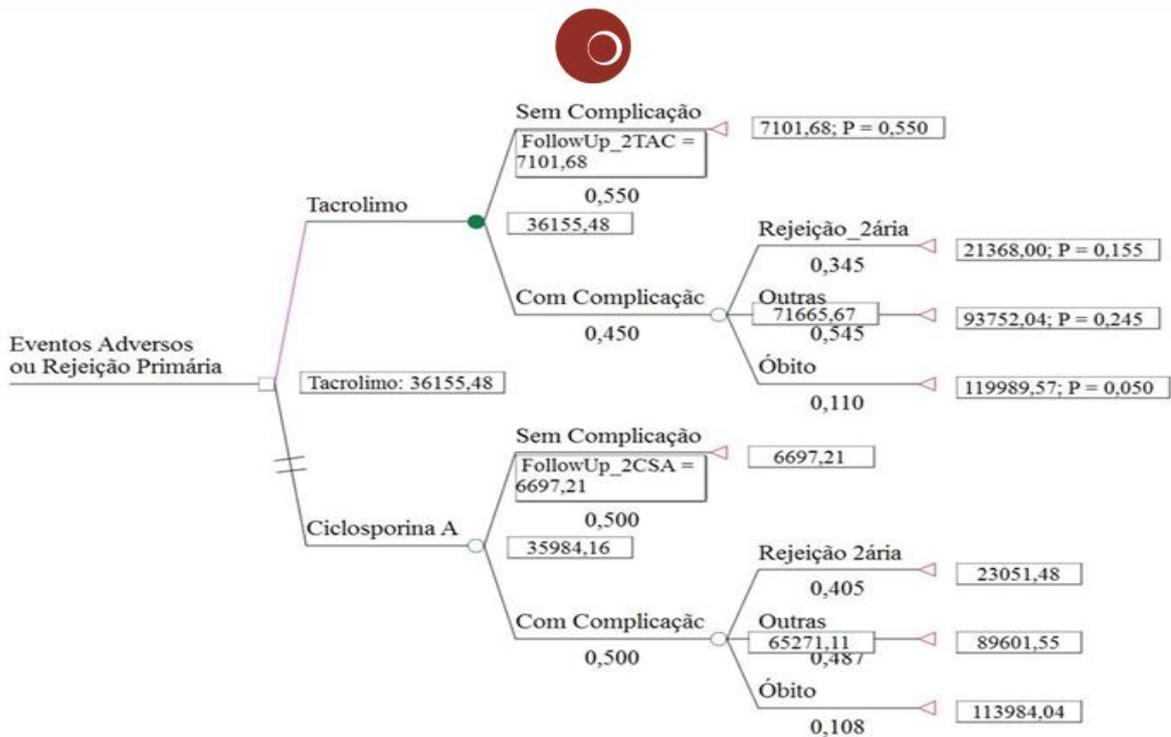


Figura 16. Rejeição 1ária – Análise de Custo-Efetividade



A Figura 17 a seguir mostra 16% de redução nos custos pelo efeito de se construir o *buffer*/ braço “Death” e reduzir em 5% de complicações ao igualar-se a com a probabilidades do tacrolimo. Isto permite de calcular a relação de custo-efetividade que lhe é associada. Esta relação C/E mostra que o tacrolimo resulta cerca de R\$ 600,00 mais caro e pode possuir além de 10% maior efetividade.

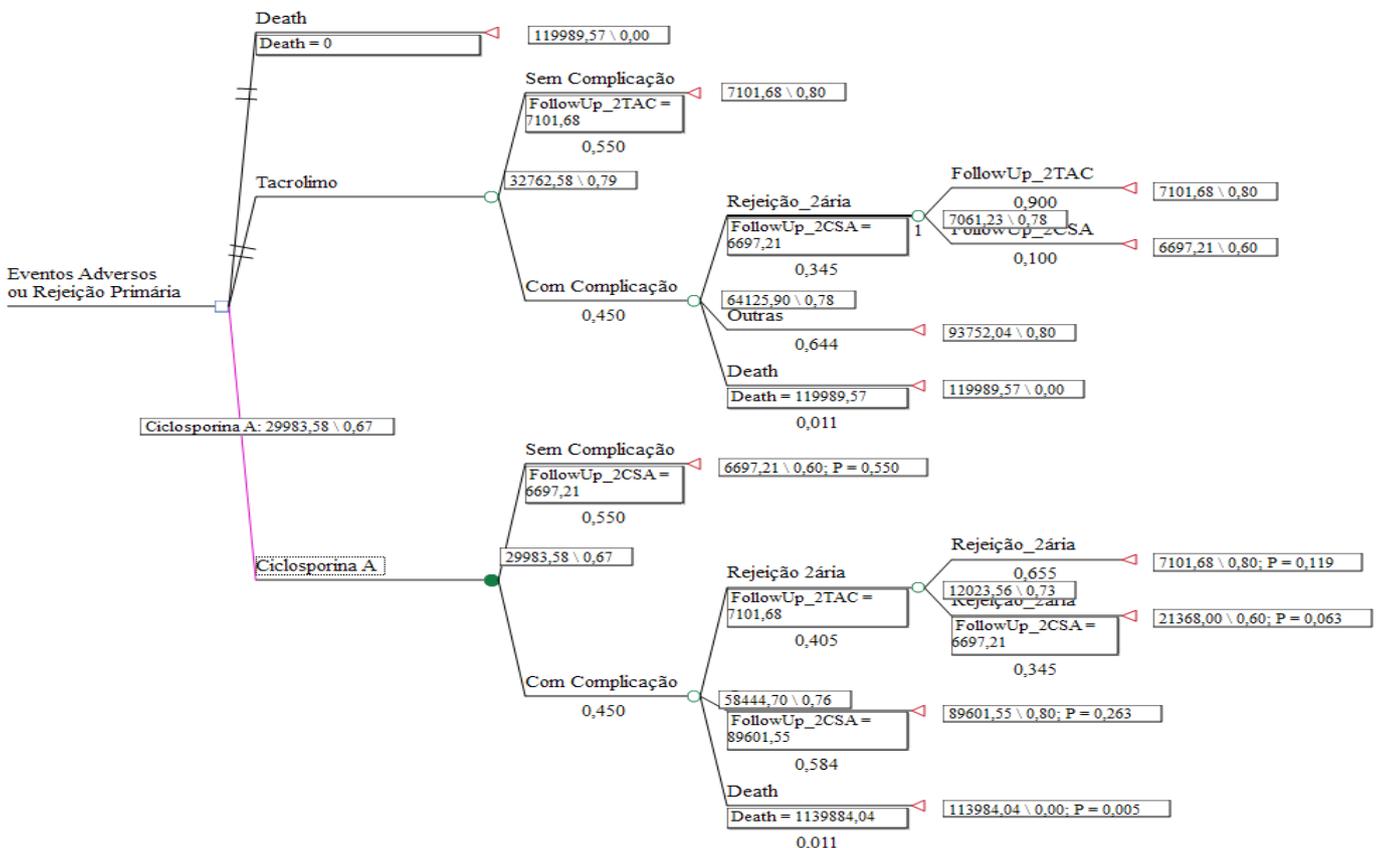
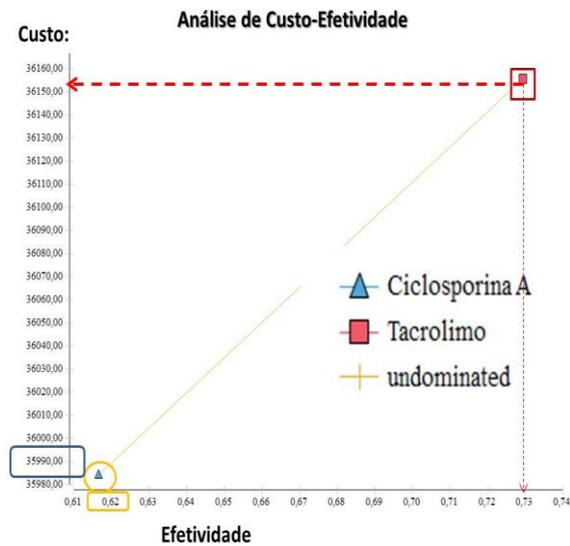


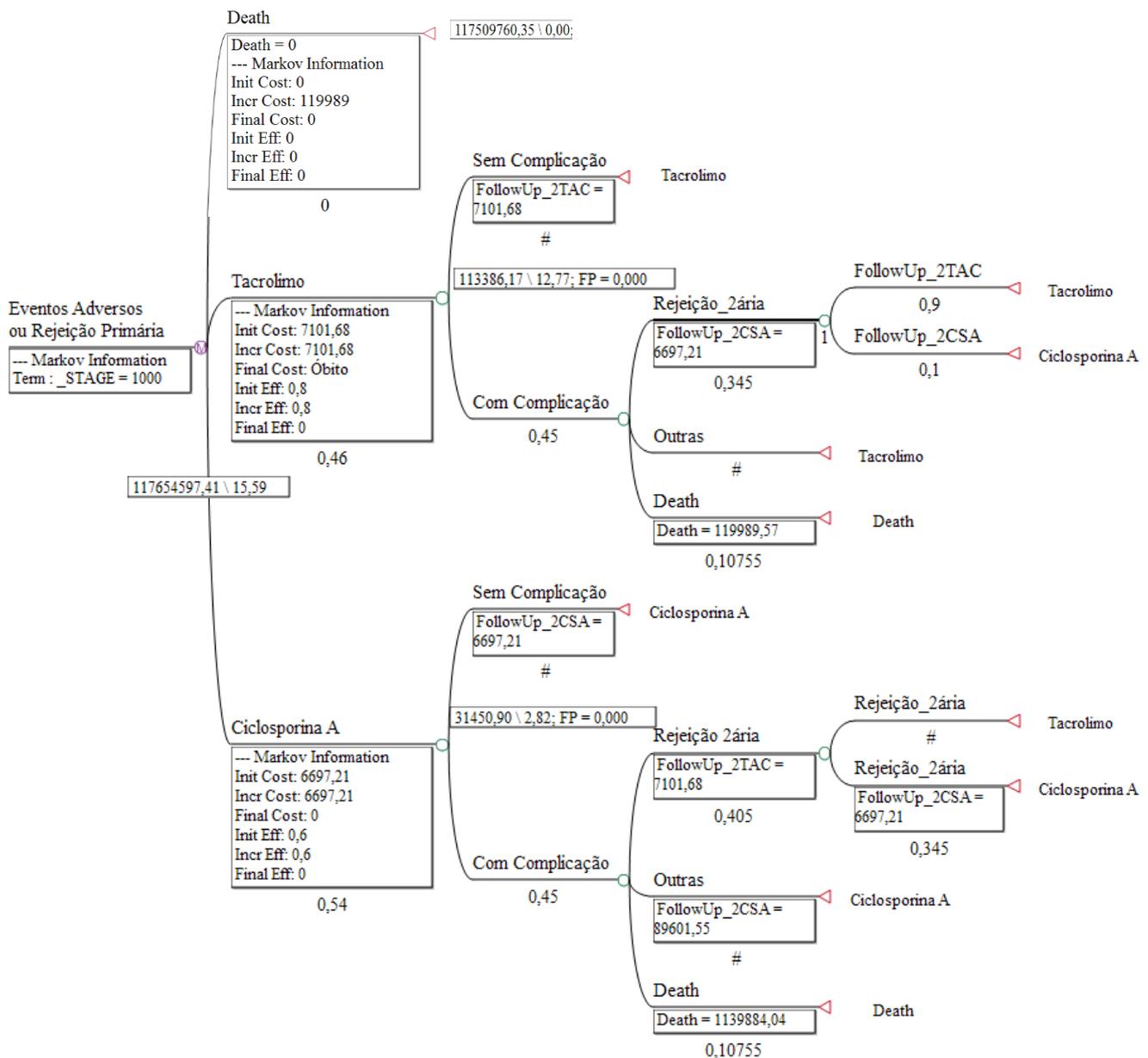


Figura 17. Árvore de decisão simples com a adição do braço “Death” e relação de custo-efetividade



Strategy							
Name	effect	incrEff	cost	incrCost	IC/IE	Dominance	Avg CE
Ciclosporina A	0,6148	—	R\$ 35.984,16	—	—	—	R\$ 58.370,35
Tacrolimo	0,72935	0,11287	R\$ 36.155,47	R\$ 171,31	R\$ 1.517,84	—	R\$ 49.572,19

A primeira escolha nesta árvore de decisão pode ser, então, transformada em nó de Markov para estruturar a recursividade nos desfechos e a possibilidade de troca de imunossupressor durante o seguimento, conforme apresentado na Figura 18.



**Figura 18. Modelo de Markov com 1.000 potenciais pacientes — custos do seguimento**

Desta forma, o programa para os 1.000 pacientes pode ser custeado de acordo com as variáveis descritas acima. O custo do programa anual para os 1.000 potenciais pacientes que foi calculado no modelo de Markov foi de R\$ 117.654.597,41. Isto corresponde a R\$ 7.546,79, valor 6% mais elevado que o valor estimado R\$ 7.101,68 para o seguimento dos pacientes sob imunossupressão com tacrolimo e 13% maior que o estimado R\$ 6.6697,21 para o seguimento dos pacientes sob ciclosporina. Este valor, entretanto, é sensível a quantidade de efeito da ciclosporina, podendo aumentar os diferenciais em favor para ao braço com tacrolimo.



Esta mesma estrutura pode ser adaptada aos valores que o SUS ressarcuiu em 2013 para estes pacientes visando calcular seu potencial impacto orçamentário.

## 12. MODELOS – CÁLCULO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO POTENCIAL DO TACROLIMO

A Tabela do SUS já possui os imunossupressores, exceto o everolimo incorporados para transplante cardíaco no âmbito hospitalar, com os valores descritos a seguir, junto à estimativa de ressarcimento mensal dada a posologia média preconizada e estimativa média anual observada no 1º. ano e período de manutenção.

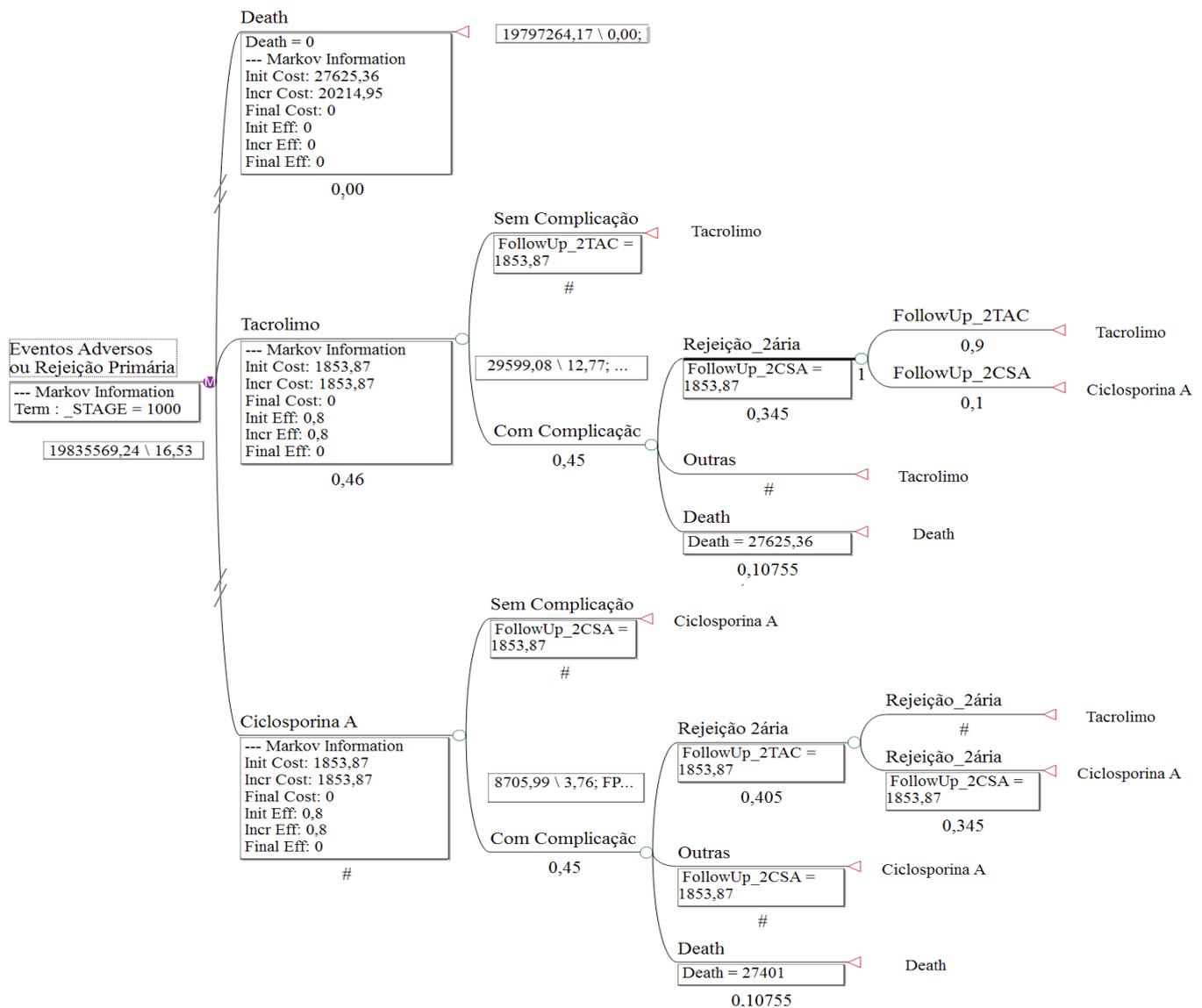
Registro e Código	Descrição Meds e Procedimentos	Total na Tabela Hosp	#/ Posologia	Tratamento /mes	Primeiro ano	Manutencao 2º. ano e +	
AIH (Esp.)	0603080030	CICLOSPORINA 100 MG P/ TRANSPLANTE (POR CAPSULA)	R\$ 6,58	128	R\$ 842,24		
	0603080057	CICLOSPORINA 50 MG P/ TRANSPLANTE (POR CAPSULA)	R\$ 3,32	185	R\$ 614,20		
	0603080049	CICLOSPORINA 25 MG P/ TRANSPLANTE (POR CAPSULA)	R\$ 1,68	450	R\$ 756,00	R\$ 3.989,32	R\$ 3.065,52
	0603020054	CICLOSPORINA 50 MG INJETAVEL (POR FRASCO AMPOLA)	R\$ 10,95	60	R\$ 657,00		
	0603020038	CICLOSPORINA 100MG/ML SOLUCAO ORAL	R\$ 282,60	1	R\$ 282,60		
	0603020020	CICLOSPORINA 100MG (POR CAPSULA)	R\$ 5,65	42	R\$ 237,30		
	0603020011	CICLOSPORINA 50MG (POR CAPSULA)	R\$ 2,92	82	R\$ 239,44		
	0603020046	CICLOSPORINA 25MG (POR CAPSULA)	R\$ 1,50	175	R\$ 262,50		
	0603080022	CICLOSPORINA 10 MG P/ TRANSPLANTE (POR CAPSULA)	R\$ 0,71				
	0603080197	TACROLIMO 0,5 MG P/TRANSPLANTE (FRASCO AMPOLA)	R\$ 206,81	30			
	0603080200	TACROLIMO 1 MG P/ TRANSPLANTE (POR CAPSULA)	R\$ 3,61	90	R\$ 324,90	R\$ 3.898,80	R\$ 2.924,10
	0603080219	TACROLIMO 5 MG P/ TRANSPLANTE (POR CAPSULA)	R\$ 17,95	30	R\$ 538,50	R\$ 6.462,00	R\$ 4.846,50
	0603080189	SIROLIMO 2 MG P/ TRANSPLANTE (POR DRAGEA)	R\$ 23,68		R\$ 0,00		
	0603080162	SIROLIMO 1MG P/ TRANSPLANTE (POR DRAGEA)	R\$ 11,84	60	R\$ 710,40	R\$ 8.524,80	R\$ 6.393,60
0603080170	SIROLIMO 1MG/ML SOLUCAO ORAL P/ TRANSPLANTE (POR FRASCO DE 60ML)	R\$ 11,84					
AIH (Esp.) / APAC (Sec)	0501080031	DOSAGEM DE CICLOSPORINA (EM PACIENTE TRANSPLANTADO)	R\$ 52,33	4		R\$ 209,32	R\$ 209,32
	0501080040	DOSAGEM DE SIROLIMO (EM PACIENTE TRANSPLANTADO)	R\$ 52,33	10		R\$ 523,30	R\$ 392,48
	0501080058	DOSAGEM DE TACROLIMO (EM PACIENTE TRANSPLANTADO)	R\$ 52,33	6		R\$ 313,98	R\$ 235,49

O mesmo modelo da Figura 18. foi então povoado com os ressarcimentos médios observados no SUS, Tabela 1., e, média de ressarcimento pago ao InCor-HC/FMUSP nas guias AIHs referentes às internações e APACS por intercorrências em transplantados em 2013, montados em paralelo como na Figura 6. A. e B.

Então, assumiu-se igualdade de efeito, a média R\$ 1.853,87 inicial de ressarcimento da manutenção pelo SUS adicionados dos valores de ressarcimento dos imunossupressores,



manteve-se a parcela de 46% dos pacientes transplantados sob tacrolimo, 15% sob sirolimo e 3% que utilizou everolimo. Nos casos que foram ao óbito e estiveram sob ciclosporina, o SUS ressarciu a média de R\$ 27.401,00, a média foi de R\$ 27.625,36 naqueles sob tacrolimo, R\$ 30.027,92 quando sob sirolimo enquanto que não houve ressarcimento para pacientes sob everolimo (onde assumiu-se o custo R\$ 106.298,58 observado no InCor-HCFMUSP) conforme documentado na Figura 19.



**Figura 19. Ressarcimentos médios SUS — cálculo de potencial impacto orçamentário**

Rodando-se estes valores no modelo Markov para os 1.000 potenciais pacientes se estima que o ressarcimento para o seguimento permanece próximo entre os grupos após as 1.000 rodadas da microsimulação e introdução de números aleatórios em amostras por *trials*,



R\$ 2.315,42 [R\$ 8.705,99/3,76] no braço da ciclosporina e R\$ 2.317,86 [R\$29.599,08/12,77] com tacrolimo. As hospitalizações nos casos de eventos e os óbitos elevam os ressarcimentos médios anuais para R\$ 19.835,57 [R\$ 19.835.569,24/16,53]. Refletindo-se que mais que um evento por ano pode acontecer, a soma do valor total da Tabela 1. Procedimento “tratamento de intercorrência pós transplante de coração- pós transplante crítico” foi dividida por este número de pacientes. A divisão simples é indicativa de ressarcimentos de R\$ 2.791,89, também denotando subnotificação de itens nas AIHs do InCor-HC/FMUSP.

Em resumo, o ressarcimento para os procedimentos pode aumentar em até 33,6% [R\$ 2.791,89 versus R\$ 1.853,87]. O impacto orçamentário total, entretanto, se encontra auto-limitado pela própria escassez de órgãos. O incremento da relação de custo-efetividade de R\$ 1.517,84 por unidade de efeito de resgate de episódios críticos de rejeição também reflete a diferença não significativa entre os custos destas duas tecnologias de efetividade similar.

No empenho de nos esforçarmos para proteger, melhorar e aumentar a sobrevivência dos enxertos e pacientes, observa-se que o tacrolimo é uma alternativa terapêutica eficiente.

### **13. IMPACTO DO USO DE mTORs NO INCOR-HC/FMUSP**

A diferença significativa de ocorrência de rejeição, redução de -8,93% e -7,39% com o sirolimo e o everolimo (I95%C: de -16,64% a -12,12% e de -11,43% a -3,35%,  $\sigma^2=0,001550012$  e  $\sigma^2=0,000424793$  em 179 e 82 pacientes-anos de observação), respectivamente tornou ambos medicamentos atrativos, quando comparados à incidência destas complicações (46,8% acumuladas nos estudos com a ciclosporina e 59,7% acumuladas com o tacrolimo) durante períodos de até 10 anos (soma de 690 e 723 pacientes-anos de seguimento) após o transplante entre os adultos.

Entretanto, estes medicamentos são mais dispendiosos, são aditivos e os benefícios não haviam sido medidos em comparação aos custos do programa de transplante cardíaco.

Este exercício visa documentar as diferenças na relação entre custos e efeitos dentre as estratégias de imunossupressão.

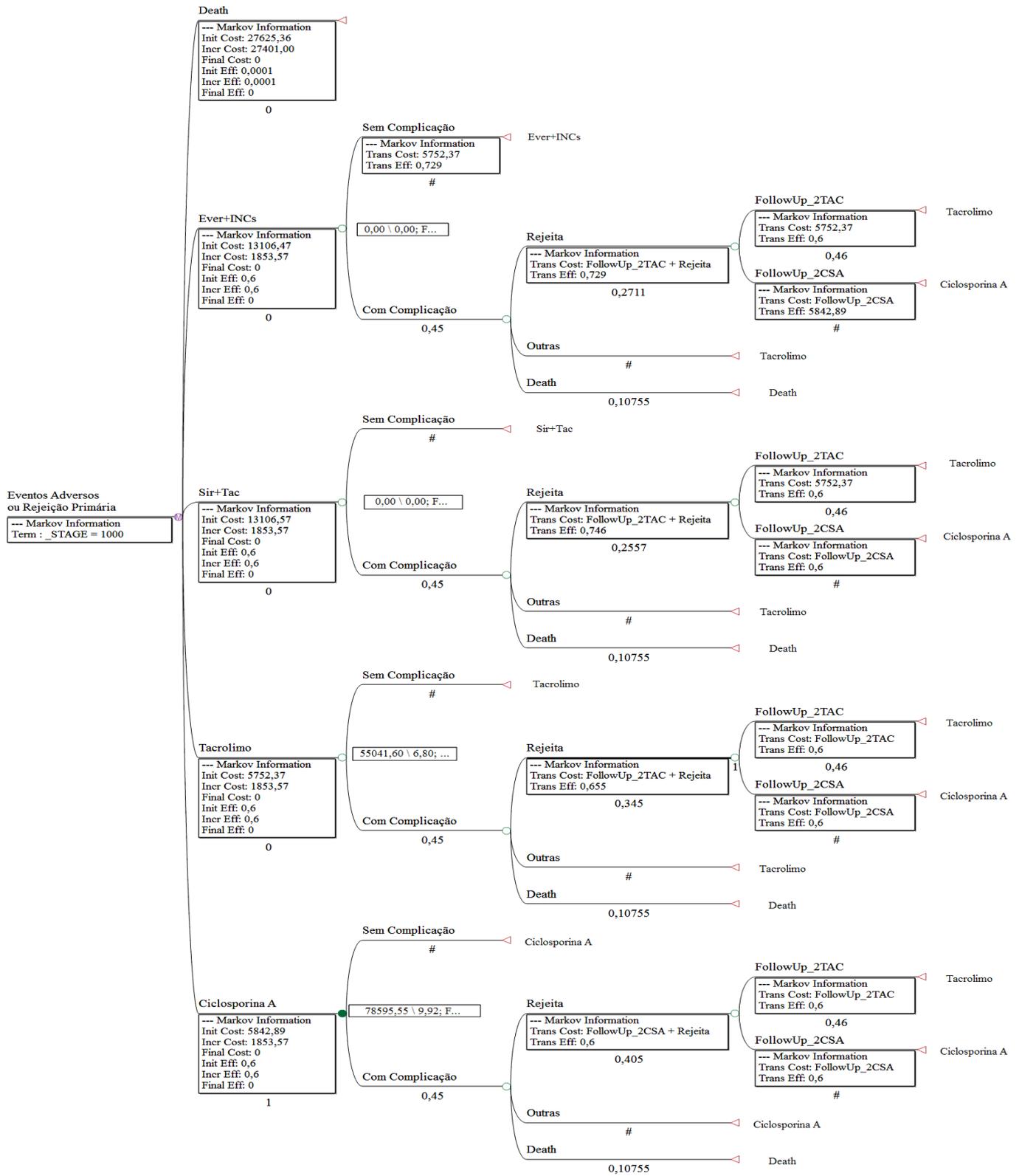
A árvore de decisão apresentada na Figura 19. foi expandida com os dois braços adicionais representando as estratégias de imunossupressão utilizando os *mTORs* associados com dose reduzida de ICNs. Foram mantidas as probabilidades sintetizadas a partir da



literatura para a ocorrência das complicações em estudo. Foi mantida a distribuição dos pacientes entre as estratégias alternativas observadas no InCor-HCFMUSP no caso de base visando poder validar o modelo. A Figura 20 apresenta a estrutura de base povoada com os valores das probabilidades, valores do seguimento, dos custos diretos anuais em medicamentos conforme incorporados na Tabela do SUS e a primeira análise simples de cálculo.

Neste cálculo de base, em primeiro lugar, todos os pacientes foram atribuídos iniciar com ciclosporina, ver probabilidade 1 ou 100% no braço ciclosporina. Isto resulta no valor de R\$ 7.922,94 (da relação entre R\$ 78.595,55 dividido por 9,92 pacientes resgatados de complicações).

Na segunda rodada desta árvore, apresentada na Figura 21., assumindo-se igualdade de efeitos iniciais e incrementais, todos os pacientes foram atribuídos iniciar o seguimento com tacrolimo, ver probabilidade 1 ou 100% no braço do tacrolimo, mostrou-se o valor de R\$ 6.675,13 (cálculo da relação entre R\$ 63.613,94 dividido por 9,53 pacientes resgatados de complicações).



**Figura 20. Ressarcimentos médios SUS — cálculo de base do impacto orçamentário da ciclosporina**

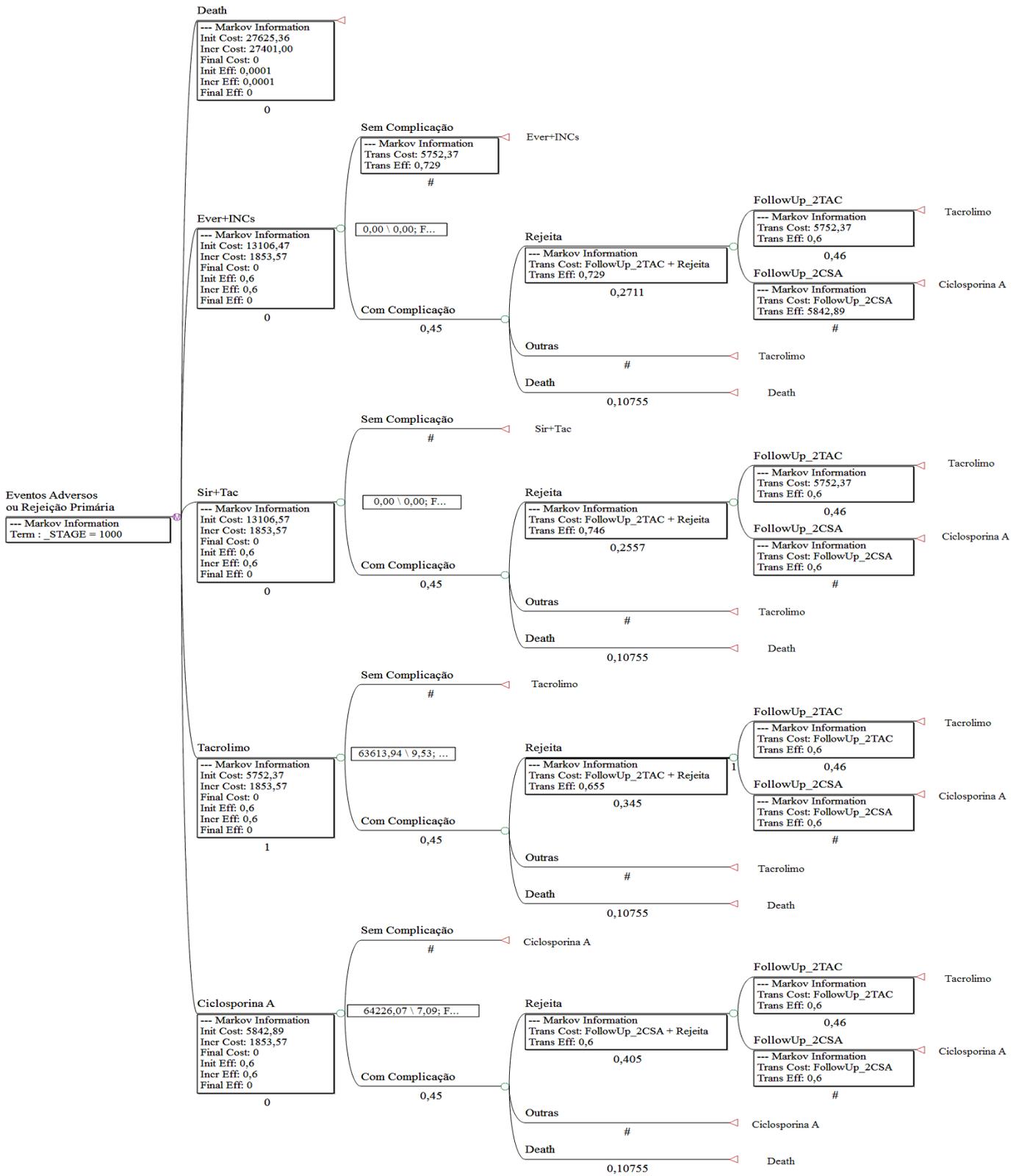


Figura 21. Ressarcimentos SUS — cálculo de base do impacto orçamentário do tacrolimo



Após, a Figura 22. mostra os valores calculados quando os pacientes foram redistribuídos em cada sub-árvore de estratégias alternativas como observadas no InCor-HCFMUSP: onde a base é com ciclosporina, 46% foram mantidos sob imunossupressão com tacrolimo, 15% mediante sirolimo e dose reduzida de ICNs, e 3% imunossuprimidos com everolimo e dose reduzida de ICNs.

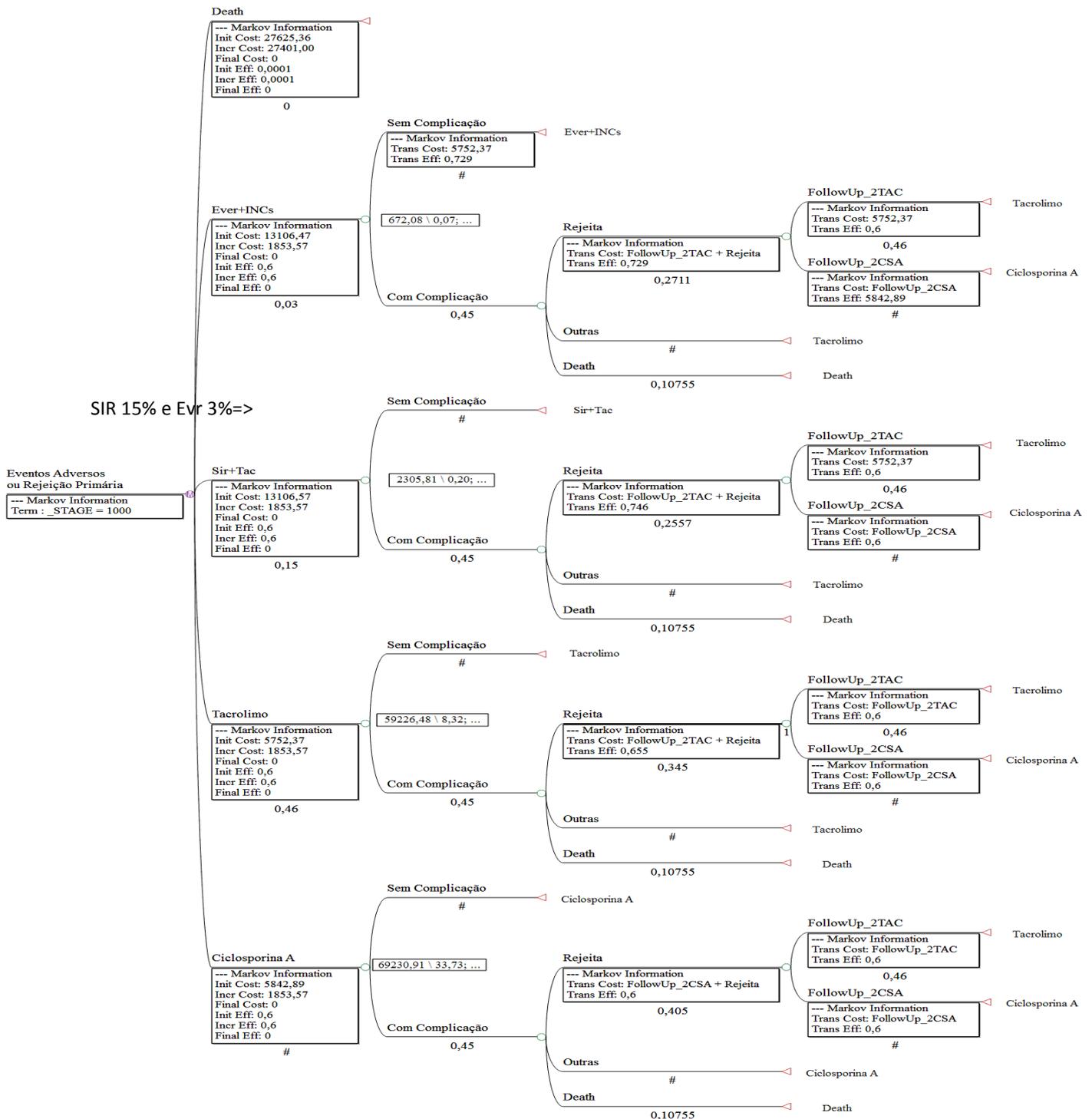
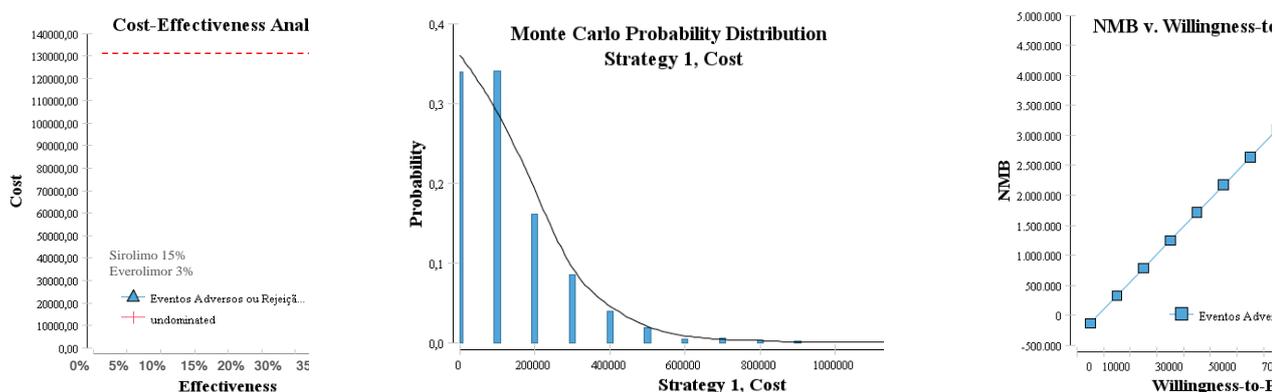


Figura 22. Ressarcimentos SUS — cálculo do impacto orçamentário como no InCor-HCFMUSP



A Figura 22. permite observar os valores R\$ 11.529,05 (=R\$ 2305,81/0,2) quando 15% dos pacientes utilizam imunossupressão mediante sirolimo e dose reduzida de ICNs, e R\$ 9.218,11 (=672/0,0729) quando 3% imunossuprimidos com everolimo e dose reduzida de ICNs para resgatar 01 complicação.

O sirolimo produz, portanto, o acréscimo de 73% e 46% de valor do seguimento observado, respectivamente comparado ao tacrolimo e a ciclosporina para resgatar 01 complicação, em comparação com 38% e 16% com o everolimo (assumindo que os ressarcimentos de ambos *mTORs* são equivalentes).



**Figura 23. Ressarcimentos SUS — cálculo da relação de custo- efetividade quando há distribuição dos pacientes como no InCor-HCFMUSP, distribuição dos custos e benefício líquido orçamentário do programa de acordo com o limiar de pagamento**

Dado um limiar de R\$ 50.000,00 a distribuição dos custos na microsimulação de Monte Carlo com *samplings* aleatórios mostra uma probabilidade de 0,036 que os custos sejam superiores a média±desvio padrão de R\$ 132.792,04±R\$ 141.219.43 de se resgatar com sucesso mais 46% pacientes com complicações.

O impacto orçamentário para o programa ao rodar para os 1.000 potenciais pacientes pode exceder R\$ 1,3 milhões em custos adicionais para proporcionar o resgate de mais de um terço das complicações (0,46), elevando os ressarcimentos requeridos para R\$ 2,2 milhões em comparação com R\$ 1,5 milhões atualmente ressarcidos para o Procedimento “tratamento de intercorrência pós transplante de coração- pós transplante crítico” (Tabela 1. :soma do valor total). Desta forma, o programa passa a ter 90% de efeito global, contando a soma das 04 estratégias assim distribuídas.



## 14. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

Para a primeira análise de sensibilidade, testamos inverter estas proporções, ou seja, posto que a estratégia com everolimo pode se apresentar menos dispendiosa, simulamos só 03% dos pacientes distribuídos para a sub-árvore com sirolimo e mudamos 15% para everolimo na Figura 24.

A Figura 24. mostra acréscimo de 56% e 31% (valor R\$ 10.404,00= R\$ 416,16/0,04), respectivamente em comparação com o tacrolimo e a ciclosporina para resgatar 01 complicação, *versus* 51% e 27% (valor R\$ 10.091,26= R\$ 3.360,39/0,33) com o everolimo.

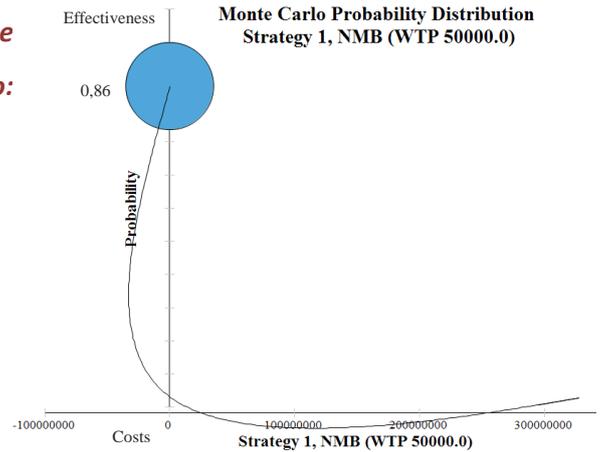
Com o mesmo limiar de R\$ 50.000,00, a Figura 25. resume a relação entre a perda de 6% de efetividade e impacto orçamentário com a inversão da distribuição dos pacientes no cenário 3%/sirolimo e 15%/everolimo. Os custos deste cenário podem, entretanto, ser inferiores sob os limiares de R\$ 30.000,00 até R\$ 250.000,00, ver Figura 25.





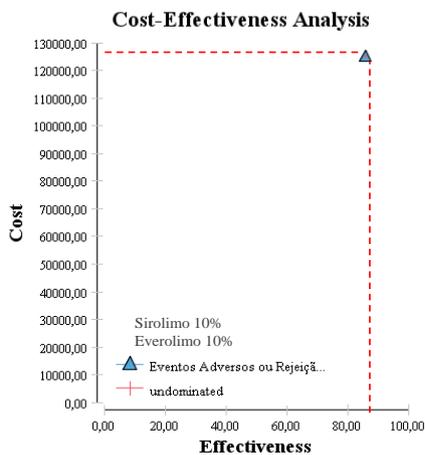
**Figura 25. Análise de sensibilidade – resumo da relação entre a perda de 6% de efetividade e impacto orçamentário com inversão: 3%/sirolimo e 15%/everolimo**

Nota: o eixo horizontal/ limiar de custos que se pode pagar, se estende de -R\$ 100.000,00 a +R\$ 300.000,00, mas o *software* não coloca a vírgula separadora para centavos.

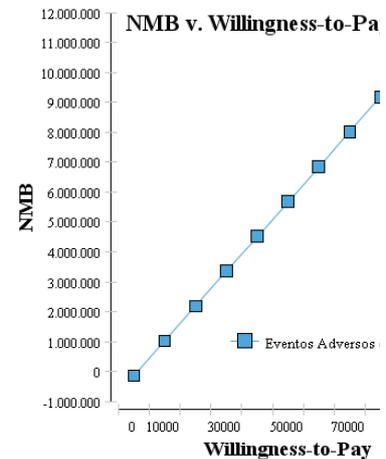


Na segunda rodada da análise de sensibilidade, as proporções prováveis da pressão de difusão do everolimo elevando a 10% dos pacientes distribuídos em cada *mTOR* foi estudada. Este cenário foi testado na Figura 26.

Dado um limiar de R\$ 50.000,00 a distribuição dos custos na microsimulação de Monte Carlo com *samplings* aleatórios mostra uma probabilidade de 0,036 que os custos sejam superiores a média±desvio padrão de R\$ 135.106,18±R\$ 142.596 de se resgatar com sucesso ainda mais 16% pacientes com complicações.



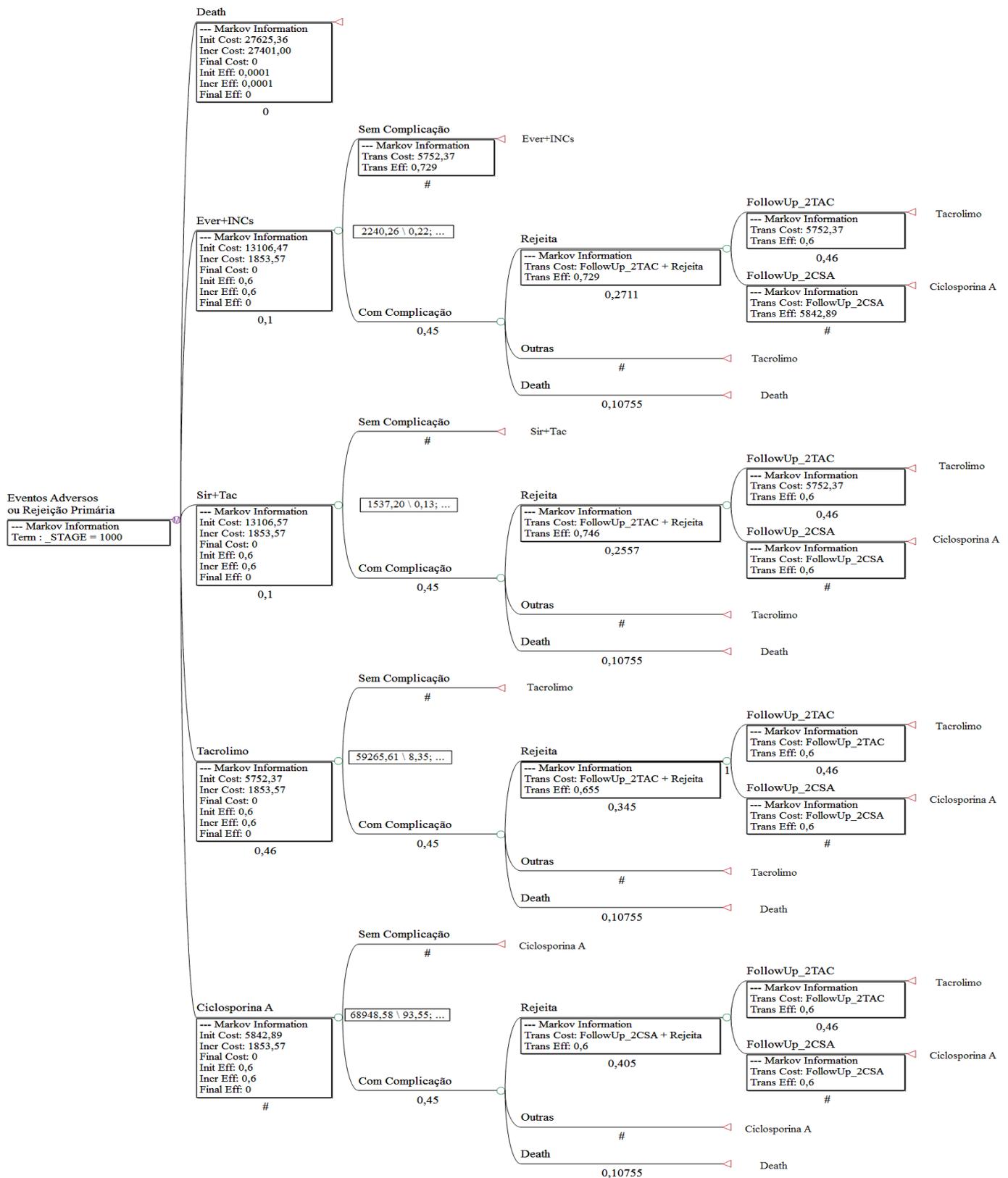
**Figura 26. Análise de sensibilidade – resumo da relação entre a efetividade e impacto orçamentário com 10%/sirolimo e 10%/everolimo**



Observa-se nas Figuras 26. e 27. a melhoria de efetividade global no programa elevando-se a mais que 90% e o impacto orçamentário é equivalente à obtida quando da distribuição dos pacientes como observadas no InCor-HCFMUSP. O impacto orçamentário para o programa ao rodar para os 1.000 potenciais pacientes pode exceder R\$ 1,2 milhões em custos adicionais para proporcionar o resgate de 26% adicionais das complicações, elevando os ressarcimentos requeridos para R\$ 2,2 milhões em comparação com R\$ 1,5 milhões



atualmente ressarcidos para o Procedimento “tratamento de intercorrência pós transplante de coração- pós transplante crítico” (Tabela 1. :soma do valor total).



**Figura 27. Análise de sensibilidade - impacto com distribuição: 10%/sirolimo e 10%/everolimo**



## 15. LIMITAÇÕES

Os custos e ressarcimentos do SUS estão restritos apenas aos pacientes transplantados e seguidos em um hospital universitário. Entretanto, este é o maior centro transplantador do Brasil e realizou mais que 10% de toda a casuística do país. Isto proporcionou o seguimento desta coorte considerável que está aqui analisada.

O número restrito de transplantes infantis observados imunossuprimidos com ciclosporina e seguidos no InCor-HC/FMUSP consiste o reflexo da realidade atual, inferior a 30% no Registry Internacional.

O valor de variação entre 6% a 33% mais elevado que o valor estimado para o seguimento dos pacientes sob imunossupressão com tacrolimo e ciclosporina pode indicar subnotificação de custos operacionais no seguimento dos pacientes transplantados no InCor-HC/FMUSP.

Ainda não há avaliação sistemática dos microcustos nos demais centros transplantadores no Brasil. Isto poderia auxiliar a comparar as experiências entre os centros e avaliar o impacto das estratégias de prevenção e controle de morbidade de maneira mais abrangente.

## 16. CONCLUSÕES

- (1) Existem evidências que a efetividade do tacrolimo é similar à ciclosporina. O ressarcimento para os procedimentos pode aumentar entre 6% a até 33,6%, entretanto o impacto orçamentário total se encontra auto-limitado pela própria escassez de órgãos. O incremento da relação de custo-efetividade de R\$ 1.517,84 por unidade de efeito de resgate de episódios críticos de rejeição também reflete a diferença não significativa entre os custos destas duas tecnologias de efetividade similar. Observa-se, portanto, que o tacrolimo é uma alternativa terapêutica eficiente.
- (2) Existem fortes evidências que o uso concomitante de inibidores de calcineurina com os antiproliferativos da classe *mTOR*, sirolimo ou everolimo, diminui mais de 10% a ocorrência de rejeição entre os pacientes que apresentaram disfunção renal. Não há evidências que esta estratégia favoreça pacientes com função renal preservada e não foi observado influência sobre a mortalidade em quaisquer grupos. No modelo com 1.000



transplantados, o ressarcimento requerido para os procedimentos de “tratamento de intercorrência pós transplante de coração- pós transplante crítico” pode aumentar de R\$ 1,2 milhões em custos adicionais para proporcionar o resgate de 26% adicionais das complicações, elevando os ressarcimentos requeridos para R\$ 2,2 milhões em comparação com cerca de R\$ 1,5 milhões atualmente ressarcidos para este Procedimento.

## **17. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC**

Os membros da CONITEC presentes na 35ª reunião da CONITEC, realizada nos dias 6 e 7 de maio de 2015, por unanimidade, deliberaram por recomendar a incorporação dos imunossuppressores (everolimo, sirolimo e tacrolimo) em transplantes cardíacos. A matéria será disponibilizada em Consulta Pública.

## **18. CONSULTA PÚBLICA**

A consulta pública foi realizada entre os dias 28/05/2015 e 18/06/2015. Foram recebidas 4 contribuições durante a consulta pública do relatório CONITEC nº 175, que tratou da demanda de incorporação dos imunossuppressores (everolimo, sirolimo e tacrolimo) em transplantes cardíacos.

Todas as contribuições foram em consonância com a recomendação inicial do relatório, apresentando relatos favoráveis à incorporação das três tecnologias para imunossupressão em transplante cardíaco. Enfatizou-se que a incorporação das tecnologias ampliará as alternativas terapêuticas para essa finalidade, atendendo as necessidades de pacientes conforme protocolo clínico do MS, além de proporcionar redução nos eventos de rejeições e infecções comumente decorrentes do transplante. As alternativas estão recomendadas como terapias de resgate, e não para primeira linha. Como os relatos apresentados na Consulta Pública não trouxeram dados novos que modificassem a deliberação inicial do plenário, a recomendação por incorporar foi mantida.



## 19. DELIBERAÇÃO FINAL

A CONITEC, na presença dos membros, deliberou por unanimidade recomendar a incorporação dos medicamentos everolimo, sirolimo e tacrolimo para imunossupressão em transplante cardíaco, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Foi assinado o Registro de Deliberação n° 137/2015.

## 20. DECISÃO

### PORTARIA Nº 52, DE 29 DE SETEMBRO DE 2015

Torna pública a decisão de incorporar everolimo, sirolimo e tacrolimo para imunossupressão em transplante cardíaco no âmbito do Sistema Único de Saúde-SUS.

O SECRETÁRIO SUBSTITUTO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Ficam incorporados os medicamentos everolimo, sirolimo e tacrolimo para imunossupressão em transplante cardíaco no âmbito do Sistema Único de Saúde-SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre a tecnologia estará disponível no endereço eletrônico:

<http://conitec.gov.br/index.php/decisões-sobre-incorporações>.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

LUIZ ARMANDO ERTHAL

Substituto

Publicada no DOU nº 187, pág. 71, de 30/09/2015.



## 21. ANEXO – Estudos em Adultos

Fonte:

### PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO SIMPLIFICADO

#### AMPLIAÇÃO DE CID DO TACROLIMO PARA A IMUNOSSUPRESSÃO NO TRANSPLANTE CARDÍACO

Estudo	Desenho	Intervenção/Desfechos	Resultados	Limitações do estudo
Armitage JM et al 1991 (40)	Estudo clínico prospectivo p/ avaliar TAC: <b>Grupo 1:</b> TAC + corticoide (n=30) TAC na manutenção do TX cardíaco. <b>Grupo 2:</b> CsA convencional (n=5) TAC no resgate de rejeição refratária à terapia convencional.  Média de seguimento dos pacientes: 110 dias.	- Sobrevida - Rejeição aguda - Função renal - Hipertensão - Infecções - Função cardíaca - Resposta à terapia de resgate.	<b>Grupo 1:</b> - 86,6% pacientes sobreviveram com o tratamento. - 10 episódios de rejeição nos primeiros 3 meses pós-TX, em 8 pacientes. Poucas rejeições após. - Livres de rejeição em 3 meses: 60% e assim permaneceu por 6 e 9 meses. - Nefrotoxicidade e necessidade de diálise - 10% dos pacientes no peri-operatório. Função renal volta ao normal em 7-10 dias. - Hipertensão - rara no pós-Tx. - Taxa baixa de infecções maiores (13%) e menores (13%). - Função cardíaca permaneceu excelente.  <b>Grupo 2:</b> - Boa resposta na reversão das rejeições refratárias.	N pequeno
Armitage JM et al 1991 (41)	Estudo clínico prospectivo p/ avaliar TAC:  <b>Grupo 1:</b> TAC + corticoide (n= 61) TAC na manutenção do TX cardíaco.  <b>Grupo 2:</b> CsA convencional (n= 8) TAC no resgate da rejeição refratária.	<b>Desfechos:</b> - Sobrevida - Rejeição aguda - Infecções - Função renal - Hipertensão - Função cardíaca - Rejeição refratária	<b>Grupo 1:</b> - 92% dos pacientes sobreviveram com o tratamento. - 48 episódios de rejeição grau 3A nos primeiros 3 meses pós-TX. Poucas rejeições ocorreram após. - Livres de rejeição em 3 meses: 40% e assim permaneceu por 6 e 9 meses. - Infecções maiores 11% e menores 16%. - Função renal: 5% pacientes em diálise após TAC, mas função voltou ao normal em 7-10 dias. - Incidência de hipertensão c/ TAC menor 38% x CsA 70%. - Função cardíaca permaneceu excelente.	



Estudo	Desenho	Intervenção/Desfechos	Resultados	Limitações do estudo
			<p><b>Grupo 2:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Boa habilidade p/ reverter rejeições refratárias aos tratamentos convencionais, apenas c/ aumento da dose de TAC.</li> </ul>	
Armitage JM et al 1991 (42)	<p>Estudo clínico prospectivo p/ avaliar TAC:</p> <p><b>Grupo 1:</b> TAC + corticoide em crianças (n= 19) TAC como imunossupressor primário.</p> <p><b>Grupo 2:</b> CsA convencional em crianças (n=4) TAC no resgate da rejeição refratária.</p>	<p><b>Desfechos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sobrevida</li> <li>- Rejeição</li> <li>- Infecção</li> <li>- Função cardíaca</li> <li>- Função renal</li> <li>- Hipertensão</li> <li>- Rejeição refratária.</li> </ul>	<p><b>Grupo 1:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 89% dos pacientes sobreviveram.</li> <li>- Livres de rejeição 3A em 3 e 6 meses:</li> <li>TAC - 60% x</li> <li>CsA* – 20%</li> <li>AZA* - 12% (crianças* transplantadas previamente ao uso de TAC, p&lt;0,001).</li> <li>- Infecções maiores - 21% (sepsis, peritonite, pneumonia...) e infecções menores – 26% (varicela, sinusite).</li> <li>- Função cardíaca excelente no pós-TX.</li> <li>- Apenas 2 pacientes necessitaram tratamento p/ hipertensão.</li> </ul> <p><b>Grupo 2:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Terapia de resgate bem sucedida nos 4 pacientes tratados c/ TAC.</li> </ul>	
Armitage JM et al 1992 (43)	<p>Estudo clínico prospectivo p/ avaliar TAC em transplantados cardíacos.</p> <p><b>Grupo 1:</b> TAC + AZA + dose baixa de corticosteróides p/ imunossupressão de manutenção.(n=72)</p> <p><b>Grupo 2:</b> CsA convencional, com tratamento de resgate c/ TAC p/ rejeição refratária</p>	<p><b>Desfechos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sobrevida em 1 ano.</li> <li>- Nº de episódios de rejeição (grau 3A ou mais) em 90 dias do TX,</li> <li>- Tempo livre de rejeição após enxerto.</li> <li>- Dose de corticosteróide e tempo de retirada.</li> <li>- Incidência de infecções.</li> <li>- Disfunção renal.</li> <li>- Incidência de hipertensão.</li> <li>- Sucesso da terapia de resgate após rejeição.</li> </ul>	<p><b>Grupo 1:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 92% de sobrevida em 1 ano.</li> <li>- Nº de episódios de rejeição: 0,95/pac.</li> <li>- Livres de rejeição em 3 meses - 41% (comparável c/ terapia c/ CsA e imunoprofilaxia c/ OKT3).</li> <li>- Retirada de corticosteróide – em 30% pacientes. (dose média= 8,6 mg prednisona/dia).</li> <li>- Incidência de infecções maiores – 10% e menores - 16%.</li> <li>- Disfunção renal – na maioria dos pacientes no peri-operatório.</li> <li>- Hipertensão: TAC 54% x CsA 70%.</li> </ul>	



Estudo	Desenho	Intervenção/Desfechos	Resultados	Limitações do estudo
	ao tratamento padrão (rejeição 3A persistente). (n=10)		<b>Grupo 2:</b> - Terapias de resgate das rejeições refratárias bem sucedidas nos 10 pacientes.	
Pham et al 1996	Estudo clínico randomizado prospectivo - unico centro Grupo 1: TAC + AZA + CS (n=122) Grupo 2: CYS + AZA + CS (n=50) Grupo 3: CYS + AZA + CS + Indução (n=71) Seguimento 5a Indução - linfolitica sim/não	Sobrevida 1a , 3a , 5ª  Sobrevida Global Livre de Rejeição 1m,3m,6m,12,  Vasculopatia 1,2,3,4  Infecção (noInfecção/100 pac dias)	G1 90% , 86%, 76% G2 91%, 83%, 74% G3 93%, 79%, 69% TAC=24% , Cys=19% G1 57%, 47%, 47%, 42% (p<0.01) G2 42%, 22%, 19%, 19% G3 67%, 53%, 43%, 43%  Csa-91,88,75,73 Tac -95, 90, 85, 82  Csa=0.06 Tac=0.05	
Groetzner J et al 2001 (44)	Estudo clínico randomizado para avaliar efeitos adversos TAC x CsA.  <b>Grupo 1:</b> TAC (n=43)  <b>Grupo 2:</b> CsA (n=30)  Tempo de seguimento: 3 anos.	<b>Desfechos:</b> - Tempo livre de rejeição - Nº episódios de rejeição - Disfunção renal - Hipertensão - Diabete - Hiperlipidemia	- Tempo livre de rejeição: - TAC - 19% - CsA – 0% - Nº de episódios de rejeição/paciente: TAC -1,42±1,0 CsA - 2,02,0±0,7 (p=0,08) – diferença significativa. - Nefrotoxicidade similar (TAC c/ menos necessidade diurético para manter os níveis de creatinina) - Hipertensão: similar entre os grupos (CsA precisou mais de antagonistas do cálcio p/ manter os níveis normais). - Glicemia: similar entre os grupos (maior incidência de tratamento c/ insulina no grupo do TAC). - Frações de colesterol: semelhantes entre grupos (menor nº de pacientes c/ TAC necessitou de estatina para atingir níveis apropriados). - S/ diferença no aparecimento de DVE.	



Estudo	Desenho	Intervenção/Desfechos	Resultados	Limitações do estudo
Mehra et al 2001 (45)	Estudo clínico prospectivo randomizado comparativo entre TAC e CsA, em adultos de raça negra transplantados cardíacos.  <b>Grupo 1:</b> TAC (n=20)  <b>Grupo 2:</b> CsA em microemulsão (n=22)  Medicamento concomitante: MMF	<b>Desfechos:</b> - Rejeição do enxerto tratada - Rejeição do enxerto c/ comprometimento hemodinâmico - Sobrevidas do paciente e do enxerto. - Infecções tratadas - Hipertensão - Dislipidemia - Disfunção renal - Diabete	- Nº de episódios de rejeição tratados: CsA - 1,3±1,6/pac./ano x TAC - 0,65±1 (p=0,01) - Nº episódios de rejeição c/ comprometimento hemodinâmico: CsA - 1,1±1,3 pac./ano x TAC 0,35±0,19 (p=0,02). - Sobrevida do paciente e do enxerto significativamente melhor nos pacientes com TAC x CsA. - Infecções: Sem diferença na incidência em 1 ano - CsA - 0,48±0,52 x - TAC - 0,53±0,51 (p=NS). - Hipertensão, hiperlipemia, ou disfunção renal: Sem diferenças entre os grupos. - Incidência de diabete ou piora dos controles de glicemia foram iguais nos 2 grupos: - CsA 36% x - TAC 44% (p=NS).	
Teebken et al 2002 (46)	Estudo descritivo prospectivo e comparativo entre 2 grupos de receptores de transplante cardíaco.  <b>Grupo 1:</b> TAC + MMF + prednisolona (n= 15).  <b>Grupo 2:</b> CsA + AZA + prednisolona (n=17)	<b>Desfechos:</b> - Rejeição do enxerto - Infecções e CMV. - Hipertensão - Dislipidemia - Disfunção renal - Alterações da glicemia - Alterações do hemograma	- Nº episódios de rejeição 3 x menor c/ TAC/MMF x CsA/AZA. - Sem diferença na incidência de infecções bacterianas ou fúngicas ou na presença de CMV. - A pressão sistólica e o nº de anti-hipertensivos foram significativamente menores no grupo TAC/MMF do que CsA/AZA. - Não houve diferença entre os parâmetros metabólicos dos 2 grupos. - Houve aumento da creatinina contornável com diminuição da dose em ambos os grupos. - Desenvolvimento de diabete no grupo 1, não estatisticamente significativo. - Leucopenia reversível com a diminuição do MMF no grupo 1.	Série pequena de pacientes.
Kobashigawa, et al. 2005 (39)	Estudo clínico randomizado	<b>Desfechos:</b> - Sobrevida	- Sobrevida - sem diferença: TAC - 79%	Amostra pequena. Negligencia a



Estudo	Desenho	Intervenção/Desfechos	Resultados	Limitações do estudo
	<p>comparativo em transplantados cardíacos.</p> <p><b>Grupo 1:</b> TAC (n=33)</p> <p><b>Grupo 2:</b> CsA (n=34)</p> <p>Medicamento concomitante: AZA e corticóides.</p> <p>Tempo de seguimento: 5 anos.</p>	<p>- Rejeição do enxerto <math>\geq</math> 3A ou tratado</p> <p>- DVE</p> <p>- Disfunção renal (creatinina <math>\geq</math> 2,0 mg/dL)</p> <p>- Uso de 2 ou mais anti-hipertensivos</p> <p>- Percentual de diabete</p> <p>- Níveis de lipídios</p>	<p>CSA - 71% (p=0,391)</p> <p>- Livre de rejeições - sem diferença:</p> <p>TAC – 76%</p> <p>CsA – 79% (p=0,733)</p> <p>- Livre de CAV - sem diferença:</p> <p>TAC – 54%</p> <p>CsA – 64% (p=0,422)</p> <p>- Creatinina:</p> <p>TAC – 1,2<math>\pm</math>0,5mg/dl</p> <p>CsA – 1,5<math>\pm</math>0,4mg/dl (p=0,044)</p> <p>- 2 ou mais antihipertensivos:</p> <p>TAC – 33%</p> <p>CsA – 59% (p=0,065)</p> <p>- Diabete pós-TX:</p> <p>TAC – 27%</p> <p>CsA – 15% (p=0,168)</p> <p>- Triglicérides:</p> <p>TAC - 97<math>\pm</math>34mg/dl</p> <p>CsA - 175<math>\pm</math>103mg/dl (p=0,011)</p>	<p>diversidade étnica da população estudada, que poderia explicar diferenças nos resultados.</p> <p>Estudo sem poder para determinar diferença na sobrevida entre os grupos.</p>
Grimm et al 2006	Estudo prospectivo randomizado grupo paralelo, multicentrico, entre TAC e CYS	Incidência da 1ª Rejeição provada por biopsia (>1B)	TAC= 62% , Cys=68,9% - p=0.327 na análise local. Na análise cega: TAC=54%, Cys=66,4% p=0.029.	
Petrakopoulou, et al. 2006 (28)	<p>Estudo clínico randomizado prospectivo comparativo entre CsA e TAC nas alterações da função endotelial coronariana, nos níveis de endotelina-1(ET-1) e no remodelamento vascular em transplantados cardíacos, todas medidas sensíveis de DVE precoce.</p> <p><b>Grupo 1:</b> TAC + MMF e corticoides (n= 22)</p> <p><b>Grupo 2:</b> CsA + MMF e corticóides</p>	<p><b>Desfechos:</b></p> <p>Controles em 1 e 12 meses após o TX:</p> <p>- Diâmetro da luz epicárdica</p> <p>- Velocidade do fluxo sanguíneo coronariano</p> <p>- Níveis plasmáticos de ET-1</p> <p>- Alterações estruturais coronarianas por ultrassom intravascular.</p>	<p>- Função vasomotora epicárdica foi comparável entre os grupos TAC e CsA.</p> <p>- Deterioração da função microvascular endotelial aumentou significativamente no seguimento no grupo com CsA x TAC (&lt;0,05)</p> <p>- Concentração de ET-1 circulante aumentou no grupo da CsA (+17%), mas diminuiu significativamente ao longo do tempo no grupo do TAC (-25%; p&lt;0,05).</p> <p>- Aumento dependente de tempo da área média da íntima aumentou significativamente c/ CsA – 103% x TAC – 60% (p&lt;0,05) e a área do vaso significativamente aumentou no seguimento no grupo c/ TAC comparado c/ CsA (p&lt;0,05).</p>	<p>Amostra pequena. P/ excluir potenciais interferências, pacientes foram cuidadosamente selecionados de série consecutiva de transplantados cardíacos, conforme critérios de exclusão definidos. Cada paciente individualmente serviu como seu próprio controle. Pelos métodos estatísticos utilizados, falsos negativos não podem ser excluídos.</p>



Estudo	Desenho	Intervenção/Desfechos	Resultados	Limitações do estudo
	(n= 22)			
Wang SS et al 2008 (47)	<p>Estudo clínico randomizado comparativo entre 3 regimes de imunossupressão TX cardíaco:</p> <p><b>Grupo 1:</b> CE - CsA + EVL (n= 32)</p> <p><b>Grupo 2:</b> CM - CsA + MMF (n= 24)</p> <p><b>Grupo 3:</b> TM - TAC + MMF (n= 25)</p>	<p><b>Desfechos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mortalidade</li> <li>- Rejeição aguda</li> <li>- Sobrevida</li> </ul>	<p>Mortalidade em 30 dias: - Ausente nos 3 grupos.</p> <p>Rejeição aguda <math>\geq</math> 2R em 30 dias ou c/ comprometimento hemodinâmico: - Ausente nos 3 grupos</p> <p>Rejeição aguda em 3 anos provada por biópsia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CE – 3%</li> <li>- CM – 16,7%</li> <li>- TM – 8%</li> </ul> <p>Rejeição aguda c/ comprometimento hemodinâmico 3 anos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CE – 3%</li> <li>- CM – 20,8%</li> <li>- TM – 16%</li> </ul> <p>Rejeição humoral:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CM – 16,6%</li> <li>- TM – 16%</li> </ul> <p>Falha da eficácia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CE – 3%</li> <li>- CM – 25%</li> <li>- TM – 16%</li> </ul> <p>CE significativamente c/ menos falha de eficácia que CM (p= 0,04).</p> <p>Sobrevida em 1 e 3 anos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CE – 96,7% <math>\pm</math> 18,1% e 91,9<math>\pm</math>28,3%, respectivamente.</li> <li>CM – 89,7% <math>\pm</math> 29,8% e 79,8%<math>\pm</math> 46%, respectivamente.</li> </ul> <p>(Sem diferença significativa entre os grupos CE e CM).</p> <p>TM - 81,0% <math>\pm</math> 35,5% para 1 e 3</p>	



Estudo	Desenho	Intervenção/Desfechos	Resultados	Limitações do estudo
			<p>anos. (p= 0,04 entre CE e TM - foi significativa em 1 ano).</p> <p>CsA/EVL c/ resultado significativamente melhor: menor falha de eficácia e melhor sobrevida em 1 ano x TAC/MMF: 96,7% x 81%. Três grupos c/ boa eficácia após o TX cardíaco.</p>	
Ye F. et al 2009 (48)	<p>Metanálise de 7 estudos clínicos randomizados controlados (ECR) de TAC x CsA microemulsão, comparativo p/ avaliar efeitos benéficos e adversos em receptores de TX cardíaco.</p> <p>TAC (n= 505) CsA (n= 380) Total=885</p> <p>ECR – referências: (35) (37) (38) (39) (49) (24) (50)</p>	<p><b>Desfechos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Morte em 1 ano</li> <li>- Rejeição aguda em 6 meses e em 1 ano (provada por biópsia endomiocárdica ou qualquer rejeição tratada).</li> <li>- Abandono de tratamento.</li> <li>- Efeitos adversos (aparecimento de diabete mérito, hipertensão pós-TX, neoplasia malignas, insuficiência renal necessitando diálise,...).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sem diferença na mortalidade em 1 ano entre os grupos (RR, 0,70; 95%CI 0,45-1,08;p=0,11).</li> <li>- Menos rejeição com TAC x CsA em 6 meses (RR, 0,61; 95%CI, 0,49-0,75;p&lt;0,00001) e em 1 ano ((RR, 0,69;95%CI, 0,48-0,98;p=0,04).</li> <li>- Mais pacientes pararam de tomar a CsA do que TAC (RR, 0,57;95%CI, 0,40-0,83;p=0,003).</li> <li>- Incidência de novos casos de diabete favoreceu a CsA (RR, 1,65;95%CI, 1,18-2,29; p=0,003).</li> <li>- Menos pacientes com TAC x CsA tiveram hipertensão. (RR, 0,88; 95%CI, 0,81-0,96;p=0,004).</li> <li>- Incidência igual entre os grupos de neoplasias malignas (RR, 0,64; 95%CI, 0,31-1,32;p=0,23) e de insuficiência renal necessitando diálise (RR, 1,68; 95%CI, 0,81-3,52;p=0,17).</li> </ul>	<p>Poucos ECR confirmaram intenção de tratamento e descreveram a alocação sigilosa. Nenhum era duplo cego pela natureza da intervenção. Pequeno nº de pacientes incluídos; nº de pacientes de TX de coração é menor mesmo que nº de TX de rim e fígado no mundo, desta forma autores pensam que o nº apresentado possa representar a população em questão. ECRs desta metanálise usaram diferentes e concomitantes medicamentos: 3 usaram MMF, 4 AZA. Houve tendência não estatisticamente significativa de melhor sobrevida com TAC.</p>
Penninga L et al 2010 (29)	<p>Revisão sistemática e meta-análise: Revisão de 10 ECRs para comparar os benefícios e</p>	<p><b>Desfechos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mortalidade</li> <li>- Rejeição aguda grave <math>\geq 3</math> A</li> <li>- Rejeição aguda com</li> </ul>	<p>Mortalidade:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sem diferença significativa entre TAC e CsA ( RR 0,78; 95% CI 0,54- 1,13, p=0,19).</li> <li>TAC significativamente superior à</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Qualidade e quantidade da evidência limitam achados e interpretações.</li> </ul>



Estudo	Desenho	Intervenção/Desfechos	Resultados	Limitações do estudo
	<p>prejuízos do TAC x CsA como imunossupressão primária no TX cardíaco.</p> <p>TAC - n= 486 CsA – n=466</p> <p>- 3 estudos - 192 pacientes: TAC x CsA em base oleosa - 7 estudos - 760 pacientes: TAC x CsA microemulsão</p> <p>8 estudos – só adultos 1 estudo – adultos e crianças 1 estudo – somente crianças.</p>	<p>comprometimento hemodinâmico</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CMV</li> <li>- Câncer cutâneo baso-celular</li> <li>- Todas as outras neoplasias</li> <li>- Hipertensão</li> <li>- Diabete</li> <li>- Hiperlipidemia</li> <li>- Colesterol total</li> <li>- Insuficiência renal necessitando de hemodiálise</li> <li>- Creatinina</li> <li>- Neurotoxicidade</li> <li>- Hirsutismo</li> <li>- Hiperplasia gengival</li> </ul> <p>Análise de subgrupo pré-selecionada inclui:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudos com viés de baixo risco x de alto risco</li> <li>- Ciclosporina em microemulsão x formulação em base de óleo</li> <li>- Estudos com população total (adultos e crianças) x somente adultos.</li> </ul>	<p>CsA microemulsão (RR 0,64; 95% CI 0,42-0,96, p= 0,03).</p> <p>Sem diferença entre TAC e CsA oleosa (RR 1,79; 95% CI 0,77-4,15, p= 0,17). Teste de efeito de interação c/ diferença significativa entre as formulações de CsA na mortalidade.</p> <p>Rejeição aguda <math>\geq</math> 3 A:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sem diferença significativa TAC e CsA ambas formulações (RR 0,86; 95% CI 0,62- 1,20, p= 0,38).</li> <li>- TAC associada a redução significativa na rejeição grau 3 A ou mais x CsA microemulsão (RR 0,71; 95% CI 0,56-0,90, p= 0,004).</li> </ul> <p>Infecções:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sem diferenças significativas entre os medicamentos (RR 1,01; 95% CI 0,84-1,21, p=0,91)</li> </ul> <p>Neoplasias:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sem diferenças entre os medicamentos</li> </ul> <p>Hipertensão:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Menos hipertensão com TAC x CsA (RR 0,80; 95% CI 0,69- 0,93, p=0,003).</li> <li>- Menos comum para TAC x CsA oleosa (RR 0,66; 95% CI 0,54- 0,80, p&lt; 0,0001).</li> <li>- Tendência não significativa para menos hipertensão c/ TAC x CsA microemulsão (RR 0,88; 95% CI 0,77-1,01, p= 0,07).</li> </ul> <p>Hiperlipidemia:</p> <p>Significativamente menos pacientes com TAC x CsA receberam tratamento para dislipidemia (RR 0,57; 95% CI 0,44-0,74, p&lt;0,0001).</p> <p>Diabete:</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudos com alto nível de vieses.</li> <li>- Poucos pacientes com poucos desfechos foram incluídos. Riscos de erros aumentam.</li> <li>- População não representativa da real população de transplantados atuais.</li> </ul>



Estudo	Desenho	Intervenção/Desfechos	Resultados	Limitações do estudo
			<p>- Tendência não significativa para mais diabete com TAC x CsA (RR 1,35; 95% CI 0,93-1,94, p= 0,11). Sem diferenças nas formulações de CsA.</p> <p>Função renal: Sem diferença significativa entre TAC e CsA (RR 1,45; 95% CI 0,50-4,26, p=0,49).</p> <p>Efeitos adversos cosméticos: - Hirsutismo significativamente menos freqüente com TAC x CsA microemulsão em 2 ECRs (RR 0,17; 95% CI 0,04-0,62, p= 0,008). Hiperplasia gengival significativamente menos freqüente com TAC x CsA microemulsão em 3 ECRs (RR 0,07; 95% CI 0,01- 0,37, p= 0,002).</p> <p>Neurotoxicidade: - Sem diferença entre TAC e CsA (RR 1,31; 95% CI 0,01- 0,37, p= 0,002). Sem diferenças com as diferentes formulações.</p> <p>Todos os estudos considerados de alto risco de viés. Estudos de crianças não entraram na análise de subgrupos.</p>	
Baran, et al. 2011 (33)	<p>Estudo clínico randomizado prospectivo controlado aberto em transplantados cardíacos comparativo entre:</p> <p><b>Grupo 1:</b> TAC (MONO) (n=79)</p> <p><b>Grupo 2:</b> TAC e</p>	<p><b>Desfecho primário:</b></p> <p>- Escore médio cumulativo das biópsias em 6 meses (segundo classificação da ISHLT).</p> <p><b>Desfechos secundários:</b></p> <p>- Mortalidade</p> <p>- Incidência de rejeição grau 2R/3R em 6 e 12 meses</p> <p>- Escore médio cumulativo das biópsias</p>	<p>- Escore médio cumulativo das biópsias em 6 meses similar entre os grupos.</p> <p>- MONO – 0,70±0,44 (95%CI; 0,60 a 0,80)</p> <p>-COMBO – 0,65± 0,40 (95%CI; 0,55-0,74) (p=0,44)</p> <p>Em 12 meses: MONO – 0,67± 0,39 (95%CI; 0,59-0,76)</p> <p>COMBO – 0,62± 0,39 (95%CI;</p>	<p>Estudo com poder baixo pelo tamanho pequeno da amostra (n=150). Portanto, nenhuma avaliação concreta pode ser feita em relação à equivalência dos 2 grupos. O estudo também não tem poder para avaliar a mortalidade e as</p>



Estudo	Desenho	Intervenção/Desfechos	Resultados	Limitações do estudo
	MMF (COMBO) (n=71)	em 1 ano. - Incidência de DVE	0,53-0,71) (p=0,38). - Mortalidade: Sobrevida similar nos dois grupos. - Livre de rejeição grau $\geq 2R$ em 6 meses: MONO – 85,9% COMBO – 94,4% (p=0,14) Em 12 meses: MONO – 85,9% COMBO – 93,1% (p=0,14). - Livres de DVE em 1,3 e 5 anos: MONO – 100%, 96% e 96% respectivamente. COMBO – 100%, 98,4 e 98,4%, respectivamente. (p= 0,34)  Sem diferença na DVE ou na sobrevida em 3 anos entre os grupos.	análises de ultra-som intravascular são limitadas pela falta de estudos basais e de seguimento.
Guethoff et al 2013 (51)	Estudo clínico randomizado prospectivo comparativo entre transplantados cardíacos com:  <b>Grupo 1:</b> TAC + MMF (n=30)  <b>Grupo 2:</b> CsA + MMF (n=30)  Tempo de seguimento: 10 anos	<b>Desfechos:</b> - Sobrevida; - Tempo sem rejeição aguda; - Tempo sem DVE; - Efeitos adversos (doença cardiovascular, disfunção renal, diabetes mellito, CMV ou neoplasias).	- Sobrevida em 1, 5 e 10 anos: TAC/MMF - 96,7%, 80,0% e 66,7%, respectivamente. CsA/MMF - 90,0%, 83,3% e 80,0%, respectivamente. (p=ns). - Tempo sem rejeição aguda: TAC/MMF - 65,5% CsA/MMF - 21,7% (log-rank 8,3, p=0,0004) - Livre de DVE em 5 e 10 anos: TAC/MMF - 64% e 45,8%; CsA/MMF 36,0% (log-rank 3,0, p=0,085) e 8% (log-rank 9,0, p=0,003). - Sem diferença nos resultados ao longo prazo p/ angioplastias, <i>stents</i> , disfunção renal, diabetes mellito infecção por CMV e neoplasias.	Não descrito a duração e a ordem dos episódios de rejeição, considerados fatores de risco p/ DVE. Apesar de n pequeno p/ mostrar diferenças significativas entre os grupos, houve tendência p/ TAC/MMF como benéfico para a função renal.
Kaczmarek et al 2013 (52)	Estudo clínico randomizado controlado comparativo entre 3 protocolos imunossupressores p/ transplante cardíaco:	<b>Desfechos:</b> - Sobrevida; - Tempo livre de rejeição.	- Sobrevida em 5 anos: TAC/MMF - 85,3% TAC/SRL - 93,1% SRL/MMF - 86,7% (p= 0,31 p/TAC/MMF vs TAC/SRL; p=0,47 p/ TAC/MMF vs SRL/MMF; e p= 0,86 p/ TAC/SRL vs SRL/MMF)	P/ obter protocolo mais seguro em termos de rejeição aguda em curto prazo, adicionaram ATG ao grupo SRL/MMF por 5 dias. Apesar da



Estudo	Desenho	Intervenção/Desfechos	Resultados	Limitações do estudo
	<p><b>Grupo 1:</b> TAC/MMF (n=34)</p> <p><b>Grupo 2:</b> TAC/SRL (n=29)</p> <p><b>Grupo 3:</b> SRL/MMF+ATG (n=15)</p> <p>Medicamento concomitante: corticóide.</p>		<p>- ATG grupo 3 não protegeu mais contra rejeições agudas.</p> <p>- Preservação creatinina no grupo c/ SRL/MMF vs TAC/MMF (p=0,045) em 5 anos.</p> <p>- Diminuição risco de DVE: SRL/MMF - 93,3% vs TAC/MMF - 73,5% e TAC/SRL - 80,8%</p> <p>- Diminuição da infecção por CMV: TAC/MMF - 72,2%; TAC/SRL - 89,7%; SRL/MMF - 86,7%.</p> <p>- Tendência a menor incidência de CMV c/ TAC/SRL vs TAC/MMF (p=0,076).</p> <p>- Maiores abandonos nos grupos com SRL.</p>	<p>ATG, um % maior de efeitos adversos ocorreu neste grupo, indicando que protocolos s/ inibidores da calcineurina e c/ terapia de indução devem ser considerados estratégias de alto risco. A indução deve ter contribuído para o maior nº de infecções neste grupo, enquanto a incidência de CMV foi baixa.</p>
White M et al	<p>Estudo prospectivo randomizado comparativo entre Tac x Csa TAC (n=46)</p> <p>Cys (n=49)</p> <p>27% on MMF , 48% Aza,</p> <p>Tempo de seguimento 1 ano</p>	<p>Livre de Rejeição Apolipoproteína B</p> <p>LDL</p> <p>HDL</p> <p>Colesterol total</p> <p>Colest total/HDL</p>	<p>TAC: - 0.19 +/- 0.22 g/L (p=0.0003)</p> <p>CYS: 0.07 +/- 0.18 g/L</p> <p>TAC: 0.44mmol/l (p=0.0001)</p> <p>Cys: 0.10mmol/L</p> <p>TAC: -73mmol/L (p=0.0008)</p> <p>CYS -0.25mmol/L</p> <p>TAC: -0.59mmol/L (p=0.06)</p> <p>CYS: 0.31mmol/L</p>	
Helmschrott et al 2014	<p>Estudo retrospectivo comparativo TAC e CYS</p> <p>CYS N=114 , TAC N=119</p> <p>Seguimento 2 anos</p>	<p>Mortalidade</p> <p>Livre de Rejeição em 2 anos</p>	<p>Cys=9.6% (11/114) NS</p> <p>TAC=16.8%(20/119)</p>	



## 22. ANEXO – Estudos em Crianças

Os principais estudos clínicos em crianças são descritos a seguir:

1991	Armitage et al. <sup>42</sup> em 1991, realizaram estudo prospectivo de dezenove crianças com idade de 5 dias a 17 anos, submetidas ao transplante cardíaco e em uso de tacrolimus como imunossupressão primária. O tempo de seguimento médio foi de 304 dias, e observou-se uma redução significativa na incidência de rejeição aguda. Relataram ainda, o sucesso como terapia de resgate em quatro pacientes com rejeição refratária.
1993	Armitage et al. <sup>43</sup> em 1993, descreveram a evolução de dez anos do transplante cardíaco, em uma população de 66 crianças com idade de 7 horas a 18 anos, sendo 26 em uso de tacrolimus como imunossupressão primária. Confirmaram a diminuição da incidência de rejeição e a maior possibilidade de retirada do corticóide na evolução clínica dos pacientes.
1995	Swenson et al. <sup>44</sup> em 1995, avaliaram sete pacientes entre 8,9 e 20,5 anos de idade, que tinham sido submetidos ao transplante cardíaco com 1,1 a 16,3 anos e necessitaram de conversão para tacrolimus por rejeição persistente (quatro pacientes), efeitos adversos da associação ciclosporina e corticóide (três pacientes) ou ambos (um paciente). Todos os pacientes faziam uso crônico de corticóide. O tempo de seguimento variou de 15 a 41 meses. Observaram apenas dois episódios de rejeição que necessitaram terapia com corticóide por via endovenosa, sendo possível a retirada do corticóide como droga de manutenção em todos os sete pacientes. Não houve óbito neste período.
1998	Walker et al. <sup>45</sup> em 1998, desenvolveram estudo retrospectivo de 25 pacientes, com uma média de idade de 5,8 anos (um mês a 16,5 anos) e tempo de seguimento de 1,2 anos, submetidos a conversão da ciclosporina para tacrolimus por rejeição persistente (14 pacientes), efeitos adversos (oito pacientes) ou ambos (três pacientes). Observaram resolução dos episódios de rejeição aguda, redução da intensidade das rejeições posteriores e melhora dos efeitos adversos. Não houve óbito por rejeição.
1998	Herzberg et al. <sup>46</sup> em 1998, realizaram análise retrospectiva de 19 crianças submetidas ao transplante cardíaco, das quais nove em uso de ciclosporina e dez em uso de tacrolimus, com idade média de 10,2 anos e 7,7 anos, respectivamente, nos primeiros 12 meses após o transplante. Observaram uma redução significativa na incidência de rejeição moderada e importante, e diminuição dos efeitos adversos.
2005	Pollock-Barziv et al. <sup>47</sup> em 2005, desenvolveram estudo prospectivo randomizado em 26 crianças submetidas ao transplante cardíaco, sendo 14 em uso de tacrolimus e 12 em uso de ciclosporina, com idade média de 4,2 anos e 5,8 anos, e tempo de seguimento de 26 meses e 24 meses, respectivamente. Observaram que ambos os esquemas de imunossupressão foram eficazes e bem tolerados na população pediátrica. Embora a conversão de ciclosporina para tacrolimus tenha sido eficaz no tratamento da rejeição persistente, não houve diminuição da incidência de rejeição aguda.
2009	Simmonds et al. <sup>48</sup> em 2009, elaboraram análise retrospectiva de 100 crianças submetidas ao transplante cardíaco e em uso de tacrolimus como imunossupressão primária ou terapia de resgate, em relação aos efeitos adversos. Evidenciaram baixa taxa de complicações, atribuídas parcialmente à possibilidade de retirada precoce da corticoterapia e uso de estatinas.
2010	Singh et al. <sup>49</sup> em 2010 relataram a evolução de 55 pacientes, com um tempo medio de seguimento de 19 meses, submetidos ao transplante cardíaco e mantidos com esquema de imunossupressão com tacrolimus + indução , sem corticóide , em relação a ausencia de rejeição moderada . Observaram uma taxa livre de



	rejeição de 92% em 6 meses e 87% em 1 ano. A sobrevivência após o transplante foi de 91% em 6 meses e 88% em 1 ano, concluindo que o esquema duplo baseado no tacrolimus apresenta uma taxa aceitável de rejeição durante o primeiro ao após o transplante.
2012	Branco et al. <sup>50</sup> em 2012 realizaram um estudo observacional, prospectivo em 28 crianças submetidas a conversão do esquema de imunossupressão baseada em ciclosporina para uma terapia com tacrolimus, para rejeição refratária, rejeição tardia e intolerância a ciclosporina. Observaram completa resolução dos episódios de rejeição refratária e dos efeitos adversos em todos os pacientes.
2013	Marshall et al. <sup>51</sup> em 2013 realizaram um estudo observacional, retrospectivo, com controle histórico, comparando o resultado de dois grupos de pacientes, um com esquema clássico de imunossupressão (esquema triplo com ciclosporina, sem indução) e o esquema atual (tacrolimus mais indução) em relação a infecção e rejeição, observando um menor número de rejeição no primeiro ano após o transplante com o tacrolimus.



## 23.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- <sup>1</sup> Birkmeyer J, Stukel T, Siewers A, Goodney P, Wennberg D, Lucas F. Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med*. 2003; 349 (22): 2117- 2127.
- <sup>2</sup> Caro JJ and Trindade E. "Heart Transplantation: Survival, Costs and Cost-Effectiveness". Quebec Government MSSS - CETS Publications, February 1992.
- <sup>3</sup> Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). Procedimentos hospitalares do SUS - por local de internação – Brasil. Taxa mortalidade por Ano competência segundo Procedimento; Procedimento: TRANSPLANTE DE CORACAO: Período: Jan/2008-Set/2014. Disponível no site da Internet <http://www.datasus.gov.br>, acesso em 12 de nov de 2014.
- <sup>4</sup> Pham SM, Kormos RL, Kawai A, Murali S, Hattler BG, Demetris AJ, Griffith BP. Tacrolimus (FK 506) in clinical cardiac transplantation: a five-year experience. *Transplant Proc*. 1996 Apr;28(2):1002-4.
- <sup>5</sup> Stovin PGI, Sharples L, Hutter JA, Wallwork J, English TAH. Some prognostic factors for the development of transplant-related coronary artery disease in human cardiac allografts. *J Heart Lung Transplant* 1991;10:38–44.
- <sup>6</sup> Ochiai T, Nakajima K, Nagata M, et al.: Effect of a new immunosuppressive agent, FK 506, on heterotopic cardiac allotransplantation in the rat. *Transplant Proc* 1987;19:1284–1286.
- <sup>7</sup> Starzl TE, Fung J, Venkataramman R, Todo S, Demetris AJ, Jain A. FK506 for liver, kidney and pancreas transplantation. *Lancet* 1989;ii:1000-4.
- <sup>8</sup> Armitage JM, Fricker FJ, Del Nido P, Cipriani L, Starzl TE. The clinical trial of FK 506 as primary and rescue immunosuppression in pediatric cardiac transplantation. *Transplant Proc*. 1991 Dec;23(6):3058-60.
- <sup>9</sup> Armitage JM, Kormos RL, Fung J, Starzl TE. The clinical trial of FK 506 as primary and rescue immunosuppression in adult cardiac transplantation. *Transplant Proc*. 1991 Dec;23(6):3054-7.
- <sup>10</sup> Secretaria de Estado da Saúde / Governo do Estado de São Paulo. *Protocolo Técnico – Micofenolato mofetil*. Disponível no site da Internet <http://www.farma.saude.sp.gov.br/protocolo/micofenolato.htm>, acesso em 22 de março de 2013.
- <sup>11</sup> Moon JI, Kim YS, Kim MS, et al. Effect of cyclosporine, mycophenolic acid, and rapamycin on the proliferation of rat aortic vascular smooth muscle cells: In vitro study. *Transplant Proc* 2000; 32:2026–2027.
- <sup>12</sup> Xiao F, Chong A, Shen J, et al. Pharmacologically induced regression of chronic transplant rejection. *Transplantation* 1995; 60:1065–1072.
- <sup>13</sup> Schuurman H-J, Pally C, Weckbecker G, et al. SDZ RAD inhibits cold ischemia-induced vascular remodeling. *Transplant Proc* 1999;31:1024–5.
- <sup>14</sup> Matsumoto Y, Hof A, Baumlin Y, et al. Differential effect of cyclosporine A and SDZ RAD on neointima formation of carotid artery allografts in apolipoprotein E deficient mice. *Transplantation* 2003;76:1166–70.
- <sup>15</sup> Chen WQ, Zhong L, Zhang L, et al. Oral rapamycin attenuates inflammation and enhances stability of atherosclerotic plaques in rabbits independent of serum lipid levels. *Br J Pharmacol* 2009;156:941–951.
- <sup>16</sup> Mancini D, Pinney S, Burkhoff D, LaManca J, Itescu S, Burke E, Edwards N, Oz M, Marks AR. Use of rapamycin slows progression of cardiac transplantation vasculopathy. *Circulation*. 2003;108(1):48-53.



- <sup>17</sup> Keogh A, Richardson M, Ruygrok P, Spratt P, Galbraith A, O'Driscoll G, Macdonald P, Esmore D, Muller D, Faddy S. Sirolimus in de novo heart transplant recipients reduces acute rejection and prevents coronary artery disease at 2 years: a randomized clinical trial. *Circulation*. 2004;110(17):2694-700.
- <sup>18</sup> Kobashigawa JA, Miller LW, Russell SD, Ewald GA, Zucker MJ, Goldberg LR, Eisen HJ, Salm K, Toltzman D, Gao J, Fitzsimmons W, First R. Tacrolimus with mycophenolate mofetil (MMF) or sirolimus vs. cyclosporine with MMF in cardiac transplant patients: 1-year report. *American journal of transplantation*. 2006;6(6):1377-86.
- <sup>19</sup> Groetzner J, Kaczmarek I, Schulz U, Stegemann E, Kaiser K, Wittwer T, Schirmer J, Voss M, Strauch J, Wahlers T, Sohn HY, Wagner F, Tenderich G, Stempfle HU, Mueller-Ehmsen J, Schmid C, Vogeser M, Koch KC, Reichenspurner H, Daebritz S, Meiser B, Reichart B. Mycophenolate and sirolimus as calcineurin inhibitor-free immunosuppression improves renal function better than calcineurin inhibitor-reduction in late cardiac transplant recipients with chronic renal failure. *Transplantation*. 2009;87(5):726-33.
- <sup>20</sup> Zuckermann A, Keogh A, Crespo-Leiro MG, Mancini D, Vilchez FG, Almenar L, Brozena S, Eisen H, Tai SS, Kushwaha S. Randomized controlled trial of sirolimus conversion in cardiac transplant recipients with renal insufficiency. *American journal of transplantation*. 2012;12(9):2487-97.
- <sup>21</sup> Kaczmarek I, Zaruba MM, Beiras-Fernandez A, Reimann R, Nickel T, Grinninger C, Sadoni S, Hagl C, Meiser B. Tacrolimus with mycophenolate mofetil or sirolimus compared with calcineurin inhibitor-free immunosuppression (sirolimus/mycophenolate mofetil) after heart transplantation: 5-year results. *Journal of heart and lung transplantation*. 2013;32(3):277-84.
- <sup>22</sup> Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valantine-von Kaepler HA, Starling RC, Sørensen K, Hummel M, Lind JM, Abeywickrama KH, Bernhardt P; RAD B253 Study Group. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2003 Aug 28;349(9):847-58. PubMed PMID: 12944570.
- <sup>23</sup> Zuckermann A, Wang SS, Epailly E, Barten MJ, Sigurdardottir V, Segovia J, Varnous S, Turazza FM, Potena L, Lehmkuhl HB. Everolimus immunosuppression in de novo heart transplant recipients: What does the evidence tell us now? *Transplantation Reviews* 27 (2013) 76–84.
- <sup>24</sup> Eisen H, Kobashigawa J, Starling RC, et al. Everolimus versus mycophenolate mofetil in heart transplantation: a randomised, multicentre trial. *Am J Transplant* 2013. <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.12181>. [Epub ahead of print].
- <sup>25</sup> Zuckermann A, Wang SS, Ross H, et al. Efficacy and safety of low-dose cyclosporine with everolimus and steroids in de novo heart transplant patients: a multicentre, randomized trial. *J Transplant* 2011;2011:5359-83.
- <sup>26</sup> Lehmkuhl HB, Arizon J, Viganò M, Almenar L, Gerosa G, Maccherini M, Varnous S, Musumeci F, Hexham JM, Mange KC, Livi U; 2411 Study Investigators. Everolimus with reduced cyclosporine versus MMF with standard cyclosporine in de novo heart transplant recipients. *Transplantation*. 2009 Jul 15;88(1):115-22. doi: 10.1097/TP.0b013e3181aacd22. PubMed PMID: 19584690.
- <sup>27</sup> Eisen H, Yang X. The impact of proliferation signal inhibitors on the healthcare burden of major adverse cardiac events following heart transplantation. *Transplantation* 2006;82(8S):S13–8.
- <sup>28</sup> Gullestad L, Iversen M, Mortensen S-A, Eiskjær H, Riise GC, Mared L, Bjørtuft Ø, Ekmehag B, Jansson K, Simonsen S, Gude E, Rundqvist B, Fagertun HE, Solbu D, Bergh C-H. Everolimus With Reduced Calcineurin Inhibitor in Thoracic Transplant Recipients With Renal Dysfunction: A Multicenter, Randomized Trial - NOCTET. *Transplantation* 2010;89: 864–872.
- <sup>29</sup> Arora S, Erikstad I, Ueland T, Sigurdardottir V, Ekmehag B, Jansson K, Eiskjaer H, Bøtker HE, Mortensen SA, Saunamaki K, Gude E, Ragnarsson A, Solbu D, Aukrust P, Gullestad L. Virtual histology assessment of cardiac allograft vasculopathy following introduction of everolimus - Results of a multicenter trial -NOCTET. *Am J Transplant*. 2012 Oct;12(10):2700-9. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04234.x. Epub 2012 Sep 7. PubMed PMID: 22958738.



- <sup>30</sup> Corti R, Hutter R, Badimon JJ, Fuster V. Evolving concepts in the triad of atherosclerosis, inflammation and thrombosis. *J Thromb Thrombolysis* 2004; 17: 35–44.
- <sup>31</sup> Vischer UM. von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1186–1193.
- <sup>32</sup> Galkina E, Ley K. Vascular adhesion molecules in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 2292–2301.
- <sup>33</sup> Raichlin E, Kushwaha SS. Proliferation signal inhibitors and cardiac allograft vasculopathy. *Curr Opin Organ Transplant* 2008; 13: 543–550.
- <sup>34</sup> Raichlin E, Bae JH, Kushwaha SS, et al. Inflammatory burden of cardiac allograft coronary atherosclerotic plaque is associated with early recurrent cellular rejection and predicts a higher risk of vasculopathy progression. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1279–1286.
- <sup>35</sup> Nair A, Kuban BD, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Nissen SE, Vince DG. Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation* 2002; 106: 2200–2206.
- <sup>36</sup> Poglitsch M, Weichhart T, Hecking M, et al. CMV late phase-induced mTOR activation is essential for efficient virus replication in polarized human macrophages. *Am J Transplant* 2012;12:1458–68.
- <sup>37</sup> Araki K, Turner AP, Shaffer VO, et al. mTOR regulates memory CD8 T-cell differentiation. *Nature* 2009;460:108–12.
- <sup>38</sup> Araki K, Youngblood B, Ahmed R. The role of mTOR in memory CD8 T-cell differentiation. *Immunol Rev* 2010;235:234–43.
- <sup>39</sup> Wang SS, Chou NK, Chi NH, et al. Can cyclosporine blood level be reduced to half after heart transplantation? *Transplant Proc* 2010;42:930–3.
- <sup>40</sup> Arora S, Gude E, Sigurdardottir V, et al. Improvement in renal function after everolimus introduction and calcineurin inhibitor reduction in maintenance thoracic transplant recipients: the significance of baseline glomerular filtration rate. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:259–65.
- <sup>41</sup> Potena L, Rinaldi M, Maiello C, et al. Early vs delayed everolimus in de novo heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2011;30(4 Supp):S35.
- <sup>42</sup> Armitage JM, Fricker F, Delnido P, Cipriani L, Starzl TE. The clinical trial of FK 506 as primary and rescue immunosuppression in pediatric cardiac transplantation. *Transplant Proc.* 1991;23(6):3058-60.
- <sup>43</sup> Armitage JM, Fricker F, Delnido P, Starzl TE, Hardesty RL, Griffith BP. A decade (1982-1992) of pediatric cardiac transplantation and the impact of FK 506 immunosuppression. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;105:464-73.
- <sup>44</sup> Swenson JM, Fricker FJ, Armitage JM. Immunosuppression switch in pediatric heart transplant recipients: cyclosporine to FK 506. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(1):1183-8.
- <sup>45</sup> Walker RE, Mccrindle BW, Colis JG, West LJ. Clinical outcomes associated with conversion to tacrolimus-based immunosuppression in pediatric cardiac transplantation. *Transpl Proc.* 1998;30:116-7.
- <sup>46</sup> Herzberg GZ, Rossi AF, Courtney M, Lansman SL, Gelb BD, Parness IA, et al. Usefulness of tacrolimus versus cyclosporine after pediatric heart transplantation. *Am J Cardiol.* 1998;82:541-3.
- <sup>47</sup> Pollock-Barziv SM, Dipchand AI, Mccrindle BW, Nalli N, West LJ. Randomized clinical trial of tacrolimus- vs cyclosporine-based immunosuppression in pediatric heart transplantation: preliminary results at 15-month follow-up. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(2):190-4.
- <sup>48</sup> Simmonds J, Dewar C, Dawkins H, Burch M, Fenton M. Tacrolimus in pediatric heart transplantation: ameliorated side effects in the steroid free statin era. *Clin Transplant.* 2009;23(3):415-9.
- <sup>49</sup> Singh TP1, Faber C, Blume ED, Worley S, Almond CS, Smoot LB, Dillis S, Nasman C, Boyle GJ. Safety and early outcomes using a corticosteroid-avoidance immunosuppression protocol in pediatric heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2010 May;29(5):517-22. doi:



---

10.1016/j.healun.2009.11.601. Epub 2010 Jan 12.

- <sup>50</sup> Branco KC1, Azeka E, Trindade E, Galas FR, Hajjar LA, Benvenuti L, Riso A, Tanamati C, Penha J, Auler JO Jr, Jatene M. The impact of tacrolimus as rescue therapy in children using a double immunosuppressive regimen after heart transplantation. *Transplant Proc.* 2012 Oct;44(8):2483-5. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.07.139.
- <sup>51</sup> Marshall CD, Richmond ME, Singh RK, Gilmore S, Beddows K, Chen JM, Addonizio LJ. A comparison of traditional versus contemporary immunosuppressive regimens in pediatric heart recipients. *J Pediatr.* 2013 Jul;163(1):132-6.