

Uso de imunossupressores (everolimo,  
sirolimo e tacrolimo) em transplantes  
pulmonares

Nº 200  
Janeiro/2016



**medicamento**

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2016 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 .....	7
2.	INTRODUÇÃO.....	10
3.	OBJETIVOS/ QUESTÕES CENTRAIS.....	13
4.	MÉTODOS .....	14
5.	RESULTADOS.....	16
6.	RESULTADOS DA EXPERIÊNCIA DE USO DE ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS NO INCOR-HC/FMUSP.....	27
7.	EFEITO DO USO DE <i>mTOR</i> s NO INCOR-HC/FMUSP > 30 DIAS APÓS TRANSPLANTE .....	30
8.	CUSTOS .....	31
9.	DESTAQUES SOBRE O USO DE TACROLIMO E <i>mTOR</i> s NO INCOR-HC/FMUSP.....	35
10.	MODELOS – CÁLCULO DA RELAÇÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE DO TACROLIMO .....	36
11.	MODELOS – CÁLCULO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO POTENCIAL DO TACROLIMO .....	42
12.	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE .....	49
13.	LIMITAÇÕES .....	51
14.	CONCLUSÕES .....	52
15.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC.....	52
16.	CONSULTA PÚBLICA.....	53
17.	DELIBERAÇÃO FINAL .....	54
18.	DECISÃO.....	54
19.	ANEXO 1 – Estratégia de Busca e Seleção de Estudos.....	55
20.	ANEXO 2 – Resultados dos Estudos.....	63
21.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	67



## LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1. Procedimento: TRANSPLANTE DE PULMÃO, Morbidade Hospitalar do SUS - por local de internação – Brasil no período de Jan/2008-Fev/2015	8
Tabela 2. Transplantes Pulmonares no InCor-HCFMUSP: Número de pacientes observados no período 2000-2014 atribuídos por tipo de Imunossupressor Final	20
Tabela 3. Número de pacientes por itinerário terapêutico	20
Tabela 4. Custos: compra de imunossupressores e cálculo por dosagens preconizadas	23
Tabela 5. Probabilidades e custos observados para estimar Caso-Base	26
Tabela 6. Tabela do SUS - imunossupressores	32
Tabela 7. Probabilidades e ressarcimentos observados para estimar Impacto orçamentário	33
Figura 1. Gráfico de floresta: Comparação dos efeitos da ciclosporina e tacrolimo por Fan et al., 2009	14
Figura 2. Gráfico de floresta: Comparação dos efeitos da ciclosporina e tacrolimo apresentados nas 08 primeiras análises revisão da Cochrane 2013, na mesma ordem de desfechos apresentados na Figura 1.	16
Figura 3. Gráfico de floresta: Comparação de outros efeitos da ciclosporina e tacrolimo apresentados nas análises revisão da Cochrane 2013 que não foram apresentados na Figura 1.	17
Figura 5. Sobrevida por dias de seguimento no 1o. ano no grupo de transplantes pulmonares	22
Figura 6. Curvas K-M recalculadas para os sobreviventes após o 1o. ano por dias de seguimento no grupo de transplantes pulmonares	22
Figura 7. Transplantes Pulmonares: Distribuição absoluta e variação das Médias de Custos totais hospitalares por tipo de Imunossupressor final	23
Figura 8. Distribuição relativa das categorias de custos nos transplantados pulmonares	24
Figura 9. Distribuição relativa e tendência temporal do uso dos recursos por ano para todos os pacientes.	24
Figura 10. Custos médios sistematizados de todos os pacientes observados por período de seguimento	25
Figura 11. Custos por período de seguimento e por estado vital dos pacientes	25
Figura 12. Custo-Efetividade de manutenção de transplantes pulmonares – programa do InCor-HC/FMUSP	28
Figura 13. Modelo de Markov — custos do seguimento — Simulação dos Custos e efeitos da manutenção sob ciclosporina ou tacrolimo isolado ou associado com everolimo para 300 potenciais pacientes distribuídos como observado na coorte do InCor-HC/FMUSP	30
Figura 14. Simulação da distribuição das probabilidades de perdas de pacientes por complicações ou óbitos durante os 50 ciclos anuais no Modelo Markov	31
Figura 15. Simulação da Probabilidade de sobreviver ano a ano após o transplante pulmonar no Modelo Markov	31
Figura 16. Simulação da curva acumulando os custos do programa ano a ano após o transplante pulmonar no	31



Modelo Markov	31
Figura 17. Relação entre os custos e o efeito do programa após o transplante pulmonar no Modelo Markov	31
Figura 18. Número de pacientes observados e média de dias de permanência nas AIHs por mês pós-transplante	32
Figura 19. Correlação entre soma de dias de permanência hospitalar e ressarcimentos do SUS nas AIHs pós-transplante pulmonar observadas	33
Figura 20. Ressarcimentos médios SUS sob ciclosporina — cálculo de base para o impacto orçamentário	33
Figura 21. Ressarcimentos SUS sob tacrolimo — cálculo de base do impacto orçamentário	34
Figura 22. Ressarcimentos SUS sob everolimo + tacrolimo — cálculo de base do impacto orçamentário	34
Figura 23. Ressarcimentos e efeitos da Manutenção sob ciclosporina ou tacrolimo isolado ou associado com everolimo	35
Figura 24. Ressarcimentos e efeitos da Manutenção sob ciclosporina ou tacrolimo isolado ou associado com everolimo	36
Figura 25. Análise de sensibilidade - impacto com distribuição: 50% ciclosporina e 50% tacrolimo	37
Figura 26. Análise de sensibilidade – compara impacto com distribuição: A) 50% ciclosporina e 50% tacrolimo e B) 10% de ciclosporina e 90% de tacrolimo	38



## 1. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologias:** Tacrolimo, Sirolimo e Everolimo

**Indicação:** Resgate de eventos de rejeição refratários no período de manutenção da imunossupressão após transplantes pulmão.

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

**Contexto:** Os transplantes de pulmão salvaram mais de 378 vidas no SUS. Entretanto, os transplantes 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 e equipes transplantadoras disponíveis. Quase a metade deles apresenta episódios de rejeição que pode não responder aos tratamentos disponíveis no SUS. Além disto, 01 de cada 04 ou 05 transplantados pode desenvolver insuficiência renal em consequência do imunossupressor disponível no SUS. Estima-se que cerca de 300 transplantados poderiam ser beneficiados mediante resgate com alternativas terapêuticas.

**Perguntas:** A incorporação de alternativas terapêuticas para a manutenção da imunossupressão em pacientes com pulmão 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:** Duas das 13 meta-análises comparando ciclosporina e tacrolimo foram selecionadas. Estas incluíram os mesmos 03/30 estudos controlados randomizados, ECRs, já identificados. Dez ECRs com sirolimo e 06 com everolimo foram selecionados, com cada uma das alternativas terapêuticas *mTOR*. Quanto ao efeito das alternativas terapêuticas: Nas 02 meta-análises destes ECRs, tacrolimo ou ciclosporina não diferiram significativamente nas taxas de rejeição ou de ocorrência de progressão de insuficiência renal. (i) O tacrolimo auxiliou a reduzir mortalidade no 1º. ano pós-transplante. (ii) O estudo de sirolimo e everolimo associados com doses reduzidas de ciclosporina ou tacrolimo mostrou pouco ou nenhum impacto na sobrevida. (iii) Entretanto, a análise empírica dos últimos 224/252 transplantes pulmonares da coorte do *InCor-HC/FMUSP* mostrou que a probabilidade de sobrevida foi significativamente superior no 1º. ano do período de seguimento. 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.

O uso de tacrolimo e alternativas com *mTOR*s no *InCor-HC/FMUSP*, de fato, proporcionou eficiente controle de episódios de rejeição em pacientes que se mostraram refratários ou tiveram eventos adversos, tais como a recidiva de rejeição, insuficiência renal ou intolerância.

**Avaliação econômica:** A análise empírica dos custos totais do período estudado demonstra que tacrolimo ou ciclosporina não diferem significativamente durante o período de manutenção. No modelo a média de custos por ano foi inferior: R\$ 8.119,07 para o tacrolimo *versus* R\$ 9.383,02 com ciclosporina, excluindo-se os ressarcimentos para os medicamentos; e, observa-se maior efetividade de 0,86 para o grupo com tacrolimo vs 0,84 com ciclosporina.

**Avaliação de Impacto Orçamentário:** o ressarcimento para o procedimento “tratamento de intercorrência pós transplante de pulmão - pós transplante crítico” pode aumentar entre 113% até 145%: média de R\$ 29.176,14 *versus* R\$ 19.756,17 /ano para resgatar 01 complicação com ciclosporina, quando se acumula os eventos de rejeição, seguimento livre de eventos e óbitos, e quando se roda o modelo para os 300 potenciais pacientes com a distribuição de uso observada no *InCor-HC/FMUSP*. Desta forma, o resgate adicional das complicações com o sirolimo e o everolimo associados com doses reduzidas dos inibidores de calcineurina eleva a 89% a efetividade global do programa ao custo de R\$1,6 milhões nos ressarcimentos totais requeridos. A pressão de difusão do everolimo e a prevalência de complicações pode, provavelmente, elevar a até 90% dos pacientes a converter ao tacrolimo e alguns usar *mTOR*. Na análise de sensibilidade o custo adicional, deste cenário de 90% dos pacientes convertidos, pode elevar + R\$ 2,2 milhões em comparação R\$ 5,6 milhões atualmente ressarcidos para este procedimento nos ressarcimentos totais anuais do programa de seguimento para os 300 potenciais pacientes.

**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 e de progressão de insuficiência renal. 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 224 transplantados no *InCor-HCFMUSP*, sobretudo no 1º. Ano, resgatando-se os 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 38ª reunião do plenário do dia 05/08/2015, deliberaram, por unanimidade recomendar a incorporação dos medicamentos everolimo, sirolimo e tacrolimo como terapia de resgate para uso em pacientes submetidos a transplante de pulmão, em tratamento de manutenção, resistentes ou intolerantes à ciclosporina, de acordo com critérios que deverão ser estabelecidos em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde.

**Consulta Pública:** 82 contribuições foram enviadas à CONITEC. Nessas, o benefício de maior controle diante de eventos de rejeição é enfatizado sistematicamente. Em um terço das contribuições, foi relatado o uso destes imunossuppressores: 48% eram pacientes convertidos por eventos de rejeição que obtiveram controle, permitindo a sobrevida com qualidade em 75% e em dois relatos houve efeitos colaterais. Os profissionais de saúde, entretanto, observaram efeitos colaterais em cerca da metade das experiências de uso relatadas. Não houve envio ou citação de referências bibliográficas adicionais ou novas nas contribuições. As respostas foram todas favoráveis (boa e muito boa) à qualidade deste relatório de recomendação.

**Deliberação Final:** recomendar a incorporação do uso de imunossuppressores (everolimo, sirolimo e tacrolimo) em transplante pulmonar, como terapia de resgate e conforme estabelecido em Protocolo do Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº162/2015.

**Decisão:** Incorporar o uso dos imunossuppressores (everolimo, sirolimo e tacrolimo) em transplante pulmonar, com terapia de resgate e conforme estabelecido em Protocolo do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, dada pela Portaria SCTIE-MS nº 3, de 18 de janeiro de 2016, publicada no Diário Oficial da União nº 11 de 18 de janeiro de 2016, pág. 657.



Este relatório técnico sobre o tratamento de manutenção de imunossupressão após transplante pulmonar foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias do Hospital das Clínicas da (NATS-HCFMUSP) e pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias da Saúde (NATS/SES-SP).

## 2. INTRODUÇÃO

Os transplantes de pulmão 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 sobrevivência.

No Brasil, foram realizados 61 transplantes de pulmão no ano de 2014, um crescimento negativo de -2% comparativamente ao ano de 2013. (A taxa de crescimento média dos três últimos anos foi de 0%, somando o crescimento de 40% entre 2007 e 2014). A distribuição geográfica dos centros transplantadores iniciou-se e continua concentrada no Sudeste e no Sul do país, sem expansão 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 20% nos transplantes unilaterais e 13,8% entre os transplantados bilateralmente, no ano de 2014<sup>3</sup>. Isto representou uma redução relativa de 50% da mortalidade observada em 2013, o ano epidêmico.

**Tabela 1. Procedimento: TRANSPLANTE DE PULMÃO, Morbidade Hospitalar do SUS - por local de internação – Brasil no período de Jan/2008-Fev/2015**

TRANSPLANTE DE PULMÃO:		2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
UNILATERAL	0505020084	5	44	45	48	25	29	25	25	2
BILATERAL	0505020122	-	-	-	3	20	32	37	36	-
INTERCORRÊNCIA	0506020070	PÓS UNI/BILATERAL - PÓS TRANSPLANTE CRÍTICO				-	37	40	94	9

**ÓBITOS POR ANO PROCESSAMENTO SEGUNDO PROCEDIMENTO:**



UNILATERAL	0505020084		10	5	7	4	1	11	5	1
BILATERAL	0505020122		-	-	-	4	1	10	5	1
INTERCORRÊNCIA	0506020070	PÓS UNI/BILATERAL - PÓS TRANSPLANTE CRÍTICO				-	1	1	-	-
<b>DIAS PERMANÊNCIA POR ANO PROCESSAMENTO SEGUNDO PROCEDIMENTO:</b>										
UNILATERAL	0505020084		842	840	1.372	557	680	729	435	240
BILATERAL	0505020122		-	-	21	427	713	1.023	763	89
INTERCORRÊNCIA	0506020070	PÓS UNI/BILATERAL - PÓS TRANSPLANTE CRÍTICO					546	619	1.318	214
<b>VALOR TOTAL PROCEDIMENTOS</b>										
UNILATERAL	0505020084		R\$ 1.724.907,77	R\$ 2.027.451,45	R\$ 2.493.283,07	R\$ 1.024.126,01	R\$ 1.293.289,36	R\$ 2.145.518,18	R\$ 1.418.469,98	R\$ 541.468,06
BILATERAL	0505020122		-	-	R\$ 66.376,10	R\$ 1.291.504,15	R\$ 2.116.598,85	R\$ 3.634.202,59	R\$ 3.920.820,93	R\$ 307.630,83
TRATAMENTO DE	0506020070	INTERCORRÊNCIA PÓS UNI/BILATERAL - PÓS TRANSPLANTE CRÍTICO					R\$ 312.413,13	R\$ 312.345,97	R\$ 450.601,04	R\$ 85.507,96

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

De fato, na publicação do Registro Internacional<sup>4</sup> da *International Society of Heart and Lung Transplantation* em outubro de 2014, entre 47.647 transplantes pulmonares estudados, a mortalidade não ajustada é significativamente superior no estrato dos receptores de transplantes unilaterais, em comparação com os transplantados bilateralmente. Entre as causas específicas de mortalidade e morbidade durante o seguimento dos pacientes transplantados, cita-se nesta literatura, respectivamente, no 1º. mês até 10 anos após: de 24% a 11% de mortalidade por falha primária do enxerto; de 11% a 7,6% por falência cardiovascular; de 0,1% a 33% por bronquiolite obliterante devida à rejeição crônica; de 19% a 17% por outras infecções excluindo-se as por citomegalovírus; de 2,3% a 0,1% por infecções por citomegalovírus e de 3% a 0,2% por rejeição aguda contra o órgão transplantado; bem como atribui-se de 11% a 0,7% de mortalidade às falhas de técnica. Ao longo do primeiro e quinto ano de seguimento dos sobreviventes, respectivamente, as causas mais frequentes de morbidade são: de 59,6% a 88% por hipertensão, 26,7% a 70% por hiperlipidemia, 19% a 46% por disfunção/insuficiência renal, 19% a 29% por diabetes, 8% a 28% por síndrome de bronquiolite obliterante, bem como 3% a 8% por vasculopatia coronariana. Como um indicador do uso de recursos para paliar estas complicações, cita-se que dentre estes pacientes que disfunção/insuficiência renal, 4% a 2% ao primeiro e quinto ano, respectivamente, necessitaram diálise crônica e 0,2% a 1,1% obtiveram transplante renal.

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 pulmonar disponível para o componente ambulatorial no sistema público de saúde do Brasil.

A perda de órgãos e pacientes transplantados devido às falhas acima mencionadas e episódios ou processos de rejeição aguda ou crônica que propiciam o desenvolvimento da síndrome de bronquiolite obliterante, mesmo sob uso contínuo de ciclosporina levaram à intensa pesquisa farmacológica visando encontrar alternativas eficazes e efetivas.

## ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS

### 2.1. Tacrolimo

Um dos fármacos assim desenvolvidos foi o *tacrolimo* (FK506), utilizado pela primeira vez em 1989. Embora desenvolvido em modelo animal de coração<sup>5</sup>, o *tacrolimo* foi atualmente generalizado para resgatar rejeição de rins e fígados transplantados<sup>6</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>7</sup> também para prevenir rejeição de transplantes de pulmão, tanto como terapia de resgate ou como imunossupressor de primeira linha.

Sob influência destas evidências, desde 2003 os primeiros episódios de rejeição foram resgatados do prognóstico fatal com uso do *tacrolimo* no InCor-HC/FMUSP.

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

Vários estudos têm sido publicados sobre os efeitos dos dois *mTOR*s. 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, *mTOR*s 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 *mTOR*s 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 imunoenaios comercialmente aprovados.

As ações, anti-inflamatória e anti-fibrose, evidenciadas em estudos experimentais<sup>8,9,10,11,12</sup> e clínicos, permitiriam evitar ou diminuir o desenvolvimento da síndrome de bronquiolite obliterante e episódios de rejeição. Estes efeitos resultantes favoreceram sua inclusão em múltiplas jurisdições e séries empíricas para uso em combinação com doses reduzidas da imunossupressão de base em vários centros transplantadores do Brasil.

### 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* se fossem incorporados para a imunossupressão ou sua manutenção em pacientes com pulmão transplantado?



## 4. MÉTODOS

A literatura científica sobre o tacrolimo 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. Estudos sistemáticos com metanálises, ensaios randomizados e coortes expressivas foram selecionados. A literatura científica sobre o sirolimo e o everolimo foi revisada seguindo as mesmas estratégias de busca e critérios de inclusão/exclusão descritos a seguir.

Os critérios de inclusão incluíram os nomes dos medicamentos/\* uso em humanos/\* uso terapêutico ou/\* eventos adversos ou/\* custos, indicação para transplante de pulmão, tipo de publicação (metanálises e estudos clínicos randomizados restringindo-se aos idiomas português, espanhol, inglês ou francês), sem restringir por período, sexo ou grupos etários. Coortes expressivas, com número de pacientes acima de 100 foram também selecionadas para fins de contra-verificação das probabilidades de ocorrência de eventos e uso de recursos durante a discussão dos dados observados. Outros tipos de publicações foram excluídos. 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. Onde aplicável, a verificação da heterogeneidade entre os estudos e a síntese metanalítica foram realizadas com o auxílio do *software* FastPro™.

A análise empírica das probabilidades de ocorrência de eventos, de uso de recursos, de custos e ressarcimentos abrangeu os últimos 224 transplantes de pulmão 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 de transplantes de pulmão. 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 atribuído de acordo com 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 atribuído de acordo com 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 300 *trials* (representando os 300 potenciais pacientes com pulmão 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 de nefrotoxicidade, infecciosas e neoplásicas permitindo o bom funcionamento do órgão transplantado. A análise empírica de efeito das 03 alternativas terapêuticas, entretanto, foi restrita ao resgate de eventos de rejeição de transplantes pulmonares e a possibilidade de diminuir a morbimortalidade.

Foram identificadas 13 meta-análises na literatura científica com a estratégia de busca apresentada no Anexo 1. Destas, foram selecionadas as duas que respondiam aos critérios de análise da efetividade, ver Quadro com as razões para inclusão e exclusão. A revisão



sistemática mais recente, da Cochrane<sup>13</sup>, incluiu um terceiro estudo e os mesmos 02 estudos mais recentes que a anterior<sup>14</sup>. O primeiro estudo<sup>15</sup>, datando de 1995, não foi considerado nas demais análises por apresentar heterogeneidade significativa em relação aos 03 outros. Estes 03 estudos randomizados que proporcionam evidências científicas sobre estes efeitos foram descritos no Anexo 2, Tabela de evidências. As Figuras, com as metanálises em gráficos de Floresta comparando ciclosporina e tacrolimo em relação aos principais desfechos de efetividade e segurança de ambas as publicações foram copiadas das publicações originais e estão apresentadas a seguir.

#### **a) Mortalidade**

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 - 0,038 a +0,030. A densidade de incidência cumulativa de mortalidade nestes estudos foi de 23,7% para a ciclosporina e 23,3% para o tacrolimo acumuladas, respectivamente, na soma de 523 e 522 pacientes-ano de seguimento.

#### **b) Rejeição crônica**

Nos transplantes pulmonares, a rejeição crônica leva à bronquiolite obliterante, evidenciada na biópsia como uma fibrose desregulada e perda da microvasculatura e do lúmen das pequenas vias aéreas. Os números de eventos deste tipo de rejeição nos transplantes pulmonares dos estudos avaliados foram significativamente menores de acordo com o tratamento de manutenção imunossupressor com tacrolimo em comparação com a ciclosporina.

A média verdadeira de diferença ponderada estimada de ocorrência de bronquiolite obliterante foi de -0,05 com intervalo de 95% de confiança variando entre -0,04 a -0,06 (RR: 0,46; 95%CI: 0,29 a 0,74). A densidade de incidência por ano de eventos de rejeição nestes estudos foi de 9% para a ciclosporina e 4% para o tacrolimo acumuladas na soma de 523 e 522 pacientes-ano de seguimento, respectivamente, durante a soma dos 6,17 anos nos estudos.

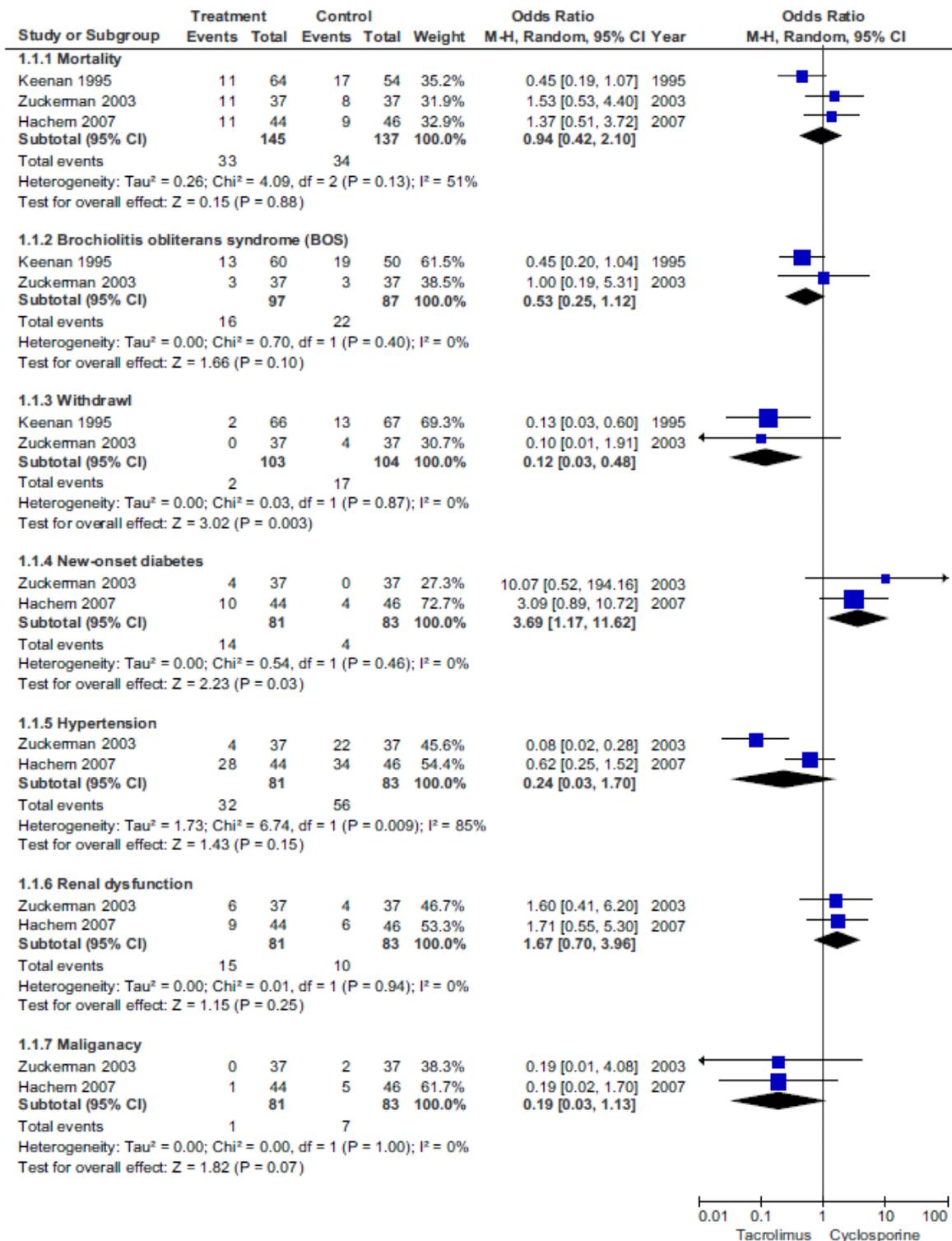


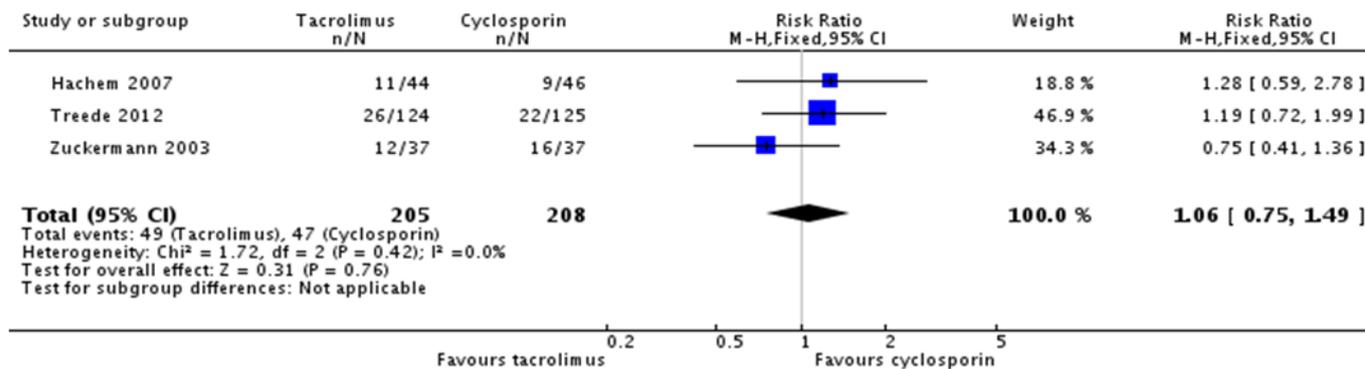
Figura 1. Gráfico de floresta: Comparação dos efeitos da ciclosporina e tacrolimo por Fan et al., 2009



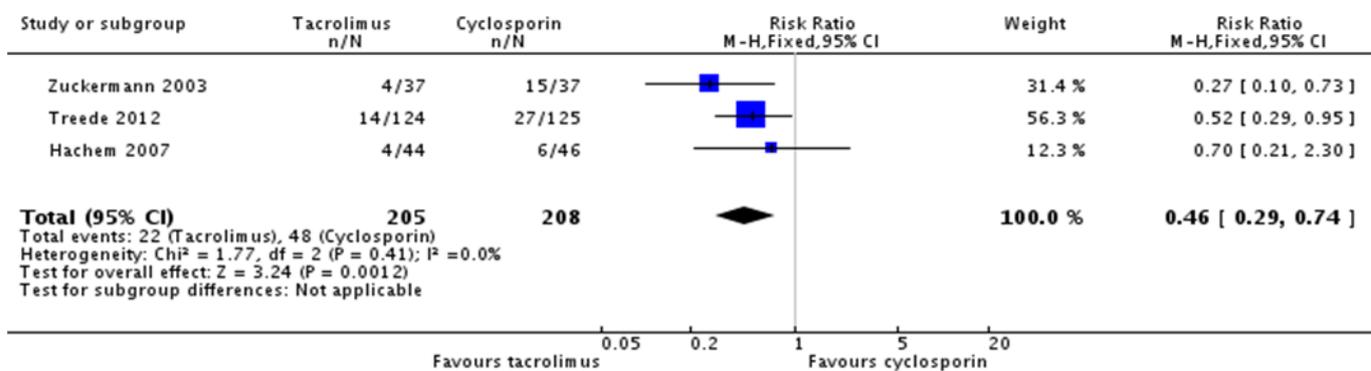
Na mesma ordem de desfechos apresentados na Figura 1, nas duas próximas páginas seguem as 08 primeiras análises da revisão sistemática publicada pelo Grupo da Cochrane 2013.



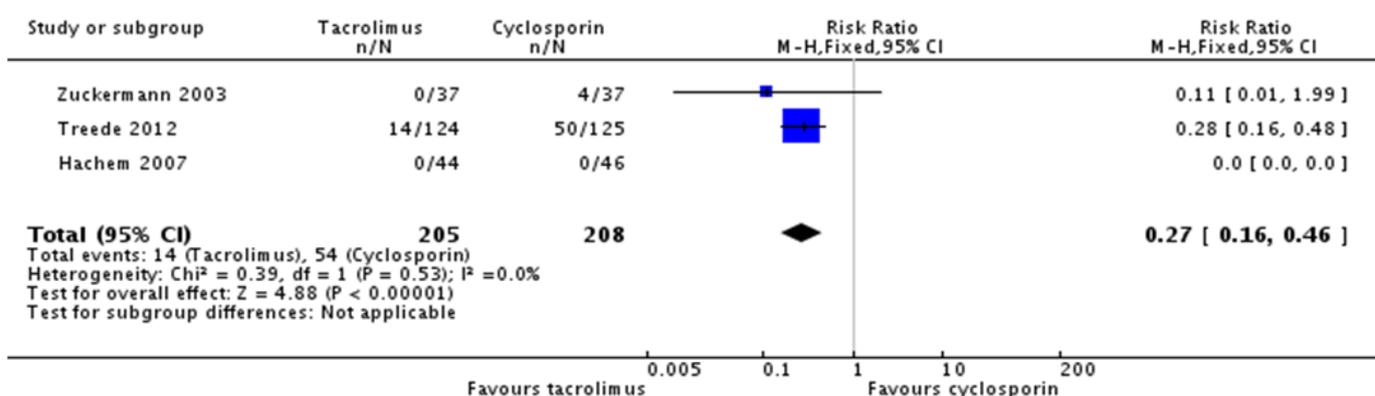
Review: Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for lung transplant recipients  
 Comparison: 1 Tacrolimus versus cyclosporin  
 Outcome: 1 Mortality



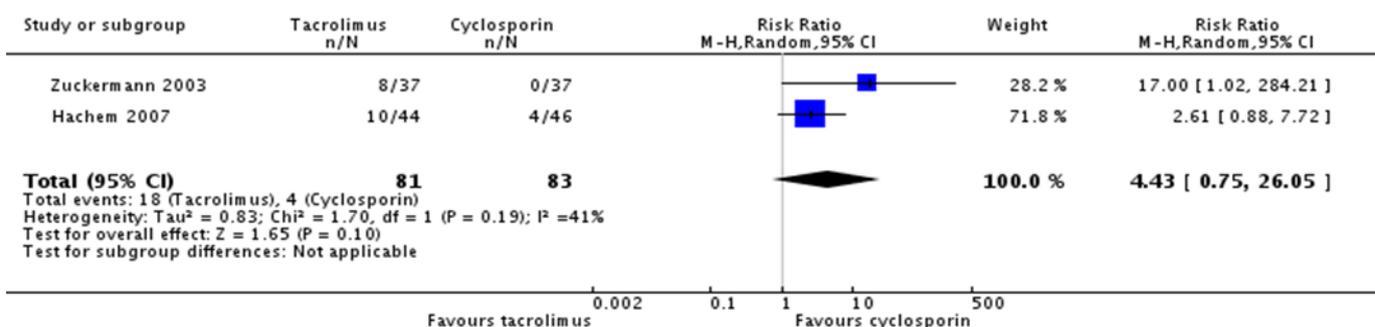
Review: Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for lung transplant recipients  
 Comparison: 1 Tacrolimus versus cyclosporin  
 Outcome: 4 Bronchiolitis obliterans syndrome



Review: Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for lung transplant recipients  
 Comparison: 1 Tacrolimus versus cyclosporin  
 Outcome: 7 Treatment withdrawal

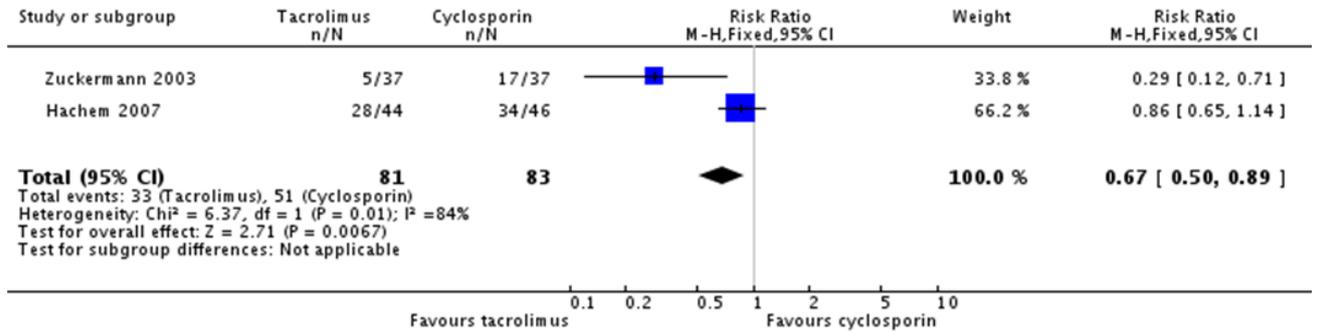


Review: Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for lung transplant recipients  
 Comparison: 1 Tacrolimus versus cyclosporin  
 Outcome: 14 New-onset diabetes mellitus

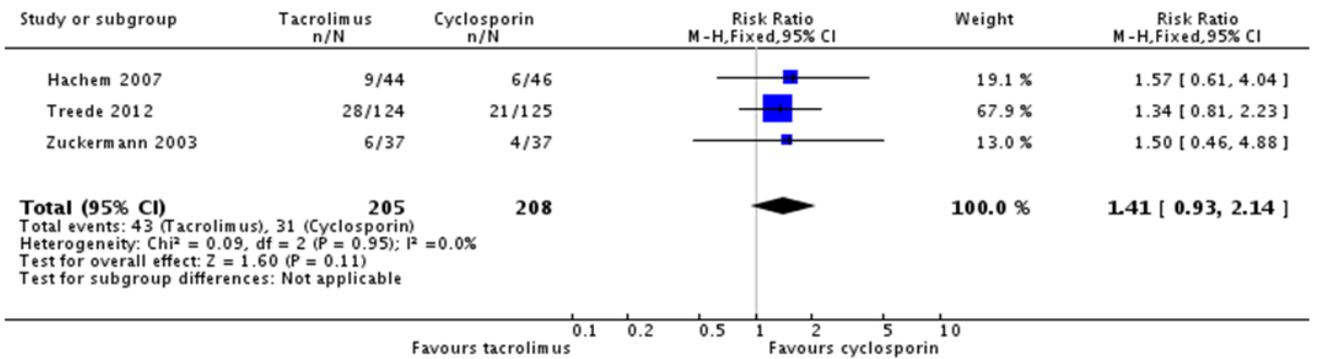




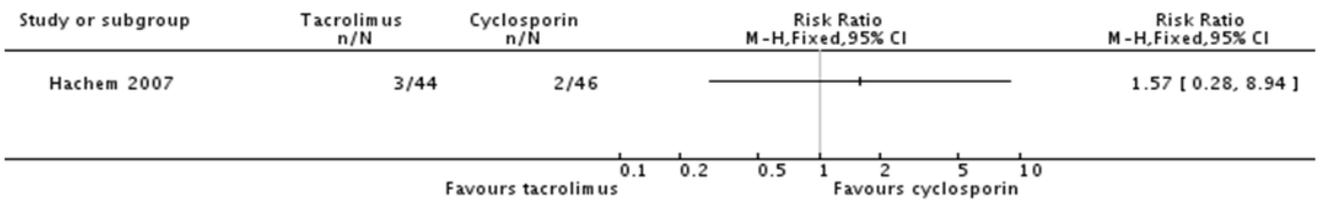
Review: Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for lung transplant recipients  
 Comparison: 1 Tacrolimus versus cyclosporin  
 Outcome: 13 Arterial hypertension



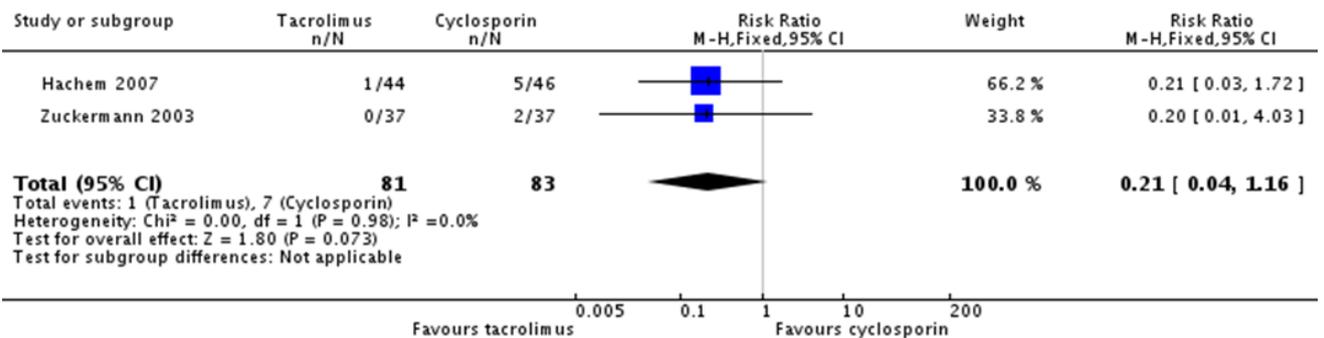
Review: Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for lung transplant recipients  
 Comparison: 1 Tacrolimus versus cyclosporin  
 Outcome: 11 Kidney dysfunction



Review: Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for lung transplant recipients  
 Comparison: 1 Tacrolimus versus cyclosporin  
 Outcome: 10 Kidney failure



Review: Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for lung transplant recipients  
 Comparison: 1 Tacrolimus versus cyclosporin  
 Outcome: 9 Cancer



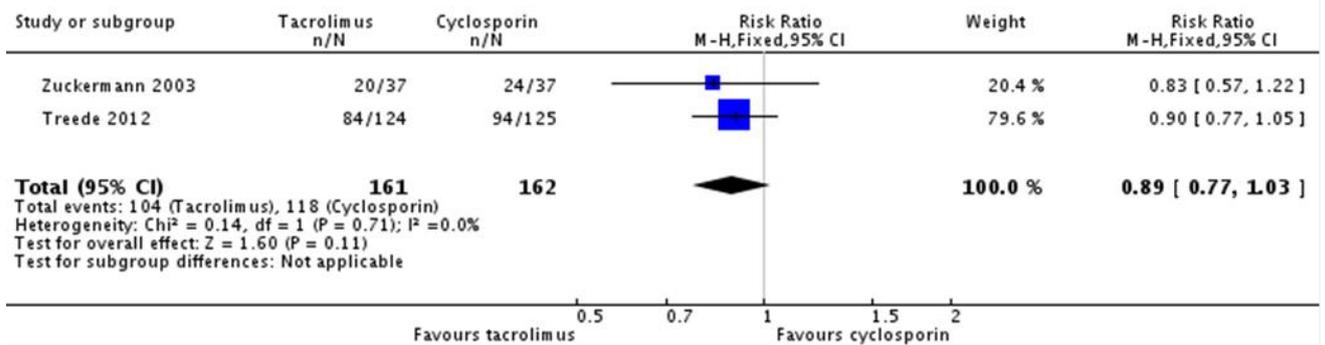


***Figura 2. Gráfico de floresta: Comparação dos efeitos da ciclosporina e tacrolimo apresentados nas 08 primeiras análises revisão da Cochrane 2013, na mesma ordem de desfechos apresentados na Figura 1.***

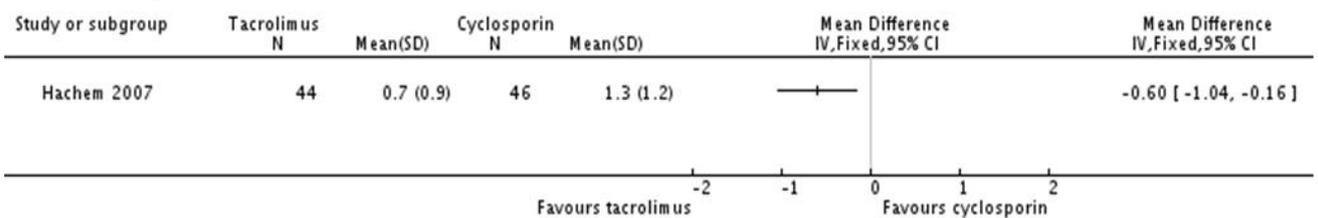
As demais análises da revisão sistemática publicada pelo Grupo da Cochrane 2013 foram copiadas a seguir.



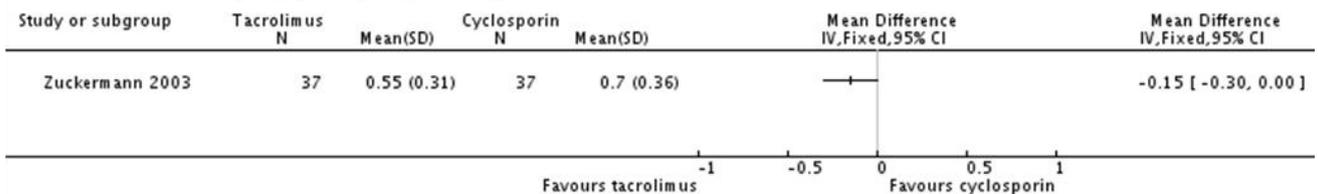
Review: Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for lung transplant recipients  
 Comparison: 1 Tacrolimus versus cyclosporin  
 Outcome: 2 Acute rejection



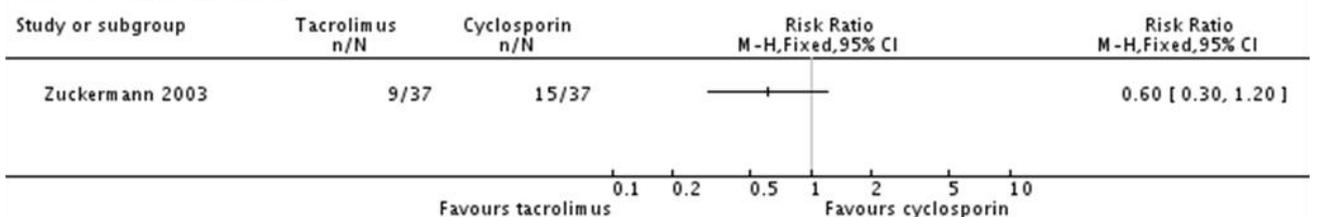
Review: Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for lung transplant recipients  
 Comparison: 1 Tacrolimus versus cyclosporin  
 Outcome: 8 Lymphocytic bronchitis score



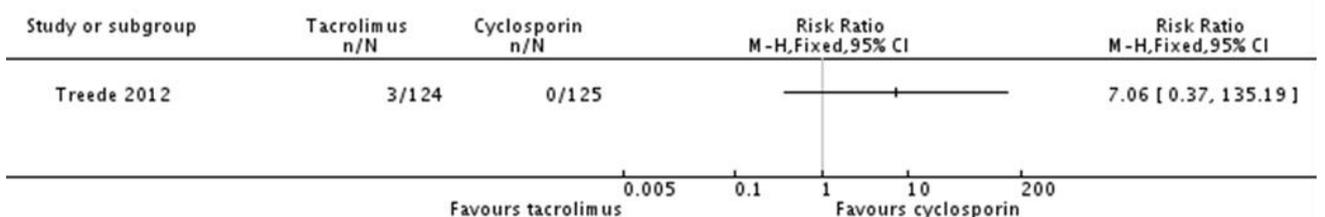
Review: Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for lung transplant recipients  
 Comparison: 1 Tacrolimus versus cyclosporin  
 Outcome: 5 Infection or sepsis (episodes/100 patient-days)



Review: Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for lung transplant recipients  
 Comparison: 1 Tacrolimus versus cyclosporin  
 Outcome: 15 Hyperlipidaemia



Review: Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for lung transplant recipients  
 Comparison: 1 Tacrolimus versus cyclosporin  
 Outcome: 16 Neurotoxicity



**Figura 3. Gráfico de floresta: Comparação de outros efeitos da ciclosporina e tacrolimo apresentados nas análises revisão da Cochrane 2013 que não foram apresentados na**

**Figura 1.**



### c) Rejeição aguda

Apenas dois estudos relataram a ocorrência de eventos de rejeição aguda de maneira específica. A comparação entre as taxas observadas resultou no Risco Relativo de 0,89 (I95%C de 0,77 a 1,03). A probabilidade de incidência de eventos de rejeição aguda, ponderada pela variabilidade intra-estudos, foi de 0,26 (de 0,25 a 0,29) para a ciclosporina e 0,23 (de 0,22 a 0,25) para o tacrolimo, ambas as probabilidades foram acumuladas na soma de 455 e 452 pacientes-ano de seguimento, respectivamente. Isto resultou na diferença de probabilidade ponderada de 0,029 (I95%C de 0,0245 a 0,0339), uma tendência modesta *borderline* significativa de favorecer o uso de tacrolimo em comparação com a ciclosporina.

Apenas o estudo de Hachem, em 2007, estudou a ocorrência de eventos de bronquite linfocítica por histologia nos pacientes sem infecções bacterianas ou virais. Estes eventos, quando graves: escores B3 ou mais, e os eventos de rejeição aguda foram associados a um risco mais elevado de desenvolvimento de rejeição crônica que leva à bronquiolite obliterante<sup>16,17,18,19</sup>. Neste estudo, 01 evento de bronquite linfocítica grau B3 ocorreu em 01 paciente randomizado com uso de tacrolimo e 01 paciente randomizado com uso de ciclosporina. Apenas quando o autor somou todos os eventos de bronquite linfocítica com quaisquer escores, é que o teste de diferença entre as proporções de ocorrência com uso de tacrolimo ou ciclosporina se mostrou significativo (-0,6 I95%C:-1,04 a -0,16).

### d) Saídas ou Perdas de Pacientes como indicador de adequação da terapia ou ocorrência de eventos adversos

Significativamente mais pacientes, 40%, com uso de ciclosporina saíram do maior estudo, de Treede 2012, em relação àqueles randomizados para o uso de tacrolimo, 11,3%. Os autores relatam associação destas saídas de ciclosporina com episódios de rejeição refratária ou recidivante, onde a maioria foi *switched* para o uso de tacrolimo. Os dois menores estudos relataram não haver perdido pacientes durante o seguimento.

### e) Desenvolvimento de diabetes

O tacrolimo esteve não significativamente associado com uma tendência de densidade de incidência cumulativa de desenvolver 7,6% mais casos novos de diabetes (11% *versus* 3%) que a ciclosporina, nos 02 estudos menores acumulados com a soma de 132 e 137 pacientes-



ano, respectivamente, durante a média dos 1,7 anos de seguimento (RR 4,43, I95%C: 0,75 a 26,05 sob o modelo de efeitos aleatórios).

#### **f) Hipertensão**

Os pacientes com uso de tacrolimo desenvolveram uma densidade de incidência cumulativa significativa de 12,4% menos casos novos de hipertensão arterial (25% *versus* 37%) que a ciclosporina (RR: 0,67; I95%C: 0,50 a 0,89) requerendo uso de anti-hipertensores sistêmicos, nos 02 estudos menores acumulados com a soma de 132 e 137 pacientes-ano, respectivamente, durante a média dos 1,7 anos de seguimento. Entretanto, na análise da Cochrane 2013, sob o modelo de efeitos aleatórios, esta diferença não foi confirmada, RR: 0,54; I95%C 0,17 a 1,73.

#### **g) Disfunção ou insuficiência renal**

Os 03 estudos forneceram dados de 205 e 208 pacientes, respectivamente, randomizados para o tratamento com uso de tacrolimo ou ciclosporina, durante a média de 2,7 anos de seguimento. Nestes, ocorreu uma densidade de incidência cumulativa de -2,5% de elevação da creatinina indicando disfunção renal menor, mas não significativa, com uso de tacrolimo (6,1% *versus* 8,5%; RR: 1,41, I95%C: 0,93 a 2,14), acumulados com a soma de 504 e 512 pacientes-ano, respectivamente. A ocorrência de insuficiência renal mostrou igual tendência, mas só foi descrita no estudo de Hachem 2007 (RR: 1,57; I95%C: 0,28 a 8,94).

#### **h) Desenvolvimento de novas Neoplasias**

Os pacientes com uso de tacrolimo desenvolveram uma densidade de incidência cumulativa não significativa de -4,3% menos casos de novas neoplasias que com o uso de ciclosporina nos 02 estudos menores, acumulados com a soma de 132 e 137 pacientes-ano, respectivamente, durante a média dos 1,7 anos de seguimento (2,3% *versus* 6,6%; RR: 0,21; I95%C: 0,04 a 1,16).

#### **h) Desenvolvimento de outros efeitos adversos**

Não houve diferenças significativas de ocorrência de neurotoxicidade (RR: 7,06; I95%C: 0,37 a 135,19) ou hiperlipidemia (RR 0,60; I95%C: 0,30 a 1,20), efeitos estes descritos em apenas 01 estudo.



## 5.2 EFEITOS E SEGURANÇA DOS *MTORS* SIROLIMO E EVEROLIMO

Sob busca pormenorizada na literatura científica, não foram identificadas revisões sistemáticas ou meta-análises com a estratégia de busca apresentada no Anexo 1. Foram identificados 13 estudos randomizados para cada *mTOR*, ver Quadro com as razões para inclusão e exclusão. Os estudos que proporcionam evidências científicas sobre estes efeitos foram descritos no Anexo 2, Tabela de evidências.

Entre os estudos incluídos, existem evidências não conclusivas que as alternativas terapêuticas da classe *mTOR* não trouxeram redução da mortalidade ou de rejeição crônica. Quando associados com doses reduzidas dos ICNs, apresentam benefício de redução de cerca de 5% de ocorrência de progressão da nefrotoxicidade associada à ciclosporina em pacientes que apresentem disfunção renal durante o período estudado, de até 36 meses.

Não foi possível agrupar os estudos por apresentarem heterogeneidade significativa.

## 5.3 RESUMO DOS EFEITOS E SEGURANÇA DAS ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS

	Óbito	Rejeição Aguda	Rejeição Crônica	Disfunção ou insuficiência renal	Estimativa Complicações
Ciclosporina	0,237	0,26	0,09	0,085	0,672
Everolimo + T	0,18	0,213	0,02	0,06	0,473
Tacrolimo	0,233	0,23	0,04	0,061	0,564

A análise sequencial dos ensaios realizada pela Cochrane 2015, entretanto, mostrou que o nível de informação ainda não atingiu os níveis necessários para o monitoramento do tacrolimo e do everolimo. Nesta análise, a curva Z cumulativa demonstra que novas evidências podem modificar todos os desfechos analisados.

## 5.4. EM RESUMO



- existem evidências, observadas em manutenção de até 03 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 evidências que as alternativas terapêuticas da classe *mTOR* associadas com doses reduzidas dos ICNs apresentam benefício de redução de cerca de 5% de ocorrência de progressão da nefrotoxicidade associada à ciclosporina em pacientes que apresentem disfunção renal durante o período estudado, até 36 meses.
- existem evidências não conclusivas que as alternativas terapêuticas da classe *mTOR* não trouxeram redução da mortalidade ou de rejeição crônica.
- ainda não há evidência de que a classe *mTOR* tenha efeito de preservação da função renal em pacientes que não apresentem disfunção renal.
- nenhuma destas evidências é conclusiva.

Ao lado desta literatura, apresenta-se a seguir a observação do efeito e uso de recursos para os pacientes com pulmão transplantados, na realidade do INCOR-HC/FMUSP.

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

### a) Efeito

Dentre os 252 transplantes de pulmão em adultos e crianças *InCor-HC/FMUSP*, os últimos 224 pacientes consecutivos foram observados em visitas ou hospitalizações entre 2000 e 2014.

Entre estes 224, 176 adultos e 48 menores de 18 anos, incluem-se 162 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, 8 adultos e 1 menor sob imunossupressão com *tacrolimo* foram *re-switched* para outra alternativa terapêutica: o everolimo. Após re-recidiva de rejeição refratária, 03 destes adultos com *tacrolimo* foram *re-re-switched* para tratamento com ciclosporina. Entre 2000 e 2014,



portanto, foram observadas o total de 162 e 09 experiências de uso de tacrolimo e everolimo como imunossupressor final, respectivamente.

**Tabela 2. Transplantes Pulmonares no InCor-HCFMUSP: Número de pacientes observados no período 2000-2014 atribuídos por tipo de Imunossupressor Final**

Último Imunossupr.:	Ciclosporina		Everolimo		Tacrolimo		
	F	M	F	M	F	M	
<b>Sexo</b>							
<b>N=</b>	30	21	5	2	51	115	224
<b>Vivos</b>	17	9	4	2	37	70	139
Idade Média±Desvio	31,1±16	35,9±15	29,5±11	35,0±27	37,7±14	43,6±15	
<b>Óbitos</b>	13	12	1		14	45	85
Idade Média±Desvio	36,3±	53,9±10	21,0±		48,4±16	49,9±14	

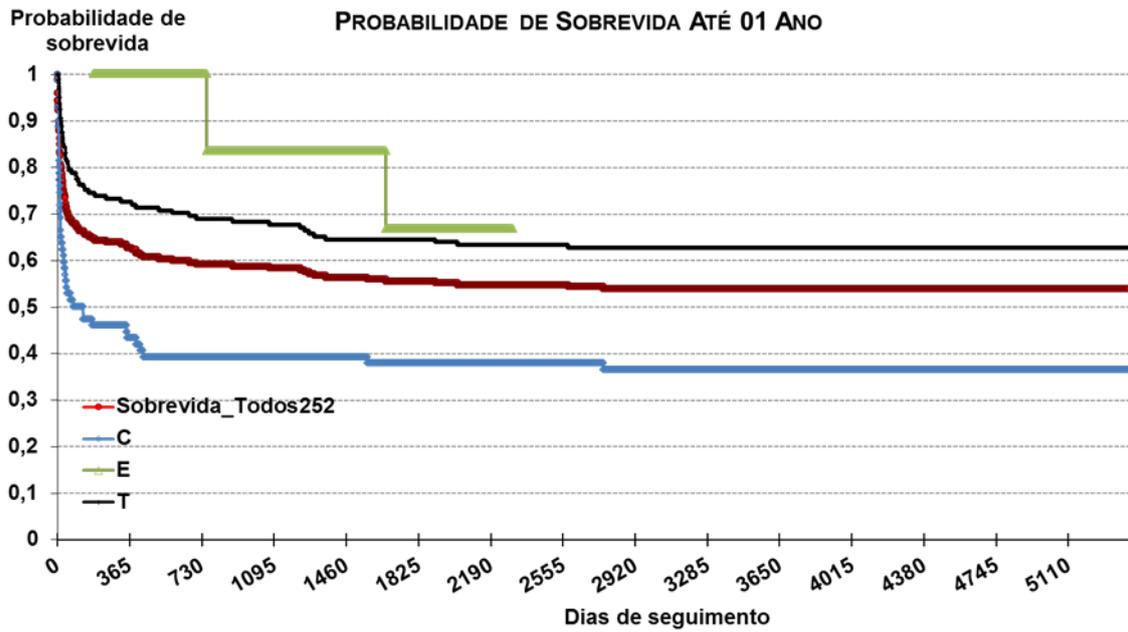
O resumo a seguir descreve o itinerário terapêutico na sequência por tipo de imunossupressor que foi utilizado na coorte observada entre 2000 e 2014, objeto da presente análise.

**Tabela 3. Número de pacientes por itinerário terapêutico**

MED	Estado vital:	N Total =	C	CT	CTCE	CTE	TC		N Total =	C	CT	CTCE	CTE	TC
C: Ciclosporina	N= 137 Sobreviventes	28	27				1	N= 115 Óbitos:	53	51				2
E: Everolimo		7			1	6			2			1	1	
T: Tacrolimo		102		102						60		60		

A comparação do efeito do *tacrolimo*, do *everolimo* e da ciclosporina sobre a sobrevida dos transplantados observados no *InCor-HC/FMUSP* entre 2000 e 2014 está apresentada na figura a seguir.

Nos primeiros 05 e 06 anos observa-se diferença significativa na sobrevida nas curvas Kaplan-Meyer do *tacrolimo*, do *everolimo versus* ciclosporina. Empiricamente, na experiência observada no *InCor-HC/FMUSP*, os grupos obtiveram efeito em sobrevida. O baixo número de pacientes observados com ciclosporina e *everolimo*, entretanto, limita a avaliação dos pacientes, que deve ser observada com cautela.

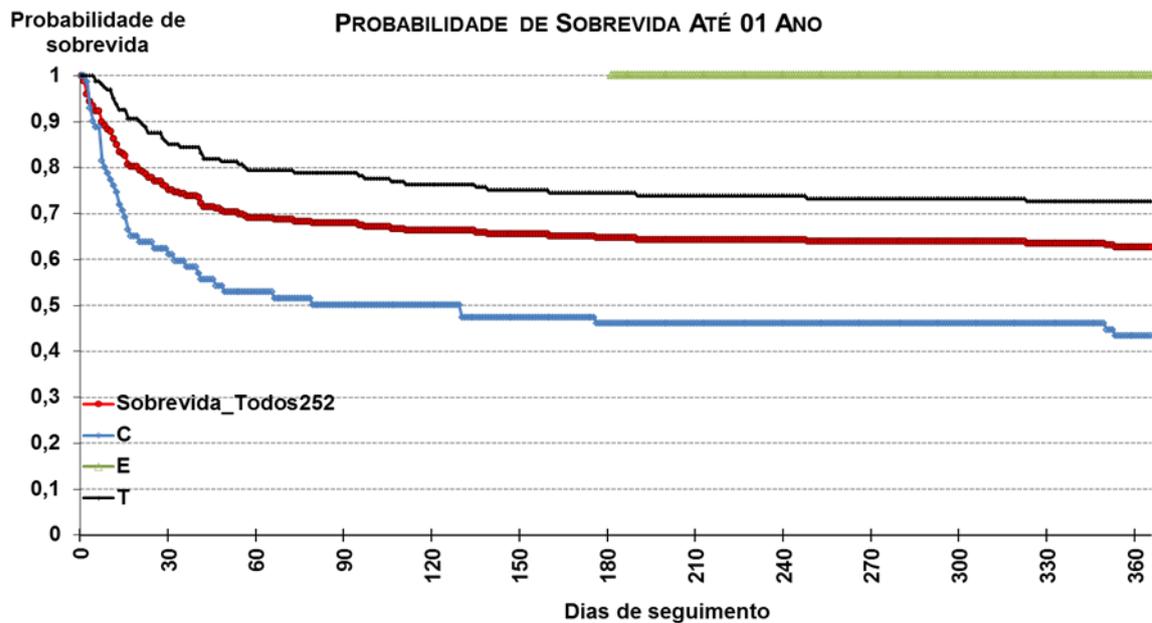


**Figura 4. Sobrevida por dias de seguimento de transplantes pulmonares**

Legenda:

C: Ciclosporina ; T: Tacrolimo e E: Everolimo

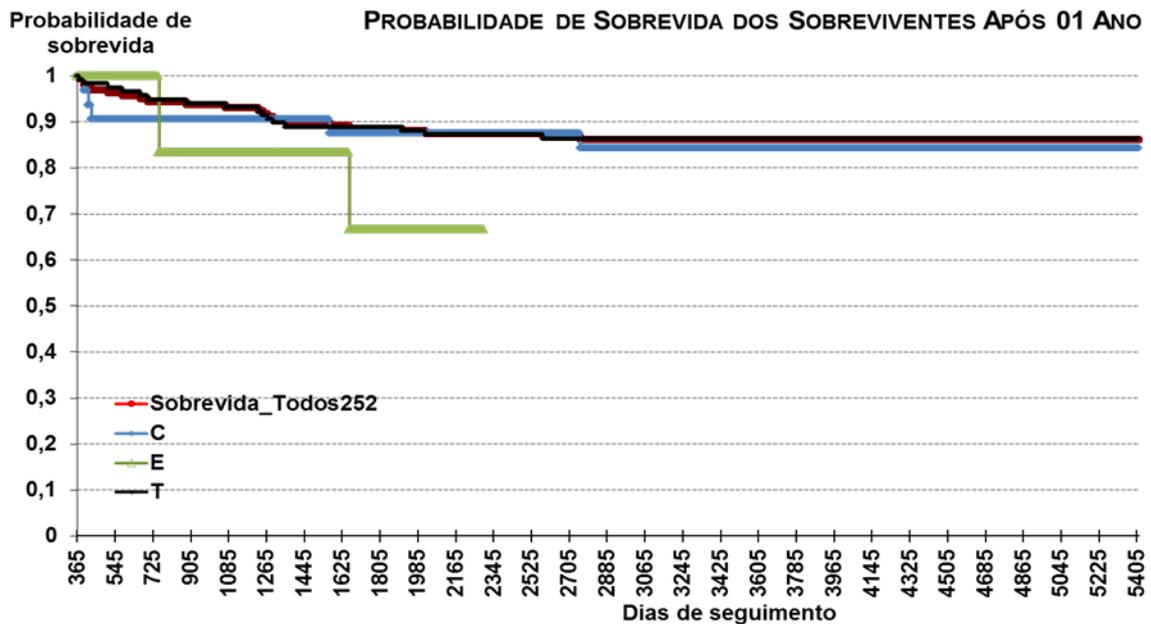
O detalhamento da curva de sobrevivida por tipo de imunossupressor final durante o primeiro ano após o transplante cardíaco permite apreciar visualmente as diferenças significativas entre as curvas. Isto está apresentado na figura abaixo.



**Figura 5. Sobrevida por dias de seguimento no 1o. ano no grupo de transplantes pulmonares**



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 6. Nestas, observa-se a perda das diferenças de efeito e menor mortalidade que 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 6. Curvas K-M recalculadas para os sobreviventes após o 1o. ano por dias de seguimento no grupo de transplantes pulmonares**

Legenda:

C: Ciclosporina ; T: Tacrolimo e E: Everolimo

## 7. EFEITO DO USO DE *mTOR*s NO INCOR-HC/FMUSP > 30 DIAS APÓS TRANSPLANTE

O primeiro dos imunossuppressores da classe *mTOR* foi o sirolimo. Este, entretanto, não foi utilizado em transplantes pulmonares no InCor-HCFMUSP. A conversão ao tratamento da classe *mTOR* foi com o everolimo e incluiu a estratégia de redução da dose dos inibidores da calcineurina, INCs. Entre estes pacientes, apenas 06 adultos e 01 menor com disfunção renal



grave e rejeição o usaram, de maneira episódica: 02 o iniciaram no 6º mês, 01 no 12º mês, 03 o iniciaram no 4º ano e 01 no 5º ano após o transplante.

Entre estes convertidos houve, respectivamente, a taxa não ajustada de 28,5% (2/7) de mortalidade. Dois pacientes foram a óbito, um no 2º. ano e outro morreu no 5º. ano. Ambos o iniciaram após eventos subsequentes à conversão ao tacrolimo.

## 8. 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.

**Tabela 4. Custos: compra de imunossupressores e cálculo por dosagens preconizadas**

	Doses	Posologia	Forma Farmacêutica	Preço médio- HC	Preço/mês	Preço/primeiro ano	Preço em 2 anos <sup>#</sup>	
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	<b>Diferença com</b>
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>	<b>Tacrolimo mono</b>
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	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
Everolimo	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/d	1 X 0,5mg	0,5mg	R\$ 12,89	R\$ 773,40	R\$ 9.280,80	<u>R\$ 16.268,31</u>	

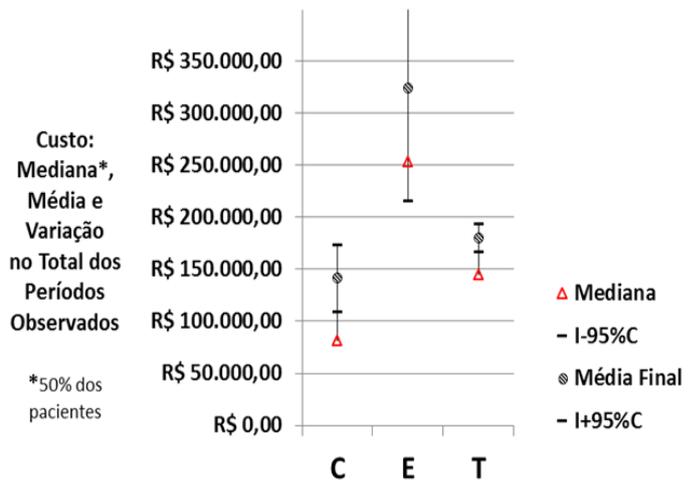
Somam-se a estes custos as dosagens séricas necessárias com os medicamentos: R\$ 63,52 para a dosagem de ciclosporina, R\$ 61,80 para a dosagem do tacrolimo e R\$ 67,64 do everolimo.



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 ou com everolimo. A parcela dos custos em medicamentos é inferior a 25% independentemente do imunossupressor de manutenção, ver na Figura 7 e detalhes nas Figuras 8 e 9.

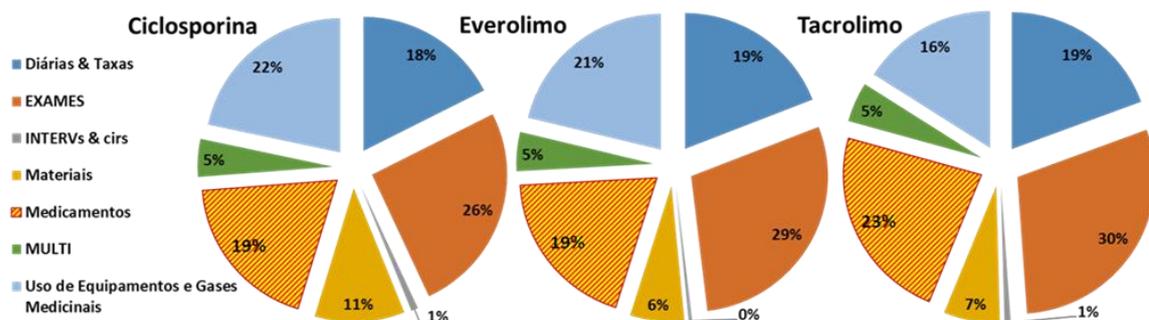
**Figura 7. Transplantes Pulmonares:**  
**Distribuição absoluta e variação das Médias de Custos totais hospitalares por tipo de Imunossupressor final**

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



Embora as médias de custos sejam mais elevadas devido às complicações e testes laboratoriais requeridos para usar alternativas terapêuticas, não há diferenças significativas entre ciclosporina e tacrolimo (os intervalos de confiança se superpõem visivelmente). A busca de alternativas para os 07 casos críticos por episódios refratários que levou ao *switch* para o everolimo, entretanto, mostra os custos extremos que estes casos podem atingir. A média para os casos *switched* para o everolimo está ainda mais elevada pelo caso que foi a óbito no 2º. ano.

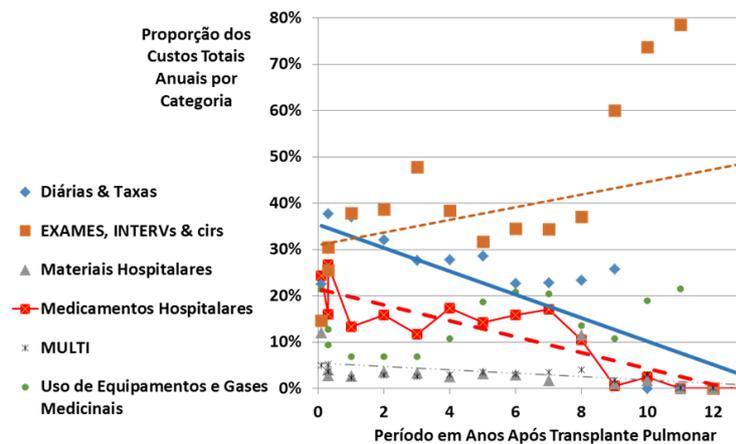
A distribuição relativa dos detalhes das categorias de custos observadas durante a assistência hospitalar prestada a estes pacientes estão apresentados na Figura 8.





**Figura 8. Distribuição relativa das categorias de custos nos transplantados pulmonares**

A distribuição relativa e tendência temporal de uso dos recursos estão descritos, por ano após o transplante, na Figura 9. para todos os pacientes. Nesta observa-se um requerimento maior de uso dos recursos no período inicial. A tendência observada nos sobreviventes é que a maior parte dos custos passe a ser o dos exames de controle regular. Alguns pontos extremos dispersos refletem a gravidade dos eventos adversos ocorridos que motivaram sua conversão aos imunossuppressores alternativos, ver Figura 11.



**Figura 9. Distribuição relativa e tendência temporal do uso dos recursos por ano para todos os pacientes.**

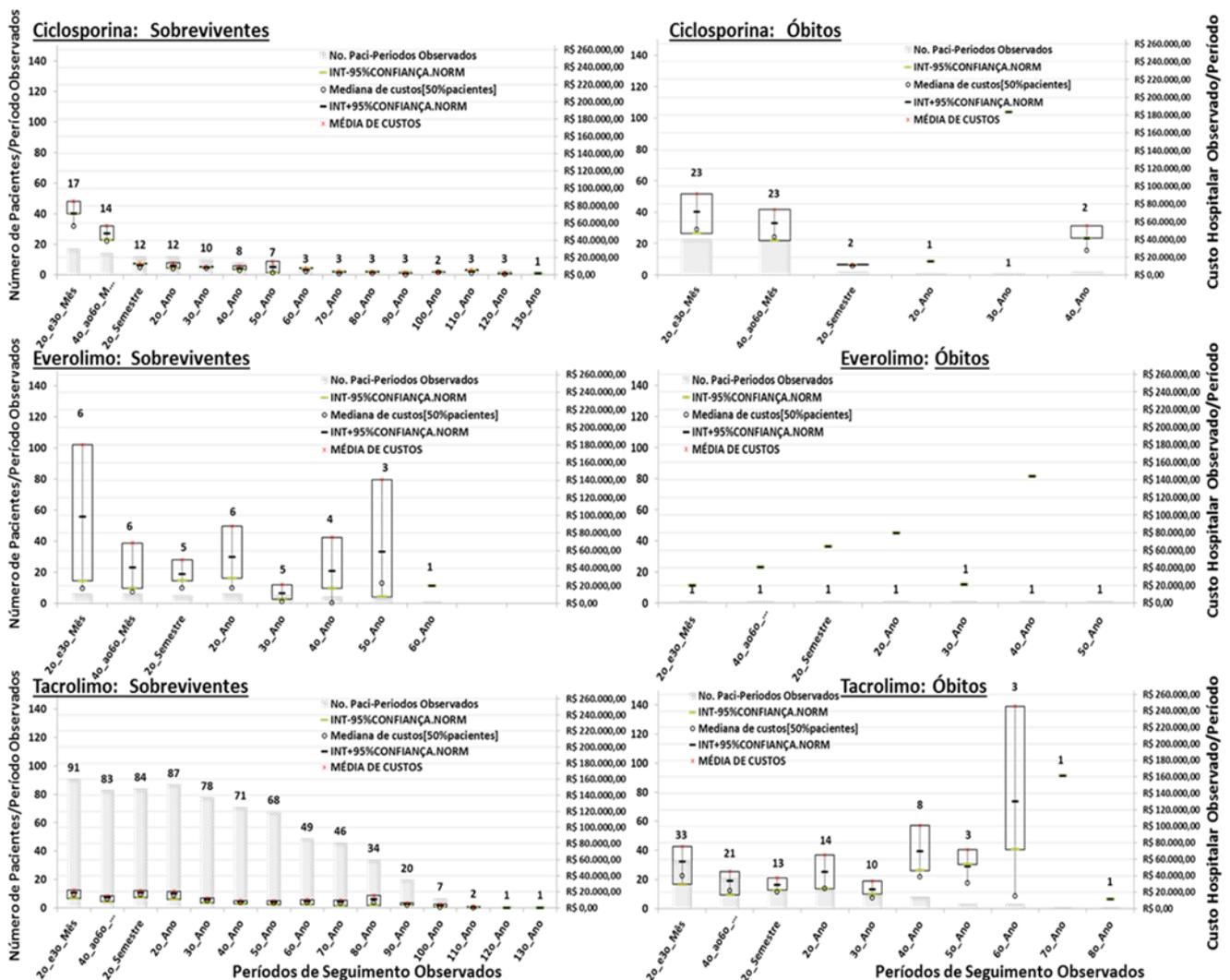
Os custos sistematizados por período clinicamente significativo de seguimento estão primeiramente apresentados como um todo. A Figura 10. reflete a média de todos os pacientes visando a visualização de um *benchmark* relacional. Após, os custos sistematizados por período de seguimento e por estado vital dos pacientes estão apresentados na Figura 11., respectivamente.





**Figura 10. Custos médios sistematizados de todos os pacientes observados por período de seguimento**

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 insuficiência renal ou intolerância, justificaram o resgate mediante conversão dos casos para o uso de alternativas terapêuticas. Entretanto, em 03 pacientes, 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 11. Custos por período de seguimento e por estado vital dos pacientes**



## 9. DESTAQUES SOBRE O USO DE TACROLIMO E *mTOR*s NO INCOR-HC/FMUSP

O uso de tacrolimo e alternativas com *mTOR*s em transplante pulmonar 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 ou intolerância.

Os dados empíricos dos 224 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\$ 8.119,07 comparativamente a R\$ 9.383,02 com o tacrolimo, não significativamente diferentes. Os custos médios dos eventos de rejeição foram de R\$ 18.770,52 entre os pacientes sob imunossupressão com ciclosporina *versus* R\$ 25.579,02 quando imunossuprimidos com tacrolimo, que se adicionam aos custos dos imunossuppressores. Ainda além dos custos dos imunossuppressores, as internações hospitalares por outras complicações custaram R\$ 33.649,82 e R\$ 44.902,74, bem como as que resultaram em óbitos custaram R\$ 58.054,51 e R\$ 85.559,42, respectivamente. A classe *mTOR*s, incluindo apenas o everolimo, foi utilizada 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 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 e equipes no Brasil, 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 sobrevida.



## 10. 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. A primeira versão foi calculada com os custos observados durante a manutenção da imunossupressão dos casos do InCor-HC/FMUSP, ver Tabela 5.

**Tabela 5. Probabilidades e custos observados para estimar Caso-Base**

	Ciclospor.	Everol	Tacrol.	<u>Custos</u>	Ciclospor.	Everol	Tacrol.
Seguimento Livre de Eventos				Medicamentos/2 anos <sup>#</sup>	R\$ 11.673,84	R\$ 33.362,80	R\$ 19.440,00
				+ SADT* Seguimento	+ R\$ 8.119,07	+R\$ 9.383,02	+R\$ 9.383,02
Rejeição Aguda	0,26	0,213	0,23	Rejeição	R\$ 30.444,40	R\$ 58.941,80	R\$ 45.019,0
Rejeição Crônica	0,09	0,02	0,04	Outras Complicações	R\$ 45.323,70	R\$ 78.265,50	R\$ 64.342,7
Disfunção Ou Insuficiência Renal	0,085	0,06	0,061	Enc. Tx Renal	R\$ 69.728,40	R\$ 118.922,20	R\$ 104.999,4
Óbito	0,237	0,18	0,233	Óbitos			

<sup>#</sup> Preço de compra no 1º. ano é mais elevado e 2º. ano em manutenção

\*SADT: Serviços de Apoio Diagnóstico e Terapêutico

Esta árvore compara as probabilidades e custos das complicações durante o seguimento após o transplante pulmonar de acordo com o imunossupressor final atribuído.

O modelo simples calculou, *rolling back*, um braço de cada vez. A Figura 12. mostra as três rodadas.

Assumindo-se a utilidade, **0** para todos os óbitos e **01** para todos os pacientes que se recuperaram dos eventos e continuaram com o regime de manutenção, foi possível parametrizar para estruturar o cálculo da relação de custo-efetividade. Além disto, foram adotados os parâmetros **0,56** utilidade para pacientes encaminhados e sob diálise, ou candidatos para transplante renal, bem como **0,80** utilidade para os eventos de rejeição recidivantes, indicando rejeição crônica. Desta forma, ao se atribuir a distribuição dos pacientes nestes braços como foi observada no InCor-HC/FMUSP, e ao acumularem-se os eventos de rejeição, seguimento livre de eventos e óbitos, torna-se possível o cálculo dos valores totais por braço e da relação de custo-efetividade resultante no programa.



A respeito dos custos e efeitos da manutenção sob ciclosporina ou tacrolimo isolado ou associado com everolimo com a distribuição observada no InCor-HC/FMUSP, a parcela de 22% dos pacientes que permaneceu sob ciclosporina custou em média R\$ 27.967,14 e, dada a probabilidade de complicações, o efeito que foi obtido nesta parcela do programa foi calculado em 84% (0,84). A parcela dos 72,3% pacientes convertidos ao tacrolimo custou R\$ 39.103,81 e o efeito obtido foi calculado em 87% (0,87). Ao associar-se o everolimo ao tacrolimo, como aconteceu em 3% dos pacientes do InCor, o custo montou a R\$ 51.367,85 e o efeito a 89% (0,89). Desta forma o programa de transplante pulmonar como observado no InCor-HC/FMUSP pode conseguir o efeito total de 86% (0,86) de manutenção dos pacientes mediante custo médio de R\$ 36.741,56 para os dois primeiros anos.

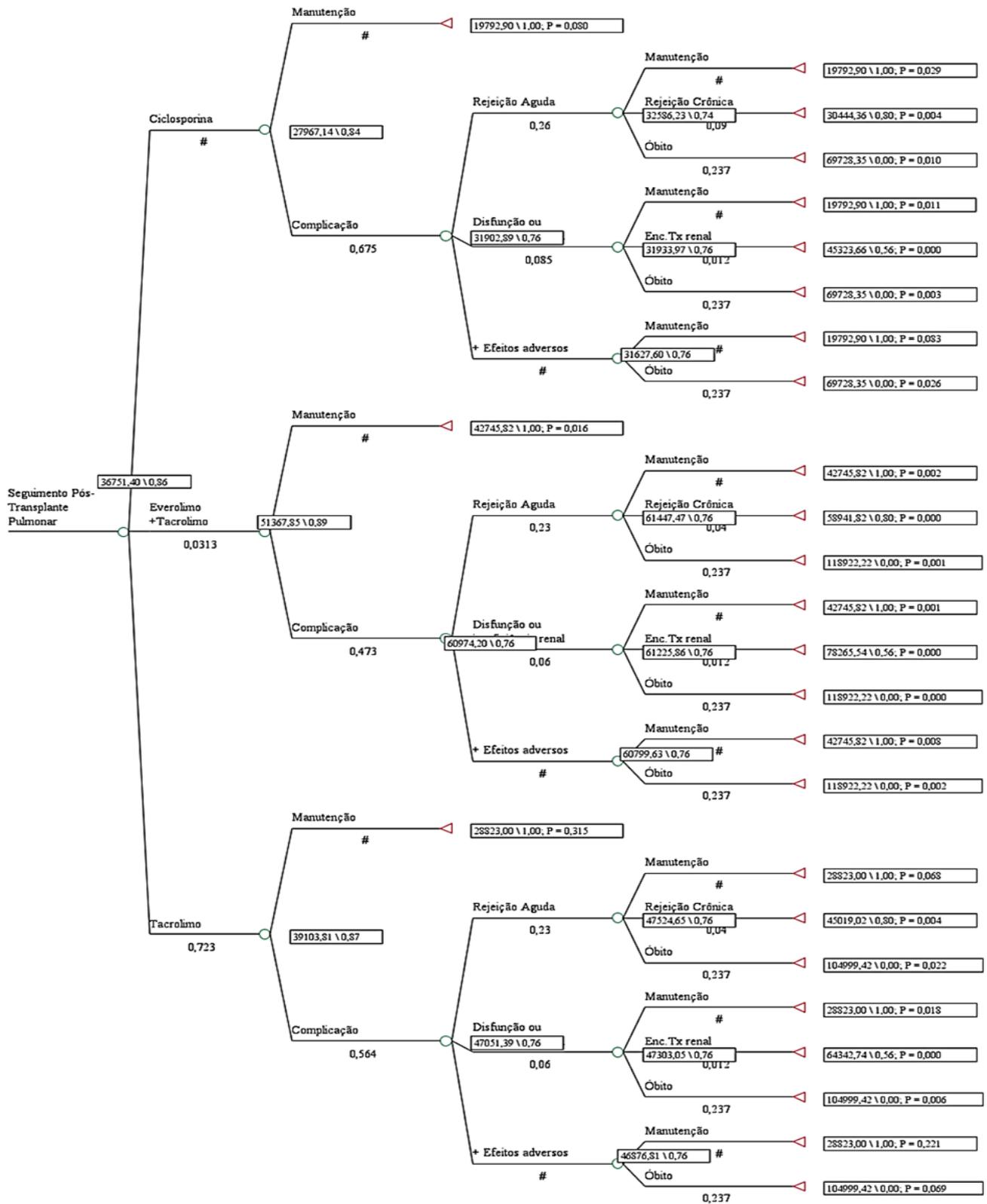
Esta árvore de decisão pode ser, então, transformada em modelo para a análise de Markov para estruturar a recursividade nos desfechos e a possibilidade de troca de imunossupressor durante o seguimento, conforme apresentado na Figura 13. A simulação dos custos e efeitos do programa de manutenção sob ciclosporina ou tacrolimo isolado ou associado com everolimo pode, assim, ser rodada para 300 potenciais pacientes distribuídos como observado na coorte do InCor-HC/FMUSP.

Ao rodar o modelo para os 300 potenciais pacientes por 50 ciclos anuais por 1.000 ensaios de microsimulação com *seeding* 10.000 números aleatórios de maneira independente em cada ciclo, observa-se o resultado sob ciclosporina de R\$ 18.728,71 (R\$ 27.718,49/1,48 efeito). O resultado estimado na Figura 13. sob tacrolimo e everolimo adicionado ao tacrolimo foi de, respectivamente, R\$ 27.859,78 (R\$ 73.271,22/2,63) e de R\$ 29.176,14 (R\$ 66.813,37/2,29), que representam aumentos de 49% e 56% em comparação com o programa sob ciclosporina.

Além do cálculo da relação de custo-efetividade do programa, esta simulação permite mostrar os valores e as distribuições temporais dos parâmetros estimados. A respeito das diferenças entre o efeito dos medicamentos imunossupressores, a perda de pacientes é intensa apenas nos dois primeiros anos e gradual até os 40 anos após o transplante. Entretanto, na Figura 14 fica visualmente fácil de observar que é justamente neste período que as estratégias alternativas podem mais contribuir para a sobrevivência dos pacientes, apresentando desempenho superior. Também é possível observar na Figura 16 que os custos acumulados com a introdução das alternativas para os 300 potenciais pacientes até os 50 anos agregou a estimativa de R\$ 4.626.623,30 nos custos do programa. Enfim, a relação de custo-

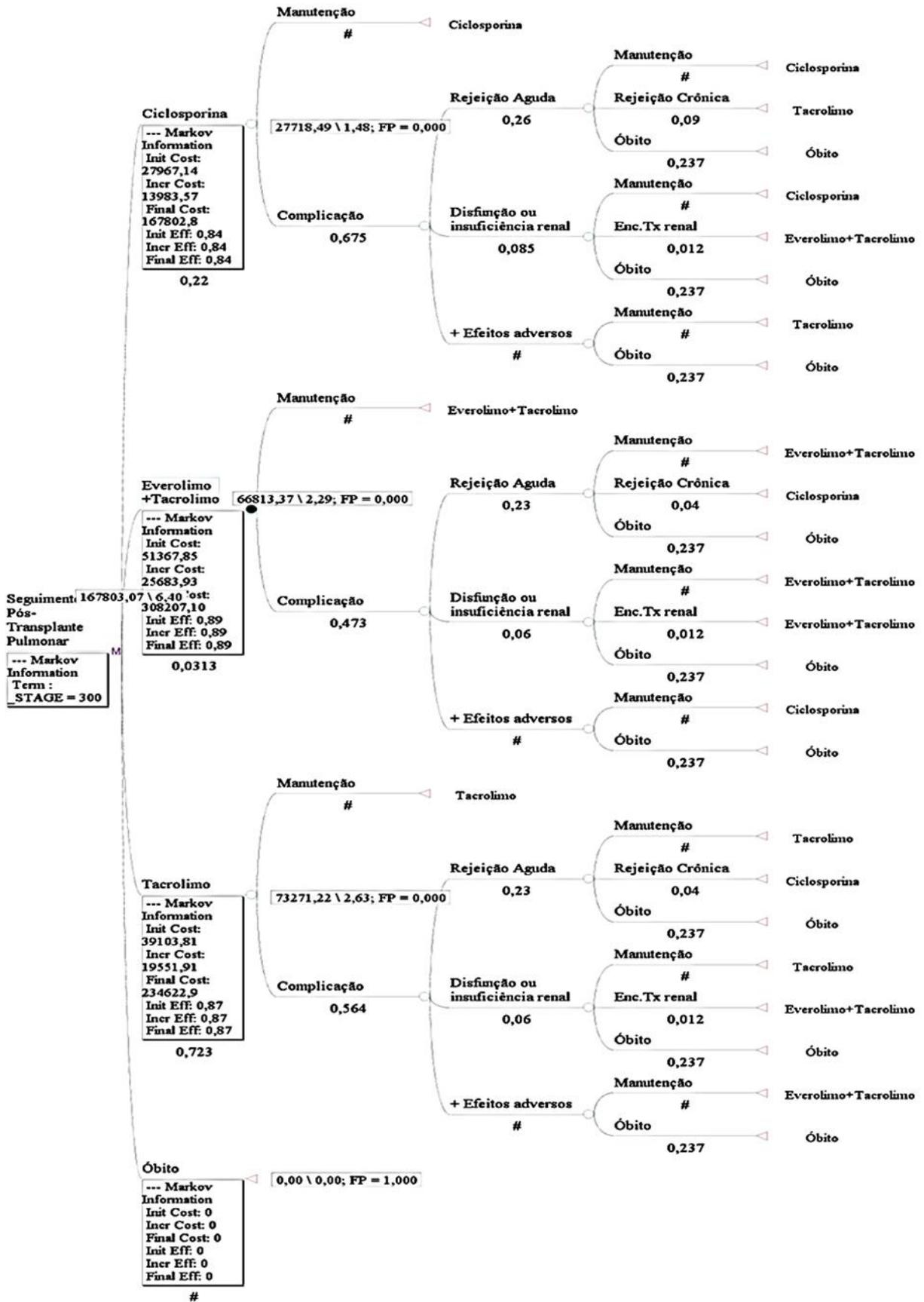


efetividade deste programa, neste cenário, foi estimada em R\$ 723.548,65 por óbito prevenido.



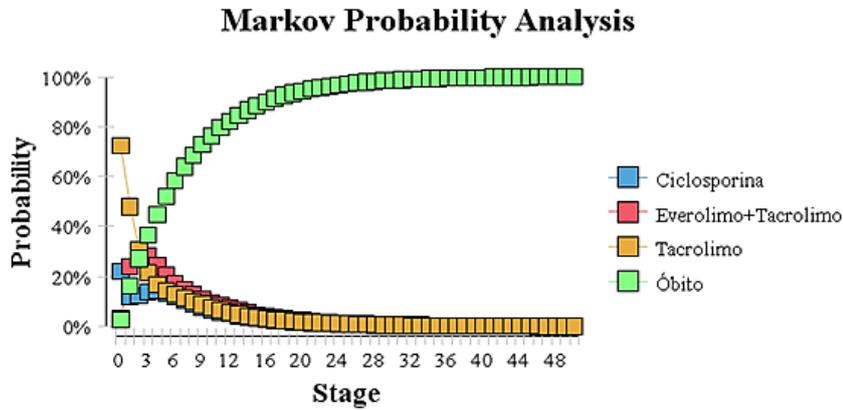


*Figura 12. Custo-Efetividade de manutenção de transplantes pulmonares – programa do InCor-HC/FMUSP*



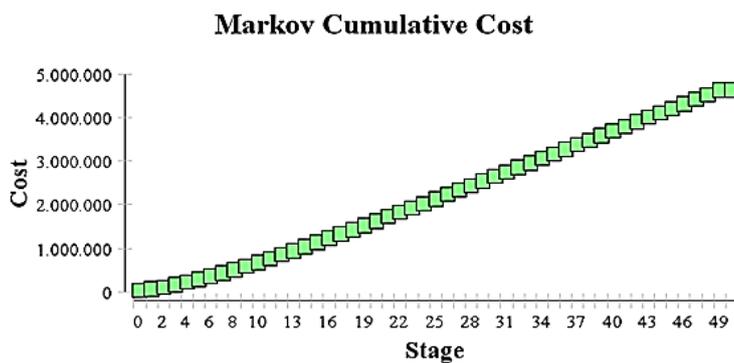
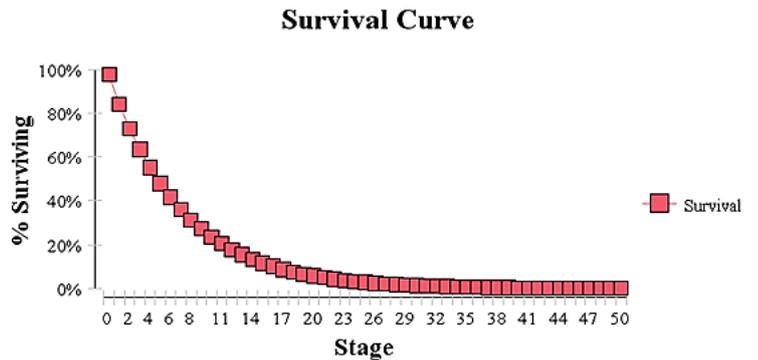


**Figura 13. Modelo de Markov — custos do seguimento — Simulação dos Custos e efeitos da manutenção sob ciclosporina ou tacrolimo isolado ou associado com everolimo para 300 potenciais pacientes distribuídos como observado na coorte do InCor-HC/FMUSP**



**Figura 14. Simulação da distribuição das probabilidades de perdas de pacientes por complicações ou óbitos durante os 50 ciclos anuais no Modelo Markov**

**Figura 15. Simulação da Probabilidade de sobreviver ano a ano após o transplante pulmonar no Modelo Markov**

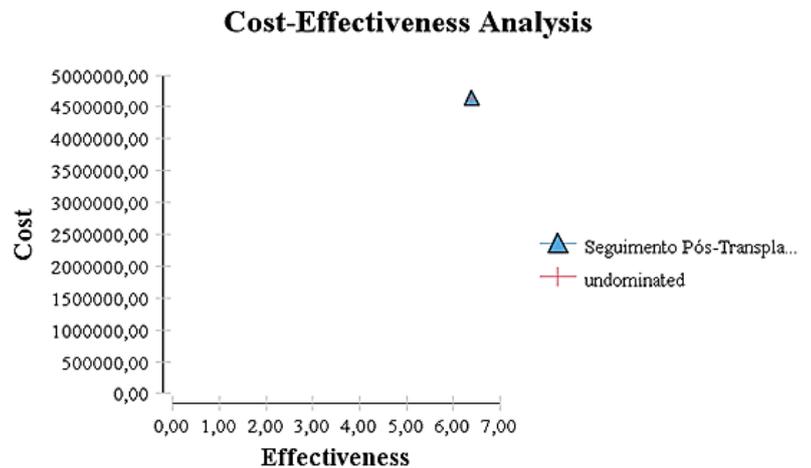


**Figura 16. Simulação da curva acumulando os custos do programa ano a ano após o transplante pulmonar no Modelo Markov**



**Figura 17. Relação entre os custos e o efeito do programa após o transplante pulmonar no Modelo Markov**

**Size(n) = 300**  
**Cost = R\$ 4.626.623,30**  
**Eff = 6,39435**  
**NMB= -4306905,6318**



Finalmente, em resumo, as estratégias alternativas agregam uma margem de benefício do resgate no primeiro período elevando o custo do programa.

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

A Tabela do SUS já possui os imunossuppressores, exceto o everolimo incorporados para transplante pulmonar 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.

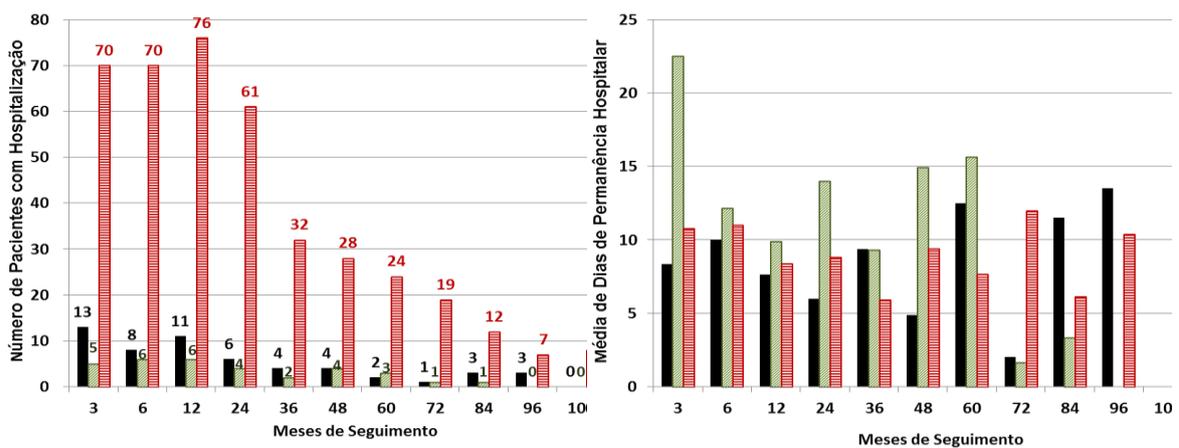
**Tabela 6. Tabela do SUS - imunossuppressores**

Registro e Código	Descrição Meds e Procedimentos	Total na Tabela Hosp	#/ Posologia	Tratamento /mes	Primeiro ano	Manutenção 2º. ano e +
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				



Registro e Código	Descrição Meds e Procedimentos	Total na Tabela Hosp	#/ Posologia	Tratamento /mes	Primeiro ano	Manutenção 2. ano e +	
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					
<b>AIH (Esp.)/APAC (Sec.)</b>							
<b>APAC</b>	0601080031	DOSAGEM DE CICLOSPORINA (EM PACIENTE TRANSPLANTADO)	R\$ 52,33	4		R\$ 209,32	R\$ 209,32
	0601080040	DOSAGEM DE SIROLIMO (EM PACIENTE TRANSPLANTADO)	R\$ 52,33	10		R\$ 523,30	R\$ 392,48
	0601080058	DOSAGEM DE TACROLIMO (EM PACIENTE TRANSPLANTADO)	R\$ 52,33	6		R\$ 313,98	R\$ 235,49

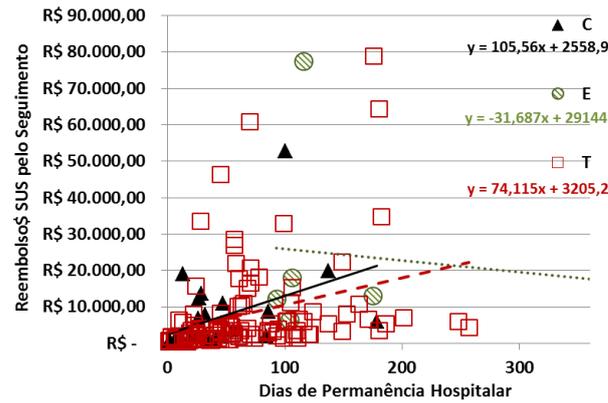
De fato, 1.739 internações hospitalares autorizadas, AIHs, faturadas para a coorte de transplantados pulmonares foram recuperadas. Destas, 300 foram excluídas por serem no período pré-transplante.



**Figura 18. Número de pacientes observados e média de dias de permanência nas AIHs por mês pós-transplante**



**Figura 19. Correlação entre soma de dias de permanência hospitalar e ressarcimentos do SUS nas AIHs pós-transplante pulmonar observadas**



Linhas de tendência:

C: Ciclosporina: preta contínua;

T: Tacrolimo: vermelha tracejada;

E: Everolimo: verde pontilhada.

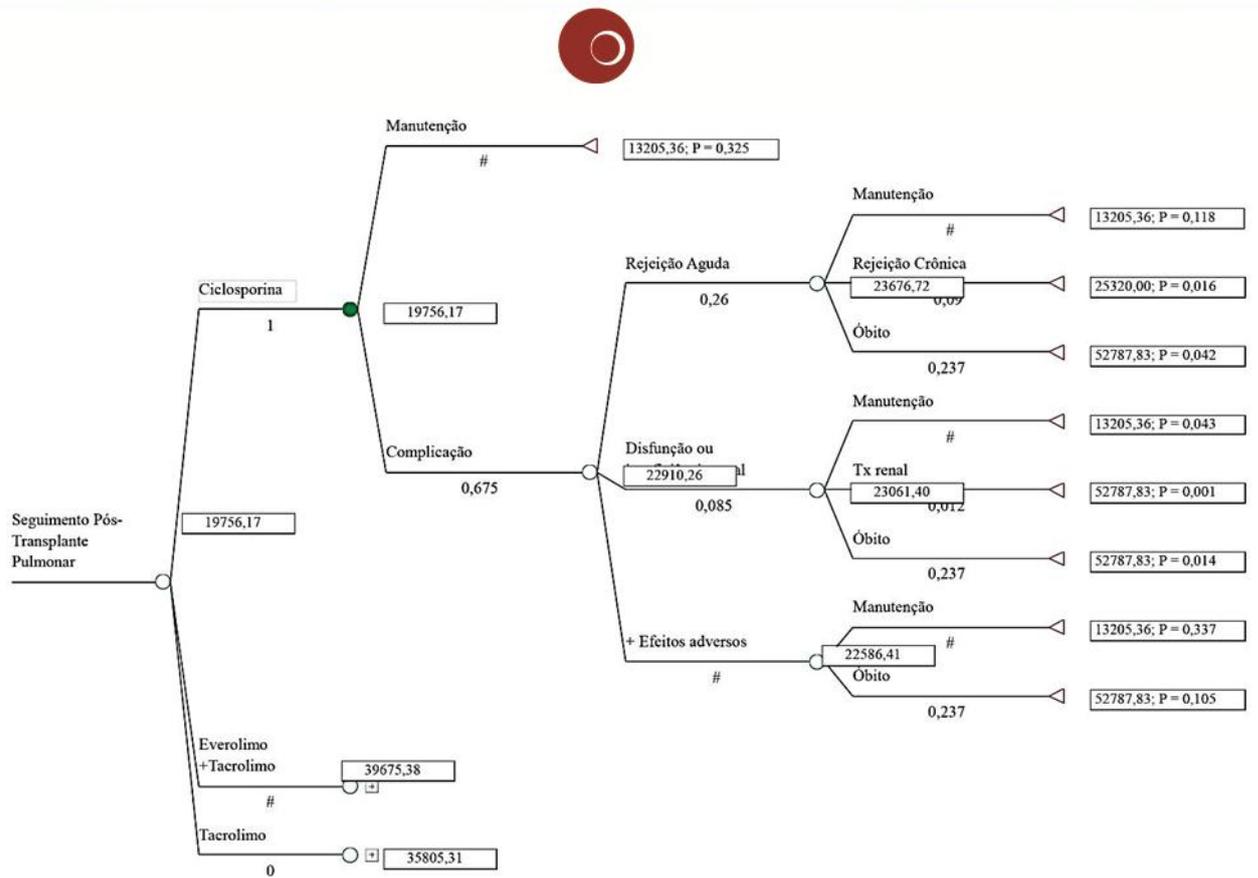
A Tabela 7 resume as mesmas probabilidades estimadas da literatura e coorte InCor-HC/FMUSP, bem como os ressarcimentos médios observados nas AIHs pós-transplante destes pacientes que foram utilizadas para estimar o impacto orçamentário, ver Figuras 20 a 22.

**Tabela 7. Probabilidades e ressarcimentos observados para estimar Impacto orçamentário**

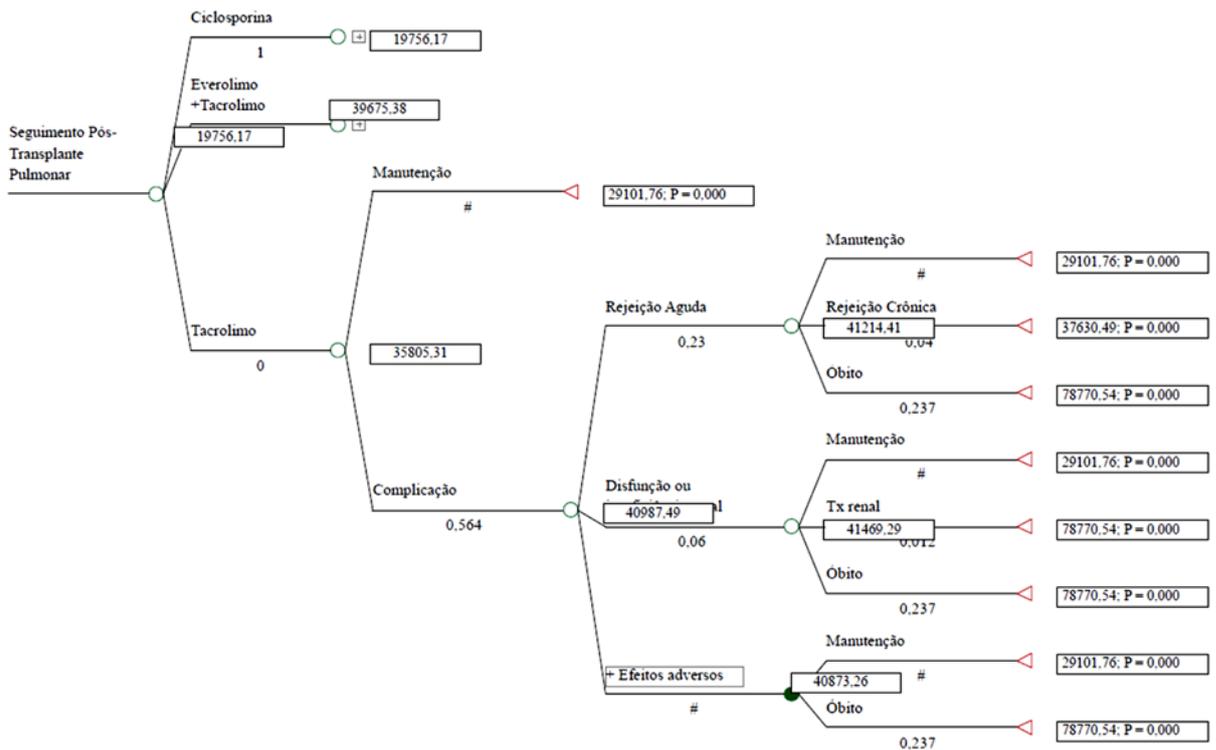
	Ciclospor.	Everol	Tacrol.	<u>Ressarcimentos</u>	Ciclospor.	Everol	Tacrol.
Seguimento Livre de Eventos				Medicamentos/2 anos <sup>#</sup> + SADT* Seguimento	R\$ 13.205,36	R\$34.863,76	R\$ 29.101,76
Rejeição Aguda	0,26	0,213	0,23	Rejeição	R\$ 25.320,00	R\$ 32.365,07	R\$ 37.630,49
Rejeição Crônica	0,09	0,02	0,04	Outras Complicações	R\$ 52.787,83	R\$ 78.770,54	R\$ 78.770,54
Disfunção Ou Insuficiência Renal	0,085	0,06	0,061	Enc. Tx Renal	R\$ 52.787,83	R\$ 78.770,54	R\$ 78.770,54
Óbito	0,237	0,18	0,233	Óbitos			

# Preço de compra no 1º. ano é mais elevado e 2º. ano em manutenção

\*SADT: Serviços de Apoio Diagnóstico e Terapêutico

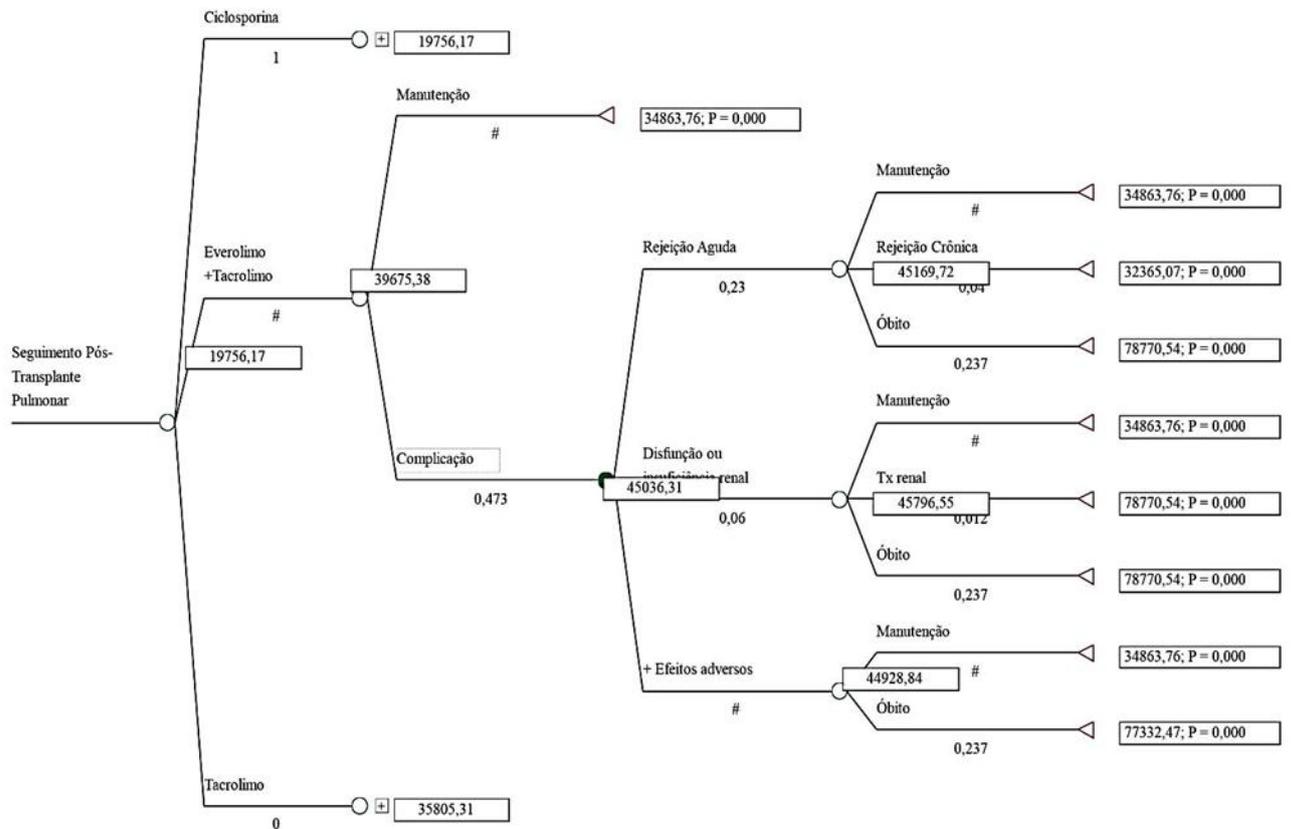


**Figura 20. Ressarcimentos médios SUS sob ciclosporina — cálculo de base para o impacto orçamentário**





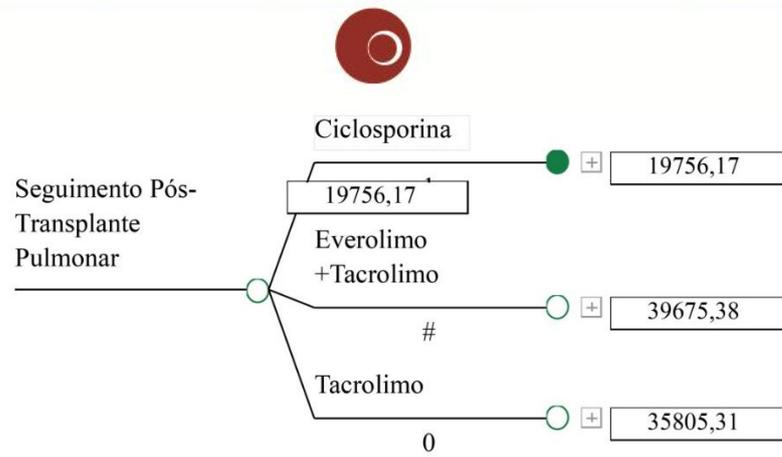
**Figura 21. Ressarcimentos SUS sob tacrolimo — cálculo de base do impacto orçamentário**



**Figura 22. Ressarcimentos SUS sob everolimo + tacrolimo — cálculo de base do impacto orçamentário**

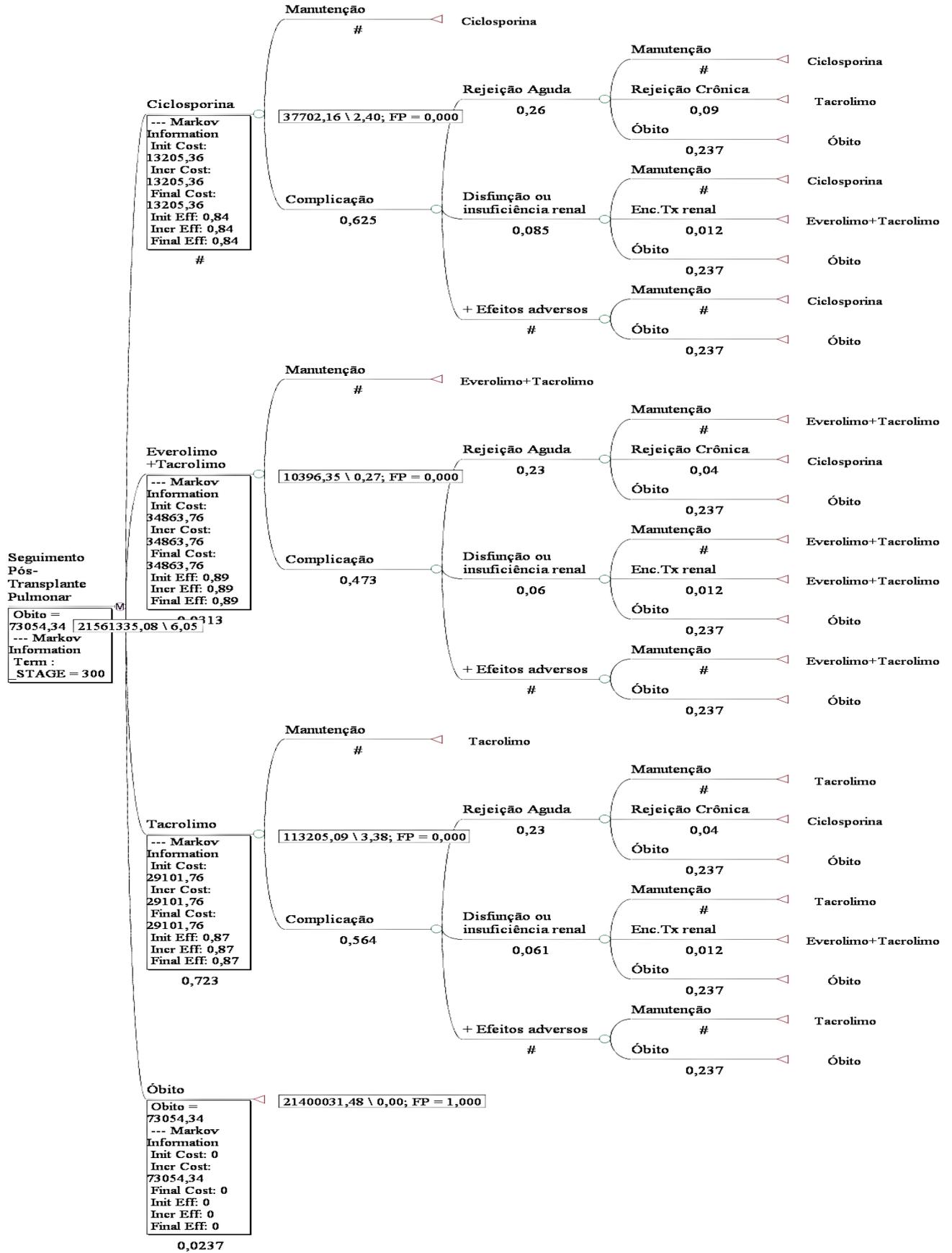
Esta árvore compara as probabilidades e ressarcimentos das complicações durante o seguimento após o transplante pulmonar de acordo com o imunossupressor final atribuído. O modelo simples calculou, *rolling back*, um braço de cada vez e as Figura 20 a 22 mostraram as três rodadas. O cálculo simples do braço ciclosporina resultou na média de R\$ 19.756,17 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\$ 35.805,31. O cálculo simples do braço everolimo adicionado ao tacrolimo resultou no valor de R\$ 39.675,58.

Em resumo, a Figura que segue mostra os cálculos resultantes para se visualizar uma melhor comparação.



**Figura 23. Ressarcimentos e efeitos da Manutenção sob ciclosporina ou tacrolimo isolado ou associado com everolimo**

Esta árvore de decisão pode ser, então, transformada em modelo para a análise de Markov para estruturar a recursividade nos desfechos e a possibilidade de troca de imunossupressor durante o seguimento, conforme apresentado na Figura 24.





**Figura 24. Ressarcimentos e efeitos da Manutenção sob ciclosporina ou tacrolimo isolado ou associado com everolimo**

Com a adição do braço “Óbito” na Figura 24, que funciona como um *buffer*, os casos de complicações que foram a óbito migram para este braço a cada ciclo. A simulação com os 300 potenciais pacientes de acordo com os ressarcimentos para os pacientes observados nas AIHs da coorte do InCor-HC/FMUSP e com os *inputs* estimados nas Figuras 20 a 22, mostra o impacto que o uso das alternativas terapêuticas introduziu.

A divisão dos valores dos braços pelas respectivas probabilidades de “efeito” estimadas permite observar que a estratégia sob ciclosporina resultou na média de ressarcimentos de R\$ 15.709,23 (R\$ 37.702,16/ 2,40). Em comparação, o braço que analisou a estratégia sob tacrolimo mostra um aumento de 113% (R\$ 113.205,09/3,38 = R\$ 33.492,63). Quando o everolimo foi acrescentado ao tacrolimo como estratégia de resgate de progressão da disfunção renal em 07 pacientes, o ressarcimento médio se elevou de 145% (R\$ 10.396,34/0,27 = R\$ 38.504,96).

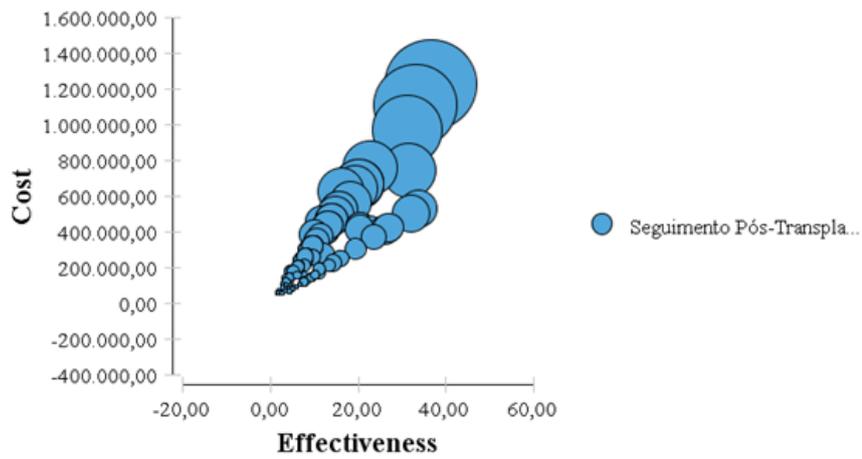
Caso o programa nacional adote a mesma distribuição de estratégia para imunossupressão de manutenção que foi utilizada para os casos observados no InCor-HC/FMUSP, 70% sob tacrolimo, haveria o impacto orçamentário estimado de 1,6 a 2 milhões de reais.

## **12. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE**

O fator mais impactante no orçamento é a taxa de conversão ao tacrolimo. A Figura 25 mostra a variação em torno da média num cenário de programa com 50% de ciclosporina e 50% de tacrolimo.



### Cost-Effectiveness Scatterplot



**Figura 25. Análise de sensibilidade - impacto com distribuição: 50% ciclosporina e 50% tacrolimo**

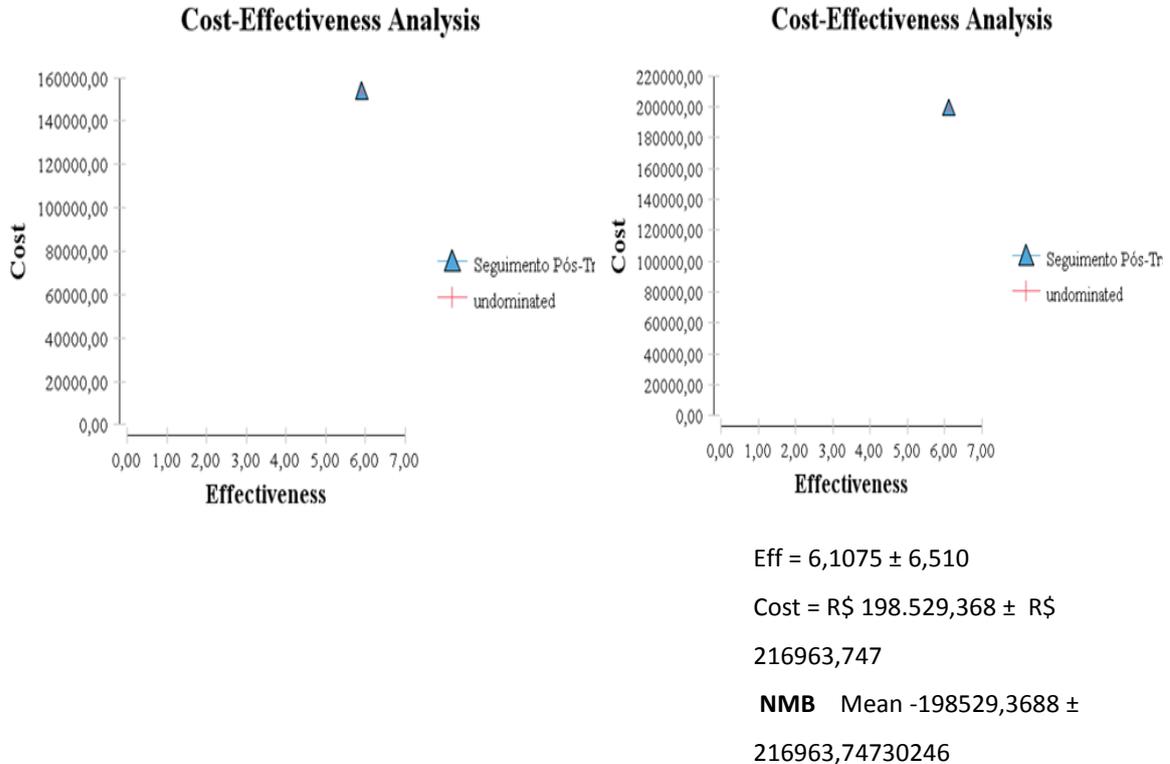
A Figura 26 mostra que há aumento dos custos com aumento da taxa de conversão.



## Seguimento Pós-Transplante Pulmonar: Monte Carlo Simulation C-E Statistics

A) 50% de ciclosporina e 50% de tacrolimo

B) 10% de ciclosporina e 90% de tacrolimo



**Figura 26. Análise de sensibilidade – compara impacto com distribuição: A) 50% ciclosporina e 50% tacrolimo e B) 10% de ciclosporina e 90% de tacrolimo**

### 13. 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 30% de toda a casuística do país. Isto proporcionou o seguimento desta coorte considerável que está aqui analisada.

O número restrito de transplantes observados imunossuprimidos com ciclosporina seguidos no InCor-HC/FMUSP consiste o reflexo da realidade atual, ou seja, consistem menos de 30% no Registry Internacional.



A experiência com o everolimo é muito restrita e só foi utilizada em casos extremos.

Os custos operacionais no seguimento dos pacientes transplantados no InCor-HC/FMUSP podem estar subestimados por subnotificação.

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.

## **14. CONCLUSÕES**

Os benefícios adicionais em efetividade que as alternativas terapêuticas aportam ao transplante pulmonar permitem resgatar pacientes com pulmão transplantado de intercorrências críticas com aumento de mais de 100% do custo do seguimento habitual de manutenção com ciclosporina (R\$ 15.709,23, *versus* tacrolimo R\$ 33.492,63 e R\$ 38.504,96 everolimo).

A depender da taxa de conversão ao tacrolimo pode haver um impacto orçamentário de R\$ 1,6 milhões até um máximo de R\$ 2,5 milhões se todos os transplantados por ano sobrevivessem e todos fossem convertidos.

## **15. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC**

Os membros da CONITEC presentes na 38ª reunião do plenário do dia 05/08/2015, deliberaram, por unanimidade recomendar a incorporação dos medicamentos everolimo, sirolimo e tacrolimo como terapia de resgate para uso em pacientes submetidos a transplante de pulmão, em tratamento de manutenção, resistentes ou intolerantes à ciclosporina, de acordo com critérios que deverão ser estabelecidos em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde. A matéria seguirá para Consulta Pública.



## 16. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública foi realizada entre os dias 28/05/2015 e 18/06/2015. Foram recebidas 82 contribuições durante a consulta pública do relatório CONITEC nº 200, que tratou da demanda de incorporação dos imunossupressores (everolimo, sirolimo e tacrolimo) em transplantes de pulmão.

Em 90% das contribuições, estas foram enviadas à CONITEC por meio do - Formulário Experiência ou Opinião – advindos de pessoas físicas (24 pacientes, 33 familiares, amigo ou cuidador de paciente, 10 profissionais de saúde e 07 interessados no tema). O uso dos imunossupressores foi relatado em um terço das contribuições. Quase a metade desses usuários era paciente que relatou haver sido convertido por eventos de rejeição, cujo controle havia sido obtido, permitindo a sobrevida com qualidade em 75% dos relatos. Dentre esses, apenas 02 relataram haver sofrido efeitos colaterais. As contribuições dos familiares, amigo ou cuidador de paciente, e dos 10 profissionais de saúde guardaram as mesmas proporções, exceto que os profissionais de saúde observaram efeitos colaterais em cerca da metade das experiências de uso relatadas. Em relação à experiência com outro(s) medicamento(s), produto(s) ou procedimento(s) para esta doença houve contribuições afirmativas de pessoas físicas em 40%, sem, entretanto, descrever os efeitos positivos ou negativos.

Ademais, nas contribuições restantes, 10%, estas também advieram de familiares, amigo ou cuidador de paciente, e profissionais de saúde. Apesar de responderem afirmativamente em relação a observar benefício e negativamente em observar efeitos colaterais indesejados, apenas um terço dentre eles preencheu respostas mais elaboradas. Dentre estas, o benefício de maior controle diante de eventos de rejeição é enfatizado sistematicamente. Além disto, um profissional de saúde contribuiu ressaltando a necessidade de particularizar o esquema imunossupressor baseado nas co-morbidades de cada paciente (por exemplo, citando os casos especiais em pacientes diabéticos, hipertensos ou dislipidêmicos).

Não houve envio ou citação de referências bibliográficas adicionais ou novas nas contribuições.



As respostas foram todas favoráveis (boa e muito boa) à qualidade deste relatório de recomendação. Entre essas, uma pessoa leiga gratamente relata que pode entender de uma forma clara, os desdobramentos dos eventos vivenciados por uma pessoa transplantada.

## **17. DELIBERAÇÃO FINAL**

A CONITEC, na presença dos membros, deliberou por unanimidade recomendar a incorporação do uso de imunossupressores (everolimo, sirolimo e tacrolimo) em transplante pulmonar, como terapia de resgate e conforme estabelecido em Protocolo do Ministério da Saúde.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 162/2015.

## **18. DECISÃO**

### **PORTARIA Nº 3, DE 14 DE JANEIRO DE 2016**

Torna pública a decisão de incorporar o uso dos imunossupressores (everolimo, sirolimo e tacrolimo) em transplante pulmonar, com terapia de resgate e conforme estabelecido em Protocolo do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO 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 Fica incorporado o uso dos imunossupressores (everolimo, sirolimo e tacrolimo) em transplante pulmonar, com terapia de resgate e conforme estabelecido em Protocolo do Ministério da Saúde, 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 essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico:  
<http://conitec.gov.br/>.

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

EDUARDO DE AZEREDO COSTA

Publicado no DOU nº 11 de 18 de janeiro de 2016, pág. 657.

## 19. ANEXO 1 – Estratégia de Busca e Seleção de Estudos

BASES:	ESTRATÉGIA DE BUSCA:
<a href="http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles">http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles</a>	(((Tacrolim*\ [therapeutic use] OR FK506) AND Lung Transplantation)) OR (Sirolim*\ [therapeutic use] AND Lung Transplantation) OR (Everolim*\[therapeutic use] AND Lung Transplantation)) AND Human Limits: 1) Systematic reviews OR Meta-analysis 2) Randomized Controlled Trials
<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?</a>	
<a href="http://www.bireme.br/lilacs">http://www.bireme.br/lilacs</a> e <a href="http://www.scielo.org">scielo</a>	
<a href="http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb">http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb</a>	
<a href="http://www.fm.usp.br/biblioteca">http://www.fm.usp.br/biblioteca</a> <i>SIBI_ Busca Integrada Ovid &amp; Periódicos Científicos</i>	

Search **((tacrolimus OR FK\*)) AND (lung transplantation[mesh])** Filters: **Systematic Reviews; Meta-**

**Analysis**

**Results [13](#)**

CITAÇÃO BIBLIOGRÁFICA	Incluído/ Excluído
3: Penninga L, Penninga EI, Møller CH, Iversen M, Steinbrüchel DA, Gluud C. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for lung transplant recipients. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> <b>2013</b> May 31;5:CD008817. doi: 10.1002/14651858.CD008817.pub2. Review. PubMed PMID: 23728681.	Incluído
5: <b>Fan</b> Y, Xiao YB, Weng YG. Tacrolimus versus cyclosporine for adult lung transplant recipients: a meta-analysis. <i>Transplant Proc.</i> <b>2009</b> Jun;41(5):1821-4. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.11.016. PubMed PMID: 19545736.	Incluído
1: Pennington CA, Park JM. Sublingual tacrolimus as an alternative to oral administration for solid organ transplant recipients. <i>Am J Health Syst Pharm.</i> 2015 Feb 15;72(4):277-84. doi: 10.2146/ajhp140322. PubMed PMID: 25631834. <b>A ser estudada no futuro</b>	Excluída: outra apresentação
2: Saldanha IJ, Akinyede O, McKoy NA, Robinson KA. Immunosuppressive drug therapy for preventing rejection following lung transplantation in cystic fibrosis. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2013 Dec 9;12:CD009421. doi: 10.1002/14651858.CD009421.pub2. Review. PubMed PMID: 24323825.	Excluída: só subgrupo
4: Gijssen VM, Hesselink DA, Croes K, Koren G, de Wildt SN. Prevalence of renal dysfunction in tacrolimus-treated pediatric transplant recipients: a systematic review. <i>Pediatr Transplant.</i> 2013 May;17(3):205-15. doi: 10.1111/ptr.12056. Epub 2013 Feb 28.	Excluída: só subgrupo



CITAÇÃO BIBLIOGRÁFICA	Incluído/ Excluído
Review. PubMed PMID: 23448292.	
6: Ye F, Ying-Bin X, Yu-Guo W, Hetzer R. Tacrolimus versus cyclosporine microemulsion for heart transplant recipients: a meta-analysis. J Heart Lung Transplant. 2009 Jan;28(1):58-66. doi: 10.1016/j.healun.2008.10.004. Epub 2008 Dec 4. PubMed PMID: 19134532.	Excluída: Tx cardíaco
7: Xu X, He JX, Chen HZ, Ge LH, Xiao D, Yin WQ, Wei B, Liu J, Cheng XY, Qiu Y. [Single lung transplantation for emphysema: analysis of 6 cases]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2008 Oct;28(10):1802-5. Chinese. PubMed PMID: 18971177.	Excluída: Chinese
8: Hauser GJ, Kaufman SS, Matsumoto CS, Fishbein TM. Pediatric intestinal and multivisceral transplantation: a new challenge for the pediatric intensivist. Intensive Care Med. 2008 Sep;34(9):1570-9. doi: 10.1007/s00134-008-1141-5. Epub 2008 May 24. Review. PubMed PMID: 18500426.	Excluída: outros Tx
9: Zandman-Goddard G, Tweezer-Zaks N, Shoenfeld Y. New therapeutic strategies for systemic sclerosis--a critical analysis of the literature. Clin Dev Immunol. 2005 Sep;12(3):165-73. Review. PubMed PMID: 16295521; PubMed Central PMCID: PMC2275417.	Excluída: outros Dx
10: Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. Am J Transplant. 2004 Apr;4(4):583-95. Review. PubMed PMID: 15023151.	Excluída: só subgrupo
11: Taylor DO, Barr ML, Meiser BM, Pham SM, Mentzer RM, Gass AL. Suggested guidelines for the use of tacrolimus in cardiac transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 2001 Jul;20(7):734-8. Review. PubMed PMID: 11448799.	Excluída: Tx cardíaco
12: Alonso-Pulpón L, Almenar L, Crespo MG, Silva L, Segovia J, Manito N, Cuenca JJ, Juffé A, Vallés F. [Practice guidelines of the Spanish Society of Cardiology. Cardiac and heart-lung transplants]. Rev Esp Cardiol. 1999 Oct;52(10):821-39. Spanish. PubMed PMID: 10563157.	Excluída: Tx cardíaco
13: Singh N, Gayowski T, Marino IR. Hemolytic uremic syndrome in solid-organ transplant recipients. Transpl Int. 1996;9(1):68-75. Review. PubMed PMID: 8748414.	Excluída: só subgrupo



Search (**Lung transplantation[mesh]**) AND tacrolimus Filters activated: **Randomized Controlled Trial**

Results: 30

CITAÇÃO BIBLIOGRÁFICA	Incluído/ Excluído
11: Hachem RR, Yusen RD, Chakinala MM, Meyers BF, Lynch JP, Aloush AA, Patterson GA, Trulock EP. A randomized controlled trial of tacrolimus versus cyclosporine after lung transplantation. J Heart Lung Transplant. 2007 Oct;26(10):1012-8. PubMed PMID: 17919621.	Incluído
18: Zuckermann A, Reichenspurner H, Birsan T, Treede H, Deviatko E, Reichart B, Klepetko W. Cyclosporine A versus tacrolimus in combination with mycophenolate mofetil and steroids as primary immunosuppression after lung transplantation: one-year results of a 2-center prospective randomized trial. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003 Apr;125(4):891-900. PubMed PMID: 12698153.	Incluído
29: Keenan RJ, Konishi H, Kawai A, Paradis IL, Nunley DR, Iacono AT, Hardesty RL, Weyant RJ, Griffith BP. Clinical trial of tacrolimus versus cyclosporine in lung transplantation. Ann Thorac Surg. 1995 Sep;60(3):580-4; discussion 584-5. PubMed PMID: 7545889.	Parcialmente Incluído
20: Treede H, Klepetko W, Reichenspurner H, Zuckermann A, Meiser B, Birsan T, Wisser W, Reichert B; Munich and Vienna Lung Transplant Group. Tacrolimus versus cyclosporine after lung transplantation: a prospective, open, randomized two-center trial comparing two different immunosuppressive protocols. J Heart Lung Transplant. 2001 May;20(5):511-7. PubMed PMID: 11343977.	Parcialmente Incluído
30: Griffith BP, Bando K, Hardesty RL, Armitage JM, Keenan RJ, Pham SM, Paradis IL, Yousem SA, Komatsu K, Konishi H, et al. A prospective randomized trial of FK506 versus cyclosporine after human pulmonary transplantation. Transplantation. 1994 Mar 27;57(6):848-51. PubMed PMID: 7512292; PubMed Central PMCID: PMC2975521.	= Keenan 1995
1: Jaksch P, Ankersmit J, Scheed A, Kocher A, Muraközy G, Klepetko W, Lang G. Alemtuzumab in lung transplantation: an open-label, randomized, prospective single center study. Am J Transplant. 2014 Aug;14(8):1839-45. doi: 10.1111/ajt.12824. Epub 2014 Jul 10. PubMed PMID: 25039364.	Excluído: Outros fármacos
2: Cutler C, Logan B, Nakamura R, Johnston L, Choi S, Porter D, Hogan WJ, Pasquini M, MacMillan ML, Hsu JW, Waller EK, Grupp S, McCarthy P, Wu J, Hu ZH, Carter SL, Horowitz MM, Antin JH. Tacrolimus/sirolimus vs tacrolimus/methotrexate as GVHD prophylaxis after matched, related donor allogeneic HCT. Blood. 2014 Aug 21;124(8):1372-7. doi: 10.1182/blood-2014-04-567164. Epub 2014 Jun 30. PubMed PMID: 24982504; PubMed Central PMCID: PMC4141519.	Excluído: Outros Tx
3: White M, Cantin B, Haddad H, Kobashigawa JA, Ross H, Carrier M, Pflugfelder PW, Isaac D, Cecere R, Whittom L, Ali IS, Wang SH, He Y, Groulx A, Touyz RM. Cardiac signaling molecules and plasma biomarkers after cardiac transplantation: impact of tacrolimus versus cyclosporine. J Heart Lung Transplant. 2013 Dec;32(12):1222-32. doi: 10.1016/j.healun.2013.09.010. PubMed PMID: 24263023.	Excluído: Outros Tx
4: 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. J Heart Lung Transplant. 2013 Mar;32(3):277-84. doi: 10.1016/j.healun.2012.11.028. PubMed PMID: 23415313.	Excluído: Outros Tx
5: Bhorade SM, Husain AN, Liao C, Li LC, Ahya VN, Baz MA, Valentine VG, Love RB, Seethamraju H, Alex CG, Bag R, DeOliveira NC, Vigneswaran WT, Garrity ER, Arcasoy SM. Interobserver variability in grading transbronchial lung biopsy specimens after lung transplantation. Chest. 2013 Jun;143(6):1717-24. doi: 10.1378/chest.12-2107. PubMed PMID: 23370547.	Excluído: Outros assuntos específicos
7: Arora S, Gude E, Sigurdardottir V, Mortensen SA, Eiskjær H, Riise G, Mared L, Bjørtuft O, Ekmechag B, Jansson K, Simonsen S, Aukrust P, Solbu D, Iversen M, Gullestad L. 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 Mar;31(3):259-65. doi: 10.1016/j.healun.2011.12.010. PubMed PMID: 22333403.	Excluído: só subgrupos
8: Ahya VN, McShane PJ, Baz MA, Valentine VG, Arcasoy SM, Love RB, Seethamraju H, Garrity E, Alex CG, Bag R, DeOliveira NC, Vigneswaran WT, Charbeneau J, Krishnan JA, Durazo-Arvizu R, Norwick L, Bhorade S. Increased risk of venous thromboembolism	Excluído: só



CITAÇÃO BIBLIOGRÁFICA	Incluído/ Excluído
with a sirolimus-based immunosuppression regimen in lung transplantation. J Heart Lung Transplant. 2011 Feb;30(2):175-81. doi: 10.1016/j.healun.2010.08.010. Epub 2010 Oct 13. PubMed PMID: 20947384.	subgrupos
9: Bhorade S, Ahya VN, Baz MA, Valentine VG, Arcasoy SM, Love RB, Seethamraju H, Alex CG, Bag R, Deoliveira NC, Husain A, Vigneswaran WT, Charbeneau J, Krishnan JA, Durazo-Arvizu R, Norwick L, Garrity E. Comparison of sirolimus with azathioprine in a tacrolimus-based immunosuppressive regimen in lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Feb 1;183(3):379-87. doi: 10.1164/rccm.201005-0775OC. Epub 2010 Sep 10. PubMed PMID: 20833822.	Excluído: só subgrupos
10: Gullestad L, Iversen M, Mortensen SA, Eiskjaer H, Riise GC, Mared L, Bjørtuft O, Ekmechag B, Jansson K, Simonsen S, Gude E, Rundqvist B, Fagertun HE, Solbu D, Bergh CH. Everolimus with reduced calcineurin inhibitor in thoracic transplant recipients with renal dysfunction: a multicenter, randomized trial. Transplantation. 2010 Apr 15;89(7):864-72. doi: 10.1097/TP.0b013e3181cbac2d. PubMed PMID: 20061999.	Excluído: só subgrupos
12: Baran DA, Zucker MJ, Arroyo LH, Alwarshetty MM, Ramirez MR, Prendergast TW, Goldstein DJ, Camacho M, Gass AL, Carr C, Cohen M. Randomized trial of tacrolimus monotherapy: tacrolimus in combination, tacrolimus alone compared (the TICTAC trial). J Heart Lung Transplant. 2007 Oct;26(10):992-7. PubMed PMID: 17919618.	Excluído: Outros Tx cardíaco
13: Kobashigawa JA, Miller LW, Russell SD, Ewald GA, Zucker MJ, Goldberg LR, Eisen HJ, Salm K, Tolzman D, Gao J, Fitzsimmons W, First R; Study Investigators. Tacrolimus with mycophenolate mofetil (MMF) or sirolimus vs. cyclosporine with MMF in cardiac transplant patients: 1-year report. Am J Transplant. 2006 Jun;6(6):1377-86. PubMed PMID: 16686761.	Excluído: Outros Tx cardíaco
14: Kobashigawa JA, Patel J, Furukawa H, Moriguchi JD, Yeatman L, Takemoto S, Marquez A, Shaw J, Oeser BT, Subherwal S, Wu GW, Kawano J, Laks H. Five-year results of a randomized, single-center study of tacrolimus vs microemulsion cyclosporine in heart transplant patients. J Heart Lung Transplant. 2006 Apr;25(4):434-9. Epub 2006 Feb 17. PubMed PMID: 16563974.	Excluído: Outros Tx cardíaco
15: White M, Haddad H, Leblanc MH, Giannetti N, Pflugfelder P, Davies R, Isaac D, Burton J, Chan M, Azevedo E, Howlett J, Ignaszewski A, Busque S, Cantarovich M, Ferguson R, Genest J, Ross H. Conversion from cyclosporine microemulsion to tacrolimus-based immunoprophylaxis improves cholesterol profile in heart transplant recipients with treated but persistent dyslipidemia: the Canadian multicentre randomized trial of tacrolimus vs cyclosporine microemulsion. J Heart Lung Transplant. 2005 Jul;24(7):798-809. PubMed PMID: 15982605.	Excluído: Outros Tx cardíaco
16: Podesser BK, Rinaldi M, Yona NA, Pulpón LA, Villemot JP, Haverich A, Duveau D, Brandrup-Wognsen G, Gronda E, Costard-Jäckle A, Crespo-Leiro MG, Khazen CS, Viganó M, Segovia J, Mattei MF, Harringer W, Treilhaud M, Karason K, Mangiavacchi M, Laufer G. Comparison of low and high initial tacrolimus dosing in primary heart transplant recipients: a prospective European multicenter study. Transplantation. 2005 Jan 15;79(1):65-71. PubMed PMID: 15714171.	Excluído: Outros Tx cardíaco
17: 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 Feb;24(2):190-4. PubMed PMID: 15701436.	Excluído: Outros Tx cardíaco
19: Keogh AM, Arnold RH, Macdonald PS, Hawkins RC, Morgan GW, Spratt PM. A randomized trial of tacrolimus (FK506) versus total lymphoid irradiation for the control of repetitive rejection after cardiac transplantation. J Heart Lung Transplant. 2001 Dec;20(12):1331-4. PubMed PMID: 11744418.	Excluído: Outros Tx cardíaco
21: Shapiro R. Tacrolimus in solid organ transplantation: an update. Transplant Proc. 1999 Sep;31(6):2203-5. PubMed PMID: 10500545.	Excluído: Review
22: Kur F, Reichenspurner H, Meiser BM, Welz A, Fürst H, Müller C, Vogelmeier C, Schwaiblmair M, Briegel J, Reichart B. Tacrolimus (FK506) as primary immunosuppressant after lung transplantation. Thorac Cardiovasc Surg. 1999 Jun;47(3):174-8. PubMed PMID: 10443520.	Excluído: Review
23: Taylor DO, Barr ML, Radovancevic B, Renlund DG, Mentzer RM Jr, Smart FW, Tolman DE, Frazier OH, Young JB, VanVeldhuisen P. A randomized, multicenter comparison of tacrolimus and cyclosporine immunosuppressive regimens in cardiac transplantation: decreased hyperlipidemia and hypertension with tacrolimus. J Heart Lung Transplant. 1999 Apr;18(4):336-45. PubMed PMID: 10443520.	Excluído: Outros Tx cardíaco



CITAÇÃO BIBLIOGRÁFICA	Incluído/ Excluído
10226898.	
24: Meiser BM, Uberfuhr P, Fuchs A, Schmidt D, Pfeiffer M, Paulus D, Schulze C, Wildhirt S, Scheidt WV, Angermann C, Klaus V, Martin S, Reichenspurner H, Kreuzer E, Reichart B. Single-center randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of acute myocardial rejection. <i>J Heart Lung Transplant.</i> 1998 Aug;17(8):782-8. PubMed PMID: 9730427.	Excluído: Outros Tx cardíaco
25: Reichart B, Meiser B, Viganò M, Rinaldi M, Martinelli L, Yacoub M, Banner NR, Gandjbakhch I, Dorent R, Hetzer R, Hummel M. European Multicenter Tacrolimus (FK506) Heart Pilot Study: one-year results--European Tacrolimus Multicenter Heart Study Group. <i>J Heart Lung Transplant.</i> 1998 Aug;17(8):775-81. PubMed PMID: 9730426.	Excluído: Outros Tx cardíaco
26: Rinaldi M, Pellegrini C, Martinelli L, Goggi C, Gavazzi A, Campana C, Arbustini E, Grossi P, Regazzi M, Ippoliti G, Viganò M. FK506 effectiveness in reducing acute rejection after heart transplantation: a prospective randomized study. <i>J Heart Lung Transplant.</i> 1997 Oct;16(10):1001-10. PubMed PMID: 9361242.	Excluído: Outros Tx cardíaco
27: Arbustini E, Dal Bello B, Rinaldi M, Diegoli M, Grasso M, Pellegrini C, Morbini P, Martinelli L, Bonora MR, Viganò M. Acute rejection and heart infection rates in FK 506- versus cyclosporine A-treated heart transplant recipients: an endomyocardial biopsy pathologic study. <i>J Heart Lung Transplant.</i> 1997 Sep;16(9):982-4. PubMed PMID: 9322152.	Excluído: Outros Tx cardíaco
28: Jonas S, Rayes N, Neumann U, Neuhaus R, Bechstein WO, Guckelberger O, Tullius SG, Serke S, Neuhaus P. De novo malignancies after liver transplantation using tacrolimus-based protocols or cyclosporine-based quadruple immunosuppression with an interleukin-2 receptor antibody or antithymocyte globulin. <i>Cancer.</i> 1997 Sep 15;80(6):1141-50. PubMed PMID: 9305716.	Excluído: Outros Tx hepático

#### Search (lung transplantation[mesh]) AND sirolimus

CITAÇÃO BIBLIOGRÁFICA	Incluído/ Excluído
1: Ghassemieh B, Ahya VN, Baz MA, Valentine VG, Arcasoy SM, Love RB, Seethamraju H, Alex CG, Bag R, DeOliveira NC, Vigneswaran WT, Charbeneau J, Garrity ER, Bhorade SM. Decreased incidence of cytomegalovirus infection with sirolimus in a post hoc randomized, multicenter study in lung transplantation. <i>J Heart Lung Transplant.</i> 2013 Jul;32(7):701-6. doi: 10.1016/j.healun.2013.04.010. Epub 2013 May 7. PubMed PMID: 23664526.	Incluído
10: Kovarik JM, Snell GI, Valentine V, Aris R, Chan CK, Schmidli H, Pirron U. Everolimus in pulmonary transplantation: pharmacokinetics and exposure-response relationships. <i>J Heart Lung Transplant.</i> 2006 Apr;25(4):440-6. PubMed PMID: 16563975.	Incluído
11: Snell GI, Valentine VG, Vitulo P, Glanville AR, McGiffin DC, Loyd JE, Roman A, Aris R, Sole A, Hmissi A, Pirron U; RAD B159 Study Group. Everolimus versus azathioprine in maintenance lung transplant recipients: an international, randomized, double-blind clinical trial. <i>Am J Transplant.</i> 2006 Jan;6(1):169-77. PubMed PMID: 16433771.	Incluído
12: Snell GI, Levvey BJ, Zheng L, Bailey M, Orsida B, Law L, Whitford HM, Kotsimbos TC, Williams TJ. Everolimus alters the bronchoalveolar lavage and endobronchial biopsy immunologic profile post-human lung transplantation. <i>Am J Transplant.</i> 2005 Jun;5(6):1446-51. PubMed PMID: 15888053.	Incluído
3: Arora S, Gude E, Sigurdardottir V, Mortensen SA, Eiskjær H, Riise G, Mared L, Bjørtuft O, Ekmeahag B, Jansson K, Simonsen S, Aukrust P, Solbu D, Iversen M, Gullestad L. Improvement in renal function after everolimus introduction and calcineurin inhibitor reduction in maintenance thoracic transplant recipients: the significance of baseline glomerular filtration rate. <i>J Heart Lung Transplant.</i> 2012 Mar;31(3):259-65. doi: 10.1016/j.healun.2011.12.010. PubMed PMID: 22333403.	Incluído
4: Gullestad L, Mortensen SA, Eiskjær H, Riise GC, Mared L, Bjørtuft O, Ekmeahag B, Jansson K, Simonsen S, Gude E, Rundqvist B, Fagertun HE, Solbu D, Iversen M. Two-year outcomes in thoracic transplant recipients after conversion	Incluído



CITAÇÃO BIBLIOGRÁFICA	INCLUÍDO/ EXCLUÍDO
to everolimus with reduced calcineurin inhibitor within a multicenter, open-label, randomized trial. Transplantation. 2010 Dec 27;90(12):1581-9. doi: 10.1097/TP.0b013e3181fd01b7. PubMed PMID: 21030905.	
5: Ahya VN, McShane PJ, Baz MA, Valentine VG, Arcasoy SM, Love RB, Seethamraju H, Garrity E, Alex CG, Bag R, DeOliveira NC, Vigneswaran WT, Charbeneau J, Krishnan JA, Durazo-Arvizu R, Norwick L, Bhorade S. Increased risk of venous thromboembolism with a sirolimus-based immunosuppression regimen in lung transplantation. J Heart Lung Transplant. 2011 Feb;30(2):175-81. doi: 10.1016/j.healun.2010.08.010. Epub 2010 Oct 13. PubMed PMID: 20947384.	Incluído
6: Bhorade S, Ahya VN, Baz MA, Valentine VG, Arcasoy SM, Love RB, Seethamraju H, Alex CG, Bag R, Deoliveira NC, Husain A, Vigneswaran WT, Charbeneau J, Krishnan JA, Durazo-Arvizu R, Norwick L, Garrity E. Comparison of sirolimus with azathioprine in a TAC rolimus-based immunosuppressive regimen in lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Feb 1;183(3):379-87. doi: 10.1164/rccm.201005-0775OC. Epub 2010 Sep 10. PubMed PMID: 20833822.	Incluído
7: <u>Gullestad</u> L, Iversen M, Mortensen SA, Eiskjaer H, Riise GC, Mared L, Bjørtuft O, Ekmeahag B, Jansson K, Simonsen S, Gude E, Rundqvist B, Fagertun HE, Solbu D, Bergh CH. Everolimus with reduced calcineurin inhibitor in thoracic transplant recipients with renal dysfunction: a multicenter, randomized trial. Transplantation. 2010 Apr 15;89(7):864-72. doi: 10.1097/TP.0b013e3181cbac2d. PubMed PMID: 20061999.	Incluído
8: Snell GI, Levvey BJ, Zheng L, Bailey M, Orsida B, Williams TJ, Kotsimbos TC. Interleukin-17 and airway inflammation: a longitudinal airway biopsy study after lung transplantation. J Heart Lung Transplant. 2007 Jul;26(7):669-74. PubMed PMID: 17613395.	Incluído
2: Bhorade SM, Husain AN, Liao C, Li LC, Ahya VN, Baz MA, Valentine VG, Love RB, Seethamraju H, Alex CG, Bag R, DeOliveira NC, Vigneswaran WT, Garrity ER, Arcasoy SM. Interobserver variability in grading transbronchial lung biopsy specimens after lung transplantation. Chest. 2013 Jun;143(6):1717-24. doi: 10.1378/chest.12-2107. PubMed PMID: 23370547.	Excluído: não analisou desfechos
13: Winters GL, McManus BM. Consistencies and controversies in the application of the International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation for heart transplant biopsy specimens. Rapamycin Cardiac Rejection Treatment Trial Pathologists. J Heart Lung Transplant. 1996 Jul;15(7):728-35. PubMed PMID: 8820790.	Excluído: outros transplantes
9: Kobashigawa JA, Miller LW, Russell SD, Ewald GA, Zucker MJ, Goldberg LR, Eisen HJ, Salm K, Tolzman D, Gao J, Fitzsimmons W, First R; Study Investigators. Tacrolimus with mycophenolate mofetil (MMF) or sirolimus vs. cyclosporine with MMF in cardiac transplant patients: 1-year report. Am J Transplant. 2006 Jun;6(6):1377-86. PubMed PMID: 16686761.	Excluído: outros transplantes

Search (**lung transplantation[mesh]**) AND everolim\*

Send to: Results: 13

CITAÇÃO BIBLIOGRÁFICA	INCLUÍDO/ EXCLUÍDO
3: Arora S, Gude E, Sigurdardottir V, Mortensen SA, Eiskjær H, Riise G, Mared L, Bjørtuft O, Ekmeahag B, Jansson K, Simonsen S, Aukrust P, Solbu D, Iversen M, Gullestad L. 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 Mar;31(3):259-65. doi: 10.1016/j.healun.2011.12.010.	Incluído



CITAÇÃO BIBLIOGRÁFICA	INCLUÍDO/ EXCLUÍDO
PubMed PMID: 22333403.	
5: Gullestad L, Mortensen SA, Eiskjær H, Riise GC, Mared L, Bjørtuft O, Ekmehag B, Jansson K, Simonsen S, Gude E, Rundqvist B, Fagertun HE, Solbu D, Iversen M. Two-year outcomes in thoracic transplant recipients after conversion to everolimus with reduced calcineurin inhibitor within a multicenter, open-label, randomized trial. <i>Transplantation</i> . 2010 Dec 27;90(12):1581-9. doi: 10.1097/TP.0b013e3181fd01b7. PubMed PMID: 21030905.	Incluído
6: Gullestad L, Iversen M, Mortensen SA, Eiskjaer H, Riise GC, Mared L, Bjørtuft O, Ekmehag B, Jansson K, Simonsen S, Gude E, Rundqvist B, Fagertun HE, Solbu D, Bergh CH. Everolimus with reduced calcineurin inhibitor in thoracic transplant recipients with renal dysfunction: a multicenter, randomized trial. <i>Transplantation</i> . 2010 Apr 15;89(7):864-72. doi: 10.1097/TP.0b013e3181cbac2d. PubMed PMID: 20061999.	Incluído
8: Snell GI, Levvey BJ, Zheng L, Bailey M, Orsida B, Williams TJ, Kotsimbos TC. Interleukin-17 and airway inflammation: a longitudinal airway biopsy study after lung transplantation. <i>J Heart Lung Transplant</i> . 2007 Jul;26(7):669-74. PubMed PMID: 17613395.	Incluído
10: Kovarik JM, Snell GI, Valentine V, Aris R, Chan CK, Schmidli H, Pirron U. Everolimus in pulmonary transplantation: pharmacokinetics and exposure-response relationships. <i>J Heart Lung Transplant</i> . 2006 Apr;25(4):440-6. PubMed PMID: 16563975.  <i>Although everolimus itself is devoid of nephrotoxic effects, its use with cyclosporine can enhance cyclosporine related nephrotoxicity and elevate serum creatinine levels. Strategies to lower cyclosporine exposure when combined with everolimus have been successful in reducing nephrotoxicity in renal transplantation. The feasibility of such an approach remains to be tested in lung transplantation.</i>	Incluído
11: Snell GI, Valentine VG, Vitulo P, Glanville AR, McGiffin DC, Loyd JE, Roman A, Aris R, Sole A, Hmissi A, Pirron U; RAD B159 Study Group. Everolimus versus azathioprine in maintenance lung transplant recipients: an international, randomized, double-blind clinical trial. <i>Am J Transplant</i> . 2006 Jan;6(1):169-77. PubMed PMID: 16433771.	Incluído
12: Snell GI, Levvey BJ, Zheng L, Bailey M, Orsida B, Law L, Whitford HM, Kotsimbos TC, Williams TJ. Everolimus alters the bronchoalveolar lavage and endobronchial biopsy immunologic profile post-human lung transplantation. <i>Am J Transplant</i> . 2005 Jun;5(6):1446-51. PubMed PMID: 15888053.	Incluído
1: Baas MC, Struijk GH, Moes DJ, van den Berk IA, Jonkers RE, de Fijter JW, van der Heide JJ, van Dijk M, ten Berge IJ, Bemelman FJ. Interstitial pneumonitis caused by everolimus: a case-cohort study in renal transplant recipients. <i>Transpl Int</i> . 2014 May;27(5):428-36. doi: 10.1111/tri.12275. Epub 2014 Mar 5. PubMed PMID: 24484452.	Excluído: outro transplante
13: Kovarik JM, Eisen H, Dorent R, Mancini D, Vigano M, Rouilly M, Hsu CH, Rordorf C. Everolimus in de novo cardiac transplantation: pharmacokinetics, therapeutic range, and influence on cyclosporine exposure. <i>J Heart Lung Transplant</i> . 2003 Oct;22(10):1117-25. PubMed PMID: 14550821.	Excluído: outro transplante
2: Potena L, Prestinenzi P, Bianchi IG, Masetti M, Romani P, Magnani G, Fallani F, Coccolo F, Russo A, Ponticelli C, Rapezzi C, Grigioni F, Branzi A. Cyclosporine lowering with everolimus versus mycophenolate mofetil in heart transplant recipients: long-term follow-up of the SHIRAKISS randomized, prospective study. <i>J Heart Lung Transplant</i> . 2012 Jun;31(6):565-70. doi: 10.1016/j.healun.2012.01.002. Epub 2012 Feb 15. PubMed PMID: 22341702.	Excluído: outro transplante
4: Arora S, Ueland T, Wennerblom B, Sigurdadottir V, Eiskjær H, Bøtker HE, Ekmehag B, Jansson K, Mortensen SA, Saunamaki K, Simonsen S, Gude E, Bendz B, Solbu D, Aukrust P, Gullestad L. Effect of everolimus introduction on cardiac allograft vasculopathy--results of a randomized, multicenter trial. <i>Transplantation</i> . 2011 Jul 27;92(2):235-43. doi: 10.1097/TP.0b013e31822057f1. PubMed PMID: 21677600.	Excluído: outro transplante
7: Lehmkuhl HB, Arizon J, Viganò M, Almenar L, Gerosa G, Maccherini M, Varnous S, Musumeci F, Hexham JM,	Excluído: outro



CITAÇÃO BIBLIOGRÁFICA	INCLUÍDO/ EXCLUÍDO
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.	transplante
9: Viganò M, Tuzcu M, Benza R, Boissonnat P, Haverich A, Hill J, Laufer G, Love R, Parameshwar J, Pulpón LA, Renlund D, Abeywickrama K, Cretin N, Starling RC, Eisen HJ; RAD B253 Study Group. Prevention of acute rejection and allograft vasculopathy by everolimus in cardiac transplants recipients: a 24-month analysis. J Heart Lung Transplant. 2007 Jun;26(6):584-92. Epub 2007 Apr 27. PubMed PMID: 17543781.	Excluído: outro transplante



## 20. ANEXO 2 – Resultados dos Estudos

### PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO SIMPLIFICADO

#### AMPLIAÇÃO DE CID DO TACROLIMO PARA A MANUTENÇÃO DA IMUNOSSUPRESSÃO NO TRANSPLANTE PULMONAR - TABELA DE EVIDÊNCIAS

Estudo	Desenho Intervenção	N=	Desfechos	Resultados	Limitações
Treede et al 2012	Estudo clínico prospectivo randomizado p/ avaliar TAC vs. CsA na manutenção do TX pulmonar:				Alto risco de
	<b>Grupo 1:</b> TAC + MMF + corticóides	<b>124</b>	- Sobrevida	- 84.6% no 1o. ano e 78.7% 3o. ano (TAC ) vs 88.6% and 82.8% (CsA) (p 0.382 by log-rank test).	tendências,
	<b>Grupo 2:</b> CsA + MMF + corticóides convencional (n=125) e <i>switch</i> ao TAC no resgate de rejeição refratária à terapia convencional.	<b>125</b>	- Rejeição aguda	- 3o. ano 67.4% (TAC ) vs 74.9% (CsA); pacientes com 2 ou + episódios de rejeição apresentaram maior risco de mortalidade (HR 3.75, 95% CI 1.74 to 8.06, p<0.01).	
	Com seguimento dos pacientes: 03 anos.		- Rejeição crônica: BOS	- Grau ≥ 1 no 3o. Ano: 11.6% (TAC) vs 21.3% (CsA) incidencia cumulativa p= 0.037(teste Gray's); (HR 1.97, 95% CI 1.04 to 3.77, p= 0.039).	
			- Função renal	- Nefrotoxicidade: creat.> 2 mg/dl ou diálise 22.8% (TAC ) e 16.8% (csa) p=0.09	
			- Infecções	- Taxa baixa de infecções similares (ambos 0.34 infecções por 100 pacientes-dia (p=0.91).)	
		N completaram => Perdas	86 (TAC ) vs 49 (csa)		
Hachem et al 2007	Estudo clínico prospectivo randomizado p/ avaliar TAC vs. Csa:				Alto risco de
	<b>Grupo 1:</b> TAC + SIR*=>AZA + corticóide, TAC na manutenção do	<b>44</b>	1)Cumulativo: Rejeição aguda≥3 +bronquite	- 55% TAC vs 85% CsA (logrank p= 0.004)	tendências,



Estudo	Desenho Intervenção	N=	Desfechos	Resultados	Limitações
	TX pulmonar.		linfocítica≥4 + BOS stage 0-p.		
	<b>Grupo 2:</b> CsA + SIR=>AZA + corticóides convencional (n=125) e <i>switch</i> ao TAC no resgate de rejeição refratária à terapia convencional.	<b>46</b>	- Sobrevida - BOS stage 1 - Função renal - Hipertensão - Infecções - Diabete - Cancer	- similar 25% TAC vs 20% CsA (logrank p=0.7) - 21% TAC vs. 19% CsA p=0.1; progrediu 0% TAC vs 38% csa - Nefrotoxicidade: creat.> 2,5 mg/dl 20% TAC vs. 13% CsA p=0.1; dialise 7% TAC vs 4% csa - similar 64% TAC vs 74% CsA (p=0.3) - CsA > TAC (viral: p= 0.007; bacter. ou fungica similar) - similar 23% TAC vs 4% CsA (p=0.07) - similar 2% TAC vs 11% CsA (p=0.1)	
	Com seguimento dos pacientes: 1 ano. 195 pacientes-ano * Se 1) SIR substit. Por AZA		N completaram => Perdas	TAC+SIR= 10 vs CSA+SIR= 16; TAC+AZA=16 vs CSA+AZA=21	
Zuckerman et al 2003	Estudo clínico prospectivo randomizado p/ avaliar TAC vs. Csa:				Alto risco de tendências,
	<b>Grupo 1:</b> TAC + MMF + corticóide, TAC na manutenção do TX pulmonar.	<b>37</b>	- Sobrevida	- 1 ano 71% TAC vs 82% CsA p>0.05	
	<b>Grupo 2:</b> CsA + MMF + corticóides convencional e <i>switch</i> ao TAC no resgate de rejeição refratária à terapia convencional.	<b>37</b>	- Rejeição aguda - Rejeição recorrente, progredindo	- 1 ano 54% TAC vs 65% CsA p=0.774 - 1 ano 84% TAC vs 87% CsA p=0.967; progrediu 0% TAC vs 25% csa	
	Com seguimento dos pacientes: 2,17 anos.		- Rejeição crônica: BOS - Função renal - Hipertensão	- Grau≥ 1 no 1o. Ano: 3 (TAC) vs 3 (CSA) - Nefrotoxicidade: creat.> 2 mg/dl 16% (TAC) e 10% (csa) p=0.797 - Hipertensão 11% TAC vs 60% CsA p=0.03 no pós-Tx.	



Estudo	Desenho Intervenção	N=	Desfechos	Resultados	Limitações
			- Infecções	- TAC 0.55±0.31 vs CsA > 0.7±0.36 por 100 pacientes-dia (p=0.0591) (viral; bacter. ou fungica similar)	
			- Diabetes	- similar 11% TAC vs 0% CsA (p=0.151)	
			- Cancer	- similar 0% TAC vs 5% CsA (p=0.497)	
RAD B159	Estudo clínico prospectivo randomizado p/ avaliar EVR vs. AZA:				
Kovarik et al 2010	<b>Grupo 1:</b> CSA + EVR + corticóides	<b>101</b>	FEV1>15% + BOS	- 8.9% EVR vs 20,5% aza r=0.071, p=0.929	
Snell et al 2007	<b>Grupo 2:</b> CsA + AZA + corticóides convencional	<b>112</b>	- Rejeição comprovada em Biopsia, BPAR	- 11.9% EVR vs 28.6% (r=0.629, m=0.351, p=0.371)	
Snell et al 2006	Com seguimento dos pacientes: 3 anos.		- Função renal	- Nefrotoxicidade: creat.> 2 mg/dl 40.2% (EVR) e 30.6% (aza) p=0.051	
Snell et al 2005			- Hiperlipidemia	- colesterol>6.5nmol/L 78.2% EVR vs 56.8% aza p=0.025	
				- triglicérides>2.9nmol/L 68% EVR vs 44% aza p=0.022	
			- Infecções	- EVR 28% viral, 35% bacter. e 33% fung**, vs aza 29% viral, 17% bacter. e 14% fung.	
				**2.3 x aumento de EVR com antifungicos imidazolicos!	
NOCTET Gullestad et al 2010a- 1 ano	- <i>NOrdic Certican Trial in HEart and lung Transplantation</i> : Estudo clínico prospectivo randomizado multicêntrico p/ avaliar EVR vs. controles/ disfunção renal ≥1 ano post-TxP (entre ≥20 mL/min/1.73 m2 e 90 mL/min/1.73 m2.):				
Gullestad et al 2010b- 2 anos	<b>Grupo 1:</b> EVR + [TAC + MMF ou AZA]ou [CSA reduzida 20% dia 1 até 30-70%+MMF reduzido 25-50% dia 1 ou AZA] + corticóides	<b>39</b>	- Sobrevida	- EVR= 03 mortes vs 00 Controles	
Arora et al 2012	<b>Grupo 2:</b> CsA ou TAC+ AZA ou MMF+ corticóides convencional	<b>41</b>	- Rejeição comprovada em Biopsia, BPAR	- 1 ano: 6 EVR vs 4 controles(p=0.54)	
			- Qualquer Rejeição	- 1 ano: 3 grau A1 e 1 grau A2 EVR vs 0 controles	
	Com seguimento dos pacientes: 1 e		- Função renal	- Menor Nefrotoxicidade: FiltrGlom < 2,5 (-2,5 a 7,4) EVR vs Controles pior -3,5 (-6,6	



Estudo	Desenho Intervenção	N=	Desfechos	Resultados	Limitações
	2 anos.			a - 0,5) p=0.02	
			- Hiperlipidemia	- colesterol>0.5nmol/L 9% EVR vs 2% aza p<0.001	
				- triglicérides>0.3nmol/L 18% EVR vs 0,05% aza p=0.002	
			- Eventos adversos: descontinuaram	- EVR= 18 vs 2 Controles	
			N completaram => Perdas	EVR= 20% vs 6,3% Controles	
AIRSACtrial:NCT00321906: Estudo clínico prospectivo randomizado multicêntrico p/ avaliar SIR vs. AZA					
Ghassemieh et al 2013	<b>Grupo 1:</b> TAC + SIR + corticóides	<b>87</b>	- eventos infecções CMV	- 1 ano: 18% EVR vs 26% AZA ([RR] = 0.67, [I95%C]0.55 a 0.82, p=0.01).	
Bhorade et al 2011	<b>Grupo 2:</b> TAC+ AZA + corticóides convencional	<b>94</b>	- doença CMV invasiva	- 1 ano: 8% EVR vs 6% AZA ([RR] = 0.67, [I95%C]0.55 a 0.82, p=0.01).	
Ahya et al 2010	Com seguimento dos pacientes: 3 anos.		- Qualquer Rejeição	- não houve diferença	
			- evento de tromboembolismo venoso, TVE	- SIR [15 de 87 (17.2%)] vs AZA [3 de 94 (3.2%)] ( log-rank estratificado = 7.44, p < 0.01) (hazard ratio ajustado por centro transplantador SIR vs AZA = 5.2, I95%C:1.4 a 19.5, p = 0.01).	
			N completaram => Perdas	36% Sir vs AZA 51% p<0.05	



## 21. 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 Gouvernement 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-Fev/2015. Disponível no site da Internet <http://www.datasus.gov.br>, acesso em 12 de mar de 2015.
- <sup>4</sup> Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, Goldfarb SB, Levvey BJ, Lund LH, Meiser B, Stehlik J; International Society for Heart and Lung Transplantation. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first adult lung and heart-lung transplant report--2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2014 Oct;33(10):1009-24. doi: 10.1016/j.healun.2014.08.004. Epub 2014 Aug 14. PubMed PMID: 25242125.
- <sup>5</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>6</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>7</sup> Glainville A et al., Complete 3 years ....
- <sup>8</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>9</sup> Xiao F, Chong A, Shen J, et al. Pharmacologically induced regression of chronic transplant rejection. *Transplantation* 1995; 60:1065–1072.
- <sup>10</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>11</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>12</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>13</sup> Penninga L, Penninga EI, Møller CH, Iversen M, Steinbrüchel DA, Gluud C. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for lung transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;5:CD008817. doi:10.1002/14651858.CD008817.pub2. Review. PubMed PMID: 23728681.
- <sup>14</sup> Fan Y, Xiao YB, Weng YG. Tacrolimus versus cyclosporine for adult lung transplant recipients: a meta-analysis. *Transplant Proc*. 2009 Jun;41(5):1821-4. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.11.016. PubMed PMID: 19545736.
- <sup>15</sup> Keenan 1995
- <sup>16</sup> Husain AN, Siddiqui MT, Holmes EW, et al. Analysis f risk factors for the development of bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:829–33.



- 
- <sup>17</sup> Sharples LD, McNeil K, Stewart S, Wallwork J. Risk factors for bronchiolitis obliterans: a systematic review of recent publications. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:271–81.
- <sup>18</sup> Estenne M, Maurer JR, Boehler A, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001:an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:297–310.
- <sup>19</sup> Hachem RR, Khalifah AP, Chakinala MM, et al. The significance of a single episode of minimal acute rejection after lung transplantation. *Transplantation* 2005;80:1406–13.