

Brasília, DF | Julho de 2026

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Imunossupressores na terapia de indução
em transplantes de órgãos sólidos

2026 Ministério da Saúde.

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

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

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde – SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde – CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE DO INSTITUTO CENTRAL DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – NATS/HC-FMUSP

Tutoria

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE DO HOSPITAL MOINHOS DE VENTO – NATS/HMV

Revisão

Wallace Breno Barbosa – CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Cecília Menezes Farinasso – CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Coordenação

Rafael Poloni – CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Luciana Costa Xavier – CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado – DGITS/SCTIE/MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan – DGITS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

Cada Comitê da Conitec é composto por dezessete membros com direito a voto, sendo: um representante de cada uma das oito Secretarias do Ministério da Saúde – presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB), Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) integrante da Rebrats e de organização da sociedade civil. O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da

consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão da Secretária de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação de tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Protocolos internacionais e nacionais de terapia de indução para transplantes em órgãos sólidos.	16
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica do alentuzumabe.	22
Quadro 3. Custo dos medicamentos de imunossupressão	23
Quadro 4. Custo do tratamento com alentuzumabe, por tipo de transplante	23
Quadro 5. Características das avaliações econômicas	30
Quadro 6. Custos e razão de custo-efetividade incremental por órgão e por comparação.	35
Quadro 7. Impacto orçamentário consolidado para a incorporação do alentuzumabe nos transplantes de órgãos sólidos (R\$, 2027–2031)	37
Quadro 8. Impacto orçamentário da prática atual e impacto incremental do alentuzumabe acumulado em 5 anos, por órgão (2027–2031)	38

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Modelo de árvore de decisão para tratamento de paciente com indução do órgão transplantado.	32
Figura 2. Impacto orçamentário incremental anual da incorporação do alentuzumabe (2027–2031).	37
Figura 3. Impacto orçamentário incremental acumulado em 5 anos da incorporação do alentuzumabe, por órgão (2027–2031)	39

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	7
2. CONFLITO DE INTERESSES	7
3. RESUMO EXECUTIVO	8
4. INTRODUÇÃO	11
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos dos transplantes de órgãos sólidos	14
4.2 Tratamento recomendado	16
4.2.1 Protocolos internacionais e nacionais na terapia de indução em pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos	16
Síntese da convergência e das diferenças entre os protocolos	18
4.2.2. Comparadores disponíveis no SUS	19
4.2.3. Tecnologia avaliada: alentuzumabe	19
4.3 Justificativa da demanda e considerações da Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas	19
5. TECNOLOGIA	22
5.1 Preço das tecnologias	23
5.2 Custo dos tratamentos por paciente	23
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	24
6.1. Efeitos desejáveis das tecnologias	25
6.2 Efeitos indesejáveis das tecnologias	26
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	29
7.1 Avaliação Econômica	29
7.1.1 População, perspectiva, intervenções e comparadores	30
7.1.1.2 Horizonte temporal e taxa de desconto	31
7.1.1.3 Modelo de avaliação econômica	31
7.1.1.4 Desfechos em saúde	32
7.1.1.5 Custos	32
7.1.1.6 Análises de sensibilidade	33
7.1.2 Resultados da avaliação econômica	33
7.2 Impacto orçamentário	36
7.2.1. Cenários avaliados	36
7.2.2. Resultados consolidados	37
7.2.3. Distribuição do impacto incremental por órgão	38
7.2.4. Considerações sobre o impacto orçamentário	39
8. ACEITABILIDADE	40
9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	41
11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	42
12. CONSIDERAÇÕES FINAIS	43
13. PERSPECTIVA DO PACIENTE	44
14. DISCUSSÃO PRELIMINAR DA CONITEC	44
15. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	45

16. REFERÊNCIAS	46
ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS	50
ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA	115
ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	156

Relatório Preliminar

1. APRESENTAÇÃO

Este Relatório se refere à avaliação da incorporação de imunossupressores utilizados na terapia de indução (aléntuzumabe) em transplantes de órgãos sólidos (coração, pulmão, fígado, pâncreas, intestino e rim) no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS).

Os estudos que compõem este Relatório foram elaborados pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (NATS/HC-FMUSP), sob a tutoria do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Moinhos de Vento (NATS/HMV), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar as evidências disponíveis sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do aténtuzumabe na terapia de indução em transplantes de coração, pulmão, fígado, pâncreas, intestino e rim, na perspectiva do SUS.

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Alentuzumabe, administrado isoladamente ou em associação a outros esquemas imunossupressores de indução.

Indicação: Pacientes que serão submetidos a transplante de órgãos sólidos, incluindo coração, pulmão, fígado, pâncreas, intestino e rim, elegíveis ao uso de imunossupressão de indução.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE).

Introdução: A imunossupressão de indução é utilizada no período perioperatório do transplante para reduzir o risco de rejeição aguda precoce. Entre as estratégias disponíveis, destacam-se basiliximabe, timoglobulina e alentuzumabe, utilizados em diferentes contextos clínicos.

Pergunta: O alentuzumabe é eficaz, seguro e custo-efetivo para terapia de indução em pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos, em comparação com os esquemas atualmente utilizados no SUS?

Evidências clínicas: Foram incluídos estudos sobre coração (n = 1), pulmão (n = 2), fígado (n = 1), pâncreas (n = 2), intestino (n = 1) e rim (n = 6). No transplante cardíaco, a evidência baseou-se em um estudo observacional retrospectivo de transplante combinado coração-pulmão. Não houve demonstração consistente de benefício do alentuzumabe em relação à mortalidade ou à rejeição aguda, e a certeza da evidência foi baixa ou muito baixa. No transplante pulmonar, foram incluídos um ensaio clínico randomizado e uma revisão sistemática. Não houve benefício consistente na mortalidade, mas houve sinal de redução da rejeição aguda com alentuzumabe em comparação com timoglobulina e basiliximabe, embora com baixa certeza da evidência. No transplante hepático, a evidência provém de uma coorte histórica. Não foi observada diferença consistente entre alentuzumabe e comparadores quanto à perda do enxerto, mortalidade ou rejeição aguda, havendo, ainda, preocupação com aumento de infecções em algumas análises, com muito baixa certeza da evidência. No transplante pancreático, os estudos randomizados compararam alentuzumabe com timoglobulina, basiliximabe e daclizumabe. Os resultados foram limitados e imprecisos, sem demonstração consistente de superioridade clínica do alentuzumabe em relação à perda do enxerto, à mortalidade ou à rejeição aguda, e a certeza da evidência foi baixa ou muito baixa. No transplante intestinal, a evidência limitou-se a um estudo observacional retrospectivo de um único centro. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os agentes de indução quanto à sobrevida do paciente, sobrevida do enxerto, rejeição aguda precoce ou infecção, e a certeza da evidência foi muito baixa. No transplante renal, foi identificado o maior volume de evidências comparativas. De modo geral, não houve diferença consistente na mortalidade e na perda do enxerto, com muito baixa ou baixa certeza da evidência, mas algumas comparações sugeriram redução da rejeição aguda com alentuzumabe, especialmente em comparação ao basiliximabe, ainda com baixa certeza da evidência.

Avaliação econômica: A avaliação econômica foi conduzida por análise de custo-efetividade, na perspectiva do SUS, com horizonte temporal de 12 meses e modelagem por árvore de decisão. Os resultados variaram conforme o órgão e o comparador. No transplante cardíaco, o alentuzumabe apresentou razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 134.196,36 por rejeição evitada em comparação com a timoglobulina e de R\$ 632.078,64 por rejeição evitada em comparação com o basiliximabe, com maior influência da probabilidade de evento no comparador e do custo da dose de alentuzumabe. No transplante pulmonar, a RCEI foi de R\$ 208.407,64 por rejeição evitada frente à timoglobulina e de R\$ 7.275.035,00 por rejeição evitada frente ao basiliximabe. Na comparação com basiliximabe, o ganho incremental de efetividade foi pequeno e acompanhado de aumento expressivo de custo. No transplante hepático, não foi possível estimar RCEI interpretável na comparação com timoglobulina, pois não houve diferença na efetividade entre as estratégias. Na comparação com basiliximabe, a RCEI foi de R\$ 1.440.131,60 por rejeição evitada, o que reflete um pequeno ganho de efetividade com um aumento expressivo de custo. No transplante pancreático, a comparação com

timoglobulina resultou em RCEI de -R\$ 772.120,56 por rejeição evitada, indicando cenário desfavorável ao alentuzumabe, com maior custo e menor efetividade. Na comparação com basiliximabe, a RCEI foi de R\$ 504.333,07 por rejeição evitada. No transplante intestinal, o alentuzumabe foi dominante nas duas comparações avaliadas. Frente à timoglobulina, a RCEI foi de -R\$ 579.921,35 por rejeição evitada e, frente ao basiliximabe, de -R\$ 508.790,77 por rejeição evitada, com menor custo e maior efetividade no modelo. No transplante renal, a RCEI foi de R\$ 912.387,00 por perda do enxerto evitada na comparação com timoglobulina e de R\$ 517.255,40 por perda do enxerto evitada na comparação com basiliximabe, com os resultados influenciados principalmente pela probabilidade de evento no grupo comparador.

Análise de impacto orçamentário: Foi adotada a perspectiva do SUS e o horizonte temporal de cinco anos (2027–2031) na análise de impacto orçamentário, com a abordagem do custo do pacote terapêutico por paciente. Foram modelados três cenários: referência (prática atual no SUS), Cenário alternativo 1 (menor proporção de alentuzumabe — 50% do limite máximo de adoção por órgão) e Cenário alternativo 2 (maior proporção de alentuzumabe — 100% do limite máximo). O impacto orçamentário incremental refere-se exclusivamente ao efeito da entrada do alentuzumabe, uma vez que os comparadores já compõem o orçamento corrente do SUS. Em horizonte temporal de cinco anos (2027–2031), o impacto orçamentário total da prática atual no SUS é estimado em R\$ 908.676.930,46, e o impacto orçamentário incremental decorrente da incorporação do alentuzumabe é estimado em R\$ 68.868.521,32 no Cenário alternativo 1 e R\$ 137.737.042,64 no Cenário alternativo 2. O transplante renal concentra o maior impacto absoluto (R\$ 48,5 a R\$ 97,0 milhões), seguido do hepático (R\$ 20,5 a R\$ 40,9 milhões). O transplante intestinal apresenta impacto negativo (economia de R\$ 12,3 a R\$ 24,5 milhões), em razão do menor custo esperado do pacote terapêutico do alentuzumabe frente aos comparadores no modelo da avaliação econômica, com elevada incerteza por escassez de evidência direta.

Recomendações internacionais: Não foram identificadas avaliações formais de agências internacionais de tecnologias em saúde especificamente sobre indução, à exceção do NICE (Reino Unido), que recomenda basiliximabe e timoglobulina para o transplante renal e não avaliou formalmente o alentuzumabe nessa indicação.

Considerações finais: O alentuzumabe é uma tecnologia utilizada na prática clínica de alguns centros transplantadores internacionais, mas a evidência disponível é heterogênea e, em muitos cenários, incerta. Os resultados clínicos e econômicos variaram conforme o órgão transplantado e o comparador adotado. Assim, a interpretação dos achados deve considerar a baixa certeza da evidência em parte relevante dos cenários avaliados, bem como as particularidades clínicas e assistenciais de cada tipo de transplante.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 51/2026 esteve aberta durante o período de 12 a 21 de maio de 2026 e recebeu 3 inscrições. Contudo, verificou-se que os inscritos não atendiam às especificidades desta Chamada. A Secretaria-Executiva da Conitec realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento, mas não identificou um participante. Assim, não houve a participação para este tema.

Discussão do Comitê de Medicamentos na apreciação inicial: Os membros discutiram a ausência de superioridade clínica do alentuzumabe frente aos comparadores já disponíveis no SUS, sobretudo no transplante renal, e a possível existência de necessidade assistencial nos transplantes de intestino, onde a avaliação econômica indicou dominância, e multivisceral. Foi levantada a existência de preço de aquisição centralizada do alentuzumabe para outra condição clínica inferior ao utilizado nas análises, com solicitação de novos cenários nos estudos econômicos com a reanálise desse parâmetro.

Recomendação inicial da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, na 153ª Reunião Ordinária, em 02/07/2026, deliberaram, por maioria simples, pelo encaminhamento do tema à consulta pública, com recomendação preliminar favorável à incorporação do alentuzumabe para a terapia de indução em transplante de intestino e multivisceral e recomendação preliminar desfavorável à incorporação do alentuzumabe para a terapia de indução nos demais

transplantes de órgãos sólidos. Considerou-se a dominância estimada na avaliação econômica do alentuzumabe no transplante de intestino e a possível lacuna assistencial nos transplantes de intestino e multivisceral e a ausência de superioridade clínica do alentuzumabe frente aos comparadores já disponíveis nos demais transplante de órgãos sólidos, além das expectativas da revisão de preço e do retorno da consulta pública.

Relatório Preliminar

4. INTRODUÇÃO

Os transplantes de órgãos sólidos constituem terapia consolidada para a falência terminal de coração, pulmão, fígado, pâncreas, intestino e rim, com impacto significativo sobre a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes^{1,2}. A regulação federal do processo é feita pelo Sistema Nacional de Transplantes (SNT), por meio do Regulamento Técnico (Anexo I à Portaria de Consolidação nº 4, de 28 de setembro de 2017) e do Decreto nº 9.175, de 18 de outubro de 2017, que regulamentou a Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997, conhecida como Lei dos Transplantes^{3,4}. Mais recentemente, o transplante de intestino delgado e multivisceral foi incluído no escopo de financiamento federal pelo SUS⁵.

Após o transplante, o paciente necessita de imunossupressão contínua para prevenir a rejeição do enxerto. A terapia imunossupressora é tradicionalmente organizada em três fases distintas: indução, manutenção e tratamento da rejeição⁶⁻⁸. A fase de indução corresponde ao uso perioperatório de imunossupressores de maior intensidade, administrados antes, durante ou logo após o transplante, com a finalidade de reduzir o risco de rejeição aguda no período inicial, quando o risco imunológico é mais elevado. Diferentemente da fase de manutenção, que se estende por toda a vida do paciente, a indução é uma intervenção pontual restrita ao primeiro ano pós-transplante e, na maioria dos protocolos, administrada em dose única ou em poucos dias⁹⁻¹¹.

As principais estratégias farmacológicas de indução disponíveis incluem corticosteroides intraoperatórios (metilprednisolona), antagonistas do receptor de interleucina-2 (basiliximabe), agentes policlonais depletors de linfócitos T (timoglobulina ou globulina antitimócitos, ATG) e anticorpos monoclonais anti-CD52, como o alentuzumabe^{9,10,12,13}. A escolha do esquema depende do tipo de órgão transplantado, do perfil imunológico do receptor, da disponibilidade institucional e das diretrizes vigentes⁶⁻⁸. No Brasil, a timoglobulina e o basiliximabe já estão disponíveis no SUS, sendo amplamente utilizados conforme os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) específicos por órgão⁶⁻⁸. O alentuzumabe, embora reconhecido internacionalmente como alternativa de indução, ainda não foi incorporado para essa indicação no SUS, o que motiva a presente avaliação^{9,10}.

A seguir, apresentam-se as particularidades da indução imunossupressora por tipo de transplante de órgão sólido.

Indução no transplante de coração

A imunossupressão de indução no transplante cardíaco é descrita como estratégia para intensificar a supressão imunológica no pós-operatório imediato, com aplicação preferencial em subgrupos de maior risco imunológico^{8,9}. No PCDT brasileiro⁹, a indução não é mandatória; a decisão depende do perfil imunológico do receptor e da rotina institucional. Os agentes mais utilizados internacionalmente são a timoglobulina, preferencialmente em pacientes de maior risco, e o basiliximabe, em pacientes de menor risco, embora sem padronização universal^{9,10}. A coorte multicêntrica norte-americana de Hayes et al. (2016)⁹, com 384 pacientes submetidos a transplante combinado coração-pulmão,

comparou alentuzumabe a esquemas convencionais com corticoide e observou redução da rejeição aguda no grupo alentuzumabe em alguns subgrupos, sem diferença significativa em mortalidade. A revisão sistemática com meta-análise de Li et al. (2018)¹⁰, que incluiu estudos de transplante cardíaco e pulmonar, sugere que o alentuzumabe pode estar associado à redução da rejeição aguda celular em comparação com basiliximabe, embora a evidência em transplante cardíaco isolado seja limitada e heterogênea.

Indução no transplante de pulmão

A timoglobulina é o agente mais utilizado internacionalmente, geralmente em esquemas de 1,5 a 3,0 mg/kg/dia por vários dias, com efeito depletor prolongado de linfócitos T¹⁵. O basiliximabe é alternativa em duas doses de 20 mg¹⁴. O alentuzumabe tem sido empregado em alguns centros como estratégia de minimização de corticosteroides e de inibidores da calcineurina, com potencial redução da nefrotoxicidade associada ao uso prolongado desses agentes¹⁰. O ensaio clínico randomizado de Jaksch et al. (2014)¹⁵, realizado em centro único na Áustria com 60 pacientes, comparou alentuzumabe (30 mg em dose única) à timoglobulina (8 mg/kg) e não demonstrou diferença significativa em rejeição aguda, mortalidade ou infecções em 12 meses. A revisão sistemática de Li et al. (2018)¹⁰, com 595 pacientes, sugere benefício do alentuzumabe sobre o basiliximabe em relação à rejeição aguda (*odds ratio* - OR): 0,12; $p < 0,01$), embora com confiança criticamente baixa pelo AMSTAR 2.

Indução no transplante de fígado

A maioria dos receptores adultos recebe apenas corticoide intraoperatório como esquema inicial; basiliximabe e timoglobulina são reservados a situações específicas, como receptores com função renal comprometida nos quais se busca retardar a introdução de inibidores da calcineurina (estratégia de nefroproteção)^{6,11}. O alentuzumabe foi avaliado em coortes históricas norte-americanas, como a de Safdar et al. (2011)¹¹, que comparou 55 pacientes tratados com alentuzumabe intraoperatório associado a tacrolimo e micofenolato (sem corticoide) frente a 85 pacientes em esquemas convencionais. O estudo demonstrou ausência de diferença significativa em perda do enxerto, rejeição aguda ou mortalidade em 24 meses, porém com aumento expressivo do risco de infecções gerais (risco relativo (RR): 1,42; IC 95%: 1,04 a 1,94; $p = 0,03$) e virais (RR: 10,05; IC 95%: 2,36 a 42,81; $p = 0,002$) no grupo alentuzumabe. O PCDT hepático brasileiro⁶ não recomenda o alentuzumabe como agente de indução de primeira linha, dada a evidência limitada e o perfil de eventos adversos.

Indução no transplante de pâncreas

A timoglobulina é o agente mais utilizado, em esquemas de 6,5 a 8,0 mg/kg distribuídos em múltiplas doses^{16,17}. O basiliximabe é alternativa em pacientes de menor risco imunológico, com perfil de segurança favorável em relação a infecções oportunistas¹⁷. O alentuzumabe foi avaliado em ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais, com

destaque para o estudo prospectivo randomizado de Stratta et al. (2014)¹⁶, que comparou alentuzumabe em dose única de 30 mg à timoglobulina em múltiplas doses em 46 transplantes simultâneos de pâncreas e rim (*simultaneous pancreas-kidney* - SPK). Em seguimento médio de 80 meses, observaram-se taxas semelhantes de sobrevida do paciente e do enxerto, com tendência a menor incidência de rejeição aguda (21% vs. 44%; $p = 0,12$) e de infecção por citomegalovírus (0% vs. 17%; $p = 0,05$) no grupo alentuzumabe. A metanálise em rede de Kamarajah et al. (2021)¹³, com sete ensaios clínicos randomizados (536 pacientes), classificou o alentuzumabe como a melhor opção para prevenção de rejeição aguda em SPK, embora com tendência a menor sobrevida geral em comparação com esquemas com daclizumabe. A escassez de evidência específica para transplante pancreático isolado torna necessária a extrapolação a partir dos estudos de SPK na maioria das análises^{16,18}.

Indução no transplante de intestino

Os esquemas de indução mais utilizados internacionalmente incluem timoglobulina em altas doses e alentuzumabe, este último com perfil favorável em algumas coortes pelo efeito depletor prolongado e pela menor frequência de administração^{19,20}. O estudo observacional retrospectivo de Hilmi et al. (2013)¹⁹, conduzido nos Estados Unidos com transplantes intestinais isolados, sugere que o alentuzumabe pode estar associado à redução das taxas de rejeição aguda em comparação com esquemas convencionais com corticoide, embora a evidência seja limitada por amostras pequenas e elevado risco de viés. O recente Relatório de Recomendação Conitec nº 959⁵ incorporou o transplante de intestino delgado e multivisceral no SUS, consolidando o financiamento federal para esses procedimentos, embora ainda sem padronização específica para o esquema de indução. A escassez de evidência direta para esse órgão é uma limitação relevante para a análise econômica e orçamentária (ver Anexo 2 e Anexo 3).

Indução no transplante de rim

O PCDT renal vigente⁷ recomenda metilprednisolona intraoperatória para todos os receptores e diferencia o uso de basiliximabe em pacientes de menor risco imunológico (definido por baixo painel de reatividade contra anticorpos linfocitotóxicos e ausência de prévia sensibilização) e de timoglobulina em pacientes de maior risco imunológico (incluindo retransplantes, alta sensibilização e doadores marginais). O alentuzumabe foi avaliado em ensaios clínicos randomizados de boa qualidade, como o estudo 3C de Haynes et al. (2014)⁹, publicado no The Lancet, com 852 pacientes comparando alentuzumabe (30 mg em dose única) ao basiliximabe (20 mg em duas doses). O estudo demonstrou redução significativa da rejeição aguda em 6 meses no grupo alentuzumabe (7% vs. 16%; $p < 0,0001$), com perfis comparáveis de mortalidade e infecções. O estudo prospectivo randomizado de Farney et al. (2009)¹², com 222 pacientes (180 transplantes renais isolados, 38 SPK), também demonstrou redução da rejeição aguda comprovada por biópsia no grupo alentuzumabe (14% vs. 26%; $p = 0,02$). A meta-análise de Kamarajah et al. (2021)¹³ corrobora esses achados em SPK. Apesar dessas evidências favoráveis, o alentuzumabe não está atualmente incorporado ao SUS para indução em transplante renal.

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos dos transplantes de órgãos sólidos

As condições que indicam transplante de órgão sólido têm em comum a perda da função do órgão-alvo, com elevada morbimortalidade e impacto na qualidade de vida. A intensidade da resposta imunológica, no entanto, varia substancialmente entre os órgãos, o que se traduz em diferentes taxas de rejeição aguda no primeiro ano pós-transplante e em recomendações distintas quanto à necessidade de imunossupressão de indução. A seguir, apresentam-se os aspectos clínicos e epidemiológicos por órgão, seguidos do perfil imunogênico e da justificativa para a indução em cada cenário.

Transplante de coração. A insuficiência cardíaca terminal, decorrente principalmente de cardiomiopatia dilatada, doença isquêmica e cardiopatias congênitas, é a principal indicação para transplante cardíaco²¹. No Brasil, estima-se cerca de 2 milhões de pessoas com insuficiência cardíaca e aproximadamente 240.000 novos casos por ano^{1,21}. Em 2025, foram realizados 428 transplantes cardíacos no país, sendo 368 em adultos (cerca de 86% do total), com taxa de sobrevida do enxerto no primeiro ano de aproximadamente 71%^{1,22}. O órgão apresenta risco imunológico moderado a alto, com taxas de rejeição aguda celular comprovada por biópsia que variam entre 20% e 40% no primeiro ano pós-transplante^{9,23}. A imunossupressão de indução não é mandatória, sendo indicada em subgrupos de maior risco imunológico, como receptores sensibilizados (painel de reatividade contra anticorpos linfocitotóxicos elevado), retransplantes, incompatibilidades antígenos leucocitário humano (HLA) importantes e uso prolongado de dispositivos de assistência ventricular^{8,24}.

Transplante de pulmão. As principais indicações para transplante pulmonar incluem doença pulmonar obstrutiva crônica avançada, fibrose pulmonar idiopática, fibrose cística e hipertensão pulmonar refratária²⁵. No Brasil, foram realizados 96 transplantes pulmonares em 2025, com predominância da população adulta (cerca de 98%, equivalente a 94 procedimentos) e sobrevida do enxerto em um ano de aproximadamente 76%^{1,7}. O pulmão tem taxas de rejeição aguda celular variando entre 30% e 55% no primeiro ano e taxas significativas de disfunção crônica do enxerto (CLAD, do inglês *chronic lung allograft dysfunction*) a partir do segundo ano^{26,27}. A exposição contínua do enxerto ao ambiente externo, a riqueza de tecido linfóide associado às vias aéreas e a colonização microbiana contribuem para uma resposta imunológica intensa, o que torna a indução farmacológica praticamente universal em centros especializados^{14,25}.

Transplante de fígado. As principais indicações para transplante hepático em adultos incluem cirrose por hepatites virais crônicas, cirrose alcoólica, doença hepática gordurosa não alcoólica avançada, carcinoma hepatocelular em critérios de Milão e insuficiência hepática aguda grave^{6,28}. Em 2025, foram realizados 2.573 transplantes hepáticos no Brasil, sendo 2.161 em adultos (cerca de 84%), com sobrevida do enxerto em um ano de aproximadamente 74%^{1,22}. O fígado apresenta o menor risco imunológico entre os órgãos sólidos, sendo considerado um órgão parcialmente imunoprivilegiado em razão da sua tolerância natural a antígenos alimentares e bacterianos drenados pela circulação

portal²⁸. As taxas de rejeição aguda celular oscilam entre 15% e 30% no primeiro ano, em geral bem controladas com ajuste da terapia de manutenção, e a rejeição mediada por anticorpos é incomum²⁸. Por esse perfil, a indução farmacológica não é mandatória na maioria dos receptores, sendo reservada a situações específicas de maior risco imunológico ou de necessidade de nefroproteção⁶.

Transplante de pâncreas. O transplante pancreático, frequentemente realizado em conjunto com o transplante renal (transplante simultâneo pâncreas-rim, SPK), é indicado em pacientes com diabetes melito tipo 1 e nefropatia avançada, com o objetivo de restaurar o controle glicêmico e reduzir a dependência de insulina exógena^{16,13}. Em 2025, foram realizados 25 transplantes pancreáticos no Brasil, sendo 23 em adultos (cerca de 92%), com sobrevida do enxerto em um ano de aproximadamente 50%^{1,22,29}. O pâncreas é altamente imunogênico, com taxas de rejeição aguda do enxerto pancreático que podem atingir 20% a 40% no primeiro ano após transplantes SPK, e percentuais ainda mais elevados em transplantes de pâncreas isolado, em razão da ausência do enxerto renal como sentinela imunológica para monitoramento por meio da creatinina sérica^{13,17}. A elevada antigenicidade está associada à grande quantidade de tecido linfóide pancreático, à expressão de antígenos relacionados ao processamento de insulina e ao componente exócrino do enxerto¹⁸. Por essas razões, a indução farmacológica é considerada essencial em virtualmente todos os receptores.

Transplante de intestino. As principais indicações para transplante intestinal incluem falência intestinal irreversível com complicações graves da nutrição parenteral total, especialmente em pacientes com síndrome do intestino curto, distúrbios da motilidade e enteropatia congênita^{5,30}. A modalidade isolada e a multivisceral foram incluídas no rol de financiamento federal pelo SUS pelo Relatório de Recomendação Conitec nº 959⁵. Em 2025, foi realizado um transplante intestinal no Brasil em paciente adulto, com sobrevida do enxerto em um ano de aproximadamente 76% conforme dados disponíveis^{1,5}. O intestino é o órgão sólido de maior risco imunológico, com taxas de rejeição aguda celular que podem ultrapassar 50% no primeiro ano pós-transplante^{20,30}. A justificativa para essa elevada antigenicidade reside na grande quantidade de tecido linfóide associado ao intestino (GALT, do inglês *gut-associated lymphoid tissue*), na exposição contínua a antígenos alimentares e bacterianos e na presença de células dendríticas residentes no enxerto^{20,30}.

Transplante de rim. A doença renal crônica em estágio terminal (estágio 5) constitui a principal indicação para transplante renal, que oferece maior sobrevida e melhor qualidade de vida quando comparado à terapia dialítica de longo prazo^{7,31}. O Brasil é um dos países que mais realiza transplantes renais no mundo: estima-se que em 2025 foram realizados aproximadamente 5.800 transplantes renais, sendo cerca de 95% em adultos (5.510 procedimentos), com sobrevida do enxerto em um ano superior a 90% na maioria dos centros de referência¹. O transplante renal apresenta risco imunológico moderado, com taxas de rejeição aguda celular que variam entre 10% e 25% no primeiro ano, dependendo do perfil imunológico do receptor^{12,32}. Receptores com painel de reatividade contra anticorpos linfocitotóxicos elevado, retransplantes, doadores marginais, idade pediátrica do doador e incompatibilidades HLA importantes constituem

subgrupos de maior risco, com taxas de rejeição que podem ultrapassar 35% se a indução não for empregada^{32,33}. A indução farmacológica é estratificada conforme o perfil de risco imunológico do receptor, conforme detalhado a seguir.

4.2 Tratamento recomendado

A estratégia terapêutica pós-transplante de órgãos sólidos é classicamente estruturada em etapas de indução, manutenção e manejo de episódios de rejeição⁵⁻⁹. O escopo da presente análise técnica restringe-se especificamente ao período de indução.

4.2.1 Protocolos internacionais e nacionais na terapia de indução em pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos

No cenário nacional, a terapia imunossupressora de indução em transplantes de órgãos sólidos encontra-se disciplinada pelos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) e pelos relatórios técnicos da Conitec, apresentando especificidades normativas de acordo com o órgão avaliado^{5-8,14}. No âmbito internacional, as diretrizes de sociedades científicas e consórcios de referência subsidiam as condutas clínicas, com ênfase nas recomendações do KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) para transplante renal, da ISHLT (*International Society for Heart and Lung Transplantation*) para órgãos torácicos, da AASLD (*American Association for the Study of Liver Diseases*) e EASL (*European Association for the Study of the Liver*) para o fígado, além da AST (*American Society of Transplantation*) e IPITA (*International Pancreas and Islet Transplant Association*) para o pâncreas e dos documentos da ITA (*Intestinal Transplant Association*) para o transplante intestinal. Apresenta-se a seguir a comparação entre as recomendações nacionais e internacionais por órgão.

Quadro 1. Protocolos internacionais e nacionais de terapia de indução para transplantes em órgãos sólidos.

Coração
Nacional: Indução seletiva, indicada em receptores de maior risco imunológico (sensibilizados com painel de reatividade contra anticorpos linfocitotóxicos elevado, retransplantes, incompatibilidades HLA importantes, uso prolongado de dispositivos de assistência ventricular). Basiliximabe ou timoglobulina conforme o risco; sem padronização universal ⁸ .
Internacional: A ISHLT classifica a indução como recomendação Classe IIa (nível de evidência B) para receptores de alto risco imunológico, com timoglobulina ou basiliximabe. Aproximadamente 50% dos receptores recebem indução nos centros norte-americanos e europeus, com tendência crescente do uso de basiliximabe ^{23,34,35} .

Pulmão

Nacional: Indução frequente em centros especializados, sem padronização universal para o SUS. Basiliximabe (menor risco) e timoglobulina (maior risco) são as opções consideradas¹⁴.

Internacional: A ISHLT reporta uso de indução em aproximadamente 75% a 80% dos transplantes pulmonares mundialmente; basiliximabe é o agente mais utilizado (cerca de 55%), seguido por timoglobulina (25%) e alentuzumabe (15%). As diretrizes da AST recomendam indução para todos os receptores em centros com expertise, especialmente em pacientes com retransplante ou sensibilização^{26,27,36}.

Fígado

Nacional: Indução seletiva. Padrão é metilprednisolona intraoperatória; basiliximabe ou timoglobulina são reservados a situações específicas (função renal comprometida com necessidade de nefroproteção, pacientes sensibilizados, retransplantes). O alentuzumabe não é recomendado como agente de indução de primeira linha⁶.

Internacional: AASLD e EASL recomendam corticoide intraoperatório como padrão; o uso de basiliximabe ou timoglobulina é reservado a indicações específicas (nefroproteção em pacientes com função renal limítrofe, retransplantes, hepatite C com necessidade de minimização de corticoide). A ILTS reforça o uso seletivo da indução em estratégias de minimização de inibidores da calcineurina³⁷⁻³⁹.

Pâncreas

Nacional: Não há PCDT específico para imunossupressão pancreática no SUS. A prática segue as recomendações dos centros transplantadores, com uso amplo de timoglobulina ou basiliximabe conforme o risco imunológico do receptor. O PCDT renal aplica-se ao componente renal nos transplantes simultâneos pâncreas-rim⁷.

Internacional: A AST (American Society of Transplantation) e a IPITA (International Pancreas and Islet Transplant Association) recomendam indução farmacológica em virtualmente todos os receptores, em razão do elevado risco imunológico. Timoglobulina (6,5 a 8,0 mg/kg) é a opção mais utilizada nos transplantes simultâneos pâncreas-rim norte-americanos (cerca de 60% a 70%), seguida por alentuzumabe (15% a 25%) e basiliximabe (10% a 15%)^{13,16,17}.

Intestino

Nacional: O Relatório de Recomendação Conitec nº 959 incorporou o transplante de intestino delgado e multivisceral no SUS, sem padronização específica do esquema de indução; remete à prática internacional dada a escassez de evidência nacional⁵.

Internacional: A ITA (Intestinal Transplant Association) e centros de referência norte-americanos e europeus recomendam indução farmacológica em todos os receptores, com timoglobulina em altas doses (até 5 mg/kg cumulativo) e alentuzumabe como agentes preferenciais. A escolha do agente varia entre centros, sem consenso global^{19,20,30}.

Rim

Nacional: O PCDT renal recomenda metilprednisolona intraoperatória para todos os receptores. Basiliximabe é indicado em pacientes de menor risco imunológico (definido por baixo painel de reatividade contra anticorpos linfocitotóxicos e ausência de prévia sensibilização). Timoglobulina é indicada em pacientes de maior risco imunológico (incluindo retransplantes, alta sensibilização e doadores marginais)⁷.

Internacional: A KDIGO Clinical Practice Guideline (Recomendação 1A) recomenda indução em todos os receptores: anti-receptor de IL-2 (basiliximabe) como agente de primeira linha em pacientes de menor risco, e agente depletor de linfócitos (timoglobulina ou alentuzumabe) em pacientes de maior risco. A ERA-EDTA Best Practice Guidelines e a AST Clinical Practice Guideline endossam essa estratificação⁴⁰⁻⁴³.

Fonte: Elaboração própria.

Síntese da convergência e das diferenças entre os protocolos

Há convergência substancial entre o PCDT renal brasileiro⁷ e a recomendação internacional do KDIGO^{40,41}, com estratificação por perfil de risco imunológico e uso de basiliximabe ou timoglobulina conforme o risco. Para os transplantes torácicos (coração e pulmão), há maior heterogeneidade entre centros e diretrizes, embora a ISHLT^{27,34} e o PCDT cardíaco brasileiro⁸ coincidam ao apontar a indução como recurso para subgrupos de maior risco no caso do coração e como prática frequente em pulmão. Para transplantes hepáticos, há concordância nacional e internacional sobre o uso seletivo da indução, principalmente para nefroproteção^{6,38,39}. Em transplantes pancreáticos e intestinais, a ausência de PCDT específico no SUS leva à adoção prática das diretrizes internacionais (AST, IPITA, ITA), com indução praticamente universal devido à alta imunogenicidade dos órgãos.

4.2.2. Comparadores disponíveis no SUS

Timoglobulina/globulina antitimócitos (ATG): agente policlonal depletor de linfócitos T. Indicada como indução em pacientes de maior risco imunológico, especialmente no transplante renal. No SUS, é dispensada conforme o componente de financiamento federal vigente⁴⁴. Posologia adotada na avaliação econômica (Anexo 2): 8 mg/kg para transplante renal e pulmonar; 6,5 mg/kg para pancreático; 1,5 mg/kg em esquema curto para hepático, considerando adulto padrão de 70 kg.

Basiliximabe: anticorpo monoclonal antagonista do receptor de interleucina-2 (anti-CD25). Indicado como indução em pacientes de menor risco imunológico, dispensado por canais de financiamento existentes (BPS/CATMAT 292409). Posologia: 20 mg em duas doses (dias 0 e 4)⁷.

Corticosteroide (metilprednisolona) intraoperatório: componente quase universal da indução, dispensado por canais de financiamento existentes (BPS/CATMAT 388865). Cinco doses de metilprednisolona são consideradas no esquema padrão^{6,7}.

4.2.3. Tecnologia avaliada: alentuzumabe

O alentuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado anti-CD52, com efeito depletor de linfócitos T, linfócitos B, células natural killer (NK) e monócitos. Em transplantes de órgãos sólidos, é utilizado em dose única de 30 mg no perioperatório, com efeito depletor prolongado⁹⁻¹¹. Atualmente, não está incorporado ao SUS para a indicação de imunossupressão de indução em transplante de órgãos sólidos. A ficha técnica detalhada é apresentada na Seção 5.

4.3 Justificativa da demanda e considerações da Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

O Sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza o maior programa público de transplante de órgãos, tecidos e células do mundo. Em relação aos órgãos sólidos, são realizados transplantes de rim, fígado, coração, pulmão, pâncreas e intestino⁴⁵.

Para garantir que o novo órgão não seja rejeitado pelo paciente que recebeu o transplante, é essencial que haja a imunossupressão, ou seja, o uso contínuo de medicamentos que reduzam a atividade do sistema imunológico do transplantado⁴⁶.

A imunossupressão se divide em três etapas: a indução, que ocorre na fase perioperatória (durante e logo após a cirurgia), e evita a rejeição aguda precoce, que é mais crítica; a manutenção, que é o uso contínuo de esquemas que combinam vários imunossupressores em doses mais baixas, e; a profilaxia da rejeição, em que são utilizadas doses mais altas ou são associados outros imunossupressores para evitar a perda do órgão⁶⁻⁸.

Pacientes que realizaram os transplantes renal e hepático possuem acesso a esses imunossupressores⁶⁻⁸. A primeira versão do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Imunossupressão no Transplante Renal, por exemplo, foi publicada em 2021⁷. Já a primeira versão do PCDT da Imunossupressão no Transplante Hepático em pediatria foi publicada em 2010⁴⁷.

Desde a sua criação, em 2011, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec)⁴⁸ tem avaliado diversas estratégias que garantissem que os pacientes transplantados com outros órgãos também tivessem acesso aos imunossuppressores. Assim, entre 2015 e 2017, a Comissão emitiu recomendação favorável à incorporação de vários desses imunossuppressores e aos seus respectivos PCDT⁴⁸⁻⁵⁴:

- Em agosto de 2015, foi recomendada a incorporação do everolimo para imunossupressão em transplante hepático em adulto⁴⁹; e do everolimo, sirolimo e tacrolimo para imunossupressão em transplante cardíaco⁵⁰. As decisões de incorporação foram publicadas, respectivamente, por meio das Portarias SCTIE/MS nº 51/2015 e Portaria SCTIE/MS nº 52/2015^{49,50}.
- Já em novembro de 2015, houve a recomendação de incorporação do everolimo, sirolimo e tacrolimo para imunossupressão do transplante pulmonar⁵¹, cuja decisão de incorporação foi publicada por meio da Portaria SCTIE/MS nº 03/2016⁵¹.
- Em novembro de 2016, a Conitec emitiu recomendação favorável ao PCDT da Imunossupressão do transplante cardíaco, ao PCDT da Imunossupressão no transplante pulmonar⁵¹ e no PCDT da imunossupressão no transplante hepático em adultos. Contudo, apenas o último foi publicado⁶.
- Por fim, em março de 2017, a Conitec recomendou a incorporação dos medicamentos everolimo, tacrolimo, sirolimo, micofenolato de mofetila e de sódio na imunossupressão no transplante de pâncreas e de células-tronco hematopoéticas (TCTH), bem como do PCDT da Imunossupressão no transplante de pâncreas e do PCDT da Imunossupressão no TCTH. Nenhuma dessas decisões foi publicada⁵³.

Como a maioria desses imunossuppressores só possui indicação aprovada em bula para imunossupressão renal e hepática, a normativa vigente à época estabelecia que sua disponibilização no SUS só poderia ocorrer após a autorização excepcional da Anvisa⁴⁹.

Dessa forma, as recomendações da Conitec foram condicionadas à mudança do registro dos medicamentos ou à autorização excepcional da Anvisa⁴⁹. Isso fez com que os PCDT da imunossupressão do transplante cardíaco, pulmonar, pancreático e do TCTH não fossem publicados e que as decisões de incorporação dos medicamentos para o transplante pancreático e do TCTH não fossem publicadas^{53,54}.

Em 2020, com a inclusão da imunossupressão no transplante, ocorrido como indicação aprovada para os medicamentos everolimo e tacrolimo, a Conitec emitiu recomendação favorável à publicação do PCDT da Imunossupressão no transplante cardíaco, ressaltando-se que o medicamento sirolimo (que não possui essa indicação

aprovada) não fosse preconizado^{9,55}. Assim, o PCDT da Imunossupressão no transplante cardíaco foi publicado em 2021, com essa ressalva⁹.

O impedimento normativo para disponibilização dos medicamentos para algumas indicações⁴⁹ fez com que algumas Unidades Federativas, com financiamento próprio, passassem a ofertar os medicamentos aos seus pacientes, conforme informações compartilhadas com o DGITS pelo CONASS.

Com a publicação da Lei nº 14.313/2022 e do Decreto nº 11.161/2022, tornou-se possível a análise de proposta de incorporação de medicamentos e produtos com indicação distinta daquela aprovada no registro na ANVISA, desde que fossem observados a demonstração das evidências científicas sobre a eficácia, acurácia, efetividade e segurança do medicamento ou do produto para o uso pretendido na solicitação; e o uso consagrado ou a existência de autorização do uso pretendido em um dos países cuja autoridade regulatória competente seja membro do Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos de Produtos Farmacêuticos de Uso Humano (ICH) ou do Fórum Internacional de Reguladores de Produtos para a Saúde (IMDRF)^{56,57}.

Com a mudança normativa^{56,57}, pode-se retomar os processos que ainda não haviam sido publicados^{53,54}. Contudo, considerando o tempo decorrido desde a recomendação final pela Conitec, entendeu-se pela necessidade de atualizar as evidências disponíveis e ampliar o escopo de avaliação desses imunossupressores, uma vez que eles são usados em esquemas associados.

Para tal, foram iniciadas as discussões para elaboração dos PCDT da Imunossupressão no Transplante de Pulmão, no Transplante de Pâncreas e Pâncreas e Rim e no TCTH, de modo a revisar o escopo dessas diretrizes^{53,54}. Nesse processo, foi identificada a necessidade de também revisar os esquemas preconizados nos demais PCD^{8,9,48,57}, a fim de harmonizar o cuidado. Além disso, em 2025, conforme a Portaria SCTIE/MS nº 10/2025, o transplante de intestino delgado e o transplante multivisceral para o tratamento de pacientes com falência intestinal e demais indicações, o qual também demandaria a avaliação desses imunossupressores⁵.

Diante do exposto, adotou-se a estratégia de avaliação global de todos os medicamentos utilizados para as três fases da imunossupressão no transplante de órgãos sólidos, a fim de permitir o seu uso em diferentes esquemas, conforme condição clínica do paciente, disponibilidade local e experiência da equipe assistente.

5. TECNOLOGIA

Nesta seção, detalha-se a descrição técnica do alentuzumabe, objeto da presente análise para eventual incorporação ao SUS na terapia de indução em transplantes de órgãos sólidos. Os agentes comparadores (timoglobulina

e basiliximabe) encontram-se estabelecidos nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) vigentes, conforme delineado na Seção 4.2.2⁶⁻⁸.

Convém salientar que, sob a égide da Lei nº 14.313, de 21 de março de 2022, o Ministério da Saúde detém a prerrogativa de incorporar fármacos para indicações clínicas divergentes daquelas registradas na Anvisa, condicionado à existência de evidências científicas robustas e análise econômica favorável⁴⁵.

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica do alentuzumabe.

Tipo	Medicamento — anticorpo monoclonal
Princípio ativo	Alentuzumabe (alentuzumabe)
Nome comercial	MabCampath® (descontinuado para algumas indicações); Lemtrada® (indicação para esclerose múltipla recorrente-remitente) ⁵⁸ . O uso em transplantes ocorre como uso ampliado/ <i>off-label</i> internacionalmente reconhecido ⁹⁻¹⁰ .
Apresentação	Frasco-ampola — solução injetável; concentração 30 mg/1 mL ou 12 mg/1,2 mL (a depender da apresentação comercial vigente). Posologia adotada nesta avaliação: 30 mg em dose única, administrada por via intravenosa no perioperatório (adulto padrão de 70 kg) ⁹
Detentor do registro / Fabricante	Sanofi Genzyme (Lemtrada®) ⁵⁸ .
Indicação aprovada na Anvisa	Esclerose múltipla recorrente-remitente (RRMS) em adultos com doença ativa, conforme registro Anvisa ⁵⁸ . Para a indicação proposta (imunossupressão de indução em transplante de órgão sólido), o uso é considerado em conformidade com a Lei nº 14.313/2022 e baseado em evidências internacionais de uso terapêutico ampliado ⁴⁵ .
Mecanismo de ação	Anticorpo monoclonal humanizado anti-CD52. Promove depleção rápida e prolongada de linfócitos T, linfócitos B, células natural killer (NK) e monócitos, com efeito imunossupressor potente. O CD52 é expresso na superfície da maioria dos linfócitos maduros ^{10,46} .
Via de administração	Endovenosa (EV), com infusão lenta e pré-medicação com anti-histamínicos e corticosteroides.
Posologia para indução em transplante de órgão sólido	Dose única de 30 mg, administrada no perioperatório (geralmente no momento da reperfusão ou nas primeiras horas pós-transplante), conforme estudos clínicos de referência ^{9,11,12,16} .
Categoria farmacológica	Imunossupressor — anticorpo monoclonal anti-CD52 (código ATC: L04AA34).

Fonte: elaboração própria a partir de Anvisa, BPS/CATMAT (Brasil, 2025) e literatura científica (Hayes et al., 2016; Li et al., 2018; Hale et al., 2008). A indicação proposta para o SUS contempla a Lei nº 14.313/2022 (Brasil, 2022).

5.1 Preço das tecnologias

O custo do alentuzumabe e sua respectiva dose são apresentados no Quadro 3, que contém o preço unitário no PMVG 18% constante na tabela da CMED (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos), além do preço unitário proposto e utilizado nos estudos econômicos deste Relatório.

Quadro 3. Custo dos medicamentos de imunossupressão

Medicamento	PMVG 18% ¹	Preço praticado em compras públicas ²
Alentuzumabe (30 mg/dose)	R\$ 39.767,75	R\$ 29.060,00

Fonte: elaboração própria

1. Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG). Os dados de custo foram extraído da lista da CMED publicada em 10/06/2026.

5.2 Custo dos tratamentos por paciente

O alentuzumabe é administrado em dose única de 30 mg no período perioperatório, não havendo variação posológica entre os diferentes tipos de transplante de órgão sólido avaliados. Dessa forma, o custo do tratamento com alentuzumabe é o mesmo independentemente do órgão transplantado, conforme apresentado no Quadro 4.

Quadro 4. Custo do tratamento com alentuzumabe, por tipo de transplante

órgão	Medicamento	Dose	Custo do tratamento
Coração	Alentuzumabe	30 mg/dose	R\$ 29.060,00
Pulmão	Alentuzumabe	30 mg/dose	R\$ 29.060,00
Fígado	Alentuzumabe	30 mg/dose	R\$ 29.060,00
Pâncreas	Alentuzumabe	30 mg/dose	R\$ 29.060,00
Intestino	Alentuzumabe	30 mg/dose	R\$ 29.060,00
Rim	Alentuzumabe	30 mg/dose	R\$ 29.060,00

Fonte: elaboração própria

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Realizou-se uma revisão sistemática para avaliar a eficácia e a segurança do alentuzumabe na fase de indução em pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos. Foram avaliadas as intervenções de interesse conforme o órgão transplantado, incluindo comparações entre alentuzumabe, basiliximabe, timoglobulina/globulina antitímócitos e, em alguns cenários, corticosteroides isolados ou ausência de indução específica, de acordo com os estudos identificados no parecer técnico-científico. A revisão foi conduzida com base nas recomendações das diretrizes metodológicas brasileiras para elaboração de revisões sistemáticas⁵⁹. Todos os detalhes estão dispostos no Anexo 1.

As buscas por estudos foram realizadas nas bases PubMed, EMBASE e Cochrane Library, com estratégias específicas para cada órgão sólido, sem aplicação de filtros. A seleção dos estudos foi realizada em duplicata, de forma independente, por meio da plataforma Rayyan. A extração dos dados foi conduzida por pares de pesquisadores e incluiu informações sobre o delineamento do estudo, a população, as intervenções comparadas e os desfechos de interesse, especialmente perda do enxerto, mortalidade, rejeição aguda e eventos adversos, incluindo infecções bacterianas, virais e fúngicas, além de eventos adversos sérios quando reportados.

A qualidade metodológica foi avaliada de acordo com o delineamento dos estudos incluídos, utilizando as ferramentas RoB 2.0 para ensaios clínicos randomizados, ROBINS-I para estudos não randomizados e coortes, e AMSTAR 2 para revisões sistemáticas. A certeza da evidência foi avaliada pela abordagem GRADE, considerando os desfechos críticos de perda do enxerto e mortalidade, e os desfechos importantes relacionados à rejeição aguda e eventos adversos. Os desfechos foram analisados por meio de medidas absolutas e, quando aplicável, por metanálises, com apresentação dos resultados em riscos relativos (RR) ou odds ratios (OR), com intervalos de confiança de 95% (IC 95%).

Foram incluídos estudos de acordo com o órgão sólido: transplante de coração (n = 1), transplante de pulmão (n = 2), transplante de fígado (n = 1), transplante de pâncreas (n = 2), transplante de intestino (n = 1) e transplante de rim (n = 6). Os esquemas de indução avaliados por órgão envolveram, conforme a disponibilidade de dados, comparações entre alentuzumabe versus timoglobulina, alentuzumabe versus basiliximabe, alentuzumabe e, em alguns cenários, comparações com corticosteroides ou ausência de indução farmacológica específica.

A avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés variou conforme o órgão e o delineamento dos estudos incluídos. No transplante cardíaco, no transplante hepático e no transplante intestinal, a evidência derivou de estudos observacionais, com risco de viés sério e limitações importantes relacionadas à ausência de randomização, potencial confundimento e apresentação incompleta dos dados por grupo^{9,19,33}. No transplante pulmonar, o ensaio clínico randomizado foi classificado como apresentando algumas preocupações, e a revisão sistemática foi considerada de confiança criticamente baixa segundo a ferramenta AMSTAR 2¹⁰. No transplante pancreático e no transplante renal, embora a evidência tenha derivado em maior proporção de ensaios clínicos randomizados, persistiram limitações relacionadas ao pequeno tamanho amostral, ao número reduzido de eventos e à imprecisão das estimativas^{16,18,32,60-62}.

6.1. Efeitos desejáveis das tecnologias

As evidências disponíveis sobre a indução com alentuzumabe em transplantes de coração, pulmão, fígado, pâncreas, intestino e rim mostraram resultados heterogêneos entre os órgãos e os comparadores avaliados. Em parte dos

estudos, observou-se redução no número de episódios de rejeição aguda em comparação com esquemas convencionais, mas não se demonstrou benefício na mortalidade ou na perda do enxerto.

Transplante de coração

Foi identificado um estudo observacional retrospectivo sobre transplante combinado coração-pulmão, no qual o alentuzumabe foi comparado a outros esquemas de indução, incluindo basiliximabe, globulina antitimócito e corticosteroides. Os principais desfechos avaliados foram a mortalidade global e os episódios tratados de rejeição aguda. Os resultados não demonstraram diferença a favor do alentuzumabe, e a análise foi limitada pelo delineamento observacional e pelo pequeno número de pacientes no grupo de intervenção⁹.

Transplante de pulmão

Foram identificados um ensaio clínico randomizado e uma revisão sistemática com metanálise. Os desfechos avaliados incluíram mortalidade, rejeição aguda e eventos adversos. De modo geral, não houve benefício na mortalidade. Entretanto, a revisão sistemática sugeriu que o alentuzumabe pode reduzir a rejeição aguda em comparação com agentes convencionais de indução, incluindo timoglobulina e basiliximabe¹⁰⁻¹⁵.

Transplante de fígado

A evidência baseou-se em uma coorte histórica que comparou alentuzumabe com timoglobulina e/ou a ausência de indução específica. Foram avaliados os desfechos de sobrevida do paciente, de sobrevida do enxerto e de rejeição aguda. Os resultados não demonstraram diferença na perda do enxerto, na mortalidade ou na rejeição aguda entre os grupos³³.

Transplante de pâncreas

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados que compararam alentuzumabe com timoglobulina, basiliximabe e daclizumabe. Os desfechos analisados foram a perda do enxerto, a mortalidade e a rejeição aguda. A evidência mostrou-se limitada e imprecisa, sem demonstração de superioridade do alentuzumabe em todos os desfechos, embora algumas comparações tenham sugerido uma possível redução da rejeição^{16,18}.

Transplante de intestino

Foi identificado um estudo observacional retrospectivo que comparou alentuzumabe com timoglobulina e daclizumabe. Os principais desfechos avaliados foram a sobrevida do paciente, a sobrevida do enxerto e a rejeição aguda precoce. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os agentes de indução quanto à sobrevida do paciente

ou do enxerto, e os resultados de rejeição foram reportados de forma agregada, o que limita a comparação direta entre os grupos¹⁹.

Transplante de rim

Foi identificado o maior volume de evidência comparativa, incluindo estudos com timoglobulina, basiliximabe e daclizumabe. Os desfechos avaliados incluíram perda do enxerto, mortalidade e rejeição aguda. De modo geral, não houve diferença entre os esquemas quanto à mortalidade e à perda do enxerto. Para rejeição aguda, algumas comparações sugeriram benefício do alentuzumabe, especialmente frente ao basiliximabe, embora com incerteza importante^{10,16,18,60-}

62.

6.2 Efeitos indesejáveis das tecnologias

De forma geral, as evidências disponíveis sobre o uso de alentuzumabe na fase de indução não demonstraram diferenças entre os comparadores quanto aos eventos adversos, embora tenham sido relatadas infecções bacterianas, virais e fúngicas em diferentes contextos clínicos. A interpretação dos achados é limitada pela heterogeneidade dos estudos, pelo uso concomitante de múltiplos regimes de manutenção e pelo pequeno número de eventos em diversas comparações.

Transplante de coração

Os dados de segurança foram limitados. O estudo observacional não permitiu identificar com precisão diferenças entre os esquemas para eventos adversos totais, e a certeza da evidência foi reduzida pela ausência de padronização diagnóstica e pelo potencial de confusão residual⁹.

Transplante de pulmão

Foram relatados desfechos relacionados à infecção bacteriana, à infecção viral e a outros eventos adversos. No ensaio clínico randomizado, não houve diferença entre alentuzumabe e timoglobulina em mortalidade ou rejeição aguda, e os achados de segurança permaneceram inconclusivos devido à amostra reduzida¹⁵. Na revisão sistemática, os dados de segurança foram limitados pela inclusão de estudos observacionais¹⁰.

Transplante de fígado

Foram descritas infecções gerais, bacterianas, virais e fúngicas. Embora não tenha sido demonstrado benefício em termos de rejeição ou perda do enxerto, algumas análises sugeriram aumento de infecções no grupo tratado com alentuzumabe em comparação com o controle histórico³³.

Transplante de pâncreas

Os eventos adversos incluíram principalmente infecções e outros desfechos gerais de segurança. A interpretação comparativa permaneceu limitada pelo pequeno número de eventos e pela variabilidade dos regimes associados de manutenção imunossupressora¹⁶⁻¹⁸.

Transplante de intestino

Foram avaliadas infecções e rejeição precoce nos primeiros 90 dias após o transplante. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os agentes de indução da infecção, mas o estudo não apresentou os eventos estratificados detalhadamente por grupo, o que limita a análise comparativa¹⁹.

Transplante de rim

Foram relatados eventos adversos totais, infecção bacteriana, infecção viral, infecção fúngica e internação. Em algumas comparações, os resultados sugeriram taxas semelhantes entre alentuzumabe e os comparadores. Em outras, a incerteza foi relevante, principalmente devido ao pequeno número de eventos e à imprecisão das estimativas^{10,16,18,60-62}.

6.3 Qualidade geral das evidências (GRADE)

Para avaliar a confiança geral da evidência, utilizou-se a ferramenta GRADE. De forma geral, a certeza da evidência variou de muito baixa a moderada, com predomínio de baixa ou muito baixa na maioria dos órgãos e desfechos avaliados.

Transplante de coração

A certeza da evidência foi predominantemente baixa ou muito baixa para perda do enxerto, mortalidade e eventos adversos totais, em razão do delineamento observacional, do pequeno número de pacientes expostos ao alentuzumabe e da grande imprecisão das estimativas⁹.

Transplante de pulmão

A certeza da evidência variou de baixa a muito baixa para a maioria dos desfechos, incluindo mortalidade, perda do enxerto e eventos adversos. Para a rejeição aguda, houve sinal de benefício do alentuzumabe em algumas comparações, mas a certeza permaneceu limitada pelo risco de viés, pela heterogeneidade e pela dependência de comparações indiretas¹⁵.

Transplante de fígado

A certeza da evidência foi predominantemente muito baixa para mortalidade, perda do enxerto, rejeição aguda e infecções, principalmente devido ao delineamento não randomizado, ao confundimento temporal e à imprecisão³³.

Transplante de pâncreas

A certeza da evidência foi, em geral, baixa ou muito baixa para perda do enxerto, mortalidade e rejeição aguda. Embora os estudos fossem ensaios clínicos randomizados, persistiram limitações decorrentes do pequeno tamanho amostral e do baixo número de eventos^{16,18}.

Transplante de intestino

A certeza da evidência foi classificada como muito baixa para todos os desfechos avaliados, incluindo sobrevida do paciente, sobrevida do enxerto, rejeição precoce e infecção, refletindo a existência de um único estudo observacional retrospectivo, com dados agregados e ausência de medidas de efeito comparativas robustas¹⁹.

Transplante de rim

A certeza da evidência variou de baixa a muito baixa na maioria das comparações. Para rejeição aguda, algumas comparações sugeriram benefício do alentuzumabe, especialmente frente ao basiliximabe, mas a certeza permaneceu baixa em razão da imprecisão e das limitações metodológicas em parte dos estudos^{10,16,18,60-62}.

6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Os achados indicam que o uso de alentuzumabe como terapia de indução em transplantes de órgãos sólidos pode estar associado à redução da rejeição aguda em alguns cenários específicos, especialmente no pulmão e em parte das comparações no rim, mas não há evidência robusta e consistente de superioridade clínica global em relação aos comparadores para todos os órgãos avaliados. A interpretação dos resultados deve considerar a heterogeneidade entre os tipos de transplante, a baixa certeza da evidência em vários cenários e a necessidade de estudos comparativos mais robustos para reduzir as incertezas relevantes para a tomada de decisão no SUS.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação Econômica

Foi realizada avaliação econômica dos imunossupressores utilizados na terapia de indução em pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos no Sistema Único de Saúde (SUS), com o objetivo de avaliar a custo-efetividade do alentuzumabe em transplante de coração, pulmão, fígado, pâncreas, intestino e rim, tendo como comparadores a

timoglobulina/globulina antitimócitos e o basiliximabe, conforme a disponibilidade de evidência por órgão. Todos os detalhes estão dispostos no Anexo 2.

A imunossupressão de indução corresponde ao uso perioperatório de esquemas imunossupressores mais intensivos, administrados antes, durante ou logo após o transplante, com a finalidade de reduzir o risco de rejeição aguda no período inicial pós-transplante, quando o risco imunológico tende a ser mais elevado⁶⁻⁸. Na prática clínica, diferentes estratégias de indução são empregadas, incluindo corticosteroides, antagonistas do receptor de interleucina-2, como o basiliximabe, e agentes depletors de linfócitos T, como a timoglobulina, sendo o alentuzumabe utilizado em alguns cenários como alternativa de indução, especialmente em protocolos de minimização de corticosteroides ou de inibidores da calcineurina^{6-11,14,32}.

Embora essas tecnologias sejam utilizadas em diferentes contextos clínicos, a base de evidências para a comparação entre os esquemas de indução é heterogênea e, em alguns órgãos, limitada, com predomínio de estudos observacionais, coortes retrospectivas ou comparações indiretas, especialmente em transplante de intestino, fígado e coração, e em algumas comparações de pâncreas. Diante da necessidade de subsidiar a tomada de decisão no SUS, foi conduzida uma análise de custo-efetividade com base nos desfechos clínicos de rejeição evitada e, em situações específicas, de perda do enxerto evitada, conforme a disponibilidade de dados nos estudos incluídos no parecer técnico-científico (Anexo 1).

Algumas comparações previstas nas PICO não puderam ser modeladas de forma uniforme para todos os órgãos devido à ausência ou insuficiência de dados clínicos adequados. Assim, foram incluídos no modelo apenas os cenários com evidência suficiente para a estimativa de efetividade e custos, contemplando comparações entre alentuzumabe e timoglobulina e entre alentuzumabe e basiliximabe, conforme o órgão transplantado e os desfechos reportados nos estudos primários.

A avaliação econômica foi precedida por uma revisão da literatura, com o objetivo de identificar modelos analíticos e parâmetros clínicos e econômicos previamente utilizados em avaliações relacionadas à imunossupressão em transplantes de órgãos sólidos (Anexo 1). Os métodos foram definidos de acordo com as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica em Saúde do Ministério da Saúde, 3ª edição⁵. As tecnologias avaliadas foram comparadas por meio de análise de custo-efetividade, utilizando como medida de efetividade desfechos clínicos diretos relacionados à rejeição aguda e, quando necessário, à perda do enxerto.

A modelagem considerou os principais parâmetros metodológicos da avaliação, incluindo a população, as intervenções, os comparadores, os desfechos, o horizonte temporal, os componentes de custo e as análises de sensibilidade. As características gerais do modelo utilizado encontram-se resumidas no Quadro 3.

Quadro 5. Características das avaliações econômicas

Avaliação econômica	Custo-efetividade
Perspectiva	Sistema Único de Saúde
População em estudo	Pacientes que serão submetidos a transplante de órgãos sólidos (coração, pulmão, fígado, pâncreas, intestino e rim) elegíveis para imunossupressão de indução.
Intervenções	Alentuzumabe,
Comparadores	Basiliximabe e timoglobulina/globulina antitimócitos, conforme disponibilidade de evidência por órgão
Desfechos em saúde	Rejeição aguda ou perda de enxerto.
Horizonte de tempo	12 meses
Taxa de desconto	sem desconto
Medidas de efetividade	perda do enxerto evitado ou óbito evitado
Método de modelagem	Análise de custo-efetividade (árvore de decisão para perda do enxerto ou rejeição aguda)
Estimativa de custos	Custos médicos diretos associados aos esquemas terapêuticos
Moeda	Real (R\$)
Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada e probabilística

Fonte: elaboração própria.

7.1.1 População, perspectiva, intervenções e comparadores

A população considerada na avaliação econômica foi composta por pacientes que serão submetidos a transplante de órgãos sólidos (coração, pulmão, fígado, pâncreas, intestino e rim) elegíveis ao uso de imunossupressores na fase de indução. O estudo foi conduzido sob a perspectiva do SUS.

As intervenções e comparadores foram definidos com base nas PICO da síntese de evidências (Anexo 1), contemplando comparações entre alentuzumabe, timoglobulina/globulina antitimócitos e basiliximabe, conforme o órgão transplantado e os estudos disponíveis. Em virtude da disponibilidade limitada de evidências clínicas em alguns cenários, foram incluídas nos modelos econômicos apenas as comparações para as quais havia dados suficientes para a estimativa de efetividade e de custos.

As doses e frequências dos imunossupressores foram obtidas a partir dos estudos utilizados para a estimativa da efetividade e da prática assistencial descrita nos protocolos clínicos, considerando um indivíduo adulto padrão de 70 kg (1-3,10). Os custos dos medicamentos foram estimados com base na mediana das aquisições registradas no Banco de Preços em Saúde (BPS), conforme descrito no Anexo 2.

7.1.1.2 Horizonte temporal e taxa de desconto

O horizonte temporal adotado foi de 12 meses, por representar o período de maior relevância clínica para a fase de indução, no qual se concentram os principais eventos relacionados ao efeito profilático da intervenção, incluindo rejeição aguda, perda do enxerto e complicações iniciais pós-transplante. Essa escolha é compatível com o seguimento predominante dos estudos incluídos na síntese de evidências e com a natureza perioperatória da decisão clínica avaliada.

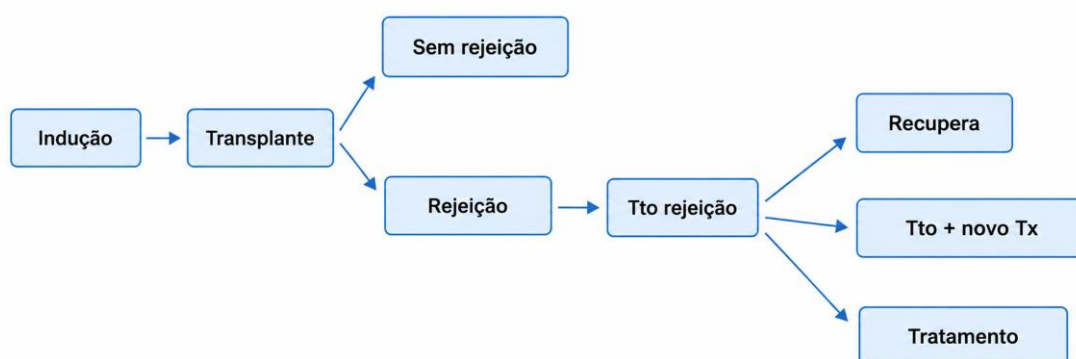
Em razão do horizonte temporal de até 12 meses, não foi aplicada taxa de desconto sobre custos e desfechos em saúde, em conformidade com as recomendações metodológicas vigentes.

7.1.1.3 Modelo de avaliação econômica

Foi adotado o modelo de árvore de decisão para todas as comparações incluídas nesta avaliação econômica. Essa escolha justifica-se por se tratar de uma intervenção de curta duração, administrada no período perioperatório, cujos principais efeitos clínicos ocorrem no primeiro ano após o transplante, especialmente em relação à rejeição aguda e, quando necessário, à perda do enxerto.

A árvore de decisão foi estruturada com base nas comparações entre as estratégias de indução identificadas na síntese de evidências (Anexo 1), considerando como desfecho principal a rejeição aguda e, na ausência desse dado, a perda do enxerto (Figura 1). Para cada órgão transplantado, o modelo contemplou a probabilidade de ocorrência do desfecho nos grupos de intervenção e comparador, com base nos dados absolutos observados nos estudos incluídos no PTC (Anexo 1). As estruturas dos modelos encontram-se descritas no Anexo 2.

Figura 1. Modelo de árvore de decisão para tratamento de paciente com indução do órgão transplantado.



7.1.1.4 Desfechos em saúde

Os parâmetros de efetividade utilizados nos modelos foram obtidos a partir dos estudos incluídos no parecer técnico-científico (Anexo 1) e de evidências complementares identificadas na literatura. O desfecho principal adotado foi a rejeição evitada, por representar a medida clínica mais diretamente relacionada ao objetivo da terapia de indução. Em comparações específicas, nas quais o desfecho reportado nos estudos foi distinto, adotou-se a perda do enxerto evitada, conforme explicitado na análise correspondente.

Em razão da ausência de estimativas robustas de utilidade para cálculo de anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) na população avaliada, optou-se pela utilização de desfechos clínicos diretos. Essa abordagem é avaliada em contextos de dados limitados e pela natureza do problema decisório analisado.

7.1.1.5 Custos

Foram considerados os custos médicos diretos relacionados aos esquemas de imunossupressão de indução e ao manejo dos desfechos clínicos incluídos no modelo. Foram incluídos, conforme a comparação e o órgão transplantado, os custos de aquisição dos medicamentos, de administração, de acompanhamento e de tratamento da rejeição, bem como os custos associados à perda do enxerto, quando esse desfecho foi incorporado à análise.

Os custos dos medicamentos alentuzumabe, basiliximabe e globulina antitimócitos/timoglobulina foram obtidos por meio de consulta ao Banco de Preços em Saúde (BPS), adotando-se a mediana das aquisições registradas até 09 de março de 2026. O custo unitário por dose e o número total de doses foram estimados com base em um adulto padrão de 70 kg, considerando os esquemas terapêuticos descritos nos estudos que fundamentaram as evidências clínicas e os parâmetros adotados no modelo.

Os custos relacionados ao manejo da rejeição e aos desfechos clínicos foram obtidos a partir de fontes oficiais do SUS e de estruturas analíticas previamente utilizadas em avaliações correlatas, com as adaptações necessárias para refletir o contexto específico de cada órgão transplantado. Nos cenários em que a evidência direta de custo era escassa ou inexistente, utilizaram-se parâmetros derivados de fontes secundárias ou de pressupostos metodológicos explicitados no Anexo 2.

7.1.1.6 Análises de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade determinística univariada e probabilística, com o objetivo de explorar a incerteza associada aos principais parâmetros do modelo. Na análise determinística, os parâmetros de custo e de

efetividade foram variados em 20%, o que permitiu identificar os componentes com maior influência na razão de custo-efetividade incremental. Os resultados foram apresentados por meio de quadros e gráficos do tipo tornado.

Na análise de sensibilidade probabilística, foram realizadas simulações de Monte Carlo nas comparações em que essa abordagem foi aplicável, com a representação dos resultados em planos de custo-efetividade. Essa etapa permitiu avaliar a distribuição conjunta das estimativas de custo e de efetividade incrementais, contribuindo para a interpretação da robustez dos resultados e da direção predominante dos efeitos observados.

7.1.2 Resultados da avaliação econômica

No transplante cardíaco, na comparação entre alentuzumabe e timoglobulina, o custo incremental do alentuzumabe foi de R\$ 53.678,54, com efetividade incremental de 40% e RCEI de R\$ 134.196,36 por rejeição evitada. Na comparação com basiliximabe, o custo incremental foi de R\$ 69.528,65, a efetividade incremental foi de 11% e a RCEI foi de R\$ 632.078,64 por rejeição evitada. Nas análises de sensibilidade, os principais direcionadores dos resultados foram a probabilidade de evento no grupo comparador e o custo da dose de alentuzumabe, enquanto os custos dos comparadores tiveram menor impacto na RCEI.

No transplante pulmonar, a comparação entre alentuzumabe e timoglobulina mostrou custo incremental de R\$ 58.354,14, efetividade incremental de 28% e RCEI de R\$ 208.407,64 por rejeição evitada. Em relação ao basiliximabe, o custo incremental foi de R\$ 72.750,35, a efetividade incremental de 1% e a RCEI de R\$ 7.275.035,00 por rejeição evitada. Na análise de sensibilidade, a principal fonte de variação foi a probabilidade de rejeição no grupo comparador, seguida pelo custo da dose de alentuzumabe. Na comparação com basiliximabe, a RCEI elevada refletiu ganho incremental pequeno de efetividade, associado a um aumento expressivo de custo.

No transplante hepático, a comparação entre alentuzumabe e timoglobulina apresentou custo incremental de R\$ 67.818,39, porém, sem diferença de efetividade entre as estratégias, o que impossibilitou a estimativa de uma RCEI interpretável. Nesse cenário, o alentuzumabe apresentou maior custo sem benefício clínico incremental mensurável em relação à timoglobulina. Na comparação entre alentuzumabe e basiliximabe, o custo incremental foi de R\$ 72.006,58, a efetividade incremental de 5% e a RCEI de R\$ 1.440.131,60 por rejeição evitada. As análises de sensibilidade mostraram maior influência da probabilidade de evento com basiliximabe e do custo da dose de alentuzumabe.

No transplante pancreático, na comparação entre alentuzumabe e timoglobulina, o custo incremental foi de R\$ 69.490,86, com efetividade incremental de -9% e RCEI de -R\$ 772.120,56 por rejeição evitada. Esse resultado indica um cenário desfavorável ao alentuzumabe, com custo superior e menor efetividade em comparação ao comparador. Já na comparação com basiliximabe, o custo incremental foi de R\$ 70.606,63, a efetividade incremental de 14% e a RCEI de R\$ 504.333,07 por rejeição evitada. Nas análises de sensibilidade, o custo da dose de alentuzumabe foi o principal

determinante dos resultados na comparação com a timoglobulina, enquanto a probabilidade de evento com basiliximabe foi o parâmetro de maior influência na comparação com o basiliximabe.

No transplante intestinal, a comparação entre alentuzumabe e timoglobulina mostrou custo incremental de -R\$ 301.559,10, efetividade incremental de 52% e RCEI de -R\$ 579.921,35 por rejeição evitada, o que configura dominância do alentuzumabe sobre a timoglobulina. Na análise probabilística, a RCEI média foi de -R\$ 580.025,86, com intervalo entre -R\$ 598.855,77 e -R\$ 560.424,97, e concentração integral das simulações no quadrante de menor custo e maior efetividade. Na comparação entre alentuzumabe e basiliximabe, o custo incremental foi de -R\$ 284.922,83, a efetividade incremental de 56% e a RCEI de -R\$ 508.790,77 por rejeição evitada, também caracterizando dominância do alentuzumabe. Nessa comparação, a análise de sensibilidade indicou maior influência da probabilidade de evento com basiliximabe e do custo da dose de alentuzumabe.

No transplante renal, na comparação entre alentuzumabe e timoglobulina, o custo incremental foi de R\$ 63.867,09, a efetividade incremental de 7% e a RCEI de R\$ 912.387,00 por perda do enxerto evitada. Na comparação entre alentuzumabe e basiliximabe, o custo incremental foi de R\$ 65.587,98, a efetividade incremental de 13% e a RCEI de R\$ 517.255,40 por perda do enxerto evitada. Em ambas as comparações, a análise de sensibilidade mostrou que a principal fonte de variação dos resultados foi a probabilidade de evento no grupo comparador, seguida pelo custo da dose de alentuzumabe, enquanto o custo dos comparadores teve menor influência sobre a razão incremental. No Quadro 4, são apresentados todos os custos incrementais e RCEI de cada órgão.

Quadro 6. Custos e razão de custo-efetividade incremental por órgão e por comparação.

Órgão	Estratégia	Custo Total (intervenção)	Custo Incremental	Efetividade e Incremental	RCEI
Coração	Alemtuzumabe vs. Timoglobulina	R\$ 83.730,83	R\$ 53.678,54	40%	R\$ 134.196,36
Coração	Alemtuzumabe vs. Basiliximabe	R\$ 83.730,83	R\$ 69.528,65	10%	R\$ 632.078,64
Pulmão	Alemtuzumabe vs. Timoglobulina	R\$ 84.335,80	R\$ 58.354,14	28%	R\$ 208.407,65
Pulmão	Alemtuzumabe vs. Basiliximabe	R\$ 84.335,80	R\$ 72.750,35	1%	R\$ 7.275.035,11

Fígado	Alemtuzumabe vs. Timoglobulina	R\$ 82.578,75	R\$ 67.818,39	0%	Não calculável
Fígado	Alemtuzumabe vs. Basiliximabe	R\$ 82.578,75	R\$ 72.006,58	5%	R\$ 1.440.131,64
Pâncreas	Alemtuzumabe vs. Timoglobulina	R\$ 80.103,94	R\$ 69.490,86	-9%	-R\$ 772.120,56*
Pâncreas	Alemtuzumabe vs. Basiliximabe	R\$ 80.103,94	R\$ 70.606,63	14%	R\$ 504.333,07
Intestino	Alemtuzumabe vs. Timoglobulina	R\$ 197.967,90	-R\$ 301.559,10	52%	-R\$ 579.921,35
Intestino	Alemtuzumabe vs. Basiliximabe	R\$ 197.967,90	-R\$ 284.922,83	56%	-R\$ 508.790,77
Rim	Alemtuzumabe vs. Timoglobulina	R\$ 85.876,23	R\$ 63.867,09	7%	R\$ 912.387,00
Rim	Alemtuzumabe vs. Basiliximabe	R\$ 85.876,23	R\$ 65.587,98	13%	R\$ 517.255,40

Fonte: Elaboração própria.

Considerações sobre a avaliação econômica

De forma geral, os resultados evidenciaram variação no perfil de custo-efetividade do alentuzumabe em comparação com timoglobulina e basiliximabe, a depender do órgão transplantado, da magnitude do ganho incremental de efetividade e da robustez da base de evidências disponível. Em alguns cenários, como no transplante intestinal, o alentuzumabe apresentou menor custo e maior efetividade, o que configura dominância. Em outros, como nos transplantes pulmonares e hepáticos em comparação com basiliximabe, o ganho de efetividade foi pequeno e acompanhado de incremento expressivo de custo, resultando em razões de custo-efetividade incrementais elevadas.

7.2 Impacto orçamentário

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi conduzida sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), com horizonte temporal de cinco anos (2027–2031). Optou-se pela abordagem do custo do pacote terapêutico por paciente, em conformidade com a Diretriz Metodológica do Ministério da Saúde para AIO, que orienta a inclusão do medicamento, administração, pré-medicação, monitoramento e manejo dos principais desfechos clínicos (rejeição aguda) ponderado

pelas respectivas probabilidades de ocorrência. Os custos foram extraídos da árvore de decisão da avaliação econômica de custo-efetividade (Anexo 2), com valores unitários do Banco de Preços em Saúde (BPS) atualizados até março de 2026.

Somente o alentuzumabe constitui nova tecnologia em avaliação. A timoglobulina e o basiliximabe já estão disponíveis no SUS como comparadores em todos os transplantes de órgãos sólidos. O impacto orçamentário incremental refere-se exclusivamente ao efeito da introdução do alentuzumabe na prática atual.

Como a indução é intervenção pontual administrada uma única vez no perioperatório, a população elegível em cada ano corresponde apenas aos pacientes incidentes (novos transplantes) daquele ano. Pacientes transplantados em anos anteriores não recebem nova indução.

7.2.1. Cenários avaliados

Para cada órgão, foram avaliados três cenários:

- (i) **Cenário de referência:** reflete a prática atual no SUS, com timoglobulina e basiliximabe já disponíveis e uso de corticoide perioperatório conforme o órgão. Não inclui alentuzumabe.
- (ii) **Cenário alternativo 1 — menor proporção de alentuzumabe:** alentuzumabe captura 50% do limite máximo de adoção por órgão; o restante mantém a distribuição da prática atual.
- (iii) **Cenário alternativo 2 — maior proporção de alentuzumabe:** alentuzumabe captura 100% do limite máximo de adoção por órgão.

7.2.2. Resultados consolidados

Considerando os seis órgãos, o impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos pela incorporação do alentuzumabe é estimado em **R\$ 68.868.521,32** no Cenário alternativo 1 (menor proporção) e **R\$ 137.737.042,64** no Cenário alternativo 2 (maior proporção). O impacto orçamentário da prática atual no SUS (com timoglobulina e basiliximabe já disponíveis) é estimado em **R\$ 908.676.930,46** no mesmo horizonte temporal (Quadro 7 e Figura 2).

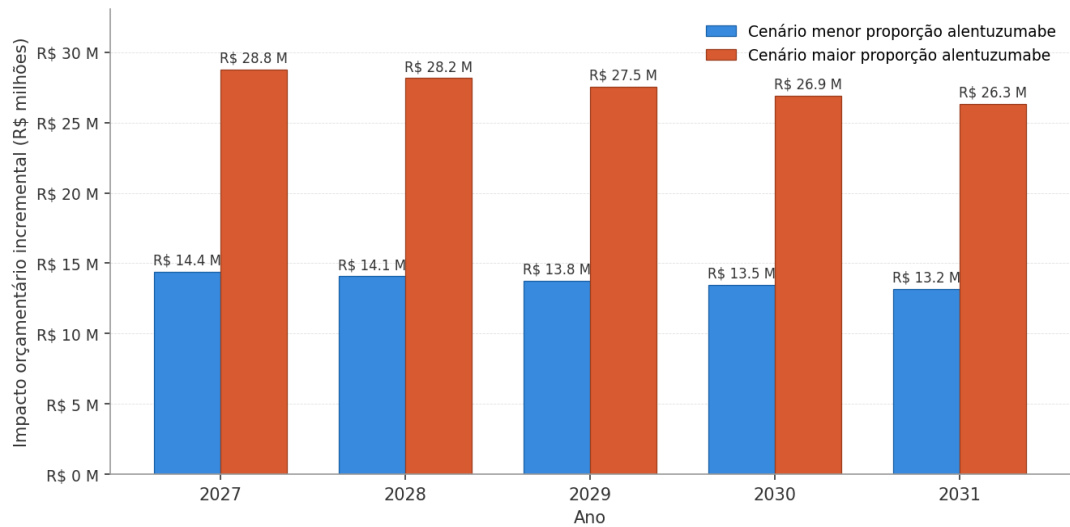
Quadro 7. Impacto orçamentário consolidado para a incorporação do alentuzumabe nos transplantes de órgãos sólidos (R\$, 2027–2031)

Cenário	2027	2028	2029	2030	2031
Referência (prática atual SUS)	R\$ 162.075.906,51	R\$ 171.922.535,84	R\$ 181.726.427,98	R\$ 191.562.058,20	R\$ 201.390.001,93
Alt. 1 — Menor proporção alentuzumabe	R\$ 176.459.152,23	R\$ 186.004.560,80	R\$ 195.498.786,53	R\$ 205.029.740,75	R\$ 214.553.211,46

Alt. 2 — Maior proporção alentuzumabe	R\$ 190.842.397,95	R\$ 200.086.585,77	R\$ 209.271.145,08	R\$ 218.497.423,31	R\$ 227.716.421,00
Impacto incremental — Menor proporção alentuzumabe	R\$ 14.383.245,72	R\$ 14.082.024,96	R\$ 13.772.358,55	R\$ 13.467.682,55	R\$ 13.163.209,54
Impacto incremental — Maior proporção alentuzumabe	R\$ 28.766.491,44	R\$ 28.164.049,93	R\$ 27.544.717,10	R\$ 26.935.365,10	R\$ 26.326.419,07

Fonte: elaboração própria a partir do Anexo 3 — Análise de Impacto Orçamentário. Soma dos impactos orçamentários por órgão para cada cenário. Detalhes em Brasil (2021a; 2021b; 2017); BPS (2025); APAC (2025).

Figura 2. Impacto orçamentário incremental anual da incorporação do alentuzumabe (2027–2031).



Fonte: elaboração própria. Impacto incremental = impacto orçamentário do cenário alternativo – impacto orçamentário da prática atual no SUS, refletindo exclusivamente o efeito da entrada do alentuzumabe.

7.2.3. Distribuição do impacto incremental por órgão

A distribuição do impacto incremental por órgão (Quadro 8 e Figura 3) evidencia que o transplante renal concentra o maior impacto absoluto, seguido pelo hepático, em razão dos volumes populacionais. O transplante intestinal apresenta sinal negativo (economia), em razão do menor custo esperado do pacote terapêutico do alentuzumabe frente aos comparadores no modelo da avaliação econômica — resultado que carrega elevada incerteza, dada a escassez de evidência direta para esse órgão (ver Anexo 3 — Limitações).

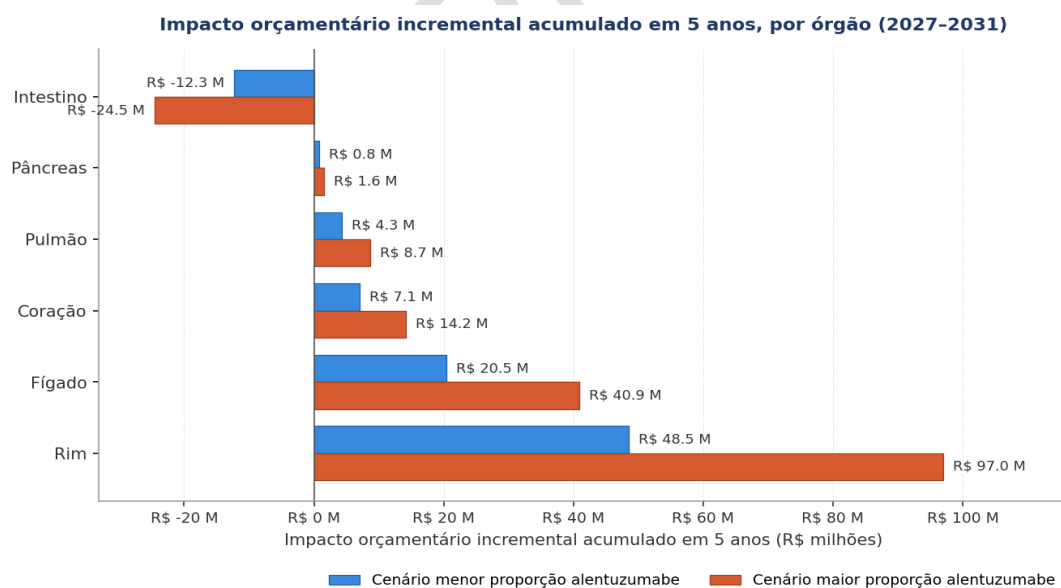
Quadro 8. Impacto orçamentário da prática atual e impacto incremental do alentuzumabe acumulado em 5 anos, por órgão (2027–2031)

Órgão	Referência (prática atual, 5 anos)	Incremental Alt. 1 — Menor (5 anos)	Incremental Alt. 2 — Maior (5 anos)
-------	---------------------------------------	--	--

Coração	R\$ 40.659.865,60	R\$ 7.076.921,02	R\$ 14.153.842,05
Pulmão	R\$ 11.247.643,51	R\$ 4.339.420,94	R\$ 8.678.841,87
Fígado	R\$ 153.718.968,63	R\$ 20.470.274,25	R\$ 40.940.548,51
Pâncreas	R\$ 2.474.799,30	R\$ 777.429,36	R\$ 1.554.858,72
Intestino	R\$ 80.601.046,82	-R\$ 12.273.950,44	-R\$ 24.547.900,87
Rim	R\$ 619.974.606,60	R\$ 48.478.426,19	R\$ 96.956.852,37
TOTAL	R\$ 908.676.930,46	R\$ 68.868.521,32	R\$ 137.737.042,64

Fonte: elaboração própria a partir do Anexo 3 — Análise de Impacto Orçamentário. Valores negativos representam economia.

Figura 3. Impacto orçamentário incremental acumulado em 5 anos da incorporação do alentuzumabe, por órgão (2027–2031)



Nota: valores negativos representam economia (intestino — alentuzumabe mais barato que comparadores na AE).

Fonte: elaboração própria. Valores negativos representam economia (intestino — alentuzumabe de menor custo que os comparadores na avaliação econômica).

7.2.4. Considerações sobre o impacto orçamentário

Os resultados indicam que a incorporação do alentuzumabe representa impacto orçamentário incremental de magnitude moderada para o SUS, entre R\$ 13,2 e R\$ 28,8 milhões por ano, com tendência ligeira de redução ao longo do

horizonte devido ao crescimento mais acelerado da população elegível para o transplante intestinal (onde o alentuzumabe mostra-se de menor custo no modelo). Os transplantes renal e hepático respondem pela maior parte do impacto absoluto.

Recomenda-se, na interpretação dos resultados, considerar as limitações detalhadas no Anexo 3, especialmente: (i) a incerteza dos custos do pacote terapêutico para o transplante intestinal e pancreático (probabilidades de rejeição extrapoladas de evidência indireta); (ii) a proposta de distribuição (mix) de tratamentos no cenário de referência e dos limites máximos de adoção do alentuzumabe, que podem ser refinados a partir de consulta a especialistas e de dados de prática clínica; e (iii) a estimativa populacional do transplante renal, baseada em dados públicos da ABTO 2024⁴⁶. A análise detalhada e os parâmetros completos estão no Anexo 3 — Análise de Impacto Orçamentário.

8. ACEITABILIDADE

Foram analisadas as perspectivas dos principais atores envolvidos na cadeia de cuidado para a incorporação do alentuzumabe na fase de indução em transplantes de órgãos sólidos, abrangendo gestores do SUS, profissionais de saúde (equipes transplantadoras, farmácia hospitalar e enfermagem) e pacientes. A análise considerou a literatura clínica, as diretrizes nacionais e internacionais e os aspectos práticos de operacionalização nos centros transplantadores do SUS^{5,8,9,14}.

Do ponto de vista das equipes assistenciais, o alentuzumabe apresenta vantagem operacional relevante por ser administrado em dose única de 30 mg, por via endovenosa, no perioperatório, o que simplifica o protocolo de indução em comparação com a timoglobulina (esquemas de 3 a 10 dias) e o basiliximabe (duas doses, em dias 0 e 4)^{9,16}. Por outro lado, o medicamento está associado a reações infusionais que requerem pré-medicação com anti-histamínicos, corticosteroides e antipiréticos, além de monitoramento clínico durante a infusão, demanda já familiar aos centros que utilizam timoglobulina^{9,63}. A familiaridade institucional é reforçada pelo fato de o alentuzumabe já estar disponível no SUS para o tratamento da esclerose múltipla recorrente-remitente, o que facilita a logística de armazenamento, aquisição e dispensação pelos serviços de farmácia hospitalar⁶⁴. Em centros sem experiência prévia na indicação de transplantes, recomenda-se capacitação técnica focada em protocolo de infusão, manejo de eventos adversos, monitoramento de linfopenia prolongada e profilaxia de infecções oportunistas, incluindo citomegalovírus e *Pneumocystis jirovecii*¹⁰⁻¹¹.

A perspectiva dos pacientes em relação à indução é menos documentada na literatura, em razão da natureza do procedimento (administrado no perioperatório, com o paciente frequentemente sedado), mas estudos qualitativos em transplantes sugerem preferência por esquemas terapêuticos de menor número de administrações intravenosas³¹. O processo de consentimento informado deve incluir a discussão dos benefícios e riscos do alentuzumabe, especialmente o aumento do risco de infecções pela depleção linfocitária prolongada, e contemplar o uso conforme a Lei nº 14.313/2022,

que permite a incorporação de medicamentos com indicação clínica distinta daquela aprovada no registro Anvisa, desde que respaldada por evidências e por avaliação econômica^{11,65}.

Para os gestores do SUS, a aceitabilidade é favorável pela previsibilidade orçamentária, vinculada ao número esperado de transplantes incidentes (Anexo 3), e pelo impacto orçamentário moderado (entre R\$ 68,9 milhões e R\$ 137,7 milhões em horizonte de cinco anos, conforme a seção 7.2). O alentuzumabe já consta da tabela CATMAT (código 388865) e do BPS, o que facilita a aquisição, com valor mediano de R\$ 29.060,00 por dose única⁶⁴. Recomenda-se, em caso de aprovação, o monitoramento sistemático da implementação, com registro nacional de uso vinculado ao SNT, acompanhamento de desfechos clínicos (rejeição aguda, perda do enxerto, mortalidade e infecções), avaliação periódica do custo real e revisão dos critérios de elegibilidade. Em relação à equidade, a incorporação pode beneficiar particularmente subgrupos de maior risco imunológico (receptores sensibilizados, retransplantes e doadores marginais) ao ampliar o arsenal terapêutico disponível, e contribui para reduzir barreiras de acesso à indução em centros com capacidade limitada para administração prolongada de timoglobulina, em especial no transplante intestinal, recentemente incorporado pelo SUS^{5,712,32},

9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

De acordo com informações técnicas dos fabricantes, protocolos assistenciais e prática dos serviços transplantadores, os medicamentos imunossupressores analisados para a fase de indução encontram-se disponíveis no mercado nacional, possuem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e são comercializados em apresentações compatíveis com o uso clínico no período perioperatório do transplante. Diferentemente dos imunossupressores de manutenção, esses medicamentos são utilizados predominantemente em ambiente hospitalar, durante a internação para o transplante e sob supervisão da equipe transplantadora^{58,66,67}.

O armazenamento, preparo e administração desses medicamentos exigem estrutura hospitalar compatível com o manejo de terapias imunossupressoras parenterais, incluindo condições adequadas para conservação, prescrição, diluição, infusão e monitoramento clínico^{58,66,67}. Além disso, por se tratarem de agentes utilizados em período crítico do cuidado, sua administração deve ocorrer em serviços habilitados para transplante, com retaguarda para o manejo de reações infusionais, citopenias, complicações infecciosas e demais eventos adversos precoces associados ao uso de agentes depletors linfocitários ou antagonistas do receptor de interleucina.

A implementação dos esquemas de indução propostos é tecnicamente viável, considerando que os medicamentos avaliados são conhecidos pelos centros transplantadores e já integram, em maior ou menor grau, os protocolos assistenciais adotados na prática clínica^{3,4,68}. No entanto, sua viabilidade operacional depende da organização

da rede hospitalar habilitada para transplantes, da disponibilidade local de medicamentos e da padronização dos fluxos assistenciais para indicação, administração e monitoramento da terapia de indução^{3,4,68}.

A maior parte dos centros transplantadores já possui familiaridade com o uso hospitalar de basiliximabe, timoglobulina e, em alguns contextos, alentuzumabe, inclusive com protocolos institucionais adaptados ao perfil imunológico dos pacientes e ao tipo de órgão transplantado⁶⁸. Assim, não se esperam barreiras clínicas relevantes ao uso desses medicamentos nos centros já estruturados. Por outro lado, a incorporação mais ampla ou a uniformização do acesso pode ser limitada pela concentração dos serviços especializados, por diferenças regionais na oferta de transplantes e pela variabilidade na disponibilidade hospitalar dos esquemas imunossupressores.

O acesso aos medicamentos e a estrutura logística requerem atenção especial, uma vez que a terapia de indução não se caracteriza pela dispensação ambulatorial regular, mas pelo uso restrito ao ambiente hospitalar, no momento do transplante e no pós-operatório imediato^{3,4,68}. Dessa forma, sua implementação exige articulação com a farmácia hospitalar, disponibilidade de leitos e de equipes especializadas, além de capacidade de monitoramento laboratorial e clínico intensivo. Também é essencial dispor de equipe multiprofissional capacitada, incluindo médicos, farmacêuticos, enfermeiros e outros profissionais envolvidos no cuidado transplantador, bem como de suporte diagnóstico e laboratorial para acompanhamento de complicações hematológicas, infecciosas e imunológicas associadas ao tratamento.

11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Entre 10 e 13 de abril de 2026, foi realizada uma busca manual na base de dados da Rede Internacional de Agências para Avaliação de Tecnologia em Saúde (INAHTA — The International Network of Agencies for Health Technology Assessment) com os termos "*Transplant*" AND "*Induction*" AND "*Immun**". A estratégia de busca considerou ainda os termos em inglês referentes aos órgãos transplantados: *Kidney, Liver, Heart, Lung, Pancreas/Kidney* e *Small Bowel*, com o objetivo de abranger os principais tipos de transplantes sólidos na investigação das recomendações sobre o uso de imunossupressores para indução.

Ainda foi realizada uma busca nas seguintes agências: Reino Unido – NICE (National Institute for Health and Care Excellence); França – HAS (Haute Autorité de Santé); Alemanha – IQWiG (Institute for Quality and Efficiency in Health Care); Escócia – SMC (Scottish Medicines Consortium); Suécia – SBU (Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services); Canadá – CDA (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) e INESSS (Institut national d'excellence en santé et en services sociaux); e Austrália – PBAC/MSAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee/Medical Services Advisory Committee).

Não foram identificados documentos específicos de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) voltados à terapia de indução nas bases consultadas para HAS, IQWiG, SMC, CDA/INESSS ou PBAC/MSAC. O NICE (Reino

Unido), por meio da diretriz de avaliação tecnológica sobre imunossupressão em transplante renal⁶⁹, recomenda o uso de basiliximabe e de globulina antitimócitos de coelho (timoglobulina) como opções de indução em adultos submetidos a transplante renal. Um especialista clínico consultado durante a elaboração dessa diretriz sugeriu a inclusão do alentuzumabe como terapia de indução; entretanto, o comitê optou por não avaliá-lo formalmente no escopo da diretriz, tendo em vista a ausência de autorização de comercialização no Reino Unido para essa indicação, com disponibilidade restrita a uso nominal excepcional ("*named patient basis*").

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os imunossupressores para terapia de indução em pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos constituem um componente essencial do cuidado perioperatório, com a finalidade de reduzir o risco de rejeição aguda precoce, preservar a função do enxerto e favorecer a adaptação imunológica inicial após o transplante.

As evidências científicas apresentaram o uso de alentuzumabe em comparação com timoglobulina, basiliximabe, daclizumabe, corticosteroides isolados ou ausência de indução específica, dependendo do órgão transplantado: coração (n = 1); pulmão (n = 2); fígado (n = 1); pâncreas (n = 2); intestino (n = 1); e rim (n = 6). Os achados indicaram heterogeneidade entre os órgãos e comparadores avaliados. De modo geral, não houve demonstração de superioridade clínica do alentuzumabe para perda do enxerto e mortalidade, embora tenham sido observados sinais de benefício na rejeição aguda em alguns cenários, especialmente no transplante pulmonar e em parte das comparações no transplante renal.

Em relação aos esquemas terapêuticos avaliados, os resultados econômicos variaram conforme o órgão transplantado e o comparador adotado. As razões de custo-efetividade incremental variaram de -R\$ 579.921,35 por rejeição evitada, na comparação entre alentuzumabe e timoglobulina no transplante intestinal, a R\$ 7.275.035,00 por rejeição evitada, na comparação entre alentuzumabe e basiliximabe no transplante pulmonar. Em alguns cenários, como no transplante intestinal, o alentuzumabe apresentou menor custo e maior efetividade em relação aos comparadores, enquanto, em outros, mostrou-se associado a maior custo com ganho marginal de efetividade ou mesmo a maior custo e menor efetividade, como observado em comparação com timoglobulina no transplante pancreático.

Há algumas limitações que devem ser consideradas. Foram conduzidas análises diretas e indiretas para avaliar a eficácia dos esquemas de indução; contudo, não se realizou metanálise em rede, uma vez que a heterogeneidade entre populações, protocolos de manutenção associados, comparadores e tempos de seguimento limitou a comparabilidade entre os estudos. Além disso, a base de evidências foi predominantemente composta por estudos observacionais, comparações indiretas e ensaios com pequeno tamanho amostral em alguns órgãos, especialmente no coração, no fígado, no intestino e em parte das comparações no pâncreas, o que reduziu a certeza das estimativas clínicas e econômicas.

Os imunossuppressores de indução são essenciais, e sua prescrição depende do perfil imunológico e clínico do paciente, bem como do tipo de órgão transplantado. Basiliximabe e timoglobulina são os esquemas mais padronizados nas diretrizes nacionais e internacionais, enquanto o alentuzumabe tende a ser utilizado de forma mais seletiva, com maior dependência de protocolos institucionais e de evidências observacionais.

Diante desse contexto, os imunossuppressores de indução são essenciais, e sua prescrição depende estritamente do perfil clínico do paciente. Tais imunossuppressores estão respaldados por protocolos clínicos, diretrizes terapêuticas e consensos nacionais e internacionais e, embora alguns não apresentem indicação na bula nacional para todos os tipos de transplantes ou sejam utilizados de forma mais restrita conforme o órgão e o risco imunológico, há reconhecimento de seu uso na prática clínica especializada.

13. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 51/2026 esteve aberta durante o período de 12 a 21 de maio de 2026 e recebeu 3 inscrições. Contudo, verificou-se que os inscritos não atendiam às especificidades desta Chamada. A Secretaria-Executiva da Conitec realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento, mas não identificou um participante. Assim, não houve a participação para este tema.

14. DISCUSSÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Na 153ª Reunião Ordinária da Conitec, foi avaliada a tecnologia alentuzumabe para uso na fase de indução em pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos, em comparação com os agentes já disponíveis no SUS (timoglobulina, basiliximabe e corticosteroide). Os membros do Comitê discutiram principalmente a ausência de demonstração de superioridade clínica do alentuzumabe frente aos comparadores já incorporados, especialmente no transplante renal, modalidade de maior volume e com o maior número de evidências disponíveis, o que levou parte dos membros a questionar se haveria, de fato, uma necessidade não atendida para a maioria dos órgãos avaliados.

O especialista convidado destacou que, para os transplantes renal, cardíaco, hepático, pulmonar e pancreático, a demanda assistencial já se encontra atendida pelos agentes atualmente disponíveis, e que a incorporação do alentuzumabe não alteraria a prática clínica corrente nesses cenários. Por outro lado, ponderou-se que, para o transplante de intestino, modalidade de menor volume, com evidência mais limitada e nas quais a avaliação econômica indicou dominância do alentuzumabe (menor custo e maior efetividade), poderia haver uma lacuna assistencial, o que justificaria uma análise diferenciada por tipo de órgão.

Discutiu-se também a certeza da evidência classificada como baixa ou muito baixa pelo GRADE na maioria das comparações, ponderando-se que esse resultado decorre, em parte, da natureza comparativa da metodologia adotada, e que a força da recomendação poderia ser interpretada de forma distinta em contextos de ausência de alternativa terapêutica estabelecida, como possivelmente ocorre no transplante intestinal.

Outro ponto relevante levantado foi a existência de um contrato de aquisição centralizada do alentuzumabe pelo Ministério da Saúde, para a indicação de esclerose múltipla, a um valor unitário (R\$ 9.648,54) significativamente inferior ao preço mediano do Banco de Preços em Saúde utilizado na avaliação econômica e de impacto orçamentário (R\$ 29.060,00). Solicitou-se que essa informação fosse incorporada a uma reanálise dos parâmetros de custo do Relatório, gerando novos cenários nos estudos econômicos, de modo a refletir o menor preço já praticado pelo próprio Ministério da Saúde, prática já adotada em outras avaliações da Conitec.

Por fim, os membros discutiram a possibilidade de segmentar a recomendação preliminar por tipo de transplante, tendo em vista as diferenças relevantes de perfil de evidência, custo-efetividade e impacto orçamentário entre o transplante intestinal e os demais órgãos sólidos, e de que a consulta pública contemplasse questionamentos específicos sobre essa segmentação, incluindo a modalidade de transplante multivisceral.

15. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos, reunidos na 153ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada em 02 de julho de 2026, deliberaram, por maioria simples, pelo encaminhamento do tema à consulta pública, com recomendação preliminar **favorável à incorporação do alentuzumabe para a terapia de indução em transplante de intestino e multivisceral** e recomendação preliminar **desfavorável à incorporação do alentuzumabe para a terapia de indução nos demais transplantes de órgãos sólidos** (coração, pulmão, fígado, pâncreas e rim).

Para a recomendação preliminar favorável ao transplante de intestino e multivisceral, reconheceu-se que a avaliação econômica demonstrou dominância do alentuzumabe em relação aos comparadores (menor custo e maior efetividade), e que, nessa modalidade de transplante, de menor volume e evidência mais limitada, pode haver uma necessidade assistencial ainda não plenamente atendida pelos agentes atualmente disponíveis no SUS.

Para a recomendação preliminar desfavorável aos demais órgãos sólidos, considerou-se que os agentes de indução já incorporados ao SUS (timoglobulina e basiliximabe) atendem à necessidade assistencial nessas modalidades de transplante, não havendo demonstração de superioridade clínica do alentuzumabe frente aos comparadores nas evidências disponíveis, associada a razões de custo-efetividade elevadas na maioria das comparações.

16. REFERÊNCIAS

1. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO). Registro Brasileiro de Transplantes (RBT) – 2024. São Paulo: ABTO; 2024.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação nº 4, de 28 de setembro de 2017. Anexo I: Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
3. Brasil. Decreto nº 9.175, de 18 de outubro de 2017. Regulamenta a Lei nº 9.434/1997. Brasília: Presidência da República; 2017.
4. Brasil. Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997. Dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento. Brasília: Presidência da República; 1997.
5. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec). Relatório de Recomendação nº 959: transplante de intestino delgado e multivisceral para o tratamento de pacientes com falência intestinal e demais indicações. Brasília: Ministério da Saúde; 2025.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: imunossupressão no transplante hepático em adulto. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: imunossupressão em transplante renal. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: imunossupressão no transplante cardíaco. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.
9. Hayes D Jr, McConnell PI, Yates AR, et al. Induction immunosuppression for combined heart-lung transplantation. *Clin Transplant*. 2016;30(10):1287-1294. doi:10.1111/ctr.12818.
10. Li KHC, Ho JCS, Recaldin B, Tam V, Poon I, Yip J, et al. Acute cellular rejection and infection rates in alemtuzumab vs traditional induction therapy agents for lung and heart transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transplant Proc*. 2018;50(10):3723-3731. doi:10.1016/j.transproceed.2018.05.038.
11. Safdar K, Neff GW, Montalbano M, et al. Alemtuzumab induction in non-hepatitis C positive liver transplant recipients. *Liver Transplantation*. 2011.
12. Farney AC, Doares W, Rogers J, et al. A randomized trial of alemtuzumab versus antithymocyte globulin induction in renal and pancreas transplantation. *Transplantation*. 2009;88(6):810-819. doi:10.1097/TP.0b013e3181b4acfb.
13. Kamarajah SK, Bundred JR, Manas D, White SA. A network meta-analysis of induction immunosuppression for simultaneous pancreas-kidney transplant from randomized clinical trials. *Exp Clin Transplant*. 2021;19(5):397-404. doi:10.6002/ect.2020.0231.
14. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: imunossupressão em transplante pulmonar. Relatório de Recomendação. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.
15. Jaksch P, Wiesinger E, Klepetko W, et al. Induction with antithymocyte globulin in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2014.
16. Stratta RJ, Rogers J, Orlando G, et al. Depleting antibody induction in simultaneous pancreas-kidney transplantation: a prospective single-center comparison of alemtuzumab versus rabbit anti-thymocyte globulin. *Expert Opin Biol Ther*. 2014;14(12):1723-1730. doi:10.1517/14712598.2014.953049.
17. Montagud-Marrahi E, Rodriguez-Gonzalo A, Vidiella-Martin J, et al. Impact of induction therapy in low immunological risk simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transpl Int*. 2025;38:15263. doi:10.3389/ti.2025.15263.
18. Bösmüller C, Ollinger R, Sieb M, et al. Outcomes of induction therapy in simultaneous pancreas-kidney transplantation: a retrospective comparative study. *Transplant Proc*. 2012;44(7):2106-2108.
19. Hilmi IA, Planinsic RM, Sakai T, et al. Estudo observacional retrospectivo sobre indução imunossupressora em transplante intestinal isolado. 2013.

20. Abu-Elmagd KM, Costa G, Bond GJ, et al. Five hundred intestinal and multivisceral transplantations at a single center: major advances with new challenges. *Ann Surg.* 2009;250(4):567-581.
21. Bocchi EA, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol.* 2018. doi:10.5935/abc.20180153.
22. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema Nacional de Transplantes. Lista de espera e transplantes realizados no Brasil no ano recorrente. Brasília: Ministério da Saúde; 2026.
23. Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-fourth adult heart transplantation report—2017. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36(10):1037-1046.
24. Kobashigawa J, Colvin M, Potena L, et al. The management of antibodies in heart transplantation: an ISHLT consensus document. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36(5):537-547.
25. Camargo PCLB, et al. Lung transplantation in Brazil: an overview. *J Bras Pneumol.* 2015. doi:10.1590/S1806-37562015000000100.
26. Verleden GM, Glanville AR, Lease ED, et al. Chronic lung allograft dysfunction: definition, diagnostic criteria, and approaches to treatment. *J Heart Lung Transplant.* 2019;38(5):493-503.
27. Yusen RD, Edwards LB, Dipchand AI, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-third adult lung and heart-lung transplant report—2016. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35(10):1170-1184.
28. Adam R, Karam V, Cailliez V, et al. 2018 annual report of the European Liver Transplant Registry (ELTR): 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int.* 2018;31(12):1293-1317.
29. Perosa M, et al. Outcomes of pancreas transplantation in Brazil: contemporary series. 2025.
30. Grant D, Abu-Elmagd K, Mazariegos G, et al. Intestinal transplant registry report: global activity and trends. *Am J Transplant.* 2015;15(1):210-219.
31. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, et al. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant.* 2011;11(10):2093-2109.
32. Haynes R, Harden P, Judge P, et al. Alemtuzumab-based induction treatment versus basiliximab-based induction treatment in kidney transplantation (the 3C Study): a randomised trial. *Lancet.* 2014;384(9955):1684-1690.
33. Levitsky J, Thudi K, Ison MG, et al. Alemtuzumab induction in non-hepatitis C kidney transplant recipients. 2011.
34. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29(8):914-956.
35. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-fifth adult heart transplantation report—2018. *J Heart Lung Transplant.* 2018;37(10):1155-1168.
36. Hachem RR, Yusen RD, Chakinala MM, et al. A randomized controlled trial of tacrolimus versus cyclosporine after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2008;26(10):1012-1018.
37. Charlton M, Levitsky J, Aqel B, et al. International Liver Transplantation Society consensus statement on immunosuppression in liver transplant recipients. *Transplantation.* 2018;102(5):727-743.
38. Lucey MR, Terrault N, Ojo L, et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl.* 2013;19(1):3-26.
39. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines: liver transplantation. *J Hepatol.* 2016;64(2):433-485.
40. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients: a summary. *Kidney Int.* 2010;77(4):299-311.
41. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2020;104(4 Suppl 1):S11-S103.

42. Hardinger KL, Brennan DC, Klein CL. Selection of induction therapy in kidney transplantation. *Transpl Int*. 2013;26(7):662-672.
43. Heemann U, Abramowicz D, Spasovski G, Vanholder R. Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines on kidney transplantation: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(7):2099-2106.
44. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde (BPS). Brasília: Ministério da Saúde; 2025. Disponível em: <https://bps.saude.gov.br>. Acesso em: mar 2026.
45. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Sistema Nacional de Transplantes. Brasília: Ministério da Saúde; 2026. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/snt>. Acesso em: jun 2026
46. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO). Transplantes. São Paulo: ABTO. Disponível em: <https://site.abto.org.br>. Acesso em: jun 2026.
47. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS nº 713, de 17 de dezembro de 2010. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2010/prt0713_17_12_2010.html. Acesso em: 15 jun 2026.
48. Brasil. Presidência da República. Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011. Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo SUS. Brasília: Presidência da República; 2011. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/decreto/d7646.htm. Acesso em: 15 jun 2026.
49. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec). Everolimo para imunossupressão em transplante hepático em adultos. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.
50. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec). Everolimo, sirolimo e tacrolimo para imunossupressão em transplante cardíaco. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.
51. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec). Uso de imunossupressores (everolimo, sirolimo e tacrolimo) em transplantes pulmonares. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.
52. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec). Ata da 50ª Reunião da Conitec. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.
53. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec). Ata da 53ª Reunião da Conitec. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
54. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec). Ata da 89ª Reunião da Conitec. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.
55. Brasil. Lei nº 14.313, de 21 de março de 2022. Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre os processos de incorporação de tecnologias ao Sistema Único de Saúde (SUS) e sobre a utilização, pelo SUS, de medicamentos cuja indicação de uso seja distinta daquela aprovada no registro da Anvisa. Brasília: Presidência da República; 2022.
56. Brasil. Decreto nº 11.161, de 4 de agosto de 2022. Altera o Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011, e o Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, para dispor sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo SUS. Brasília: Presidência da República; 2022.

57. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 4, de 10 de janeiro de 2019. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para imunossupressão no transplante hepático em pediatria. Brasília: Ministério da Saúde; 2019. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/ms_me/2019/poc0004_10_01_2019.html. Acesso em: 15 jun 2026.
58. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bula do medicamento LEMTRADA (alentuzumabe). Aprovada pela Anvisa em 30/04/2023 (ou versão mais recente). Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
59. Diretriz PTC
60. Woodle ES, Kaufman DB, Shields AR, Leone J, Matas A, Wiseman A, et al. Belatacept-based immunosuppression with simultaneous calcineurin inhibitor avoidance and early corticosteroid withdrawal: a prospective, randomized multicenter trial. *Am J Transplant*. 2020;20(4):1039-1055. doi:10.1111/ajt.15688.
61. Lü T, Yang S, Wu W, Tan J. Alemtuzumab induction therapy in highly sensitized kidney transplant recipients. *Chin Med J*. 2011;124(5):664-668.
62. Welberry Smith MP, Cherukuri A, Newstead CG, Lewington AJP, Ahmad N, Menon K, et al. Alemtuzumab induction in renal transplantation permits safe steroid avoidance with tacrolimus monotherapy: a randomized controlled trial. *Transplantation*. 2013;96(12):1082-1088. doi:10.1097/TP.0b013e3182a64db9.
63. Hale G, et al. Alemtuzumab (Campath-1H) in the treatment of lymphoid malignancies and after transplantation. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2008.
64. Brasil. Ministério da Saúde. Autorização de Procedimento Ambulatorial (APAC). Brasília: Ministério da Saúde; 2025.
65. Brasil. Lei nº 14.313, de 21 de março de 2022. Altera a Lei nº 8.080/1990 para dispor sobre a incorporação de tecnologias em saúde no SUS. Brasília: Presidência da República; 2022.
66. NOVARTIS Biociências S.A. Bula do medicamento SIMULECT (basiliximabe). Solução injetável/infusão. Registro Anvisa. Disponível em: <https://consultaremedios.com.br/simulect/bula>. Acesso em: jun. 2026.
67. SANOFI. Bula do medicamento THYMOGLOBULINE (imunoglobulina de coelho antitimócitos humanos). Frasco-ampola 25 mg, uso intravenoso. Registro Anvisa. Disponível em: <https://consultaremedios.com.br/thymoglobuline/bula>. Acesso em: jun. 2026.
68. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 63, de 25 de novembro de 2011. Dispõe sobre os Requisitos de Boas Práticas de Funcionamento para os Serviços de Saúde. Brasília: Anvisa; 2011.
69. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Immunosuppressive therapy for kidney transplant in adults. Technology appraisal guidance [TA481]. London: NICE, 11 Oct. 2017. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta481>. Acesso em: jul. 2026.

ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Parecer Técnico Científico

Imunossupressores na terapia de indução
em transplante de órgãos sólidos

1. APRESENTAÇÃO

Este parecer técnico-científico (PTC) se refere à avaliação do alentuzumabe para a terapia de indução em transplante de órgãos sólidos, demandado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Este PTC foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de tecnologias em Saúde do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (NATS/HC-FMUSP), sob a tutoria do Núcleo de Avaliação de tecnologias em Saúde do Hospital Moinho de Ventos (NATS/HMV), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do alentuzumabe para a terapia de indução em transplante de órgãos sólidos, na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Pergunta de pesquisa: O alentuzumabe é eficaz e seguro na terapia de indução em transplantes de órgãos sólidos?

População-alvo: Pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos, incluindo coração, pulmão, fígado, pâncreas, intestino e rim, elegíveis ao uso de imunossupressão de indução.

Tecnologia: Alentuzumabe, administrado isoladamente ou em associação a outros esquemas imunossupressores de indução.

Comparador: Metilprednisolona, basiliximabe, e timoglobulina/globulina antitimócitos, administrados isoladamente ou em combinação, conforme os esquemas descritos nos estudos incluídos. O daclizumabe foi retirado da pergunta PICO após verificar que o medicamento teve sua produção interrompida em 2022 na Europa.

Processo de busca e análise de evidências científicas: Foram incluídos revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e, na ausência de evidência comparativa randomizada, estudos comparativos não randomizados. A seleção dos estudos foi realizada de forma independente em duplas, com resolução de discordâncias por consenso. Após o processo de elegibilidade, foram incluídos estudos dos seguintes órgãos: coração (n = 1), pulmão (n = 2), fígado (n = 1), pâncreas (n = 2), intestino (n = 1) e rim (n = 6). A qualidade metodológica foi avaliada por meio das ferramentas RoB 2.0, ROBINS-I e AMSTAR 2, conforme o delineamento dos estudos, e a certeza da evidência foi avaliada pelo sistema GRADE.

Síntese das evidências: No transplante cardíaco, a evidência baseou-se em um estudo observacional retrospectivo de transplante combinado coração-pulmão, comparando alentuzumabe a outros esquemas de indução e corticosteroides. Os principais desfechos avaliados foram a mortalidade e a rejeição aguda tratada. Não foi demonstrada diferença a favor do alentuzumabe, e a interpretação dos resultados é limitada pelo risco de viés e pela imprecisão das estimativas. No transplante pulmonar, foram identificados um ensaio clínico randomizado e uma revisão sistemática com metanálise. Os desfechos avaliados incluíram mortalidade, rejeição aguda e eventos adversos, especialmente infecções. De modo geral, não houve benefício na mortalidade, mas a análise quantitativa sugeriu uma possível redução da rejeição aguda com alentuzumabe em comparação com timoglobulina e basiliximabe. No transplante hepático, a evidência provém de uma coorte histórica que comparou alentuzumabe com timoglobulina e/ou a ausência de indução específica. Foram avaliados os desfechos de sobrevida do paciente e do enxerto, rejeição aguda e infecções. Os resultados não demonstraram diferença na perda do enxerto, na mortalidade ou na rejeição aguda, embora tenha havido indícios de aumento de infecções em algumas análises. No transplante pancreático, foram incluídos ensaios clínicos randomizados que compararam alentuzumabe com timoglobulina e basiliximabe. Os desfechos analisados foram perda do enxerto, mortalidade, rejeição aguda e eventos adversos. A evidência mostrou-se limitada e imprecisa, sem demonstração de superioridade do alentuzumabe em todos os desfechos avaliados. No transplante intestinal, a evidência baseou-se em um único estudo observacional retrospectivo de um único centro, comparando alentuzumabe com timoglobulina. Os principais desfechos avaliados foram a sobrevida do paciente, a sobrevida do enxerto, a rejeição aguda precoce e a infecção. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os esquemas, mas a ausência de dados estratificados por grupo e de medidas comparativas limitou a interpretação dos achados. No transplante renal, foi identificado o maior volume de evidência comparativa, incluindo estudos com timoglobulina e basiliximabe. Os desfechos avaliados incluíram perda do enxerto, mortalidade, rejeição aguda e eventos adversos. De forma geral, não houve diferença consistente entre os esquemas quanto à mortalidade e à perda do enxerto, enquanto os achados para rejeição aguda variaram conforme o comparador, com possível benefício do alentuzumabe em algumas comparações, ainda assim com incerteza relevante.

Qualidade da evidência (GRADE): No transplante cardíaco, a certeza da evidência foi predominantemente baixa ou muito baixa, especialmente para perda do enxerto, mortalidade e eventos adversos totais. Os principais motivos do

rebaixamento foram o risco de viés no estudo observacional, o pequeno número de pacientes expostos ao alentuzumabe e a imprecisão das estimativas. No transplante pulmonar, a certeza da evidência variou de baixa a muito baixa para a maioria dos desfechos, incluindo mortalidade, perda do enxerto e parte dos eventos adversos. Para a rejeição aguda, houve sinal de benefício do alentuzumabe em algumas comparações, mas a certeza permaneceu limitada pelo risco de viés, pela heterogeneidade e pela dependência de comparações indiretas. No transplante hepático, a certeza da evidência foi predominantemente muito baixa para mortalidade, perda do enxerto, rejeição aguda e infecções. O rebaixamento decorreu principalmente do delineamento não randomizado, do confundimento temporal, das diferenças entre os protocolos de manutenção e da imprecisão das estimativas. No transplante pancreático, a certeza da evidência foi, em geral, baixa ou muito baixa para perda do enxerto, mortalidade e rejeição aguda. Embora os estudos incluídos fossem ensaios clínicos randomizados, persistiram limitações relacionadas ao pequeno tamanho amostral, ao baixo número de eventos e a preocupações metodológicas em alguns domínios do risco de viés. No transplante intestinal, a certeza da evidência foi classificada como muito baixa para todos os desfechos avaliados, incluindo sobrevida do paciente, sobrevida do enxerto, rejeição precoce e infecção. Essa classificação refletiu a existência de um único estudo observacional retrospectivo, sem randomização, com dados agregados, sem medidas de efeito e com grande imprecisão. No transplante renal, a certeza da evidência variou de baixa a muito baixa na maioria das comparações. Para mortalidade e perda do enxerto, as estimativas foram frequentemente imprecisas. Para a rejeição aguda, algumas comparações sugeriram benefício do alentuzumabe, especialmente frente ao basiliximabe, mas a certeza permaneceu baixa, em razão de imprecisão, de estudos únicos por comparação e de limitações metodológicas nos ensaios incluídos.

4. CONTEXTO

4.1 Objetivo do parecer

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança de alentuzumabe, para a terapia de imunossupressão de indução no transplante de órgãos sólidos, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

4.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

Solicitação de elaboração de estudos de avaliação da tecnologia para atualização prioritária das evidências sobre imunossupressores na terapia de indução nos transplantes de órgãos sólidos, a fim de subsidiar a publicação da decisão de incorporação dos referidos medicamentos. Embora alguns desses medicamentos sejam disponibilizados pelo SUS para determinados transplantes de órgãos sólidos, como os hepáticos, cardíacos e renais, no contexto da imunossupressão¹, não há um Relatório de Recomendação publicado de forma unificada.

5. INTRODUÇÃO

Definiu-se uma pergunta de pesquisa para este PTC envolvendo todos os transplantes de órgãos sólidos (coração, pulmão, fígado, pâncreas, intestino e rim), que serão apresentados separadamente no tópico de síntese dos resultados. Foram elaborados protocolos correspondentes a cada órgão.

6. PERGUNTA DE PESQUISA

O alentuzumabe é eficaz e seguro na terapia de indução de pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos?

Tabela 1 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) da pergunta 1.

População	Paciente submetidos a transplante de órgãos sólidos (coração, pulmão, fígado, pâncreas, intestino e rim)
Intervenção (tecnologia)	Alentuzumabe (administrados em esquema de associação ou não)
Comparador	Metilprednisolona, basiliximabe, daclizumabe*, timoglobulina (administrado em esquema de associação ou não)
Desfechos (Outcomes)	Perda do enxerto Mortalidade Rejeição do enxerto (aguda e crônica) Eventos adversos (número de eventos adversos totais, infecções fúngicas, bacterianas e virais, e infecção por citomegalovírus) e eventos adversos graves (tempo de internação, reinternação)

Fonte: elaboração própria. * O daclizumabe foi retirado da pergunta PICO após verificar que o medicamento teve sua produção interrompida em 2022 na Europa.

6.1 População

Foram incluídos pacientes com ou sem comorbidade, que apresentaram indicação para algum tipo de transplante de órgãos sólidos e que necessitam utilizar medicamentos imunossupressores para a terapia de indução. Também foram incluídos pacientes submetidos a transplante de pâncreas-rim, em um contexto de ausência de estudos que avaliassem a população submetida ao transplante de pâncreas isolado.

Não foram considerados elegíveis indivíduos que apresentaram intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação ao uso dos medicamentos preconizados, ou que estivessem com indicação de transplantes de células ou tecidos, como de olhos e de pele ou transplante de células hematopoiéticas.

6.2 Intervenção

Foram selecionados os estudos que consideraram o alentuzumabe, administrado isoladamente ou em esquemas combinados com outros medicamentos, para terapia de imunossupressão de indução em pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos. Foram incluídos estudos que indicavam que a terapia de conversão de imunossupressor foi feita a partir da randomização.

Foram excluídos estudos que avaliaram diferentes doses do mesmo imunossupressor, ou tipo de forma farmacêutica (comprimido, solução oral etc.).

6.3 Comparador

Foram incluídos estudos que avaliaram o uso de alentuzumabe administrado isoladamente ou em combinação com outros esquemas de imunossupressão. Como comparadores, foram considerados outros agentes utilizados nos protocolos de indução e imunossupressão, incluindo metilprednisolona, basiliximabe e timoglobulina, administrados em esquema de associação ou não.

As comparações foram restritas a esquemas imunossupressores equivalentes quanto ao número de medicamentos e à composição terapêutica. Dessa forma, estudos que compararam diferentes intensidades de tratamento (monoterapia; terapias dupla, tripla ou quádrupla) ou combinações distintas de imunossupressores foram excluídos.

6.4 Desfechos

Foram avaliados os desfechos relativos à eficácia por meio da perda do enxerto, mortalidade e episódios da existência de rejeição dos órgãos sólidos transplantados.

A segurança no uso dos medicamentos foi medida por meio de eventos adversos, tais como: número de eventos adversos totais; número de infecções fúngicas; número de infecções bacterianas; número de infecções virais e número de infecções por citomegalovírus (CMV). Eventos adversos graves também foram avaliados pelo tempo de internação e quantidade de reinternação. Tanto os eventos adversos e como os eventos adversos graves foram classificados de acordo com Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0².

6.5 Tipos de estudo

Foram incluídas revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados, publicados em inglês, espanhol ou português, que avaliaram o uso de alentuzumabe na fase de indução de pacientes submetidos aos transplantes de órgãos sólidos mencionados anteriormente. Destaca-se que estudos comparativos não randomizados foram incluídos como evidência complementar caso não houvesse publicações disponíveis. A lista de referência dos estudos incluídos por leitura completa também foi analisada para encontrar potenciais estudos elegíveis.

Foram excluídos protocolos de pesquisa/estudo, cartas aos editores, avaliações econômicas, *overviews*, *scoping reviews*, revisões integrativas e pesquisas que analisaram as tecnologias para outros tipos de transplante, ou que informaram apenas a classe farmacológica sem especificar o medicamento.

7. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

7.1 Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta estruturada acima e no acrônimo PICO, foi realizada uma busca em 02 de janeiro de 2026. Foram utilizadas as seguintes plataformas: PubMed, EMBASE e Cochrane Library. As estratégias de busca foram desenvolvidas com base na combinação de palavras-chave, estruturada a partir do acrônimo PICO, usando os termos MeSH no PubMed (e seus *Entry Terms*), *Emtree* na Embase (e seus sinônimos) e adaptando-os na Cochrane Library. Realizou-se uma busca específica para cada órgão sólido nas três bases de dados, sem nenhum filtro nas buscas. No Quadro 1 são apresentados os resultados encontrados nas bases de dados.

As estratégias de busca efetuadas em cada plataforma, bem como o número de publicações encontradas, são detalhadas no Apêndice 1 (Quadros de 1 a 6) deste Anexo.

Quadro 1. Resultado das buscas nas bases de dados.

Transplante	PubMed	Embase	Cochrane	Total
Coração	20	55	371	446
Rim	233	653	2269	3155
Fígado	19	76	504	599
Pulmão	35	95	271	401
Pâncreas	36	119	158	313
Intestino delgado	34	79	29	142

Fonte: elaboração própria.

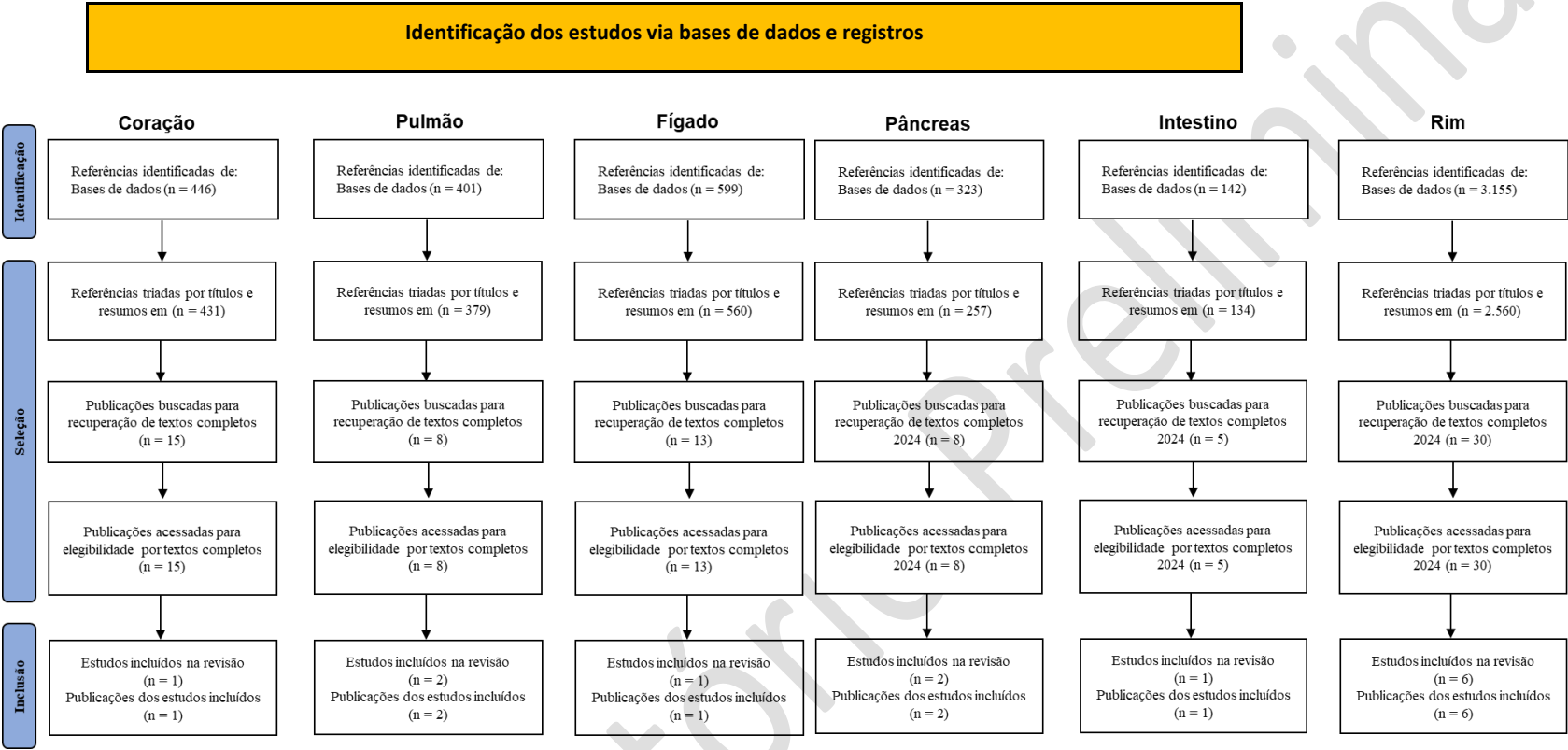
7.2 Processo de seleção de estudos

Para a seleção dos estudos, a equipe se dividiu em duplas de pesquisadores, de forma independente, que avaliaram as publicações conforme os critérios de elegibilidade. Antes do início do processo de seleção, uma amostra de publicações foi utilizada para a calibração dos critérios de inclusão e exclusão entre os revisores. Após essa etapa, foram retiradas as duplicatas e a seleção dos estudos foi realizada, onde eventuais discordâncias foram resolvidas por consenso. Na etapa de triagem, as publicações foram selecionadas por meio da leitura do título e resumo. Em seguida, houve a leitura completa dos estudos inicialmente selecionados. Nessa etapa, as razões de exclusão foram relatadas. O processo de retirada de duplicatas, bem como a seleção dos estudos, foi realizado com a utilização da plataforma Rayyan³.

A partir do processo de seleção e elegibilidade, foram incluídos os estudos de acordo com o órgão sólido: Transplante de coração (n= 1); Transplante de pulmão (n= 2); Transplante de fígado (n= 1); Transplante de pâncreas (n= 2); Transplante de intestino (n= 1); Transplante de rim (n= 6).

A **Figura 1** apresenta o fluxograma completo de todas as etapas da seleção de estudos de cada órgão sólido.

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos.



Fonte: elaboração própria. Nota: **Identificação**: etapa em que os estudos são identificados nas bases de dados e exportados para o gerenciador de referências, onde são retirados os estudos duplicados. **Seleção**: inicia-se com a leitura dos títulos e resumos, com base nos critérios de elegibilidade. Após esse processo, os textos completos dos estudos selecionados são analisados integralmente. Caso algum estudo não esteja disponível, essa informação é registrada. Além disso, são indicados os motivos de exclusão dos estudos. **Inclusão**: etapa que reúne os estudos que atenderam a todos os critérios de inclusão, indicando quais publicações pertencem ao mesmo estudo.

Foram contabilizados nove tipos de exclusão. Entre os principais motivos para a exclusão dos estudos, destaca-se a quantidade de resumos de congressos, seguida pela presença de outros comparadores (incluindo estudos sem comparação, comparação de doses do mesmo imunossupressor, comparação do uso do mesmo imunossupressor em períodos diferentes e estudos que apresentam apenas a classe farmacológica) e protocolos de pesquisa. Os detalhes dos estudos excluídos encontram-se no Apêndice 2.

8. Análise dos dados

8.1 Medidas de efeito e apresentação dos dados

Os desfechos foram analisados por meio do número absoluto de perdas do enxerto e da mortalidade dos pacientes. Os demais desfechos foram avaliados tanto pelo número absoluto quanto pelas diferenças médias.

Realizou-se uma análise narrativa de resultados de estudos individuais nos casos de estudos que não puderam ser agrupados estatisticamente. Na possibilidade de metanálises, considerando as características clínicas e metodológicas dos estudos, os resultados foram apresentados como riscos relativos (RR) ou diferenças médias (DM) com intervalos de confiança de 95% (IC 95%). Para isso, em casos de dados informados pelos estudos por meio de taxas, foram feitas conversões para número absoluto.

As análises foram realizadas por meio dos modelos de efeitos aleatórios. A heterogeneidade estatística, quando possível, foi testada em cada metanálise usando as estatísticas Q de Cochrane, I^2 e χ^2 calculados no *software* Review Manager - RevMan RevMan⁴.

Os resultados de estudos individuais que não puderam ser agrupados foram apresentados por meio de Quadros.

Publicações relacionadas ao mesmo estudo e que apresentavam dados semelhantes foram observadas se tratavam-se do mesmo resultado, e em caso positivo foi utilizado apenas o dado do estudo que apresenta período de acompanhamento mais longo dos participantes.

8.2 Avaliação da qualidade metodológicas dos estudos

Para avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados foi utilizada a ferramenta Risk of Bias Tool for Randomized Trials (RoB 2.0) desenvolvida pela Cochrane⁵. A avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados consistiu nos cinco domínios, com opções de classificação de "Baixo risco", "Algumas preocupações" e "Alto risco" de viés, e foi realizada de forma independente por dois revisores, seguida de discussão para quaisquer discrepâncias, com consulta a um terceiro revisor caso não houvesse consenso. Os autores deste PTC consideraram que estudos anteriores a 2004 provavelmente não possuíam registro de protocolo ou publicação correspondente. Dessa forma, a menção ao Comitê de Ética seria interpretada como uma indicação de que um protocolo foi elaborado previamente.

A ferramenta ROBINS-I (Risk of Bias of Non-randomised Studies of Interventions), elaborada pelo grupo Cochrane, foi usada para avaliar o risco de viés nas estimativas da eficácia ou segurança de intervenções avaliadas por estudos que não usaram a randomização nos diferentes grupos em estudos de intervenção, como estudos de coorte e estudos de caso-controle ou estudos quase randomizados⁶. A avaliação é composta por sete domínios que abordam as características pré-intervenção, na intervenção e pós-intervenção do estudo e deve ser aplicada para cada desfecho presente. Cada domínio pode ser classificado com “baixo risco de viés”, “moderado risco de viés”, “grave risco de viés”, “crítico risco de viés” e “sem informação” e a ferramenta apresenta um julgamento geral do risco de viés. O ROBINS-I foi aplicado em ensaios clínicos não randomizados (ECNR) e estudos de coorte por duas revisoras e as divergências foram resolvidas por consenso ou por uma terceira revisora.

As avaliações foram realizadas de forma independente por duas revisoras, seguida de discussão para quaisquer discrepâncias, com consulta a um terceiro revisor caso não houvesse consenso.

8.3 Avaliação da certeza no conjunto final da evidência

Com o objetivo de avaliar a certeza na evidência analisada, foi aplicado o sistema a ferramenta GRADE - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation⁷. Foram avaliados os desfechos considerados críticos (perda do enxerto e mortalidade) e importantes (eventos adversos totais) considerando-se os diferentes comparadores.

9. Síntese dos resultados

Para a apresentação dos resultados, a análise foi organizada por órgão: **coração, pulmão, fígado, pâncreas, intestino e rim**. Para cada um deles, foram abordadas as seguintes informações: caracterização dos estudos incluídos, qualidade metodológica, efeitos desejáveis da tecnologia, efeitos indesejáveis da tecnologia e avaliação da certeza na evidência.

9.1 Síntese dos resultados da imunossupressão no transplante de coração

9.1.1 Caracterização do estudo incluído - Transplante de coração

Para a síntese de evidências acerca do uso de imunossupressão de indução no transplante cardíaco, não foram identificadas revisões sistemáticas e ECR. Foi incluído neste PTC, como evidência complementar, um estudo observacional retrospectivo baseado em banco de dados nacional de transplante cardíaco e transplante-pulmonar⁸.

O estudo de Hayes e colaboradores (2016)⁸ foi conduzido nos Estados Unidos, com abrangência multicêntrica nacional. Foram avaliados transplantes realizados entre janeiro de 2000 e setembro de 2013, incluindo receptores adultos (≥ 18 anos) e adolescentes (≥ 12 e < 18 anos) submetidos ao primeiro transplante combinado coração-pulmão.

Foram identificados 394 receptores elegíveis, sendo 361 adultos e 33 adolescentes. Após exclusões metodológicas (sobrevida < 1 dia, uso de muromonabe-CD3 e dados faltantes), 384 pacientes foram incluídos na análise univariada de

sobrevida e 116 pacientes na análise multivariada ajustada. A idade média foi de $38,6 \pm 13,3$ anos, com predomínio do sexo feminino (56,8%) e de indivíduos brancos (70%). As principais indicações para o transplante foram cardiopatia congênita (39,3%) e hipertensão arterial pulmonar idiopática (25,9%).

O uso de corticoides como parte do esquema de indução ocorreu em 56,4% dos casos, isoladamente ou em associação com outros imunossuppressores.

Os esquemas de manutenção mais frequentes foram tacrolimo associado ao micofenolato de mofetila (46%), seguido de ciclosporina associada à azatioprina (13%) e ciclosporina associada ao micofenolato (12%), e outros regimes de imunossupressão (29%).

O tempo de seguimento variou de 0 a 4801 dias, com mediana de 748 dias (aproximadamente dois anos). A análise de sobrevida foi conduzida por meio de modelos de riscos proporcionais de Cox e curvas de Kaplan-Meier.

Em relação aos desfechos, foram avaliados a mortalidade global ao longo do seguimento e ocorrência de episódios tratados de rejeição aguda. A mortalidade foi analisada como tempo até o evento, expressa em *hazard ratio* (HR). A rejeição foi definida como episódio tratado registrado nos acompanhamentos periódicos.

O estudo não recebeu financiamento específico para sua realização e os autores declararam ausência de conflitos de interesse.

No **Quadro 2** é apresentado e caracterizado a publicação selecionada para o transplante de coração para a análise conduzida neste PTC.

Quadro 2. Caracterização dos estudos incluídos no transplante de coração.

Autor, ano Desenho do estudo Origem	Condição de saúde Duração do estudo	Intervenção (n) Comparador (n)	Tratamento concomitante	Desfechos avaliados	Financiamento Conflitos de interesse
Hayes et al., 2016⁸ Coorte retrospectiva Estados Unidos	Cardiopatia congênita (39,3%); e Hipertensão pulmonar idiopática Idade (Média (DP)): 38,6 (13,3) Sexo masculino (N/%): 170/394 (43,1) Duração mediana 748 dias	Intervenção: Alentuzumabe isolado (30) vs. Comparador Timoglobulina isolado(70) vs. Basiliximabe isolado (75) vs. Corticoide como indução (222)	Tratamentos de manutenção: Tacrolimo + micofenolato de mofetila (46%) Ciclosporina + azatioprina (13%) Ciclosporina + micofenolato (12%)	Mortalidade Rejeição aguda	Sem financiamento Declararam não possuir

Fonte: elaboração própria.

9.1.2 Qualidade metodológica - Transplante de coração

A avaliação metodológica do estudo de Hayes et al. (2016)⁸, conduzida por meio da ferramenta ROBINS-I, classificou o risco de viés global como sério para os desfechos de mortalidade e episódios tratados de rejeição aguda. Por se tratar de coorte retrospectiva baseada em banco de dados administrativo, a principal limitação refere-se ao potencial confundimento residual, uma vez que a escolha do medicamento de indução não foi randomizada e pode ter sido influenciada por características clínicas e imunológicas dos receptores. Embora tenha sido realizada análise multivariada ajustada, houve exclusão de número expressivo de pacientes por dados faltantes, o que pode ter introduzido viés de seleção e reduzido a estabilidade das estimativas.

O risco de viés na classificação da intervenção foi considerado baixo, pois os imunossuppressores de indução foram registrados de forma padronizada no banco de dados. A mensuração da mortalidade apresentou baixo risco de viés, por se tratar de desfecho objetivo. Contudo, para o desfecho de rejeição aguda, o risco foi considerado moderado, uma vez que o estudo reportou apenas episódios tratados, sem detalhamento dos critérios diagnósticos ou padronização entre centros.

Figura 2. Avaliação do risco de viés dos ECR por desfecho, a partir da ferramenta ROBINS-I.

Autor, ano	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Geral
Hayes et al. 2016	Mortalidade	⊗	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	?	⊗
Hayes et al. 2016	Rejeição aguda do enxerto	⊗	⊖	⊕	⊕	⊖	⊖	?	⊗

Domínios:

D2: Viés na seleção dos participantes

D3: Viés na classificação das intervenções

D4: Viés devido a desvios das intervenções pretendidas

D5: Viés devido a dados faltantes

D6: Viés na mensuração dos desfechos

D7: Viés na seleção dos resultados reportados

Julgamentos:

⬮ Crítico

⊗ Grave

⊖ Moderado

⊕ Baixo

? Sem informação

Fonte: elaboração própria.

9.1.3 Efeitos desejáveis da tecnologia

Redução da mortalidade no transplante cardíaco

No acompanhamento ao longo do período total de seguimento do transplante combinado coração-pulmão, Hayes et al. (2016)⁸ avaliaram receptores submetidos ao procedimento que receberam diferentes medicamentos de indução imunossupressora. Os pacientes foram agrupados conforme o imunossupressor utilizado na indução, incluindo alentuzumabe, basiliximabe ou globulina antitimócito, administrados isoladamente (monoterapia). O grupo tratado com alentuzumabe incluiu 30 pacientes, tendo como comparador principal o grupo de corticoides (n=203).

Na análise univariada de sobrevida, o uso de alentuzumabe não se associou à redução do risco de mortalidade quando comparado à corticoide (HR 1,052; IC95%: 0,598–1,851; p=0,861). De forma semelhante, na análise multivariada ajustada para variáveis clínicas e regime imunossupressor de indução, também não foi observada diferença estatisticamente significativa (HR 0,369; IC95%: 0,087–1,563; p=0,176), sugerindo ausência de benefício comprovado do alentuzumabe na redução da mortalidade pós-transplante.

O estudo não apresentou o número absoluto de óbitos por grupo, nem taxas de mortalidade em pontos temporais específicos, o que impossibilita o cálculo de medidas comparativas diretas baseadas em risco absoluto entre os esquemas avaliados.

9.1.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Existência de rejeição do enxerto cardíaco

Rejeição aguda do enxerto cardíaco

A coorte comparou alentuzumabe e timoglobulina no acompanhamento que foi identificado a partir do tempo até o primeiro episódio, variando entre 54 e 2320 dias (mediana de 397 dias)⁸. O resultado do estudo não apresentou diferença de efeito na redução da rejeição aguda entre os grupos (Quadro 3).

Quadro 3. Resultado de estudo individual de alentuzumabe comparado a corticoide na rejeição aguda do enxerto cardíaco.

Autor (ano)	Tempo de seguimento	Alentuzumabe (nº/total)	Timoglobulina (nº/total)	Direção do efeito e Síntese dos dados
Hayes et al. (2016)	2320 dias	10/30	29/203	Sem diferença entre as intervenções na rejeição aguda (RR: 1,38; IC 95%: 0,79 a 2,42; p= 0,26).

Fonte: elaboração própria. Legenda: RR - risco relativo; IC95% - intervalo de confiança de 95%. Cálculo de RR feito pelas autoras da revisão.

9.1.5 Avaliação da certeza na evidência - Transplante de coração

Com o objetivo de avaliar a certeza na evidência complementar analisada, foi aplicada a ferramenta Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) por meio de análises diretas. Os desfechos perda do enxerto (rejeição aguda) e mortalidade do paciente foram considerados críticos.

De forma geral, a Tabela 2 apresentada indica que a evidência disponível sobre os esquemas de imunossupressão de indução no transplante cardíaco é muito baixa certeza, tanto para os desfechos de rejeição aguda quanto para mortalidade.

Na rejeição aguda, a comparação apresentou intervalo de confiança amplo, frequentemente incluindo benefício e dano, com rebaixamento principalmente por imprecisão e limitações metodológicas, resultando em evidência muito baixa (Tabela 2). Para a mortalidade a certeza da evidência foi muito baixa, devido ao risco de viés e à grande imprecisão (Tabela 2).

Tabela 2. Certeza geral da evidência para o tratamento de imunossupressão na fase de indução na perda do enxerto de pacientes submetidos a **transplante de coração**.

Desfechos	Efeitos relativos RR (IC 95%)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Certeza geral da evidência (GRADE)
Mortalidade	HR 1,05 (0,59 a 1,85) ¹	Sérias ²	Não aplicável ³	Não séria	Muito séria ⁴	Nenhum	⊕○○○ Muito baixa
Rejeição aguda	RR 1,38 (0,79 a 2,42)	Sérias ²	Não aplicável ³	Não séria	Muito séria ⁴	Nenhum	⊕○○○ Muito baixa

Fonte: Elaboração própria. 1: Mortalidade foi analisada como tempo até evento (Cox) e reportada como hazard ratio (HR); o estudo não fornece mortalidade em ponto fixo nem N de óbitos por grupo. 2: Risco de viés (-1): estudo observacional retrospectivo com potencial confundimento residual (alocação não randomizada do agente de indução) e limitações decorrentes de dados faltantes. 3: Apenas um estudo incluído (não é possível avaliar inconsistência). 4: Imprecisão muito séria (-2): pequeno N no grupo alentuzumabe (n=30), IC amplo (inclui aumento e redução relevantes de risco) e, para mortalidade, estimativas ajustadas com subamostra reduzida.

9.2 Síntese dos resultados da imunossupressão no transplante de pulmão

9.2.1 Caracterização dos estudos incluídos - Transplante de pulmão

Entre os estudos incluídos para a análise dos imunossupressores relacionados ao transplante de pulmão, um estudo foi conduzido como ECR⁹ e uma revisão sistemática¹⁰.

O estudo primário foi de centro único conduzido na Áustria⁹. Os estudos incluídos na revisão sistemática foram conduzidos na Áustria e EUA¹⁰.

Em relação à população, o número total de participantes foi de 60 pacientes no ECR⁹ e 595 pacientes na revisão sistemática¹⁰. Em relação à duração dos estudos, a variação foi entre 6 meses na revisão sistemática¹⁰ e 12 meses no ECR⁹. Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos. Além disso, a população descrita nos estudos foi majoritariamente do sexo feminino, com mais de 50% dos indivíduos do grupo de intervenção e controle correspondendo ao sexo feminino^{9,10}. A condição de saúde que levou os pacientes à necessidade de transplante não foi informada pelos estudos.

Em relação às intervenções, o alentuzumabe foi administrado em dose única de 30 mg⁹.

Com relação à presença de conflitos de interesse, o ECR informou que seus autores possuem conflitos de interesse, porém não informaram de que tipo⁹ e a revisão sistemática não forneceram informações acerca dos conflitos de interesse¹⁰.

Foram encontradas evidências para mortalidade do paciente, rejeição aguda e eventos adversos^{9,10}.

No **Quadro 4** são apresentadas e caracterizadas as publicações selecionadas para o transplante de pulmão para a análise conduzida neste PTC.

Relatório Preliminar

Quadro 4. Caracterização dos estudos incluídos no **transplante de pulmão**.

Autor, ano Desenho do estudo Origem	Condição de saúde Duração do estudo	Intervenção (n) Comparador (n)	Tratamento concomitante	Desfechos avaliados	Financiamento Conflitos de interesse
Jaksch et al., 2014⁹ ECR Áustria	Idade média: 45 (I); 43 (C) Sexo masculino (N/%): 52,3/11,2 (I); 49,3/12,6 (C) Duração: 12 meses	Alentuzumabe (30) [30 mg] vs. Timoglobulina (30) [8 mg/kg]	Corticoides em dose padrão	Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	Astellas Pharma Áustria Os autores informam ter conflitos de interesse mas não discriminam de que tipo.
Li et al. 2018¹⁰ Revisão sistemática (ECR e estudo observacional) Áustria e EUA	Idade média: NI Sexo masculino (N/%): NI Duração: 6 meses	Alentuzumabe (366) [30 mg] vs. Timoglobulina (81) [8 mg/kg] vs. Basiliximabe (118)	metilprednisolona [500 mg]	Mortalidade Rejeição aguda	NI

Fonte: elaboração própria. Legenda: %: porcentagem; C: controle; CMV: citomegalovírus; DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; EUA: Estados Unidos da América; g: grama; h: hora; I: intervenção; IV: intravenosa; kg: quilograma; mg: miligramas; N: número; NI: Não informado; OKT3:Anticorpo Anti-CD3; PO: pós operatório; Tx: transplante; VO: via oral.

9.2.2 Qualidade metodológica - Transplante de pulmão

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do transplante de pulmão foi realizada com base na ferramenta RoB 2.0, destinada à avaliação da qualidade metodológica de ensaios clínicos randomizados (ECR). O risco de viés foi analisado por desfecho, conforme orientação da ferramenta, abrangendo seis domínios, incluindo a avaliação geral do estudo: O estudo foi descrito como ensaio clínico randomizado, prospectivo, aberto e de centro único. Embora a randomização tenha sido realizada por meio de *software* específico, não foram fornecidos detalhes sobre o método de geração da sequência nem sobre a ocultação da alocação, o que suscitou algumas preocupações quanto ao processo de randomização. O delineamento aberto, decorrente das diferenças nos regimes de imunossupressão, também gerou algumas preocupações quanto a possíveis desvios nas intervenções e viés de aferição, especialmente para desfechos dependentes de julgamento clínico ou histológico, como a rejeição aguda, uma vez que não foi relatado o cegamento dos avaliadores. Por outro lado, não houve perdas de seguimento, o que indica baixo risco de viés decorrente da ausência de dados. Desfechos objetivos, como mortalidade e infecções laboratoriais, foram considerados de baixo risco de viés na mensuração. Considerando o conjunto dos domínios avaliados, o estudo foi classificado como apresentando “algumas preocupações” quanto ao risco de viés global, principalmente devido à ausência de informações sobre ocultação da alocação e ao caráter aberto do estudo.

Figura 3. Avaliação do risco de viés dos ECR por desfecho, com base na ferramenta RoB 2.0.

Autor, ano	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
Jaksch et al., 2014	Rejeição aguda	⊖	⊖	⊕	⊖	⊕	⊖
Jaksch et al., 2014	Mortalidade; Eventos adversos	⊖	⊖	⊕	⊕	⊕	⊖

Domínios:

- D1: Viés do processo de randomização
- D2: Viés devido a desvios das intervenções pretendidas
- D3: Viés devido a dados faltantes dos desfechos
- D4: Viés na mensuração dos desfechos
- D5: Viés na seleção dos resultados relatados

Julgamentos:

- ⊕ Baixo risco
- ⊖ Algumas preocupações
- ⦿ Alto Risco
- ⊛ Sem informação

Fonte: elaboração própria. Nota: Eventos adversos incluem tanto eventos adversos gerais quanto eventos adversos graves.

A revisão sistemática de Li et al. (2018) foi avaliada com a ferramenta AMSTAR 2. Embora apresente pergunta estruturada, busca em múltiplas bases, seleção e extração de dados em duplicata e métodos estatísticos apropriados para metanálise, foram identificadas falhas metodológicas críticas. Não houve registro prévio de protocolo, e a avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada exclusivamente por meio da Newcastle-Ottawa Scale, sem o uso de ferramentas específicas recomendadas. Além disso, a maioria dos estudos incluídos foi observacional e aceitou-se

resumos de congresso, o que pode aumentar o risco de viés. Diante dessas limitações, a revisão foi classificada como de confiança criticamente baixa.

9.2.3 Efeitos desejáveis da tecnologia

Redução da mortalidade no transplante pulmonar

A mortalidade do paciente foi avaliada no período de 12 meses.

Análise ECR

Um estudo⁹ avaliou alentuzumabe e timoglobulina no acompanhamento de 12 meses (Quadro 5). O estudo não evidenciou diferença de efeito na redução da mortalidade entre os grupos.

Quadro 5. Resultado de estudo individual de alentuzumabe comparado à timoglobulina na mortalidade do enxerto de pulmão.

Autor (ano)	Tempo de seguimento	Alentuzumabe (nº/total)	Timoglobulina (nº/total)	Direção do efeito e Síntese dos dados
Jaksch et al., (2014) ⁹	12 meses	1/30	4/30	Sem diferença entre as intervenções na mortalidade (RR: 0,25; IC 95%: 0,003 a 2,11; p= 0,6).

Fonte: elaboração própria. Legenda: RR - risco relativo; IC95% - intervalo de confiança de 95%. Cálculo de RR realizado pelas autoras da revisão.

Análise RS

Na revisão sistemática e meta-análise de Li et al. (2018)¹⁰, a mortalidade foi avaliada em 6 meses após o transplante pulmonar, comparando alentuzumabe com agentes convencionais de indução (timoglobulina e basiliximabe). A análise combinada demonstrou *odds ratio* de 0,86 (IC 95%: 0,38–1,91; p = 0,70), indicando ausência de diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Quadro 6).

Quadro 6. Resultado de estudo individual de alentuzumabe, comparado a timoglobulina e basiliximabe, na mortalidade do enxerto de pulmão.

Autor (ano)	Tempo de seguimento	Alentuzumabe (nº/total)	Timoglobulina ou basiliximabe (nº/total)	Direção do efeito e Síntese dos dados
Li et al. (2018) ¹⁰	6 meses	16/212	12/155	Sem diferença entre as intervenções na mortalidade (OR: 0,86; IC 95%: 0,38 a 1,91; p= 0,7).

Fonte: elaboração própria. Legenda: OR – odds ratio; IC 95% - intervalo de confiança de 95%.

9.2.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Existência de rejeição do enxerto pulmonar

Rejeição aguda do enxerto pulmonar

A rejeição aguda do enxerto foi avaliada pelo ECR e RS.

Análise ECR

Um estudo⁹ avaliou alentuzumabe e timoglobulina no acompanhamento de 12 meses (Quadro 7). O estudo não apresentou diferença de efeito na redução da rejeição aguda entre os grupos.

Quadro 7. Resultado de estudo individual de alentuzumabe comparado à timoglobulina na rejeição aguda do enxerto pulmonar.

Autor (ano)	Tempo de seguimento	Alentuzumabe (nº/total)	Timoglobulina (nº/total)	Direção do efeito e Síntese dos dados
Jaksch et al., (2014) ⁹	12 meses	0/30	5/30	Sem diferença entre as intervenções na rejeição aguda (RR: 0,009; IC 95%: 0,006 a 1,57; p= 0,1).

Fonte: elaboração própria. Legenda: RR - risco relativo; IC95% - intervalo de confiança de 95%. Cálculo de RR realizado pelas autoras da revisão.

Análise RS

Na revisão sistemática e meta-análise de Li et al. (2018)¹⁰, o uso de alentuzumabe como terapia de indução em transplante pulmonar esteve associado à redução da rejeição aguda quando comparado à timoglobulina ou basiliximabe. Na comparação com timoglobulina, o alentuzumabe apresentou odds ratio de 0,22 (IC 95%: 0,11–0,42; p < 0,001), sem heterogeneidade estatística relevante ($I^2 = 0\%$). Em relação ao basiliximabe, a redução também foi significativa (OR: 0,12; IC 95%: 0,03–0,55; p < 0,01), embora com heterogeneidade substancial ($I^2 = 72\%$). Na análise cumulativa, com ATG e basiliximabe como comparadores convencionais, o alentuzumabe manteve benefício consistente (Quadro 8).

Quadro 8. Resultado da revisão sistemática de alentuzumabe comparado a timoglobulina ou basiliximabe na mortalidade do enxerto de pulmão.

Autor (ano)	Tempo de seguimento	Alentuzumabe (nº/total)	Timoglobulina ou basiliximabe (nº/total)	Direção do efeito e Síntese dos dados
Li et al. (2018) ¹⁰	6 meses	76/366	118/229	Favorece o grupo alentuzumabe (OR: 0,18; IC 95%: 0,09 a 0,34; p< 0,001).

Fonte: elaboração própria. Legenda: OR - odds ratio; IC95% - intervalo de confiança de 95%.

Infecção bacteriana

O ECR apresentou dados de infecções bacteriana

Análise ECR

Um estudo⁹ avaliou alentuzumabe e timoglobulina no acompanhamento de 12 meses (Quadro 9). O estudo não evidenciou diferença no efeito da infecção bacteriana entre os grupos.

Quadro 9. Resultado de estudo individual de alentuzumabe comparado a timoglobulina na rejeição aguda do enxerto de pulmão.

Autor (ano)	Tempo de seguimento	Alentuzumabe (nº/total)	Timoglobulina (nº/total)	Direção do efeito e Síntese dos dados
Jaksch et al., (2014)	12 meses	23/30	22/30	Sem diferença entre as intervenções na rejeição aguda (RR: 0,009; IC 95%: 0,006 a 1,57; p= 0,1).

Fonte: elaboração própria. Legenda: RR - risco relativo; IC95% - intervalo de confiança de 95%. Cálculo de RR realizado pelas autoras da revisão.

9.2.5 Avaliação da certeza na evidência - Transplante de pulmão

Com o objetivo de avaliar a certeza da evidência analisada, foi aplicada a ferramenta Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE), por meio de análises diretas e indiretas, quando possível. O desfecho considerado crítico foi a perda do enxerto.

Foi considerado, como achado principal, o acompanhamento de longo prazo das comparações, devido à sua relevância clínica. Quando esse dado não estava disponível, utilizou-se o maior tempo de acompanhamento dos estudos que apresentaram os resultados.

De forma geral, a Tabela 5 evidencia que a base de evidências sobre os esquemas de imunossupressão de indução no transplante pulmonar é limitada e apresenta baixa certeza para os desfechos de mortalidade, rejeição aguda e infecção bacteriana. As estimativas de efeito são imprecisas, com intervalos de confiança amplos que vão de um benefício importante à ausência de efeito, o que reflete o pequeno tamanho amostral e o baixo número de eventos observados. A certeza da evidência foi rebaixada principalmente pelo risco de viés, relacionado ao delineamento aberto do estudo e à ausência de descrição clara da ocultação da alocação, e pela imprecisão das estimativas. Não foram identificadas preocupações relevantes quanto à inconsistência dos resultados, evidência indireta ou outras considerações.

Tabela 5. Certeza geral da evidência para o tratamento da imunossupressão na fase de indução, na diminuição da perda do enxerto em pacientes submetidos a transplante pulmonar.

Desfechos	Efeitos relativos RR (IC 95%)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Certeza geral da evidência (GRADE)
Mortalidade	RR 0,25 (0,03 a 2,08)	Grave ¹	Não grave	Não grave	Grave ²	Nenhum	⊕⊕○○ Baixa

Rejeição aguda	RR 0,09 (0,01 a 1,59)	Grave ¹	Não grave	Não grave	Grave ²	Nenhum	⊕⊕○○ Baixa
Infecção bacteriana	RR 1,05 (0,84 a 1,31)	Grave ¹	Não grave	Não grave	Grave ²	Nenhum	⊕⊕○○ Baixa

Fonte: Elaboração própria. 1: estudo aberto (open-label), ausência de descrição clara da ocultação da alocação e potencial viés de aferição para desfechos clínicos. 2: amostra pequena (n = 60) e baixo número de eventos, resultando em estimativas instáveis e provável intervalo de confiança amplo.

9.3 Síntese dos resultados da imunossupressão no transplante de fígado

9.3.1 Caracterização dos estudos incluídos - Transplante de fígado

Na análise dos imunossupressores relacionados ao transplante de fígado, não foram identificadas revisões sistemáticas ou ECR, assim sendo, foi incluída uma coorte histórica para a síntese de evidências¹¹.

O estudo não apresentou seu local de realização, assim como não foram relatadas declarações de conflitos de interesse e financiamento.

O estudo avaliou receptores adultos de transplante hepático não infectados pelo vírus da hepatite C, excluindo casos de falência hepática aguda, transplante com doador vivo, enxertos do tipo *split*, doação após morte circulatória e transplantes combinados.

O grupo de intervenção compreendeu pacientes transplantados sob protocolo com alentuzumabe no período de 2002 a 2006, enquanto o grupo controle histórico incluiu pacientes transplantados entre 1997 e 2003.

O protocolo de indução consistiu na administração de alentuzumabe intravenosa no intraoperatório associada a esquema de manutenção com tacrolimo e micofenolato de mofetila, sem corticoide de manutenção, ao passo que o grupo controle recebeu regime imunossupressor baseado em indução exclusiva com corticosteróides e manutenção com tacrolimo associado à prednisona com retirada gradual. O acompanhamento foi realizado por até 24 meses, embora a PICO fosse considerada dados de até 12 meses, incluímos o estudo como evidência complementar por ser relevante seus achados.

Os desfechos avaliados incluíram sobrevida do paciente, sobrevida do enxerto hepático, rejeição aguda, e ocorrência de infecções.

O **Quadro 10** apresenta as principais características do estudo incluído.

Quadro 10. Caracterização do estudo incluído no **transplante de fígado**.

Autor, ano Desenho do estudo Origem	Condição de saúde Duração do estudo	Intervenção (n) Comparador (n)	Tratamento concomitante	Desfechos avaliados	Financiamento Conflitos de interesse
Levitsky et al., 2011¹¹	Receptores adultos de transplante hepático não infectados por HCV	Alentuzumabe (55) [30 mg]	Intervenção: Tacrolimo + Micofenolato de mofetila, sem corticoide de manutenção	Sobrevida do enxerto Mortalidade Rejeição aguda Infecções	Não informaram
Coorte histórica	Idade média: 50 (I); 52 (C)	vs.	Comparador: Tacrolimo + Prednisona com retirada gradual até 6 meses		
EUA	Sexo masculino (N/%): 36/65 (I); 54/64 (C)	Timoglobulina ou sem indução (85)			
	Duração: 24 meses				

Fonte: elaboração própria.

9.3.2 Qualidade metodológica - Transplante de Fígado

A avaliação metodológica, por meio da ferramenta ROBINS-I, indicou risco de viés grave para todos os desfechos avaliados no estudo de coorte histórica. O principal fator foi o risco de confundimento decorrente da comparação entre períodos temporais distintos e sem randomização. Além disso, diferenças estruturais nos esquemas de manutenção imunossupressora entre os grupos podem ter influenciado os resultados. Apesar dos desfechos de mortalidade e perda do enxerto serem objetivos, o potencial de confusão residual limita a robustez das inferências causais.

Figura5. Avaliação do risco de viés dos estudos observacionais, a partir da ferramenta ROBINS-I.

Autor, ano	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Geral
Levitsky et al. 2011	Mortalidade; perda de enxerto; rejeição; Eventos adversos								

Domínios:	Julgamentos:
D2: Viés na seleção dos participantes	Crítico
D3: Viés na classificação das intervenções	Grave
D4: Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	Moderado
D5: Viés devido a dados faltantes	Baixo
D6: Viés na mensuração dos desfechos	Sem informação
D7: Viés na seleção dos resultados reportados	

Fonte: elaboração própria.

9.3.3 Efeitos desejáveis da tecnologia

Diminuição da perda do enxerto hepático

A coorte avaliou a comparação entre alentuzumabe e a combinação de timoglobulina, ou sem imunossupressão de indução, no acompanhamento de 24 meses (Quadro 11). O resultado do estudo não apresentou diferença de efeito na redução da perda de enxerto.

Quadro 11. Resultado de estudo individual de alentuzumabe versus timoglobulina, ou sem imunossupressão de indução, na perda do enxerto de fígado.

Autor (ano)	Tempo de seguimento	Alentuzumabe (nº/total)	Timoglobulina ou sem indução (nº/total)	Direção do efeito e Síntese dos dados
Levitsky et al., 2011 ¹¹	24 meses	13/55	15/85	Sem diferença entre as intervenções na perda do enxerto (RR: 1,44; IC 95%: 0,63 a 3,33; p= 0,39).

Fonte: elaboração própria. Legenda: RR - risco relativo; IC95% - intervalo de confiança de 95%. Cálculo de RR realizado pelas autoras da revisão.

Redução da mortalidade no transplante hepático

A mortalidade foi avaliada na comparação entre alentuzumabe e a combinação de timoglobulina, sem imunossupressão de indução, no acompanhamento de 24 meses (Quadro 12). O resultado do estudo não apresentou diferença de efeito na redução da perda de enxerto.

Quadro 12. Resultado de estudo individual de alentuzumabe comparado à timoglobulina na perda do enxerto de fígado.

Autor (ano)	Tempo de seguimento	Alentuzumabe (nº/total)	Timoglobulina ou sem indução (nº/total)	Direção do efeito e Síntese dos dados
Levitsky et al., 2011 ¹¹	24 meses	11/55	10/85	Sem diferença entre as intervenções na perda do enxerto (RR: 1,70; IC 95%: 0,77 a 3,73; p= 0,19).

Fonte: elaboração própria. Legenda: RR - risco relativo; IC95% - intervalo de confiança de 95%. Cálculo de RR feito pelas autoras da revisão.

9.3.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Existência de rejeição do enxerto hepático

Rejeição aguda do enxerto hepático

A rejeição aguda também foi avaliada aos 24 meses. O achado mostrou que não houve diferença de efeito na redução do risco de rejeição aguda entre alentuzumabe e combinação de timoglobulina e sem imunossupressão de indução (Quadro 13).

Quadro 13. Resultado de estudo individual de alentuzumabe comparado a timoglobulina na rejeição aguda do enxerto hepático.

Autor (ano)	Tempo de seguimento	Alentuzumabe (nº/total)	Timoglobulina ou sem indução (nº/total)	Direção do efeito e Síntese dos dados
Levitsky et al., 2011 ¹¹	24 meses	11/55	26/85	Sem diferença entre as intervenções na perda do enxerto (RR: 0,65; IC 95%: 0,35 a 1,21; p= 0,18).

Fonte: elaboração própria. Legenda: RR - risco relativo; IC95% - intervalo de confiança de 95%. Cálculo de RR feito pelas autoras da revisão.

Ocorrência de eventos adversos

A coorte apresentou dados referentes a: infecções gerais, infecções bacterianas, infecções virais e infecções fúngicas.

Infecção geral

A infecção geral foi comparada entre alentuzumabe e a combinação de timoglobulina, sem imunossupressão de indução, no acompanhamento de 24 meses (Quadro 14). O resultado do estudo apresentou risco de 42% de infecção no grupo de alentuzumabe comparado ao controle.

Quadro 14. Resultado de estudo individual de alentuzumabe, comparado ao controle, na infecção geral.

Autor (ano)	Tempo de seguimento	Alentuzumabe (nº/total)	Timoglobulina ou sem indução (nº/total)	Direção do efeito e Síntese dos dados
Levitsky et al., 2011 ¹¹	24 meses	35/55	38/85	Favorece o controle (RR: 1,42; IC 95%: 1,04 a 1,94; p= 0,03).

Fonte: elaboração própria. Legenda: RR - risco relativo; IC95% - intervalo de confiança de 95%. Cálculo de RR realizado pelas autoras da revisão.

Infecção bacteriana

A infecção bacteriana também foi avaliada aos 24 meses. O achado mostrou que não houve diferença de efeito no risco de infecção bacteriana entre alentuzumabe e a combinação de timoglobulina e sem imunossupressão de indução (Quadro 15).

Quadro 15. Resultado de estudo individual de alentuzumabe, comparado ao controle, na infecção bacteriana.

Autor (ano)	Tempo de seguimento	Alentuzumabe (nº/total)	Timoglobulina ou sem indução (nº/total)	Direção do efeito e Síntese dos dados
Levitsky et al., 2011 ¹¹	24 meses	17/55	28/85	Sem diferença entre as intervenções na perda do enxerto (RR: 0,94; IC 95%: 0,57 a 1,54; p= 0,80).

Fonte: elaboração própria. Legenda: RR - risco relativo; IC95% - intervalo de confiança de 95%. Cálculo de RR feito pelas autoras da revisão.

Infecção Viral

A infecção viral foi avaliada na comparação entre alentuzumabe e a combinação de timoglobulina, sem imunossupressão de indução, no acompanhamento de 24 meses (Quadro 16). O resultado do estudo apresentou risco de infecção dez vezes maior no grupo de alentuzumabe em comparação ao controle.

Quadro 16. Resultado de estudo individual de alentuzumabe, comparado ao controle, na infecção viral.

Autor (ano)	Tempo de seguimento	Alentuzumabe (nº/total)	Timoglobulina ou sem indução (nº/total)	Direção do efeito e Síntese dos dados
Levitsky et al., 2011 ¹¹	24 meses	13/55	2/85	Favorece o controle (RR: 10,05; IC 95%: 2,36 a 42,81; p= 0,002).

Fonte: elaboração própria. Legenda: RR - risco relativo; IC95% - intervalo de confiança de 95%. Cálculo de RR realizado pelas autoras da revisão.

Infecção fúngica

A infecção fúngica também foi avaliada aos 24 meses. O achado mostrou que não houve diferença de efeito no risco de infecção bacteriana entre alentuzumabe e a combinação de timoglobulina e sem imunossupressão de indução (Quadro 17).

Quadro 17. Resultado de estudo individual de alentuzumabe, comparado ao controle, na infecção fúngica.

Autor (ano)	Tempo de seguimento	Alentuzumabe (nº/total)	Timoglobulina ou sem indução (nº/total)	Direção do efeito e Síntese dos dados
Levitsky et al., 2011 ¹¹	24 meses	35/55	38/85	Sem diferença entre as intervenções na perda do enxerto (RR: 0,97; IC 95%: 0,33 a 2,80; p= 0,95).

Fonte: elaboração própria. Legenda: RR - risco relativo; IC95% - intervalo de confiança de 95%. Cálculo de RR realizado pelas autoras da revisão.

9.3.5 Avaliação da certeza na evidência - Transplante de fígado

Com o objetivo de avaliar a certeza na evidência analisada, foi aplicada a ferramenta Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) por meio de análises diretas. Os desfechos considerados críticos foram mortalidade do paciente e perda do enxerto hepático, e como importantes, foram rejeição aguda e infecções.

Foi considerado achado principal o acompanhamento de 2 anos, por representar o maior horizonte temporal disponível para os desfechos avaliados.

De modo geral, a evidência disponível sobre o uso de alentuzumabe como agente de indução no transplante hepático apresentou grau de certeza predominantemente baixo ou muito baixo. Para mortalidade e perda do enxerto em

2 anos, a certeza foi classificada como muito baixa, em razão do risco de viés grave relacionado ao delineamento não randomizado e ao potencial confundimento temporal, além de imprecisão decorrente do tamanho amostral limitado e intervalos de confiança amplos. Em relação à rejeição aguda, apesar da tendência à redução no grupo com alentuzumabe, a evidência também foi considerada muito baixa devido às mesmas limitações metodológicas e à ausência de diferença estatisticamente significativa na proporção de pacientes com pelo menos um episódio de rejeição.

Quanto às infecções, a evidência foi classificada como baixa para infecção geral, em virtude do aumento estatisticamente significativo do risco no grupo alentuzumabe, porém ainda limitada pelo risco de viés sério inerente ao desenho do estudo. Para infecção viral, embora tenha sido observado aumento expressivo do risco, a ampla imprecisão das estimativas impediu a elevação da certeza, mantendo a classificação baixa. As análises de infecção bacteriana e fúngica apresentaram certeza muito baixa, refletindo um pequeno número de eventos e intervalos de confiança amplos.

De forma global, a evidência referente ao uso de alentuzumabe como indução no transplante hepático é limitada pelo risco de confundimento residual e imprecisão, não permitindo conclusões definitivas sobre benefício ou segurança.

Tabela 6. Certeza geral da evidência para o tratamento de imunossupressão na fase de indução em pacientes submetidos a transplante hepático.

Desfechos	Efeitos relativos RR (IC 95%)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Certeza geral da evidência (GRADE)
Sobrevida do enxerto	RR 1,44 (0,63 a 3,33)	Grave ¹	Não grave	Não grave	Grave ²	Nenhum	⊕○○○ Muito baixa
Mortalidade	RR 1,70 (0,77 a 3,73)	Grave ¹	Não grave	Não grave	Grave ²	Nenhum	⊕○○○ Muito baixa
Rejeição aguda	RR 0,65 (0,35 a 1,21)	Grave ¹	Não grave	Não grave	Grave ²	Nenhum	⊕○○○ Muito baixa
Infecção geral	RR 1,42 (1,04 a 1,94)	Grave ¹	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕○○ Baixa
Infecção bacteriana	RR 0,94 (0,57 a 1,54)	Grave ¹	Não grave	Não grave	Grave ²	Nenhum	⊕○○○ Muito baixa
Infecção viral	RR 10,05 (2,36 a 42,81)	Grave ¹	Não grave	Não grave	Grave ²	Grande efeito ³	⊕⊕○○ Baixa
Infecção fúngica	RR 0,97 (0,33 a 2,80)	Grave ¹	Não grave	Não grave	Grave ²	Nenhum	⊕○○○ Muito baixa

Fonte: Elaboração própria. ¹ Rebaixado por risco de viés grave: estudo de coorte histórica, sem randomização e com potencial confundimento residual. ² Rebaixado por imprecisão: amostra pequena (n=140) e intervalos de confiança amplos. ³ apresenta risco de viés sério que limita elevação da certeza apesar do grande efeito observado.

9.4 Síntese dos resultados da imunossupressão no transplante de pâncreas

9.4.1 Caracterização dos estudos incluídos - Transplante de pâncreas

Na análise dos imunossupressores relacionados ao transplante de pâncreas, foram incluídos dois ensaios clínicos randomizados (ECR) para a síntese de evidências^{12,13} (Bösmüller, 2012; Stratta, 2014), ambos em centro único e conduzidos na Áustria¹³ e EUA¹².

A duração dos estudos variou de 12 meses^{12,13} a 60 meses¹². Foram encontradas evidências dos desfechos de perda do enxerto pancreático, mortalidade, rejeição do enxerto e eventos adversos.

Com relação à presença de conflitos de interesse e financiamento, um ECR¹² relatou que seus autores não possuíam conflitos de interesse e que não foi financiado e o outro ECR não informou a avaliação de conflitos de interesse por parte dos autores e nem informação sobre financiamento¹³.

Em relação à população, foram incluídos pacientes acima de 18 anos com diabetes mellitus tipo 1 e nefropatia avançada^{12,13}. A amostra de participantes variou de 30¹³ a 46 participantes¹².

Para apresentar os desfechos relacionados à perda do enxerto e mortalidade, a maioria dos estudos utilizou a medida de taxa. A rejeição aguda do enxerto foi comprovada por biópsia e análise clínica. Os estudos não relataram quais instrumentos foram utilizados para mensuração dos eventos adversos.

Em um ECR¹³, o grupo com alentuzumabe foi conduzido com tacrolimo em monoterapia (metas de nível sérico definidas e ênfase em evitar níveis <12 ng/mL no início), enquanto o grupo comparador, timoglobulina utilizou associação de tacrolimo, micofenolato de mofetila e corticoide, com retirada completa do corticoide ao final do terceiro mês. O outro ECR¹², ambos os grupos receberam manutenção padronizada com tacrolimo e micofenolato, com eliminação precoce de corticoide.

No Quadro 18, são apresentadas e caracterizadas as publicações selecionadas sobre o transplante de pâncreas para a análise conduzida neste PTC.

Quadro 18. Caracterização dos estudos incluídos no **transplante de pâncreas**.

Autor, ano Desenho do estudo Origem	Condição de saúde Duração do estudo	Intervenção (n) Comparador (n)	Tratamento concomitante	Desfechos avaliados	Financiamento Conflitos de interesse
Bösmüller et al., 2012¹³ ECR Áustria	Diabetes mellitus tipo 1 C-peptídeo negativo e insuficiência renal terminal Idade média (DP): 45 (7) (I); 43 (9) (C) Sexo masculino (N/%): 11/79 (I); 14/88 (C) Duração: 12 meses	Alentuzumabe (14) [30 mg] vs. ATG (16) (Fresenius 8 mg/kg ou IMTIX 4 mg/kg)	Intervenção: Tacrolimo em monoterapia (início dia 2; alvo 12–15 ng/mL até 6 meses; 6–12 ng/mL até 12 meses) Comparador: Tacrolimo + Micofenolato de mofetila 1 g 2x/dia + corticoide com retirada ao 3º mês	Sobrevida do enxerto Mortalidade Rejeição aguda Infecções	Não informaram
Stratta et al., 2014¹² ECR EUA	Diabetes mellitus tipo 1 C-peptídeo negativo e insuficiência renal terminal Idade média (DP): 43,8 (7,9) (I); 42,9 (7,3) (C) Sexo masculino (N/%): 22/78,6 (I); 12/66,7 (C) Duração: 12 meses	Alentuzumabe (28) [30 mg] vs. ATG (18) (mínimo 3 doses; total 5–6 mg/kg)	Ambos grupos: Tacrolimo + Micofenolato de mofetila	Sobrevida do enxerto Mortalidade Rejeição aguda Infecções	Declararam não possuir Não foi financiado

Fonte: elaboração própria. ATG: Timoglobulina

9.4.2 Qualidade metodológica - Transplante de pâncreas

A avaliação do risco de viés foi conduzida por meio da ferramenta RoB 2.0, considerando os dois ECR incluídos nesta síntese^{12,13}.

De modo geral, os estudos apresentaram algumas preocupações quanto ao risco de viés, sem evidência consistente de baixo risco global para todos os desfechos. As principais limitações metodológicas concentraram-se nos domínios relacionados ao processo de randomização (informação incompleta sobre a ocultação da alocação e ausência de detalhamento do método de geração da sequência) e à seleção do resultado reportado, uma vez que não foram

identificados protocolos previamente publicados que permitissem verificar a pré-especificação completa dos desfechos e análises.

No estudo de Bösmüller et al. (2012)¹³, embora a randomização tenha sido descrita como sigilosa, o ensaio foi aberto e conduzido com amostra reduzida (n=30), o que aumenta a vulnerabilidade a desequilíbrios prognósticos não detectados. Adicionalmente, observou-se potencial viés no domínio “mensuração do desfecho” para rejeição pancreática, uma vez que os autores relataram ausência de rejeição, porém não realizaram biópsias do enxerto pancreático, o que limitou a acurácia diagnóstica. Para desfechos objetivos, como perda de enxerto e mortalidade, o risco de viés foi considerado menor, pois são eventos pouco suscetíveis à influência do cegamento.

No estudo de Stratta et al. (2014)¹², apesar da randomização ter sido descrita como prospectiva, o subgrupo de transplante simultâneo pâncreas-rim apresentou distribuição desigual entre os braços, decorrente do desenho do estudo principal, o que gera algumas preocupações no domínio da randomização. A ausência de descrição detalhada de cegamento também contribuiu para a incerteza no domínio “desvios das intervenções pretendidas”. Desfechos como mortalidade e perda de enxerto apresentaram menor suscetibilidade a viés de aferição.

Em ambos os estudos, não houve relato claro de perdas significativas de seguimento que comprometam a análise dos desfechos principais, e a maioria dos desfechos avaliados consistiu em eventos clínicos objetivos (mortalidade, perda de enxerto), o que reduziu o risco de viés relacionado ao cegamento. Entretanto, o pequeno tamanho amostral, a condução em um único centro e a limitação da descrição metodológica detalhada justificam a classificação global como “algumas preocupações” para a maioria dos desfechos, com maior fragilidade nos desfechos dependentes de investigação clínica (como rejeição). Os resultados detalhados da avaliação por domínio e por desfecho encontram-se apresentados na Figura 6.

Figura 6. Avaliação do risco de viés dos ECR por desfecho, com base na ferramenta RoB 2.0.

Autor, ano	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
Bösmüller et al. 2012	Rejeição aguda	-	-	+	-	-	-
Bösmüller et al. 2012	Mortalida; perda de enxerto	-	-	+	+	-	-
Stratta et al. 2014	Rejeição aguda	-	-	+	-	-	-
Stratta et al. 2014	Mortalida; perda de enxerto	-	-	+	+	+	-

Domínios:

D1: Viés do processo de randomização

D2: Viés devido a desvios das intervenções pretendidas

D3: Viés devido a dados faltantes dos desfechos

D4: Viés na mensuração dos desfechos

D5: Viés na seleção dos resultados relatados

Julgamentos:

⊕ Baixo risco

⊖ Algumas preocupações

⊖ Alto Risco

⊖ Sem informação

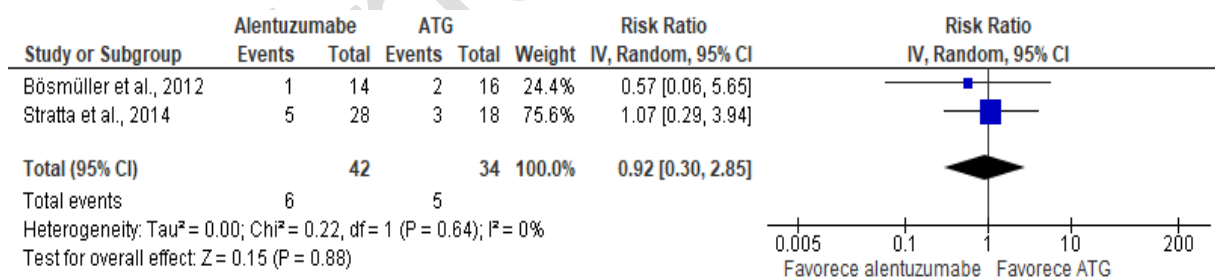
Fonte: elaboração própria. Nota: Eventos adversos incluem tanto eventos adversos gerais quanto eventos adversos sérios.

9.4.3 Efeitos desejáveis da tecnologia

Diminuição da perda do enxerto pancreático

Dois estudos^{12,13} avaliaram alentuzumabe comparado a timoglobulina (ATG) na perda do enxerto pancreático em acompanhamento de 12 meses. A metanálise desses estudos aponta que não houve diferença de efeito entre as intervenções na redução da perda do enxerto pancreático (Figura 7).

Figura 7. Gráfico de floresta de alentuzumabe vs. ATG na perda do enxerto pancreático em 12 meses.

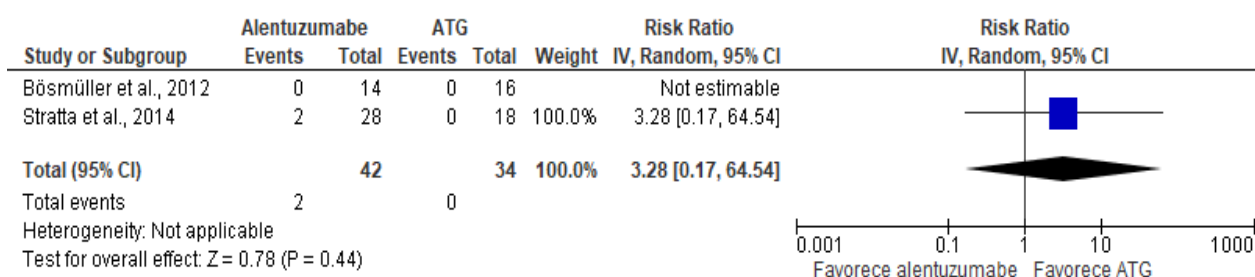


Fonte: elaboração própria.

Redução da mortalidade no transplante pancreático

Dois estudos^{12,13} avaliaram alentuzumabe comparado a ATG na mortalidade em acompanhamento de 12 meses. A metanálise desses estudos indica que não houve diferença de efeito entre as intervenções na redução da perda do enxerto pancreático (Figura 8).

Figura 8. Gráfico de floresta de alentuzumabe vs. ATG na mortalidade em 12 meses.



Fonte: elaboração própria.

9.4.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Existência de rejeição do enxerto pancreático

Rejeição aguda do enxerto pancreático

A rejeição aguda também foi avaliada após 12 meses em um estudo¹³. Não houve eventos de rejeição aguda entre alentuzumabe e ATG (Quadro 18).

Quadro 18. Resultado de estudo individual de alentuzumabe comparado a ATG na rejeição aguda do enxerto pancreático.

Autor (ano)	Tempo de seguimento	Alentuzumabe (nº/total)	Timoglobulina ou sem indução (nº/total)	Direção do efeito e Síntese dos dados
Bösmüller et al., 2012 ¹³	12 meses	0/14	0/16	Sem ocorrências de rejeição aguda.

Fonte: elaboração própria.

Ocorrência de eventos adversos

Infecções

No ECR de Bösmüller et al. (2012)¹³, o estudo reportou o número de eventos infecciosos (41 vs 37) e a distribuição por categoria (incluindo septicemia, pneumonia e antigenemia para citomegalovírus (CMV), mas não apresentou claramente o número de pacientes com pelo menos um evento, o que limita comparações diretas de risco entre os grupos.

No ECR de Stratta et al. (2014)¹², “infecção maior” foi mais frequente no braço ATG (12/18) do que no braço alentuzumabe (11/28), e infecção por CMV ocorreu apenas no grupo ATG (3/18), sem eventos no grupo alentuzumabe (0/28), porém não informa o período de acompanhamento

9.4.5 Avaliação da certeza na evidência - Transplante de pâncreas

Com o objetivo de avaliar a certeza na evidência analisada, foi aplicada a ferramenta Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) por meio de análises diretas.

O desfecho crítico foi a perda do enxerto pancreático em 12 meses e a mortalidade, por representarem medidas objetivas e clinicamente relevantes de falha terapêutica precoce. Como os estudos apresentaram resultados em 1 ano, esse período foi utilizado como referência para a síntese quantitativa.

De modo geral, a Tabela 9 demonstra que a evidência disponível sobre a indução do alentuzumabe no transplante pancreático é limitada, com predomínio de certeza baixa ou muito baixa nos desfechos de perda do enxerto, mortalidade e rejeição aguda. A principal limitação transversal foi a imprecisão, decorrente do pequeno tamanho amostral e do baixo número de eventos, seguida de preocupações metodológicas relacionadas ao risco de viés. Esses fatores resultam em considerável incerteza quanto à magnitude e à direção do efeito da indução com alentuzumabe em comparação com ATG no contexto de transplante pancreático.

Tabela 9. Certeza geral da evidência para o tratamento com alentuzumabe na fase de indução em pacientes submetidos a transplante pancreático.

Desfechos	Efeitos relativos RR (IC 95%)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Certeza geral da evidência (GRADE)
Perda do enxerto	RR 0,92 (0,30 a 2,85)	Sérias ¹	Não séria (I ² =0%)	Não séria	Séria ²	Nenhum	⊕⊕○○ Baixa
Mortalidade	RR 3,28 (0,17 a 64,54)	Sérias ¹	Não aplicável ³	Não séria	Muito séria ²	Evento raro ⁴	⊕○○○ Muito baixa
Rejeição aguda	Informação descritiva	Sérias ¹	Não aplicável ³	Não séria	Muito séria ²	Nenhum	⊕○○○ Muito baixa

Fonte: Elaboração própria. ¹Risco de viés (-1): ambos os ECR apresentaram algumas preocupações no RoB 2.0, incluindo descrição limitada da randomização, ausência de cegamento e potenciais limitações na mensuração de desfechos dependentes de investigação clínica. ²Imprecisão: Rebaixado em -1 para perda de enxerto (IC amplo, compatível com benefício e dano); Rebaixado em -2 para mortalidade e rejeição aguda (eventos muito raros, presença de célula zero e IC extremamente amplo). ³Apenas um estudo contribuiu com eventos relevantes ou número muito pequeno de eventos, impossibilitando avaliação robusta de inconsistência. ⁴Mortalidade baseada em apenas 2 eventos no total, concentrados em um único estudo.

9.5 Síntese dos resultados da imunossupressão no transplante de intestino

Na análise dos imunossupressores relacionados ao transplante de intestino com foco em indução contendo alentuzumabe, foi incluído um estudo observacional retrospectivo, como evidência complementar, para síntese de evidências¹⁴.

O estudo foi conduzido em um único centro nos Estados Unidos, no período de abril de 2000 a junho de 2007. Trata-se de uma coorte retrospectiva composta por pacientes submetidos ao primeiro transplante intestinal isolado.

Em relação ao tipo de transplante, o estudo avaliou exclusivamente transplante de intestino delgado isolado, não incluindo transplantes multiviscerais na análise principal.

Quanto às intervenções, o estudo comparou alentuzumabe e timoglobulina. Todos os pacientes receberam metilprednisolona antes da reperusão do enxerto e tacrolimo como imunossupressão de manutenção no pós-operatório.

O tempo de seguimento considerado para os principais desfechos foi de 12 meses, com análise adicional de eventos nos primeiros 90 dias.

Em relação à população, foram incluídos 61 pacientes adultos, com idades entre 28 e 66 anos (média aproximada de 40 anos), com predominância do sexo feminino. A principal indicação para o transplante foi a síndrome do intestino curto, decorrente de diferentes etiologias, incluindo causas vasculares, inflamatórias, volvo, trauma, radiação e outras condições associadas à insuficiência intestinal irreversível.

Foram encontradas evidências de sobrevida do paciente, sobrevida do enxerto, rejeição aguda e infecção. Os desfechos de sobrevida foram expressos como taxas globais, e a rejeição foi avaliada com base em critérios clínicos e histológicos. Entretanto, o estudo não apresentou a quantidade de eventos por grupo de indução para os principais desfechos clínicos, o que limita a análise comparativa direta entre os medicamentos.

O artigo não apresentou informações detalhadas sobre financiamento ou conflitos de interesse.

No Quadro 19 são apresentadas e caracterizadas as publicações selecionadas para o transplante de intestino consideradas nesta análise.

Quadro 19. Caracterização dos estudos incluídos no transplante de intestino.

Autor, ano Desenho do estudo Origem	Condição de saúde Duração do estudo	Intervenção (n) Comparador (n)	Tratamento concomitante	Desfechos avaliados	Financiamento Conflitos de interesse
Hilmi et al., 2013¹⁴ Coorte retrospectiva EUA	Síndrome do intestino curto Idade média): 28-66 (40) anos Sexo masculino predomínio do sexo feminino Duração: 12 meses	Alentuzumabe (39) vs. Timoglobulina (22) *Também tinha um braço com daclizumabe que não foi levado em conta nessa revisão.	Ambos grupos: Metilprednisolona antes da reperusão Tacrolimo como imunossupressão de manutenção no pós-operatório	Sobrevida do enxerto Sobrevida do paciente Rejeição aguda Infecções	Não informaram

Fonte: elaboração própria.

9.5.2 Qualidade metodológica - Transplante de intestino

A qualidade metodológica do estudo incluído para transplante intestinal¹⁴ foi avaliada por meio da ferramenta ROBINS-I, uma vez que se trata de uma coorte retrospectiva de centro único, sem alocação randomizada dos participantes aos esquemas de indução.

De modo geral, o estudo foi classificado como de risco de viés global grave. O principal fator determinante dessa classificação foi o risco de confusão, considerando que a escolha do agente de indução (alentuzumabe ou timoglobulina) foi feita de acordo com a prática clínica ao longo do tempo, o que pode refletir mudanças institucionais de protocolo, evolução da experiência cirúrgica e diferenças no perfil clínico dos pacientes. Esse cenário introduz um potencial desequilíbrio prognóstico entre os grupos.

Também foram identificadas preocupações quanto à seleção dos participantes, uma vez que se trata de análise retrospectiva, com alocação não controlada e possibilidade de influência de fatores clínicos na escolha do agente imunossupressor.

Para desfechos objetivos, como mortalidade e perda do enxerto, o risco de viés na mensuração foi considerado menor. Entretanto, desfechos dependentes de avaliação clínica, como rejeição, podem ter sido influenciados por variações diagnósticas e mudanças de conduta ao longo do período estudado.

Adicionalmente, o estudo não apresentou numeradores detalhados por grupo para todos os desfechos clínicos em 12 meses, o que limita a transparência das estimativas comparativas e aumenta a incerteza na interpretação dos efeitos. A avaliação do estudo é apresentada na Figura 9.

Figura 9. Avaliação do risco de viés dos estudos observacionais, a partir da ferramenta ROBINS-I.

Autor, ano	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
Hilmi et al. 2013	Mortalidade; perda de enxerto						

Domínios:

D1: Viés do processo de randomização

D2: Viés devido a desvios das intervenções pretendidas

D3: Viés devido a dados faltantes dos desfechos

D4: Viés na mensuração dos desfechos

D5: Viés na seleção dos resultados relatados

Julgamentos:

Baixo risco

Algumas preocupações

Alto Risco

Sem informação

Fonte: elaboração própria.

9.5.3 Efeitos desejáveis da tecnologia

Diminuição da perda do enxerto de intestino

A sobrevida do enxerto intestinal em 1 ano foi de 86% na coorte total e não houve diferença estatisticamente significativa entre os diferentes agentes de indução (p=0,14). Os dados publicados não apresentam a quantidade de eventos de perda do enxerto por grupo de indução, o que limita a estimativa de risco relativo entre alentuzumabe e timoglobulina.

Redução da mortalidade no transplante intestinal

No acompanhamento de um ano do transplante intestinal isolado, Hilmi et al. (2013) avaliaram pacientes submetidos a alentuzumabe ou timoglobulina. A taxa de sobrevida do paciente em 1 ano foi de 95% na coorte total. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os imunossupressores de indução quanto à sobrevida do paciente (p=0,90), sugerindo desempenho semelhante entre os esquemas no período inicial pós-transplante.

Não foram apresentados resultados estratificados por grupo que permitissem o cálculo de medidas comparativas diretas entre os agentes.

9.5.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Existência de rejeição do enxerto intestinal

Rejeição aguda do enxerto intestinal

No estudo de Hilmi et al. (2013)¹⁴, a ocorrência de rejeição do enxerto intestinal foi avaliada no período precoce pós-transplante, com foco nos primeiros 90 dias após o procedimento. No total, foram registrados 43 episódios de rejeição, dos quais 21 foram classificados como graves, considerando toda a coorte de 61 pacientes submetidos ao transplante intestinal isolado.

Ao comparar os diferentes imunossuppressores, não se observou diferença estatisticamente significativa na incidência de rejeição entre os grupos ($p=0,072$).

Ocorrência de eventos adversos

Infecções

No estudo de Hilmi et al. (2013)¹⁴, a ocorrência de infecções foi avaliada com a análise dos primeiros 90 dias após o procedimento. A infecção constituiu uma das principais complicações nesse intervalo, sendo reportada como desfecho clínico relevante na coorte de 61 pacientes submetidos ao transplante intestinal isolado.

Ao comparar os diferentes agentes de indução, não se observou diferença estatisticamente significativa na incidência de infecções entre os grupos ($p=0,29$).

O estudo, entretanto, não apresentou os eventos infecciosos estratificados por grupo de indução, nem detalhou a distribuição por tipo de agente etiológico ou por gravidade clínica das infecções. Da mesma forma, não foram especificados critérios diagnósticos padronizados nem instrumentos utilizados para a definição dos eventos infecciosos, o que limita a interpretação comparativa entre os grupos.

9.5.5 Avaliação da certeza na evidência - Transplante de intestino

Com o objetivo de avaliar a certeza na evidência analisada, foi aplicada a ferramenta GRADE por meio de análises diretas dos dados disponíveis.

A evidência identificada baseia-se em um único estudo observacional retrospectivo de centro único¹⁴, no qual alentuzumabe foi comparado a timoglobulina.

Foram identificadas limitações que justificaram o rebaixamento da certeza da evidência para todos os desfechos avaliados. Em relação ao risco de viés, o estudo apresenta limitações estruturais importantes, incluindo a ausência de randomização, a possibilidade de confundimento temporal na escolha do medicamento de indução, a alocação não controlada dos pacientes e a ausência de detalhamento completo dos dados por grupo. Essas características introduzem incerteza quanto à comparabilidade entre os grupos e à estimativa real do efeito da intervenção.

Quanto à imprecisão, o estudo não apresentou medidas de efeito (como risco relativo ou intervalo de confiança) para os desfechos de sobrevida, de rejeição ou de infecção. Além disso, os resultados foram reportados majoritariamente de forma agregada, sem estratificação detalhada por grupo de indução, o que impossibilita a estimativa quantitativa da magnitude do efeito. O tamanho amostral relativamente pequeno (n=61) também contribui para ampliar a incerteza.

Não foi possível avaliar inconsistência, uma vez que apenas um estudo compôs o corpo de evidência. Da mesma forma, não foram identificados problemas relevantes de evidência indireta, pois a população, a intervenção e os desfechos são clinicamente pertinentes à pergunta de interesse.

Dessa forma, a certeza da evidência foi classificada como muito baixa para todos os desfechos avaliados (sobrevida do paciente, sobrevida do enxerto, rejeição precoce e infecção). Isso indica que há elevada incerteza quanto ao efeito do alentuzumabe no transplante intestinal, e que estudos adicionais, com delineamento metodológico mais robusto, são necessários para fornecer estimativas mais confiáveis.

Tabela 9. Certeza geral da evidência para o tratamento com alentuzumabe na fase de indução em pacientes submetidos a transplante intestinal.

Desfechos	Efeitos relativos RR (IC 95%)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Certeza geral da evidência (GRADE)
Perda do enxerto	Sobrevida global de 86%. Sem diferença estatisticamente significativa entre os imunossupressores (P=0,14).	Sério¹	Não aplicável ²	Não séria	Muito séria³	Nenhum	⊕○○○ Muito baixa
Mortalidade	Sobrevida global de 95%. Sem diferença estatisticamente significativa entre os agentes de indução (P=0,90).	Sério¹	Não aplicável ²	Não séria	Muito séria³	Nenhum	⊕○○○ Muito baixa
Rejeição aguda	43 episódios (21 graves) na coorte total. Sem diferença entre agentes (P=0,072).	Sério¹	Não aplicável ²	Não séria	Muito séria³	Nenhum	⊕○○○ Muito baixa
Infecções	Sem diferença significativa entre agentes (P=0,29). Frequência não estratificada por grupo.	Sério¹	Não aplicável ²	Não séria	Muito séria³	Nenhum	⊕○○○ Muito baixa

Fonte: Elaboração própria. ¹Risco de viés (-1 a -2): estudo observacional retrospectivo, centro único, com provável confundimento temporal e ausência de randomização; limitações na apresentação dos dados por grupo.. ²Apenas um estudo incluído, impossibilitando avaliação de inconsistência entre estudos. ³Imprecisão muito séria (-2): ausência de medidas de efeito, falta de dados estratificados por grupo e tamanho amostral limitado (n=61), impedindo estimativa da magnitude do efeito.

9.6 Síntese dos resultados da imunossupressão no transplante de rim

9.6.1 Caracterização dos estudos incluídos - Transplante de rim

Na análise dos imunossupressores relacionados ao transplante de rim foram incluídos 6 ensaios clínicos randomizados (ECR) para a síntese de evidências^{12,13,15-18}.

As publicações foram realizadas em centros únicos: Áustria^{13,17}, Estados Unidos¹², Reino Unido^{15,18}. Os demais estudos não apresentaram seus locais de realização.

Em relação aos comparadores, a timoglobulina foi incluída em quatro publicações^{12,13,16,17} e basiliximabe em duas publicações^{12,18}.

O tempo de duração dos estudos variou de 12^{13,15,16,18} a 60 meses¹².

Foram encontradas evidências para os desfechos de perda do enxerto de rim^{12,13,15-17}, mortalidade^{12,13,15-18}, rejeição do enxerto^{12,13,15,17} e eventos adversos^{13,15,17}.

Com relação à presença de conflitos de interesse, três ECR^{12,15,18} relataram que seus autores não possuíam conflitos de interesse, um ECR relatou que os autores possuíam conflitos de interesse¹⁶ e os demais estudos não informaram a avaliação de conflitos de interesse por parte dos autores. Cinco estudos foram financiados^{12,15-18} e um não apresentou essa informação¹³.

Em relação à população, todos incluíram pacientes acima de 18 anos com diabetes mellitus tipo 1. A amostra de participantes variou de 23¹⁷ a 770¹⁵.

Para apresentar os desfechos relacionados à perda do enxerto e à mortalidade, a maioria dos estudos utilizou a medida de taxa. A rejeição aguda do enxerto foi comprovada por biópsia e por análise clínica. Os estudos não relataram quais instrumentos foram utilizados para mensuração dos eventos adversos.

No Quadro 20, são apresentadas e caracterizadas as publicações selecionadas para o transplante de rim na análise conduzida neste PTC.

Quadro 20. Caracterização dos estudos incluídos no **transplante de rim.**

Autor, ano Desenho do estudo Origem	Condição de saúde Duração do estudo	Intervenção (n) Comparador (n)	Tratamento concomitante	Desfechos avaliados	Financiamento Conflitos de interesse
Bösmüller, e t al., 2012¹³ ECR Áustria	DM tipo 1 e nefropatia avançada Idade (Média): 45 (I); 43 (C) Sexo masculino (N/%): 11/79 (I); 14/88 (C) Duração: 12 meses	Alentuzumabe (14) [30 mg] vs. Timoglobulina (16) [8 mg/kg]	metilprednisolona [500 mg]	Perda do enxerto de rim Mortalidad e Rejeição aguda Eventos adversos	NI
Haynes et al., 2014¹⁵ ECR Reino Unido	DM tipo 1, doença vascular e câncer Idade (Média): 52,1 (I); 51,8 (C) Sexo masculino (N/%): 277/65 (I); 275/65 (C) Duração: 12 meses	Alentuzumabe (305) [0,3 mg/kg] vs. Basiliximabe (370) [1 mg/kg; 4 dias]	Micofenolato de mofetila [2 g; 2x/dia] Metilpredsolona [500 mg; 2x/dia] Prednisona [1 mg/kg/d por 2 dias e 0,5 mg/kg/d por 2 dias, e progressivamente reduzida até 10 mg/d]	Perda do enxerto de rim Mortalidad e Rejeição aguda Eventos adversos	Pfizer Ltd e da Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, e pelo NHS Blood and Transplant Declararam não possuir
Lü et al., 2011¹⁷ ECR Áustria	NI Idade (Média): 38,9 (I); 40,8 (C) Sexo masculino (N/%): 5/45,45 (I); 4/36,36 (C) Duração: 24 meses	Alentuzumabe (11) [30 mg] vs. Timoglobulina (12) [8 mg/kg]	Metilpredsolona [500 mg]	Perda do enxerto de rim Mortalidad e Rejeição aguda Eventos adversos	Fujian Key Laboratory of transplant Biology NI
Stratta et al., 2014¹² ECR EUA	DM tipo 1 Idade (Média): 43,8 (I); 42,9 (C) Sexo masculino (N/%): 22/78,6 (I); 12/66,7 (C) Duração: 60 meses	Alentuzumabe (28) [30 mg] vs. Timoglobulina (18) [8 mg/kg]	Metilpredsolona [250 mg/dose única; 125 mg; 3 doses] Prednisona [20 mg/d]	Perda do enxerto de rim Mortalidad e Rejeição aguda	NI Declararam ausência de conflito de interesse.

Welberry et al., 2013¹⁸ ECR Reino Unido	DM tipo 1 e HAS	Alentuzumabe (58) [30 mg]	Metilpredsolona [1000 mg/dose única]	Mortalidade	Astellas
	Idade (Média): 46 (I); 49 (C)	vs.	Prednisona [21 mg/d]		Declararam ausência de conflito de interesse
	Sexo masculino (N/%): 17/28 (I); 13/21 (C)				
	Duração: 12 meses	Basiliximabe (58) [8 mg/kg]			
Woodle et al., 2020¹⁷ ECR NI	DM tipo 1, HAS, doença renal policística, glomerulonefrite, lúpus eritematoso sistêmico (LES), glomeruloesclerose segmentar e focal, vasculite, nefrite intersticial	Alentuzumabe (28) [30 mg]	Micofenolato de mofetila [2 g a 3 g; 2x/dia]	Perda do enxerto rim Mortalidade	Bristol-Meyers Squibb
		vs.	Prednisona [NI]		Os autores deste manuscrito têm conflitos de interesse. Declararam receber bolsas de pesquisa do financiador do estudo
	Idade (Média): 51,1 (I); 51,6 (C)	Timoglobulina (18) [8 mg/kg]			
	Sexo masculino (N/%): 77/72 (I); 66/63.5 (C)				
	Duração: 12 meses				

Fonte: elaboração própria. Legenda: %: porcentagem; C: controle; DM: diabetes mellitus; ECR:Ensaio Clínico Randomizado; g: grama; HAS: hipertensão arterial sistêmica; h:hora; I: intervenção; IV: intravenosa; kg: quilograma; mg: miligramas; ml: mililitro; N: número; NI: Não informado; OKT3:Anticorpo Anti-CD3; PO: pós operatório; U:unidade; VO: via oral.

9.6.2 Qualidade metodológica - Transplante de rim

A avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos no transplante renal foi realizada por meio da ferramenta RoB 2.0. De modo geral, os estudos apresentaram baixo risco de viés ou algumas preocupações, sem identificação de alto risco de viés global nos desfechos avaliados.

As principais limitações metodológicas concentraram-se nos domínios relacionados ao processo de randomização e à seleção dos resultados reportados. Em alguns estudos, a descrição insuficiente dos métodos de geração de sequência aleatória e de ocultação da alocação suscitou preocupações quanto ao processo de randomização. Além disso, a ausência de informações que permitissem verificar a pré-especificação dos desfechos e das análises gerou preocupações quanto à seleção dos resultados reportados.

O domínio dos dados faltantes dos desfechos apresentou baixo risco de viés em todos os estudos. Da mesma forma, a mensuração dos desfechos foi considerada de baixo risco para a maioria dos desfechos avaliados, especialmente a mortalidade e a perda do enxerto, por se tratarem de eventos objetivos. Algumas preocupações nesse domínio foram

observadas apenas em desfechos de rejeição aguda em determinados estudos, devido à maior dependência da avaliação clínica.

Os resultados detalhados da avaliação por domínio e por desfecho encontram-se apresentados na Figura 10.

Figura 10. Avaliação do risco de viés dos ECR por desfecho, com base na ferramenta RoB 2.0.

Autor, ano	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
Bösmüller et al. 2012	Rejeição aguda	-	-	+	-	-	-
Bösmüller et al. 2012	Mortalida; perda de enxerto	-	-	+	+	-	-
Haynes et al. 2014	Perda de enxerto; rejeição aguda; EA	+	+	+	+	+	+
Lü et al. 2011	Perda de enxerto; rejeição aguda; Mortalidade; EA	-	-	+	+	+	-
Woodle et al. 2020	Perda de enxerto; rejeição aguda; Mortalidade; EA	+	+	+	+	+	+
Welberry 2013	Perda do enxerto; mortalidade; EA	+	+	+	+	+	+
Stratta et al. 2014	Rejeição aguda	-	-	+	-	-	-
Stratta et al. 2014	Mortalida; perda de enxerto	-	-	+	+	+	-

Domínios:

D1: Viés do processo de randomização

D2: Viés devido a desvios das intervenções pretendidas

D3: Viés devido a dados faltantes dos desfechos

D4: Viés na mensuração dos desfechos

D5: Viés na seleção dos resultados relatados

Julgamentos:

⊕ Baixo risco

⊖ Algumas preocupações

● Alto Risco

⊛ Sem informação

Fonte: elaboração própria. Nota: Eventos adversos incluem tanto eventos adversos gerais quanto eventos adversos sérios.

9.6.3 Efeitos desejáveis da tecnologia

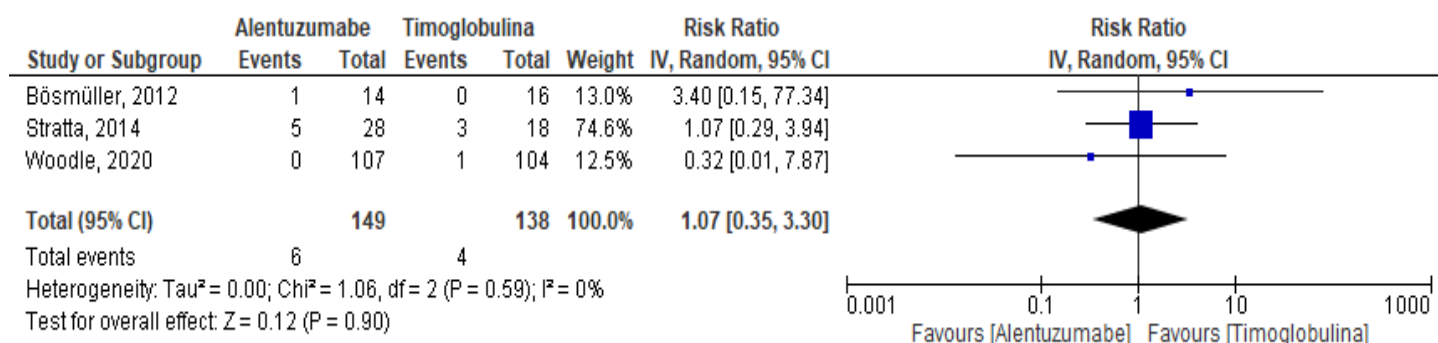
Diminuição da perda do enxerto de rim

As perdas dos enxertos foram avaliada em seis estudos^{12,13,15-18} que investigaram as intervenções de alentuzumabe comparado a timoglobulina^{12,13,16,17} e basiliximabe^{15,18}.

Alentuzumabe vs. timoglobulina

Quatro estudos^{12,13,16,17} avaliaram o alentuzumabe comparado à timoglobulina na perda do enxerto de rim. Essas comparações foram divididas em 6 meses de segmento e 12 meses de segmento. A metanálise desses estudos^{12,16,17} aponta que não houve diferença de efeito entre as intervenções na redução da perda do enxerto de rim em 12 meses (Figura 11).

Figura 11. Gráfico de floresta de alentuzumabe vs. timoglobulina na perda do enxerto de rim em 12 meses.



Fonte: elaboração própria.

Adicionalmente, houve dados de comparação entre alentuzumabe e timoglobulina no acompanhamento de 6 meses (Quadro 21). O estudo não apresentou diferença de efeito na redução da perda do enxerto renal entre os grupos.

Quadro 21. Resultado de estudo individual de alentuzumabe comparado a timoglobulina na redução da perda do enxerto de rim.

Autor (ano)	Tempo de seguimento	Alentuzumabe (nº/total)	Timoglobulina (nº/total)	Direção do efeito e Síntese dos dados
Lü et al. (2011) ¹⁷	6 meses	1/11	2/12	Sem diferença entre as intervenções na redução da perda do enxerto de rim (RR: 0,55; IC 95%: 0,006 a 5,21; $p = 0,6$).

Fonte: elaboração própria. Legenda: RR - risco relativo; IC95% - intervalo de confiança de 95%. Cálculo de RR feito pelas autoras da revisão.

Alentuzumabe vs. basiliximabe

Dois estudos^{15,18} avaliaram alentuzumabe comparado a basiliximabe na perda do enxerto de rim em 6 e 12 meses de acompanhamento. Os resultados dos estudos mostraram que não houve diferença de efeito entre as intervenções na redução da perda do enxerto renal (Quadro 22).

Quadro 22. Resultados de estudos individuais de alentuzumabe comparados a basiliximabe na redução da perda do enxerto de rim.

Autor (ano)	Tempo de seguimento	Sirolimo (nº/total)	Micofenolato de mofetila (nº/total)	Direção do efeito e Síntese dos dados
Haynes et al. (2014) ¹⁵	6 meses	16/305	13/273	Sem diferença entre as intervenções na redução da perda do enxerto renal com morte sem censura (RR: 1,10; IC 95%: 0,54 a 2,25; $p = 0,79$).

Welberry et al. (2013) ¹⁸	12 meses	3/58	3/58	Sem diferença entre as intervenções na redução da perda do enxerto renal com morte sem censura (RR: 1,00; IC 95%: 0,21 a 4,75; p = 1,00).
--------------------------------------	----------	------	------	---

Fonte: elaboração própria. Legenda: RR - risco relativo; IC95% - intervalo de confiança de 95%. Cálculo de RR feito pelas autoras da revisão.

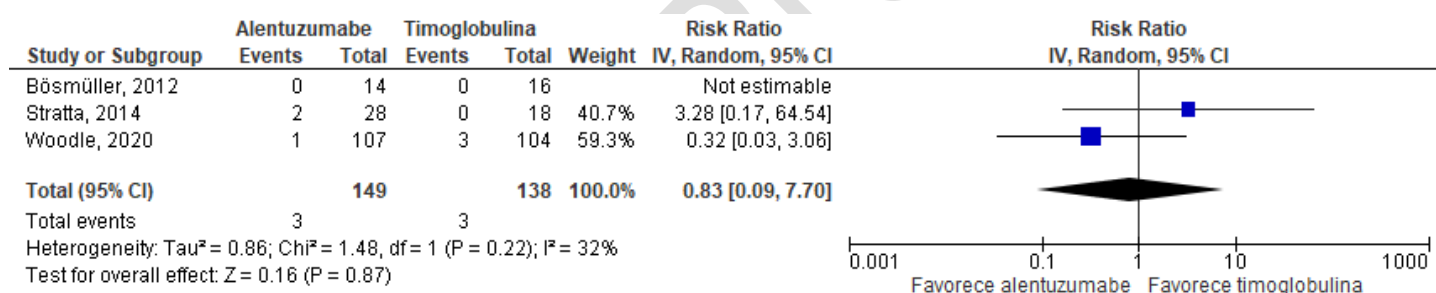
Redução da mortalidade no transplante de rim

A mortalidade do paciente foi descrita em seis estudos^{12,13,15-18} que avaliaram as intervenções de alentuzumabe comparado a timoglobulina e basiliximabe.

Alentuzumabe vs. timoglobulina

Quatro estudos^{12,13,16,17} avaliaram o alentuzumabe comparado à timoglobulina na perda do enxerto de rim. Essas comparações foram divididas em dois períodos de seguimento: 6 meses e 12 meses. A metanálise desses estudos^{12,13,16} aponta que não houve diferença de efeito entre as intervenções na mortalidade em 12 meses (Figura 10).

Figura 10. Gráfico de floresta de alentuzumabe vs. timoglobulina na mortalidade em 12 meses.



Fonte: elaboração própria.

Adicionalmente, houve dados de comparação entre alentuzumabe e timoglobulina no acompanhamento de 3 meses (Quadro 24). O estudo não apresentou diferença de efeito na redução da mortalidade entre os grupos.

Quadro 24. Resultado de estudo individual de alentuzumabe comparado a timoglobulina na mortalidade do enxerto de rim.

Autor (ano)	Tempo de seguimento	Alentuzumabe (nº/total)	Timoglobulina (nº/total)	Direção do efeito e Síntese dos dados
Lü et al. (2011) ¹⁷	3 meses	1/11	2/12	Sem diferença entre as intervenções na mortalidade (RR: 0,55; IC 95%: 0,006 a 5,21; p= 0,6).

Fonte: elaboração própria. Legenda: RR - risco relativo; IC95% - intervalo de confiança de 95%. Cálculo de RR feito pelas autoras da revisão.

Alentuzumabe vs. basiliximabe

Dois estudos^{15,18} avaliaram alentuzumabe em comparação com basiliximabe quanto à mortalidade em 6 e 12 meses de acompanhamento. Os resultados dos estudos mostraram que não houve diferença de efeito entre as intervenções quanto à mortalidade (Quadro 25).

Quadro 25. Resultados de estudos individuais de alentuzumabe comparado a basiliximabe na mortalidade.

Autor (ano)	Tempo de seguimento	Sirolimo (nº/total)	Micofenolato de mofetila (nº/total)	Direção do efeito e Síntese dos dados
Haynes et al. (2014) ¹⁵	6 meses	11/305	6/273	Sem diferença entre as intervenções na mortalidade (RR: 1,64; IC 95%: 0,62 a 4,38; p= 0,32).
Welberry et al. (2013) ¹⁸	12 meses	2/58	2/58	Sem diferença entre as intervenções na mortalidade (RR: 1,00; IC 95%: 0,15 a 6,86; p= 1,00).

Fonte: elaboração própria. Legenda: RR - risco relativo; IC95% - intervalo de confiança de 95%. Cálculo de RR feito pelas autoras da revisão.

9.6.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Existência de rejeição do enxerto de rim

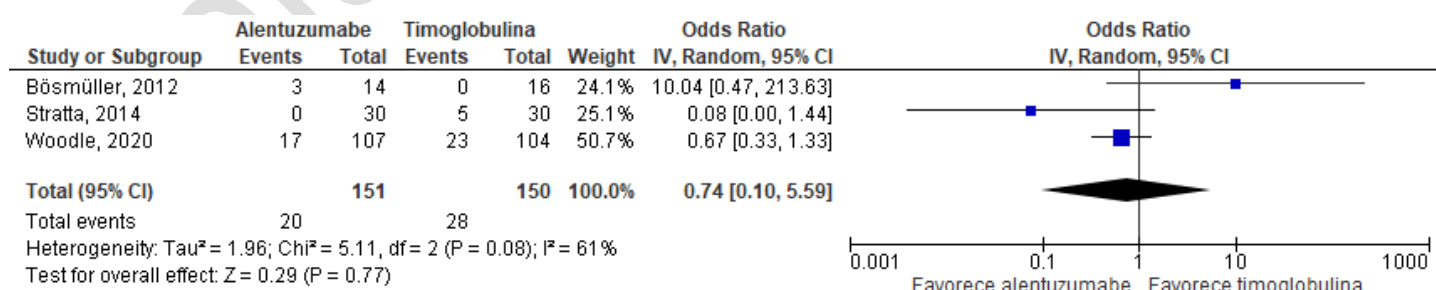
Rejeição aguda do enxerto de rim

Os episódios de existência de rejeição aguda do rim foram identificados em seis estudos^{12,13,15-18} que avaliaram as intervenções de alentuzumabe comparado a timoglobulina^{12,13,16,17} e basiliximabe^{15,18}

Alentuzumabe vs. timoglobulina

Três estudos^{12,13,16} avaliaram o alentuzumabe comparado à timoglobulina na rejeição aguda do rim. A metanálise desses estudos indica que não houve diferença de efeito entre as intervenções na rejeição aguda em 12 meses (Figura 11).

Figura 11. Gráfico de floresta de alentuzumabe vs. timoglobulina na rejeição aguda em 12 meses.



Fonte: elaboração própria.

Adicionalmente, houve dados de comparação entre alentuzumabe e timoglobulina no acompanhamento de 1 mês (Quadro 27). O estudo não apresentou diferença de efeito na rejeição aguda entre os grupos.

Quadro 27. Resultado de estudo individual de alentuzumabe comparado a timoglobulina na rejeição aguda de rim.

Autor (ano)	Tempo de seguimento	Alentuzumabe (nº/total)	Timoglobulina (nº/total)	Direção do efeito e Síntese dos dados
Lü et al. (2011) ¹⁷	1 mês	2/11	2/12	Sem diferença entre as intervenções na mortalidade (RR: 1,09; IC 95%: 0,18 a 6,48; p= 0,92).

Fonte: elaboração própria. Legenda: RR - risco relativo; IC95% - intervalo de confiança de 95%. Cálculo de RR feito pelas autoras da revisão.

Alentuzumabe vs. basiliximabe

Dois estudos^{15,18} avaliaram alentuzumabe comparado a basiliximabe na rejeição aguda do rim em 6 e 12 meses de acompanhamento. Os resultados mostram que o grupo que recebeu alentuzumabe reduziu o risco de rejeição aguda de rim em 59% comparado a basiliximabe em 6 meses, sendo que este efeito pode variar de uma redução de risco de 40% a 72%. Já a rejeição aguda do rim na análise de 12 meses não apresentou diferença de efeito entre as intervenções (Quadro 27).

Quadro 27. Resultados de estudos individuais de alentuzumabe comparado a basiliximabe na rejeição aguda do rim.

Autor (ano)	Tempo de seguimento	Alentuzumabe (nº/total)	Basiliximabe (nº/total)	Direção do efeito e Síntese dos dados
Haynes et al. (2014) ¹⁵	6 meses	31/305	68/273	Favorece a intervenção de alentuzumabe na rejeição aguda de rim (RR: 0,41; IC 95%: 0,28 a 0,60; p< 0,00001)
Welberry et al. (2013) ¹⁸	12 meses	6/58	14/58	Sem diferença entre as intervenções na mortalidade (RR: 0,43; IC 95%: 0,18 a 1,04; p= 0,06).

Fonte: elaboração própria. Legenda: RR - risco relativo; IC95% - intervalo de confiança de 95%. Cálculo de RR feito pelas autoras da revisão.

Ocorrência de eventos adversos

Eventos adversos

Os eventos adversos foram relatados em três estudos, para comparações de alentuzumabe e timoglobulina^{13,16,17}. Os eventos adversos foram representados por meio de: eventos adversos totais; infecção viral; infecção bacteriana e infecção fúngica.

Alentuzumabe vs. Timoglobulina

Para os eventos adversos relatados, como evento adverso geral¹⁷ não houve diferença de efeito dos imunossuppressores na ocorrência dessas infecções. Em infecção viral¹⁶, os resultados favorecem o uso de alentuzumabe comparado à timoglobulina em 12 meses de seguimento (Quadro 28).

Quadro 28. Resultados de estudos individuais de tacrolimo comparado a timoglobulina em eventos adversos.

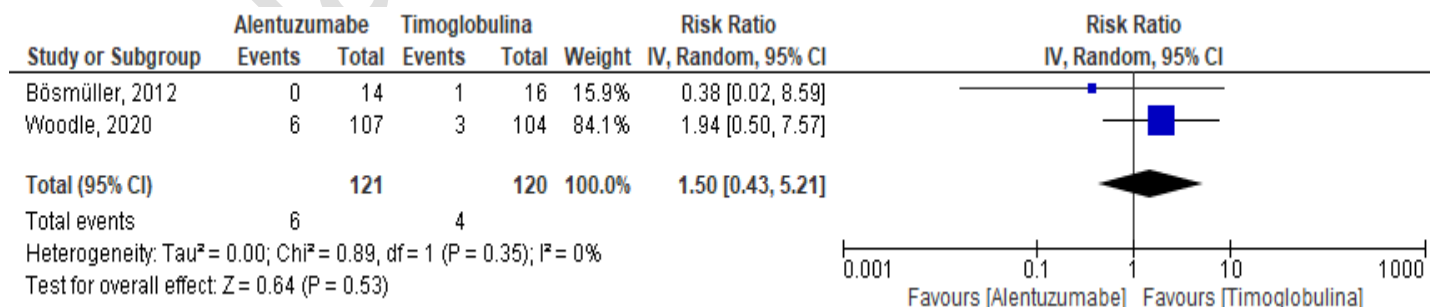
Autor (ano)	Tempo de seguimento	Alentuzumabe (nº/total)	Timoglobulina (nº/total)	Direção do efeito e Síntese dos dados
Eventos adversos gerais				
Lü et al. (2011) ¹⁷	12 meses	4/11	3/12	Sem diferença entre as intervenções com infecções em ambos grupos (RR: 1,45; IC 95%: 0,42 a 5,10; p= 0,56).
Infecção viral				
Wodlle et al. (2020) ¹⁶	12 meses	29/107	42/104	Favorece a intervenção de alentuzumabe em infecção viral (RR: 0,67; IC 95%: 0,45 a 0,99; p= 0,04).
Infecção bacteriana				
Wodlle et al. (2020) ¹⁶	12 meses	35/107	42/104	Sem diferença entre as intervenções em infecção bacteriana (RR: 0,81; IC 95%: 0,57 a 1,16; p= 0,04).

Fonte: elaboração própria. Legenda: RR - risco relativo; IC95% - intervalo de confiança de 95%.

Cálculo de RR feito pelas autoras da revisão.

Do mesmo modo, uma metanálise^{13,16} realizada para investigar o efeito de alentuzumabe comparado a timoglobulina na ocorrência de infecção fúngica em um período de 12 meses sinalizou que não houve diferença de efeito estatisticamente significativa entre os imunossuppressores (Figura 13).

Figura 14. Gráfico de floresta de alentuzumabe vs. timoglobulina em infecções fúngicas em 12 meses.



Fonte elaboração própria.

Eventos adversos graves

Um estudo¹⁸ relatou resultados de eventos adversos graves (Quadro 29) que foram avaliados por meio de quantidade de internação nas comparações de alentuzumabe e basiliximabe no acompanhamento de 12 meses. Nota-se que a respeito da internação em 12 meses, não houve diferença estatisticamente significativa entre as tecnologias avaliadas.

Quadro 29. Resultados de estudos individuais de alentuzumabe comparado a basiliximabe na ocorrência de eventos adversos graves.

Autor (ano)	Tempo de seguimento	Alentuzumabe (nº/total)	Basiliximabe (nº/total)	Direção do efeito e Síntese dos dados
Welberry et al. (2013) ¹⁸	12 meses	22/59	17/58	Sem diferença entre as intervenções nos eventos adversos graves (RR: 1,29; IC 95%: 0,77 a 2,17; p= 0,33).

Fonte: elaboração própria. Legenda: RR - risco relativo; IC95% - intervalo de confiança de 95%. Cálculo de RR feito pelas autoras da revisão.

9.6.5 Avaliação da certeza na evidência - Transplante de rim

Com o objetivo de avaliar a certeza na evidência analisada, foi aplicada a ferramenta GRADE por meio de análises diretas e indiretas, quando possível. Os desfechos considerados críticos foram a perda do enxerto e a mortalidade do paciente, e o desfecho considerado importante foi o de eventos adversos.

De modo geral, embora a base de evidência se baseie em ensaios clínicos, a certeza foi frequentemente rebaixada por limitações metodológicas (risco de viés) e, sobretudo, por imprecisão.

Na comparação entre alentuzumabe e basiliximabe, a evidência para rejeição aguda em 12 meses sugere possível redução do risco, mas sem significância estatística, resultando em certeza baixa por imprecisão. Para eventos adversos graves/internação, o efeito é incerto, com certeza baixa (Tabela 10).

A comparação alentuzumabe vs timoglobulina, o desfecho disponível em 12 meses para infecções/eventos adversos apresenta grande incerteza, também classificado como muito baixa certeza por imprecisão importante (Tabela 12).

Tabela 10. Certeza geral da evidência para o alentuzumabe vs basiliximabe na fase de indução de pacientes submetidos a transplante de rim em 12 meses.

Desfechos	Efeitos relativos RR (IC 95%)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Certeza geral da evidência (GRADE)
Rejeição aguda	RR 0,43 (0,18 a 1,04)	Sério¹	Não aplicável ²	Não séria	séria³	Nenhum	⊕⊕○○ Baixa
Eventos adversos	RR 1,29 (0,77 a 2,17)	Sério¹	Não aplicável ²	Não séria	séria³	Nenhum	⊕⊕○○ Baixa

Fonte:
Elaboração
própria. 1:
Risco de viés

(-1): limitações metodológicas de ECR aberto/questões de cegamento e/ou relato), com potencial impacto em desfechos como rejeição e eventos adversos. 2: Inconsistência: evidência baseada em estudo único por comparação. 3: Imprecisão séria (-1): IC95% cruza a linha de nulidade e é compatível com benefício e ausência de efeito clinicamente relevante.

Tabela 11. Certeza geral da evidência para o alentuzumabe vs timoglobulina na fase de indução de pacientes submetidos a transplante de rim em 12 meses.

Desfechos	Efeitos relativos RR (IC 95%)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Certeza geral da evidência (GRADE)
Eventos adversos graves	RR 1,45 (0,42 a 5,10)	Sério¹	Não aplicável ²	Não séria	Muito séria³	Nenhum	⊕○○○ Muito baixa

Fonte: Elaboração própria. 1: Risco de viés (-1): limitações metodológicas de ECR aberto/questões de cegamento e/ou relato), com potencial impacto em desfechos como rejeição e eventos adversos. 2: Inconsistência: evidência baseada em estudo único por comparação. 3: Imprecisão muito séria (-2): IC95% extremamente amplo e compatível com grande benefício ou grande dano; eventos raros e amostras pequenas.

10. Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2024** [recurso eletrônico]. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2025. 265 p. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_2024_2ed.pdf
2. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03. Bethesda (MD): U.S. Department of Health and Human Services; 2010 Jun 14. Disponível em: https://www.eortc.be/services/doc/ctc/ctcae_4.03_2010-06-14_quickreference_5x7.pdf. Acesso em: 22 abr. 2026.
3. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210. doi:10.1186/s13643-016-0384-4.
4. R Core Team. R: a language and environment for statistical computing [Internet]. Vienna (AT): R Foundation for Statistical Computing; 2023 [acesso em 15 jun. 2026]. Disponível em: <https://www.R-project.org/>
5. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898. doi:10.1136/bmj.l4898.
6. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919. doi:10.1136/bmj.i4919.
7. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-926. doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD.
8. Hayes D Jr, McConnell PI, Yates AR, et al. Induction immunosuppression for combined heart-lung transplantation. *Clin Transplant*. 2016;30(10):1287-1294. doi:10.1111/ctr.12818.
9. Jaksch P, Ankersmit J, Scheed A, Kocher A, Muraközy G, Klepetko W, et al. Alemtuzumab in lung transplantation: an open-label, randomized, prospective single-center study. *Am J Transplant*. 2014;14(8):1839-1845. doi:10.1111/ajt.12824.
10. Li KHC, Ho JCS, Recaldin B, Tam V, Poon I, Yip J, et al. Acute cellular rejection and infection rates in alemtuzumab vs traditional induction therapy agents for lung and heart transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transplant Proc*. 2018;50(10):3723-3731. doi:10.1016/j.transproceed.2018.05.038.
11. Levitsky J, Thudi K, Ison MG, Wang E, Abecassis M. Alemtuzumab induction in non-hepatitis C positive liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2011;17(1):32-37. doi:10.1002/lt.22180.
12. Stratta RJ, Rogers J, Orlando G, Farooq U, Al-Shraideh Y, Doares W, et al. Depleting antibody induction in simultaneous pancreas-kidney transplantation: a prospective single-center comparison of alemtuzumab versus rabbit anti-thymocyte globulin. *Expert Opin Biol Ther*. 2014;14(12):1723-1730. doi:10.1517/14712598.2014.953049.
13. Bösmüller C, Öllinger R, Sieb M, Weissenbacher A, Schneeberger S, Pratschke J, et al. Tacrolimus monotherapy following alemtuzumab induction in combined kidney-pancreas transplantation: results of a prospective randomized trial. *Ann Transplant*. 2012;17(4):45-51. doi:10.12659/AOT.883693.
14. Hilmi IA, Planinsic RM, Sakai T, et al. Retrospective observational study of induction immunosuppression in isolated intestinal transplantation. 2013.

15. Haynes R, Harden P, Judge P, Blackwell L, Emberson J, Landray MJ, et al. Alemtuzumab-based induction treatment versus basiliximab-based induction treatment in kidney transplantation (the 3C Study): a randomised trial. *Lancet*. 2014;384(9955):1684-1690. doi:10.1016/S0140-6736(14)61395-6.
16. Woodle ES, Kaufman DB, Shields AR, Leone J, Matas A, Wiseman A, et al. Belatacept-based immunosuppression with simultaneous calcineurin inhibitor avoidance and early corticosteroid withdrawal: a prospective, randomized multicenter trial. *Am J Transplant*. 2020;20(4):1039-1055. doi:10.1111/ajt.15688.
17. Lü T, Yang S, Wu W, Tan J. Alemtuzumab induction therapy in highly sensitized kidney transplant recipients. *Chinese medical journal*. 2011;124(5):664-668.
18. Welberry Smith MP, Cherukuri A, Newstead CG, Lewington AJP, Ahmad N, Menon K, et al. Alemtuzumab induction in renal transplantation permits safe steroid avoidance with tacrolimus monotherapy: a randomized controlled trial. *Transplantation*. 2013;96(12):1082-1088. doi:10.1097/TP.0b013e3182a64db9.

Apêndice 1 - Estratégias de buscas

Quadro 1. Estratégia de busca nas plataformas consultadas para transplante de coração

Bases de dados	Estratégias	Número de registros encontrados																		
PubMed	#1 (Alemtuzumab[MeSH Terms] OR Alemtuzumab[Title/Abstract] OR Campath[Title/Abstract])	20																		
	#2 (Methylprednisolone[MeSH Terms] OR Methylprednisolone[Title/Abstract] OR Solu-Medrol[Title/Abstract] OR Basiliximab[MeSH Terms] OR Basiliximab[Title/Abstract] OR Simulect[Title/Abstract] OR Antithymocyte Globulin[MeSH Terms] OR Antithymocyte Globulin[Title/Abstract] OR Thymoglobulin[Title/Abstract] OR Antithymocyte[Title/Abstract]) #3 (Heart Transplantation[MeSH Terms] OR Heart Transplantation[Title/Abstract] OR Grafting, Heart[Title/Abstract] OR Graftings, Heart[Title/Abstract] OR Heart Grafting[Title/Abstract] OR Heart Graftings[Title/Abstract] OR Transplantation, Heart[Title/Abstract] OR Heart Transplantations[Title/Abstract] OR Transplantations, Heart[Title/Abstract] OR Cardiac Transplantation[Title/Abstract] OR Cardiac Transplantations[Title/Abstract] OR Transplantations, Cardiac[Title/Abstract] OR Transplantation, Cardiac[Title/Abstract]) #4 #1 AND #2 AND #3																			
Embase	#1 'alemtuzumab'/de OR 'alemtuzumab':ti,ab OR 'campath':ti,ab #2 'methylprednisolone'/de OR 'methylprednisolone':ti,ab OR 'solu-medrol':ti,ab OR 'basiliximab'/de OR 'basiliximab':ti,ab OR 'simulect':ti,ab OR 'antithymocyte globulin'/de OR 'antithymocyte globulin':ti,ab OR 'thymoglobulin':ti,ab OR 'antithymocyte':ti,ab #3 'heart transplantation'/exp OR 'heart transplantation':ti,ab OR 'heart transplantations':ti,ab OR 'cardiac transplantation':ti,ab OR 'cardiac transplantations':ti,ab OR 'heart graft':ti,ab OR 'heart grafts':ti,ab OR 'cardiac graft':ti,ab OR 'cardiac grafts':ti,ab OR 'heart allograft':ti,ab OR 'heart allografts':ti,ab OR 'cardiac allograft':ti,ab OR 'cardiac allografts':ti,ab #4 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	55																		
Cochrane	<table border="1"> <thead> <tr> <th>ID</th> <th>Search</th> <th>Hits</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>#1</td> <td>MeSH descriptor: [Alemtuzumab] explode all trees</td> <td>191</td> </tr> <tr> <td>#2</td> <td>Alemtuzumab</td> <td>738</td> </tr> <tr> <td>#3</td> <td>Campath</td> <td>183</td> </tr> <tr> <td>#4</td> <td>{OR #1-#3}</td> <td>790</td> </tr> <tr> <td>#5</td> <td>MeSH descriptor: [Methylprednisolone] explode all trees</td> <td>3210</td> </tr> </tbody> </table>	ID	Search	Hits	#1	MeSH descriptor: [Alemtuzumab] explode all trees	191	#2	Alemtuzumab	738	#3	Campath	183	#4	{OR #1-#3}	790	#5	MeSH descriptor: [Methylprednisolone] explode all trees	3210	Reviews 44 Protocols 2 Trials 323 Clinical Answers 2
ID	Search	Hits																		
#1	MeSH descriptor: [Alemtuzumab] explode all trees	191																		
#2	Alemtuzumab	738																		
#3	Campath	183																		
#4	{OR #1-#3}	790																		
#5	MeSH descriptor: [Methylprednisolone] explode all trees	3210																		

#6	Methylprednisolone	6598
#7	Solu-Medrol	108
#8	MeSH descriptor: [Basiliximab] explode all trees	272
#9	Basiliximab	1015
#10	Simulect 173	
#13	Zenapax68	
#14	MeSH descriptor: [Antilymphocyte Serum] explode all trees	799
#15	Antithymocyte Globulin	934
#16	Thymoglobulin	461
#17	Antithymocyte	1007
#18	{OR #5-#17}	9291
#19	#4 OR #18	9873
#20	MeSH descriptor: [Heart Transplantation] explode all trees	869
#21	Heart Transplantation	5702
#22	Transplantations, Heart	81
#23	Heart Graftings	5
#24	Heart Grafting	3671
#25	Transplantation, Cardiac	3296
#26	Transplantations, Cardiac	46
#27	Cardiac Transplantations	46
#28	Transplantation, Heart	5702
#29	Graftings, Heart	5
#30	Heart Transplantations	81
#31	Cardiac Transplantation	3296
#32	Grafting, Heart	3671
#33	{OR #20-#32}	10074
#34	#19 AND #33	371

Fonte: elaboração própria.

Quadro 2. Estratégia de busca nas plataformas consultadas para transplante de pulmão

Bases de dados	Estratégias	Número de registros encontrados
PubMed	#1 (Alemtezumab[MeSH Terms] OR Alemtezumab[Title/Abstract] OR Campath[Title/Abstract]) #2 (Methylprednisolone[MeSH Terms] OR Methylprednisolone[Title/Abstract] OR Solu-Medrol[Title/Abstract] OR Basiliximab[MeSH Terms] OR Basiliximab[Title/Abstract] OR Simulect[Title/Abstract] OR Antithymocyte Globulin[MeSH Terms] OR Antithymocyte Globulin[Title/Abstract] OR Thymoglobulin[Title/Abstract] OR Antithymocyte[Title/Abstract]) #3 (Lung Transplantation[MeSH Terms] OR Lung Transplantation[Title/Abstract] OR Pulmonary Transplantation[Title/Abstract] OR Lung Graft[Title/Abstract] OR Pulmonary Graft[Title/Abstract]) #4 #1 AND #2 AND #3	35

Embase	#1 'alemtuzumab'/de OR 'alemtuzumab':ti,ab OR 'campath':ti,ab #2 'methylprednisolone'/de OR 'methylprednisolone':ti,ab OR 'solu-medrol':ti,ab OR 'basiliximab'/de OR 'basiliximab':ti,ab OR 'simulect':ti,ab OR 'antithymocyte globulin'/de OR 'antithymocyte globulin':ti,ab OR 'thymoglobulin':ti,ab OR 'antithymocyte':ti,ab #3 'lung transplantation'/exp OR 'lung transplantation':ti,ab OR 'lung transplantations':ti,ab OR 'pulmonary transplantation':ti,ab OR 'pulmonary transplantations':ti,ab OR 'lung graft':ti,ab OR 'lung grafts':ti,ab OR 'pulmonary graft':ti,ab OR 'pulmonary grafts':ti,ab OR 'lung allograft':ti,ab OR 'lung allografts':ti,ab OR 'pulmonary allograft':ti,ab OR 'pulmonary allografts':ti,ab #4 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	95																																																																																																			
Cochrane	<table border="1"> <thead> <tr> <th>ID</th><th>Search</th><th>Hits</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>#1</td><td>MeSH descriptor: [undefined] explode all trees</td><td>0</td></tr> <tr> <td>#2</td><td>Alemtuzumab</td><td>738</td></tr> <tr> <td>#3</td><td>Campath</td><td>183</td></tr> <tr> <td>#4</td><td>{OR #1-#3}</td><td>790</td></tr> <tr> <td>#5</td><td>MeSH descriptor: [Methylprednisolone] explode all trees</td><td>3210</td></tr> <tr> <td>#6</td><td>Methylprednisolone</td><td>6598</td></tr> <tr> <td>#7</td><td>Solu-Medrol</td><td>108</td></tr> <tr> <td>#8</td><td>MeSH descriptor: [Basiliximab] explode all trees</td><td>272</td></tr> <tr> <td>#9</td><td>Basiliximab</td><td>1015</td></tr> <tr> <td>#10</td><td>Simulect</td><td>173</td></tr> <tr> <td>#11</td><td>MeSH descriptor: [Daclizumab] explode all trees</td><td>226</td></tr> <tr> <td>#14</td><td>MeSH descriptor: [Antilymphocyte Serum] explode all trees</td><td>799</td></tr> <tr> <td>#15</td><td>Antithymocyte Globulin</td><td>934</td></tr> <tr> <td>#16</td><td>Thymoglobulin</td><td>461</td></tr> <tr> <td>#17</td><td>Antithymocyte</td><td>1007</td></tr> <tr> <td>#18</td><td>{OR #5-#17}</td><td>9291</td></tr> <tr> <td>#19</td><td>#4 OR #18</td><td>9873</td></tr> <tr> <td>#20</td><td>MeSH descriptor: [Lung Transplantation] explode all trees</td><td>348</td></tr> <tr> <td>#21</td><td>Lung Transplantation</td><td>3173</td></tr> <tr> <td>#22</td><td>Pulmonary Transplantation</td><td>1755</td></tr> <tr> <td>#23</td><td>Lung Transplantations</td><td>55</td></tr> <tr> <td>#24</td><td>Pulmonary Transplantations</td><td>31</td></tr> <tr> <td>#25</td><td>Pulmonary Graft</td><td>1282</td></tr> <tr> <td>#26</td><td>Lung Graft</td><td>1899</td></tr> <tr> <td>#27</td><td>Pulmonary Grafts</td><td>160</td></tr> <tr> <td>#28</td><td>Lung Grafts</td><td>163</td></tr> <tr> <td>#29</td><td>Lung Allograft</td><td>324</td></tr> <tr> <td>#30</td><td>Lung Allografts</td><td>60</td></tr> <tr> <td>#31</td><td>Pulmonary Allograft</td><td>109</td></tr> <tr> <td>#32</td><td>Pulmonary Allografts</td><td>27</td></tr> <tr> <td>#33</td><td>{OR #20-#32}</td><td>5313</td></tr> <tr> <td>#34</td><td>#19 AND #33</td><td>271</td></tr> </tbody> </table>	ID	Search	Hits	#1	MeSH descriptor: [undefined] explode all trees	0	#2	Alemtuzumab	738	#3	Campath	183	#4	{OR #1-#3}	790	#5	MeSH descriptor: [Methylprednisolone] explode all trees	3210	#6	Methylprednisolone	6598	#7	Solu-Medrol	108	#8	MeSH descriptor: [Basiliximab] explode all trees	272	#9	Basiliximab	1015	#10	Simulect	173	#11	MeSH descriptor: [Daclizumab] explode all trees	226	#14	MeSH descriptor: [Antilymphocyte Serum] explode all trees	799	#15	Antithymocyte Globulin	934	#16	Thymoglobulin	461	#17	Antithymocyte	1007	#18	{OR #5-#17}	9291	#19	#4 OR #18	9873	#20	MeSH descriptor: [Lung Transplantation] explode all trees	348	#21	Lung Transplantation	3173	#22	Pulmonary Transplantation	1755	#23	Lung Transplantations	55	#24	Pulmonary Transplantations	31	#25	Pulmonary Graft	1282	#26	Lung Graft	1899	#27	Pulmonary Grafts	160	#28	Lung Grafts	163	#29	Lung Allograft	324	#30	Lung Allografts	60	#31	Pulmonary Allograft	109	#32	Pulmonary Allografts	27	#33	{OR #20-#32}	5313	#34	#19 AND #33	271	Reviews 53 Protocols 5 Trials 210 Clinical Answers 3
ID	Search	Hits																																																																																																			
#1	MeSH descriptor: [undefined] explode all trees	0																																																																																																			
#2	Alemtuzumab	738																																																																																																			
#3	Campath	183																																																																																																			
#4	{OR #1-#3}	790																																																																																																			
#5	MeSH descriptor: [Methylprednisolone] explode all trees	3210																																																																																																			
#6	Methylprednisolone	6598																																																																																																			
#7	Solu-Medrol	108																																																																																																			
#8	MeSH descriptor: [Basiliximab] explode all trees	272																																																																																																			
#9	Basiliximab	1015																																																																																																			
#10	Simulect	173																																																																																																			
#11	MeSH descriptor: [Daclizumab] explode all trees	226																																																																																																			
#14	MeSH descriptor: [Antilymphocyte Serum] explode all trees	799																																																																																																			
#15	Antithymocyte Globulin	934																																																																																																			
#16	Thymoglobulin	461																																																																																																			
#17	Antithymocyte	1007																																																																																																			
#18	{OR #5-#17}	9291																																																																																																			
#19	#4 OR #18	9873																																																																																																			
#20	MeSH descriptor: [Lung Transplantation] explode all trees	348																																																																																																			
#21	Lung Transplantation	3173																																																																																																			
#22	Pulmonary Transplantation	1755																																																																																																			
#23	Lung Transplantations	55																																																																																																			
#24	Pulmonary Transplantations	31																																																																																																			
#25	Pulmonary Graft	1282																																																																																																			
#26	Lung Graft	1899																																																																																																			
#27	Pulmonary Grafts	160																																																																																																			
#28	Lung Grafts	163																																																																																																			
#29	Lung Allograft	324																																																																																																			
#30	Lung Allografts	60																																																																																																			
#31	Pulmonary Allograft	109																																																																																																			
#32	Pulmonary Allografts	27																																																																																																			
#33	{OR #20-#32}	5313																																																																																																			
#34	#19 AND #33	271																																																																																																			

--	--	--

Fonte: elaboração própria.

Quadro 3. Estratégia de busca nas plataformas consultadas para transplante de fígado

Bases de dados	Estratégias	Número de registros encontrados
PubMed	#1 (Alemtuzumab[MeSH Terms] OR Alemtuzumab[Title/Abstract] OR Campath[Title/Abstract]) #2 (Methylprednisolone[MeSH Terms] OR Methylprednisolone[Title/Abstract] OR Solu-Medrol[Title/Abstract] OR Basiliximab[MeSH Terms] OR Basiliximab[Title/Abstract] OR Simulect[Title/Abstract] OR Daclizumab[MeSH Terms] OR Daclizumab[Title/Abstract] OR Antithymocyte Globulin[MeSH Terms] OR Antithymocyte Globulin[Title/Abstract] OR Thymoglobulin[Title/Abstract] OR Antithymocyte[Title/Abstract]) #3 (Liver Transplantation[MeSH Terms] OR Liver Transplantation[Title/Abstract] OR Hepatic Transplantation[Title/Abstract] OR Hepatic Transplantations[Title/Abstract] OR Liver Graft[Title/Abstract] OR Hepatic Graft[Title/Abstract]) #4 #1 AND #2 AND #3	19
Embase	#1 'alemtuzumab'/de OR 'alemtuzumab':ti,ab OR 'campath':ti,ab #2 'methylprednisolone'/de OR 'methylprednisolone':ti,ab OR 'solu-medrol':ti,ab OR 'basiliximab'/de OR 'basiliximab':ti,ab OR 'simulect':ti,ab OR 'antithymocyte globulin'/de OR 'antithymocyte globulin':ti,ab OR 'thymoglobulin':ti,ab OR 'antithymocyte':ti,ab #3 'liver transplantation'/exp OR 'liver transplantation':ti,ab OR 'liver transplantations':ti,ab OR 'hepatic transplantation':ti,ab OR 'hepatic transplantations':ti,ab OR 'liver graft':ti,ab OR 'liver grafts':ti,ab OR 'hepatic graft':ti,ab OR 'hepatic grafts':ti,ab OR 'liver allograft':ti,ab OR 'liver allografts':ti,ab OR 'hepatic allograft':ti,ab OR 'hepatic allografts':ti,ab #4 #4 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	76
Cochrane	ID Search Hits #1 MeSH descriptor: [undefined] explode all trees 0	Reviews 49 Protocols 5 Trials 444

	#2 Alemtuzumab 738 #3 Campath 183 #4 {OR #1-#3} 790 #5 MeSH descriptor: [Methylprednisolone] explode all trees 3210 #6 Methylprednisolone 6598 #7 Solu-Medrol 108 #8 MeSH descriptor: [Basiliximab] explode all trees 272 #9 Basiliximab 1015 #10 Simulect 173 #11 MeSH descriptor: [Daclizumab] explode all trees 226 #14 MeSH descriptor: [Antilymphocyte Serum] explode all trees 799 #15 Antithymocyte Globulin 934 #16 Thymoglobulin 461 #17 Antithymocyte 1007 #18 {OR #5-#17} 9291 #19 #4 OR #18 9873 #20 MeSH descriptor: [Liver Transplantation] explode all trees 1716 #21 Liver Transplantation 7465 #22 Transplantations, Liver 129 #23 Liver Graftings 0 #24 Liver Grafting 175 #25 Transplantation, Hepatic 1925 #26 Transplantations, Hepatic 60 #27 Liver Transplantations 129 #28 Transplantation, Liver 7465 #29 Hepatic Graftings 0 #30 Liver Transplantations 129 #31 Liver, Transplantation 7465 #32 Grafting, Liver 175 #33 {OR #20-#32} 7918 #34 #19 AND #33 504	Clinical Answers 6
--	---	-----------------------

Fonte: elaboração própria.

Quadro 4. Estratégia de busca nas plataformas consultadas para transplante de pâncreas

Bases de dados	Estratégias	Número de registros encontrados
PubMed	#1 (Alemtuzumab[MeSH Terms] OR Alemtuzumab[Title/Abstract] OR Campath[Title/Abstract]) #2 (Methylprednisolone[MeSH Terms] OR Methylprednisolone[Title/Abstract] OR Solu-Medrol[Title/Abstract] OR Basiliximab[MeSH Terms] OR Basiliximab[Title/Abstract] OR Simulect[Title/Abstract] OR Antithymocyte Globulin[MeSH Terms] OR Antithymocyte Globulin[Title/Abstract] OR Thymoglobulin[Title/Abstract] OR Antithymocyte[Title/Abstract]) #3 (Pancreas Transplantation[MeSH Terms] OR Pancreas Transplantation[Title/Abstract] OR Pancreatic Transplantation[Title/Abstract] OR Pancreas Graft[Title/Abstract] OR Pancreatic Graft[Title/Abstract]) #4 #1 AND #2 AND #3	36

Embase	#1 'alemtuzumab'/de OR 'alemtuzumab':ti,ab OR 'campath':ti,ab #2 'methylprednisolone'/de OR 'methylprednisolone':ti,ab OR 'solu-medrol':ti,ab OR 'basiliximab'/de OR 'basiliximab':ti,ab OR 'simulect':ti,ab OR 'antithymocyte globulin'/de OR 'antithymocyte globulin':ti,ab OR 'thymoglobulin':ti,ab OR 'antithymocyte':ti,ab #3 'pancreas transplantation'/exp OR 'pancreas transplantation':ti,ab OR 'pancreas transplantations':ti,ab OR 'pancreatic transplantation':ti,ab OR 'pancreatic transplantations':ti,ab OR 'pancreas graft':ti,ab OR 'pancreas grafts':ti,ab OR 'pancreatic graft':ti,ab OR 'pancreatic grafts':ti,ab OR 'pancreas allograft':ti,ab OR 'pancreas allografts':ti,ab OR 'pancreatic allograft':ti,ab OR 'pancreatic allografts':ti,ab #4 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	119																																																																																													
Cochrane	<table border="1"> <thead> <tr> <th>ID</th><th>Search</th><th>Hits</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>#1</td><td>MeSH descriptor: [undefined] explode all trees</td><td>0</td></tr> <tr> <td>#2</td><td>Alemtuzumab</td><td>738</td></tr> <tr> <td>#3</td><td>Campath</td><td>183</td></tr> <tr> <td>#4</td><td>{OR #1-#3}</td><td>790</td></tr> <tr> <td>#5</td><td>MeSH descriptor: [Methylprednisolone] explode all trees</td><td>3210</td></tr> <tr> <td>#6</td><td>Methylprednisolone</td><td>6598</td></tr> <tr> <td>#7</td><td>Solu-Medrol</td><td>108</td></tr> <tr> <td>#8</td><td>MeSH descriptor: [Basiliximab] explode all trees</td><td>272</td></tr> <tr> <td>#9</td><td>Basiliximab</td><td>1015</td></tr> <tr> <td>#10</td><td>Simulect</td><td>173</td></tr> <tr> <td>#14</td><td>MeSH descriptor: [Antilymphocyte Serum] explode all trees</td><td>799</td></tr> <tr> <td>#15</td><td>Antithymocyte Globulin</td><td>934</td></tr> <tr> <td>#16</td><td>Thymoglobulin</td><td>461</td></tr> <tr> <td>#17</td><td>Antithymocyte</td><td>1007</td></tr> <tr> <td>#18</td><td>{OR #5-#17}</td><td>9291</td></tr> <tr> <td>#19</td><td>#4 OR #18</td><td>9873</td></tr> <tr> <td>#20</td><td>MeSH descriptor: [Pancreas Transplantation] explode all trees</td><td>166</td></tr> <tr> <td>#21</td><td>Pancreas Transplantation</td><td>721</td></tr> <tr> <td>#22</td><td>Pancreatic Transplantation</td><td>416</td></tr> <tr> <td>#23</td><td>Pancreas Transplantations</td><td>21</td></tr> <tr> <td>#24</td><td>Pancreatic Transplantations</td><td>12</td></tr> <tr> <td>#25</td><td>Pancreas Graft</td><td>394</td></tr> <tr> <td>#26</td><td>Pancreatic Graft</td><td>153</td></tr> <tr> <td>#27</td><td>Pancreas Grafts</td><td>67</td></tr> <tr> <td>#28</td><td>Pancreatic Grafts</td><td>27</td></tr> <tr> <td>#29</td><td>Pancreas Allograft</td><td>110</td></tr> <tr> <td>#30</td><td>Pancreas Allografts</td><td>19</td></tr> <tr> <td>#31</td><td>Pancreatic Allograft</td><td>29</td></tr> <tr> <td>#32</td><td>Pancreatic Allografts</td><td>7</td></tr> <tr> <td>#33</td><td>{OR #21-#32}</td><td>1004</td></tr> </tbody> </table>	ID	Search	Hits	#1	MeSH descriptor: [undefined] explode all trees	0	#2	Alemtuzumab	738	#3	Campath	183	#4	{OR #1-#3}	790	#5	MeSH descriptor: [Methylprednisolone] explode all trees	3210	#6	Methylprednisolone	6598	#7	Solu-Medrol	108	#8	MeSH descriptor: [Basiliximab] explode all trees	272	#9	Basiliximab	1015	#10	Simulect	173	#14	MeSH descriptor: [Antilymphocyte Serum] explode all trees	799	#15	Antithymocyte Globulin	934	#16	Thymoglobulin	461	#17	Antithymocyte	1007	#18	{OR #5-#17}	9291	#19	#4 OR #18	9873	#20	MeSH descriptor: [Pancreas Transplantation] explode all trees	166	#21	Pancreas Transplantation	721	#22	Pancreatic Transplantation	416	#23	Pancreas Transplantations	21	#24	Pancreatic Transplantations	12	#25	Pancreas Graft	394	#26	Pancreatic Graft	153	#27	Pancreas Grafts	67	#28	Pancreatic Grafts	27	#29	Pancreas Allograft	110	#30	Pancreas Allografts	19	#31	Pancreatic Allograft	29	#32	Pancreatic Allografts	7	#33	{OR #21-#32}	1004	Reviews 13 Trials 144 Clinical Answers 1
ID	Search	Hits																																																																																													
#1	MeSH descriptor: [undefined] explode all trees	0																																																																																													
#2	Alemtuzumab	738																																																																																													
#3	Campath	183																																																																																													
#4	{OR #1-#3}	790																																																																																													
#5	MeSH descriptor: [Methylprednisolone] explode all trees	3210																																																																																													
#6	Methylprednisolone	6598																																																																																													
#7	Solu-Medrol	108																																																																																													
#8	MeSH descriptor: [Basiliximab] explode all trees	272																																																																																													
#9	Basiliximab	1015																																																																																													
#10	Simulect	173																																																																																													
#14	MeSH descriptor: [Antilymphocyte Serum] explode all trees	799																																																																																													
#15	Antithymocyte Globulin	934																																																																																													
#16	Thymoglobulin	461																																																																																													
#17	Antithymocyte	1007																																																																																													
#18	{OR #5-#17}	9291																																																																																													
#19	#4 OR #18	9873																																																																																													
#20	MeSH descriptor: [Pancreas Transplantation] explode all trees	166																																																																																													
#21	Pancreas Transplantation	721																																																																																													
#22	Pancreatic Transplantation	416																																																																																													
#23	Pancreas Transplantations	21																																																																																													
#24	Pancreatic Transplantations	12																																																																																													
#25	Pancreas Graft	394																																																																																													
#26	Pancreatic Graft	153																																																																																													
#27	Pancreas Grafts	67																																																																																													
#28	Pancreatic Grafts	27																																																																																													
#29	Pancreas Allograft	110																																																																																													
#30	Pancreas Allografts	19																																																																																													
#31	Pancreatic Allograft	29																																																																																													
#32	Pancreatic Allografts	7																																																																																													
#33	{OR #21-#32}	1004																																																																																													

	#34 #19 AND #33 158	
--	-------------------------------	--

Fonte: elaboração própria.

Quadro 5. Estratégia de busca nas plataformas consultadas para transplante de intestino.

Bases de dados	Estratégias	Número de registros encontrados
PubMed	#1 (Alemtuzumab[MeSH Terms] OR Alemtuzumab[Title/Abstract] OR Campath[Title/Abstract]) #2 (Methylprednisolone[MeSH Terms] OR Methylprednisolone[Title/Abstract] OR Solu-Medrol[Title/Abstract] OR Basiliximab[MeSH Terms] OR Basiliximab[Title/Abstract] OR Simulect[Title/Abstract] OR Antithymocyte Globulin[MeSH Terms] OR Antithymocyte Globulin[Title/Abstract] OR Thymoglobulin[Title/Abstract] OR Antithymocyte[Title/Abstract]) #3 (Small Intestine Transplantation[MeSH Terms] OR Small Intestine Transplantation[Title/Abstract] OR Small Intestine Transplantations[Title/Abstract] OR Intestinal Transplantation[Title/Abstract] OR Intestinal Transplantations[Title/Abstract] OR Small Bowel Transplantation[Title/Abstract] OR Small Bowel Transplantations[Title/Abstract] OR Intestinal Allograft[Title/Abstract] OR Intestinal Allografts[Title/Abstract] OR Small Intestine Allograft[Title/Abstract] OR Small Intestine Allografts[Title/Abstract] OR Small Bowel Allograft[Title/Abstract] OR Small Bowel Allografts[Title/Abstract]) #4 #1 AND #2 AND #3	34
Embase	#1 'alemtuzumab'/de OR 'alemtuzumab':ti,ab OR 'campath':ti,ab #2 'methylprednisolone'/de OR 'methylprednisolone':ti,ab OR 'solu-medrol':ti,ab OR 'basiliximab'/de OR 'basiliximab':ti,ab OR 'simulect':ti,ab OR 'antithymocyte globulin'/de OR 'antithymocyte globulin':ti,ab OR 'thymoglobulin':ti,ab OR 'antithymocyte':ti,ab #3 'small intestine transplantation'/exp OR 'small intestine transplantation':ti,ab OR 'small intestine transplantations':ti,ab OR 'intestinal transplantation':ti,ab OR 'intestinal transplantations':ti,ab OR 'small bowel transplantation':ti,ab OR 'small bowel transplantations':ti,ab OR 'intestinal allograft':ti,ab OR 'intestinal allografts':ti,ab OR 'small intestine allograft':ti,ab OR 'small intestine allografts':ti,ab OR 'small bowel allograft':ti,ab OR 'small bowel allografts':ti,ab	79

	#4 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)																																																																																														
Cochrane	<table><tr><td>ID</td><td>Search</td><td>Hits</td></tr><tr><td>#1</td><td>MeSH descriptor: [undefined]</td><td>explode all trees 0</td></tr><tr><td>#2</td><td>Alemtuzumab</td><td>738</td></tr><tr><td>#3</td><td>Campath</td><td>183</td></tr><tr><td>#4</td><td>{OR #1-#3}</td><td>790</td></tr><tr><td>#5</td><td>MeSH descriptor: [Methylprednisolone]</td><td>explode all trees 3210</td></tr><tr><td>#6</td><td>Methylprednisolone</td><td>6598</td></tr><tr><td>#7</td><td>Solu-Medrol</td><td>108</td></tr><tr><td>#8</td><td>MeSH descriptor: [Basiliximab]</td><td>explode all trees 272</td></tr><tr><td>#9</td><td>Basiliximab</td><td>1015</td></tr><tr><td>#10</td><td>Simulect</td><td>173</td></tr><tr><td>#14</td><td>MeSH descriptor: [Antilymphocyte Serum]</td><td>explode all trees 799</td></tr><tr><td>#15</td><td>Antithymocyte Globulin</td><td>934</td></tr><tr><td>#16</td><td>Thymoglobulin</td><td>461</td></tr><tr><td>#17</td><td>Antithymocyte</td><td>1007</td></tr><tr><td>#18</td><td>{OR #5-#17}</td><td>9291</td></tr><tr><td>#19</td><td>#4 OR #18</td><td>9873</td></tr><tr><td>#20</td><td>Small Intestinal Transplantation</td><td>220</td></tr><tr><td>#21</td><td>Small Intestinal Transplantations</td><td>10</td></tr><tr><td>#22</td><td>Small Intestine Transplantations</td><td>9</td></tr><tr><td>#23</td><td>Small Intestine Transplantation</td><td>179</td></tr><tr><td>#24</td><td>Small Bowel Transplantation</td><td>198</td></tr><tr><td>#25</td><td>Small Bowel Transplantations</td><td>8</td></tr><tr><td>#26</td><td>Intestinal Allograft</td><td>35</td></tr><tr><td>#27</td><td>Intestinal Allografts</td><td>4</td></tr><tr><td>#28</td><td>Small Intestine Allograft</td><td>13</td></tr><tr><td>#29</td><td>Small Intestine Allografts</td><td>4</td></tr><tr><td>#30</td><td>Small Bowel Allograft</td><td>10</td></tr><tr><td>#31</td><td>Small Bowel Allografts</td><td>2</td></tr><tr><td>#32</td><td>{OR #20-#31}</td><td>419</td></tr><tr><td>#33</td><td>#19 AND #32</td><td>29</td></tr></table>	ID	Search	Hits	#1	MeSH descriptor: [undefined]	explode all trees 0	#2	Alemtuzumab	738	#3	Campath	183	#4	{OR #1-#3}	790	#5	MeSH descriptor: [Methylprednisolone]	explode all trees 3210	#6	Methylprednisolone	6598	#7	Solu-Medrol	108	#8	MeSH descriptor: [Basiliximab]	explode all trees 272	#9	Basiliximab	1015	#10	Simulect	173	#14	MeSH descriptor: [Antilymphocyte Serum]	explode all trees 799	#15	Antithymocyte Globulin	934	#16	Thymoglobulin	461	#17	Antithymocyte	1007	#18	{OR #5-#17}	9291	#19	#4 OR #18	9873	#20	Small Intestinal Transplantation	220	#21	Small Intestinal Transplantations	10	#22	Small Intestine Transplantations	9	#23	Small Intestine Transplantation	179	#24	Small Bowel Transplantation	198	#25	Small Bowel Transplantations	8	#26	Intestinal Allograft	35	#27	Intestinal Allografts	4	#28	Small Intestine Allograft	13	#29	Small Intestine Allografts	4	#30	Small Bowel Allograft	10	#31	Small Bowel Allografts	2	#32	{OR #20-#31}	419	#33	#19 AND #32	29	Reviews 16 Protocols 3 Trials 10
ID	Search	Hits																																																																																													
#1	MeSH descriptor: [undefined]	explode all trees 0																																																																																													
#2	Alemtuzumab	738																																																																																													
#3	Campath	183																																																																																													
#4	{OR #1-#3}	790																																																																																													
#5	MeSH descriptor: [Methylprednisolone]	explode all trees 3210																																																																																													
#6	Methylprednisolone	6598																																																																																													
#7	Solu-Medrol	108																																																																																													
#8	MeSH descriptor: [Basiliximab]	explode all trees 272																																																																																													
#9	Basiliximab	1015																																																																																													
#10	Simulect	173																																																																																													
#14	MeSH descriptor: [Antilymphocyte Serum]	explode all trees 799																																																																																													
#15	Antithymocyte Globulin	934																																																																																													
#16	Thymoglobulin	461																																																																																													
#17	Antithymocyte	1007																																																																																													
#18	{OR #5-#17}	9291																																																																																													
#19	#4 OR #18	9873																																																																																													
#20	Small Intestinal Transplantation	220																																																																																													
#21	Small Intestinal Transplantations	10																																																																																													
#22	Small Intestine Transplantations	9																																																																																													
#23	Small Intestine Transplantation	179																																																																																													
#24	Small Bowel Transplantation	198																																																																																													
#25	Small Bowel Transplantations	8																																																																																													
#26	Intestinal Allograft	35																																																																																													
#27	Intestinal Allografts	4																																																																																													
#28	Small Intestine Allograft	13																																																																																													
#29	Small Intestine Allografts	4																																																																																													
#30	Small Bowel Allograft	10																																																																																													
#31	Small Bowel Allografts	2																																																																																													
#32	{OR #20-#31}	419																																																																																													
#33	#19 AND #32	29																																																																																													

Fonte: elaboração própria.

Quadro 6. Estratégia de busca nas plataformas consultadas para transplante de rim

Bases de dados	Estratégias	Número de registros encontrados
PubMed	#1 (Alemtuzumab[MeSH Terms] OR Alemtuzumab[Title/Abstract] OR Campath[Title/Abstract]) #2 (Methylprednisolone[MeSH Terms] OR Methylprednisolone[Title/Abstract] OR Solu-Medrol[Title/Abstract] OR Basiliximab[MeSH Terms] OR Basiliximab[Title/Abstract] OR Simulect[Title/Abstract] OR Antithymocyte Globulin[MeSH Terms] OR Antithymocyte Globulin[Title/Abstract] OR Thymoglobulin[Title/Abstract] OR Antithymocyte[Title/Abstract]) #3 (Kidney Transplantation[MeSH Terms] OR Kidney Transplantation[Title/Abstract] OR Renal Transplantation[Title/Abstract] OR Renal	233

	Transplantations[Title/Abstract] OR Kidney Graft[Title/Abstract] OR Renal Graft[Title/Abstract]) #4 #1 AND #2 AND #3																																																																																					
Embase	#1 'alemtuzumab'/de OR 'alemtuzumab':ti,ab OR 'campath':ti,ab #2 'methylprednisolone'/de OR 'methylprednisolone':ti,ab OR 'solu-medrol':ti,ab OR 'basiliximab'/de OR 'basiliximab':ti,ab OR 'simulect':ti,ab OR 'antithymocyte globulin'/de OR 'antithymocyte globulin':ti,ab OR 'thymoglobulin':ti,ab OR 'antithymocyte':ti,ab #3 'kidney transplantation'/exp OR 'kidney transplantation':ti,ab OR 'kidney transplantations':ti,ab OR 'renal transplantation':ti,ab OR 'renal transplantations':ti,ab OR 'kidney graft':ti,ab OR 'kidney grafts':ti,ab OR 'renal graft':ti,ab OR 'renal grafts':ti,ab OR 'kidney allograft':ti,ab OR 'kidney allografts':ti,ab OR 'renal allograft':ti,ab OR 'renal allografts':ti,ab#4 #4 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	653																																																																																				
Cochrane	<table border="0"> <thead> <tr> <th>ID</th><th>Search</th><th>Hits</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>#1</td><td>MeSH descriptor: [undefined] explode all trees</td><td>0</td></tr> <tr> <td>#2</td><td>Alemtuzumab</td><td>738</td></tr> <tr> <td>#3</td><td>Campath</td><td>183</td></tr> <tr> <td>#4</td><td>{OR #1-#3}</td><td>790</td></tr> <tr> <td>#5</td><td>MeSH descriptor: [Methylprednisolone] explode all trees</td><td>3210</td></tr> <tr> <td>#6</td><td>Methylprednisolone</td><td>6598</td></tr> <tr> <td>#7</td><td>Solu-Medrol</td><td>108</td></tr> <tr> <td>#8</td><td>MeSH descriptor: [Basiliximab] explode all trees</td><td>272</td></tr> <tr> <td>#9</td><td>Basiliximab</td><td>1015</td></tr> <tr> <td>#10</td><td>Simulect</td><td>173</td></tr> <tr> <td>#14</td><td>MeSH descriptor: [Antilymphocyte Serum] explode all trees</td><td>799</td></tr> <tr> <td>#15</td><td>Antithymocyte Globulin</td><td>934</td></tr> <tr> <td>#16</td><td>Thymoglobulin</td><td>461</td></tr> <tr> <td>#17</td><td>Antithymocyte</td><td>1007</td></tr> <tr> <td>#18</td><td>{OR #5-#17}</td><td>9291</td></tr> <tr> <td>#19</td><td>#4 OR #18</td><td>9873</td></tr> <tr> <td>#20</td><td>MeSH descriptor: [Kidney Transplantation] explode all trees</td><td>4677</td></tr> <tr> <td>#21</td><td>KidneyTransplantation</td><td>24</td></tr> <tr> <td>#22</td><td>Transplantations, Kidney</td><td>150</td></tr> <tr> <td>#23</td><td>Kidney Graftings</td><td>1</td></tr> <tr> <td>#24</td><td>Kidney Grafting</td><td>518</td></tr> <tr> <td>#25</td><td>Transplantation, Kidney</td><td>13551</td></tr> <tr> <td>#26</td><td>Transplantations, Kidney</td><td>150</td></tr> <tr> <td>#27</td><td>Renal Transplantations</td><td>133</td></tr> <tr> <td>#28</td><td>Transplantation, Renal</td><td>14525</td></tr> <tr> <td>#29</td><td>Graftings, Kidney</td><td>1</td></tr> <tr> <td>#30</td><td>Kidney Transplantations</td><td>150</td></tr> </tbody> </table>	ID	Search	Hits	#1	MeSH descriptor: [undefined] explode all trees	0	#2	Alemtuzumab	738	#3	Campath	183	#4	{OR #1-#3}	790	#5	MeSH descriptor: [Methylprednisolone] explode all trees	3210	#6	Methylprednisolone	6598	#7	Solu-Medrol	108	#8	MeSH descriptor: [Basiliximab] explode all trees	272	#9	Basiliximab	1015	#10	Simulect	173	#14	MeSH descriptor: [Antilymphocyte Serum] explode all trees	799	#15	Antithymocyte Globulin	934	#16	Thymoglobulin	461	#17	Antithymocyte	1007	#18	{OR #5-#17}	9291	#19	#4 OR #18	9873	#20	MeSH descriptor: [Kidney Transplantation] explode all trees	4677	#21	KidneyTransplantation	24	#22	Transplantations, Kidney	150	#23	Kidney Graftings	1	#24	Kidney Grafting	518	#25	Transplantation, Kidney	13551	#26	Transplantations, Kidney	150	#27	Renal Transplantations	133	#28	Transplantation, Renal	14525	#29	Graftings, Kidney	1	#30	Kidney Transplantations	150	Reviews 53 Protocols 7 Trials 2203 Clinical Answers 6
ID	Search	Hits																																																																																				
#1	MeSH descriptor: [undefined] explode all trees	0																																																																																				
#2	Alemtuzumab	738																																																																																				
#3	Campath	183																																																																																				
#4	{OR #1-#3}	790																																																																																				
#5	MeSH descriptor: [Methylprednisolone] explode all trees	3210																																																																																				
#6	Methylprednisolone	6598																																																																																				
#7	Solu-Medrol	108																																																																																				
#8	MeSH descriptor: [Basiliximab] explode all trees	272																																																																																				
#9	Basiliximab	1015																																																																																				
#10	Simulect	173																																																																																				
#14	MeSH descriptor: [Antilymphocyte Serum] explode all trees	799																																																																																				
#15	Antithymocyte Globulin	934																																																																																				
#16	Thymoglobulin	461																																																																																				
#17	Antithymocyte	1007																																																																																				
#18	{OR #5-#17}	9291																																																																																				
#19	#4 OR #18	9873																																																																																				
#20	MeSH descriptor: [Kidney Transplantation] explode all trees	4677																																																																																				
#21	KidneyTransplantation	24																																																																																				
#22	Transplantations, Kidney	150																																																																																				
#23	Kidney Graftings	1																																																																																				
#24	Kidney Grafting	518																																																																																				
#25	Transplantation, Kidney	13551																																																																																				
#26	Transplantations, Kidney	150																																																																																				
#27	Renal Transplantations	133																																																																																				
#28	Transplantation, Renal	14525																																																																																				
#29	Graftings, Kidney	1																																																																																				
#30	Kidney Transplantations	150																																																																																				

	#31	Renal Transplantation	14525	
	#32	Grafting, Kidney	518	
	#33	{OR #20-#32}	18361	
	#34	#19 AND #33	2269	

Fonte: elaboração própria.

Apêndice 2. Estudos excluídos após leitura completa

Relatório Preliminar

Autor et al. ano	Título	Motivo da Exclusão
Coração		
Aaronson et al. 2013	Alemtuzumab (Campath-1H) therapy for refractory rejections in pediatric heart transplant recipients	Sem comparador
Li et al 2018	Acute Cellular Rejection and Infection Rates in Alemtuzumab vs Traditional Induction Therapy Agents for Lung and Heart Transplantation: A Systematic Review and Meta-analysis.	Sem comparador
Chivukula et al. 2014	Cancer-Free Survival Following Alemtuzumab Induction in Heart Transplantation.	Sem desfechos
Kransdorf et al. 2014	Does Antibody Induction Immunotherapy Prevent the Development of Cardiac Allograft Vasculopathy?	Resumo de congresso.
Teuteberg et al. 2012	Alemtuzumab Induction Facilitates Steroid-Free Immunosuppression in Human Cardiac Transplantation: Five Year Outcomes	Resumo de congresso.
Teuteberg et al. 2013	Graft Function and Transplant Vasculopathy after Alemtuzumab Induction in Cardiac Transplantation: Five Year Outcomes	Sem desfechos
Chivukula et al. 2012	Cancer-free survival following alemtuzumab induction in cardiac transplantation	Resumo de congresso.
Teuteberg et al. 2011	Steroid-free immunosuppression after routine alemtuzumab induction in cardiac transplantation: Three year outcomes	Resumo de congresso.
Teuteberg et al. 2011	Lower tacrolimus goal levels after routine induction therapy with alemtuzumab in cardiac transplantation: Impact on renal outcomes	Resumo de congresso.
Teuteberg et al. 2010	Similar rates of rejection after routine induction with alemtuzumab versus selective use of antithymocyte globulin in cardiac transplantation	Resumo de congresso.
Penninga et al 2013	Immunosuppressive T-cell antibody induction for heart transplant recipients (Review)	Sem comparador
Baran, 2011	Induction Therapy in Cardiac Transplantation: When and Why?	Não é ensaio clínico
Boucek et al. 1999	Induction Immunotherapy in Pediatric Heart Transplant Recipients: A Multicenter Study	Sem comparador
Stormi et al. 2019	Alemtuzumab Induction Versus Conventional Immunosuppression in Heart Transplant Recipients	Sem comparador
Berezhinskiy et al. 2025	Deep Prospective Immunophenotyping Embedded in a Randomized Controlled Trial Evaluating Combined Low-Dose Everolimus and LowDose Tacrolimus After Alemtuzumab Induction Therapy	Sem comparador
Pulmão		
Shagabayeva et al. 2022	Induction therapy in lung transplantation: A contemporary analysis of trends and outcomes	Não é ensaio clínico
Benazzo et al. 2021	Combined low-dose everolimus and lowdose tacrolimus after Alemtuzumab induction therapy: a randomized prospective trial in lung transplantation	Protocolo de estudo
Penninga et al 2013	Antibody induction therapy for lung transplant recipients (Review)	Sem intervenção.
Jaksch et al. 2011	Alemtuzumab induction in lung transplantation: efficacy and safety	Resumo de congresso
Hachem et al. 2006	Induction immunosuppression after lung transplantation	Não é ensaio clínico
Carby et al. 2006	A novel approach to immunosuppression: targeting the alloimmune mechanisms of graft rejection	Não é ensaio clínico
Fígado		
Rostaing et al. 2012	Review article: Use of induction therapy in liver transplantation	Não é ensaio clínico
Anugwom et al. 2020	COMPARISON OF CLINICAL OUTCOMES OF INDUCTION REGIMENS IN PATIENTS UNDERGOING LIVER TRANSPLANTATION FOR ACUTE LIVER FAILURE	Não é ensaio clínico
TZAKIS et al. 2004	PRELIMINARY EXPERIENCE WITH ALEMTUZUMAB (CAMPATH-1H) AND LOW-DOSE TACROLIMUS IMMUNOSUPPRESSION IN ADULT LIVER TRANSPLANTATION	Não é ensaio clínico
Martin et al. 2022	The optimal immunosuppression management to prevent early rejection after liver transplantation: A systematic review of the literature and expert panel recommendations	Outro comparador.
Lauro et al. 2013	Induction therapy in adult intestinal transplantation: reduced incidence of rejection with "2-dose" alemtuzumab protocol	Outro comparador.

Gurusamy et al. 2015	Immunosuppressive regimens for liver transplantation: a network meta-analysis (Protocol)	Protocolo
NCT00849238	Mycophenolate Mofetil Maintenance Therapy for Liver Transplantation	Sem intervenção
Tryphonopoulos et al. 2005	The Impact of Campath 1H Induction in Adult Liver Allograft Transplantation	Outro comparador.
Tan et al. 2007	Alemtuzumab pretreatment and tacrolimus monotherapy in living-donor liver and kidney transplantation	Outro comparador.
Calne et al 2005	The use of alemtuzumab (Campath 1H) in organ transplant recipients	Não é ensaio clínico
Best et al. 2020	Induction immunosuppression in adults undergoing liver transplantation: a network meta-analysis (Review)	Não é ensaio clínico
Penninga et al 2013	Antibody induction versus placebo, no induction, or another type of antibody induction for liver transplant recipients (Review)	Sem intervenção
Pâncreas		
Bartlett et al. 1996	Equivalent success of simultaneous pancreas kidney and solitary pancreas transplantation. A prospective trial of tacrolimus immunosuppression with percutaneous biopsy.	Não avalia imunossuppressores de manutenção.
Cantarovich et al. 2019	tacrolimus versus sirolimus as cornerstone immunosuppression after simultaneous pancreas and kidney transplantation: 5-year results of an open label, non-inferiority, randomized controlled trial.	Protocolo de pesquisa.
Cattral et al. 2018	Randomized open-label crossover assessment of Prograf vs Advagraf on immunosuppressant pharmacokinetics and pharmacodynamics in simultaneous pancreas-kidney patients.	Outro comparador.
Dette et al. 2002	Daclizumab and ATG versus ATG in combination with tacrolimus, mycophenolate mofetil, and steroids in simultaneous [correction of simultaneous] pancreas-kidney transplantation: analysis of early outcome.	Não avalia imunossuppressores de manutenção.
EUCTR2006-000845-21-DE.	AN OPEN-LABEL; RANDOMIZED; PROSPECTIVE STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY AND EFFICACY OF CAMPATH-1H AS AN INDUCTION AGENT IN COMBINATION WITH tacrolimus MONOTHERAPY COMPARED TO SHORT-COURSE ATG-INDUCTION IN COMBINATION WITH tacrolimus; MYCOPHENOLATE MOFETIL AND SHORT-TERM STEROIDS APPLICATION IN DE...	Protocolo de pesquisa.
Kandaswamy et al. 2003	A prospective, randomized trial of steroid-free maintenance vs delayed steroid withdrawal, using a sirolimus/tacrolimus regimen in simultaneous pancreas-kidney transplants.	Resumo de congresso.
Intestino		
Belaiche et al. 2022	Immunosuppression in liver transplanted patients with short bowel syndrome.	Outra população.
Chardot et al. 2011	Evolution of intestinal transplantation: Multivisceral transplantation.	Resumo de congresso.
Guerra et al. 2023	INTESTINAL TRANSPLANTATION IN PEDIATRIC RECIPIENTS YOUNGER THAN 1 YEAR OF AGE. INDICATIONS AND OUTCOMES.	Resumo de congresso.
Kubal et al. 2015	Early exfoliative rejection of intestine allograft.	Resumo de congresso.
Rim		
Abramowicz et al. 2005	Cyclosporine withdrawal from a mycophenolate mofetil-containing immunosuppressive regimen: results of a five-year, prospective, randomized study.	Outro comparador.
Abramowicz et al. 2002	Cyclosporine withdrawal from a mycophenolate mofetil-containing immunosuppressive regimen in stable kidney transplant recipients: a randomized, controlled study.	Outro comparador.
Ahsan et al. 1997	A randomized, prospective, comparative trial of tacrolimus-mycophenolate mofetil and Neoral®-mycophenolate mofetil in kidney transplantation.	Resumo de congresso.
Ahsan et al. 1999	Prednisone withdrawal in kidney transplant recipients on cyclosporine and mycophenolate mofetil--a prospective randomized study.	Outro comparador.
Al Najja et al. 2010	Long term follow-up of a multicenter randomized trial comparing a CNI-free regimen with sirolimus (SRL) to a cyclosporine based regimen: the Spiesser Study.	Resumo de congresso.
Albano et al. 2012	Conversion from everolimus with low-exposure cyclosporine to everolimus with mycophenolate sodium maintenance therapy in kidney transplant recipients: a randomized, open-label multicenter study.	Outro comparador.

Almartine et al. 1991	A prospective randomised study of high-dose cyclosporin vs triple therapy in kidney transplantation.	Resumo de congresso.
Alvarado et al. 2012	Prospective randomized study to evaluate the feasibility of CNi elimination with conversion to sirolimus in prednisone-free immunosuppressive regimen.	Resumo de congresso.
Amenábar et al. 1998	A randomized trial comparing cyclosporine and steroids with cyclosporine, azathioprine, and steroids in cadaveric renal transplantation.	Outro comparador.
Arns et al. 2013	Herakles at month 24: follow-up results on efficacy and safety of three different treatment regimens in de novo renal transplant patients demonstrate options for individualized immunosuppression.	Resumo de congresso.
Arns et al. 2014	Outcome on renal function of an everolimus based therapy after calcineurin inhibitor withdrawal in maintenance renal transplant recipients: 5 year data of the apollo trial.	Resumo de congresso.
Baboolal et al. 2009	This multicentre, randomised study comparing conversion from calcineurin inhibitors (CNIs) to sirolimus versus standard therapy in renal allograft recipients showed a lower rate of development of subsequent malignant disease in the group receiving sirolimus.	Protocolo de pesquisa.
Baboolal, 2003	A phase III prospective, randomized study to evaluate concentration-controlled sirolimus (rapamune) with cyclosporine dose minimization or elimination at six months in de novo renal allograft recipients.	Outro comparador.
Baek et al. 2019	Randomized, Open-Label, Phase IV, Korean Study of Kidney Transplant Patients Converting From Cyclosporine to Prolonged-Release tacrolimus Plus Standard- or Reduced-Dose Corticosteroids.	Outro comparador.
Balbontin et al. 2004	One year randomized study comparing cyclosporine microemulsion with C2 monitoring and tacrolimus in de novo kidney transplantation.	Resumo de congresso.
Bemelman et al. 2017	Early Conversion to Prednisolone/Everolimus as an Alternative Weaning Regimen Associates With Beneficial Renal Transplant Histology and Function: The Randomized-Controlled MECANO Trial.	Resumo de congresso.
Berger et al. 2019	Two-year outcomes in de novo renal transplant recipients receiving everolimus-facilitated calcineurin inhibitor reduction regimen from the TRANSFORM study.	Outro comparador.
Bösmüller et al. 2016	Long-term outcome after combined kidneypancreas recipients with minimized immunosuppression: A single center report.	Resumo de congresso.
Brinker et al. 1990	A randomized trial comparing double-drug and triple-drug therapy in primary cadaveric renal transplants.	Outro comparador.
Broyer et al. 1987	Triple therapy including cyclosporine A versus conventional regimen--a randomized prospective study in pediatric kidney transplantation.	Outro comparador.
Budde et al. 2014	Superior renal function in an everolimus-based calcineurin inhibitor free regimen compared to standard cyclosporine/ mycophenolate and low cyclosporine/everolimus: follow-up of the herakles study at month 36.	Resumo de congresso.
Budde et al. 2013	Superior renal function in an everolimus-based calcineurin inhibitor free regimen compared to standard cyclosporine/mycophenolate and low cyclosporine/everolimus: follow-up of the HERAKLES study at month 24.	Resumo de congresso.
Budde et al. 2011	Improved renal function of an Everolimus/Enteric-Coated Mycophenolate Sodium regimen after calcineurin inhibitor withdrawal in de novo renal transplant patients: 3 years follow-up of the ZEUS trial.	Resumo de congresso.
Budde et al. 2001	Steroid withdrawal in long-term cyclosporine A treated patients using mycophenolate mofetil: a prospective randomized pilot study.	Outro comparador.

Fonte: elaboração própria.

ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Análise de Custo-efetividade

Imunossupressores na terapia de indução em transplante de
órgãos sólidos

Junho de 2026

1. APRESENTAÇÃO

Este documento refere-se à avaliação de alentuzumabe na terapia de indução em transplante de órgãos sólidos no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Esta avaliação econômica foi elaborada pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (NATS/HC-FMUSP), sob a tutoria do Núcleo de Avaliação de tecnologias em Saúde do Hospital Moinho de Ventos (NATS/HMV), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a custo-efetividade de alentuzumabe para a terapia de indução em transplantes de órgãos sólidos, na perspectiva do SUS.

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

A imunossupressão é um componente essencial do cuidado em transplantes de órgãos sólidos, com o objetivo de reduzir a ativação da resposta imune contra o enxerto e, assim, prevenir rejeição, preservar a função do órgão transplantado e melhorar a sobrevida do paciente e do enxerto. De forma geral, a terapia ou o tratamento imunossupressor é organizado em fases distintas, que incluem a indução, a manutenção e o manejo dos episódios de rejeição. A terapia de indução corresponde ao uso perioperatório de imunossupressores mais intensivos, administrados antes, durante ou logo após o transplante, com a finalidade de reduzir o risco de rejeição aguda no período inicial, quando o risco imunológico tende a ser mais elevado¹⁻⁶.

No contexto clínico, diferentes estratégias de indução têm sido utilizadas, incluindo corticosteroides, antagonistas do receptor de interleucina-2, como o basiliximabe, e agentes depletors de linfócitos T, como a timoglobulina. Em alguns cenários, o alentuzumabe também tem sido empregado como alternativa de indução, sobretudo em protocolos de minimização de corticosteroides ou de inibidores da calcineurina. A escolha do esquema costuma depender do tipo de órgão transplantado, do risco imunológico do receptor, da função renal, do perfil de segurança esperado e das preferências institucionais, o que contribui para uma importante heterogeneidade na prática clínica e na organização da linha de cuidado¹⁻⁶.

No SUS, há maior detalhamento normativo para alguns transplantes, especialmente os renais, cardíacos e hepáticos¹⁻³. No transplante renal, o PCDT recomenda metilprednisolona intraoperatória para todos os receptores e diferencia o uso de basiliximabe em pacientes de menor risco e de timoglobulina em pacientes de maior risco imunológico¹. No transplante cardíaco, a terapia de indução é descrita como uma estratégia para intensificar a imunossupressão no pós-operatório imediato, com potencial benefício em subgrupos de maior risco, como os pacientes sensibilizados². No transplante hepático em adultos, além do corticosteroide intraoperatório, basiliximabe e timoglobulina podem ser utilizados em situações específicas, particularmente quando se busca retardar a introdução de inibidores da calcineurina ou reduzir nefrotoxicidade³. Em outros órgãos sólidos, como pulmão, pâncreas e intestino, a base de evidências e a padronização assistencial tendem a ser menos uniformes, o que amplia a incerteza decisória⁷.

As evidências clínicas disponíveis sobre imunossupressão de indução em transplantes de órgãos sólidos são heterogêneas quanto à população, aos comparadores, aos regimes de

manutenção associados, ao tempo de seguimento e aos desfechos avaliados. Estudos observacionais e revisões sistemáticas sugerem que o alentuzumabe pode estar associado à redução de rejeição aguda em alguns cenários, especialmente em transplante pulmonar, mas sem demonstração consistente de benefício em mortalidade^{5,8}. No transplante hepático, há estudos que sugerem menor número de episódios de rejeição com alentuzumabe, embora com aumento de infecções em algumas coortes⁶. Já no transplante cardíaco combinado coração-pulmão e no transplante intestinal, os dados são mais limitados e marcados por maior risco de viés, com ausência de conclusões robustas sobre superioridade clínica entre os esquemas de indução avaliados^{5,8}.

Diante desse cenário, a comparação entre tecnologias de indução não deve considerar apenas potenciais diferenças de eficácia, mas também seus impactos assistenciais e econômicos. Como os esquemas diferem em custos de aquisição, modo de administração, monitoramento e perfil de eventos adversos, a avaliação econômica torna-se relevante para subsidiar decisões no SUS. Nesse contexto, justifica-se a realização de uma avaliação econômica orientada por desfechos clínicos precoces e por uma estrutura analítica compatível com a fase de indução, como a árvore de decisão¹⁰.

4.MÉTODOS

O planejamento da avaliação econômica foi precedido por uma revisão da literatura científica, com o objetivo de identificar modelos econômicos previamente utilizados e parâmetros clínicos e de custo aplicáveis à imunossupressão de indução em transplantes de órgãos sólidos (Anexo 1). A avaliação econômica foi conduzida em conformidade com as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica em Saúde do Ministério da Saúde, 3ª edição, adotando estrutura analítica previamente definida quanto à população, comparadores, desfechos, horizonte temporal, perspectiva e componentes de custos¹⁰.

As alternativas terapêuticas foram comparadas por meio de análise de custo-efetividade, uma vez que a síntese de evidências não demonstrou equivalência clínica robusta entre os esquemas de indução em todos os órgãos avaliados, especialmente para desfechos como rejeição aguda, perda do enxerto e mortalidade (Anexo 1). Assim, considerou-se mais apropriado modelar conjuntamente os custos e os desfechos clínicos relevantes no período inicial pós-transplante.

A avaliação foi estruturada para pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos, incluindo coração, pulmão, fígado, pâncreas, intestino e rim, elegíveis ao uso de imunossupressão de indução. Não foram incorporadas ao modelo outras características clínicas individuais, como comorbidades, histórico de tratamentos prévios ou uso concomitante de terapias para outras condições, exceto quando necessárias à definição dos esquemas terapêuticos avaliados. Para o cálculo das doses dos medicamentos, considerou-se um indivíduo adulto padrão com 70 kg, em consonância com a abordagem adotada nos demais relatórios da avaliação.

As intervenções e os comparadores foram definidos a partir da síntese de evidências clínicas e dos protocolos clínicos disponíveis para cada tipo de transplante. Foram consideradas, conforme a disponibilidade de evidência por órgão, as tecnologias alentuzumabe, basiliximabe e timoglobulina/globulina antitimócitos, além de esquemas convencionais com corticosteroide isolado ou sem indução farmacológica específica, quando representassem o comparador descrito nos estudos incluídos.

Os desfechos em saúde considerados na avaliação foram: rejeição aguda, perda do enxerto e mortalidade, conforme a disponibilidade de dados na síntese de evidências (Anexo 1). A rejeição aguda foi considerada o principal desfecho clínico de efetividade, por representar o evento mais diretamente relacionado ao objetivo da terapia de indução e por apresentar maior frequência de relato nos estudos incluídos. Perda do enxerto e mortalidade foram analisadas como desfechos adicionais, de acordo com a relevância clínica e a disponibilidade de estimativas por órgão.

O horizonte temporal adotado foi de 12 meses, por representar o período de maior relevância clínica para a fase de indução, no qual se concentram os principais eventos relacionados ao efeito profilático da intervenção, incluindo rejeição aguda, complicações infecciosas, perda do enxerto. Essa escolha também é compatível com o seguimento predominante dos estudos incluídos na síntese de evidências e com a natureza da decisão clínica avaliada, centrada no período perioperatório e no primeiro ano pós-transplante¹⁻³.

A avaliação foi conduzida sob a perspectiva SUS, conforme recomendação das diretrizes metodológicas nacionais para estudos destinados a subsidiar decisões de incorporação e organização do cuidado no âmbito do sistema público de saúde¹⁰. Nessa perspectiva, foram

considerados apenas os custos médicos diretos relacionados às estratégias de indução e aos desfechos clínicos modelados.

Foram incluídos os custos dos medicamentos utilizados na indução, os custos de administração e infusão, quando aplicáveis, as pré-medicações, o monitoramento assistencial relacionado à indução, além dos custos associados ao manejo dos principais desfechos clínicos, como rejeição aguda, perda do enxerto, internações e óbito, quando pertinentes e disponíveis. A seleção dos componentes de custo observou a coerência entre a perspectiva adotada e a estrutura do modelo, evitando dupla contagem entre custos e desfechos.

A modelagem econômica foi realizada por meio de uma árvore de decisão. A escolha desse modelo justifica-se pelo fato de a imunossupressão de indução corresponder a uma intervenção de curta duração, administrada no perioperatório, cujos efeitos clínicos mais relevantes tendem a ocorrer no primeiro ano após o transplante¹⁻³. A árvore de decisão contemplou, para cada estratégia, a ocorrência ou não de rejeição aguda e, a partir disso, a evolução para enxerto funcional, perda do enxerto ou óbito ao final do horizonte analítico. Quando necessário e quando suportado pela evidência disponível, foram incorporados ramos adicionais relacionados a eventos adversos relevantes.

As probabilidades de transição nos ramos do modelo foram obtidas a partir dos estudos incluídos na síntese de evidências (Anexo 1), priorizando-se, sempre que possível, estimativas derivadas de ensaios clínicos randomizados e de revisões sistemáticas. Na ausência de dados diretos para determinado órgão ou comparador, foram utilizadas as melhores estimativas disponíveis nos estudos observacionais elegíveis, com explicitação das limitações e incertezas correspondentes.

Como o horizonte temporal foi de 12 meses, não foi aplicada taxa de desconto aos custos e desfechos, em conformidade com as recomendações metodológicas nacionais¹⁰.

Foram adotados os seguintes pressupostos no modelo: a indução imunossupressora foi administrada no período perioperatório; os esquemas de manutenção associados foram considerados conforme os estudos que fundamentaram as estimativas de efetividade; não foi modelada sequência obrigatória entre esquemas de indução; não foram incluídos custos indiretos ou custos não médicos; não foram considerados transplantes duplos ou multiviscerais, exceto quando a própria evidência disponível se referia especificamente a essa população; e,

quando os dados foram insuficientes para estimativas específicas por órgão, essa limitação foi explicitada e tratada em análises de sensibilidade ou na interpretação dos resultados.

Para explorar a robustez dos resultados, foi realizada uma análise de sensibilidade determinística univariada, com variação dos principais parâmetros de custo e efetividade, bem como uma análise de sensibilidade probabilística, quando houver disponibilidade de distribuições dos parâmetros. Essas análises permitem avaliar a influência da incerteza sobre a razão de custo-efetividade incremental e apoiar a interpretação dos achados em cenários de evidência limitada.

O Quadro 1 apresenta, de forma resumida, as características da avaliação de custo-efetividade realizada.

Quadro 1. Características das avaliações econômicas

Avaliação econômica	Custo-efetividade
Perspectiva	Sistema Único de Saúde
População em estudo	Pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos (coração, pulmão, fígado, pâncreas, intestino e rim) elegíveis para imunossupressão de indução.
Intervenções	Alentuzumabe,
Comparadores	Basiliximabe e timoglobulina/globulina antitimócitos, conforme disponibilidade de evidência por órgão
Desfechos em saúde	Rejeição aguda ou perda de enxerto.
Horizonte de tempo	12 meses
Taxa de desconto	sem desconto
Medidas de efetividade	perda do enxerto evitado ou óbito evitado
Método de modelagem	Análise de custo-efetividade (árvore de decisão para perda do enxerto ou rejeição aguda)
Estimativa de custos	Custos médicos diretos associados aos esquemas terapêuticos
Moeda	Real (R\$)
Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada e probabilística

Fonte: elaboração própria.

4.1. População alvo

A população-alvo desta avaliação econômica é composta por pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos, incluindo coração, pulmão, fígado, pâncreas, intestino e rim, elegíveis ao uso de imunossupressores na fase de indução. Trata-se de indivíduos no período perioperatório do transplante, no qual a terapia de indução é utilizada para reduzir o risco de rejeição aguda precoce e favorecer a adaptação imunológica inicial ao enxerto.

Foram considerados pacientes adultos com indicação de transplante de órgão sólido e necessidade de imunossupressão de indução, conforme os esquemas terapêuticos avaliados na

síntese de evidências (Anexo 1) e nos protocolos clínicos disponíveis¹⁻³. Para fins de estimativa da dose e dos custos dos medicamentos, adotou-se um indivíduo padrão com peso corporal de 70 kg.

Não foram incorporadas ao modelo outras características clínicas específicas, como comorbidades, histórico prévio de transplante, grau de sensibilização imunológica, função renal basal ou uso concomitante de tratamentos para outras condições, exceto quando essas informações fossem indispensáveis para interpretar os estudos incluídos ou definir o comparador clínico. Da mesma forma, não foram considerados, no caso-base, transplantes duplos ou multiviscerais, exceto quando a evidência disponível para determinado órgão estivesse restrita a essa população, circunstância que deve ser explicitada na análise correspondente.

Em razão da heterogeneidade entre os tipos de transplante e os diferentes perfis de risco clínico e imunológico, a interpretação dos resultados deverá considerar as particularidades de cada órgão, bem como a disponibilidade e a aplicabilidade das evidências em cada cenário analisado.

4.2. Perspectiva

O estudo foi conduzido sob a perspectiva do SUS.

4.3. Intervenções e comparadores

As intervenções avaliadas foram alentuzumabe utilizado isoladamente ou em combinação com os tratamentos padrão.

Como comparadores, foram considerados os esquemas terapêuticos padrão identificados nos estudos incluídos no PTC (Anexo 1): basiliximabe, globulina antitimócitos e corticosteroide isolado.

Para a estimativa da posologia dos imunossupressores, foram adotadas as doses e frequências descritas nos estudos que subsidiaram os dados de efetividade considerando-se um indivíduo adulto padrão com peso de 70 kg e altura de 1,70 m^{5,6,8,9}.

Ressalta-se que, embora o corticoide seja um imunossupressor utilizado em combinação com os demais imunossupressores e citado nos protocolos de tratamento, ele não foi considerado na análise de custos, uma vez que se trata de medicamento já incorporado e

dispensado na Atenção Básica. Adicionalmente, considera-se que seu uso é equivalente entre os grupos de intervenção e comparador, não impactando a análise incremental de custos.

4.4. Horizonte temporal

O horizonte temporal foi definido em 12 meses, de acordo com o período de seguimento dos estudos incluídos no PTC (Anexo 1).

A modelagem adotada foi a de árvore de decisão. Nesses casos, não há estrutura cíclica, sendo considerado apenas o horizonte temporal definido para cada análise, em função da disponibilidade dos dados e da natureza dos desfechos avaliados.

4.5 Taxa de desconto

Não foi aplicada taxa de desconto aos custos e desfechos em saúde, uma vez que o horizonte temporal adotado nesta avaliação foi de 12 meses, em conformidade com as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde¹⁰.

4.6 Desfechos em saúde

Os desfechos em saúde foram obtidos a partir da literatura científica, incluindo os estudos selecionados no PTC^{4-6,8,9,11-14} (Anexo 1).

Nesta avaliação econômica, o desfecho em saúde considerado foi a rejeição aguda. Na ausência de dados sobre rejeição aguda para determinada comparação, considerou-se a perda do enxerto. Optou-se por utilizar desfechos clínicos diretos, por representarem os eventos mais relacionados ao objetivo da imunossupressão de indução e por serem os desfechos mais frequentemente reportados nos estudos incluídos.

Para o transplante renal, os dados disponíveis na síntese de evidências permitiram estimar probabilidades de rejeição aguda para as comparações entre alentuzumabe, timoglobulina e basiliximabe. Adicionalmente, para a comparação envolvendo rituximabe (Sautenet et al., 2016), o desfecho disponível foi perda do enxerto, que passou a ser o desfecho analítico nessa comparação específica, conforme explicitado na seção de resultados correspondente.

Para a modelagem econômica, foram utilizados preferencialmente os dados do menor período de acompanhamento disponível nos estudos elegíveis para cada comparação, por se

entender que esse intervalo representa de forma mais adequada os efeitos mais imediatos da terapia de indução no período pós-transplante. Essa abordagem é consistente com a estrutura em árvore de decisão adotada nesta avaliação e com a natureza perioperatória da intervenção analisada. As estruturas dos modelos, incluindo estados de saúde e possibilidades de transição, encontram-se detalhadas nos Quadros 2

Quadro 2. Probabilidades utilizadas no modelo de árvore de decisão.

Parâmetro	Tempo (meses)	%	Fonte
Rejeição após transplante cardíaco			
probabilidade do paciente tratado com ALENTUZUMABE apresentar rejeição aguda	77	0,333	(Hayes et al., 2016) ⁸
probabilidade do paciente tratado com SEM ALENTUZUMABE apresentar rejeição aguda	77	0,143	(Hayes et al., 2016) ⁸
Rejeição após transplante pulmonar			
probabilidade do paciente tratado com TIMOGLOBULINA apresentar rejeição aguda	12	0,167	(Jaksch et al., 2014) ¹¹
probabilidade do paciente tratado com ALENTUZUMABE apresentar rejeição aguda	6	0,208	(Li et al., 2018) ⁵
probabilidade do paciente tratado com BASILIXIMABE apresentar rejeição aguda	6	0,515	(Li et al., 2018) ⁵
Rejeição após transplante de fígado			
probabilidade do paciente tratado com ALENTUZUMABE apresentar rejeição aguda	24	0,200	(Levitsky et al., 2011) ⁶
probabilidade do paciente tratado com TIMOGLOBULINA apresentar rejeição aguda	24	0,306	(Levitsky et al., 2011) ⁶
Rejeição após transplante renal			
probabilidade do paciente tratado com ALENTUZUMABE apresentar rejeição aguda	6	0,102	(Haynes et al., 2014) ⁴
probabilidade do paciente tratado com TIMOGLOBULINA apresentar rejeição aguda	12	0,000	(Bösmüller et al., 2012) ¹⁵
probabilidade do paciente tratado com BASILIXIMABE apresentar rejeição aguda	6	0,249	(Haynes et al., 2014) ⁴
Rejeição após transplante intestinal			
probabilidade do paciente tratado com Alentuzumabe ter perda de enxerto	6	0,000	(Hilmi et al., 2013) ⁹
probabilidade do paciente tratado com CONTROLE ter perda de enxerto	6	0,500	(Hilmi et al., 2013) ⁹

Fonte: elaboração própria. Legenda: %, porcentagem.

4.7 Mensuração e valoração de custos e desfechos

Foram considerados os custos médicos diretos relacionados ao manejo da rejeição pós-transplante, incluindo medicamentos, custos decorrentes de desfechos clínicos e acompanhamento pós-transplante.

Embora os medicamentos estejam disponíveis no SUS, sua disponibilidade pode variar conforme o tipo de transplante de órgão sólido. Ainda assim, os valores adotados refletem os praticados na rotina assistencial.

Os custos dos medicamentos alentuzumabe, globulina antitímocita (ATG), basiliximabe pertencentes ao componente de financiamento 2, foram obtidos por meio de consulta ao Banco de Preços em Saúde (BPS), utilizando-se a mediana das aquisições atualizadas até 09 de março de 2026.

O custo unitário por dose e o número total de doses utilizadas no tratamento da rejeição foram estimados com base em um adulto padrão (70 kg, 1,70 m e superfície corporal calculada), considerando os esquemas terapêuticos descritos nos estudos que fundamentaram as evidências e/ou o horizonte temporal definido a partir desses estudos^{4-6,8,9,11-14}. Os resultados são apresentados no Quadro 3.

Quadro 3. Construção do custo do tratamento da rejeição no transplante de órgãos, considerando a intervenção versus o comparador.

Procedimento	Qtde	Custo unitário (R\$)	Custo total (R\$)	Fonte
Rejeição aguda após transplante cardíaco				
Comparador				
Corticoide	5	2.718,16	13.590,80	BPS, CATMAT 388865
		13.658,96		
Intervenção - Alentuzumabe				
Alentuzumabe (30 mg /dose única)	1	29.060,00	29.060,00	CATMAT 388865
		29.060,00		
Rejeição após transplante pulmonar				
Intervenção				
Alentuzumabe (30 mg/dose)	1	29.060,00	29.060,00	CATMAT 388865
		29.060,00		
Intervenção - ATG				
ATG (8 mg/kg)	23	556,54	12.800,42	CATMAT 343089
		12.800,42		
Rejeição após transplante hepático				
Intervenção - alentuzumabe				
Alentuzumabe (30 mg/dose)	1	29.060,00	29.060,00	CATMAT 388865
		29.060,00		
Intervenção - ATG				
ATG (1,5 mg/kg /2dias)*	1	2.366,66	2.366,66	CATMAT 343089
		4.801,48		
Rejeição após transplante pancreático				
Intervenção				
Alentuzumabe (30 mg/dose)	1	29.060,00	29.060,00	CATMAT 388865
		29.060,00		
Intervenção - ATG				
ATG (6,5 mg/kg)	19	556,54	10.574,26	CATMAT 343089
		10.574,26		
Rejeição após transplante intestinal				
Corticoide	5	2.718,16	13.590,80	BPS, CATMAT 388865
		13.658,96		
Intervenção - Alentuzumabe				
Alentuzumabe (30 mg /dose única)	1	29.060,00	29.060,00	CATMAT 388865
		29.060,00		
Rejeição após transplante renal				

Intervenção - alentuzumabe				
Alentuzumabe (30 mg/dose)	1	29.060,00	29.060,00	CATMAT 388865
29.060,00				
Intervenção - ATG				
ATG (8mg/kg)	23	556,54	12.800,42	CATMAT 343089
12.800,42				
Intervenção - Basiliximabe				
Basiliximabe (20 mg/dose/ 2dias)	2	6.025,00	12.050,00	CATMAT 292409
12.050,00				
Fonte: elaboração própria. Legenda: EV, endovenosa; IVIG, Imunoglobulina humana intravenosa; ATG, Imunoglobulina antitimócitos humanos.				
Nota: *considerando um adulto de 70 quilos e 170 centímetros de altura; **foram utilizadas as medianas de preço.				

4.8 Moeda

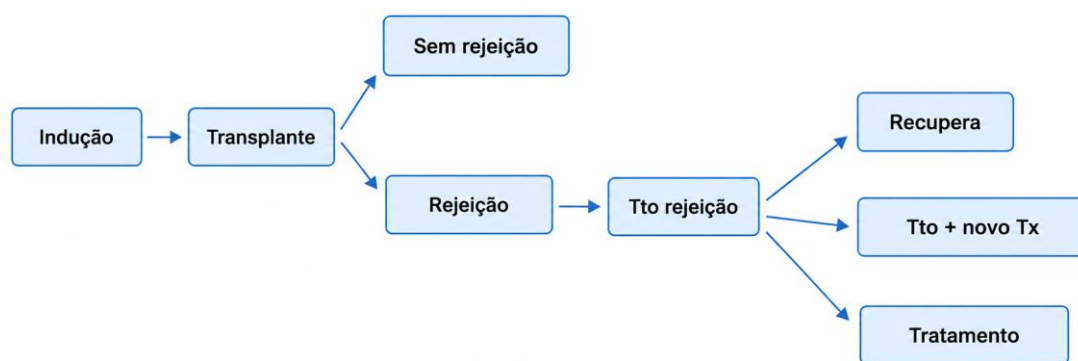
Todos os custos foram em real (R\$).

4.9 Modelo de avaliação econômica em saúde

Foi adotado um modelo de árvore de decisão para a condução desta avaliação econômica. Essa escolha justifica-se por se tratar de intervenção de curta duração, administrada no período perioperatório, cujos principais efeitos clínicos ocorrem no primeiro ano após o transplante, especialmente em relação à rejeição aguda e, quando necessário, à perda do enxerto¹⁰.

A árvore de decisão foi estruturada com base nas comparações entre as estratégias de indução identificadas na síntese de evidências, considerando como desfecho principal a rejeição aguda e, na ausência desse dado, a perda do enxerto (Figura 1). Para cada órgão transplantado, o modelo contemplou a probabilidade de ocorrência do desfecho no grupo intervenção e no grupo comparador, com base nos dados absolutos observados nos estudos incluídos no PTC (Anexo 1).

Figura 1. Modelo de árvore de decisão para tratamento de paciente com indução do órgão transplantado.



Fonte: Elaboração própria.

4.10 Pressupostos

Foram adotados os seguintes pressupostos no modelo econômico:

9. Considerou-se que todos os pacientes receberam imunossupressão na fase de indução e, posteriormente, foram submetidos ao transplante.
10. Assumiu-se que o efeito da terapia de indução incide principalmente sobre a probabilidade de rejeição do enxerto após o transplante.
11. Após o transplante, os pacientes puderam evoluir para dois estados mutuamente exclusivos: sem rejeição ou com rejeição.
12. Nos casos de rejeição, considerou-se a realização de tratamento específico para esse evento.
13. Após o tratamento da rejeição, os pacientes puderam evoluir para recuperação clínica, necessidade de manutenção ou intensificação do tratamento, ou para novo transplante acompanhado de tratamento.
14. Cada paciente percorreu apenas um ramo terminal no horizonte temporal analisado, não sendo modelados episódios recorrentes de rejeição.
15. Não foi considerado um algoritmo sequencial obrigatório para o manejo da rejeição.

16. Não foram modelados separadamente eventos adversos, comorbidades ou outras complicações clínicas não contempladas diretamente na estrutura do modelo.
17. Assumiu-se comparabilidade clínica inicial entre os grupos avaliados.
18. Não foram incluídos pacientes submetidos a transplantes duplos ou combinados, exceto quando contemplados nas evidências utilizadas.
19. Na ausência de dados específicos, adotaram-se parâmetros com base na melhor evidência disponível e no julgamento clínico.
20. Foram incluídos apenas os custos diretamente relacionados aos eventos e estados de saúde contemplados no modelo, na perspectiva do SUS.

Esses pressupostos foram definidos com base na melhor evidência disponível e em julgamentos clínicos, visando garantir a consistência interna e a viabilidade do modelo.

4.11 Análise de sensibilidade

Realizou-se uma análise de sensibilidade determinística para identificar os parâmetros mais influentes. Foram aplicadas variações de 20% nos parâmetros de custo e efetividade, conforme a disponibilidade de dados e a incerteza associada.

Adicionalmente, foi conduzida análise de sensibilidade probabilística, para avaliar a robustez do modelo, utilizando simulações de Monte Carlo, com atribuição de distribuições de probabilidade aos principais parâmetros do modelo, a fim de capturar a incerteza conjunta e avaliar a dispersão dos resultados no plano de custo-efetividade.

5.RESULTADOS

5.1 Indução após transplante de coração

5.1.1 Alentuzumabe versus timoglobulina

De acordo com o modelo de árvore de decisão e as análises realizadas, o custo incremental do esquema com alentuzumabe, em comparação ao esquema com timoglobulina, por paciente, foi de R\$ 53.678,54. A efetividade incremental foi de 40%. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$ 134.196,36 por rejeição evitada (Quadro 8).

Quadro 8. RCEI do tratamento com **alentuzumabe e timoglobulina** para indução após **TRANSPLANTE CARDÍACO**, expressa como custo incremental por rejeição evitada.

Estratégia	Custo Esperado Total	Custo Incremental	Efetividade Esperada Total	Efetividade Incremental	RCEI
Timoglobulina	R\$ 30.052,28		85%		
Alemtuzumabe	R\$ 83.730,83	R\$ 53.678,54	45%	40%	R\$ 134.196,36
Fonte: elaboração própria. Legenda: RCEI - Razão de Custo-efetividade Incremental.					

A análise de sensibilidade determinística, representada no quadro correspondente e no gráfico tornado, indicou variações nos valores de RCEI obtidos. A análise foi realizada considerando variações de 20% no custo e na efetividade dos esquemas avaliados.

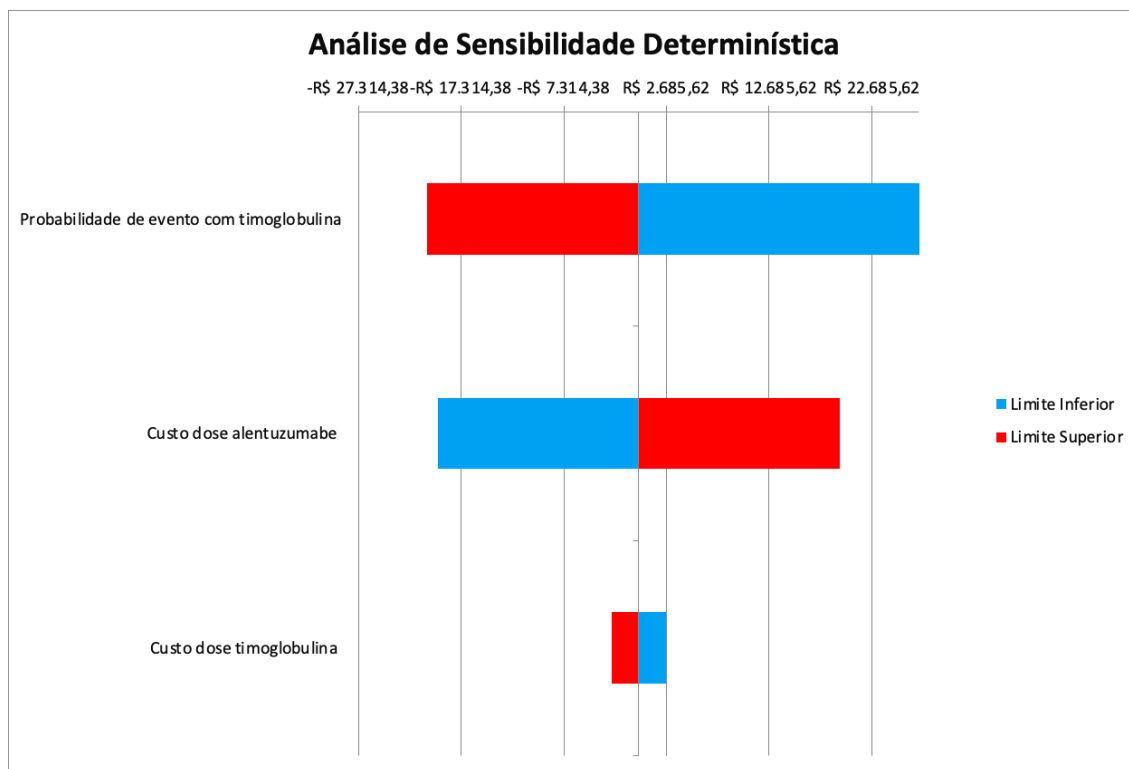
A variação do RCEI esteve associada principalmente à probabilidade de evento com timoglobulina e ao custo da dose de alentuzumabe. O custo da dose de timoglobulina teve menor impacto no resultado (Quadro 8 e Figura 3).

Quadro 9. Análise de sensibilidade determinística dos esquemas com **alentuzumabe e timoglobulina** no tratamento de indução após **TRANSPLANTE CARDÍACO**.

Caso Base, RCEI: R\$ 134.196,38			
Parâmetros	Mínimo	Máximo	Amplitude
Probabilidade de evento com timoglobulina	R\$ 113.538,18	R\$ 161.510,74	R\$ 47.972,56
Custo dose alentuzumabe	R\$ 114.633,45	R\$ 153.759,27	R\$ 39.125,82
Custo dose timoglobulina	R\$ 131.588,05	R\$ 136.804,68	R\$ 5.216,63

Fonte: elaboração própria. Legenda: RCEI - Razão de Custo-efetividade Incremental.

Figura 3. Gráfico Tornado para avaliação da sensibilidade dos esquemas de **alentuzumabe e timoglobulina** no tratamento de indução após **TRANSPLANTE CARDÍACO**.



Fonte: elaboração própria.

5.1.2 Alentuzumabe versus basiliximabe

De acordo com o modelo de árvore de decisão e as análises realizadas, o custo incremental do esquema com alentuzumabe, em comparação ao esquema com basiliximabe, por paciente, foi de R\$ 69.528,65. A efetividade incremental foi de 11%. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) encontrada foi de R\$ 632.078,64 por rejeição evitada (Quadro 10).

Quadro 10. RCEI do tratamento com **alentuzumab e basiliximabe** para indução após **TRANSPLANTE CARDÍACO**, expressa como custo incremental por rejeição evitada.

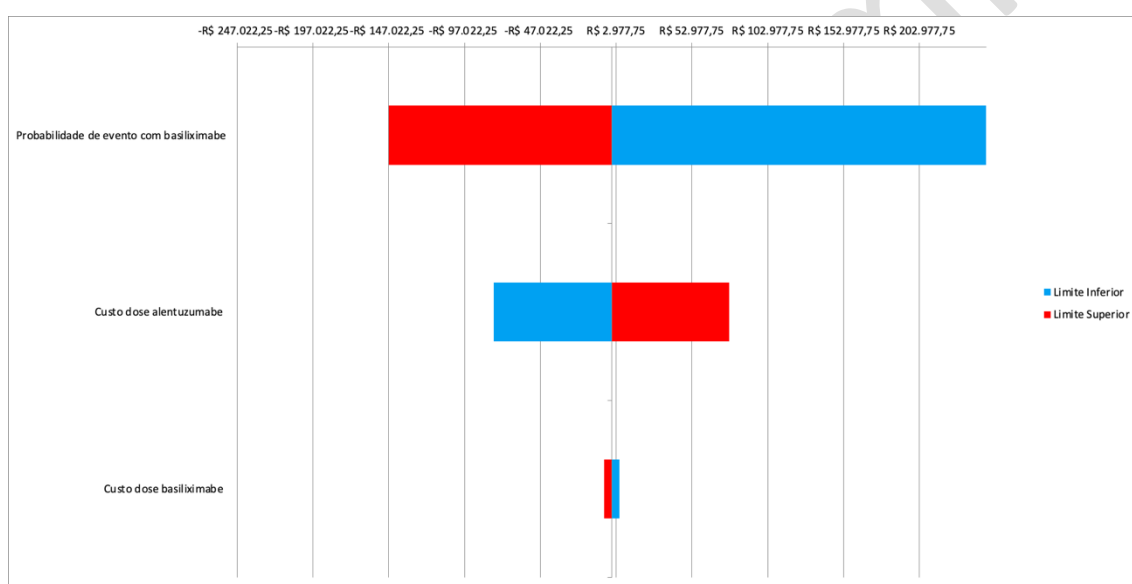
Estratégia	Custo Esperado Total	Custo Incremental	Efetividade Esperada Total	Efetividade Incremental	RCEI
Basiliximabe	R\$ 83.730,83		85%		
Alentuzumabe	R\$ 14.202,18	R\$ 69.528,65	74%	11%	R\$ 632.078,64

Fonte: elaboração própria. Legenda: RCEI - Razão de Custo-efetividade Incremental.

A análise de sensibilidade determinística, representada no quadro correspondente e no gráfico tornado, indicou variação nos valores de RCEI encontrados. A análise foi realizada com variações de 20% no custo e na efetividade dos esquemas avaliados (Figura 4).

A variação do RCEI esteve associada principalmente à probabilidade de evento com basiliximabe e ao custo da dose de alentuzumabe. O custo da dose de basiliximabe teve impacto reduzido sobre os resultados (Figura 5).

Figura 4. Gráfico Tornado para avaliação de sensibilidade dos esquemas **Alentuzumabe** e **Basiliximabe** no tratamento da indução após **TRANSPLANTE CARDÍACO**.

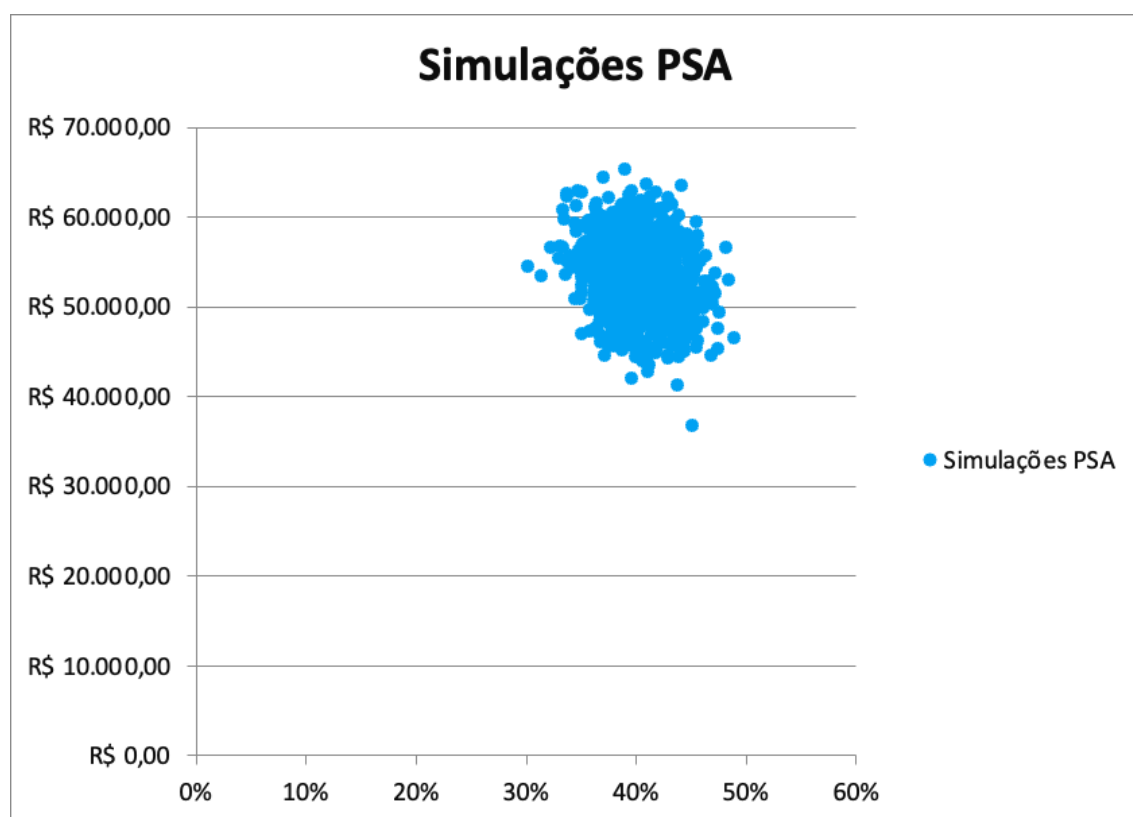


Os resultados indicam que a incerteza do modelo foi influenciada predominantemente pelos parâmetros de efetividade do comparador e pelo custo da intervenção, enquanto a variação no custo do basiliximabe exerceu pouca influência sobre a razão incremental de custo-efetividade (Figura 4).

5.2.3 Análise de sensibilidade probabilística

O plano de custo-efetividade foi gerado a partir das simulações de Monte Carlo da análise de sensibilidade probabilística, com os valores de custo incremental plotados no eixo y e os de efetividade incremental no eixo x. A análise demonstrou RCEI média de R\$ 132.253,15, com intervalo inferior de R\$ 105.880,73 e intervalo superior de R\$ 165.140,71 por evento evitado (Figura 5).

Figura 5. Plano de custo-efetividade da análise de sensibilidade probabilística dos esquemas **alentuzumabe X timoglobulina X basiliximabe** no tratamento da rejeição refratária após **TRANSPLANTE CARDÍACO**.



Fonte: elaboração própria. Legenda: LDP, limiar de disposição a pagar.

As simulações concentraram-se integralmente no quadrante superior direito do plano de custo-efetividade, indicando maior custo e maior efetividade do alentuzumabe em comparação à timoglobulina e à basiliximabe em 100% das iterações (Figura 4). Esses achados sugerem consistência dos resultados do modelo, com manutenção do ganho de efetividade associado a incremento de custo.

5.2 Indução após transplante de pulmão

5.2.1 Alentuzumabe versus timoglobulina

De acordo com o modelo de árvore de decisão e as análises realizadas, o custo incremental do esquema com alentuzumabe, em comparação ao esquema com timoglobulina,

por paciente, foi de R\$ 58.354,14. A efetividade incremental foi de 28%. A razão de custo-efetividade incremental foi de R\$ 208.407,64 por rejeição evitada (Quadro 12).

Quadro 12. RCEI do tratamento com **alentuzumabe e timoglobulina** para indução após **TRANSPLANTE PULMONAR**, expressa como custo incremental por rejeição evitada.

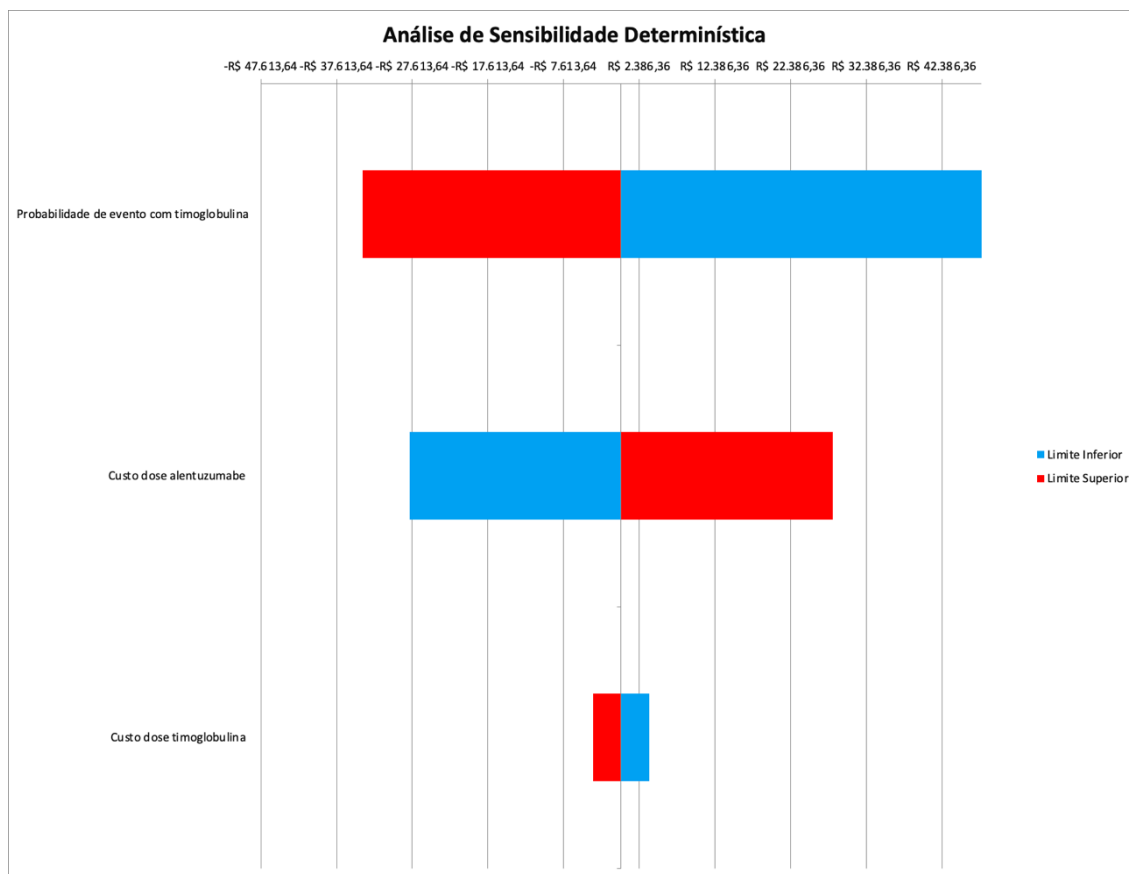
Estratégia	Custo Esperado Total	Custo Incremental	Efetividade Esperada Total	Efetividade Incremental	RCEI
Timoglobulina	R\$ 84.335,80		82%		
Alentuzumabe	R\$ 25.981,66	R\$ 58.354,14	54%	28%	R\$ 208.407,64
Fonte: elaboração própria. Legenda: RCEI - Razão de Custo-efetividade Incremental.					

A análise de sensibilidade determinística, apresentada no quadro correspondente e no gráfico tornado, indicou variações nos valores de RCEI. A análise foi realizada considerando variações de 20% no custo e na efetividade dos esquemas avaliados. A variação do RCEI esteve associada principalmente à probabilidade de evento com timoglobulina e ao custo da dose de alentuzumabe. O custo da dose de timoglobulina teve menor impacto nos resultados (Quadro 13 e Figura 6).

Quadro 13. Análise de sensibilidade determinística dos esquemas com **alentuzumabe e timoglobulina** no tratamento de indução após **TRANSPLANTE PULMONAR**.

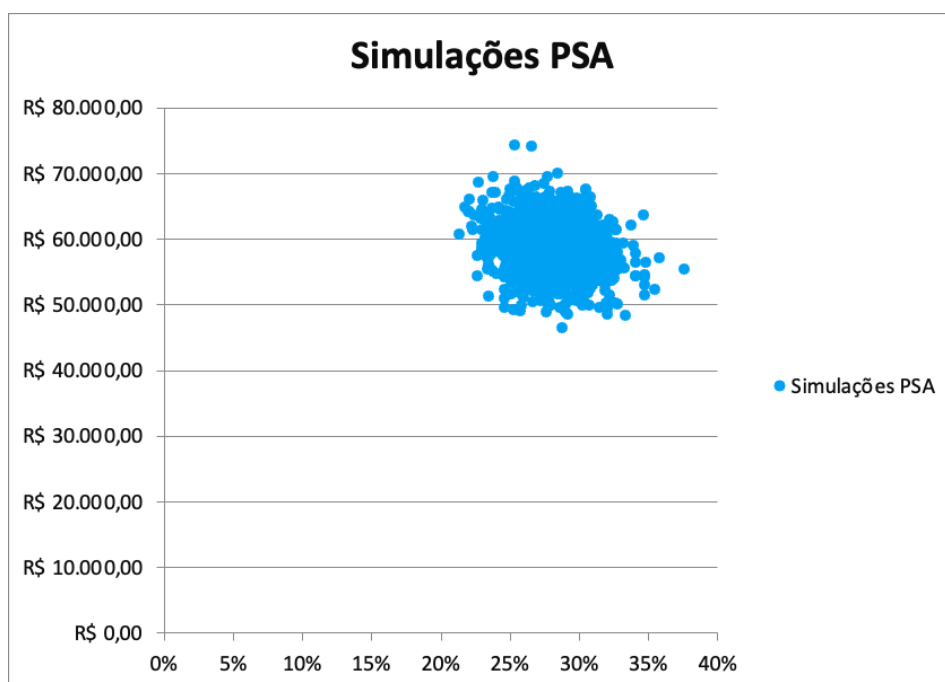
Caso Base, RCEI: R\$ 208.407,64			
Parâmetros	Mínimo	Máximo	Amplitude
p de rejeição com timoglulina	R\$ 212.133,81	R\$ 256.021,29	R\$ 81.790,31
Custo dose alentuzumabe	R\$ 180.460,63	R\$ 236.354,66	R\$ 55.894,03
Custo dose timoglobulina	R\$ 204.681,49	R\$ 212.133,81	R\$ 7.452,32
Fonte: elaboração própria. Legenda: RCEI - Razão de Custo-efetividade Incremental.			

Figura 6. Gráfico Tornado para avaliação de sensibilidade dos esquemas **alentuzumabe X TIMOGLOBULINA** no tratamento da rejeição após **TRANSPLANTE PULMONAR**.



O plano de custo-efetividade foi gerado a partir das simulações de Monte Carlo da análise de sensibilidade probabilística, com os valores de custo incremental plotados no eixo y e os de efetividade incremental no eixo x. A análise de sensibilidade probabilística demonstrou uma RCEI média de R\$ 208.641,76, com intervalo inferior de R\$ 166.036,19 e intervalo superior de R\$ 268.811,87 por evento evitado (Figura 7).

Figura 7. Plano de custo-efetividade da análise de sensibilidade probabilística no tratamento da indução após **TRANSPLANTE PULMONAR**.



Fonte: elaboração própria. Legenda:.

As simulações concentraram-se integralmente no quadrante superior direito do plano de custo-efetividade, indicando maior custo e maior efetividade do alentuzumabe em comparação à timoglobulina em 100% das iterações. Esses achados sugerem consistência dos resultados do modelo, com manutenção do ganho de efetividade acompanhada de incremento de custo (Figura 7).

5.2.2 Alentuzumabe versus basiliximabe

De acordo com o modelo de árvore de decisão e as análises realizadas, o custo incremental do esquema com alentuzumabe, em comparação ao esquema com basiliximabe, por paciente, foi de R\$ 72.750,35. A efetividade incremental foi de 1%. A razão de custo-efetividade incremental foi de R\$ 7.275.035,00 por rejeição evitada (Quadro 14).

Quadro 14. RCEI do tratamento com **alentuzumabe e basiliximabe** para indução após **TRANSPLANTE PULMONAR**, expressa como custo incremental por rejeição evitada.

Estratégia	Custo Esperado Total	Custo Incremental	Efetividade Esperada Total	Efetividade Incremental	RCEI
Basiliximabe	R\$ 84.335,80		82%		

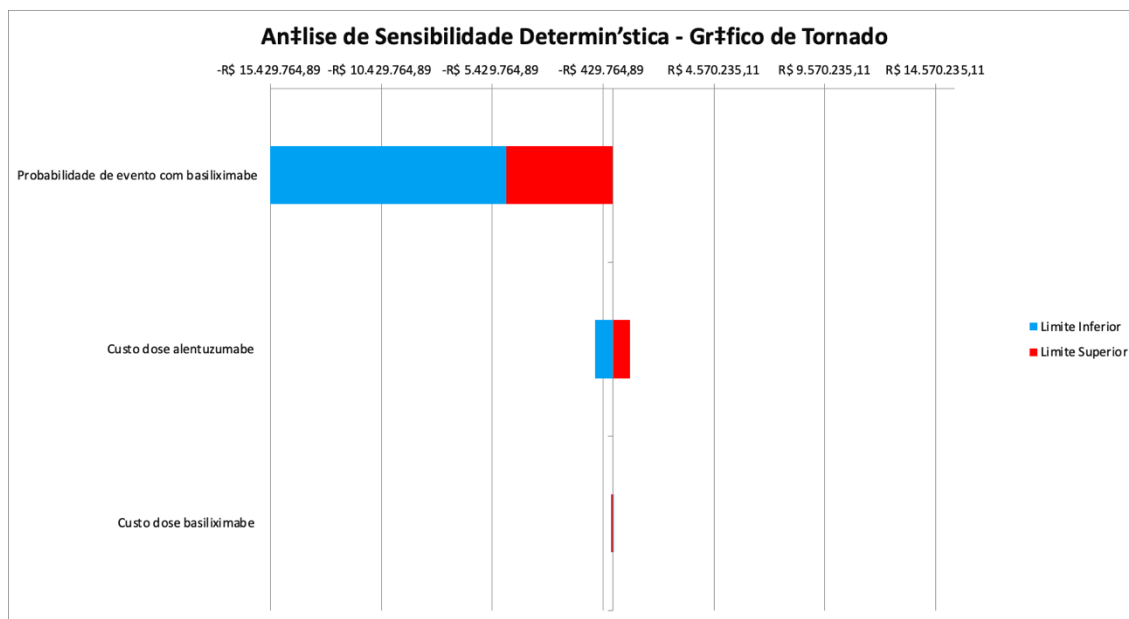
Alentuzumabe	R\$ 11.585,45	R\$ 72.750,35	81%	1%	R\$ 7.275.035,00
Fonte: elaboração própria. Legenda: RCEI - Razão de Custo-efetividade Incremental.					

A análise de sensibilidade determinística, apresentada no quadro correspondente e no gráfico tornado, indicou variações nos valores de RCEI. A análise foi realizada considerando variações de 20% no custo e na efetividade dos esquemas avaliados. A variação do RCEI esteve associada principalmente à probabilidade de evento com basiliximabe. O custo da dose de alentuzumabe apresentou influência secundária, enquanto o custo da dose de basiliximabe teve impacto reduzido nos resultados (Quadro 15 e Figura 8).

Quadro 15. Análise de sensibilidade determinística dos esquemas com **alentuzumabe** e **basiliximabe** no tratamento de indução após **TRANSPLANTE PULMONAR**.

Caso Base, RCEI: R\$ 7.275.035,00			
Parâmetros	Mínimo	Máximo	Amplitude
probabilidade de rejeição com basiliximabe	-R\$ 8.154.729,78	R\$ 2.486.487,39	R\$ 10.641.217,17
Custo dose alentuzumabe	R\$ 6.492.518,71	R\$ 8.057.551,51	R\$ 1.565.032,80
Custo dose basiliximabe	R\$ 7.326.667,91	R\$ 7.223.402,31	R\$ 103.265,60
Fonte: elaboração própria. Legenda: RCEI - Razão de Custo-efetividade Incremental.			

Figura 8. Gráfico Tornado para avaliação de sensibilidade dos esquemas de **alentuzumabe** e **basiliximabe** no tratamento de indução após **TRANSPLANTE PULMONAR**.



Considerando que a efetividade incremental observada entre alentuzumabe e basiliximabe foi de apenas 1%, os resultados indicam uma razão de custo-efetividade incremental elevada, refletindo um pequeno ganho adicional de efetividade associado a um incremento expressivo de custo. A interpretação dessa comparação deve ser realizada com cautela, especialmente diante da incerteza inerente à estimativa de efetividade adotada para o basiliximabe (Figura 8).

5.4 Indução após transplante de fígado

De acordo com o modelo de árvore de decisão e as análises realizadas, o custo incremental do esquema com alentuzumabe, em comparação ao esquema com timoglobulina, por paciente, foi de R\$ 67.818,39. A efetividade esperada foi de 80% em ambos os grupos, resultando em efetividade incremental de 0% (Quadro 16).

Dessa forma, não foi possível estimar a razão de custo-efetividade incremental, uma vez que não houve diferença de efetividade entre as estratégias avaliadas. Nesse cenário, o alentuzumabe apresentou maior custo sem benefício clínico incremental mensurável em relação à timoglobulina (Quadro 16).

Quadro 16. RCEI do tratamento com **alentuzumabe e timoglobulina** para indução após **TRANSPLANTE HEPÁTICO**, expressa como custo incremental por rejeição evitada.

Estratégia	Custo Esperado Total	Custo Incremental	Efetividade Esperada Total	Efetividade Incremental	RCEI
Timoglobulina	R\$ 82.578,75		80%		
Alentuzumabe	R\$ 14.760,36	R\$ 67.818,39	80%	0%	-
Fonte: elaboração própria. Legenda: RCEI - Razão de Custo-efetividade Incremental.					

5.4.2 Alentuzumabe versus basiliximabe

De acordo com o modelo de árvore de decisão e as análises realizadas, o custo incremental do esquema com alentuzumabe, em comparação ao esquema com basiliximabe, por paciente, foi de R\$ 72.006,58. A efetividade incremental foi de 5%. A razão de custo-efetividade incremental foi de R\$ 1.440.131,60 por evento evitado (Quadro 17).

Quadro 17. RCEI do tratamento com **alentuzumabe e basiliximabe** para indução após **TRANSPLANTE HEPÁTICO**, expressa como custo incremental por rejeição evitada.

Estratégia	Custo Esperado Total	Custo Incremental	Efetividade Esperada Total	Efetividade Incremental	RCEI
Basiliximabe	R\$ 82.578,75		80%		
Intervenção	R\$ 10.572,17	R\$ - 72.006,58	75%	-5%	R\$ 1.440.131,60
Fonte: elaboração própria. Legenda: RCEI - Razão de Custo-efetividade Incremental.					

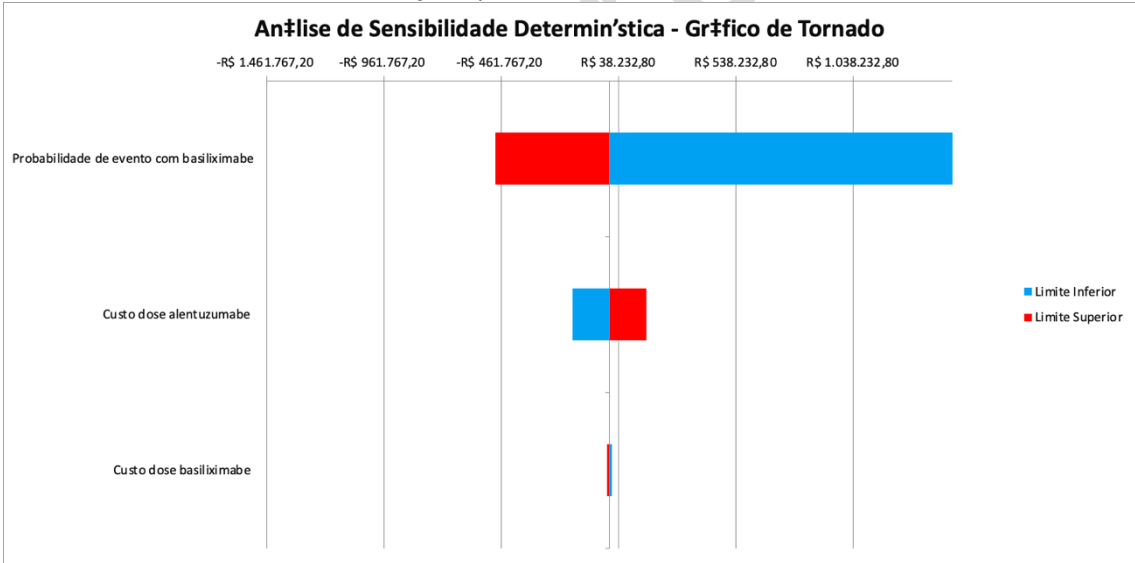
A análise de sensibilidade determinística, representada no quadro correspondente e no gráfico tornado, indicou variações nos valores de RCEI obtidos. A análise foi realizada considerando variações de 20% nos custos e na efetividade dos esquemas avaliados. A variação do RCEI esteve associada principalmente à probabilidade de evento com basiliximabe, que se mostrou o parâmetro de maior influência no modelo. O custo da dose de alentuzumabe

apresentou influência secundária, enquanto o custo da dose de basiliximabe teve impacto reduzido nos resultados (Quadro 18 e Figura 9).

Quadro 18. Análise de sensibilidade determinística dos esquemas com **alentuzumabe** e **basiliximabe** no tratamento de indução após **TRANSPLANTE HEPÁTICO**.

Caso Base, RCEI: R\$ 1.440.131,60			
Parâmetros	Mínimo	Máximo	Amplitude
% rejeição basiliximabe	R\$ 952.875,90	R\$ 2.901.898,84	R\$ 1.949.022,94
Custo alentuzumabe	R\$ 1.283.628,36	R\$ 1.596.634,92	R\$ 313.006,56
Custo basiliximabe	R\$ 1.283.628,36	R\$ 1.450.458,20	R\$ 20.653,12
Fonte: elaboração própria. Legenda: RCEI - Razão de Custo-efetividade Incremental.			

Figura 9. Gráfico Tornado para avaliação de sensibilidade dos esquemas **alentuzumabe** e **basiliximabe** no tratamento da indução após **TRANSPLANTE HEPÁTICO**.



Considerando o pequeno ganho incremental de efetividade associado ao uso de alentuzumabe e o aumento expressivo de custo observado na comparação com basiliximabe, os resultados indicam uma razão de custo-efetividade incremental elevada. A interpretação dessa comparação deve ser realizada com cautela, especialmente diante das incertezas inerentes à estimativa indireta de efetividade adotada no modelo (Quadro 18 e Figura 9).

5.5 Indução após transplante de pâncreas

5.5.1 Alentuzumabe versus timoglobulina

De acordo com o modelo de árvore de decisão e as análises realizadas, o uso de alentuzumabe, em comparação com timoglobulina, apresentou custo incremental de R\$ 69.490,86 por paciente. A efetividade incremental foi de -9%, resultando em razão de custo-efetividade incremental de -R\$ 772.120,56 por rejeição evitada (Quadro 19).

Quadro 19. RCEI do tratamento com **alentuzumabe e timoglobulina** para indução após **TRANSPLANTE PANCREÁTICO**, expressa como custo incremental por rejeição evitada.

Estratégia	Custo Esperado Total	Custo Incremental	Efetividade Esperada Total	Efetividade Incremental	RCEI
Timoglobulina	R\$ 80.103,94		90%		
alentuzumabe	R\$ 10.613,09	-R\$ 69.490,86	99%	9%	-R\$ 772.120,56
Fonte: elaboração própria. Legenda: RCEI - Razão de Custo-efetividade Incremental.					

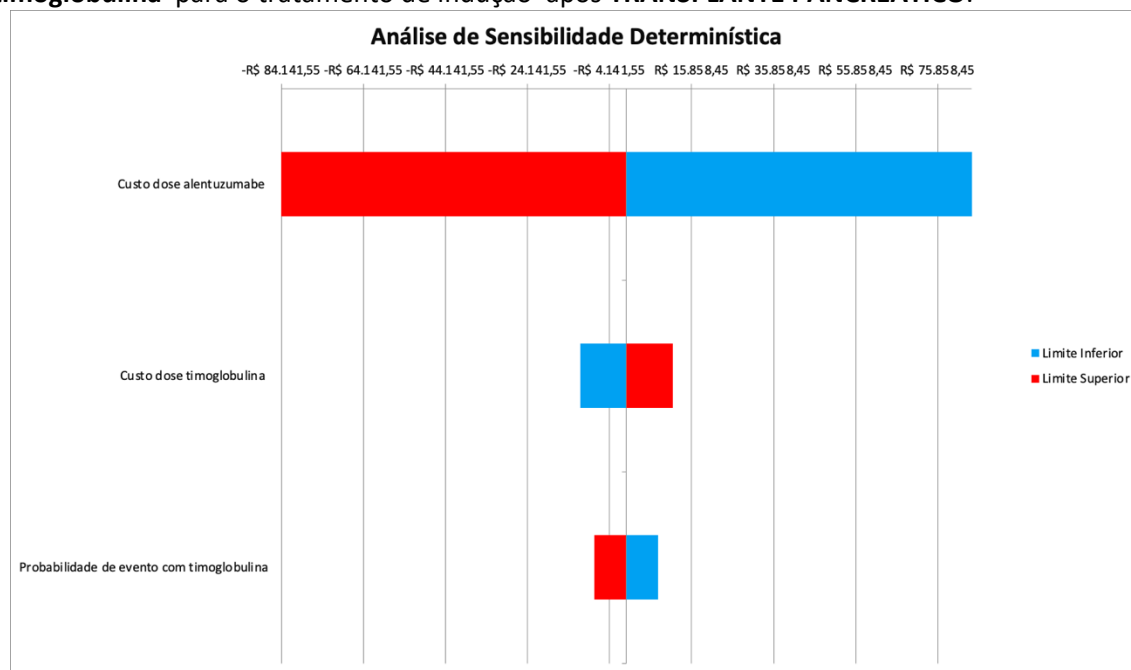
A análise de sensibilidade determinística, apresentada no Quadro 20 e na Figura 10, demonstrou variação nos valores de RCEI com a alteração de 20% nos parâmetros de custo e de efetividade dos esquemas avaliados. O parâmetro de maior influência sobre os resultados foi o custo da dose de alentuzumabe. O custo da dose de timoglobulina e a probabilidade de evento associado à timoglobulina tiveram impacto comparativamente menor na RCEI.

Quadro 20. Análise de sensibilidade determinística dos esquemas **com alentuzumabe e timoglobulina** para o tratamento de indução após **TRANSPLANTE PANCREÁTICO**.

Caso Base, RCEI: -R\$ 772.120,56			
Parâmetros	Mínimo	Máximo	Amplitude
% rejeição com timoglobulina	-R\$ 831.355,07	-R\$ 663.071,97	R\$ 168.283,10
Custo alentuzumabe	-R\$ 758.432,07	-R\$ 735.994,97	R\$ 22.437,10
Custo timoglobulina	-R\$ 755.139,93	-R\$ 755.139,93	R\$ 15.684,18

Fonte: elaboração própria. Legenda: RCEI - Razão de Custo-efetividade Incremental.

Figura 10. Gráfico Tornado para avaliação da sensibilidade dos esquemas de **alentuzumabe e timoglobulina** para o tratamento de indução após **TRANSPLANTE PANCREÁTICO**.



Fonte: elaboração própria.

5.5.2 Alentuzumabe versus basiliximabe

De acordo com o modelo de árvore de decisão e as análises realizadas, o uso de alentuzumabe, em comparação com basiliximabe, apresentou custo incremental de R\$ 70.606,63 por paciente. A efetividade incremental foi de 14%, resultando em razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 504.333,07 por rejeição evitada (Quadro 21).

Quadro 21. RCEI do tratamento com **alentuzumabe e basiliximabe** para indução após **TRANSPLANTE PANCREÁTICO**, expressa como custo incremental por rejeição evitada.

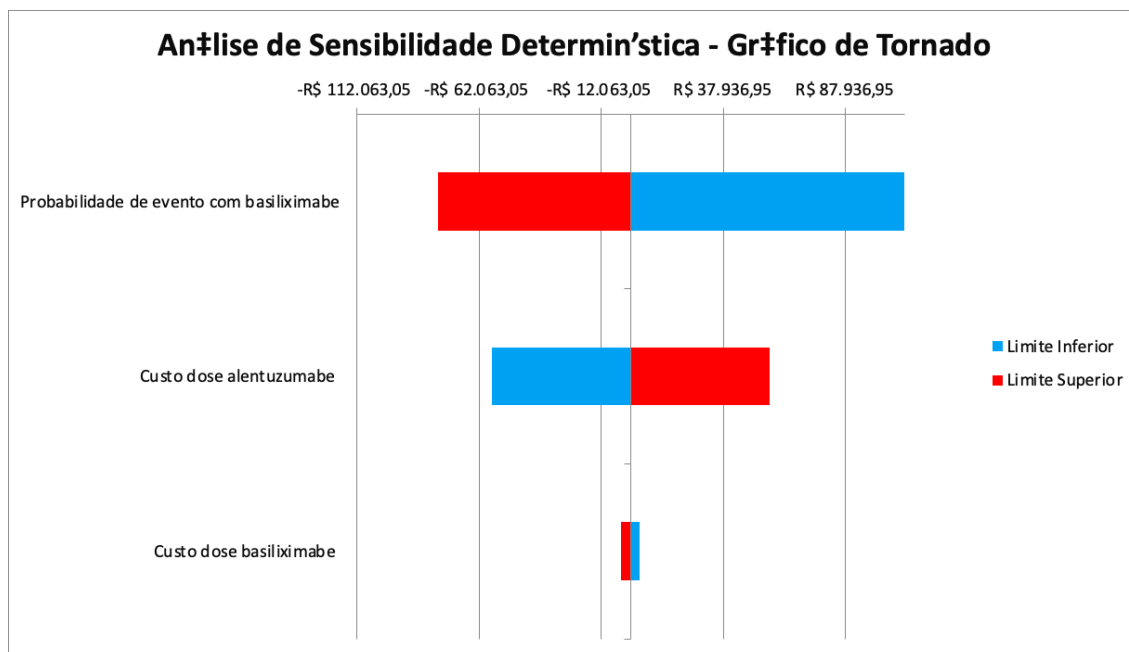
Estratégia	Custo Esperado Total	Custo Incremental	Efetividade Esperada Total	Efetividade Incremental	RCEI
Basiliximabe	R\$ 80.103,94		90%		
alentuzumabe	R\$ 9.497,31	-R\$ 70.606,63	76%	-14%	R\$ 504.333,07

A análise de sensibilidade determinística, apresentada no Quadro 22 e na Figura 12, demonstrou variação nos valores de RCEI após a alteração de 20% nos parâmetros de custo e de efetividade dos esquemas avaliados. O parâmetro de maior influência sobre os resultados foi a probabilidade de evento associada ao basiliximabe. O custo da dose de alemtuzumabe apresentou influência secundária, enquanto o custo da dose de basiliximabe exerceu impacto reduzido sobre a RCEI.

Quadro 22. Análise de sensibilidade determinística dos esquemas **com alemtuzumabe e basiliximabe** para a indução após **TRANSPLANTE PANCREÁTICO**.

Caso Base, RCEI: R\$ 504.333,07			
Parâmetros	Mínimo	Máximo	Amplitude
% rejeição com basiliximabe	R\$ 432.900,87	R\$ 623.705,33	R\$ 190.804,46
Custo alemtuzumab	R\$ 454.938,19	R\$ 568.346,36	R\$ 113.408,17
Custo basiliximabe	R\$ 507.900,77	R\$ 515.383,78	R\$ 7.483,01
Fonte: elaboração própria. Legenda: RCEI - Razão de Custo-efetividade Incremental.			

Figura 13. Gráfico Tornado para avaliação de sensibilidade dos esquemas de **alemtuzumabe e timoglobulina** para o tratamento de indução após **TRANSPLANTE PANCREÁTICO**.



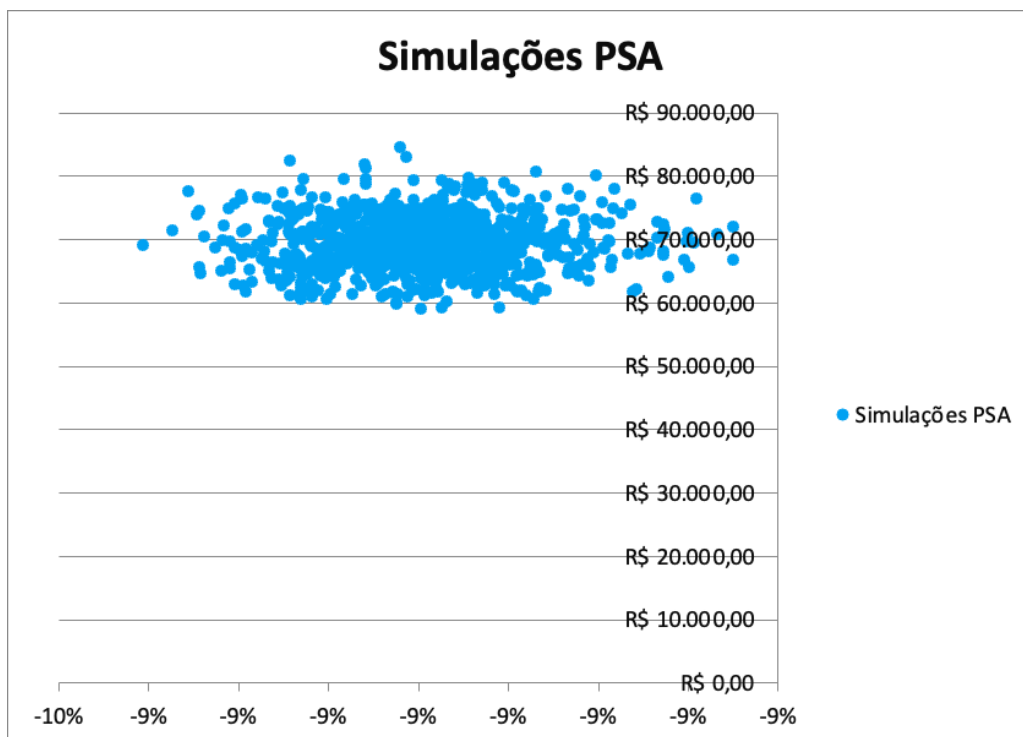
Fonte: elaboração própria.

Os resultados indicam que o alentuzumabe apresentou maior efetividade em comparação ao basiliximabe, porém com aumento expressivo de custo. Assim, a RCEI permaneceu elevada, refletindo o custo adicional necessário para obtenção do benefício clínico estimado.

5.5.3 Análise de sensibilidade probabilística

No plano de custo-efetividade, construído a partir das simulações de Monte Carlo da análise de sensibilidade probabilística, os valores de custo incremental foram representados no eixo y e os de efetividade incremental no eixo x. A análise probabilística indicou RCEI média de -R\$ 747.803,23, com intervalo entre -R\$ 841.351,37 e -R\$ 662.567,00 por evento evitado.

Figura 11. Plano de custo-efetividade da análise de sensibilidade probabilística no tratamento da indução após **TRANSPLANTE PANCREÁTICO**.



As simulações concentraram-se integralmente no quadrante inferior esquerdo do plano de custo-efetividade, indicando que o alentuzumabe esteve associado, em 100% das iterações, a maior custo e menor efetividade em relação à timoglobulina e basilixumabe. Esse resultado caracteriza dominância da timoglobulina sobre o alentuzumabe nessa comparação.

5.6 Rejeição após transplante de intestino

5.6.1 Alentuzumabe versus timoglobulina

De acordo com o modelo de árvore de decisão e as análises realizadas, o uso de alentuzumabe, em comparação com timoglobulina, apresentou custo incremental de -R\$ 301.559,10 por paciente. A efetividade incremental foi de 52%, resultando em razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de -R\$ 579.921,35 por rejeição evitada (Quadro 23).

Quadro 23. RCEI do tratamento com **alentuzumabe e timoglobulina** para indução após **TRANSPLANTE INTESTINAL**, expressa como custo incremental por rejeição evitada.

Estratégia	Custo Esperado Total	Custo Incremental	Efetividade Esperada Total	Efetividade Incremental	RCEI
------------	----------------------	-------------------	----------------------------	-------------------------	------

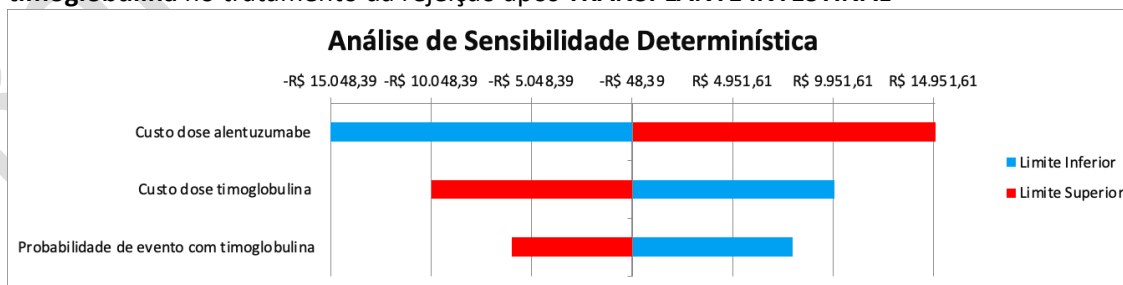
Timoglobulina	R\$ 197.967,90		81%		
alentuzumabe	R\$ 499.527,00	-R\$ 301.559,10	29%	52%	-R\$ 579.921,35
Fonte: elaboração própria. Legenda: RCEI - Razão de Custo-efetividade Incremental.					

A análise de sensibilidade determinística, apresentada no Quadro 24 e na Figura 14, demonstrou variação nos valores de RCEI após a alteração de 20% nos parâmetros de custo e de efetividade dos esquemas avaliados. O parâmetro de maior influência sobre os resultados foi o custo da dose de alentuzumabe. O custo da dose de timoglobulina e a probabilidade de evento associada à timoglobulina também influenciaram os resultados, porém, em menor magnitude.

Quadro 24. Análise de sensibilidade determinística dos esquemas com **alentuzumabe** e **timoglobulina** no tratamento da rejeição após **TRANSPLANTE INTESTINAL**.

Caso Base, RCEI: -R\$ 579.921,35			
Parâmetros	Mínimo	Máximo	Amplitude
Custo alentuzumabe	-R\$ 594.969,74	-R\$ 564.872,96	R\$ 30.096,78
Custo timoglobulina	-R\$ 569.889,38	-R\$ 589.953,32	R\$ 20.063,94
% rejeição por timoglobulina	-R\$ 571.988,92	-R\$ 585.947,84	R\$ 13.958,92
Fonte: elaboração própria. Legenda: RCEI - Razão de Custo-efetividade Incremental.			

Figura 14. Gráfico Tornado para avaliação de sensibilidade dos esquemas **alentuzumabe** e **timoglobulina** no tratamento da rejeição após **TRANSPLANTE INTESTINAL**



5.6.2 Alentuzumabe versus basiliximabe

De acordo com o modelo de árvore de decisão e as análises realizadas, o uso de aleNtuzumabe, em comparação com basiliximabe, apresentou custo incremental de -R\$ 284.922,83 por paciente. A efetividade incremental foi de 56%, resultando em razão custo-efetividade incremental de -R\$ 508.790,77 por rejeição evitada (Quadro 25).

Quadro 25. RCEI do tratamento com **alentuzumabe e basiliximabe** para indução após **TRANSPLANTE INTESTINAL**, expressa como custo incremental por rejeição evitada.

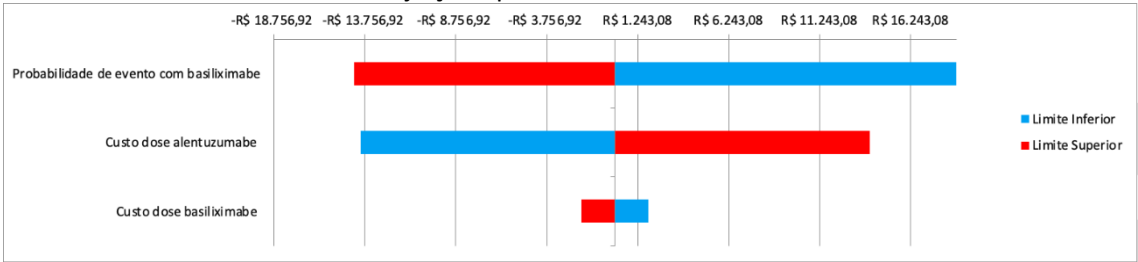
Estratégia	Custo Esperado Total	Custo Incremental	Efetividade Esperada Total	Efetividade Incremental	RCEI
Basiliximabe	R\$ 197.967,90		81%		
alentuzumabe	R\$ 482.890,73	-R\$ 284.922,83	25%	56%	-R\$ 508.790,77
Fonte: elaboração própria. Legenda: RCEI - Razão de Custo-efetividade Incremental.					

A análise de sensibilidade determinística, apresentada no Quadro 26 e na Figura 16, demonstrou variação nos valores de RCEI após a alteração de 20% nos parâmetros de custo e de efetividade dos esquemas avaliados. O parâmetro de maior influência sobre os resultados foi a probabilidade de evento associada ao basiliximabe. O custo da dose de alentuzumabe também teve influência importante, enquanto o da dose de basiliximabe exerceu menor impacto nos resultados.

Quadro 26. Análise de sensibilidade determinística dos esquemas de **alentuzumabe e basiliximabe** no tratamento de indução após **TRANSPLANTE INTESTINAL**.

Caso Base, RCEI: -R\$ 508.790,77			
Parâmetros	Mínimo	Máximo	Amplitude
% rejeição por basiliximabe	-R\$ 522.764,28	-R\$ 490.033,85	R\$ 33.083,08
Custo alemtuzumabe	-R\$ 522.764,28	-R\$ 494.817,27	R\$ 27.947,01
Custo basiliximabe	-R\$ 510.634,80	-R\$ 506.946,75	R\$ 3.688,05
Fonte: elaboração própria. Legenda: RCEI - Razão de Custo-efetividade Incremental.			

Figura 16. Gráfico Tornado para avaliação de sensibilidade dos esquemas **alentuzumabe e basiliximabe** no tratamento da rejeição após **TRANSPLANTE INTESTINAL**



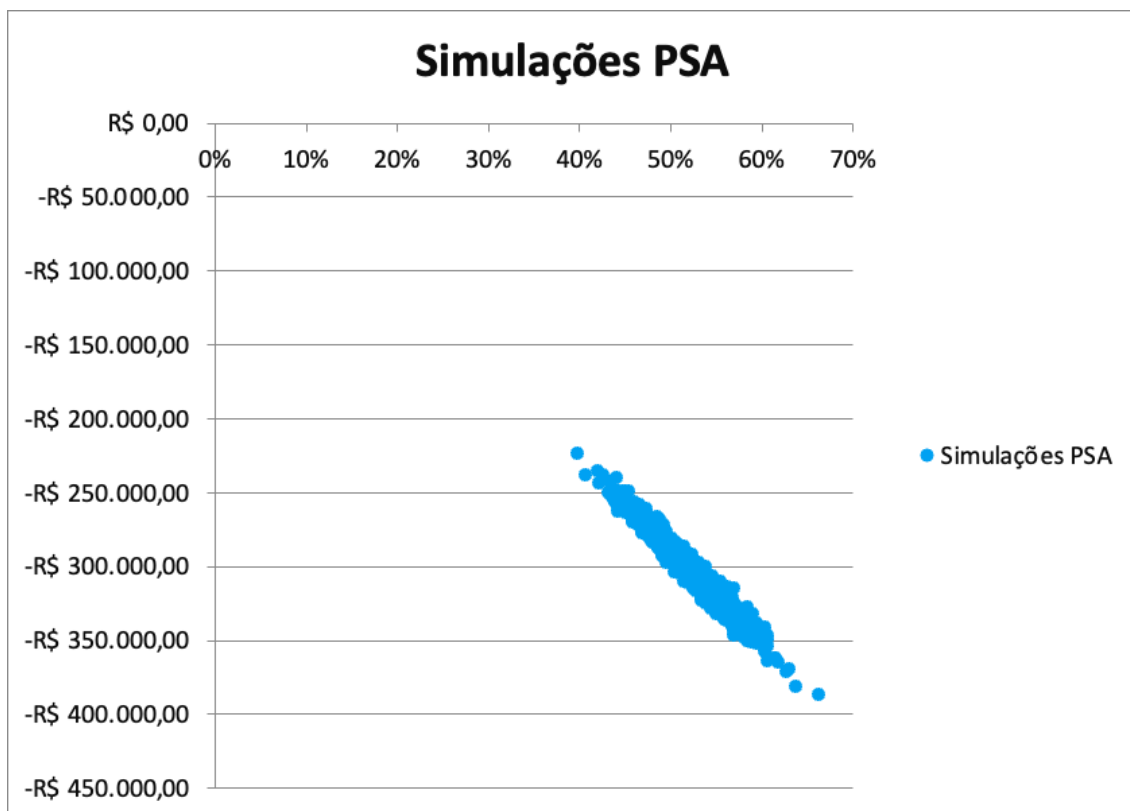
Fonte: elaboração própria.

Os resultados indicam que o alentuzumabe apresentou maior efetividade e menor custo em comparação ao basiliximabe, configurando-se como alternativa dominante nessa comparação.

5.6.3 Análise de sensibilidade probabilística

No plano de custo-efetividade, construído a partir das simulações de Monte Carlo da análise de sensibilidade probabilística, os valores de custo incremental foram representados no eixo y e os de efetividade incremental no eixo x. A análise probabilística indicou RCEI média de -R\$ 580.025,86, com intervalo entre -R\$ 598.855,77 e -R\$ 560.424,97 por evento evitado.

Figura 15. Plano de custo-efetividade da análise de sensibilidade probabilística no tratamento da indução após **TRANSPLANTE INTESTINAL**.



As simulações concentraram-se integralmente no quadrante inferior direito do plano de custo-efetividade, indicando que o alemtuzumabe esteve associado, em 100% das iterações, a menor custo e maior efetividade em relação à timoglobulina e basiliximabe. Esse resultado caracteriza dominância do alemtuzumabe sobre a timoglobulina nessa comparação.

5.7 Rejeição após transplante renal

Para as comparações entre alemtuzumabe, timoglobulina e basiliximabe no transplante renal, o desfecho utilizado foi a rejeição aguda, conforme os dados disponíveis nos estudos incluídos (Haynes et al., 2014; Levitsky et al., 2011). Para a comparação entre rituximabe e controle, o único desfecho reportado foi a perda do enxerto (Sautenet et al., 2016), adotado como medida de efetividade nessa análise específica. Essa variação de desfecho entre as comparações é uma limitação reconhecida e deve ser considerada na interpretação dos resultados desta seção.

De acordo com o modelo de árvore de decisão e as análises realizadas, o custo incremental do esquema com alentuzumabe, em comparação à timoglobulina, por paciente, foi de R\$ 63.867,09. Já a efetividade incremental foi de 7%. A RCEI identificada foi de R\$ 912.387,00, decorrente da perda do enxerto evitada (Quadro 27).

Quadro 27. RCEI do tratamento com alentuzumabe para indução após **TRANSPLANTE RENAL**, expressa como custo incremental por perda do enxerto evitada.

Estratégia	Custo Esperado Total	Custo Incremental	Efetividade Esperada Total	Efetividade Incremental	RCEI
Timoglobulina	R\$ 85.876,23		87%		
Alentuzumabe	R\$ 22.009,14	R\$ 63.867,09	80%	7%	R\$ 912.387,00
Fonte: elaboração própria. Legenda: RCEI - Razão de Custo-efetividade Incremental.					

Na comparação entre alentuzumabe e basiliximabe, o custo incremental por paciente foi de R\$ 65.587,98, com efetividade incremental de 13%. A RCEI estimada foi de R\$ 504.522,92 por evento evitado (Quadro 28).

Quadro 28. RCEI do tratamento com alentuzumabe e basiliximabe para indução após **TRANSPLANTE RENAL**, expressa como custo incremental por perda do enxerto evitada.

Estratégia	Custo Esperado Total	Custo Incremental	Efetividade Esperada Total	Efetividade Incremental	RCEI
Basiliximabe	R\$ 85.876,23		87%		
Alentuzumabe	R\$ 20.288,25	R\$ 65.587,98	74%	13%	R\$ 504.522,92
Fonte: elaboração própria. Legenda: RCEI - Razão de Custo-efetividade Incremental.					

A análise de sensibilidade determinística, representada nas figuras correspondentes, indicou variações nos valores observados de RCEI. Na comparação entre alentuzumabe e

timoglobulina, a variação dos resultados foi influenciada principalmente pela probabilidade de evento no grupo com timoglobulina, seguida pelo custo da dose de alentuzumabe. O custo da dose de timoglobulina teve impacto reduzido no resultado.

De modo semelhante, na comparação entre alentuzumabe e basiliximabe, a principal fonte de variação da RCEI foi a probabilidade de evento no grupo basiliximabe, seguida pelo custo da dose de alentuzumabe. O custo da dose de basiliximabe teve pouca influência nos resultados do modelo.

Esses achados indicam que a incerteza do modelo está mais relacionada aos parâmetros de efetividade dos comparadores e ao custo da intervenção do que ao custo dos esquemas comparadores. Em ambas as comparações, observou-se maior sensibilidade da RCEI às variações na probabilidade de evento, o que sugere que a robustez do resultado depende, sobretudo, da precisão das estimativas clínicas utilizadas.

Quadro 29. Análise de sensibilidade determinística dos esquemas **de alentuzumabe e timoglobulina** no tratamento de indução após **TRANSPLANTE RENAL**.

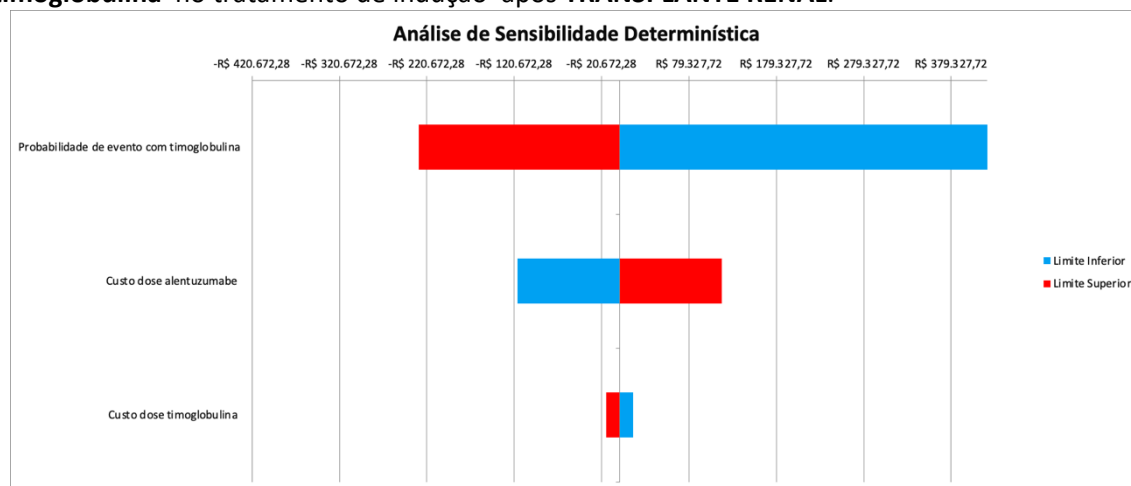
Caso Base, RCEI: R\$ 912.387,00			
Parâmetros	Mínimo	Máximo	Amplitude
% rejeição com timoglobulina	R\$ 1.376.766,41	R\$ 726.056,49	R\$ 650.709,92
Custo Alentuzumabe	R\$ 838.950,96	R\$ 1.073.237,31	R\$ 234.286,35
Custo Timoglobulina	R\$ 971.712,77	R\$ 940.475,50	R\$ 31.237,27
Fonte: elaboração própria. Legenda: RCEI - Razão de custo-efetividade incremental.			

Quadro 30. Análise de sensibilidade determinística dos esquemas **alentuzumabe e basiliximabe** no tratamento da indução após **TRANSPLANTE RENAL**.

Caso Base, RCEI: R\$ 504.522,92			
Parâmetros	Mínimo	Máximo	Amplitude
% rejeição com basiliximabe	R\$ 662.851,74	R\$ 420.525,61	R\$ 242.326,13
Custo alentuzumabe	R\$ 455.542,75	R\$ 578.968,05	R\$ 123.425,30
Custo Basiliximabe	R\$ 521.327,39	R\$ 513.183,41	R\$ 8.143,98

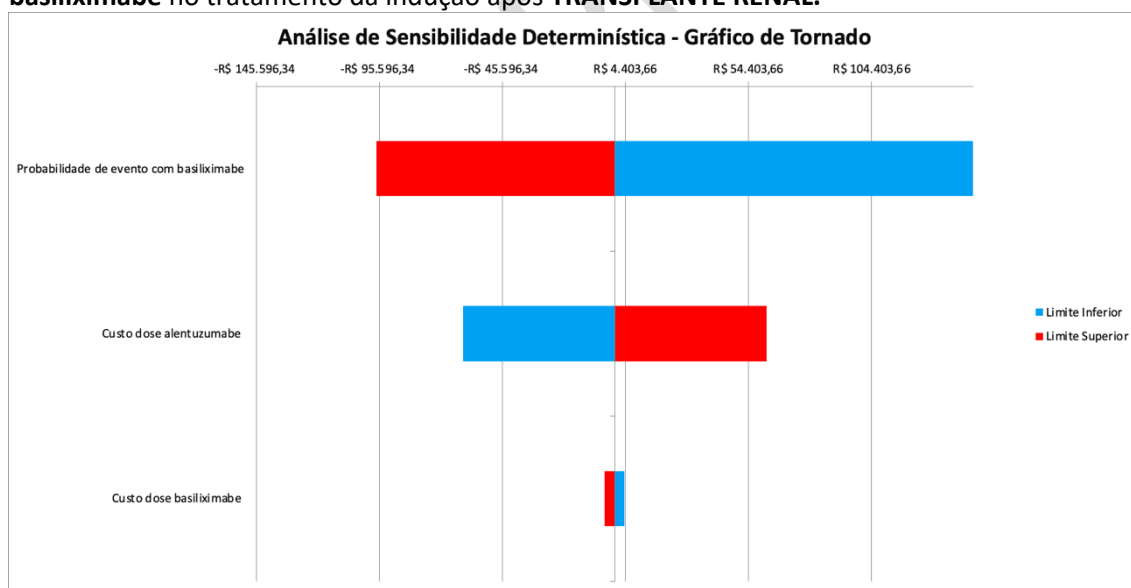
Fonte: elaboração própria. Legenda: RCEI - Razão de custo-efetividade incremental.

Figura 17. Gráfico Tornado para avaliação de sensibilidade dos esquemas de **alentuzumabe** e **timoglobulina** no tratamento de indução após **TRANSPLANTE RENAL**.



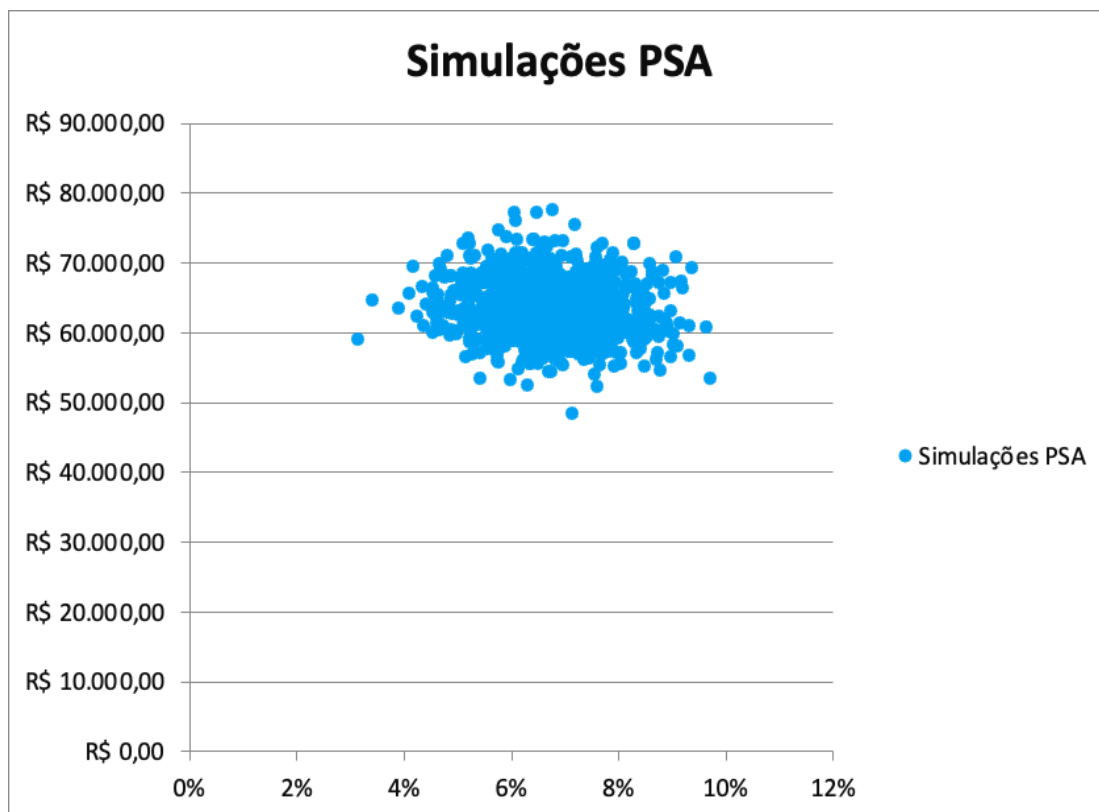
Fonte: elaboração própria.

Figura 18. Gráfico Tornado para avaliação de sensibilidade dos esquemas **alentuzumabe** e **basiliximabe** no tratamento da indução após **TRANSPLANTE RENAL**.



O plano de custo-efetividade foi gerado a partir das simulações de Monte Carlo da análise de sensibilidade probabilística, com os valores de custo plotados no eixo y e os de efetividade no eixo x. Visualmente, as simulações concentraram-se em torno de valores de efetividade entre aproximadamente 5% e 9% e custos na faixa de cerca de R\$ 50.000 a R\$ 75.000, indicando dispersão moderada dos resultados em torno do caso base (Figura 19).

Figura 19. Plano de custo-efetividade da análise de sensibilidade probabilística dos esquemas de **alentuzumabe X TIMOGLOBULINA/BASILIXAMBE** no tratamento da rejeição após **TRANSPLANTE RENAL**.



Fonte: elaboração própria

6. LIMITAÇÕES

Esta avaliação econômica foi conduzida com base nas melhores evidências disponíveis até o momento. No entanto, observa-se disponibilidade limitada de estudos específicos para algumas das tecnologias e cenários clínicos avaliados no contexto da imunossupressão de indução em transplantes de órgãos sólidos, especialmente no intestino, no fígado, no coração e no pâncreas, e de comparações entre esquemas terapêuticos.

Diante disso, em situações pontuais, foi necessária a utilização de evidências provenientes de estudos observacionais, comparações indiretas ou populações clínicas semelhantes, bem como a adoção de pressupostos metodológicos para preencher os parâmetros do modelo. Adicionalmente, os estudos incluídos apresentam variações nos esquemas terapêuticos, definições de desfechos, períodos de seguimento e características das

populações avaliadas, o que reflete a heterogeneidade inerente ao manejo da imunossupressão de indução em transplantes de órgãos sólidos.

Destaca-se também que parte dos parâmetros clínicos e econômicos precisou ser adaptada a partir de fontes secundárias ou de estruturas analíticas previamente utilizadas, particularmente nos cenários em que a evidência direta era escassa ou ausente. Ainda assim, os dados foram selecionados e aplicados de forma consistente ao longo das análises, de modo a garantir comparabilidade entre as estratégias avaliadas.

Por fim, ressalta-se que as análises de sensibilidade determinística e probabilística permitiram explorar a incerteza associada aos principais parâmetros do modelo, contribuindo para a avaliação da consistência e da robustez dos resultados obtidos.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente avaliação econômica analisou o uso de alentuzumabe frente à timoglobulina e ao basiliximabe como estratégias de imunossupressão de indução em pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde. Os resultados evidenciam variação no perfil de custo-efetividade entre as tecnologias avaliadas, a depender do órgão transplantado, do comparador adotado e dos parâmetros considerados no modelo.

De forma geral, observou-se que os custos dos esquemas de indução e as probabilidades de rejeição constituíram os principais direcionadores dos resultados, com impacto relevante na razão de custo-efetividade incremental, conforme demonstrado nas análises de sensibilidade determinística.

Os achados desta avaliação sugerem que, em alguns cenários, determinadas tecnologias podem apresentar vantagens econômicas e clínicas em relação aos comparadores avaliados. Contudo, a magnitude desses resultados e sua interpretação devem considerar as incertezas inerentes à base de evidências disponível, especialmente nos contextos em que foi necessário utilizar dados indiretos, estudos observacionais ou pressupostos metodológicos para preencher os parâmetros do modelo.

8. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: imunossupressão em transplante renal. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: imunossupressão no transplante cardíaco. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: imunossupressão no transplante hepático em adulto. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
4. Haynes R, Harden P, Judge P, Blackwell L, Emberson J, Landray MJ, et al. Alemtuzumab-based induction treatment versus basiliximab-based induction treatment in kidney transplantation (the 3C Study): a randomised trial. *Lancet*. 2014;384(9955):1684-1690. doi:10.1016/S0140-6736(14)61395-6.
5. Li KHC, Ho JCS, Recaldin B, Tam V, Poon I, Yip J, et al. Acute cellular rejection and infection rates in alemtuzumab vs traditional induction therapy agents for lung and heart transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transplant Proc*. 2018;50(10):3723-3731. doi:10.1016/j.transproceed.2018.05.038.
6. Safdar K, Neff GW, Montalbano M, et al. Alemtuzumab induction in non-hepatitis C positive liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2011;17(1):32-37. doi:10.1002/lt.22180.
7. Brasil. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: imunossupressão em transplante pulmonar. Brasília: CONITEC; 2016.
8. Hayes D Jr, McConnell PI, Yates AR, et al. Induction immunosuppression for combined heart-lung transplantation. *Clin Transplant*. 2016;30(10):1287-1294. doi:10.1111/ctr.12818.
9. Hilmi IA, Planinsic RM, Sakai T, et al. Retrospective observational study of induction immunosuppression in isolated intestinal transplantation. 2013.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica em saúde. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2026.
11. Jaksch P, Ankersmit J, Scheed A, Kocher A, Muraközy G, Klepetko W, et al. Alemtuzumab in lung transplantation: an open-label, randomized, prospective single-center study. *Am J Transplant*. 2014;14(8):1839-1845. doi:10.1111/ajt.12824.
12. Welberry Smith MP, Cherukuri A, Newstead CG, Lewington AJP, Ahmad N, Menon K, et al. Alemtuzumab induction in renal transplantation permits safe steroid avoidance with tacrolimus monotherapy: a randomized controlled trial. *Transplantation*. 2013;96(12):1082-1088. doi:10.1097/TP.0b013e3182a64db9.

13. Stratta RJ, Rogers J, Orlando G, Farooq U, Al-Shraideh Y, Doares W, et al. Depleting antibody induction in simultaneous pancreas-kidney transplantation: a prospective single-center comparison of alemtuzumab versus rabbit anti-thymocyte globulin. *Expert Opin Biol Ther.* 2014;14(12):1723-1730. doi:10.1517/14712598.2014.953049.
14. Woodle ES, Kaufman DB, Shields AR, Leone J, Matas A, Wiseman A, et al. Belatacept-based immunosuppression with simultaneous calcineurin inhibitor avoidance and early corticosteroid withdrawal: a prospective, randomized multicenter trial. *Am J Transplant.* 2020;20(4):1039-1055. doi:10.1111/ajt.15688.
15. Bösmüller C, Öllinger R, Sieb M, Weissenbacher A, Schneeberger S, Pratschke J, et al. Tacrolimus monotherapy following alemtuzumab induction in combined kidney-pancreas transplantation: results of a prospective randomized trial. *Ann Transplant.* 2012;17(4):45-51. doi:10.12659/AOT.883693.

ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Análise de Impacto Orçamentário

Imunossupressores na terapia de indução em transplante de
órgãos sólidos

Maio de 2026

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação de alentuzumabe na terapia de indução em transplante de órgãos sólidos no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS).

Esta análise de impacto orçamentário foi elaborada pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (NATS/HC-FMUSP), sob a tutoria do Núcleo de Avaliação de tecnologias em Saúde do Hospital Moinho de Ventos (NATS/HMV), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar o impacto orçamentário do alentuzumabe para a terapia de indução em transplante de órgãos sólidos, na perspectiva do SUS

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

A imunossupressão de indução corresponde ao uso perioperatório de imunossupressores mais intensivos, administrados antes, durante ou logo após o transplante, com a finalidade de reduzir o risco de rejeição aguda no período inicial, quando o risco imunológico tende a ser mais elevado¹⁻³. Diferentemente da imunossupressão de manutenção, que se estende por toda a vida do paciente transplantado, a terapia de indução é uma intervenção pontual, restrita ao primeiro ano pós-transplante^{1,2}.

No contexto clínico, as principais estratégias de indução incluem corticosteroides, antagonistas do receptor de interleucina-2 (basiliximabe) e agentes depletos de linfócitos T, como a timoglobulina/globulina antitimócitos¹⁻⁴. Em determinados protocolos, o alentuzumabe tem sido empregado como alternativa, sobretudo em estratégias de minimização de corticosteroides ou de inibidores da calcineurina¹⁻³.

No SUS, há maior detalhamento normativo para alguns transplantes. No transplante renal, o PCDT recomenda metilprednisolona intraoperatória para todos os receptores, diferenciando o uso de basiliximabe em pacientes de menor risco imunológico e de timoglobulina em pacientes de maior risco. No transplante cardíaco e hepático, a indução é descrita em protocolos como estratégia para subgrupos específicos^{2-4,6}. Para pulmonar, pancreático e intestinal, a padronização federal é menos uniforme²⁻⁵.

Diante desse cenário, esta análise estima o impacto orçamentário decorrente da incorporação dos imunossupressores de indução (alentuzumabe) para os seis órgãos avaliados, considerando o horizonte temporal de cinco anos (2027–2031) e a perspectiva do SUS.

4. MÉTODOS

Foi realizada uma análise de impacto orçamentário (AIO) considerando os custos esperados totais por paciente derivados da avaliação econômica de custo-efetividade de imunossupressores de indução (Anexo 2). Os custos refletem o agregado dos componentes assistenciais do primeiro ano pós-transplante, incluindo medicamentos de indução, administração, pré-medicações, monitoramento e manejo dos principais desfechos clínicos (rejeição aguda e perda do enxerto), conforme modelagem por árvore de decisão (Anexo 2).

As principais características da avaliação são apresentadas no Quadro 1.

Quadro 1. Características da análise de impacto orçamentário

Antecedentes e objetivos	Avaliar o impacto orçamentário da incorporação de imunossuppressores de indução (alentuzumabe) para o tratamento de pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos
Perspectiva	Sistema Único de Saúde (SUS)
População em estudo	Pacientes adultos submetidos ao transplante de coração, pulmão, fígado, pâncreas, intestino e rim elegíveis ao uso de imunossupressão de indução
Intervenções	Alentuzumabe administrado no período perioperatório
Comparadores	Timoglobulina/globulina antitimócitos, basiliximabe e corticosteroide isolado
Horizonte de tempo	5 anos (2027–2031)
Taxa de desconto	Não se aplica
Método de modelagem	Análise de impacto orçamentário
Estimativa de custos	Custos médicos diretos: medicamentos de indução, administração, pré-medicações, monitoramento e manejo dos principais desfechos clínicos (rejeição aguda e perda do enxerto)
Moeda	Real (R\$)

Fonte: elaboração própria.

Perspectiva

O estudo foi conduzido sob a perspectiva do SUS, em conformidade com as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica em Saúde⁶.

População do estudo

A população do estudo foi composta por pacientes adultos submetidos a transplante de órgãos sólidos (coração, pulmão, fígado, pâncreas, intestino e rim) elegíveis ao uso de imunossupressão de indução (alentuzumabe) no perioperatório.

Particularidade da indução: diferentemente da imunossupressão de manutenção (que requer tratamento contínuo ao longo da vida)¹⁻⁴, a indução é uma intervenção pontual, administrada uma única vez no perioperatório do transplante²⁻⁴. Por essa razão, a população

elegível em cada ano corresponde apenas aos pacientes incidentes (novos transplantes) daquele ano. Pacientes transplantados em anos anteriores não recebem nova indução, portanto, não são contabilizados na população dos anos subsequentes.

Para o cálculo da população elegível ao longo do horizonte de cinco anos (2027–2031), utilizou-se o número de transplantes em adultos realizados no ano anterior à possível incorporação (2025), ajustado por uma taxa de crescimento anual dos transplantes em adultos, consistente com a abordagem adotada na AIO dos imunossuppressores na fase manutenção, no Anexo 3 daquele Relatório. Os dados foram extraídos do Sistema Nacional de Transplantes (SNT)⁷ e da Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos⁸.

Para o transplante renal, dado que não há disponibilidade do mesmo recorte populacional utilizado no AIO dos imunossuppressores na fase de manutenção (que excluiu o rim por já contar com incorporação completa dos imunossuppressores de manutenção), no Anexo 3 daquele Relatório, foram adotadas estimativas baseadas em dados públicos da ABTO 2024⁸. As limitações dessa estimativa estão descritas na seção de considerações finais.

Os quadros 2 a 7 apresentam os parâmetros populacionais por tipo de transplante de órgão.

Quadro 2. Parâmetros populacionais considerados no tratamento de manutenção do transplante cardíaco

TRANSPLANTE DE CORAÇÃO		
Parâmetros - População	Quantidade	Referência
Adultos transplantados pós cardíaco 2025	368	Brasil, 2025 ⁹
Aumento anual de transplantes cardíacos em adultos	22	Brasil, 2025 ⁹
Número de transplantes cardíacos em adultos 2025	368	Brasil, 2025 ⁹
% de adultos	86%	Brasil, 2025 ⁹

Fonte: elaboração própria. Legenda: Brasil. Ministério da Saúde. Autorização de Procedimento Ambulatorial (APAC). 2025⁹

Quadro 3. Parâmetros populacionais considerados no tratamento de manutenção do transplante pulmonar

TRANSPLANTE DE PULMÃO		
Parâmetros - População	Quantidade	Referência
Adultos transplantados pós pulmonar 2025	94	Brasil, 2025 ⁹
Aumento anual de transplantes pulmonares em adultos	5	Brasil, 2025 ⁹
Número de transplantes pulmonares em adultos 2025	94	Brasil, 2025 ⁹
% de adultos	98%	Brasil, 2025 ⁹

Fonte: elaboração própria. Legenda: Brasil. Ministério da Saúde. Autorização de Procedimento Ambulatorial (APAC). 2025⁹

Quadro 4. Parâmetros populacionais considerados no tratamento de manutenção do transplante hepático

TRANSPLANTE DE FÍGADO		
Parâmetros - População	Quantidade	Referência
Adultos transplantados pós hepático 2025	2161	Brasil, 2025 ⁹
Aumento anual de transplantes hepáticos em adultos	65	Brasil, 2025 ⁹
Número de transplantes hepáticos em adultos 2025	2161	ABTO, 2024 ⁸
% de adultos	84%	Brasil, 2025 ⁸

Fonte: elaboração própria. Legenda: ABTO: Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos⁸; Ministério da Saúde. Autorização de Procedimento Ambulatorial (APAC). 2025⁹

Quadro 5. Parâmetros populacionais considerados no tratamento de manutenção do transplante pancreático

TRANSPLANTE DE PÂNCREAS		
Parâmetros - População	Quantidade	Referência
Adultos transplantados pós pancreático 2025	23	Brasil, 2025 ⁹

Aumento anual de transplantes pancreáticos em adultos	7	ABTO, 2024 ⁸
Número de transplantes pancreáticos em adultos 2025	23	Brasil, 2025 ⁹
% de adultos	92%	Brasil, 2025 ⁹

Fonte: elaboração própria. Legenda: Legenda: ABTO: Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos⁸; Ministério da Saúde. Autorização de Procedimento Ambulatorial (APAC). 2025⁹

Quadro 6. Parâmetros populacionais considerados no tratamento de manutenção do transplante intestinal

TRANSPLANTE DE INTESTINO		
Parâmetros - População	Quantidade	Referência
Adultos transplantados pós intestinal 2025	1	Brasil, 2025 ⁹
Aumento anual de transplantes intestinais em adultos	15	Brasil, 2025 ⁹
Número de transplantes intestinais em adultos 2025	1	Brasil, 2025 ⁹
% de adultos	100%	Brasil, 2025 ⁹

Fonte: elaboração própria. Legenda: Ministério da Saúde. Autorização de Procedimento Ambulatorial (APAC). 2025⁹

Quadro 7. Parâmetros populacionais considerados no tratamento de manutenção do transplante renal

TRANSPLANTE DE INTESTINO		
Parâmetros - População	Quantidade	Referência
Adultos transplantados pós renal 2025	5510	Brasil, 2025 ⁹
Aumento anual de transplantes renais em adultos	150	Brasil, 2025 ⁹
Número de transplantes renais em adultos 2025	5510	Brasil, 2025 ⁹
% de adultos	95%	Brasil, 2025 ⁹

Fonte: elaboração própria. Legenda: Ministério da Saúde. Autorização de Procedimento Ambulatorial (APAC). 2025⁹

Intervenções

A tecnologia avaliada como nova incorporação é o alentuzumabe. As doses, frequências e custos unitários consideraram o adulto padrão de 70 kg, conforme detalhado na avaliação econômica (Anexo 2). Foram utilizados os custos esperados totais por paciente derivados da árvore de decisão da avaliação econômica, que integram o custo do medicamento de indução, da administração, da pré-medicação, do monitoramento e do manejo da rejeição aguda quando aplicável (Anexo 2).

Comparadores

Timoglobulina e basiliximabe são comparadores já disponíveis no SUS e aplicáveis a todos os transplantes de órgãos sólidos analisados nesta AIO. Suas aquisições e dispensação ocorrem por meio do componente de financiamento federal vigente para imunossupressão, não constituindo, portanto, desembolso incremental decorrente da decisão de incorporação do alentuzumabe^{9,10}.

Adicionalmente, parcela dos receptores recebe apenas corticoide perioperatório (sem indução farmacológica específica com anticorpos monoclonais ou policlonais), particularmente em transplantes hepáticos e cardíacos de menor risco^{2,3}. Essa modalidade também integra a prática atual e compõe o cenário de referência.

Horizonte temporal

O horizonte temporal foi de cinco anos (2027-2031), conforme as recomendações da diretriz metodológica brasileira⁴. Embora a indução seja administrada em um único momento (perioperatório), o impacto orçamentário foi estimado ao longo de cinco anos com base nos transplantes incidentes em cada ano.

Taxa de desconto

Não foi adotada taxa de desconto, em conformidade com as recomendações para análises de impacto orçamentário no SUS⁶.

Mensuração e valoração de custos

Foram considerados os custos esperados totais por paciente conforme estimados na árvore de decisão da avaliação econômica (Anexo 2). Estes custos englobam: (i) o custo do medicamento de indução; (ii) a administração e pré-medicação; (iii) o monitoramento assistencial; e (iv) o manejo dos principais desfechos clínicos (rejeição aguda e perda do enxerto) ponderado pelas respectivas probabilidades de ocorrência. Os valores foram obtidos por meio de consulta ao Banco de Preços em Saúde (BPS)¹⁰ e ao SIGTAP¹¹, atualizados até março de 2026.

O Quadro 8 apresenta o custo total esperado por paciente, por agente de indução e por tipo de transplante, conforme extraído da avaliação econômica (Anexo 2).

Quadro 8. Custo esperado total por paciente para cada agente de indução, por tipo de transplante (extraído da avaliação econômica - Anexo 2)

Agente de indução	Cardíaco	Pulmonar	Hepático	Pancreático	Intestinal	Renal
alentuzumabe	R\$ 83.730,83	R\$ 84.335,80	R\$ 82.578,75	R\$ 80.103,94	R\$ 97.967,90	R\$ 85.876,23
Timoglobulina (ATG)	R\$ 30.052,28	R\$ 25.981,66	R\$ 14.760,36	R\$ 10.613,09	R\$ 499.527,00	R\$ 22.009,14
Basiliximabe	R\$ 14.202,18	R\$ 11.585,45	R\$ 10.572,17	R\$ 9.497,31	R\$ 482.890,73	R\$ 20.288,25
Sem indução farmacológica específica (corticoide)	R\$ 13.658,96	R\$ 13.658,96	R\$ 13.658,96	R\$ 13.658,96	R\$ 13.658,96	R\$ 13.658,96

Fonte: elaboração própria a partir da Avaliação Econômica (Anexo 2). Os valores correspondem ao custo total esperado por paciente conforme estimado pela árvore de decisão da AE, integrando o custo do medicamento de indução, administração, pré-medicação, monitoramento e manejo da rejeição aguda ponderado pelas probabilidades respectivas.

Moeda

Todos os custos foram expressos em real (R\$).

Difusão da tecnologia

Considerando que parte dos agentes de indução já está incorporada para o transplante renal (basiliximabe e timoglobulina, conforme PCDT vigente)¹ e que a expansão para os demais órgãos requer organização da linha de cuidado, estimou-se uma taxa de difusão entre 90% e 100% ao longo do horizonte temporal analisado, em consonância com a abordagem adotada na AIO elaborada para os imunossuppressores na fase de manutenção, no Anexo 3 daquele Relatório.

Para a entrada do alentuzumabe, estimou-se um máximo de adoção por órgão (proposta moderada, ancorada nos resultados da avaliação econômica (Anexo 2) e no perfil de acesso/disponibilidade), conforme apresentado no Quadro 9. A partir desse limite máximo, foram avaliados dois cenários de incorporação:

Quadro 9. Limite máximo de adoção do alentuzumabe por tipo de transplante (proposta)

Órgão	Limite máximo de alentuzumabe	Justificativa
Coração	10,0%	Subgrupos sensibilizados; RCEI desfavorável em casos não selecionados (Anexo 2)
Pulmão	25,0%	Boa efetividade vs basiliximabe; uso em centros especializados

Fígado	5,0%	Sem benefício clínico mensurável vs comparadores na avaliação econômica (Anexo 2)
Pâncreas	10,0%	Timoglobulina dominante em efetividade (Anexo 2); uso limitado de alentuzumabe
Intestino	70,0%	Alentuzumabe domina timoglobulina/basiliximabe em custo-efetividade na avaliação econômica (Anexo 2)
Rim	5,0%	RCEI elevada (Anexo 2) vs comparadores já incorporados

Fonte: elaboração própria, ancorada nos resultados da AE (Anexo 2) e no perfil de acesso/disponibilidade. RCEI: Razão de Custo-Efetividade Incremental.

Cenário de menor proporção (conservador): alentuzumabe captura 50% do limite máximo por órgão.

Cenário de maior proporção (expansivo): alentuzumabe captura 100% do limite máximo por órgão.

Em ambos os cenários, a entrada do alentuzumabe desloca os comparadores (timoglobulina, basiliximabe e sem indução) de forma proporcional à participação destes no cenário de referência.

Cenários

Para cada órgão, foram avaliados três cenários:

(i) Cenário de referência: reflete a prática atual no SUS, com timoglobulina e basiliximabe já disponíveis e o uso de corticoide perioperatório isolado conforme o órgão. Não inclui alentuzumabe.

(ii) Cenário alternativo 1: **menor proporção de alentuzumabe:** alentuzumabe captura 50% do limite máximo do órgão; o restante mantém a distribuição da prática atual.

(iii) Cenário alternativo 2: **maior proporção de alentuzumabe:** alentuzumabe captura 100% do limite máximo do órgão.

Composição da distribuição proposta: para cada órgão, a distribuição foi definida considerando: (a) recomendações da literatura¹²⁻¹⁵ e dos protocolos clínicos^{1,3}; (b) o perfil de custo-efetividade observado na avaliação econômica (priorizando agentes com melhor relação

custo-efetividade conforme RCEI calculada) no Anexo 2; e (c) os perfis de acesso (custo do medicamento, padronização assistencial e disponibilidade no SUS)^{9,10}. As distribuições específicas por órgão estão detalhadas na seção de Resultados.

5. Resultados

Os resultados são apresentados por tipo de transplante de órgão sólido (seções de 5.1 a 5.6), seguidos da análise consolidada (seção 5.7). Para cada órgão, apresentam-se: (i) a população elegível ao longo dos cinco anos (novos transplantes adultos por ano); (ii) a distribuição de tratamentos proposto para os Cenários de referência (prática atual no SUS), menor proporção de alentuzumabe e maior proporção de alentuzumabe; e (iii) os desembolsos anuais e o impacto orçamentário incremental.

5.1 Transplante de coração

A projeção da população elegível para a terapia imunossupressora de indução no transplante cardíaco corresponde aos pacientes adultos com transplante novo a cada ano, conforme o Quadro 10.

Estima-se uma média de 435 pacientes adultos por ano elegíveis à terapia de indução no transplante cardíaco, totalizando 2.176 pacientes ao longo do horizonte de cinco anos (Quadro 10).

Quadro 10. Quantidade de pacientes elegíveis à indução no transplante de coração, no período de 2027-2031

Parâmetros	2027	2028	2029	2030	2031
Novos transplantes adultos (incidentes)	390	413	435	458	480
População elegível à indução (Ano)	390	413	435	458	480

Fonte: elaboração própria. Nota: como a indução é administrada apenas no perioperatório, a população elegível em cada ano corresponde exclusivamente aos novos transplantes (pacientes incidentes) daquele ano. Ref: ABTO 2024⁸; APAC 2025⁹

No transplante cardíaco, considera-se prática atual o uso opcional de timoglobulina em pacientes de maior risco imunológico e basiliximabe em casos selecionados²; a maioria dos receptores recebe apenas corticoide perioperatório (sem indução farmacológica específica)². Sobre essa prática atual, o alentuzumabe é avaliado em dois cenários de adoção a partir do

limite máximo de 10,0% para o transplante cardíaco (Quadro 9): cenário de menor proporção (5,0% do total) e cenário de maior proporção (10,0% do total) (Quadro 11).

Quadro 11. Distribuição de tratamentos por cenário e custo médio ponderado por paciente no transplante de coração

Tratamento — Custo por paciente	Cenário de Referência	Cenário alternativo 1 (90% difusão)	Cenário alternativo 2 (100% difusão)
Alentuzumabe — R\$ 83.730,83	0,0%	5,0%	10,0%
Timoglobulina (ATG) — R\$ 30.052,28	30,0%	28,5%	27,0%
Basiliximabe — R\$ 14.202,18	20,0%	19,0%	18,0%
Sem indução farmacológica específica (corticoide) — R\$ 13.658,96	50,0%	47,5%	45,0%
Custo médio ponderado por paciente	R\$ 18.685,60	R\$ 21.937,86	R\$ 25.190,12

Fonte: elaboração própria. Distribuição proposta a partir de literatura, perfil de custo-efetividade da AE (Anexo 2) e perfis de acesso/disponibilidade dos agentes.

No horizonte de cinco anos, o desembolso da prática atual no SUS (Cenário de referência) com timoglobulina, basiliximabe e corticoide é estimado em R\$ 40.659.865,60 para o transplante cardíaco. A incorporação do alentuzumabe gera R\$ 7.076.921,02 de impacto incremental no cenário de menor proporção (Cenário alternativo 1) e R\$ 14.153.842,05 no cenário de maior proporção (Cenário alternativo 2) (Quadro 12).

Quadro 12. Impacto orçamentário calculado para os cenários de incorporação da imunossupressão de indução no transplante cardíaco

Cenário de Referência	2027	2028	2029	2030	2031
Custo médio por paciente/ano	R\$ 18.685,60	R\$ 18.685,60	R\$ 18.685,60	R\$ 18.685,60	R\$ 18.685,60
População efetiva	390	413	435	458	480
Desembolso (em reais)	R\$ 7.287.384,00	R\$ 7.717.152,80	R\$ 8.128.236,00	R\$ 8.558.004,80	R\$ 8.969.088,00
Cenário alternativo 1 — Menor proporção de alentuzumabe	2027	2028	2029	2030	2031
Custo médio por paciente/ano	R\$ 21.937,86	R\$ 21.937,86	R\$ 21.937,86	R\$ 21.937,86	R\$ 21.937,86
População efetiva	390	413	435	458	480

Desembolso (em reais)	R\$ 8.555.765,99	R\$ 9.060.336,80	R\$ 9.542.969,75	R\$ 10.047.540,57	R\$ 10.530.173,52
Cenário alternativo 2 — Maior proporção de alantuzumabe	2027	2028	2029	2030	2031
Custo médio por paciente/ano	R\$ 25.190,12	R\$ 25.190,12	R\$ 25.190,12	R\$ 25.190,12	R\$ 25.190,12
População efetiva	390	413	435	458	480
Desembolso (em reais)	R\$ 9.824.147,97	R\$ 10.403.520,80	R\$ 10.957.703,51	R\$ 11.537.076,33	R\$ 12.091.259,04
Impacto orçamentário INCREMENTAL	2027	2028	2029	2030	2031
Cenário alternativo 1 – Cenário referência	R\$ 1.268.381,99	R\$ 1.343.184,00	R\$ 1.414.733,75	R\$ 1.489.535,77	R\$ 1.561.085,52
Impacto orçamentário INCREMENTAL	2027	2028	2029	2030	2031
Cenário alternativo 2 – Cenário referência	R\$ 2.536.763,97	R\$ 2.686.368,00	R\$ 2.829.467,51	R\$ 2.979.071,53	R\$ 3.122.171,04
Total acumulado em 5 anos	Referência: R\$ 40.659.865,60	Cenário Alternativo 1: R\$ 47.736.786,62	Cenário alternativo 2: R\$ 54.813.707,65	Incremental orçamentário incremental: Cenário alternativo 1: R\$ 7.076.921,02 Cenário alternativo 2: R\$ 14.153.842,05	

Fonte: elaboração própria. Ref: Brasil, 2021b²

5.2 Transplante de pulmão

A projeção da população elegível para a terapia imunossupressora de indução no transplante pulmonar corresponde aos pacientes adultos com transplante novo a cada ano, conforme o Quadro 13.

Estima-se uma média de 109 pacientes adultos por ano elegíveis à terapia de indução no transplante pulmonar, totalizando 545 pacientes ao longo do horizonte de cinco anos (Quadro 13).

Quadro 13. Quantidade de pacientes elegíveis à indução no transplante de pulmão, no período de 2027-2031

Parâmetros	2027	2028	2029	2030	2031
------------	------	------	------	------	------

Novos transplantes adultos (incidentes)	99	104	109	114	119
População elegível à indução (Ano)	99	104	109	114	119

Fonte: elaboração própria. Nota: como a indução é administrada apenas no perioperatório, a população elegível em cada ano corresponde exclusivamente aos novos transplantes (pacientes incidentes) daquele ano. Ref: ABTO 2024⁸; APAC 2025⁹

No transplante pulmonar, a timoglobulina é largamente utilizada em virtude do elevado risco imunológico inerente ao órgão, com basiliximabe como alternativa¹²⁻¹³. Sobre essa prática atual, o alentuzumabe é avaliado em dois cenários de adoção a partir do limite máximo de 25,0% para o transplante pulmonar (Quadro 9): cenário de menor proporção (12,5% do total) e cenário de maior proporção (25,0% do total) (Quadro 14).

Quadro 14. Distribuição de tratamentos por cenário e custo médio ponderado por paciente no transplante de pulmão

Tratamento — Custo por paciente	Cenário de Referência	Cenário Alt. 90% difusão	Cenário Alt. 100% difusão
alentuzumabe — R\$ 84.335,80	0,0%	12,5%	25,0%
Timoglobulina (ATG) — R\$ 25.981,66	60,0%	52,5%	45,0%
Basiliximabe — R\$ 11.585,45	20,0%	17,5%	15,0%
Sem indução farmacológica específica (corticoide) — R\$ 13.658,96	20,0%	17,5%	15,0%
Custo médio ponderado por paciente	R\$ 20.637,88	R\$ 28.600,12	R\$ 36.562,36

Fonte: elaboração própria. Distribuição proposta a partir de literatura, perfil de custo-efetividade da AE (Anexo 2) e perfis de acesso/disponibilidade dos agentes. Ref: Hayes D, 2016¹²; Li KHC et al, 2018¹³.

No horizonte temporal de cinco anos, o desembolso da prática atual no SUS (Cenário de referência) com timoglobulina, basiliximabe e corticoide é estimado em R\$ 11.247.643,51 para o transplante pulmonar. A incorporação do alentuzumabe gera R\$ 4.339.420,94 de impacto incremental no cenário de menor proporção (Cenário alternativo 1) e R\$ 8.678.841,87 no cenário de maior proporção (Cenário alternativo 2) (Quadro 15).

Quadro 15. Impacto orçamentário calculado para os cenários de incorporação da imunossupressão de indução no transplante pulmonar

Cenário de Referência	2027	2028	2029	2030	2031
------------------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------

Custo médio por paciente/ano	R\$ 20.637,88	R\$ 20.637,88	R\$ 20.637,88	R\$ 20.637,88	R\$ 20.637,88
População efetiva	99	104	109	114	119
Desembolso (em reais)	R\$ 2.043.149,92	R\$ 2.146.339,31	R\$ 2.249.528,70	R\$ 2.352.718,09	R\$ 2.455.907,48
Cenário alternativo 1 — Menor proporção de alentuzumabe	2027	2028	2029	2030	2031
Custo médio por paciente/ano	R\$ 28.600,12	R\$ 28.600,12	R\$ 28.600,12	R\$ 28.600,12	R\$ 28.600,12
População efetiva	99	104	109	114	119
Desembolso (em reais)	R\$ 2.831.411,71	R\$ 2.974.412,30	R\$ 3.117.412,89	R\$ 3.260.413,48	R\$ 3.403.414,07
Cenário alternativo 2 — Maior proporção de alentuzumabe	2027	2028	2029	2030	2031
Custo médio por paciente/ano	R\$ 36.562,36	R\$ 36.562,36	R\$ 36.562,36	R\$ 36.562,36	R\$ 36.562,36
População efetiva	99	104	109	114	119
Desembolso (em reais)	R\$ 3.619.673,49	R\$ 3.802.485,28	R\$ 3.985.297,08	R\$ 4.168.108,87	R\$ 4.350.920,66
Impacto orçamentário INCREMENTAL	2027	2028	2029	2030	2031
Cenário alternativo 1 – Cenário referência	R\$ 788.261,78	R\$ 828.072,99	R\$ 867.884,19	R\$ 907.695,39	R\$ 947.506,59
Impacto orçamentário INCREMENTAL	2027	2028	2029	2030	2031
Cenário alternativo 2 – Cenário referência	R\$ 1.576.523,57	R\$ 1.656.145,97	R\$ 1.735.768,37	R\$ 1.815.390,78	R\$ 1.895.013,18
Total acumulado em 5 anos	Referência: R\$ 11.247.643,51	Alternativo 1: R\$ 15.587.064,45	Alternativo 2: R\$ 19.926.485,38	Impacto orçamentário incremental: Cenário alternativo 1: R\$ 4.339.420,94 Cenário alternativo 2: R\$ 8.678.841,87	

Fonte: elaboração própria. Valores correspondem ao desembolso anual estimado (população elegível x custo médio ponderado por paciente). Ref: Brasil, 2021b²

5.3 Transplante de fígado

A projeção da população elegível para a terapia imunossupressora de indução no transplante hepático corresponde aos pacientes adultos com transplante novo a cada ano, conforme o Quadro 16.

Estima-se uma média de 2.355 pacientes adultos por ano elegíveis à terapia de indução no transplante hepático, totalizando 11.777 pacientes ao longo do horizonte de cinco anos (Quadro 16).

Quadro 16. Quantidade de pacientes elegíveis à indução no transplante de fígado, no período de 2027-2031

Parâmetros	2027	2028	2029	2030	2031
Novos transplantes adultos (incidentes)	2.226	2.291	2.355	2.420	2.485
População elegível à indução (Ano)	2.226	2.291	2.355	2.420	2.485

Fonte: elaboração própria. Nota: como a indução é administrada apenas no perioperatório, a população elegível em cada ano corresponde exclusivamente aos novos transplantes (pacientes incidentes) daquele ano.Ref: ABTO 2024⁸; APAC 2025⁹

No transplante hepático, a maioria dos receptores recebe apenas corticoide intraoperatório; basiliximabe e timoglobulina são reservados a situações específicas (retardo de inibidores da calcineurina, nefroproteção)^{14,15}. Sobre essa prática atual, o alentuzumabe é avaliado em dois cenários de adoção a partir do limite máximo de 5,0% para o transplante hepático (Quadro 9): cenário de menor proporção (2,5% do total) e cenário de maior proporção (5,0% do total). (Quadro 17).

Quadro 17. Distribuição de tratamentos por cenário e custo médio ponderado por paciente no transplante de fígado

Tratamento — Custo por paciente	Cenário de Referência	Cenário Alt. 90% difusão	Cenário Alt. 100% difusão
alentuzumabe — R\$ 82.578,75	0,0%	2,5%	5,0%
Timoglobulina (ATG) — R\$ 14.760,36	15,0%	14,6%	14,2%
Basiliximabe — R\$ 10.572,17	25,0%	24,4%	23,8%

Sem indução farmacológica específica (corticoide) — R\$ 13.658,96	60,0%	58,5%	57,0%
Custo médio ponderado por paciente	R\$ 13.052,47	R\$ 14.790,63	R\$ 16.528,79

Fonte: elaboração própria. Distribuição proposta a partir de literatura, perfil de custo-efetividade da AE (Anexo 2) e perfis de acesso/disponibilidade dos agentes. Ref: Safdar K et al. 2011¹⁴; Levitsky J et al. 2011¹⁵

No horizonte temporal de cinco anos, o desembolso da prática atual no SUS (Cenário de referência) com timoglobulina, basiliximabe e corticoide é estimado em R\$ 153.718.968,63 para o transplante hepático. A incorporação do alemtuzumabe gera R\$ 20.470.274,25 de impacto incremental no cenário de menor proporção (Cenário alternativo 1) e R\$ 40.940.548,51 no cenário de maior proporção (Cenário alternativo 2) (Quadro 18).

Quadro 18. Impacto orçamentário calculado para os cenários de incorporação da imunossupressão de indução no transplante hepático

Cenário de Referência	2027	2028	2029	2030	2031
Custo médio por paciente/ano	R\$ 13.052,47	R\$ 13.052,47	R\$ 13.052,47	R\$ 13.052,47	R\$ 13.052,47
População efetiva	2.226	2.291	2.355	2.420	2.485
Desembolso (em reais)	R\$ 29.054.803,78	R\$ 29.903.214,50	R\$ 30.738.572,74	R\$ 31.586.983,45	R\$ 32.435.394,16
Cenário alternativo 1 — Menor proporção de alemtuzumabe	2027	2028	2029	2030	2031
Custo médio por paciente/ano	R\$ 14.790,63	R\$ 14.790,63	R\$ 14.790,63	R\$ 14.790,63	R\$ 14.790,63
População efetiva	2.226	2.291	2.355	2.420	2.485
Desembolso (em reais)	R\$ 32.923.941,13	R\$ 33.885.332,04	R\$ 34.831.932,33	R\$ 35.793.323,24	R\$ 36.754.714,15
Cenário alternativo 2 — Maior proporção de alemtuzumabe	2027	2028	2029	2030	2031
Custo médio por paciente/ano	R\$ 16.528,79	R\$ 16.528,79	R\$ 16.528,79	R\$ 16.528,79	R\$ 16.528,79
População efetiva	2.226	2.291	2.355	2.420	2.485
Desembolso (em reais)	R\$ 36.793.078,47	R\$ 37.867.449,59	R\$ 38.925.291,91	R\$ 39.999.663,03	R\$ 41.074.034,14
Impacto orçamentário INCREMENTAL	2027	2028	2029	2030	2031

Cenário alternativo 1 – Cenário referência	R\$ 3.869.137,34	R\$ 3.982.117,54	R\$ 4.093.359,59	R\$ 4.206.339,79	R\$ 4.319.319,99
Impacto orçamentário INCREMENTAL	2027	2028	2029	2030	2031
Cenário alternativo 2 – Cenário referência	R\$ 7.738.274,69	R\$ 7.964.235,09	R\$ 8.186.719,18	R\$ 8.412.679,58	R\$ 8.638.639,98
Total acumulado em 5 anos	Referência: R\$ 153.718.968,63	Alternativo 1: R\$ 174.189.242,89	Alternativo 2: R\$ 194.659.517,14	Impacto orçamentário incremental: Cenário alternativo 1: R\$ 20.470.274,25 Cenário alternativo 2: R\$ 40.940.548,51	

Fonte: elaboração própria. Valores correspondem ao desembolso anual estimado (população elegível x custo médio ponderado por paciente).Ref: Safdar K et al.2011¹⁴; Levitsky J et al. 2011¹⁵

5.4 Transplante de pâncreas

A projeção da população elegível para a terapia imunossupressora de indução no transplante pancreático corresponde aos pacientes adultos com transplante novo a cada ano, conforme o Quadro 19.

Estima-se uma média de 45 pacientes adultos por ano elegíveis à terapia de indução no transplante pancreático, totalizando 225 pacientes ao longo do horizonte de cinco anos (Quadro 19).

Quadro 19. Quantidade de pacientes elegíveis à indução no transplante de pâncreas, no período de 2027-2031

Parâmetros	2027	2028	2029	2030	2031
Novos transplantes adultos (incidentes)	30	38	45	52	60
População elegível à indução (Ano)	30	38	45	52	60

Fonte: elaboração própria. Nota: como a indução é administrada apenas no perioperatório, a população elegível em cada ano corresponde exclusivamente aos novos transplantes (pacientes incidentes) daquele ano. Ref: ABTO 2024⁸; APAC 2025⁹

No transplante pancreático, a timoglobulina predomina por ser o agente mais utilizado para indução em órgãos com alto risco de rejeição precoce^{17,18}. Sobre essa prática atual, o alentuzumabe é avaliado em dois cenários de adoção a partir do limite máximo de 10,0% para

o transplante pancreático (Quadro 9): cenário de menor proporção (5,0% do total) e cenário de maior proporção (10,0% do total). (Quadro 20).

Quadro 20. Distribuição de tratamentos por cenário e custo médio ponderado por paciente no transplante de pâncreas

Tratamento — <i>Custo por paciente</i>	Cenário de Referência	Cenário Alt. 90% difusão	Cenário Alt. 100% difusão
alentuzumabe — R\$ 80.103,94	0,0%	5,0%	10,0%
Timoglobulina (ATG) — R\$ 10.613,09	60,0%	57,0%	54,0%
Basiliximabe — R\$ 9.497,31	20,0%	19,0%	18,0%
Sem indução farmacológica específica (corticoide) — R\$ 13.658,96	20,0%	19,0%	18,0%
Custo médio ponderado por paciente	R\$ 10.999,11	R\$ 14.454,35	R\$ 17.909,59

Fonte: elaboração própria. Distribuição proposta a partir de literatura, perfil de custo-efetividade da AE (Anexo 2) e perfis de acesso/disponibilidade dos agentes. Ref: Stratta RJ et al. 2014¹⁷; Farney AC et al. 2009¹⁸

No horizonte temporal de cinco anos, o desembolso da prática atual no SUS (Cenário de referência) com timoglobulina, basiliximabe e corticoide é estimado em R\$ 2.474.799,30 para o transplante pancreático. A incorporação do alentuzumabe gera R\$ 777.429,36 de impacto incremental no cenário de menor proporção (Cenário alternativo 1) e R\$ 1.554.858,72 no cenário de maior proporção (Cenário alternativo 2) (Quadro 21).

Quadro 21. Impacto orçamentário calculado para os cenários de incorporação da imunossupressão de indução no transplante pancreático

Cenário de Referência	2027	2028	2029	2030	2031
Custo médio por paciente/ano	R\$ 10.999,11	R\$ 10.999,11	R\$ 10.999,11	R\$ 10.999,11	R\$ 10.999,11
População efetiva	30	38	45	52	60
Desembolso (em reais)	R\$ 329.973,24	R\$ 417.966,10	R\$ 494.959,86	R\$ 571.953,62	R\$ 659.946,48
Cenário alternativo. 1 — Menor proporção de alentuzumabe	2027	2028	2029	2030	2031
Custo médio por paciente/ano	R\$ 14.454,35	R\$ 14.454,35	R\$ 14.454,35	R\$ 14.454,35	R\$ 14.454,35
População efetiva	30	38	45	52	60

Desembolso (em reais)	R\$ 433.630,49	R\$ 549.265,28	R\$ 650.445,73	R\$ 751.626,18	R\$ 867.260,98
Cenário alternativo 2 — Maior proporção de alantuzumabe	2027	2028	2029	2030	2031
Custo médio por paciente/ano	R\$ 17.909,59	R\$ 17.909,59	R\$ 17.909,59	R\$ 17.909,59	R\$ 17.909,59
População efetiva	30	38	45	52	60
Desembolso (em reais)	R\$ 537.287,74	R\$ 680.564,47	R\$ 805.931,60	R\$ 931.298,74	R\$ 1.074.575,47
Impacto orçamentário INCREMENTAL	2027	2028	2029	2030	2031
Cenário alternativo 1 — Cenário de referência	R\$ 103.657,25	R\$ 131.299,18	R\$ 155.485,87	R\$ 179.672,56	R\$ 207.314,50
Impacto orçamentário INCREMENTAL	2027	2028	2029	2030	2031
Cenário alternativo 2 — Cenário referência	R\$ 207.314,50	R\$ 262.598,36	R\$ 310.971,74	R\$ 359.345,13	R\$ 414.628,99
Total acumulado em 5 anos	Referência: R\$ 2.474.799,30	Alternativo 1: R\$ 3.252.228,66	Alternativo 2: R\$ 4.029.658,02	Impacto orçamentário incremental: Cenário alternativo 1: R\$ 777.429,36 Cenário alternativo 2: R\$ 1.554.858,72	

Fonte: elaboração própria. Valores correspondem ao desembolso anual estimado (população elegível x custo médio ponderado por paciente). Ref: Stratta RJ et al. 2014¹⁷; Farney AC et al. 2009¹⁸

5.5 Transplante de intestino

A projeção da população elegível para a terapia imunossupressora de indução no transplante intestinal corresponde aos pacientes adultos com transplante novo a cada ano, conforme o Quadro 22.

Estima-se uma média de 46 pacientes adultos por ano elegíveis à terapia de indução no transplante intestinal, totalizando 230 pacientes ao longo do horizonte de cinco anos (Quadro 22).

Quadro 22. Quantidade de pacientes elegíveis à indução no transplante de intestino, no período de 2027-2031

Parâmetros	2027	2028	2029	2030	2031
------------	------	------	------	------	------

Novos transplantes adultos (incidentes)	16	31	46	61	76
População elegível à indução (Ano)	16	31	46	61	76

Fonte: elaboração própria. Nota: como a indução é administrada apenas no perioperatório, a população elegível em cada ano corresponde exclusivamente aos novos transplantes (pacientes incidentes) daquele ano. Ref: ABTO 2024⁸; APAC 2025⁹

No transplante intestinal, a timoglobulina é frequentemente utilizada, com basiliximabe como alternativa; parte dos receptores não recebe indução farmacológica específica¹⁹. Sobre essa prática atual, o alentuzumabe é avaliado em dois cenários de adoção a partir do limite máximo de 70,0% para o transplante intestinal (Quadro 9): cenário de menor proporção (35,0% do total) e cenário de maior proporção (70,0% do total). (Quadro 23).

Quadro 23. Distribuição de tratamentos por cenário e custo médio ponderado por paciente no transplante de intestino

Tratamento — Custo por paciente	Cenário de Referência	Cenário Alt. 90% difusão	Cenário Alt. 100% difusão
alentuzumabe — R\$ 197.967,90	0,0%	35,0%	70,0%
Timoglobulina (ATG) — R\$ 499.527,00	50,0%	32,5%	15,0%
Basiliximabe — R\$ 482.890,73	20,0%	13,0%	6,0%
Sem indução farmacológica específica (corticoide) — R\$ 13.658,96	30,0%	19,5%	9,0%
Custo médio ponderado por paciente	R\$ 350.439,33	R\$ 297.074,33	R\$ 243.709,33

Fonte: elaboração própria. Distribuição proposta a partir de literatura, perfil de custo-efetividade da AE (Anexo 2) e perfis de acesso/disponibilidade dos agentes. Ref: Hilm IA et al 2013¹⁹

No horizonte temporal de cinco anos, o desembolso da prática atual no SUS (Cenário de referência) com timoglobulina, basiliximabe e corticoide é estimado em R\$ 80.601.046,82 para o transplante intestinal. A incorporação do alentuzumabe representa economia (impacto incremental negativo) de R\$ 12.273.950,44 no cenário de menor proporção (Cenário alternativo 1) e R\$ 24.547.900,87 no cenário de maior proporção (Cenário alternativo 2), em razão do

menor custo esperado total do alentuzumabe frente aos comparadores deslocados (ver avaliação econômica — Anexo 2) (Quadro 24).

Quadro 24. Impacto orçamentário calculado para os cenários de incorporação da imunossupressão de indução no transplante intestinal

Cenário de Referência	2027	2028	2029	2030	2031
Custo médio por paciente/ano	R\$ 350.439,33	R\$ 350.439,33	R\$ 350.439,33	R\$ 350.439,33	R\$ 350.439,33
População efetiva	16	31	46	61	76
Desembolso (em reais)	R\$ 5.607.029,34	R\$ 10.863.619,35	R\$ 16.120.209,36	R\$ 21.376.799,37	R\$ 26.633.389,38
Cenário alternativo 1 — Menor proporção de alentuzumabe	2027	2028	2029	2030	2031
Custo médio por paciente/ano	R\$ 297.074,33	R\$ 297.074,33	R\$ 297.074,33	R\$ 297.074,33	R\$ 297.074,33
População efetiva	16	31	46	61	76
Desembolso (em reais)	R\$ 4.753.189,31	R\$ 9.209.304,30	R\$ 13.665.419,28	R\$ 18.121.534,26	R\$ 22.577.649,24
Cenário alternativo 2 — Maior proporção de alentuzumabe	2027	2028	2029	2030	2031
Custo médio por paciente/ano	R\$ 243.709,33	R\$ 243.709,33	R\$ 243.709,33	R\$ 243.709,33	R\$ 243.709,33
População efetiva	16	31	46	61	76
Desembolso (em reais)	R\$ 3.899.349,28	R\$ 7.554.989,24	R\$ 11.210.629,19	R\$ 14.866.269,14	R\$ 18.521.909,10
Impacto orçamentário INCREMENTAL	2027	2028	2029	2030	2031
Cenário alternativo 1 – Cenário referência	-R\$ 853.840,03	-R\$ 1.654.315,06	-R\$ 2.454.790,09	-R\$ 3.255.265,12	-R\$ 4.055.740,14
Impacto orçamentário INCREMENTAL	2027	2028	2029	2030	2031
Cenário alternativo 2 – Cenário referência	-R\$ 1.707.680,06	-R\$ 3.308.630,12	-R\$ 4.909.580,17	-R\$ 6.510.530,23	-R\$ 8.111.480,29
Total acumulado em 5 anos	Referência: R\$ 80.601.046,82	Alternativo 1: R\$ 68.327.096,38	Alternativo 2: R\$ 56.053.145,95	Impacto orçamentário incremental: Alternativo 1: -R\$ 12.273.950,44 Alternativo 2: -R\$ 24.547.900,87	

Fonte: elaboração própria. Valores correspondem ao desembolso anual estimado (população elegível × custo médio ponderado por paciente). Ref: Hilm IA et al 2013¹⁹

5.6 Transplante de rim

A projeção da população elegível para a terapia imunossupressora de indução no transplante renal corresponde aos pacientes adultos com transplante novo a cada ano, conforme o Quadro 25.

Estima-se uma média de 5.960 pacientes adultos por ano elegíveis à terapia de indução no transplante renal, totalizando 29.800 pacientes ao longo do horizonte de cinco anos (Quadro 25).

Quadro 25. Quantidade de pacientes elegíveis à indução no transplante de rim, no período de 2027-2031

Parâmetros	2027	2028	2029	2030	2031
Novos transplantes adultos (incidentes)	5.660	5.810	5.960	6.110	6.260
População elegível à indução (Ano)	5.660	5.810	5.960	6.110	6.260

Fonte: elaboração própria. Nota: como a indução é administrada apenas no perioperatório, a população elegível em cada ano corresponde exclusivamente aos novos transplantes (pacientes incidentes) daquele ano. Ref: ABTO 2024⁸; APAC 2025⁹

No transplante renal, a prática atual segue o PCDT vigente: basiliximabe em pacientes de menor risco imunológico ($\approx 70\%$) e timoglobulina em pacientes de maior risco ($\approx 30\%$)¹. Sobre essa prática atual, o alentuzumabe é avaliado em dois cenários de adoção a partir do limite máximo de 5,0% para o transplante renal (Quadro 9): cenário de menor proporção (2,5% do total) e cenário de maior proporção (5,0% do total). (Quadro 26).

Quadro 26. Distribuição de tratamentos por cenário e custo médio ponderado por paciente no transplante de rim

Tratamento — Custo por paciente	Cenário de Referência	Cenário Alt. 90% difusão	Cenário Alt. 100% difusão
alentuzumabe — R\$ 85.876,23	0,0%	2,5%	5,0%
Timoglobulina (ATG) — R\$ 22.009,14	30,0%	29,3%	28,5%
Basiliximabe — R\$ 20.288,25	70,0%	68,3%	66,5%
Custo médio ponderado por paciente	R\$ 20.804,52	R\$ 22.431,31	R\$ 24.058,10

Fonte: elaboração própria. Distribuição proposta a partir de literatura, perfil de custo-efetividade da AE (Anexo 2) e perfis de acesso/disponibilidade dos agentes. Ref: Brasil 2021a¹

No horizonte temporal de cinco anos, o desembolso da prática atual no SUS (Cenário de referência) com timoglobulina, basiliximabe e corticoide é estimado em R\$ 619.974.606,60 para o transplante renal. A incorporação do alemtuzumabe gera R\$ 48.478.426,19 de impacto incremental no cenário de menor proporção (Cenário alternativo 1) e R\$ 96.956.852,37 no cenário de maior proporção (Cenário alternativo 2) (Quadro 27).

Quadro 27. Impacto orçamentário calculado para os cenários de incorporação da imunossupressão de indução no transplante renal

Cenário de Referência	2027	2028	2029	2030	2031
Custo médio por paciente/ano	R\$ 20.804,52	R\$ 20.804,52	R\$ 20.804,52	R\$ 20.804,52	R\$ 20.804,52
População efetiva	5.660	5.810	5.960	6.110	6.260
Desembolso (em reais)	R\$ 117.753.566,22	R\$ 120.874.243,77	R\$ 123.994.921,32	R\$ 127.115.598,87	R\$ 130.236.276,42
Cenário alternativo 1 — Menor proporção de alemtuzumabe	2027	2028	2029	2030	2031
Custo médio por paciente/ano	R\$ 22.431,31	R\$ 22.431,31	R\$ 22.431,31	R\$ 22.431,31	R\$ 22.431,31
População efetiva	5.660	5.810	5.960	6.110	6.260
Desembolso (em reais)	R\$ 126.961.213,61	R\$ 130.325.910,08	R\$ 133.690.606,56	R\$ 137.055.303,03	R\$ 140.419.999,50
Cenário alternativo 2 — Maior proporção de alemtuzumabe	2027	2028	2029	2030	2031
Custo médio por paciente/ano	R\$ 24.058,10	R\$ 24.058,10	R\$ 24.058,10	R\$ 24.058,10	R\$ 24.058,10
População efetiva	5.660	5.810	5.960	6.110	6.260
Desembolso (em reais)	R\$ 136.168.861,00	R\$ 139.777.576,40	R\$ 143.386.291,79	R\$ 146.995.007,19	R\$ 150.603.722,59
Impacto orçamentário INCREMENTAL	2027	2028	2029	2030	2031

Cenário alternativo 1 – Cenário de referência	R\$ 9.207.647,39	R\$ 9.451.666,31	R\$ 9.695.685,24	R\$ 9.939.704,16	R\$ 10.183.723,08
Impacto orçamentário INCREMENTAL	2027	2028	2029	2030	2031
Cenário alternativo 2 – Cenário referência	R\$ 18.415.294,78	R\$ 18.903.332,63	R\$ 19.391.370,47	R\$ 19.879.408,32	R\$ 20.367.446,17
Total acumulado em 5 anos	Referência: R\$ 619.974.606,60	Alternativo 1: R\$ 668.453.032,79	Alternativo 2: R\$ 716.931.458,97	Impacto orçamentário incremental: Alternativo 21: R\$ 48.478.426,19 alternativo 2: R\$ 96.956.852,37	

Fonte: elaboração própria. Valores correspondem ao desembolso anual estimado (população elegível x custo médio ponderado por paciente). Ref: Brasil 2021a¹

5.7 Impacto orçamentário consolidado: incorporação simultânea em todos os órgãos

Considerando a incorporação do alentuzumabe para os seis tipos de transplante de órgão sólido analisados (coração, pulmão, fígado, pâncreas, intestino e rim), apresenta-se a seguir o impacto orçamentário consolidado (Quadro 28 e Figura 1). Os valores correspondem à soma dos impactos orçamentários por órgão nos cenários menor e maior proporção de alentuzumabe, e o impacto incremental representa o efeito exclusivo da entrada do alentuzumabe sobre a prática atual no SUS.

Considerando os seis órgãos, o impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos pela incorporação do alentuzumabe é estimado em R\$ 68.868.521,32 no cenário de menor proporção (Cenário alternativo 1) e R\$ 137.737.042,64 no cenário de maior proporção (Cenário alternativo 2). O impacto orçamentário da prática atual no SUS (com timoglobulina e basiliximabe já disponíveis) é estimado em R\$ 908.676.930,46 no mesmo horizonte. (Quadro 29 e Figura 2).

Quadro 28. Impacto orçamentário consolidado para a incorporação dos agentes de indução nos transplantes de órgãos sólidos (R\$, 2027-2031)

Cenário	2027	2028	2029	2030	2031
---------	------	------	------	------	------

Referência (prática atual SUS)	R\$ 162.075.906,51	R\$ 171.922.535,84	R\$ 181.726.427,98	R\$ 191.562.058,20	R\$ 201.390.001,93
Alternativo 1 — Menor proporção do alentuzumabe	R\$ 176.459.152,23	R\$ 186.004.560,80	R\$ 195.498.786,53	R\$ 205.029.740,75	R\$ 214.553.211,46
Alternativo 2 — Maior proporção do alentuzumabe	R\$ 190.842.397,95	R\$ 200.086.585,77	R\$ 209.271.145,08	R\$ 218.497.423,31	R\$ 227.716.421,00
Impacto orçamentário incremental — Menor proporção do alentuzumabe	R\$ 14.383.245,72	R\$ 14.082.024,96	R\$ 13.772.358,55	R\$ 13.467.682,55	R\$ 13.163.209,54
Impacto orçamentário incremental — Maior proporção alentuzumabe	R\$ 28.766.491,44	R\$ 28.164.049,93	R\$ 27.544.717,10	R\$ 26.935.365,10	R\$ 26.326.419,07

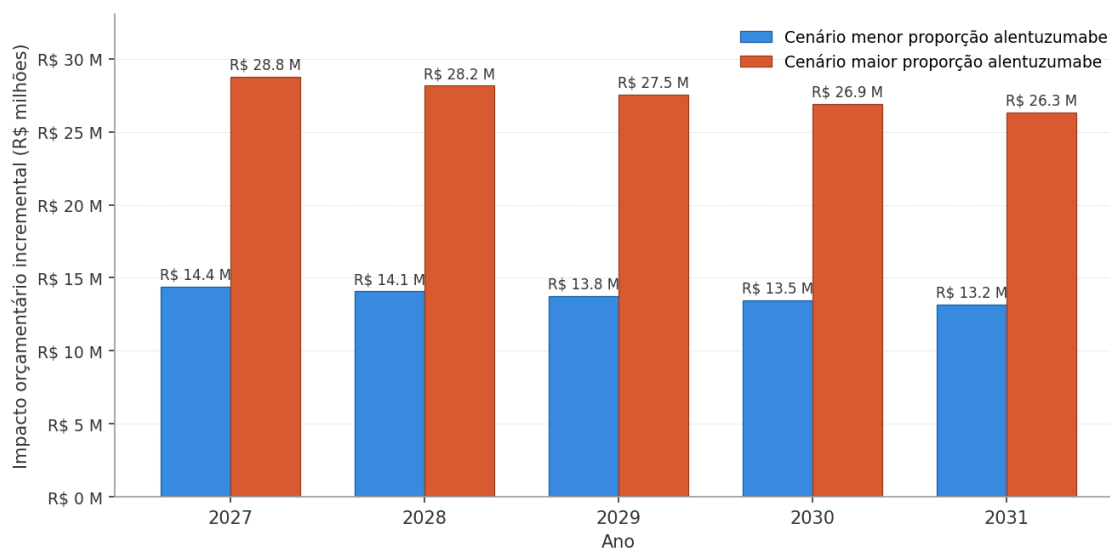
Fonte: elaboração própria. Soma dos desembolsos por órgão para cada cenário. Ref: Brasil 2021b²; Brasil 2017³; BPS 2026¹⁰; APAC 2025⁹

Quadro 29. Desembolso da prática atual e impacto incremental do alentuzumabe acumulado em 5 anos, por órgão

Órgão	Referência (prática atual, 5 anos)	Incremental orçamentário incremental Alternativo 1 (Menor, 5 anos)	Incremental orçamentário incremental — Alternativo 2 (Maior, 5 anos)
Coração	R\$ 40.659.865,60	R\$ 7.076.921,02	R\$ 14.153.842,05
Pulmão	R\$ 11.247.643,51	R\$ 4.339.420,94	R\$ 8.678.841,87
Fígado	R\$ 153.718.968,63	R\$ 20.470.274,25	R\$ 40.940.548,51
Pâncreas	R\$ 2.474.799,30	R\$ 777.429,36	R\$ 1.554.858,72
Intestino	R\$ 80.601.046,82	-R\$ 12.273.950,44	-R\$ 24.547.900,87
Rim	R\$ 619.974.606,60	R\$ 48.478.426,19	R\$ 96.956.852,37
TOTAL	R\$ 908.676.930,46	R\$ 68.868.521,32	R\$ 137.737.042,64

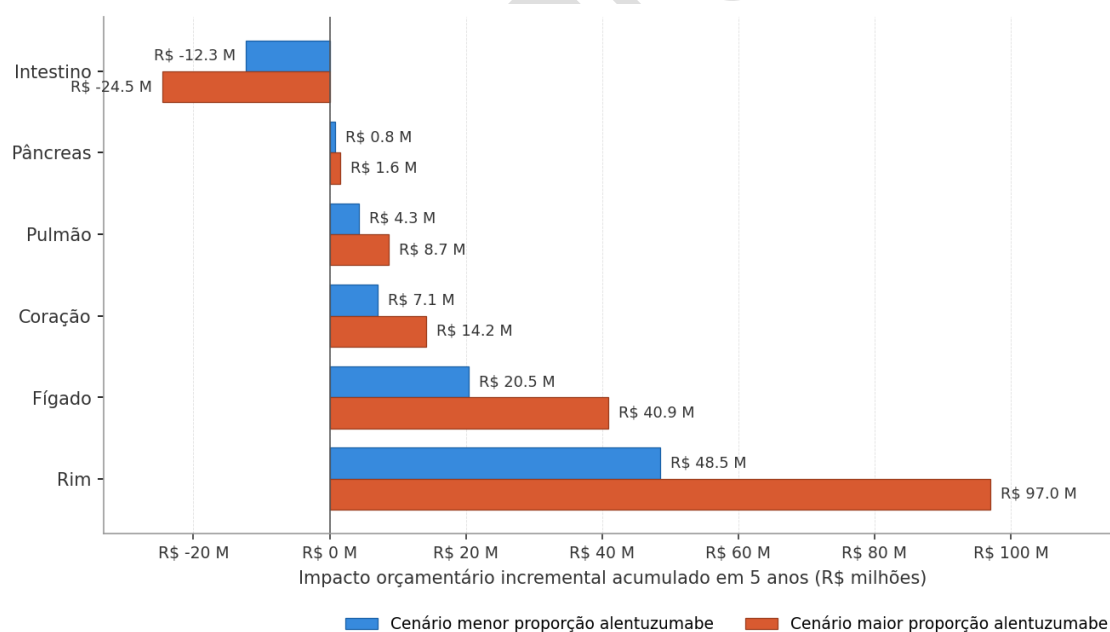
Fonte: elaboração própria. Ref: Brasil 2021b²; Brasil 2017³; BPS 2026¹⁰; APAC 2025⁹

Figura 1. Impacto orçamentário incremental anual da incorporação do alentuzumabe (2021–2031)



Fonte: elaboração própria. Impacto incremental = impacto do cenário alternativo – desembolso da prática atual no SUS, refletindo exclusivamente o efeito da entrada do alentuzumabe.

Figura 2. Impacto orçamentário incremental acumulado em 5 anos da incorporação do alentuzumabe, por órgão (2027–2031)



Fonte: elaboração própria. Valores negativos representam economia (intestino — alentuzumabe de menor custo que os comparadores na avaliação econômica).

6. LIMITAÇÕES

Esta análise apresenta limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados:

(i) Distribuição de tratamentos por cenário: a distribuição proposta para a prática atual no SUS (Cenário de referência) e os limites máximos de adoção do alentuzumabe foram definidos a partir de uma combinação de literatura, perfil de custo-efetividade da avaliação econômica (Anexo 2) e padronização assistencial descrita nos PCDT ^{1-3,20}

(ii) Estimativa populacional do transplante intestinal: os parâmetros seguem o Relatório de Recomendação Conitec nº 959¹⁶ (Conitec, 2025), com volume reduzido e elevada incerteza. O crescimento previsto de 15 transplantes/ano implica multiplicação substancial do volume ao longo do horizonte; a confirmação desse ritmo de expansão depende da organização da rede assistencial.

(iii) Custos do pacote terapêutico para órgãos com evidência indireta: esta AIO utiliza o custo do pacote terapêutico por paciente conforme orientação da Diretriz Metodológica: análise de impacto orçamentário²¹, o que inclui o medicamento + administração + monitoramento + manejo de eventos adversos (rejeição e perda de enxerto) ponderado pela respectiva probabilidade. Para o transplante intestinal e pancreático, a avaliação econômica (Anexo 2) utilizou probabilidades de rejeição extrapoladas de evidência indireta (em parte do transplante renal). Isso confere elevada incerteza aos custos esperados totais nesses dois órgãos, especialmente no intestinal, onde os custos por paciente são desproporcionalmente altos (R\$ 197 mil a R\$499 mil).

(iv) Heterogeneidade da evidência clínica: a base de evidências para indução em transplantes pulmonar, pancreático e intestinal é menos robusta que a disponível para renal e cardíaco, o que impõe cautela na interpretação dos limites de alentuzumabe nesses órgãos.

(v) Ausência de análise de sensibilidade probabilística: esta AIO apresenta análise determinística com dois cenários de adoção (menor e maior proporção de alentuzumabe).

(vi) Premissa de deslocamento proporcional: assumiu-se que a entrada do alentuzumabe desloca os comparadores na mesma proporção em que estes participam da prática atual. Esse pressuposto pode não refletir a realidade clínica, na qual a substituição pode ser preferencial por um agente específico (por exemplo, substituição predominantemente da timoglobulina).

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta análise estimou o impacto orçamentário decorrente da incorporação do alentuzumabe como nova tecnologia de imunossupressão de indução para transplantes de órgãos sólidos no SUS, ao longo do horizonte temporal de cinco anos (2027–2031).

Os resultados consolidados permitem visualizar o desembolso da prática atual no SUS (com timoglobulina e basiliximabe já incorporados) e estimar de forma transparente o adicional decorrente da incorporação do alentuzumabe em dois cenários de adoção (menor e maior proporção), por órgão e consolidado.

Esta AIO foi elaborada em conformidade com as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica em Saúde do Ministério da Saúde (Brasil, 2026), com o objetivo de subsidiar a recomendação sobre a incorporação do alentuzumabe pela Conitec.

8. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Imunossupressão em Transplante Renal. Brasília: Ministério da Saúde, 2021a.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Imunossupressão no Transplante Cardíaco. Brasília: Ministério da Saúde, 2021b.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Imunossupressão no Transplante Hepático em Adulto. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
4. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Imunossupressão em Transplante Pulmonar. Relatório de recomendação, 2016.
5. 3C Study Collaborative Group; Haynes R, Harden P, Judge P, Blackwell L, Emberson J, Landray MJ, Baigent C, Friend PJ. Alemtuzumab-based induction treatment versus basiliximab-based induction treatment in kidney transplantation (the 3C Study): a randomised trial. *Lancet*. 2014 Nov 8;384(9955):1684-90. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61095-3
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica em saúde. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2026.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema Nacional de Transplantes. Lista de espera e Transplantes realizados no Brasil no ano recorrente. 2026. Disponível em:

<https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/snt/lista-de-espera-e-transplantes-realizados-no-brasil-no-ano-recorrente>

8. ABTO. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos. Registro Brasileiro de Transplantes (RBT) — 2024. São Paulo: ABTO, 2024.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Autorização de Procedimento Ambulatorial (APAC). Brasília: Ministério da Saúde, 2025.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde (BPS). Brasília: Ministério da Saúde, 2025. Disponível em: <https://bps.saude.gov.br>. Acesso em março de 2026.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP). Brasília: Ministério da Saúde, 2026.
12. Hayes D Jr, McConnell PI, Yates AR, et al. Induction immunosuppression for combined heart-lung transplantation. *Clinical Transplantation*. 2016.
13. Li KHC, Ho JCS, Recaldin B, et al. Acute Cellular Rejection and Infection Rates in Alemtuzumab vs Traditional Induction Therapy Agents for Lung and Heart Transplantation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Transplantation Proceedings*. 2018;50(10):3723-3731.
14. Safdar K, Neff GW, Montalbano M, et al. Alemtuzumab induction in non-hepatitis C positive liver transplant recipients. *Liver Transplantation*. 2011.
15. Levitsky J, Thudi K, Ison MG, Wang E, Abecassis M. Alemtuzumab induction in non-hepatitis C positive liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2011 Jan;17(1):32-7. doi: 10.1002/lt.22180
16. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec). Relatório de Recomendação nº 959 — Transplante de intestino delgado e multivisceral para o tratamento de pacientes com falência intestinal e demais indicações. Brasília: Ministério da Saúde, 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2025/relatorio-de-recomendacao-no-959-transplante-de-intestino-delgado-e-multivisceral-para-o-tratamento-de-pacientes-com-falencia-intestinal-e-demaais-indicacoes/view>.
17. Stratta RJ, Rogers J, Orlando G, et al. 5-year results of a prospective, randomized, single-center study of alemtuzumab compared with rabbit antithymocyte globulin induction in simultaneous kidney-pancreas transplantation. *Transplant Proc*. 2014;46(6):1928-31. DOI
18. Farney AC, Doares W, Rogers J, et al. A randomized trial of alemtuzumab versus antithymocyte globulin induction in renal and pancreas transplantation. *Transplantation*. 2009;88(6):810-9. DOI
19. Hilmi IA, Planinsic RM, Sakai T, et al. Estudo observacional retrospectivo sobre indução imunossupressora em transplante intestinal isolado. 2013.
20. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Imunossupressão em Transplante Pulmonar. Relatório de recomendação, 2016.

21. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário — manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. 76 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos). ISBN 978-85-334-1945-2. Disponível em:
http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto.pdf