



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE  
MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA**

Mariana Farina Valiatti

**Análise farmacoeconômica de dois regimes de  
imunossupressão *de novo* no Transplante Renal  
contendo ou não os inibidores da mTOR**

Dissertação de Mestrado apresentada  
ao Programa de Pós-Graduação em  
“Fisiopatologia em Clínica Médica” da  
Faculdade de Medicina de Botucatu da  
Universidade Estadual Paulista (UNESP)  
para obtenção do título de Mestre em  
Fisiopatologia em Clínica Médica.

**Orientador: Prof. Dr. Luís Gustavo Modelli de Andrade**

**Botucatu**

**2019**



**Análise farmacoeconômica de dois regimes de  
imunossupressão *de novo* no Transplante Renal  
contendo ou não os inibidores da mTOR**

**Universidade Estadual Paulista - UNESP**

**Hospital das Clínicas de Botucatu**

**Programa de Fisiopatologia em Clínica Médica**

**2019**

**MARIANA FARINA VALIATTI**

**ESTUDO RETROSPECTIVO**

**Análise farmacoeconômica de dois regimes de  
imunossupressão *de novo* no Transplante Renal  
contendo ou não os inibidores da mTOR**

Dissertação de Mestrado apresentada  
ao Programa de Pós-Graduação em  
“Fisiopatologia em Clínica Médica” da  
Faculdade de Medicina de Botucatu da  
Universidade Estadual Paulista (UNESP)  
para obtenção do título de Mestre em  
Clínica Médica.

**Orientador: Prof. Dr. Luís Gustavo Modelli de Andrade**

**Botucatu**

**2019**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: LUCIANA PIZZANI-CRB 8/6772

Valiatti, Mariana Farina.

Análise farmacoeconômica de dois regimes de imunossupressão de novo no transplante renal contendo ou não os inibidores da mTOR / Mariana Farina Valiatti. - Botucatu, 2019

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Luís Gustavo Modelli de Andrade

Capes: 40101134

1. Transplante de rins. 2. Infecções por citomegalovírus. 3. Agentes imunossupressores. 4. Custos.

Palavras-chave: Citomegalovirus; Custos e análise de custo; EverolimoSirolimo.

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho:  
Aos meus pais e familiares, grandes incentivadores;  
Aos meus amigos, compreensivos nos momentos de ausência;  
Por fim, ao meu orientador  
Prof. Dr. Luís Gustavo Modelli de Andrade,  
Pela paciência ao compartilhar a sua sabedoria.

## AGRADECIMENTOS

Agradecer é admitir que todo o apoio e amparo dispendido durante a realização deste trabalho foi indispensável para sua conclusão. Cada palavra de incentivo, compreensão nos momentos de estresse e de ausência foi imprescindível para este sonho tornar-se realidade.

Agradeço, primeiramente a Deus, pela oportunidade de crescimento profissional e por me permitir estudar e trabalhar com algo tão gratificante quanto o Transplante Renal. Aos pacientes, através dos quais encontramos valores que os livros não nos ensinaram. Sem escolher, o destino os colocou em nossas mãos para que executássemos com responsabilidade o que aprendemos.

A todos os meus familiares, que sempre estiveram ao meu lado nos bons e maus momentos e que, por vezes, ditaram o caminho das pedras. Meu muito obrigada!

Impossível não me recordar de todos os meus colegas de trabalho, porque trabalhar em equipe é saber ser parte de um todo sempre refletindo humildade, tolerância e companheirismo. Sem vocês nada disso seria possível.

Por fim, a todos vocês que compartilharam dos meus ideais, dedico este trabalho com a mais profunda gratidão e respeito.

## EPÍGRAFE

*“E o tempo avança e a gente agradece pela vida. Vida de sonhos, verdades, alegrias, de dores, amores e luz.”*

*Cartola*

## RESUMO

VALIATTI MF. **Análise farmacoeconômica de dois regimes de imunossupressão de novo no Transplante Renal contendo ou não os inibidores da mTOR.** Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina de Botucatu. Universidade Estadual Paulista, 2018.

**Introdução:** O Brasil é o maior serviço público de transplantes do mundo sendo a quase totalidade do seu financiamento custeado pelo sistema único de saúde. Os regimes de imunossupressão também são inteiramente financiados pelo Estado através do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica, mas são pouco estudados sob a perspectiva econômica. O objetivo primário foi realizar uma análise de custo efetividade do regime de imunossupressão de tacrolimo com micofenolato comparado a tacrolimo associado a imTOR pelo período de um ano após o transplante renal. O objetivo secundário foi avaliar a não inferioridade destes dois regimes.

**Materiais e Métodos:** Tratou-se de um estudo retrospectivo de transplantados renais realizados no Hospital das Clínicas de Botucatu, comparando protocolos de imunossupressão em 12 meses após o transplante. O primeiro esquema de imunossupressão foi o utilizado até outubro de 2015 e o segundo esquema adotado após mudança do protocolo do serviço. Foram feitas comparações entre os dois regimes de imunossupressão para avaliar a não inferioridade sendo definida como: o somatório dos eventos de rejeição aguda, descontinuidade, perda do enxerto e óbito ao fim de um ano. Para as análises de custo foi construído um modelo de análise de decisão no software TreeAge Pro 2009. As probabilidades de ocorrência dos eventos foram calculadas em cada grupo na amostra histórica. Foram conduzidas análises de sensibilidade visando obter uma simulação realista dos custos finais do procedimento e os custos foram estimados pela perspectiva do Hospital (expressos em reais).

**Resultados:** A análise da coorte histórica mostrou tratar-se de uma amostra de 255 pacientes com idade média de  $44 \pm 15$  anos no grupo Tacro/micofenolato ( $n=152$ ) e  $48 \pm 15$  anos ( $n=103$ ) no grupo Tacro/imTOR. Houve menos infecções por citomegalovírus no grupo Tacro/imTOR (6,8%) comparado ao grupo Tacro/micofenolato (57,9%),  $p=0,001$ . Não houve diferenças na taxa de desfecho



composto sendo de 28,3% no grupo Tacrolimo/micofenolato comparado a 27,3% no grupo Tacrolimo/imTOR,  $p=0,847$ . As análises de modelo de decisão mostraram que o custo médio do transplante em 12 meses para o grupo Tacro/imTOR foi de R\$ 26.565,00 comparado a R\$ 31.463,00 no grupo Tacro/micofenolato. A estratégia do grupo Tacro/imTOR resulta numa economia média de R\$ 4.898,00 por transplante. As análises de sensibilidade mostraram em todos os cenários uma redução de custo no grupo tacrolimo associado a imTOR da ordem de R\$ 4.500 a R\$ 6.200 em favor deste grupo. O regime de tacrolimo associado a imTOR teve um custo menor de R\$ 26,5 K e um melhor efeito de 0,580 comparado a R\$ 31,5K e 0,575 do regime de tacrolimo associado a micofenolato sendo este último dominado pelo primeiro.

**Conclusão:** Concluímos que os regimes de tacrolimo associado a imTOR e tacrolimo associado a micofenolato foram equivalentes quanto à eficácia, porém a análise de custo-efetividade mostrou que o regime de tacrolimo associado a imTOR foi dominante pois teve menor custo com maior efetividade. O ganho de efetividade deve-se a baixa incidência de citomegalovírus resultando em menor necessidade de hospitalização.

**Palavras-chave:** Transplante de Rim; Custos e Análise de Custo; Citomegalovirus; sirolimo; everolimo; inibidor da calcineurina

## ABSTRACT

VALIATTI MF. **Pharmacoeconomic analysis of two different immunosuppressive regimens in Kidney Transplantation containing or not mTOR inhibitors.** Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina de Botucatu. Universidade Estadual Paulista, 2018.

**Introduction:** Brazil is the largest public transplant service in the world, with almost all of its costs funded by the public health system. The immunosuppressive regimens are also fully funded by the state. These regimes were studied in terms of effectiveness, but they were poorly studied from an economic perspective. The primary objective was to conduct a cost-effectiveness analysis of the immunosuppressive regimen of tacrolimus with mycophenolate compared to tacrolimus associated with imTOR for a period of one year after kidney transplantation. The secondary objective was to assess the non-inferiority of these two regimens.

**Materials and Methods:** This was a retrospective study of kidney transplants carried out at UNESP, Univ Estadual Paulista, comparing immunosuppressive protocols at 12 months after transplantation. The first immunosuppressive regimen was the one used until October 2015 and the second regimen adopted after changing the service protocol. Comparisons were made between the two immunosuppressive regimens to evaluate non-inferiority, defined as a composite end-point of biopsy proven acute rejection, graft loss, death, and adverse events leading to drug discontinuation. A decision analysis model was constructed with TreeAge Pro 2009 software to perform the cost analyzes. The probability of occurrence of clinical events was calculated for each group in the historical sample. Sensitivity analyzes were conducted in order to obtain a realistic simulation of the final costs of the procedure and the costs were estimated from the hospital's perspective (expressed in Brazilian currency).

**Results:** The analysis of the historical cohort included a sample of 255 patients with a mean age of  $44 \pm 15$  years in the Tacro / mycophenolate group ( $n = 152$ ) and  $48 \pm 15$  years ( $n = 103$ ) in the Tacro / imTOR. There were fewer cytomegalovirus infections in the Tacro / imTOR group (6.8%) compared to the Tacro / mycophenolate group

(57.9%),  $p = 0.001$ . There were no differences in the composite end-point: 28.3% in the Tacrolimus / mycophenolate group compared to 27.3% in the Tacrolimus / imTOR group,  $p = 0.847$ . The analysis of the decision model concluded that the mean cost of transplantation in 12 months for Tacro / imTOR group was R\$ 26,565.00 compared to R\$ 31,463.00 in Tacro / mycophenolate group. The strategy of the group Tacro / imTOR results in an average saving of R\$ 4,898.00 per transplant. The sensitivity analyses revealed in all scenarios a cost reduction in the tacrolimus group associated with imTOR in the range of R \$ 4,500 to R \$ 6,200 in favor of this group. The tacrolimus regimen associated with imTOR had a lower cost (R\$ 26.5 K) and a better effect (0.580) compared to R\$ 31.5K and 0.575 of the tacrolimus regimen associated with mycophenolate, the latter being dominated.

**Conclusion:** We conclude that the tacrolimus regimens associated with imTOR compared to tacrolimus associated with mycophenolate were equivalent in efficacy, but the cost-effectiveness analysis showed that the tacrolimus/ imTOR was dominant since it had a lower cost with greater effectiveness. The extra gain in effectiveness is due to the lower incidence of cytomegalovirus resulting in less need for hospitalization.

**Key-words:** Kidney Transplantation; Costs and Cost Analysis; Cytomegalovirus; calcineurin inhibitor; everolimus; sirolimus

## LISTA DE ABREVIACÕES

---

<b>AMB</b>	Ambulatorial
<b>CMV</b>	Citomegalovírus
<b>Cx</b>	Cirurgia
<b>C/E</b>	Custo Efetividade
<b>eGFR</b>	Taxa de filtração glomerular estimada
<b>GECA</b>	Gastroenterite Aguda
<b>HLA</b>	Antígeno leucocitário Humano
<b>HOSP</b>	Hospitalar
<b>ITU</b>	Infecção do Trato Urinário
<b>IMC</b>	Índice de Massa Corpórea
<b>K</b>	Abreviação monetária para o milhar
<b>MDRD</b>	Modification of diet in renal disease
<b>mTOR</b>	Alvo de ligação da rapamicina em mamíferos
<b>imTOR</b>	Inibidores do alvo de ligação da rapamicina em mamíferos
<b>pp65</b>	Antigenemia para Citomegalovírus
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>Tacro</b>	Tacrolimo
<b>TCE</b>	Traumatismo Crâneo Encefálico
<b>Timo</b>	Timoglobulina (Imunoglobulina Anti-timócitos)

---

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	1
<b>OBJETIVOS DO ESTUDO</b> .....	5
<b>PACIENTES E MÉTODOS</b> .....	6
<b>DESFECHOS</b> .....	9
<b>Análise de Decisão</b> .....	11
<b>Análises Estatísticas</b> .....	13
<b>Modelo de Decisão</b> .....	13
<b>Análise de Custo Efetividade</b> .....	17
<b>RESULTADOS</b> .....	19
<b>Análise da coorte histórica</b> .....	19
<b>Análises da Árvore de Decisão</b> .....	24
<b>Análises de sensibilidade</b> .....	28
<b>Análises de Custo Efetividade</b> .....	33
<b>DISCUSSÃO</b> .....	35
<b>Avaliação da coorte histórica</b> .....	35
<b>Avaliação do Modelo de Decisão</b> .....	38
<b>CONCLUSÃO</b> .....	44
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	45
<b>ANEXO I: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)</b> .....	49
<b>ANEXO II</b> .....	51

## INTRODUÇÃO

As de terapias de substituição renal são representadas pela hemodiálise, diálise peritoneal e o transplante renal como métodos atualmente disponíveis. Sendo este último, uma abordagem reconhecida por melhora da qualidade de vida e das perspectivas clínicas e econômicas à longo prazo (1,2).

A terapia imunossupressora no transplante renal pode ser organizada em duas principais categorias sendo estas a indução e a manutenção. Para tanto, as principais classes de drogas utilizadas na manutenção são os inibidores de calcineurina (Tacrolimo e Ciclosporina), os inibidores da mTOR (*mammalian target of rapamycininhibitors*) representados pelo everolimo e sirolimo, antiproliferativos (derivados do ácido micofenólico e azatioprina) e corticosteroides (3). Para a terapia de indução tem se os inibidores do receptor da interleucina 2 (basiliximabe) e os agentes depletos de linfócitos T (timoglobulina) (4).

Os avanços na terapia imunossupressora contribuíram de maneira substancial para prolongar a sobrevida do enxerto a medida que visam reduzir a chance de episódios de rejeição (5). O regime de imunossupressão mais utilizado atualmente é a combinação de tacrolimo com micofenolato e prednisona sendo considerado o regime padrão (6). Outro regime que tem sido estudado é a combinação de inibidor de calcineurina com imTOR em baixas concentrações, sendo até o momento equivalente ao regime padrão e com uma possível vantagem da redução da incidência de infecções por citomegalovírus (7,8).

O financiamento da terapia imunossupressora no Sistema Único de Saúde (SUS) é realizado com recursos federais e estaduais (9), visto que os medicamentos estão em um cenário de crescente investimento, fato que torna a busca de estratégias para otimização da alocação de recursos fundamental. Deve-se ressaltar que uma parte desses recursos destinados à incorporação de tecnologias pelo sistema e aos medicamentos utilizados no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, em sua maioria, não possuem avaliações farmacoeconômicas com enfoque no contexto brasileiro (10).

De todas as associações possíveis de serem utilizadas, o que se almeja atualmente é uma combinação que mantenha as taxas de rejeição reduzidas associadas a uma alta sobrevida do enxerto em longo prazo e a poucas complicações advindas da terapia imunossupressora, de tal maneira que se torne custo-efetiva e factível de ser utilizada como protocolo institucional.

Diversas são as técnicas para análise de custos destacando-se dentre elas: Custo-Benefício, Custo-Efetividade, Custo-Utilidade (11). O Custo-Benefício avalia se os benefícios diretos e indiretos (com valores atribuídos em dinheiro) advindos de uma terapia justificam seus custos, destinando-se a avaliar a viabilidade econômica podendo ser interpretado como um método limitado e com utilização restrita, uma vez que atribuir um valor monetário para um conjunto de benefícios não é uma tarefa simples. Já a análise de Custo-Efetividade visa a escolha da melhor estratégia para atingir um determinado objetivo. Devendo-se determinar e quantificar a meta e definir as diversas estratégias possíveis para sua realização com seus respectivos custos (medidos em unidades monetárias) e efetividades para posterior análise podendo ser

expressa em custo por ano de vida ganho. A análise de Custo-Utilidade é uma evolução da análise de Custo-Efetividade e utiliza a comparação de diversos tratamentos tendo como unidade de comparação a relação custo/sobrevida, sendo a sobrevida uma unidade qualitativa (QALY), que leva em conta tempo e qualidade da sobrevida decorrente dos diferentes tipos de tratamentos. As análises de Custo-Efetividade e Custo-Utilidade diferem na forma de medir os resultados. Na Custo-Efetividade o desfecho pode ser final ou intermediário enquanto na Custo-Utilidade os desfechos intermediários são inadequados por não poderem ser convertidos em medidas como os QALY ganhos pela escolha de uma terapia em detrimento de outra (na escala de 0 como pior impacto a 1 – sem impacto na qualidade de vida). Por fim a análise de Custo-Efetividade permite a inclusão de vários resultados relevantes em um método capaz de combinar desfechos díspares em um resultado único (medida resumo), que permite efetuar comparações amplas entre terapêuticas distintas entre si (11).

Nesse contexto os regimes de imunossupressão que possam reduzir os custos associados ao transplante são objeto de pouco estudo sob a perspectiva econômica. Uma importante morbidade associada ao transplante é a infecção por citomegalovírus (CMV) que está associada ao aumento de custos e a redução da sobrevida do enxerto. A infecção pelo citomegalovírus é um fator de risco independente para rejeição do aloenxerto, aquisição de outras infecções oportunistas, especialmente as infecções fúngicas invasivas (12,13). Sua incidência pode variar de 40-60% nos regimes sem profilaxia (14) e dentre fatores de risco para infecção ou doença por CMV estão a baixa contagem de linfócitos, deficiência de complemento ou de células “natural Killers”, hipogamaglobulinemia, incompatibilidade sorológica entre doador e receptor (D+/R-) e o uso de agentes depletos de linfócitos. No Brasil, onde não existe ressarcimento do



sistema único de saúde para os custos relativos a monitorização e tratamento do CMV, os regimes de imunossupressão contendo imTOR são especialmente atrativos. Isto se deve a redução da incidência de infecção por CMV nestes regimes sem perda de eficácia quando combinados aos inibidores de calcineurina em baixas doses (7,8). Apesar de se tratar de uma proposta de interesse, existem poucos estudos que avaliaram o impacto de custo efetividade destes regimes. No Brasil, o uso da combinação de inibidor da calcineurina (tacrolimo) associado à imTOR (everolimo) como estratégia terapêutica evidenciou uma melhor custo-efetividade quando comparado ao esquema padrão sendo o fator de maior impacto a redução da incidência de CMV (15). A redução da incidência de infecção por CMV deve-se ao uso do imTOR devido a um efeito antiviral direto e a uma modulação da imunidade adquirida e inata (16,17,18).

O propósito do presente estudo foi avaliar a custo efetividade da estratégia de tacrolimo associado e imTOR comparado ao regime padrão de tacrolimo associado a micofenolato incluindo os custos associados às principais intercorrências e avaliar a não inferioridade deste regime após 12 meses de transplante.

## OBJETIVOS DO ESTUDO

### Objetivo primário

O objetivo primário foi realizar uma análise de custo efetividade do regime de imunossupressão de tacrolimo com micofenolato comparado a tacrolimo associado a imTOR pelo período de um ano após o transplante renal.

### Objetivos secundários

Mensurar o custo do transplante renal e os custos associados às principais intercorrências: rejeição, citomegalovírus, internações por outras infecções (infecção urinária, pneumonia e gastroenterite aguda) e reabordagens cirúrgicas em um ano após transplante.

Avaliar a não inferioridade do regime de tacrolimo associado a imTOR comparado a tacrolimo associado a micofenolato após 12 meses de transplante; sendo definida como: o somatório dos eventos de rejeição aguda, descontinuidade, perda do enxerto e óbito ao fim de um ano de estudo.

## PACIENTES E MÉTODOS

Tratou-se de um estudo retrospectivo de transplantados renais realizados no Hospital das Clínicas de Botucatu (UNESP), comparando dois regimes de imunossupressão: tacrolimo associado a micofenolato com tacrolimo associado a imTOR no uso *de novo* visando analisar a custo efetividade e a não inferioridade destes dois regimes em 12 meses após o transplante. O primeiro esquema de imunossupressão foi o predominantemente utilizado até outubro de 2015 e o segundo esquema adotado após mudança do protocolo do serviço.

A mudança no protocolo institucional foi motivada pela necessidade de redução da elevada incidência de citomegalovírus (variando de 40 a 60%) nos pacientes em uso da combinação de tacrolimo associado a micofenolato. Tedesco et al demonstraram reduzida incidência de CMV no regime de tacrolimo associado a imTOR mantendo a eficácia (7). Com base nesta evidência optamos pela mudança do protocolo tendo como objetivo reduzir a incidência de CMV visto que o acesso a profilaxia farmacológica é muito limitado devido aos custos elevados e a falta de reembolso do sistema único de saúde.

Para esta análise os dados de série histórica foram obtidos de registros da base de dados do transplante renal (outubro de 2014 a outubro 2017). Os dados foram coletados após aplicação de termo de consentimento livre e esclarecido aos pacientes em seguimento (Anexo I). Dividiram-se os grupos em: tacrolimo associado a micofenolato (Tacro/micofenolato) e tacrolimo associado a imTOR (Tacro/imTOR).

## Protocolo de Imunossupressão

### Regime Tacrolimo associado a micofenolato (Tacro/micofenolato)

Os pacientes deste grupo fizeram uso de tacrolimo (começando com 0,1mg/kg/dia dividido em duas tomadas ajustadas segundo nível sérico objetivando níveis de 8-12ng/ml no primeiro mês e 4-8ng/ml após), micofenolato sódio 1440mg/dia dividido em duas tomadas e prednisona 30mg/dia (no primeiro mês com reduções semanais até atingir 5mg/dia ao fim do terceiro mês). A indução constituiu-se de basiliximabe 20mg no dia do transplante e no quarto dia (painel menor que 30%) ou timoglobulina (imunoglobulina humana antitimócitos) na dose de 4,5mg/kg (pacientes com painel maior que 30%). A redução da dose do micofenolato sódico até 720 mg/d foi feita devido a efeitos colaterais a critério clínico durante o seguimento.

### Regime Tacrolimo associado a imTOR (Tacro/imTOR)

Os pacientes deste grupo fizeram uso de tacrolimo (começando com 0,1mg/kg/dia dividido em duas tomadas ajustadas para níveis de 4-8 ng/ml até o terceiro mês e 2-5 ng/ml após). Para o imTOR foi utilizado sirolimus 2mg/dia (ajustado para níveis séricos de 4-8 ng/ml) ou everolimo 1,5mg 12/12hs (ajustado para níveis de 3-8ng/ml). Somou-se a prednisona 30mg/dia (no primeiro mês com reduções semanais até atingir 5mg/dia ao fim do terceiro mês). A terapia de indução foi feita com Timoglobulina (imunoglobulina humana antitimócitos) na dose única de 3mg/kg.

As contraindicações para prescrição de tacrolimo associado a imTOR foram: painel de reatividade maior que 30%; presença de anticorpo antidoador; doença de base GESF; história de microangiopatia trombótica, IMC maior que 35 e pacientes

priorizados. Estes pacientes com contra-indicações para utilizar imTOR fizeram uso do que esquema de tacrolimo associado a micofenolato.

### **Crítérios de Inclusão**

Foram incluídos:

- População de transplantados renais com doador vivo e doador falecido realizados no Hospital das Clínicas de Botucatu
- Período de inclusão: Outubro de 2014 a Outubro de 2016 – com seguimento por 1 ano (Outubro de 2017)
- Maiores de 18 anos
- Aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido

### **Crítérios de Exclusão**

Foram excluídos:

- Paciente menores de 18 anos
- Doadores vivos com HLA idêntico
- Não concordantes com o termo de consentimento livre e esclarecido
- Receptores de transplante de múltiplos órgãos, doadores ABO incompatíveis e doadores de coração parado

## DESFECHOS

### **Análise de não Inferioridade**

Foram feitas comparações entre os dois regimes de imunossupressão para avaliar a não inferioridade sendo definida como: o somatório dos eventos de rejeição aguda, descontinuidade, perda do enxerto e óbito ao fim de um ano de estudo.

### **Variáveis Clínicas**

Como protocolo de acompanhamento para ambos os grupos foram coletadas variáveis laboratoriais, dados referentes ao doador e dados de seguimento pelo período de 12 meses.

### **Dados dos Doadores**

Para os doadores falecidos foram avaliados: Idade, sexo, comorbidades (hipertensão, diabetes), função renal (creatinina final) e causa morte.

### **Dados dos Receptores**

Foram extraídos dados referentes a: Idade, sexo, raça, causa da doença renal, tempo de diálise, modalidade de terapia substitutiva, história de transplante prévio, painel de reatividade classe I; número de incompatibilidades do sistema HLA (“mismatches”) e medicamentos utilizados para a indução.

## **Dados evolutivos**

Foram analisadas a ocorrência de retardo de função do enxerto, número de sessões de hemodiálise e tempo de retardo de função do enxerto. O retardo de função do enxerto foi definido como a necessidade de hemodiálise na primeira semana após transplante e o tempo de retardo como o tempo até a última sessão de hemodiálise (medido em dias). Foram avaliados os tempos de internação do transplante e das intercorrências infecciosas no primeiro ano de transplante.

Foram avaliadas a incidência de rejeição aguda em um ano, as taxas de perda do enxerto e óbito e as taxas de internação por complicações infecciosas. Para as complicações infecciosas foram avaliadas o tempo de internação e a taxa de recidiva pelo período de 12 meses. A avaliação de rejeição foi feita segundo protocolo clínico do serviço, onde, na ocorrência de disfunção do enxerto sem causa aparente é realizado ultrassom renal com doppler e, se indicado, biópsia renal do enxerto associado a coleta de anticorpo antidoador.

Foram avaliadas as complicações urológicas totais e as complicações que necessitaram de reabordagem cirúrgica. As complicações urológicas totais foram definidas como: o somatório de infecção de ferida operatória, trombose de artéria ou veia renal, deiscência, linfocele, fístula urinária e estenose da junção uretero-vesical.

## **Avaliação de Infecção por Citomegalovírus (CMV)**

Os pacientes foram monitorizados com a estratégia preemptiva adotada como rotina neste serviço. Nesta estratégia foram realizadas antigenemias para CMV semanalmente do primeiro ao terceiro mês após o transplante renal. Se o paciente

apresentou recidiva de CMV estendeu-se a monitorização por mais três meses. A técnica utilizada foi a antigenemia pp65 por imunofluorescência com pesquisa em sangue periférico coletado no mesmo dia da análise. Foram consideradas positivas amostras com um número maior que 2 células. Os casos positivos foram tratados com ganciclovir 5mg/kg/dia de 12/12hs ajustado para função renal pelo período mínimo de 14 dias ou até uma semana após a negatização da antigenemia. Foi avaliada a incidência de citomegalovírus infecção e doença e os tempos de internação no tratamento de ambos.

## Análise de Decisão

Para estimar os custos foi construído um modelo de decisão entre os dois tratamentos de estudo utilizando as proporções de eventos e os tempos de internação obtidas da coorte histórica.

Foram contemplados neste estudo os custos associados aos seguintes desfechos:

- Primeira Internação do Transplante Renal – custos referentes a:
  - Cirurgia – materiais utilizados na operação, anestesia e taxa de sala cirúrgica
  - Medicações utilizadas para imunossupressão (inicial) – indução e manutenção
  - Exames realizados durante a internação
  - Diálise – incluindo material e recursos humanos
  - Diárias de internação – incluindo custos relativos à hotelaria, cuidados de enfermagem e visita médica
  - Honorário médico – referente a verba destinada ao cirurgião plantonista e ao anestesista
  - Reabordagem Cirúrgica
  
- Reinternações no pós-transplante – custos referentes a:



- Diárias de internações – incluindo custos relativos à hotelaria, cuidados de enfermagem e visita médica
- Medicções e exames realizados nas reinternações no pós-transplante
- Infecção pelo Citomegalovírus (CMV):
  - Custos dos testes para monitorização do CMV
  - Despesas associadas ao tratamento intra ou extra-hospitalares (hospital dia)

## **Análises Estatísticas**

### **Tamanho da amostra**

A amostra foi de conveniência incluindo a população de transplantados renais do protocolo de imunossupressão padrão um ano antes da mudança e a amostra de transplantados um ano após esta mudança seguidos pelo período de doze meses.

### **Cálculo Amostral**

Admitindo-se uma taxa de infecção por CMV como desfecho primário de 40% para o Grupo I – Tacrolimo + Micofenolato e de 10% para o Grupo II – Tacrolimo + iMTOR com erro alfa de 5% e erro beta de 10% foi obtido um tamanho amostral 77 pacientes em cada grupo.

### **Análise da coorte histórica**

Para as variáveis contínuas foi utilizado o teste t de Student para as paramétricas (comparando os dois grupos) e o teste de Mann-Whitney para as não paramétricas (comparando os dois grupos). Para as variáveis categóricas foi utilizado o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, quando apropriados. Foi utilizado o software SPSS versão 20.

## **Modelo de Decisão**

Foi construído um modelo de análise de decisão (árvore de decisão simples) no software TreeAge Pro 2009 (TreeAge Software Inc., Williamstown, Estados Unidos). As

probabilidades de ocorrência dos eventos foram calculadas em cada grupo na amostra histórica. O modelo de árvore de decisão simples foi escolhido porque o evento em estudo tem curta duração sendo adotado o período de um ano devido a incidência das principais complicações ser maior neste período. Não foi utilizada a taxa de desconto devido ao período curto do evento de 12 meses de seguimento. Foi conduzida uma análise de sensibilidade de uma via visando obter uma simulação realista dos custos finais do procedimento variando os custos em 30%. Foi construído um diagrama de influência (diagrama de tornado) para avaliar as variáveis que mais impactaram no modelo de custo do transplante renal utilizando microsimulação com 100 amostras aleatórias variando os custos em 30% para mais e para menos. Também foi utilizada a simulação de Monte Carlo para uma análise de sensibilidade adicional para os custos totais do transplante com a simulação de 1000 amostras aleatórias. Com esta estratégia foi possível obter os intervalos de confiança para os custos envolvidos no transplante. Para este modelo as probabilidades dos eventos foram derivadas a partir de uma distribuição triangular com valores mínimos e máximos ampliados em 40%.

## **Custos dos Tratamentos**

Os custos foram estimados pela perspectiva do Hospital. Assim todos os desembolsos realizados com medicamentos, custos das internações e honorários clínico-cirúrgicos foram somados. Os custos indiretos, como os associados ao transporte de pacientes ou perdas de dia de trabalho, não foram considerados nesta análise. Os custos da perspectiva do governo como, por exemplo, custo dos imunossupressores ambulatoriais não foram computados na modelo inicial. Entretanto, foi realizada uma análise secundária contemplando os gastos relativos ao seguimento ambulatorial com a terapia imunossupressores ao longo de 12 meses de seguimento para ambos os grupos. Os custos associados ao valor dos

imunossupressores pagos pelo Ministério da Saúde foram obtidos no Sistema de Registro de Preços no Portal de Compras do Governo Federal disponível online pelo endereço – <http://comprasnet.gov.br> (Anexo II – Tabela 3).

Todos os custos referentes a materiais e medicamentos foram obtidos do registro de preços do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC UNESP) e atualizados para o ano de 2017/2018. Estes custos podem ser obtidos da bolsa eletrônica de compras do Estado de São Paulo (19). O custo da internação, do hospital dia e das sessões de hemodiálise foram obtidas no setor de custos do HC UNESP, expressos em reais. Estes custos estendem-se aos praticados em outros Hospitais Públicos e refletem a realidade da maioria dos centros transplantadores no Brasil onde mais de 90% dos transplantes são realizados em instituições públicas (20).

## Desfechos da Árvore de Decisão

Os eventos considerados para a árvore de decisão para cada cenário do pós-transplante renal nos primeiros 12 meses foram: transplante sem intercorrências, citomegalovírus, outras infecções com necessidade de internação, rejeição, reabordagem cirúrgica e óbito (Figura 1). Os detalhes das variáveis utilizadas no modelo e as fórmulas dos custos estão no Anexo II.

**Nó Transplante sem intercorrências:** foi considerado o custo do transplante sendo este o somatório do custo da terapia de indução, dos custos dos medicamentos iniciais, das diárias de internação, do número de sessões de hemodiálise, dos honorários médicos e do custo da monitorização para citomegalovírus. O custo da

indução incluindo o tratamento com timoglobulina para ambos os grupos na dose média de 3mg/kg estimados para um paciente de 70Kg assim como os custos dos medicamentos para ambos os grupos. Não foi considerado o custo do basiliximabe por se tratar de uma medicação em desuso na maioria dos centros transplantadores. Assim a análise de custo utilizando essa medicação para indução não refletiria as políticas de indução atuais o que poderia introduzir um viés nas análises.

O tempo de internação e o número de sessões de hemodiálise foram considerados separados em ambos os grupos baseado na mediana da amostra. Os honorários médicos cobrem os gastos com o cirurgião e anestesista para a cirurgia do transplante e foram acrescentados no modelo. A monitorização para citomegalovírus foi considerada com a realização de antigenemia para CMV por 3 meses semanalmente (12 testes).

**Nó citomegalovírus:** Foi considerado o citomegalovírus (CMV) doença com necessidade de internação e o CMV infecção. No CMV doença o custo foi definido como a diária de internação somada ao custo do ganciclovir usado no tratamento. Para o citomegalovírus infecção foi considerado o tempo mediano de tratamento multiplicado pelo custo do hospital dia somado ao custo do ganciclovir. Em ambos os casos foi considerada a taxa de recidiva com necessidade de novo tratamento. Para os pacientes que desenvolveram citomegalovírus foi adicionada a realização de mais 12 testes de antigenemia para monitorização 3 meses adicionais.

**Nó Outras Infecções:** foram consideradas as principais infecções com necessidade de internação no pós-transplante segundo dados da amostra histórica: pneumonia, infecção do trato urinário (ITU) e gastroenterite aguda (GECA). Os custos foram

estimados pela diária de internação multiplicado pelo tempo mediano de tratamento somados ao custo do medicamento. Foram considerados três medicamentos no custo mediano: antibiótico para pneumonia (cefepime e claritromicina), para ITU (imipenem) e para GECA (ciprofloxacino).

**Nó Rejeição:** foram consideradas o tratamento ambulatorial e hospitalar. Para o tratamento ambulatorial foi considerada 3 doses de metilprednisolona e três diárias de hospital dia. Para o tratamento hospitalar foi considerado: tratamento com metilprednisolona por 3 dias e o tempo mediano de internação. No tratamento com timoglobulina soma-se o custo deste medicamento com as diárias de internação.

**Nó reabordagem cirúrgica:** considera-se a abordagem com perda do enxerto e separadamente as abordagens de coleções ou fístulas com exploração cirúrgica. Na enxertectomia soma-se ao custo do transplante com a laparotomia exploradora. Na necessidade de reabordagem soma-se o custo do transplante e a laparotomia exploradora com o tempo mediano de internação.

**Nó Óbito:** Considera-se o custo do transplante.

## Análise de Custo Efetividade

Para esta análise foi considerada a utilidade numa escala que varia de zero a um sendo o maior valor a perfeita saúde. Utilizamos dados previamente publicados de utilidade para estimar estes indicadores utilizados no modelo (21). Utilidade para o transplante de 0,73; hemodiálise de 0,53; morte de zero; CMV doença de 0,55; CMV

infecção 0,68; internação foi estimado em: pneumonia 0,55; infecção do trato urinário 0,66; infecção gastrointestinal 0,60; tratamento de rejeição ambulatorial 0,70; tratamento de rejeição internado 0,65; reabordagem cirúrgica 0,45. Consideramos para os dois tratamentos os mesmos escores de utilidade.

## RESULTADOS

### Análise da coorte histórica

Trata-se de uma amostra de 255 pacientes com idade média de  $44 \pm 15$  anos no grupo Tacro/micofenolato ( $n=152$ ) e  $48 \pm 15$  anos ( $n=103$ ) no grupo Tacro/imTOR,  $p=0,057$ . Houve predomínio do sexo masculino no grupo Tacro/imTOR (72,8%) comparado ao grupo Tacro/micofenolato (48,7%)  $p=0,001$  (Tabela 1). Houve predomínio de painel mais elevado e tendência a maior percentagem de doadores falecidos e retransplantes no grupo Tacro/micofenolato comparado ao grupo Tacro/imTOR. A terapia de indução predominante foi timoglobulina (88%) no grupo Tacro/imTOR comparado ao grupo Tacro/micofenolato (59,2%),  $p=0,001$ . As demais características do receptor foram semelhantes (Tabela 1). As características do doador foram semelhantes exceto pela maior creatinina final no grupo Tacro/micofenolato  $1,2 [0,9 - 1,8]$  mg/dl comparada a  $1,0 [0,8 - 1,6]$  mg/dl no grupo Tacro/imTOR,  $p=0,049$ .



**Tabela 01. Características Basais e características do doador nos grupos tacrolimo associado a micofenolato (Tacro/MMF) e tacrolimo associado a imTOR (Tacro/imTOR).**

Características do Receptor		Tacro/MMF (n=152)	Tacro/imTOR (n=103)	p
Idade (anos)		44±15	48±15	0,057
Sexo Masculino		48,7%	72,8%	0,001
Raça Branca		59,9%	64,7%	0,728
IMC (kg/m <sup>2</sup> )		24,9±4,8	24,9±4	0,977
Tempo de Dialise (meses)		26 [15-52]	26 [14-41]	0,380
Doença de Base	Hipertensão	23%	14,6%	0,211
	Diabetes	13,8%	22,3%	
	Glomerulonefrite	17,8%	23,3%	
	Indeterminada	29,6%	25,5%	
	Urológica	6,6%	3,9%	
	Outras	9,2%	10,7%	
Tipo de Dialise	Conservador	3,3%	4,9%	0,356
	Hemodiálise	84,9%	88,3%	
	Peritoneal	11,8%	6,8%	
Retransplante (%)		6,6%	1,9%	0,074
Painel (%)		0 [0-41]	0 [0-0]	0,001
Mismatches (n)		3 [2-4]	3 [2-3]	0,091
	Basiliximabe	40,8%	12%	0,001
	Timoglobulina	59,2%	88%	
Doador Falecido		86,8%	77,7%	0,055

Características do Doador		Tacro/MMF (n=152)	Tacro/imTOR (n=103)	p
Idade Doador (anos)		39±14	41±12	0,169
Causa Morte Doador	TCE	38,6%	40%	0,793
	Cerebro vascular	45,5%	47,5%	
		Outros	15,9%	12,5%
Creatinina Doador (mg/dl)		1,2 [0,9 – 1,8]	1,0 [0,8 – 1,6]	0,049
Diabetes no doador		3%	0%	0,157
Hipertensão no doador		25,8%	27%	0,832

Dados expressos em média ± desvio padrão; mediana [percentil 25% e percentil 75%]  
 IMC: índice de massa corpórea; TCE: traumatismo crânio encefálico.

Os dados evolutivos mostram uma percentagem de retardo de função do enxerto no grupo Tacro/imTOR (61,1%) comparado ao grupo Tacro/micofenolato (48,7%),  $p=0,082$ . Apesar desta tendência o número de dias de retardo de função do enxerto e número de sessões de hemodiálise foram menores no grupo Tacro/imTOR em comparação ao grupo Tacro/micofenolato respectivamente: 6 [3-12] dias e 2 [1-5] sessões versus 8 [6-12] dias,  $p=0,033$  e 3 [2-4],  $p=0,064$  sessões. Os tempos de internação para o transplante não foram diferentes entre os grupos (Tabela 2). As taxas de rejeição foram semelhantes entre os grupos de 8,6% no Tacro/micofenolato contra 7,8% no grupo Tacro/everolimo,  $p=0,82$  com uma tendência a maior gravidade da rejeição no primeiro grupo.

Houve menos infecções por citomegalovírus no grupo Tacro/imTOR (6,8%) comparado ao grupo Tacro/micofenolato (57,9%),  $p=0,001$ . Destas infecções a percentagem de doença por citomegalovírus foi semelhante entre os grupos ao redor de 30%. Os tempos de tratamento de infecção e doença também foram semelhantes em ambos os grupos. A recorrência de CMV foi maior no grupo Tacro/micofenolato (46,6%) comparado ao grupo Tacro/imTOR (0%),  $p=0,018$  (Tabela 2). Das infecções com necessidade de internação a mais prevalente foi a infecção do trato urinário com 20,4% no grupo Tacro/micofenolato comparado a 21,4% no grupo Tacro/everolimo,  $p=0,85$ . As outras infecções mais comuns foram a pneumonia e gastroenterite aguda com incidência variando de 2 a 5% sem diferenças entre os grupos (Tabela 2). As complicações urológicas totais e complicações com necessidade de abordagem cirúrgica foram semelhantes entre os grupos sendo respectivamente para os grupos Tacrolimo/micofenolato e Tacrolimo/imTOR: 19,1% e 9,2% comparados a 18,4% e 12,7% sem diferenças entre os grupos. A função renal ao fim de um ano foi superior no

grupo Tacrolimo/micofenolato comparado a Tacrolimo/imTOR com estimativa da filtração glomerular respectivamente de: 58 [45-76] e 54 [39-67] ml/min,  $p=0,023$ .

**Tabela 02. Dados evolutivos nos grupos tacrolimo associado a micofenolato (Tacro/MMF) e tacrolimo associado a imTOR (Tacro/imTOR).**

Dados Evolutivos	Tacro/MMF (n=152)	Tacro/imTOR (n=103)	p
<b>Primeira Internação</b>			
Retardo de Função Enxerto	48,7%	61,1%	0,082
Número de Dias de Retardo Enxerto	8 [6-12]	6 [3-12]	0,033
Número de Sessões Hemodiálise	3 [2-4]	2 [1-5]	0,064
Tempo Internação Transplante (dias)	14 [9-20]	13[9-19]	0,698
<b>Seguimento de 12 meses</b>			
<b>Função Renal</b>			
Creatinina (mg/dl)	1,2 [0,9 – 1,5]	1,4 [1,1 -1,8]	0,001
Clearance de Creatinina (ml/min)	58 [45 -76]	54 [39 -67]	0,023
eGFR > 50ml/mim	66,7	56,5%	0,133
eGFR > 60ml/min	48,4%	40%	0,228
<b>Rejeição</b>			
<b>Rejeição Aguda</b>			
	8,6%	7,8%	0,823
Histologia	Mediada por Células	53,8%	100%
	Mediada por Anticorpos	23,1%	-
	Mista	23,1%	-
Tratamento	Metilprednisolona	53,8%	87,8%
	Timoglogulina e/ou	46,2%	12,5%
	Plasmaférese		
<b>Infecção por CMV</b>			
<b>Citomegalovírus (total)</b>			
	57,9%	6,8%	0,001
CMV Infecção	70,5%	71,4%	1,0
Dias tratamento Infecção	28 [14-42]	14 [14-28]	0,28
CMV doença	29,5%	28,6%	1,0
Dias tratamento Doença	21 [21-42]	21 [21-30]	0,305
CVM recorrente (infecção ou doença)	46,6%	0%	0,018

<b>Infecções c/ Internação</b>				
<b>Infecção do Trato Urinário</b>		20,4%	21,4%	0,852
	Dias Tratamento	14 [10-21]	14 [6-14]	0,142
	Recidiva	41,9%	50%	0,561
<b>Gastroenterite Aguda</b>		2,0%	2,9%	0,688
	Dias Tratamento	11 [10-22]	7 [4-8]	0,100
	Recidiva	0%	33%	1,0
<b>Pneumonia</b>		3,3%	5,8%	0,359
	Dias Tratamento	14 [13-14]	11[7-13]	0,329
	Recidiva	20%	0%	0,455
<b>Reabordagens/Complicações</b>				
<b>Complicações Urológicas Totais</b>		19,1%	18,4%	0,899
	Reabordagem Cirúrgica	9,2%	12,7%	0,385
	Tipo de			
	abordagem			
	Laparotomia	3,3%	10,7%	0,022
	Enxertectomia	5,9%	1,9%	
<b>Perda do Enxerto, Descontinuidade e Óbito</b>				
<b>Descontinuidade</b>		7%	10,2%	0,394
<b>Perda do Enxerto</b>		11,8%	9,7%	0,593
<b>Óbito</b>		9,2%	9,7%	0,894
<b>Desfecho Composto</b>		28,3%	27,3%	0,847

Dados expressos em média  $\pm$  desvio padrão; mediana [percentil 25% e percentil 75%]  
 CMV: citomegalovírus; eGFR: estimativa da filtração glomerular. Desfecho composto: somatório de óbito, perda do enxerto, descontinuidade e rejeição.

#### **Desfecho Primário da coorte histórica**

Não houve diferenças na taxa de desfecho composto (somatório de óbito, perda do enxerto, descontinuidade e rejeição ao fim de 12 meses) sendo de 28,3% no grupo Tacrolimo/micofenolato comparado a 27,3% no grupo Tacrolimo/imTOR,  $p=0,847$ .

## Análises da Árvore de Decisão

Foi construído o modelo de árvore de decisão com as variáveis de custo estimadas (Anexo II) e das probabilidades obtidas da coorte histórica (Tabela 3). Os valores de utilidade que foram usados no modelo de custo efetividade foram estimados através de dados obtidos de estudos prévios (18) (Tabela 3).

**Tabela 3. Proporções dos eventos e valor de utilidade em 12 meses utilizadas para a construção do modelo de custo efetividade no transplante renal nos grupos Tacrolimo associado a imTOR e Tacrolimo associado a micofenolato.**

	Tacro/imTOR (p/utilidade)		Tacro/MMF (p/utilidade)	
<b>Proporções Utilizadas no Modelo</b>				
<b>Transplante sem Intercorrências</b>	32%#	0,73	8%#	0,73
<b>Citomegalovírus Total</b>	7%		40%	
Doença	30%	0,55	30%	0,55
Infecção	70%	0,68	70%	0,68
Recidiva	10%		40%	
<b>Outras Infecções com Internação</b>	30%		25%	
Infecção do Trato Urinário	70%	0,66	77%	0,66
Pneumonia	20%	0,55	13%	0,55
Gastroenterite Aguda	10%	0,60	10%	0,60
<b>Rejeição</b>	8%		9%	
Tratamento Ambulatorial	50%	0,70	40%	0,70
Tratamento Hospitalar	50%	0,65	60%	0,65
Tratamento com Timoglobulina	15%	0,65	50%	0,65
<b>Reabordagem Cirúrgica</b>	13%		9%	
Laparotomia	85%	0,45	40%	0,45
Enxertectomia	15%	0,45	60%	0,45
<b>Óbito</b>	10%	0	9%	0

p: proporções obtidas da coorte histórica; # Proporções obtidas pela diferença das demais proporções. Os valores de utilidade foram obtidos de estudos prévios (18).

O custo médio do transplante em 12 meses para o grupo Tacro/imTOR foi de R\$ 26.565,00 (Figura 1A) comparado a R\$ 31.463,00 (Figura 1B) no grupo Tacro/micofenolato. A estratégia do grupo Tacro/imTOR resulta numa economia média de R\$ 4.898,00 por transplante. O custo do transplante com citomegalovírus foi na média de R\$ 30.556,00 para o grupo Tacro/imTOR (figura 1A) comparado a 35.602,00 (Figura 1B) no grupo Tacro/micofenolato. Todas as intercorrências apresentaram um custo maior no grupo Tacrolimo/micofenolato com exceção da reabordagem cirúrgica. O custo médio do transplante com reabordagem cirúrgica foi de R\$ 26.590,00 no grupo Tacro/micofenolato comparado a R\$ 27.418,00 no grupo Tacro/imTOR.

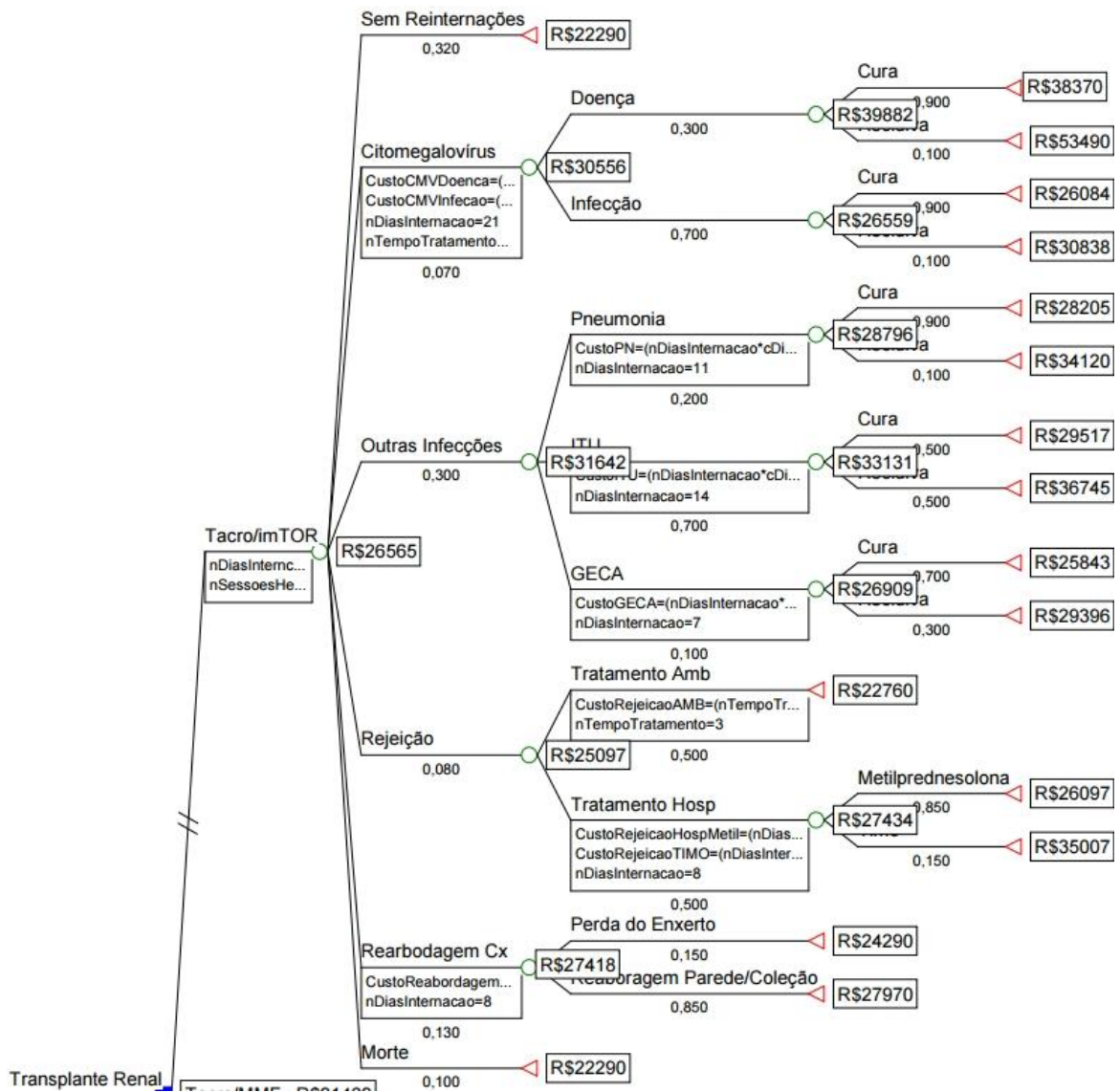


Figura 1A. Modelo de árvore de decisão com os custos associados a cada desfecho no grupo tacrolimo associado a imTOR pelo período de 12 meses. O custo médio do transplante renal neste grupo foi de R\$ 26.565,00 e o custo do transplante sem nenhuma intercorrência foi de R\$ 22.290,00.

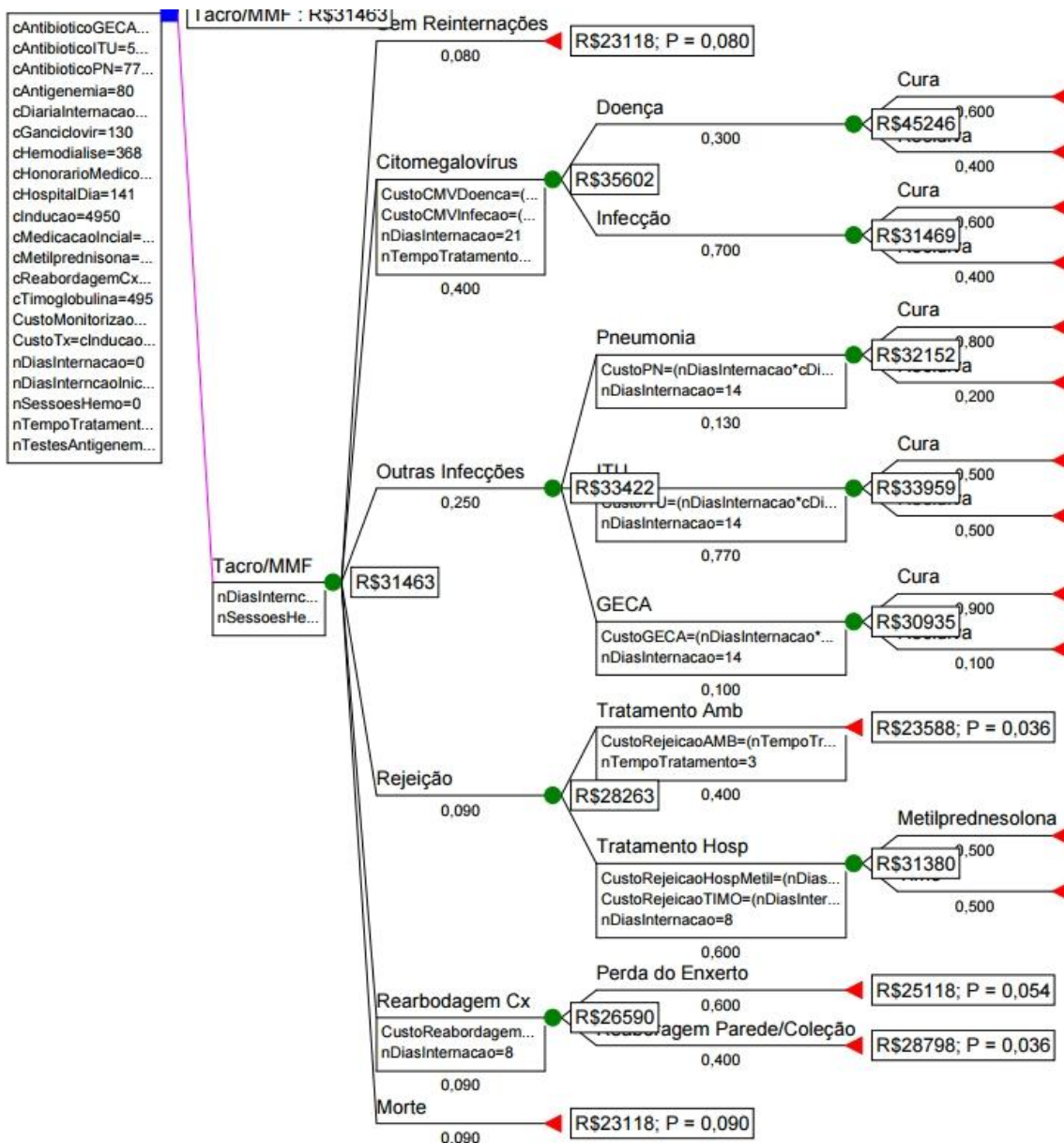


Figura 1B. Modelo de árvore de decisão com os custos associados a cada desfecho no grupo tacrolimo associado a micofenolato pelo período de 12 meses. O custo médio do transplante renal neste grupo foi de R\$ 31.463,00 e o custo do transplante sem nenhuma intercorrência foi de R\$ 23.118,00.



## Análises de sensibilidade

Foi realizada uma análise de sensibilidade de uma via para englobar as possíveis variações no custo do transplante renal (variando os custos em 30%) e o valor médio obtido foi de R\$ 27.460 para o tacrolimo associado a micofenolato e R\$ 31.530 no grupo tacrolimo associado a imTOR (Tabela 4).

**Tabela 4. Análise de sensibilidade de uma via para a estimativa dos custos em 12 meses do transplante renal nos grupos Tacrolimo associado a imTOR e Tacrolimo associado a micofenolato.**

	Tacro/imTOR	Tacro/MMF	Diferença
<b>Análise de sensibilidade</b>			
<b>Custo do Transplante 12 meses</b>			
Valor médio	R\$ 27.460	R\$ 31.530	-R\$ 4.070
Valor mínimo	R\$ 19.053	R\$ 23.122	-R\$ 4.069
Valor máximo	R\$ 44.275	R\$ 48.345	-R\$ 4.070

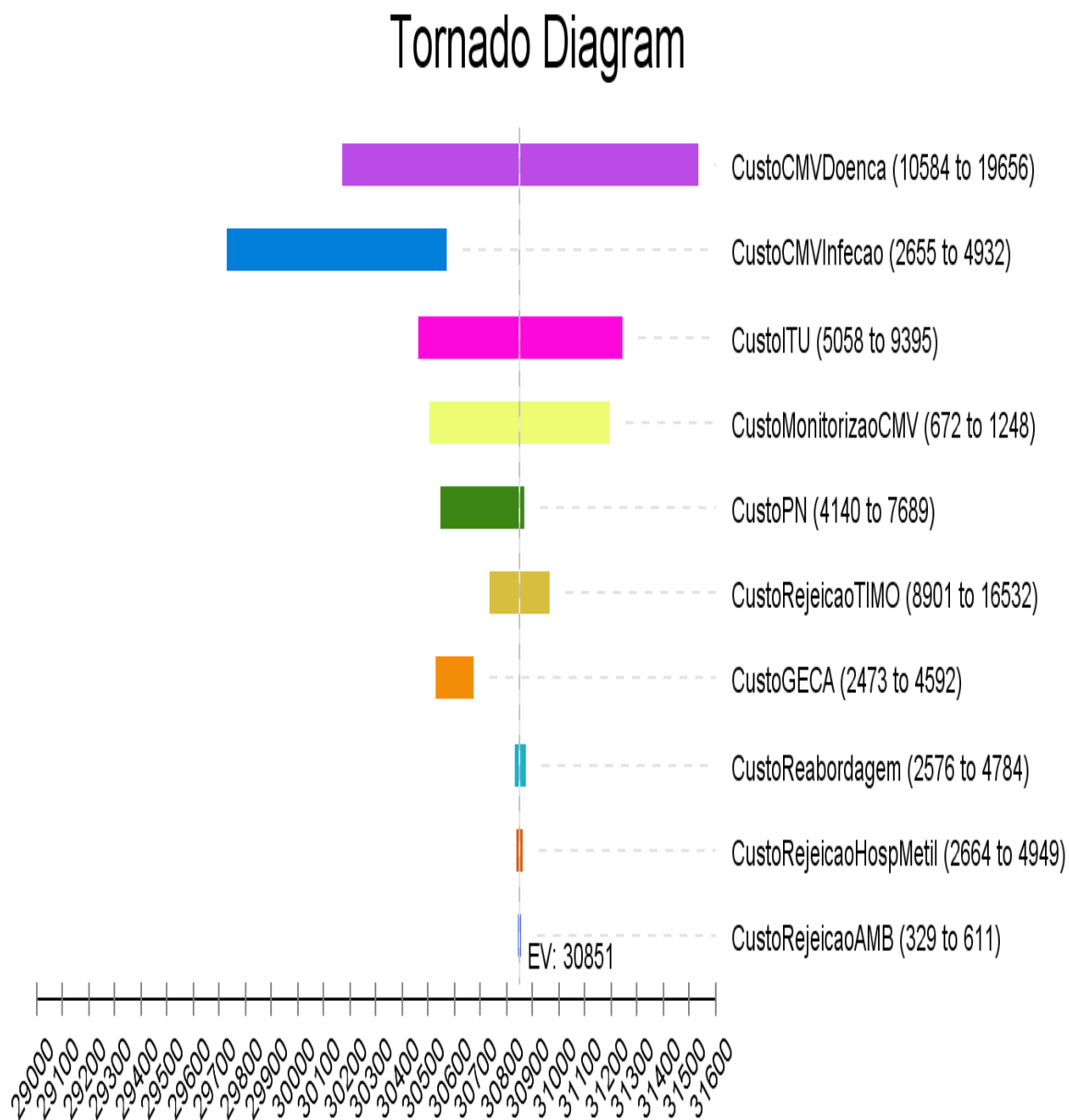
## Análise de Influência

Foi realizado um diagrama de tornado (diagrama de influência) para ranquear as variáveis de maior custo envolvidas no transplante renal. O custo de maior impacto foi o tratamento do citomegalovírus doença seguido do citomegalovírus infecção. Seguem-se os custos da infecção urinária, os custos do tratamento da pneumonia, os custos da reabordagem cirúrgica e por último seguem-se os custos relacionados ao tratamento da rejeição ambulatorial (Tabela 5, Figura 2).

**Tabela 5. Custo médio dos principais desfechos em 12 meses do transplante renal nos grupos Tacrolimo associado a imTOR e Tacrolimo associado a micofenolato pelo diagrama de sensibilidade. As variáveis estão ranqueadas por ordem de importância no custo do transplante obtidas pelo diagrama de tornado.**

	Valor Mínimo	Valor Máximo	Valor Médio
<b>Custo Médio dos Principais Desfechos</b>			
Citomegalovírus Doença	R\$ 10.584	R\$ 19.656	R\$ 15.120
Citomegalovírus Infecção	R\$ 2.655	R\$ 4.932	R\$ 3.794
Internação ITU	R\$ 5.058	R\$ 9.395	R\$ 7.227
Custo Monitorização CMV	R\$ 672	R\$ 1.248	R\$ 960
Internação Pneumonia	R\$ 4.140	R\$ 7.689	R\$ 5.915
Rejeição Tratada com Timo	R\$ 8.901	R\$ 16.532	R\$ 12.717
Internação por GECA	R\$ 2.473	R\$ 4.592	R\$ 3.553
Custo da Reabordagem Cx	R\$ 2.576	R\$ 4.784	R\$ 3.680
Custo da Rejeição Metil	R\$ 2.664	R\$ 4.949	R\$ 3.807
Custo da Rejeição Ambulatorial	R\$ 329	R\$ 611	R\$ 470

ITU: infecção do trato urinário; Timo: Timoglobulina; Metil: Metilprednisolona; Cx: cirúrgica. Valores obtidos do diagrama de tornado por análise de sensibilidade com variação de 30% e utilizando 100 microsimulações.



**Figura 2. Diagrama de Tornado dos custos envolvidos no transplante renal no primeiro ano. As variáveis de maior impacto estão no topo e as de menor importância abaixo do diagrama. A direita do diagrama temos o custo mínimo e máximo de cada variável estimada por análise de sensibilidade com 100 microssimulações.**

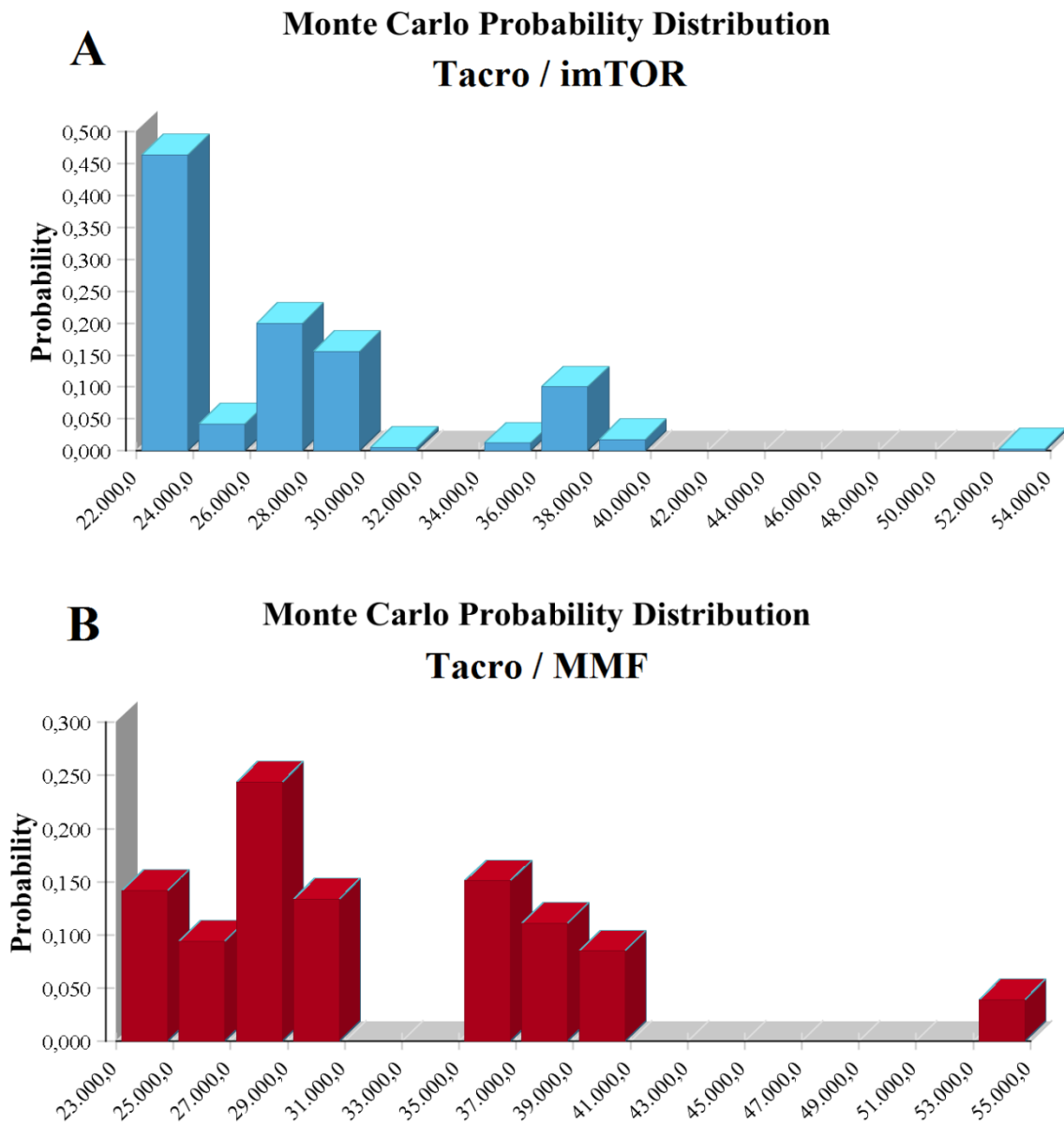
### Simulação de Monte Carlo

Visando reduzir as incertezas com a variabilidade foi conduzida outra simulação probabilística de Monte Carlo com 1000 amostras aleatórias sendo obtido os dados da tabela 6. O custo médio e mediano do transplante renal no grupo Tacro/imTOR foi menor comparado ao Tacro/MMF respectivamente: R\$ 26.489; R\$ 25.843 e R\$ 31.808; 30.224 (Figura 3A e B).

**Tabela 6. Simulação de Monte Carlo para a estimativa dos custos do transplante renal no primeiro ano nos grupos Tacrolimo associado a imTOR e Tacrolimo associado a micofenolato.**

	Tacro/imTOR	Tacro/MMF	Diferença
<b>Simulação de Monte Carlo</b>			
<b>Custo do Transplante Renal</b>			
Valor médio	R\$26.489	R\$31.808	-R\$ 5.319
Desvio padrão	R\$5.063	R\$6.834	-R\$ 1771
Valor Mínimo	R\$22.290	R\$23.118	-R\$ 828
2,5%	R\$22.290	R\$23.118	-R\$ 828
10%	R\$22.290	R\$23.588	-R\$ 1.298
Mediana	R\$25.843	R\$30.224	-R\$ 4.381
90%	R\$36.745	R\$39.198	-R\$ 2.453
97,5%	R\$36.745	R\$54.318	-R\$ 17.573
Valor Máximo	R\$53.490	R\$54.318	-R\$ 828

Simulação de Monte Carlo com base em 1000 amostras aleatórias; as probabilidades dos eventos seguiram uma distribuição triangular com variação de 40%



**Figura 3.** Distribuição de probabilidades dos custos do transplante na simulação de Monte Carlo para os grupos Tacrolimo associado a imTOR (A) e tacrolimo associado a micofenolato (B).

Desta forma observa-se que o custo do transplante renal foi R\$ 5.680 mais caro no grupo Tacrolimo e micofenolato.

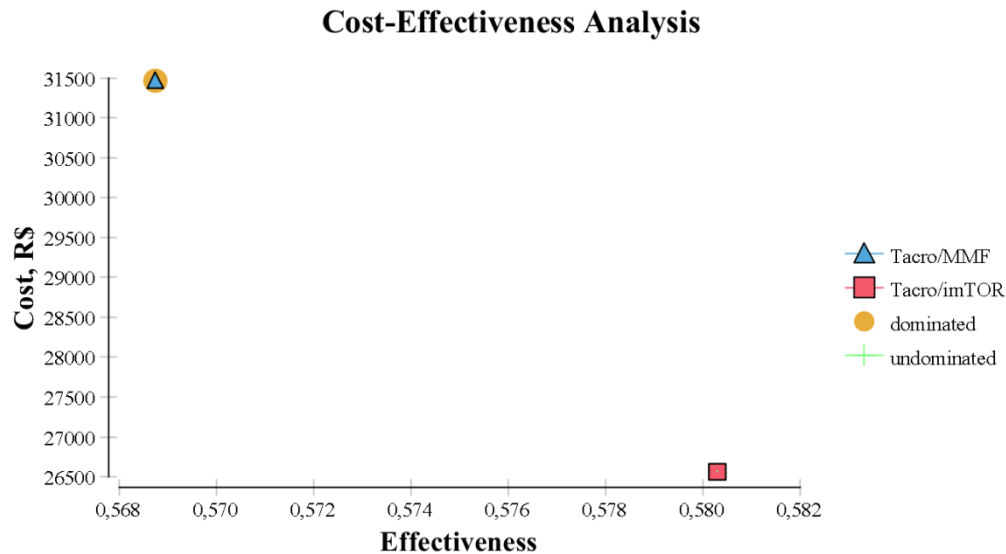
## Análises de Custo Efetividade

Para a análise de custo efetividade foi considerada a utilidade variando de uma escala de zero a um com a maior utilidade sendo o valor da unidade. Estes valores foram extraídos de trabalhos prévios e considerou-se os dois tratamentos com a mesma utilidade pós-transplante (Tabela 3). O regime de tacrolimo associado a imTOR teve um custo menor de R\$ 26,5 K e um melhor efeito de 0,580 comparado a R\$ 31,5K e 0,575 do regime de tacrolimo associado a micofenolato sendo este último dominado pelo primeiro (Tabela 7 e Figura 4).

A análise secundária realizada incluindo os gastos associados a terapia medicamentosa financiada pelo Ministério da Saúde através do Componentes Especializado de Assistência Farmacêutica também evidencia um menor custo de R\$ 41,8K do regime Tacro/iMTOR comparado a R\$ 43,2K do outro regime.

**Tabela 7. Análise de custo efetividade do transplante em 12 meses nos grupos Tacrolimo associado a imTOR e Tacrolimo associado a micofenolato. C/E: custo efetividade**

	Custo	Incremento Custo	Efeito	Incremento Efeito	C/E
<b>Tacro/imTOR</b>	R\$ 26,5 K		0,580		R\$ 45.778
<b>Tacro/MMF</b>	R\$ 31,5 K	R\$ 4,9K	0,575	-0,005	R\$ 55.320 (Dominado)



**Figura 04.** Gráfico de custo/efetividade no transplante no primeiro ano no grupo tacrolimo associado a micofenolato em comparação a tacrolimo associado a imTOR.

**Tabela 8.** Análise de custo efetividade do transplante em 12 meses incluindo custo da terapêutica imunossupressora (perspectiva do governo) nos grupos Tacrolimo associado a imTOR e Tacrolimo associado a micofenolato. C/E: custo efetividade

	Custo	Incremento Custo	Efeito	Incremento Efeito	C/E
<b>Tacro/imTOR</b>	R\$ 41,8 K		0,580		R\$ 72,060
<b>Tacro/MMF</b>	R\$ 43,2 K	R\$ 1,4K	0,575	-0,57	R\$ 75,113 (Dominado)

## DISCUSSÃO

Neste estudo foi comparada uma coorte de pacientes transplantados com dois regimes de imunossupressão de tacrolimo associado a micofenolato e tacrolimo associado a imTOR visando avaliar a não inferioridade e a custo efetividade destes diferentes regimes. A incidência do desfecho composto de rejeição, descontinuidade, morte ou perda do enxerto foi ao redor de 28% nos dois regimes e conclui-se que ambos os grupos foram igualmente eficazes. A análise de decisão mostrou em todos os cenários uma redução de custo no grupo tacrolimo associado a imTOR da ordem de R\$4.500 a R\$ 6.200 em favor deste grupo. A custo efetividade evidenciou que o regime de tacrolimo associado a imTOR é dominante apresentado menor custo e melhor efetividade.

### **Avaliação da coorte histórica**

Dentre os dados obtidos com relação às características dos receptores, as variáveis sexo e painel se comportaram conforme o esperado entre os grupos, visto que mulheres tem uma maior chance de possuírem painel mais elevado em virtude de uma maior exposição a antígenos “non-self” através de gestações (22). Houve diferença com relação à terapia de indução entre os grupos e isso ocorreu em virtude da não utilização a partir de 2015 de Basiliximabe por mudança de protocolo institucional; sendo a imunoglobulina anti-timócitos uma opção segura para sua



substituição na dose única de 3mg/Kg para os pacientes com baixo a moderado risco imunológico (7).

Este estudo mostrou que os dois regimes de imunossupressão foram igualmente eficazes na prevenção do desfecho composto apresentando as mesmas incidências de óbito, perda do enxerto e rejeição. A não inferioridade dos regimes de imunossupressão contendo imTOR associado a inibidor de calcineurina foi demonstrada em estudos prévios (23) e validada no maior ensaio clínico realizado até o momento no transplante renal - o estudo TRANSFORM (8). Os resultados apresentados quanto a função renal ao final de um ano mostra uma diferença mediana da ordem de 4ml/min e avaliando separadamente a percentagem de pacientes com clearance de creatinina  $<50\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  foi semelhante entre os grupos podendo ser comparado a estudos anteriores (8). Discute-se o significado clínico desta pequena diferença na função renal e que poderia ser explicada pelo maior nível sérico obtido dos imunossupressores ao decorrer do primeiro ano de seguimento (21) e da necessidade de melhor avaliação do perfil de doadores dessa amostra. Já a tendência do retardo de função do enxerto ser maior no grupo Tacro/iMTOR (61.1% vs 48.7%  $p:0,082$ ), porém com menor número de sessões de diálise neste grupo, pode ser justificado por características históricas do serviço em virtude do crescimento da equipe assistente e variação nas indicações de terapia renal substitutiva no pós operatório.

A doença por citomegalovírus é a principal afecção viral no pós-transplante renal e sua incidência é maior nos primeiros 6 meses variando de 17% a 67%, quando se utiliza o esquema imunossupressor que inclui tacrolimo e micofenolato, sem realização de profilaxia universal, a depender do tipo de indução e perfil sorológico dos receptores (25,26). O CMV está associado a efeitos diretos tais como febre, mal-estar,

leucopenia, trombocitopenia e sintomas gastrointestinais e a outros desfechos tais como: perda de enxerto, morbidade e mortalidade (27,28). Observamos no presente estudo uma significativa redução da infecção por CMV no grupo em uso de imTOR que estão em conformidade com estudos prévios independentemente do tipo de indução realizada (7,8). Essa redução tem grande impacto nos custos associados ao seu tratamento (15), bem como na qualidade de vida e sobrevida do enxerto a longo prazo sem prejuízo com relação a sua eficácia.

## Avaliação do Modelo de Decisão

Nossos resultados mostraram que em qualquer cenário os custos do transplante renal no grupo tacrolimo associado a imTOR foram menores e estes dados foram confirmados por análises de sensibilidade. Na simulação de Monte Carlo que considera uma ampla variabilidade nas proporções simulando 1000 amostras aleatórias, a diferença entre os dois tratamentos no custo médio foi de R\$ 5.319. A principal variável responsável por esta redução de custo foi a menor incidência de citomegalovírus no grupo Tacrolimo associado a imTOR.

A incidência de CMV infecção na presente coorte histórica foi de 6,8% comparado a 57,9% no grupo Tacrolimo associado a micofenolato e estes dados são semelhantes a estudos prévios do transplante renal sem profilaxia para CMV (7,14,29). Adotou-se uma estratégia mais conservadora reduzindo esta percentagem para 40% no modelo proposto neste estudo visando aumentar a generalização dos dados. Os custos relacionados ao tratamento do citomegalovírus foram maiores no grupo tacrolimo associado a micofenolato pela maior percentagem de eventos por CMV e pela maior percentagem de recorrência (40% de recorrência com necessidade de novo tratamento). A infecção por CMV representa uma elevada proporção do custo do transplante sendo o valor médio de R\$ 3.794 para o tratamento da infecção e R\$ 15.120 para o tratamento da doença.

Para o tratamento da infecção foi considerado o tratamento pelo período mediano de 21 dias com ganciclovir endovenoso em leito de hospital dia o que representa a realidade da maioria dos serviços de transplante no Brasil (7,14,29). Ainda foi considerado no modelo o custo adicional da monitorização neste grupo

(custo médio variando de R\$ 672 a R\$ 1.248). Ressalta-se que não existe reembolso para o tratamento ou monitorização do citomegalovírus no Brasil (15).

O Estudo de Felipe et al (15) comparando um protocolo de imunossupressão semelhante ao presente estudo de tacrolimo associado a everolimo com tacrolimo associado a micofenolato por 12 meses concluiu por um melhor custo efetividade do regime contendo imTOR e, de forma semelhante a nossos dados, a melhor custo efetividade ocorreu principalmente pela redução das infecções por citomegalovírus. Dois estudos prévios comparando sirolimo sem inibidor de calcineurina com tacrolimo e micofenolato também concluíram para a melhor custo efetividade dos regimes contendo imTOR (30,31). Apesar destes dois estudos favoráveis, os regimes de imunossupressão que descontinuam o uso de inibidores da calcineurina podem estar associados com maior formação de anticorpo antidoador e com um efeito deletério em longo prazo (32).

Assim os dados do presente trabalho e de Felipe et al (15) são importantes porque testam a custo efetividade dos imTOR num regime contendo inibidor da calcineurina no qual não há perda de eficácia (7,8). Contrariamente a estes resultados a análise de Jones-Hughes et al concluiu para a melhor custo efetividade do regime de tacrolimo associado a micofenolato (33). Este estudo do serviço Público de Saúde da Inglaterra faz uma ampla revisão de literatura com metanálise para estimar as proporções, porém reflete a realidade e perspectiva econômica de custos de um país Europeu. Outro ponto é que foi realizada a profilaxia universal para CMV na maioria dos trabalhos incluídos neste modelo e desta forma o benefício na redução do citomegalovírus pelo imTOR foi menos evidente. Nos trabalhos onde se utiliza a profilaxia universal as taxas de redução da infecção por CMV são menores que aquele

que se valem da estratégia preemptiva (monitorização semanal com antigenemia ou PCR para CMV) (7). Assim no contexto de um centro transplantador que utiliza a estratégia de monitorização preemptiva para CMV os regimes contendo imTOR são mais custo efetivos e especialmente atrativos.

O segundo custo que impactou no valor final do transplante foram as internações por outros motivos que ocorreram ao redor de 30%. Destas a infecção urinária foi a mais frequente e representa um custo médio de R\$ 7.227 para o tratamento com 14 dias utilizando antibiótico de amplo espectro. Este dado representa a realidade do presente Hospital onde a incidência de infecção do trato urinário é a mais comum sendo frequente a prevalência de germes multirresistentes o que pode ser generalizado para outros serviços (34,35).

A rejeição teve um custo relativo alto, sendo o maior custo associado a rejeição com necessidade de tratamento com timoglobulina (R\$ 12.717), porém de pouco impacto no custo final devido à sua baixa incidência, menor que 10%, semelhante a outros estudos que utilizam regimes semelhantes de imunossupressão (7,8).

Outras complicações que impactaram no custo foram as complicações urológicas com necessidade de reintervenção. A necessidade de reabordagem cirúrgica foi maior no grupo Tacrolimo e imTOR em especial para as laparotomias exploradoras sendo que este foi o único custo desfavorável para este grupo. Maiores taxas de complicações de ferida operatória podem ser encontradas nos grupos utilizando os imTOR *de novo* (38).

Para a elaboração do custo final do transplante foram consideradas as perspectivas do Hospital e visando tornar a análise o mais próximo da realidade foi feita uma ampla revisão de todos os custos dos medicamentos somadas a indução e os

custos com honorários médicos, bem como as diárias de internação e número de sessões de hemodiálise. Considerou-se uma taxa de retardo de função do enxerto de 60% desta coorte histórica e semelhante aos dados relatados no Brasil (29,37). Os custos foram obtidos de registros de preços praticados por Hospitais de porte semelhantes administrados pelo governo do Estado. Acreditamos que estes dados refletem a realidade da maioria dos centros transplantadores do Estado de São Paulo e do Brasil. Para analisarmos os custos da perspectiva do governo deve ser acrescido o custo anual com os imunossupressores. Gouveia et al (38) calculou o custo dos imunossupressores no Brasil no primeiro ano de transplante para os regimes de tacrolimo com custo anual de R\$ 11.986 e os contendo imTOR com custo anual de R\$ 10.025. Estes resultados são semelhantes a presente análise na perspectiva do governo, onde o custo final do transplante foi estimado em 41,8K para o regime de tacrolimo associado a imTOR e 43,2K no regime de tacrolimo associado a micofenolato. Os custos com a terapia imunossupressora foram mais elevados no regime de tacrolimo associado a imTOR porém este regime ainda mantém a vantagem na custo-efetividade (dominante).

Esperamos que este estudo possa ser utilizado para nortear as políticas de saúde visando melhorar a remuneração paga pelo sistema único de saúde (SUS) pelo transplante e suas intercorrências. Visto que grande parte dos custos do transplante renal no Brasil estão relacionados ao tratamento do citomegalovírus, uma política de reembolso do tratamento e monitorização desta importante patologia deve ser prioritária para os gestores de saúde. Ressalta-se que as estratégias de imunossupressão contendo imTOR no uso *de novo* possa ser considerada estratégica,

visando a redução dos custos e deve ser mandatória para os centros que não dispõem de nenhuma forma de monitorização.

Há ainda uma vasta gama de possibilidades a serem estudadas no campo dos custos do transplante renal, porém nota-se que os valores pagos pelo SUS pela primeira internação quase não conseguem cobrir os custos de 12 meses de seguimento; sendo assim, se faz urgente uma discussão sobre uma melhor remuneração para o tratamento das intercorrências pós-transplante. O Brasil é líder em transplantes realizados pelo sistema de saúde público no mundo e possui o centro de maior volume em transplantes renais (39). Acreditamos que rever a política de financiamento possa manter esse importante programa público de saúde.

## Limitações

Trata-se de um estudo de centro único o que pode limitar os resultados obtidos devido as características particulares da amostra da população de transplantados estudada. Entretanto, os desfechos clínicos da coorte histórica foram muito semelhantes a estudos nacionais e internacionais com protocolos semelhantes de imunossupressão (7,8,15). A análise de custo foi obtida no setor financeiro de um único Hospital o que novamente pode limitar a generalização dos resultados. Para reduzir esta limitação os custos foram obtidos do registro de preços praticados por hospitais públicos do Estado de São Paulo (Bolsa Eletrônica de Compras disponível online) (19) considerando uma variação até 30% maior. A análise de sensibilidade considerando as variações de preço junto com uma variação das probabilidades dos eventos ao redor de 40% permite uma melhora generalização das análises de custo-efetividade. Assim, para a generalização destes resultados deve-se considerar o tipo do sistema de saúde do país, a estratégia usada na monitorização para citomegalovírus e o período pós-transplante considerado.



## CONCLUSÃO

Concluimos que os regimes de tacrolimo associado a imTOR e tacrolimo associado a micofenolato foram equivalentes quanto à eficácia, porém a análise de custo-efetividade mostrou que o regime de Tacrolimo associado a imTOR foi dominante pois teve menor custo com maior efetividade. O ganho de efetividade deve-se a baixa incidência de infecção por citomegalovírus resultando em uma menor necessidade de hospitalização.

A utilização de regimes que contenham imTOR no uso de novo é uma estratégia a ser considerada, visando a redução dos custos e torna-se uma opção para os centros que não dispõem de nenhuma forma de monitorização.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Alvares J, Cesar CC, Acurcio Fde A, Andrade EI, Cherchiglia ML. Quality of life of patients in renal replacement therapy in Brazil: comparison of treatment modalities. *Qual Life Res.* 2012;21(6):983-91.
2. Machnicki G, Seriai L, Schnitzler MA. Economics of transplantation: a review of the literature. *Transplant Rev. W.B. Saunders.* 2006;20(2):61–75.
3. Hernández D, Martínez D, Gutiérrez E, López V, Gutiérrez C, García P, et al. Clinical evidence on the use of anti-mTOR drugs in renal transplantation. *Nefrologia.* 2011;31(1):27–34.
4. KDIGO (KDIGO) TW. Special Issue: KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2009;9:S1–155.
5. Ekberg H, Bernasconi C, Tedesco-Silva H, Vítko S, Hugo C, Demirbas A, et al. Calcineurin inhibitor minimization in the symphony study: Observational results 3 years after transplantation. *Am J Transplant.* 2009;9(8):1876–85.
6. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vítko Š, Nashan B, Gürkan A, et al. Reduced Exposure to Calcineurin Inhibitors in Renal Transplantation. *N Engl J Med.* 2007;357(25):2562–75.
7. Tedesco-Silva H, Felipe C, Ferreira A, Cristelli M, Oliveira N, Sandes-Freitas T, et al. Reduced Incidence of Cytomegalovirus Infection in Kidney Transplant Recipients Receiving Everolimus and Reduced Tacrolimus Doses. *Am J Transplant.* 2015; 15(10):2655–64.
8. Pascual J, Berger SP, Witzke O, Tedesco H, Mulgaonkar S, Qazi Y, et al. Everolimus with Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(7):1979-1991.
9. Brasil M da S. Portaria GM/MS nº 3.439 de 11 de novembro de 2010. 2010.
10. Acurcio Fde A, Saturnino LT, Silva AL, Oliveira GL, Andrade EI, Cherchiglia ML CM. Análise de custo-efetividade dos imunossupressores utilizados no tratamento de manutenção do transplante renal em pacientes adultos no Brasil. *Cad Saude Publica.* 2013;29(1):s92–109.
11. Petitti DB. *Meta-Analysys, Decision Analysis and Cost-Effectiveness Analysis. Methods for quantitative synthesis in medicine.* 2<sup>nd</sup>. New York: Oxford University Press; 2000.

12. Schnitzler MA, Lowell JA, Hardinger KL, Boxerman SB, Bailey TC, Brennan DC. The association of cytomegalovirus sero-pairing with outcomes and costs following cadaveric renal transplantation prior to the introduction of oral ganciclovir CMV prophylaxis. *Am J Transplant*. 2003;3(4):445–51.
13. Sagedal S, Hartmann A, Nordal KP, Osnes K, Leivestad T, Foss A, et al. Impact of early cytomegalovirus infection and disease on long-term recipient and kidney graft survival. *Kidney Int*. 2004;66(1):329–37.
14. Felipe CR, Ferreira AN, Bessa A, Abait T, Ruppel P, Paula MI de, et al. The current burden of cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients receiving no pharmacological prophylaxis. *J Bras Nefrol*. 2017;39(4):413–23.
15. Felipe C, Tedesco-Silva H, Ferreira Brigido A, Bessa A, Ruppel P, Hiramoto L, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Everolimus versus Mycophenolate in Kidney Transplant Recipients Receiving No Pharmacological Prophylaxis for Cytomegalovirus Infection: A Short-Term Pharmacoeconomic Evaluation (12 Months). *Value Heal Reg Issues*. Elsevier Inc.; 2017;14:108–15.
16. Brennan DC, Aguado JM, Potena L, Jardine AG, Legendre C, Saemann MD, et al. Effect of maintenance immunosuppressive drugs on virus pathobiology: evidence and potential mechanisms. *Rev Med Virol* 2013;23(2):97-125.
17. Clippinger AJ, Maguire TG, Alwine JC. The changing role of mTOR kinase in the maintenance of protein synthesis during human cytomegalovirus infection. *J Virol* 2011;85(8):3930-9.
18. Havenith SH, Yong SL, van Donselaar-van der Pant KA, van Lier RA, ten Berge IJ, Bemelman FJ. Everolimus-treated renal transplant recipients have a more robust CMV-specific CD8+ T-cell response compared with cyclosporine- or mycophenolate-treated patients. *Transplantation* 2013;95(1):184-91.
19. <https://www2.bec.sp.gov.br/BECSP/Home/Home.aspx>.
20. Garcia VD, Abbud-Filho M, Felipe C, Pestana JM. An overview of the current status of organ donation and transplantation in Brazil. *Transplantation*. 2015;99(8):1535–7.
21. Puttarajappa CM, Hariharan S, Smith KJ. A markov analysis of screening for late-onset cytomegalovirus disease in cytomegalovirus high-risk kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(2):290–8.
22. Alelign T, Ahmed MM, Bobosha K, Tadesse Y, Howe R, Petros B. Review Article Kidney Transplantation : The Challenge of Human Leukocyte Antigen and Its Therapeutic Strategies. 2018;2018.
23. Tedesco Silva H Jr, Cibrik D, Johnston T, Lackova E, Mange K, Panis C, Walker R,

- Wang Z, Zibari G KY. Everolimus plus reduced-exposure CsA versus mycophenolic acid plus standard-exposure CsA in renal-transplant recipients. *Am J Transpl.* 2010;10(6):1401–3.
24. Langer RM, Hené R, Vitko S, Christiaans M, Tedesco-Silva H, Ciechanowski K, et al. Everolimus plus early tacrolimus minimization: A phase III, randomized, open-label, multicentre trial in renal transplantation. *Transpl Int.* 2012;25(5):592–602.
  25. David-Neto E, Triboni AH, Paula FJ, Vilas Boas LS, Machado CM, Agena F, Latif AZ, Alencar CS, Pierrotti LC, Nahas WC, Caiaffa-Filho HH PC. A double-blinded, prospective study to define antigenemia and quantitative real-time polymerase chain reaction cutoffs to start preemptive therapy in low-risk, seropositive, renal transplanted recipients. *Transplantation.* 2014;98(10):1077–81.
  26. De Keyzer K, Van Laecke S, Peeters P VR. Human cytomegalovirus and kidney transplantation: a clinician's update. *Am J Kidney Dis.* 2011;58(1):118–26.
  27. Stern M, Hirsch H, Cusini A, van Delden C, Manuel O, Meylan P, Boggian K, Mueller NJ DM. Cytomegalovirus serology and replication remain associated with solid organ graft rejection and graft loss in the era of prophylactic treatment. *Transplantation.* 2014;89(9):1013–8.
  28. CN K. CMV: Prevention, Diagnosis and Therapy. *Am J Transpl.* 2013;(Suppl 3:24-40; quiz 40).
  29. Nga HS, Andrade LGM, Contti MM, Valiatti MF, Silva MM da, Takase HM. Evaluation of the 1000 renal transplants carried out at the University Hospital of the Botucatu Medical School (HCFMB) - UNESP and their evolution over the years. *Brazilian J Nephrol [Internet].* 2018;40(2):162-169.
  30. Jürgensen JS, Ikenberg R, Greiner RA, Hösel V. Cost-effectiveness of modern mTOR inhibitor based immunosuppression compared to the standard of care after renal transplantation in Germany. *Eur J Heal Econ.* 2015;16(4):377–90.
  31. Earnshaw SR, Graham CN, Irish WD, Sato R, Schnitzler MA. Lifetime Cost-Effectiveness of Calcineurin Inhibitor Withdrawal After De Novo Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(9):1807–16.
  32. Budde K, Lehner F, Sommerer C, Arns W, Reinke P, Eisenberger U, et al. Conversion from cyclosporine to everolimus at 4.5 months posttransplant: 3-year results from the randomized ZEUS study. *Am J Transplant.* 2012;12(6):1528–40.
  33. Jones-Hughes T, Snowsill T, Haasova M, Coelho H, Crathorne L, Cooper C, et al. Immunosuppressive therapy for kidney transplantation in adults: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess.* 2016;20(62):1–594.

34. Camargo LF, Esteves ABA, Ulisses LRS, Rivelli GG, Mazzali M. Urinary tract infection in renal transplant recipients: Incidence, risk factors, and impact on graft function. *Transplant Proc.* Elsevier Inc.; 2014;46(6):1757–9.
35. Menegueti MG, Pereira MF, Bellissimo-Rodrigues F, Garcia TMP, Saber LTS, Nardim MEP, et al. Study of the risk factors related to acquisition of urinary tract infections in patients submitted to renal transplant. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2015;48(3):285–90.
36. Ueno P, Felipe C, Ferreira A, Cristelli M, Viana L, Mansur J, et al. Wound Healing Complications in Kidney Transplant Recipients Receiving Everolimus. *Transplantation.* 2017;101(4):844–50.
37. Helfer MS, Vicari AR, Spuldaro F, Gonçalves LFS, Manfro RC. Incidence, risk factors, and outcomes of delayed graft function in deceased donor kidney transplantation in a brazilian center. *Transplant Proc.* Elsevier Inc.; 2014;46(6):1727–9.
38. Gouveia DS e S, Bignelli AT, Hokazono SR, Danucalov I, Siemens TA, Meyer F, et al. Analysis of economic impact among modalities of renal replacement therapy. *J Bras Nefrol.* 2017;39(2):162–71.
39. Medina Pestana J. Excellence and Efficiency Through a Structured Large Scale Approach: The Hospital Do Rim in São Paulo, Brazil. *Transplantation.* 2017;101(8):1735–8.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"  
CAMPUS BOTUCATU



## **ANEXO I: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) RESOLUÇÃO 466/2012**

CONVIDO, o Senhor (a) para participar do Projeto de Pesquisa intitulado “**Análise farmacoeconômica de dois regimes de imunossupressão *de novo* no Transplante Renal contendo ou não os inibidores da mTOR**”, que será desenvolvido por mim Mariana Farina Valiatti, médica residente em nefrologia, com orientação do Prof. Dr. Luis Gustavo Modelli de Andrade, médico nefrologista e orientador do Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica

Solicito seu consentimento para consultar seu prontuário médico para coletar informações lá contidas como: idade, sexo, raça, causa da doença renal, comorbidades (hipertensão, diabetes, presença de doenças vasculares), tempo de diálise, modalidade de terapia substitutiva, história de transplante prévio, sorologias para Hepatite B e C, HIV, CMV, painel de reatividade; número de incompatibilidades do sistema HLA (“mismatches”), drogas usadas para a indução, dados laboratoriais e eventuais intercorrências no período de seguimento pós transplante renal.

Esses dados poderão ser utilizados para melhorar a assistência aos pacientes, ajudando a equipe a conhecer qual o melhor tratamento a ser oferecido aos pacientes transplantados renais.

Gostaríamos que antes de optar por participar ou não do estudo, você esteja ciente que:

- A participação neste estudo é inteiramente voluntária. Você pode recusar-se a participar nesta pesquisa ou poderá desistir de sua participação em qualquer momento. Sua decisão não resultará na perda dos benefícios ou tratamento médico para o qual estava designado. Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será elaborado em 2 vias de igual teor, o qual 01 via será entregue ao Senhor (a) devidamente rubricada, e a outra via será arquivada e mantida pelos pesquisadores por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

-Qualquer informação importante, que for obtida no decorrer deste estudo, que possa influenciar a sua vontade de continuar participando neste estudo, lhe será comunicado.

-Não existe benefício direto na sua participação nesse estudo. No entanto, acreditamos que o resultado desse estudo nos ajudará a escolher o melhor tratamento no futuro. Você não será pago por sua participação neste estudo.

-Sua identidade não será divulgada. Sua participação nesse estudo será confidencial. Somente pessoas envolvidas na pesquisa terão acesso aos seus registros. Qualquer dúvida adicional você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609 que funciona de 2ª a 6ª feira das 8.00 às 11.30 e das 14.00 às 17horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu - São Paulo.

-Você não terá custos adicionais como resultado de sua participação nesta pesquisa médica.

**Após terem sido sanadas todas minhas dúvidas a respeito deste estudo, CONCORDO EM PARTICIPAR de forma voluntária, estando ciente que todos os meus dados estarão resguardados através do sigilo que os pesquisadores se comprometeram. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados em revistas científicas sem que minha identidade seja revelada.**

Botucatu, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

---

Pesquisador

Nome Mariana Farina Valiatti  
Endereço: Rubião Júnior, s/n – Botucatu – SP  
Telefone: 3811-6547  
Email: [marianavaliatti@hotmail.com](mailto:marianavaliatti@hotmail.com)

---

Participante da Pesquisa

Nome Luis Gustavo Modelli de Andrade  
Endereço: Rubião Júnior, s/n – Botucatu – SP  
Telefone: 3811-6547

**ANEXO II****Tabela 1. Descrição de todos os campos utilizados na construção do modelo de custo com a descrição detalhada de cada item e sua fonte de referência para o dado.**

Campos	Descrição	Descrição Detalhada	Valor (R\$)	Fonte do dado
cAntibioticoGECA	Custo do ATB para GECA	Ciprofloxacina 500mg 12/12hs (4 frascos)	47,6	Registro de preços HC
cAntibioticoITU	Custo do ATB para ITU	Imipenem 500mg 6/6hs (4 frascos)	56,28	Registro de preços HC
cAntibioticoPN	Custo do ATB para PN	Cefepime 2g 12/12hs (2 frascos) + Claritromicina 500mg (1 frasco)	77,74	Registro de preços HC
cDiariaInternacao	Custo da diária Internação	Valor da diária sem medicamentos usados na enfermaria do Tx	460	Núcleo de faturamento HC
cGanciclovir	Custo do Ganciclovir	Ganciclovir 500mg 12/12hs (2 frascos - doença)/Ganciclovir 500mg/dia (1 frasco - infecção)	130	Registro de preços HC
cHemodialise	Custo da sessão Hemodiálise	Custo da sessão de Hemodiálise na LRA (1 sessão)	368	Núcleo de faturamento HC
cHospitalDia	Custo do Hospital Dia	Custo de uma diária de hospital Dia (CIDMAC)	141	Núcleo de faturamento HC
cIndução	Custo da terapia de indução	Timoglobulina 25mg (3mg/kg). Paciente de 70kg sendo estimado 10 ampolas	4950	Registro de preços HC



cMedicacaoIncial	Custo Medicação Inicial Tx	Custo das medicações imunossupressoras e fios cirúrgicos e outros insumos	1663,52	Estimado***
cMetilprednisona	Custo da Metilprednisona	Metilprednisolona 500mg (3 doses)	15,95	Registro de preços HC
cReabordagemCx	Custo da Reabordagem	Custo de uma laparotomia exploradora	2000	Estimado**
cTimoglobulina	Custo da Timoglobulina	Custo de 1 fasco de Timoglobulina 25mg (1 frasco)	495	registro de preços HC
cHonorarioMedico	Custo dos Honorários	Custo Honorário Médico e da Anestesia (substitui plantão)	8000	Núcleo de faturamento
cMonitorizacaoCMV	Custo da Antigenemia	Custo de um teste de antigenemia para CMV	80	Registro de preços do HC
<b>Campos Calculados</b>				
CustoCMVDoenca	CustoTx + (dias de internação x custo da diária) + (custo medicamento ganciclovir)		15120	
CustoCMVInfecao	CustoTx + (dias tratamento x custo da diária hospital dia) + (custo medicamento ganciclovir)		5691	
CustoGECA	Custo Tx + (dias internação x custo da diária) + (custo do medicamento GECA)		3553,2	
CustoITU	Custo Tx + (dias internação x custo da diária) + (custo do medicamento ITU)		7227,92	
CustoPN	Custo Tx + (dias internação x custo da diária) + (custo do medicamento PN)		5377,4	
CustoReabordagem	Custo Tx + (dias internação x custo da diária) + (custo da Reabordagem Cx)		3680	
CustoRejeicaoAMB	CustoTx + (dias tratamento x custo da diária hospital dia) + (custo medicamento		470,85	

	metilpred)		
CustoRejeicaoHospMetil	CustoTx + (dias internação x custo da diária) + (custo medicamento metilpred)	3807,6	
CustoRejeicaoTIMO	CustoTx + (dias internação x custo da diária) + (custo medicamento metilpred + custo da Timoglobulina)	12717,6	
CustoMonitorizacaoCMV	Numero de testes para CMV x custo de um teste de antigenemia	960	
<b>CustoTx</b>	Custo da Indução + Custo Medicamento Inicial Tx + (tempo Internação Inicial x custo diária) + (número sessões hemo x custo da hemodialise)+ Custo Honorário Médico + Custo da monitorização para citomegalovírus	14613	
<b>Variáveis Tempo</b>			
nDiasInternacao	nDiasInternacao		variável no nó
nDiasInterncaoInicial	nDiasInterncaoInicial		variável no nó
nSessoesHemo	nSessoesHemo		variável no nó
nTempoTratamento	nTempoTratamento		variável no nó

\*\* valores estimados pelos autores; # planilha detalhada dos gastos abaixo

CIDMAC: hospital dia HC Unesp

**Tabela 2. Descrição detalhada de cada medicamento ou insumo utilizado na primeira internação do transplante. Fonte registro de preços do HC UNESP**

Produto	Quantidade	Unidade	Preço unitário	Total
Nylon 4.0	4	Fio	R\$ 3,33	R\$ 13,32
Catgut simples 2.0	2	Fio	R\$ 4,55	R\$ 9,10
Vycril 0	3	Fio	R\$ 7,92	R\$ 23,76
Prolene 5.0	5	Fio	R\$ 10,50	R\$ 52,50
Prolene 6.0	5	Fio	R\$ 15,00	R\$ 75,00
Algodão 3.0	2	Pacote	R\$ 3,25	R\$ 6,50
Algodão 2.0	2	Pacote	R\$ 3,25	R\$ 6,50
Catgut cromado 4.0	2	Fio	R\$ 9,05	R\$ 18,10
Catgut cromado 3.0	1	Fio	R\$ 5,18	R\$ 5,18
O2 (anestesia)	6	Horas	R\$ 7,92	R\$ 7,92
Propofol	150 ml	ml	R\$ 89,25	R\$ 267,75
Etomidato	20mg	Mg	R\$ 3,22	R\$ 32,22

<b>Sulfentanil</b>	250 mcg	mcg	R\$ 2,47	R\$ 12,35
<b>Atracurio</b>	4 ampolas	ampolas	R\$ 11,00	R\$ 44,00
<b>Protóxido</b>	6 horas	horas	R\$ 29,97	R\$ 29,97
<b>Nausebron</b>	1	ampolas	R\$ 0,50	R\$ 0,50
<b>Tramal 100 mg</b>	1	ampolas	R\$ 0,50	R\$ 0,50
<b>Manitol</b>	1	frasco	R\$ 3,30	R\$ 3,30
<b>Dipirona</b>	2	ampolas	R\$ 0,27	R\$ 0,54
<b>Morfina 10 mg</b>	1	ampolas	R\$ 0,90	R\$ 0,90
<b>Solução de Preservação</b>	1	frasco	R\$ 600,00	R\$ 600,00
<b>Cateter uretral Levine</b>	1	unidade	R\$ 0,33	R\$ 0,33
<b>Soro Fisiológico 500 ml</b>	6	unidade	R\$ 0,74	R\$ 4,44
<b>Cefazolina 1grama</b>	2	unidade	R\$ 1,50	R\$ 3,00
<b>Metilpredisolona 500mg</b>	1	unidade	R\$ 5,78	R\$ 5,78
<b>Furosemida</b>	2	ampolas	R\$ 0,19	R\$ 0,38
<b>Sonda Foley 16</b>	1	unidade	R\$ 7,30	R\$ 7,30
<b>Luvas estéreis</b>	8	unidade	R\$ 0,73	R\$ 5,84

<b>Cateter port-o-vac</b>	1	Unidade	R\$	20,00	R\$	20,00
<b>Micropore</b>	1	Unidade	R\$	1,37	R\$	1,37
<b>Gazes</b>	10	Pacote	R\$	0,71	R\$	7,10
<b>Clorhexidine</b>	4	Unidade	R\$	0,55	R\$	2,20
<b>Bolsa coletora diurese</b>	1	Unidade	R\$	8,93	R\$	8,93
<b>Soro Fisiológico 250 ml</b>	4	Unidade	R\$	1,35	R\$	5,40
<b>Abbocath</b>	2	Unidade	R\$	1,63	R\$	3,26
<b>Equipo soro</b>	4	Unidade	R\$	1,15	R\$	4,60
<b>Rx tórax</b>	1	Unidade	R\$	12,42	R\$	12,42
<b>Gel ultra-som</b>	1	Unidade	R\$	16,77	R\$	16,77
<b>Hemograma</b>	4	Dosagem	R\$	8,10	R\$	32,40
<b>Gasometria</b>	4	Dosagem	R\$	21,00	R\$	84,00
<b>Uréia</b>	4	Dosagem	R\$	3,78	R\$	15,12
<b>Creatinina</b>	4	Dosagem	R\$	3,78	R\$	15,12
<b>Potássio</b>	4	Dosagem	R\$	3,78	R\$	15,12
<b>Tacrolimo</b>	1	Dosagem	R\$	52,33	R\$	52,33

<b>Urocultura</b>	1	dosagem	R\$ 13,50	R\$ 13,50
<b>Duplo J</b>	1	unidade	R\$ 116,90	R\$ 116,90
<b>Total</b>				<b>R\$ 1.663,52</b>

**Tabela 3. Descrição detalhada de cada medicamento ou insumo utilizado na terapia de manutenção imunossupressora. Fonte - Sistema de Registro de Preços no Portal de Compras do Governo Federal disponível online pelo endereço – <http://comprasnet.gov.br>.**

Produto	Quantidade	Unidade	Preço unitário
Tacrolimo 1mg	1	Comprimido	R\$ 0,78
Micofenolato Sódico 360mg	1	Comprimido	R\$ 6,50
Everolimo 0,75mg	1	Comprimido	R\$ 6,86
Everolimo 0,5mg	1	Comprimido	R\$ 3,60
Everolimo 1mg	1	Comprimido	R\$ 7,06
Sirolimo 2mg	1	Comprimido	R\$ 50,42
Sirolimo 1mg	1	Comprimido	R\$ 25,21