

Análise de custo-efetividade do uso de inibidores da via de sinalização mTOR x micofenolato em receptores de transplante renal sem profilaxia para citomegalovírus

Cost-effectiveness analysis of the use of mTOR signaling pathway inhibitors x mycophenolate in kidney transplantation recipients without cytomegalovirus prophylaxis

Flávia Lícia Rodrigues Magacho¹, Alfredo Chaoubah², Gustavo Fernandes Ferreira³, Guilherme Côrtes Fernandes³, Juliana Bastos Campos Tassi³, Vinícius Sardão Colares³, Natália Resende Avelino¹, Patrícia Jorge Gonçalves¹

DOI: 10.21115/JBES.v14.Suppl2.p162-72

Palavras-chave:

custo-efetividade, farmacoeconomia, transplante de rim, imunossuppressores, ácido micofenólico, everolimo

Keywords:

cost-effectiveness, economics, kidney transplantation, immunosuppressive, mycophenolic acid, everolimus

RESUMO

Objetivo: Avaliar a relação de custo-efetividade dos regimes imunossuppressores utilizados em pacientes receptores de transplante renal, no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora, MG, basiliximabe, micofenolato de sódio, tacrolimo e prednisona (Grupo 1 = 93 pacientes), comparados com a associação de timoglobulina, everolimo, tacrolimo e prednisona (Grupo 2 = 91 pacientes). **Métodos:** Para a análise farmacoeconômica, foi utilizado o modelo de Árvore de Decisão, desenvolvido no *software* Treeage Suite 2011. Foi considerada uma coorte real de pacientes submetidos ao transplante renal entre janeiro de 2013 e março de 2017, os quais foram acompanhados por um período de um ano, sendo mensurados os benefícios clínicos, bem como os custos associados, na perspectiva do Sistema Único de Saúde. O método de custeio utilizado foi o *botton-up*. Foram adotados os limiares de custo-efetividade (LCEs) equivalentes a 1 PIB *per capita* e 1 a 3 PIB, considerando o ano de 2017. **Resultados:** No que diz respeito à sobrevida, a RCEI foi de cerca de R\$ 214.234,12 para 1 ano de vida ganho. Em relação aos eventos adversos, a RCEI foi de cerca de R\$ 43.682,98 para 1 ano sem incidência de eventos adversos. **Conclusões:** Ao avaliar a sobrevida e a incidência de eventos adversos, timoglobulina+everolimo não é considerado custo-efetivo em relação ao esquema contendo basiliximabe+micofenolato de sódio diante do LCE de 1 PIB *per capita*. No entanto, ao adotarmos o LCE até 3 PIB *per capita*, o regime contendo timoglobulina+everolimo é custo-efetivo, ultrapassando cerca de 38% do PIB *per capita*.

ABSTRACT

Objective: Evaluate the cost-effectiveness of immunosuppressive regimens used in kidney transplant recipients at the *Santa Casa de Misericórdia*, Hospital in Juiz de Fora, MG, compared with basiliximab, mycophenolate sodium, tacrolimus and prednisone (Group 1 = 93 patients) with the association of thymoglobulin, everolimus, tacrolimus and prednisone (Group 2 = 91 patients). **Methods:** For the pharmacoeconomic analysis, the Decision Tree model was used, developed in the TreeAge Suite 2011 software. A real cohort of patients undergoing kidney transplantation between January 2013 and March 2017 was considered, they were followed up for a period of 1 year, where the clinical benefits were measured, as well as the associated costs, from the perspective

Recebido em: 24/06/2021. Aprovado para publicação em: 29/06/2022.

1. Núcleo de Assessoria, Treinamentos e Estudos em Saúde, Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brasil.
2. Instituto de Ciências Exatas, Departamento de Estatística, Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brasil.
3. Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora, MG, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi executado: Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora, MG, Brasil.

Financiamento: Este estudo foi uma dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal de Juiz de Fora, desenvolvida por Flávia Lícia Rodrigues Magacho, a qual foi bolsista da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes).

Congressos onde o estudo foi apresentado: 12º Congresso Brasileiro de Saúde Coletiva (Fiocruz, Rio de Janeiro, 2018); 19th Congress of the European Society for Organ Transplantation (Copenhague, Dinamarca, 2019); XVI Congresso Brasileiro de Transplantes (ABTO – Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos, Campinas, 2019).

Autora correspondente: Flávia Lícia Rodrigues Magacho. E-mail: flavialmagacho@gmail.com

of the Unified Health System. The costing method used was the bottom-up. Cost-effectiveness thresholds equivalent to 1 PIB per capita and 1 to 3 PIB were adopted, considering the year 2017. **Results:** Regarding survival, the ICER was R\$ 214,234.12 for 1 year of life gained. Regarding adverse events, the ICER was R\$ 43,682.98 for 1 year with no incidence of adverse events. **Conclusions:** Evaluating survival and incidence of adverse events, thymoglobulin+everolimus is not considered cost-effective in relation to the regimen containing basiliximab+mycophenolate sodium in the face of a cost-effectiveness threshold of 1 PIB per capita. However, when adopting threshold up to 3 GDP per capita, the regimen containing thymoglobulin+everolimus is cost-effective, exceeding about 38% PIB per capita.

Introdução

O Brasil é o segundo país em número absoluto de transplantes renais (TRs) e o 25º quando esse número é calculado por milhão de população. Estima-se que, atualmente, em torno de 64 mil pacientes estejam em acompanhamento com enxerto renal funcionante. O país é uma referência mundial de financiamento público dos transplantes, sendo a maioria realizada pelo Sistema Único de Saúde (SUS), desde a avaliação pré-transplante, cirurgia, acompanhamento e distribuição dos medicamentos imunossupressores (Pestana *et al.*, 2011; Garcia *et al.*, 2019).

Um fator que tem contribuído, substancialmente, para que o TR seja considerado a melhor opção para o portador de doença renal crônica (DRC) nos estágios terminais é o avanço tecnológico no que diz respeito à terapia de imunossupressão (Guerra Junior *et al.*, 2010). O principal objetivo dessa terapia é aumentar a sobrevida do enxerto, evitando as rejeições agudas e crônicas do órgão transplantado (Woodroffe *et al.*, 2005). A imunossupressão visa inibir o reconhecimento imunológico e a ativação da resposta alogênica celular e humoral e é dividida em duas fases: indução e manutenção (Nankivell & Alexander, 2010).

A terapia de indução é utilizada imediatamente antes do transplante, durante o procedimento e/ou na primeira semana após o transplante. É administrada para evitar a rejeição aguda precoce, que pode prever a perda do enxerto. No que diz respeito aos agentes de indução, temos os bloqueadores do receptor da interleucina-2, como o basiliximabe (BAS), ou os agentes depletadores de linfócito T, como a timoglobulina (ATG) (Brasil, 2021a; Nga *et al.*, 2015).

Para a terapia de manutenção em transplantados renais, recomenda-se a utilização de esquemas tríplexes, compostos por um esteroide, como a prednisona (PRED), mais dois medicamentos de classes farmacológicas distintas. As classes disponíveis são: inibidores da calcineurina (CNI); ciclosporina (CSA) e tacrolimo (TAC), os antimetabólitos; azatioprina (AZA) e micofenolato de sódio (MFS) e o micofenolato de mofetila (MMF) e os inibidores da via de sinalização mTOR (mTOR-I); sirolimo (SIR) e o everolimo (EVE). Essa terapia pode ser iniciada dias antes do transplante ou até 24 horas após a cirurgia e é utilizada em longo prazo (Brasil, 2021a).

Os protocolos imunossupressores atuais utilizam combinações de agentes imunossupressores com diferentes mecanismos de ação para maximizar a eficácia e minimizar

a toxicidade de cada medicamento. Os novos agentes imunossupressores e protocolos de tolerância emergem com o potencial de fornecer imunossupressão sem toxicidade em longo prazo (Almeida *et al.*, 2013).

Um regime contendo CNI, ácido micofenólico (MMF e MFS) e esteroides é considerado o padrão-ouro na terapia de manutenção do TRs, sendo ainda o regime imunossupressor mais utilizado nos centros de transplantes, produzindo baixas taxas de rejeição aguda e excelente sobrevida do enxerto a curto e médio prazo, quando comparado ao antigo regime, o qual utilizava AZA em vez do ácido micofenólico (Lim *et al.*, 2017; Golshayan *et al.*, 2009).

Outra opção de regime inicial é a combinação de TAC a um mTOR-I; SIR ou EVE. Evidências demonstram que essa associação é tão eficaz quanto o regime contendo TAC+ácido micofenólico na prevenção de rejeição aguda e está associada à significativa menor incidência de eventos por citomegalovírus (CMV) (Brasil, 2021a; Malvezzi *et al.*, 2016; Pascual *et al.*, 2018; Tedesco-Silva *et al.*, 2019).

A ampla incidência de infecção e doença relatadas por CMV provavelmente refletem as estratégias imunossupressoras de diferentes programas, a capacidade de monitorar o CMV, de realizar os testes diagnósticos mais apropriados e de reconhecer as apresentações mais sutis do vírus. Mesmo com estratégias profiláticas, preventivas e de tratamento eficazes para o CMV, este continua a ser o agente viral mais preocupante em receptores de transplantes (Requião-Moura *et al.*, 2015).

A partir do ano de 2015, o Hospital Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora (SCMJF) passou a implementar a substituição de BAS por ATG na terapia de indução e TAC+MFS+PRED por TAC+EVE+PRED na terapia de manutenção, com o propósito de redução da incidência de doença ou infecção por CMV.

A Lei nº 12.401/2011 instituiu a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), definindo que as tecnologias incorporadas ao SUS e incorporadas em seus respectivos protocolos clínicos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde seriam avaliadas quanto à sua eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade (Brasil, 2011).

Tendo em vista a magnitude dos imunossupressores para o sucesso do TR, bem como a imprescindibilidade das avaliações de custo-efetividade em tratamentos farmacológicos que compartilham os mesmos objetivos farmacoterapêuticos, mas com níveis de efetividade distintos,

o presente estudo teve como objetivo avaliar a relação de custo-efetividade dos regimes imunossupressores utilizados em pacientes receptores de TR, no Hospital SCMJF, MG, BAS+TAC+MFS+PRED (Grupo 1 = 93 pacientes), comparado com a associação de ATG+TAC+EVE+PRED (Grupo 2 = 91 pacientes).

Métodos

A pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital SCMJF e foi aprovada por ele, apresentando Parecer Consubstanciado nº 2.011.836, de 11 de abril de 2017.

Trata-se de um estudo observacional do tipo coorte não concorrente, com coleta de dados retrospectiva, envolvendo uma população fixa de adultos (idade igual ou acima de 18 anos), de ambos os sexos, que tenham realizado TR, com enxerto de doadores vivos ou doadores falecidos, com baixo risco imunológico e que foram acompanhados pela Unidade de Práticas Integrativas de Transplantes no Hospital SCMJF, no período de janeiro de 2013 a março de 2017.

A coleta de dados foi realizada por meio da análise de prontuários eletrônicos do referido hospital. Houve a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por se tratar de uma pesquisa com análise de prontuários.

Foi considerada uma coorte real de 184 pacientes submetidos a TR entre janeiro de 2013 e março de 2017 e que utilizaram os regimes imunossupressores contendo BAS+TAC+MFS+PRED (Grupo 1 = 93 pacientes) e ATG+TAC+EVE+PRED (Grupo 2 = 91 pacientes). Os pacientes foram acompanhados por um período de um ano, o qual se constitui como o período mais crítico após o TR, em que há maior risco de eventos adversos, infecções oportunistas, perda de enxerto e mortalidade (Sousa *et al.*, 2010; Pestana, 2002). Nesse período foram mensurados os benefícios clínicos, bem como os custos associados, na perspectiva do SUS.

Os dois grupos foram pareados segundo os seguintes critérios: sexo, idade, tipo de doador de rim (vivo ou falecido) e doença de base, a qual ocasionou a DRC. Para comparações entre os dois grupos, foram utilizados o teste qui-quadrado e o teste *t* de Student. Para a execução da análise estatística, foi utilizado o *software Statistical Package for Social Sciences (SPSS)* v.21. O nível de significância considerado foi 0,05.

As doses dos medicamentos imunossupressores na terapia de manutenção são muito variáveis e levam em conta principalmente o tipo de doador e sua compatibilidade imunológica com o receptor, o tempo após o TR, os eventos imunológicos que tenham porventura ocorrido e os efeitos adversos das drogas em uso, bem como as potenciais interações medicamentosas com outros fármacos que venham a ser necessários (Brasil, 2014; 2021a). Na Tabela 1, constam os regimes imunossupressores com suas respectivas doses administradas aos pacientes no presente estudo.

Os custos de todo o tratamento foram definidos a partir da abordagem *botton-up*, uma vez que foram compostos pelos custos individuais de todos os pacientes incluídos no estudo (Gonçalves & Alemão, 2018). Os custos totais correspondem à soma de todos os procedimentos envolvidos nas cirurgias de TR; incluindo honorários, diárias, procedimentos, custos das salas de cirurgia, materiais e medicamentos e terceiros, bem como o custo direto dos acompanhamentos clínicos no tratamento de manutenção do TR; incluindo todos os exames, consultas periódicas e referentes à urgência e emergência e as reinternações, quando necessárias, somado também aos custos dos medicamentos contidos nos regimes imunossupressores. Foram apresentados os custos diretos na moeda real (R\$).

Os custos envolvidos nas cirurgias dos TRs e de todo o acompanhamento clínico durante os 12 meses foram levantados no centro de custos do hospital. O custo dos

Tabela 1. Protocolos imunossupressores utilizados

Grupo 1	
Basiliximabe	Duas doses de 20 mg; a primeira no dia da cirurgia e a segunda no quarto dia do pós-operatório.
Tacrolimo	0,1 a 0,2 mg/kg de peso duas vezes ao dia, por via oral. As doses foram ajustadas de acordo com o nível sérico, visando aos níveis de 8-12 ng/mL no primeiro mês e de 3-7 ng/mL após.
Micofenolato de sódio	360 a 720 mg duas vezes ao dia, por via oral.
Prednisona	30 mg/dia no primeiro mês com reduções semanais até atingir 5 a 10 mg/dia no final do segundo ou terceiro mês.
Grupo 2	
ATG	Dose única de 3 mg/kg de peso.
Tacrolimo	0,1 a 0,2 mg/kg de peso duas vezes ao dia, por via oral. As doses foram ajustadas de acordo com o nível sérico, visando aos níveis de 4-8 ng/mL até o terceiro mês e de 2-5 ng/mL após.
Everolimo	1,5 mg de 12 em 12 horas, ajustado para níveis de 3-8 ng/mL.
Prednisona	30 mg/dia no primeiro mês, com reduções semanais até atingir 5 a 10 mg/dia no final do segundo ou terceiro mês.

ATG: globulina antitímocítica.

Fonte: Elaborada pelos autores.

medicamentos contidos nos regimes imunossupressores foi calculado por meio da multiplicação do custo unitário deles (média aritmética simples dos preços anuais dos medicamentos) obtidos por meio das informações dos preços de compra da Superintendência Regional de Saúde de Juiz de Fora (SRS-JF), MG, pelo número de dias em que o paciente utilizou o medicamento. Dessa forma, todas as prescrições referentes às consultas periódicas foram revisadas por meio dos prontuários eletrônicos, levando-se em consideração os ajustes de doses dos medicamentos imunossupressores, quando necessários. A SRS-JF garante o fornecimento dos medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica a 37 municípios de Minas Gerais, incluindo os imunossupressores para TR.

Para a análise de custo-efetividade dos regimes imunossupressores, foi utilizado o modelo estático do tipo Árvore de Decisão, com o objetivo de simplificar a visualização dos desfechos em saúde dos pacientes, e ele foi escolhido em função dos dados obtidos e da opinião de especialistas em Nefrologia e Economia em Saúde. O modelo foi desenvolvido no *software* TreeAge Suite 2011.

Todos os indivíduos iniciaram no estágio de “transplantação sadio inicial”, definido como aquele paciente que até os 10 primeiros dias após o TR não apresentou perda do enxerto ou morte. Os estágios de saúde, representados pelos nós de chance, considerados no modelo foram: transplantado sadio (paciente que não teve nenhum evento adverso de rejeição, incidência de infecção ou doença por CMV, perda do enxerto e morte durante o período analisado); rejeição aguda (paciente que teve pelo menos um episódio de rejeição; podendo evoluir para condição sadia, perda do enxerto e morte); CMV (paciente que teve pelo menos um episódio de infecção ou doença decorrente do vírus; podendo evoluir para condição sadia, perda do enxerto e morte); perda do enxerto (evoluindo para retorno à hemodiálise ou morte); e, por fim; óbito decorrente de eventos não relacionados à rejeição aguda, CMV e perda do enxerto. As Árvores de Decisão tiveram um total de 10 ramos, correspondendo a cada desfecho citado. As probabilidades dos nós foram obtidas a partir do estudo observacional.

Foram construídas duas Árvores de Decisão. A Árvore de Decisão 1, relacionada à sobrevida dos pacientes em cada desfecho clínico analisado, considerou como medida de efetividade a sobrevivência ao término de um ano após o TR, equivalendo a 1 os desfechos positivos e a 0 os desfechos não associados. Dessa forma, os desfechos correspondentes a proporção de indivíduos que sobreviveram ao término de um ano correspondem a 1 e os desfechos em que os indivíduos não sobreviveram ao término desse horizonte temporal correspondem a 0. Nesse caso, os desfechos que correspondem a 1 são os seguintes: “sadio”, primeiro ramo; “rejeição evoluindo para sadio”, segundo ramo; “rejeição com perda do enxerto”, terceiro ramo; “CMV evoluindo para sadio”,

quarto ramo; “CMV com perda de enxerto”, quinto ramo; e, por último, “hemodiálise”, sexto ramo.

A Árvore de Decisão 2 representa a incidência de eventos adversos após o TR e adotou como medida de efetividade correspondente a 1 o ramo em que os pacientes não apresentaram eventos adversos (rejeição, CMV, perda de enxerto e morte) ao término de um ano após o TR e a 0 os ramos associados a incidência de eventos adversos. Nesse caso, o único ramo da árvore que corresponde a 1 é o primeiro ramo, “sadio”.

As proporções de indivíduos que vivenciaram os desfechos se encontram abaixo de cada ramo, e os custos médios por paciente, bem como a medida de efetividade atribuída a cada desfecho, estão ao final de cada ramo.

As comparações entre as duas alternativas de tratamento foram medidas pela razão de custo-efetividade incremental (RCEI), a qual representa o custo incremental ou adicional por benefício incremental ou adicional obtido.

O primeiro desfecho de interesse estudado foi a sobrevida, sendo sua RCEI calculada com a seguinte fórmula:

$$RCEI (\text{Sobrevida}) = (\text{Diferença entre os custos dos dois grupos}) / (\text{Diferença entre as taxas de sobrevida ao término de 1 ano nos dois grupos})$$

O segundo desfecho foi a incidência de eventos adversos e, portanto, sua RCEI corresponde à seguinte fórmula:

$$RCEI = (\text{Diferença entre os custos dos dois grupos}) / (\text{Diferença entre as taxas de pacientes que não apresentaram nenhum evento adverso ao término de 1 ano nos dois grupos})$$

Há muitos anos, o limiar de custo-efetividade (LCE) mais citado é o publicado pela Comissão de Macroeconomia e Saúde da Organização Mundial da Saúde em 2001, sendo designados como muito custo-efetivos os valores abaixo do limiar de 1 vez o produto interno bruto (PIB) *per capita*; intervenções que custem até 3 PIB *per capita* ainda são consideradas custo-efetivas; e aquelas que excedam esse valor não são consideradas custo-efetivas (Soarez & Novaes, 2017; WHO, 2001).

Contudo, a crescente utilização do limiar de 1 a 3 vezes o PIB *per capita* suscita preocupações (Leech *et al.*, 2018; Bertram *et al.*, 2016; Robinson *et al.*, 2017). Especialistas afirmam que, devido a diferenças de cultura, restrições de recursos e disponibilidade de dados, as estimativas de limite e avaliação não devem ser equivalentes entre as economias. A extrapolação do limite comumente usado de 1 a 3 vezes o PIB *per capita* para os países de baixa e média renda é problemática devido às suas pronunciadas restrições de recursos e considerações contextuais, que devem ser consideradas ao atribuir valor à saúde (Leech *et al.*, 2018; Pichon-Riviere *et al.*, 2015).

Pesquisadores da Universidade de York apresentaram para o Brasil a faixa de \$PPP 3.210-\$PPP 10.122, e o *Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria* (Argentina) sugeriu a faixa de

\$PPP 8.885-\$PPP 11.401/QALY (ano de vida ajustado pela qualidade), ambos inferiores a um 1 PIB *per capita* (Woods *et al.*, 2016; Soares & Novaes, 2017).

No cenário brasileiro, não foi definido um valor explícito do LCE para o SUS a ser aplicado pela Conitec (Soares & Novaes, 2017; Brasil, 2021b). Neste estudo, optou-se por adotar a comparação das RCEI com dois LCEs, equivalente a 1 PIB *per capita* e 1 a 3 PIB *per capita*, ambos considerando o ano de 2017, correspondentes aos valores de R\$ 31.587,00 e R\$ 31.587,00 a R\$ 94.761,00, respectivamente (IBGE, 2018).

Resultados

A amostra foi composta por 184 transplantados renais, dos quais 93 utilizaram o regime imunossupressor contendo BAS+TAC+MFS+PRED (Grupo 1) e 91 utilizaram ATG+TAC+EVE+PRED (Grupo 2). Na Tabela 2 constam as características sociodemográficas e clínicas dos participantes, além do controle das características das amostras com relação às variáveis independentes.

Tendo em vista que não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre o Grupo 1 e o Grupo 2 em relação ao sexo, idade, tipo de doador e causa da DRC, a comparação entre eles se fez possível.

Os custos totais de todo o tratamento dos TRs associados aos pacientes do Grupo 1 na perspectiva SUS foram de cerca de R\$ 4.576.518,11, com um custo médio por paciente de cerca de R\$ 49.209,87. Em contrapartida, os custos totais associados aos pacientes do Grupo 2 foram em torno de R\$ 5.283.624,79, com um custo médio por paciente de cerca de R\$ 57.662,90. A média dos custos diretos por paciente referentes à cirurgia do TR, aos exames, às consultas periódicas, às consultas referentes às urgências e emergências, às reinternações e aos medicamentos que compõem os regimes imunossupressores se encontram no gráfico (Figura 1).

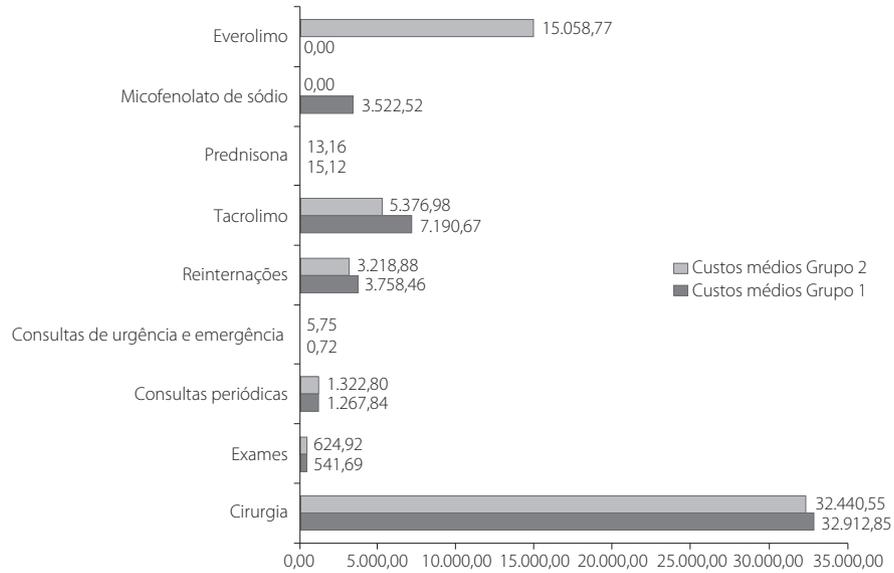
No que diz respeito à sobrevida dos pacientes ao término de um ano (Figura 2, Tabela 3), tem-se o percentual 87% dos pacientes no Grupo 1. Já no Grupo 2, temos a taxa de 91% dos pacientes. O Grupo 2 teve uma efetividade incremental de 4% em relação ao Grupo 1 e um custo incremental de R\$ 8.780,27; ao dividir esse custo pela efetividade incremental, tem-se a RCEI no valor de R\$ 214.234,12 para 1 ano de vida ganho após o TR.

Dessa forma, pode-se dizer que, em relação à sobrevida, o regime imunossupressor do Grupo 2 (ATG+TAC+EVE+PRED) não é considerado custo-efetivo em relação ao Grupo 1 (BAS+TAC+MFS+PRED), já que a RCEI ultrapassou os dois LCEs adotados (Tabela 3).

Tabela 2. Controle das características sociodemográficas e clínicas da amostra

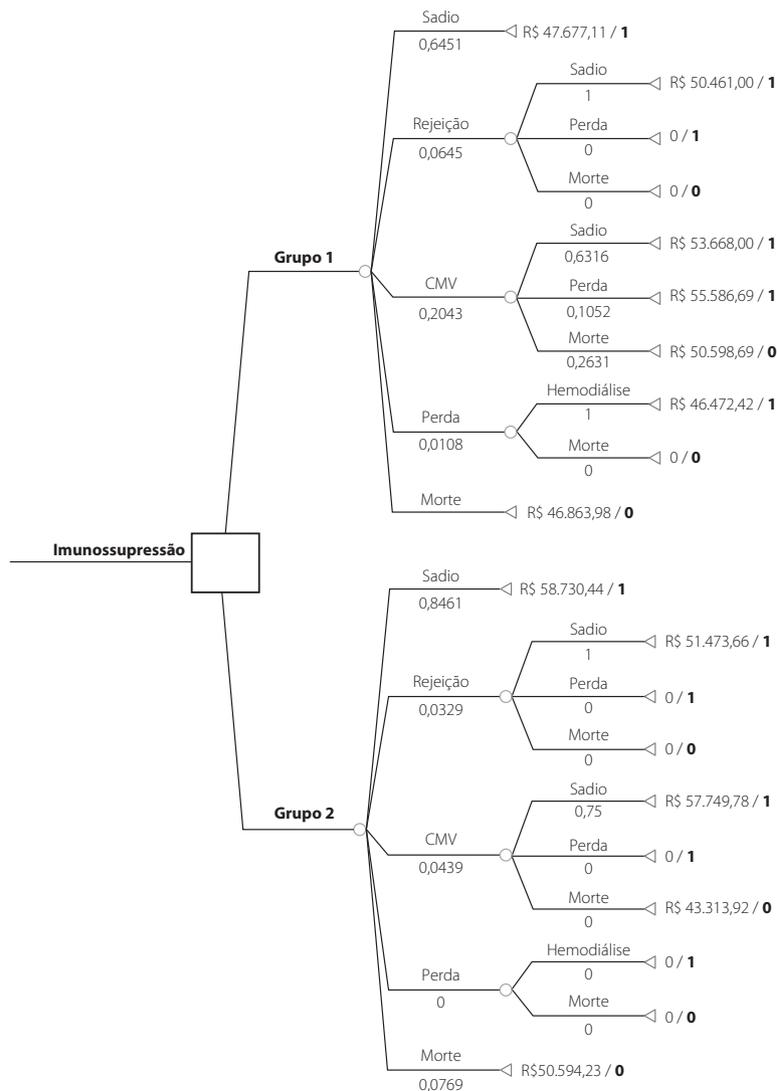
Variáveis	Grupo 1	Grupo 2	P	
	n (%)	n (%)		
Sexo				
Feminino	25 (26,9%)	29 (31,9%)	0,458	
Masculino	68 (73,1%)	62 (68,1%)		
Tipo de doador				
Vivo	24 (25,8%)	35 (38,5%)	0,06	
Falecido	69 (74,2%)	56 (61,5%)		
Causa da DRC				
Causa desconhecida	27 (29,0%)	35 (38,5%)	0,261	
Hipertensão arterial sistêmica	30 (32,3%)	16 (17,6%)		
<i>Diabetes mellitus</i>	14 (15,1%)	14 (15,4%)		
Doença renal policística	4 (4,3%)	8 (8,8%)		
Glomerulopatia	11 (11,8%)	8 (8,8%)		
Uropatia	1 (1,1%)	2 (2,2%)		
Outras causas	6 (6,5%)	8 (8,8%)		
Idade (anos)				
18-30	11 (11,8%)	13 (14,3%)		0,922
31-40	15 (16,1%)	17 (18,7%)		
41-50	23 (24,7%)	24 (26,4%)		
51-60	28 (30,1%)	23 (25,3%)		
≥61	16 (17,2%)	14 (15,4%)		

Fonte: Elaborada pelos autores.



Fonte: Elaborada pelos autores.

Figura 1. Média dos custos diretos por paciente em reais (R\$) por categoria.



Fonte: Elaborada pelos autores.

Figura 2. Árvore de Decisão (sobrevida).

Em relação aos desfechos de incidência de eventos adversos (Figura 3, Tabela 4), cerca de 64,51% dos pacientes do Grupo 1 e de 84,61% dos pacientes do Grupo 2 não

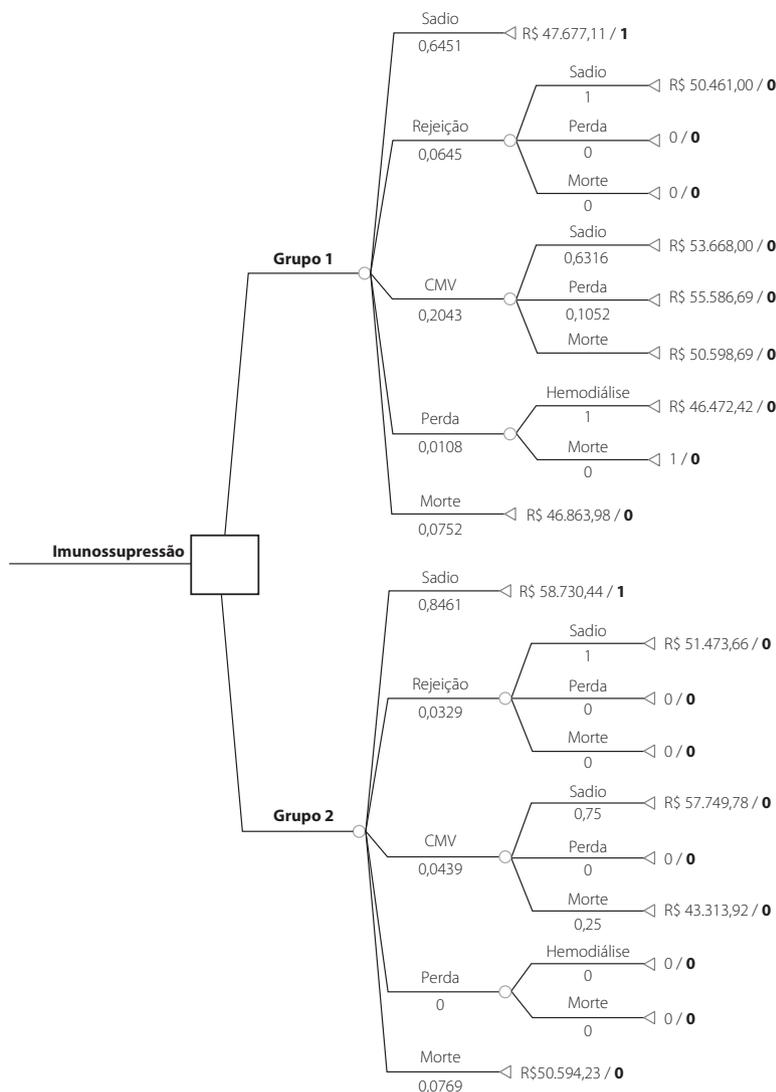
apresentaram nenhum efeito adverso ao término de um ano. O incremento de efetividade do Grupo 2 em relação ao Grupo 1 foi de cerca de 20%. Ao dividirmos o valor de

Tabela 3. Análise de custo-efetividade (sobrevida)

Estratégia	Custo médio por paciente	Custo incremental	Efetividade	Efetividade incremental	RCEI
Grupo 1	R\$ 48.882,62	0	0,87	0	0
Grupo 2	R\$ 57.662,90	R\$ 8.780,27	0,91	0,04	R\$ 214.234,12

RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Fonte: Elaborada pelos autores.



Fonte: Elaborada pelos autores.

Figura 3. Árvore de Decisão (eventos adversos).

Tabela 4. Análise de custo-efetividade (eventos adversos)

Estratégia	Custo médio por paciente	Custo incremental	Efetividade	Efetividade incremental	RCEI
Grupo 1	R\$ 48.882,62	0	0,64	0	0
Grupo 2	R\$ 57.662,90	R\$ 8.780,27	0,84	0,20	R\$ 43.682,98

RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Fonte: Elaborada pelos autores.

R\$ 8.780,27, correspondente ao custo incremental, pela efetividade incremental de 20%, encontramos uma RCEI em cerca de R\$ 43.682,98 para um ano sem incidência de eventos adversos após o TR.

Ao considerarmos o LCE equivalente a 1 PIB *per capita*, em cerca de R\$ 31.587,00, o Grupo 2 não pode ser considerado custo-efetivo em relação ao Grupo 1, pois ultrapassa o limiar. Em contrapartida, ao adotar o LCE referente ao valor de até 3 PIB *per capita*, o Grupo 2 pode ser considerado custo-efetivo em relação ao Grupo 1, ultrapassando cerca de 38% 1 PIB *per capita*.

Discussão

A escolha da terapia imunossupressora adequada no TR ainda é bastante complexa, pois ele requer o uso simultâneo de múltiplas classes de medicamentos, em doses variadas. Dessa forma, o equilíbrio de vantagens e desvantagens é usado para determinar o regime de escolha, porque uma crescente gama de eventos adversos deve ser considerada ao decidir sobre a estratégia imunossupressora ideal (Almeida *et al.*, 2013; Golshayan *et al.*, 2009).

Os benefícios do Grupo 2, contendo ATG e EVE, em relação ao Grupo 1, contendo BAS e MFS, foram observados em todos os eventos adversos analisados. Houve uma diferença considerável de pacientes “sadios” do Grupo 2 que não apresentaram nenhum evento relacionado a rejeição, CMV, perda do enxerto e óbito por outras causas, em comparação ao Grupo 1 (84,61% *versus* 64,51%, respectivamente).

Nessa conjuntura, merece destaque a metanálise de Montero *et al.* (2019), a qual não encontrou diferenças nas taxas de rejeição aguda, mortalidade ou perda do enxerto, ao se compararem as associações entre EVE/SIR+CNI e MMF/MFS+CNI. Entretanto, as infecções virais e neoplasias malignas foram menos frequentes com EVE/SIR+CNI.

A incidência de infecção ou doença decorrente de CMV foi o evento adverso em que se pode observar a maior efetividade da associação de ATG+TAC+EVE+PRED, comparada ao regime de BAS+TAC+MFS+PRED, em cerca de 4,4% no Grupo 1 *versus* 20,4% no Grupo 2, $p < 0,001$, como é observado em evidências de acúmulo (Malvezzi *et al.*, 2016; Pascual *et al.*, 2018; Tedesco-Silva *et al.*, 2019).

A combinação dos mTOR-I e baixa dose de TAC é provavelmente o regime imunossupressor mais potente na era da imunossupressão moderna (Diekmann & Campistol, 2015), na medida em que oferece imunossupressão mais potente para prevenir a rejeição aguda e reduz simultaneamente alguns dos efeitos adversos associados às terapias com CNI (Rostaing & Kamar, 2010). Ademais, os mTOR-I têm-se mostrado eficazes na redução da incidência de infecção e doença por CMV (Malvezzi *et al.*, 2016; Pascual *et al.*, 2018; Tedesco-Silva *et al.*, 2019).

É importante destacar que, para contornar e diminuir a infecção pelo CMV após o TR, existe duas estratégias: a

profilaxia universal ou a terapia preventiva, as quais incluem a administração de ganciclovir ou valaciclovir a todos os pacientes com risco de infecção por CMV, ou seja, para receptores soronegativos para o vírus, cujo doador é soropositivo (Kotton *et al.*, 2010).

A profilaxia universal não é totalmente eficaz e pode estar associada a eventos adversos da medula óssea, que podem levar à diminuição ou à descontinuação da dose, à infecção tardia pelo CMV e, em alguns casos, à resistência a medicamentos (Boivin *et al.*, 2004). A terapia preventiva não impede a replicação viral, um evento que tem sido associado a resultados inferiores de transplantes, e também requer intensa coordenação logística (Couzi *et al.*, 2012; Roman *et al.*, 2014).

A utilização de um mTOR-I surge como uma terceira estratégia no controle e manejo da infecção e doença por CMV, na medida em que pode afetar a amplificação viral, bloqueando a proliferação celular (Malvezzi *et al.*, 2016). De acordo com Clippinger *et al.* (2011), o uso de mTOR-I é uma maneira de restaurar a regulação negativa induzida por estresse natural da via mTOR, proporcionando, assim, um efeito anti-CMV, o qual prejudica as vias críticas para a infecção, sinalização e replicação do vírus.

É importante ressaltar que o aumento da incidência de CMV também é justificado pela terapia imunossupressora mais potente ao longo dos anos, assim como pelo uso mais frequente de ATG na terapia de indução (Kotton *et al.*, 2013; Torre-Cisneros *et al.*, 2016). Em contraponto, essa elevada incidência de CMV não é observada quando se utiliza mTOR-I na imunossupressão, assim como mostra o presente estudo e os estudos de Nga *et al.* (2018) e Tedesco-Silva *et al.* (2015).

Nga *et al.* (2018) mostraram que o uso de ATG como terapia de indução atinge incidência de CMV (infecção e doença) de 40,2%, porém, quando adicionado mTOR-I na terapia imunossupressora, essa incidência cai para 5,7%, apesar do uso da ATG. Tedesco-Silva *et al.* (2015) nos mostraram que os pacientes tratados com ATG/EVE mostraram uma redução proporcional de 90% (4,7% *vs.* 37,6%, *hazard ratio* [HR]: 0,10, intervalo de confiança [IC] de 95%: 0,037-0,29; $p < 0,001$), enquanto aqueles tratados com BAS/EVE mostraram uma redução proporcional de 75% (10,8% *vs.* 37,6%, HR: 0,25, IC de 95%: 0,13-0,48; $p < 0,001$) na incidência de infecção/doença por CMV, em comparação com BAS/MFS.

Dessa forma, conclui-se que os mTOR-I são imprescindíveis no impacto sobre as sequelas clínicas imediatas e de longo prazo associadas ao CMV (Jones-Hughes *et al.*, 2016), bem como oferecem benefícios econômicos adicionais, na medida em que estão associados ao uso reduzido de profilaxia dispendiosa (Malvezzi *et al.*, 2016).

É importante ressaltar que, apesar dos benefícios clínicos evidenciados com o regime imunossupressor contendo ATG+EVE, principalmente no que diz respeito à incidência de CMV, esse regime não é considerado custo-efetivo no presente estudo ao adotarmos o LCE até 1 PIB *per capita*. A

extrapolação do limite comumente usado de 1 a 3 vezes o PIB *per capita* para os países de baixa e média renda é problemática, devido às suas pronunciadas restrições de recursos e considerações contextuais, que devem ser consideradas ao atribuir valor à saúde (Leech *et al.*, 2018).

São de suma importância estudos que contemplem não apenas as análises de desfechos clínicos dos medicamentos, mas as análises farmacoeconômicas deles, de forma que o valor real desses medicamentos possa ser compreendido e exibido de uma maneira holística, não apenas com um foco voltado à parte clínica, nem somente aos custos de aquisição, mas contemplando os dois requisitos (Rascati, 2013).

O estudo de Acurcio *et al.* (2013) merece destaque em nossa discussão, na medida em que também realizou uma análise de custo-efetividade dos imunossuppressores utilizados na terapia de manutenção do TR. No entanto, uma coorte hipotética de adultos transplantados foi acompanhada por 20 anos, empregando-se modelo de Markov, por apresentar um *follow-up* de longa duração. Foram avaliados 10 esquemas terapêuticos, e a alternativa que apresentou melhor razão de custo-efetividade foi a CSA+AZA+PRED, seguida pelo esquema TAC+AZA+PRED. Em todos os modelos, pode-se observar que a alternativa que ofereceu melhor efetividade (anos de vida ganhos) em qualquer situação de disponibilidade a pagar foi TAC+AZA+PRED, porém seus custos foram elevados, quando comparada à CSA+AZA+PRED.

Jones-Hughes *et al.* (2016) realizaram uma revisão sistemática, incluindo 89 ensaios clínicos randomizados, sobre as evidências para a eficácia clínica e custo-efetividade dos regimes imunossuppressores utilizados no TR. Regimes imunossuppressores contendo MMF+CSA, TAC+MMF, SIR+TAC, TAC+AZA e EVE+CSA mostraram-se mais eficazes que CSA+AZA e EVE+MFS na redução de rejeição comprovada por biópsia. O regime contendo BAS+TAC+MMF apresentou a melhor razão de custo-efetividade, em cerca de 30.000 libras por QALY.

Os desfechos encontrados a respeito dos regimes imunossuppressores em países com a mesma lógica universalista do SUS no estudo de Gardiner *et al.* (2016) aproximaram-se dos resultados do presente estudo. Destacou-se o fato de o TAC mostrar-se como uma opção econômica, em comparação com a CSA; embora seja um medicamento mais caro em custos diretos, a economia indireta de custos, como a redução da permanência hospitalar, maior funcionamento do enxerto e qualidade de vida do paciente, mostra benefícios. Similarmente, a introdução dos mTOR-I ao regime imunossupressor, por meio de estratégias de substituição ou minimização, embora cara, fornece um papel de economia de custos para o tratamento desses pacientes em geral.

O presente estudo diferencia-se especialmente de outras análises farmacoeconômicas devido ao fato de trabalharmos com as probabilidades reais dos pacientes em cada ramo das Árvores de Decisão, em vez de probabilidades advindas da literatura, além da abordagem de custos *bottom up*, a qual é

considerada como padrão-ouro nos estudos de avaliações econômicas, uma vez que permite o custo individual dos recursos por paciente ou doença. Entretanto, este estudo apresenta limitações, dentre as quais devemos destacar o fato de se tratar de uma análise retrospectiva de banco de dados, com casuística pequena e realizada em centro único de transplante.

Espera-se, com a realização do presente estudo, o subsídio de evidências concretas para posteriores decisões nos esquemas imunossuppressores dos diversos centros de TRs em todo o mundo. Ademais, almeja-se o auxílio para uma gestão no SUS de forma exequível e eficiente, tendo a equidade como uma dimensão relevante a ser considerada.

Conclusões

Conclui-se que, ao avaliar a sobrevida e a incidência de eventos adversos em pacientes transplantados renais, o regime imunossupressor contendo ATG+TAC+EVE+PRED não é considerado custo-efetivo, em relação ao esquema BAS+TAC+MFS+PRED, diante do LCE até 1 PIB *per capita*. No entanto, ao adotarmos o LCE até 3 PIB *per capita*, o regime contendo ATG+TAC+EVE+PRED é considerado custo-efetivo, ultrapassando cerca de 38% 1 PIB *per capita*.

Agradecimentos

Ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal de Juiz de Fora, pelos ensinamentos valiosos. Aos amigos da Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora, pela hospitalidade. Ao SUS, por ser a maior ferramenta de justiça social e a conquista mais valiosa dos brasileiros. Aos pacientes transplantados, verdadeiros guerreiros pela vida, os quais são a base para a concretização deste estudo.

Referências bibliográficas

- Acurcio FA, Saturnino LT, Silva AL, Oliveira GL, Andrade EI, Cherchiglia ML, et al. Análise de custo-efetividade dos imunossuppressores utilizados no tratamento de manutenção do transplante renal em pacientes adultos no Brasil. *Cad Saude Publica*. 2013;29(1):92-109.
- Almeida DE, Ceccato MG, Braga MG, Guerra Junior AA, Acúrcio FA. Avaliação normativa do processo de prescrição e dispensação de imunossuppressores para pacientes transplantados renais no estado de Minas Gerais, Brasil, 2008. *Epidemiol Serv Saude*. 2013;22(4):651-60.
- Bertram MY, Lauer JA, Joncheere K, Edejer T, Hutubessy R, Marie-Paule Kieny MP, et al. Cost-effectiveness thresholds: pros and cons. *Bull World Health Organ*. 2016;94(12):925-30.
- Boivin G, Goyette N, Gilbert C, Roberts N, Macey K, Paya C, et al. Absence of cytomegalovirus-resistance mutations after valganciclovir prophylaxis, in a prospective multicenter study of solid-organ transplant recipients. *J Infect Dis*. 2004;189(9):1615-8.
- Brasil. Ministério da Saúde. Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 28 abril 2011.

- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta da SAS/MS nº 1, de 5 de janeiro de 2021a. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Imunossupressão em Transplante Renal. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 5 janeiro 2021.
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 221, de 1 de abril de 2002. Aprova o Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas de medicamentos excepcionais e de alto custo no SUS. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2 abril 2002.
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 712, de 13 de agosto de 2014. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de imunossupressão no transplante renal. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 14 agosto 2010.
- Brasil. Ministério da Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: Propostas para as incorporações de tecnologias no Sistema Único de Saúde. 2021b. Available from: http://www.conitec.gov.br/images/biblioteca_virtual/20211202_relatorio_oficina_limiares.pdf. Accessed on: Jun 6, 2022.
- Clippinger AJ, Maguire 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.
- Couzi L, Helou S, Bachelet T, Moreau K, Martin S, Morel D, et al. High incidence of anticytomegalovirus drug resistance among D + R- kidney transplant recipients receiving preemptive therapy. *Am J Transplant*. 2012;12(1):202-9.
- Diekmann F, Campistol JM. Practical considerations for the use of mTOR inhibitors. *Transplant Res*. 2015;4:13-7.
- Gardiner KM, Tett SE, Staats CE. Multinational evaluation of Mycophenolic Acid, Tacrolimus, Cyclosporin, Sirolimus, and Everolimus utilization. *Ann Transplant*. 2016;21:1-11.
- Garcia VD, Keitel E, Abdu Filho M. Avaliação Econômica do Transplante Renal no Brasil. In: Silva Junior GB, Martins CT, eds. *A Nefrologia e o Sistema de Saúde do Brasil*. São Paulo: Livraria Balieiro; 2019. p. 175-200.
- Golshayan D, Pascual M, Vogt B. Mycophenolic acid formulations in adult renal transplantation – update on efficacy and tolerability. *Ther Clin Risk Manag*. 2009;5:341-51.
- Gonçalves MA, Alemão MM. Avaliação econômica em saúde e estudos de custos: uma proposta de alinhamento semântico de conceitos e metodologias. *Rev Med Minas Gerais*. 2018;28(Supl 5):e-S280524. Available from: <http://rmmg.org/artigo/detalhes/2456>
- Guerra Junior AA, Acúrcio FA, Andrade EIG, Cherchiglia ML, Cesar CC, Queiroz OV, et al. Ciclosporina versus tacrolimus no transplante renal no Brasil: uma comparação de custos. *Cad Saúde Pública*. 2010;26(1):163-74.
- IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. PIB avança 1,0% em 2017 e fecha ano em R\$ 6,6 trilhões. 2018. Available from: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/20166-pib-avanca-1-0-em-2017-e-fecha-ano-em-r-6-6-trilhoes>. Accessed on: May 15, 2018.
- 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.
- Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Danzinger-Isakov L, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*. 2013;96:333-60.
- Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Snyderman DR, et al. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation*. 2010;89(7):779-95.
- Leech AA, Kim DD, Cohen JT, Neumann PJ. Use and misuse of cost-effectiveness analysis thresholds in low-and middle-income countries: trends in cost-per-DALY studies. *Value Health*. 2018;21(7):759-61.
- Lim MA, Kohli J, Bloom RD. Immunosuppression for kidney transplantation: Where are we now and where are we going? *Transplant Rev*. 2017; 31(1):10-7.
- Malvezzi P, Jouve T, Rostaing L. Use of Everolimus-based immunosuppression to decrease cytomegalovirus infection after kidney transplant. *Exp Clin Transplant*. 2016;14(4):361-6.
- Montero N, Quero M, Melilli E, Perez-Saez MJ, Redondo-Pachon D, Bestard O, et al. Mammalian target of rapamycin inhibitors combined with calcineurin inhibitors as initial immunosuppression in renal transplantation: a meta-analysis. *Transplantation*. 2019;103(10):2031-56.
- Nankivell BJ, Alexander SI. Rejection of the kidney allograft. *N Engl J Med*. 2010;363(15):1451-62.
- Nga HS, Andrade LG, Contti MM, Valiatti MF, Silva MM, Takase HM, et al. Avaliação dos 1.000 transplantes renais realizados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB) da Unesp e a sua evolução ao longo dos anos. *J Bras Nefrol*. 2018;40(2):162-9.
- Nga HS, Garcia PD, Contti MM, Takase HM, Carvalho MFC, Andrade LGM. Diferentes esquemas de indução para transplante renal com doador vivo. *J Bras Nefrol*. 2015;37(2):206-11.
- 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):1979-91.
- Pestana JO. Imunossupressão no transplante renal. *J Bras Transpl*. 2002;5:19-45.
- Pestana JO, Galante NZ, Tedesco-Silva H, Jr, Harada KM, Garcia VD, Abdu-Filho M, et al. Kidney transplantation in Brazil and its geographic disparity. *J Bras Nefrol*. 2011;33(4):472-84.
- Pichon-Riviere A, Augustovski F, Garcia Marti S, Caporale J. The efficiency path: an estimation of cost-effectiveness thresholds for 185 countries based on per capita health expenditures and life expectancy. *Value Health*. 2015;18(7):695-6.
- Rascati KL. *Essentials of pharmacoeconomics*. 2nd ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
- Requião-Moura LR, Matos AC, Pacheco-Silva AA. Infecção pelo citomegalovírus no transplante de rim: aspectos clínicos, manejo e perspectivas. *Einstein*. 2015;13(1):142-8.
- Robinson LA, Hammit JK, Chang AY, Resch S. Understanding and improving the one and three times GDP per capita cost-effectiveness thresholds. *Health Policy Plan*. 2017;32(1):141-45.
- Roman A, Manito N, Campistol JM, Cuervas-Mons V, Almenar L, Arias M, et al. The impact of the prevention strategies on the indirect effects of CMV infection in solid organ transplant recipients. *Transplant Rev*. 2014;28(2):84-91.
- Rostaing L, Kamar N. mTOR inhibitor/proliferation signal inhibitors: entering or leaving the field? *J Nephrol*. 2010;23(2):133-42.
- Soares PC, Novaes HM. Limiares de custo-efetividade e o Sistema Único de Saúde. *Cad Saude Publica*. 2017;33(4):e00040717. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102311X2017000400301&lng=pt&lng=pt. Accessed on: Apr 15, 2021.
- Sousa SR, Galante NZ, Barbosa DA, Pestana JO. Incidência e fatores de risco para complicações infecciosas no primeiro ano após o transplante renal. *J Bras Nefrol*. 2010;32(1):77-84.
- 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.
- Tedesco-Silva H, Pascual J, Viklicky O, Basic-Jukic N, Cassuto E, Kim DY, et al. Safety of Everolimus With Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in De Novo Kidney Transplants: An Analysis From the Randomized TRANSFORM Study. *Transplantation*. 2019;103(9):1953-63.

Torre-Cisneros J, Aguado JM, Caston JJ, Vidal E, Almenar L, Alonso A, et al. Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients: SET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations. *Transplant Rev.* 2016;30:119-43.

WHO – World Health Organization. *Macroeconomics and health: investing in health for economic development: report of the commission on macroeconomics and health.* Geneva: WHO; 2001.

Woodroffe R, Yao GL, Meads C, Bayliss S, Pronto A, Raftery J, et al. Clinical and cost-effectiveness of newer immunosuppressive regimens in renal transplantation: a systematic review and modelling study. *Health Technol Assess.* 2005;9(21):1-179.

Woods B, Revill P, Sculpher M, Claxton K. Country-level cost-effectiveness thresholds: initial estimates and the need for further research. *Value Health.* 2016;19(8):929-35.