Brasília, DF | Julho de 2026

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Imunossupressores na terapia de manutenção
em pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

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

Perspectiva do paciente
COORDENAÇÃO DE INFORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS – CITEC/DGITS/SCTIE/MS
Adriana Prates
Aérica de Figueiredo Pereira Meneses
Pedro Henrique Santos Moraes
Laura Mendes Ribeiro

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

Relatório Preliminar

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 n° 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

Relatório Preliminar

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 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.

Relatório Preliminar

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Protocolos de terapia de manutenção 16
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica de azatioprina 19
Quadro 3. Ficha com a descrição técnica de ciclosporina 20
Quadro 4. Ficha com a descrição técnica de everolimo 21
Quadro 5. Ficha com a descrição técnica de micofenolato de mofetila..... 22
Quadro 6. Ficha com a descrição técnica de micofenolato de sódio 24
Quadro 7. Ficha com a descrição técnica de sirolimo..... 25
Quadro 8. Ficha com a descrição técnica de tacrolimo 26
Quadro 9. Custo dos medicamentos de imunossupressão 28
Quadro 10. Total de comprimidos por tipo de imunossupressor..... 29
Quadro 11. Custo dos imunossupressores no tratamento de manutenção no transplante de órgão sólidos ... 29
Quadro 12. Características das avaliações econômicas..... 43
Quadro 13. Custos dos esquemas de imunossupressão no transplante de coração 44
Quadro 14. Custos dos esquemas de imunossupressão no transplante de pulmão..... 45
Quadro 15. Custos dos esquemas de imunossupressão no transplante de fígado..... 46
Quadro 16. Custos dos esquemas de imunossupressão no transplante de pâncreas 47
Quadro 17. Custos dos esquemas de imunossupressão no transplante de intestino..... 47
Quadro 18. Custos dos esquemas de imunossupressão no transplante de rim 48
Quadro 19. Características das avaliações econômicas..... 49
Quadro 20. Impacto orçamentário calculado para os cenários de incorporação de imunossupressores nos transplantes de órgãos sólidos, a nível federal..... 51

Relatório Preliminar

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO 6
2. CONFLITO DE INTERESSES 6
3. RESUMO EXECUTIVO 7
4. INTRODUÇÃO 10
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde 12
4.2 Tratamento recomendado 14
4.2.1 Protocolos internacionais e nacionais de esquemas de imunossupressão de manutenção 15
4.3 Justificativa da demanda e considerações da área técnica do Ministério da Saúde 16
5. TECNOLOGIA 19
5.1 Custo das tecnologias 28
5.2 Custo dos tratamentos por paciente 29
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS 30
6.1 Efeitos desejáveis das tecnologias 32
6.2 Efeitos indesejáveis das tecnologias 35
6.3 Qualidade geral das evidências (GRADE) 40
6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis 42
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS 42
7.1 Avaliação Econômica 42
7.2 Impacto Orçamentário 49
8. ACEITABILIDADE 51
9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE 52
11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS 53
12. CONSIDERAÇÕES FINAIS 55
13. PERSPECTIVA DO PACIENTE 56
14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC 58
15. REFERÊNCIAS 59
ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS 79
ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA 457
ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO 497

Relatório Preliminar

1. APRESENTAÇÃO

Este Relatório se refere à avaliação da incorporação de imunossupressores (tacrolimo, ciclosporina, sirolimo, everolimo, micofenolato de mofetila, micofenolato de sódio e azatioprina) para a terapia de manutenção em pacientes submetidos a transplante 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 eficácia, segurança, custo e impacto orçamentário dos imunossupressores tacrolimo, ciclosporina, sirolimo, everolimo, micofenolato de mofetila, micofenolato de sódio e azatioprina para a terapia de manutenção em pacientes submetidos ao transplante 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.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Tacrolimo, ciclosporina, sirolimo, everolimo, micofenolato de mofetila, micofenolato de sódio e azatioprina, administrados em esquema de associação ou em monoterapia

Indicação: Terapia de manutenção em pacientes adultos e pediátricos submetidos à transplante de coração, pulmão, fígado, pâncreas, intestino e rim

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

Introdução: Os pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos necessitam de imunossupressão contínua para a viabilidade do enxerto e sua sobrevida. Entre os medicamentos imunossupressores utilizados para o tratamento de manutenção de pacientes submetidos a transplante órgãos sólidos destacam-se azatioprina, ciclosporina, everolimo, micofenolato de mofetila e micofenolato de sódio, sirolimo e tacrolimo. A imunossupressão desempenha um papel essencial na sobrevida do enxerto e do paciente após o transplante, que modulam a atividade do sistema imunológico para prevenir a rejeição do órgão transplantado, que continua sendo um dos principais desafios clínicos nesse contexto.

Pergunta: Os imunossupressores como tacrolimo, ciclosporina, sirolimo e everolimo, micofenolato de mofetila, micofenolato de sódio e azatioprina são eficazes e seguros para o tratamento de imunossupressão de manutenção em pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos?

Evidências clínicas: Foram identificados diversos esquemas de terapia de manutenção para pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos:

Transplante de coração (n = 11): Tacrolimo + Micofenolato de mofetila; Ciclosporina + Micofenolato de mofetila; Tacrolimo + Azatioprina; Ciclosporina + Azatioprina; Everolimo + Micofenolato de mofetila; Everolimo + Ciclosporina; Tacrolimo + Sirolimo; Sirolimo + Ciclosporina; Sirolimo + Micofenolato de mofetila; Micofenolato de sódio + Ciclosporina; Everolimo + Tacrolimo;

Transplante de pulmão (n = 9): Tacrolimo + micofenolato de mofetila; Ciclosporina + micofenolato de mofetila; Tacrolimo + sirolimo; Tacrolimo + azatioprina; Everolimo + ciclosporina; Ciclosporina + azatioprina; Micofenolato de sódio + Ciclosporina; Tacrolimo + Sirolimo + Azatioprina; Ciclosporina + Sirolimo + Azatioprina;

Transplante de Fígado (n = 10): Tacrolimo; Ciclosporina; Everolimo; Micofenolato de mofetila; Sirolimo; Ciclosporina + azatioprina; Micofenolato de mofetila + ciclosporina; Tacrolimo + Micofenolato de mofetila; Tacrolimo + azatioprina; Micofenolato de sódio + tacrolimo;

Transplante de Pâncreas (n =7): Tacrolimo + Micofenolato de mofetila; Ciclosporina + Micofenolato de mofetila; Sirolimo + Micofenolato de mofetila; Azatioprina + Ciclosporina; Sirolimo + Tacrolimo; Micofenolato de sódio + Tacrolimo; Everolimo + Tacrolimo;

Transplante de Intestino (n = 6): Tacrolimo; Ciclosporina; Tacrolimo + Sirolimo; Tacrolimo + Sirolimo + micofenolato de mofetila; Tacrolimo + Azatioprina; Ciclosporina + Azatioprina;

Transplante de Rim (n = 17): Tacrolimo + Micofenolato de mofetila; Ciclosporina + Micofenolato de mofetila; Tacrolimo + Azatioprina; Ciclosporina + Azatioprina; Tacrolimo + micofenolato de sódio; Ciclosporina + micofenolato de sódio; Everolimo + Micofenolato de mofetila; Everolimo + Tacrolimo; Everolimo + micofenolato de sódio; Sirolimo + Micofenolato de mofetila; Sirolimo + Tacrolimo; Sirolimo + Ciclosporina; Ciclosporina + Everolimo; Tacrolimo; Ciclosporina; Azatioprina; Micofenolato de mofetila.

As evidências analisadas mostraram que na maioria dos transplantes de órgãos sólidos — coração, pulmão, fígado, pâncreas e rim —, os resultados foram consistentes ao demonstrar que não foram encontradas diferenças de efeito significativas entre as terapias imunossupressoras de manutenção avaliadas aos desfechos de perda do enxerto,

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

mortalidade do paciente, rejeição aguda e crônica do enxerto, além de eventos adversos. Em contrapartida, no transplante de intestino não foram identificados estudos comparativos, em decorrência do tipo de transplante, e os resultados na apresentaram uma variabilidade na ocorrência dos desfechos. A avaliação da certeza da evidência (GRADE) variou de baixa a muito baixa confiança na maioria dos desfechos, decorrente de limitações metodológicas, amostras reduzidas e alta imprecisão estatística (intervalos de confiança amplos e escassez de eventos). Este padrão de muito baixa certeza para perda do enxerto, mortalidade e eventos adversos foi identificado nos transplantes de coração, pulmão, pâncreas e rim. As únicas exceções que atingiram maior robustez foram a comparação entre *ciclosporina + azatioprina* versus *ciclosporina + micofenolato de mofetila*, que alcançou alta certeza para perda do enxerto no transplante de fígado e certeza moderada para mortalidade em longo prazo no transplante renal. Nas demais avaliações desses dois órgãos, a confiança permaneceu baixa ou moderada. A avaliação com maior incerteza foi observada no transplante de intestino, onde a certeza da evidência foi totalmente classificada como muito baixa para todos os desfechos avaliados, rebaixada pelo delineamento observacional dos estudos, pequenas amostras e acentuada heterogeneidade dos dados.

Avaliação econômica: Foram realizadas análises de custo, na perspectiva do SUS, de esquemas de tratamento para pacientes submetidos a transplante de coração, pulmão, fígado, pâncreas, intestino e rim. As estimativas incluíram os custos do corticoide, das dosagens de níveis séricos de tacrolimo, ciclosporina, everolimo e sirolimo, micofenolato de mofetila e micofenolato de sódio (quando integrantes do esquema), do acompanhamento pós-transplante e do risco de internação por intercorrências. O horizonte temporal adotado foi de 16 anos para os transplantes de coração, pulmão, fígado e rim; 14 anos para pâncreas; e 10 anos para intestino. Os custos de tratamento variaram conforme o tipo de transplante de órgão sólido: coração (R$ 38.417,63 a R$ 235.460,91); pulmão (R$ 38.734,94 a R$ 235.778,23); fígado (R$ 20.269,98 a R$ 187.178,35); pâncreas (R$ 35.339,72 a R$ 187.784,92); intestino (R$ 23.321,80 a R$ 150.020,18); e rim (R$ 19.742,16 a R$ 235.199,30). A análise de sensibilidade demonstrou que os imunossupressores com maior influência nos custos são o sirolimo (para pulmão, pâncreas, intestino e rim), a ciclosporina (para coração) e o tacrolimo (para fígado).

Análise de impacto orçamentário: O impacto orçamentário, sob a perspectiva do SUS, foi analisado considerando os medicamentos não incorporados no âmbito federal. O horizonte temporal adotado foi de cinco anos (2027-2031). O Cenário de referência foi composto por tacrolimo, ciclosporina, azatioprina, everolimo, micofenolato de mofetila e micofenolato de sódio para os transplantes cardíacos e hepáticos. O Cenário Alternativo 1 contempla a incorporação do sirolimo para transplantes cardíacos e hepáticos e a incorporação de todos os imunossupressores para os transplantes pulmonares, pancreáticos e intestinais, com taxa de difusão de 90%; o Cenário Alternativo 2 inclui os mesmos parâmetros, mas com taxa de difusão de 100%. No Cenário 1, o desembolso total em cinco anos foi de R$ 57.752.774,88, enquanto o Cenário 2 apresentou um desembolso total de R$ 64.169.749,87.

Recomendações internacionais: Uma busca manual foi realizada na base de dados da Rede Internacional de Agências para Avaliação de Tecnologia em Saúde (INATHA - *The International Network of Agencies for Health Technology Assessment*) e buscas específicas nas agências do 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 - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), e Canadá - *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux* (INESSS). A busca teve como objetivo de abranger os principais tipos de transplantes sólidos na investigação das recomendações sobre o uso de imunossupressores para manutenção. As agências internacionais apontam o uso de tacrolimo, ciclosporina, azatioprina, micofenolato de mofetila e everolimo, especialmente para terapia de manutenção para pacientes submetidos a transplante de coração, fígado e rim. Para os órgãos pulmão, pâncreas e intestino não foram identificadas recomendações específicas das agências analisadas quanto aos esquemas de imunossupressão de manutenção.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Considerações finais: Os imunossupressores utilizados na terapia de manutenção são fundamentais e de uso contínuo para pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos. Os esquemas terapêuticos avaliados apresentaram benefícios na redução da perda do enxerto, da mortalidade, dos episódios de rejeição e de eventos adversos, sem demonstrar diferenças estatisticamente significativas entre si. Os custos variaram a depender do regime terapêutico, do tempo de tratamento e do tipo de transplante, estimando-se um impacto orçamentário de aproximadamente R$ 64 milhões em cinco anos, considerando o cenário de incorporação com difusão completa (100%) dos imunossupressores. Embora alguns desses fármacos não apresentem indicação em bula (uso *off-label*) regulamentada pela Anvisa para todos os tipos de transplantes, o seu uso clínico é amplamente consolidado pelas sociedades médicas. A análise desses medicamentos tem como fundamento o disposto no inciso II do parágrafo único do art. 19-T da Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 52/2026 esteve aberta de 12 a 21 de maio de 2026 e quatro pessoas se inscreveram. No relato, o participante, que, em 2014, realizou transplante de fígado após diagnóstico de cirrose avançada, mencionou que antes do transplante tentou tratamento com interferon, ribavirina e interferon peguilado sem obter resposta sustentada. Após o transplante, utilizou imunossupressores para evitar a rejeição do órgão transplantado. Para a indução utilizou cinco comprimidos de tacrolimo 1mg e um comprimido de micofenolato de sódio 180mg, duas vezes ao dia. Após 3 meses do transplante, o micofenolato foi retirado da prescrição e desde então realiza o tratamento de manutenção com o uso de dois comprimidos de 1mg de tacrolimo, duas vezes ao dia. Mencionou o surgimento de eventos adversos de natureza dermatológica relacionados ao uso prolongado do tacrolimo, os quais tem manejado satisfatoriamente, e que atualmente enfrenta um quadro de aumento da glicemia, o qual vem sendo monitorado. O participante não relatou episódios de rejeição ao longo desses 12 anos de transplante.

Discussão do Comitê de Medicamentos durante a apreciação inicial: Avaliou-se conjuntamente os imunossupressores tacrolimo, ciclosporina, micofenolato de mofetila, micofenolato de sódio, azatioprina, everolimo e sirolimo para a terapia de manutenção em pacientes submetidos a transplantes de coração, pulmão, fígado, pâncreas, intestino e rim no SUS. A análise integrada visou unificar o processo de tomada de decisão para esquemas terapêuticos consagrados e essenciais à continuidade da política nacional de transplantes. O Comitê destacou que, apesar de as evidências clínicas não estarem estruturadas nos moldes metodológicos atuais, trata-se de tecnologias consolidadas na literatura e com impacto orçamentário aceitável. Por fim, enfatizou-se a relevância de assegurar o acesso integral a essas terapias, isoladas ou combinadas, superando a fragmentação da oferta regional atual, conforme as linhas de cuidado e os PCDT.

Recomendação inicial da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, na 153ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada em 02/07/2026, deliberaram, por unanimidade, pelo encaminhamento do tema à consulta pública, com recomendação preliminar favorável à incorporação dos imunossupressores tacrolimo, ciclosporina, sirolimo, everolimo, micofenolato de mofetila, micofenolato de sódio e azatioprina para a terapia de manutenção em pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos. A decisão se fundamentou no uso consagrado destas tecnologias, o acesso aos imunossupressores para a terapia de manutenção ao longo da vida, a continuidade da política pública de transplantes e o impacto orçamentário aceitável.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

4. INTRODUÇÃO

O transplante de órgãos é um procedimento regulamentado pelo Sistema Nacional de Transplantes (SNT), responsável pela gestão das listas de espera, da procura por doadores e toda coordenação do processo por meio do Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes, Anexo I à Portaria de Consolidação No 4, de 28 de setembro de 2017 e pelo Decreto no 9.175, de 18 de outubro de 2017[1] que regulamentou a Lei no 9434 de 04 de fevereiro de 1997 – "Lei dos Transplantes"[2]. Os transplantes de órgãos sólidos realizados em âmbito nacional são de coração, fígado, pulmão, pâncreas e rim. Recentemente, foi incluído o transplante de intestino delgado e multivisceral[3].

Após o transplante, o paciente necessita de acompanhamento médico contínuo ao longo da vida para assegurar o funcionamento adequado do órgão transplantado e prevenir complicações. Um dos principais desafios após o procedimento é evitar a rejeição do enxerto pelo sistema imunológico do receptor, que pode reconhecê-lo como um corpo estranho. Para mitigar esse risco, é essencial o uso de medicamentos imunossupressores, que reduzem a resposta imunológica e promovem a aceitação do órgão transplantado. O controle rigoroso da imunossupressão é fundamental para equilibrar a prevenção da rejeição com a diminuição do risco de infecções e outros eventos adversos associados ao uso prolongado dessas medicações[4].

Os imunossupressores são fármacos que modulam a atividade do sistema imunológico para prevenir a rejeição do órgão transplantado. O tratamento imunossupressor é geralmente dividido em três fases: indução, manutenção e tratamento da rejeição. A fase de indução ocorre no período imediato ao transplante e envolve o uso de imunossupressores potentes para suprimir rapidamente a resposta imune inicial. A fase de manutenção, que se estende por toda a vida do paciente, visa manter um nível adequado de imunossupressão para evitar a rejeição crônica do enxerto, utilizando combinações de medicamentos como inibidores de calcineurina, antimetabólitos e corticoides. Já o tratamento da rejeição é necessário quando há sinais de que o sistema imunológico está atacando o enxerto, exigindo ajustes na terapia imunossupressora. A fase de manutenção é a mais longa e desafiadora, pois exige um equilíbrio cuidadoso para evitar tanto a rejeição quanto os efeitos colaterais do uso prolongado dos imunossupressores, como maior suscetibilidade a infecções e toxicidade renal[5].

No transplante cardíaco há necessidade de imunossupressão contínua para garantir a sobrevivência do enxerto e do paciente. Entre os avanços mais significativos estão os inibidores de calcineurina, como tacrolimo e ciclosporina, que demonstram eficácia na redução da rejeição aguda. No entanto, o uso prolongado desses agentes está associado a nefrotoxicidade e outros eventos adversos, como hipertensão e disfunção renal. Assim, estratégias alternativas com combinação de imunossupressores têm sido estudadas para minimizar esses riscos enquanto se mantém o controle imunológico necessário[6].

O transplante hepático requer imunossupressão contínua para prevenir a rejeição do enxerto e garantir a sobrevida do paciente. Os inibidores da calcineurina, como tacrolimo e ciclosporina, são amplamente utilizados, mas estão associados a complicações significativas a longo prazo, como nefrotoxicidade e disfunção renal crônica. Estudos recentes

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

têm investigado estratégias para reduzir a exposição a esses imunossupressores, como a combinação de tacrolimo em doses reduzidas com everolimo ou micofenolato de mofetila, com o objetivo de minimizar os eventos adversos e preservar a função renal, mantendo a eficácia na prevenção de rejeições agudas[7,8].

O transplante de pulmão apresenta desafios únicos no manejo imunossupressor, com regimes baseados em inibidores de calcineurina (CNI), como tacrolimo ou ciclosporina, amplamente utilizados para prevenir a rejeição do enxerto. Estudos demonstram que o uso de tacrolimo está associado a uma menor incidência de bronquiolite obliterante (BO) e rejeição aguda em comparação com a ciclosporina, embora ambas as terapias apresentem riscos de eventos adversos, como infecções fúngicas ou virais[9]. O desenvolvimento de regimes combinados, incluindo agentes como everolimus e micofenolato de mofetila, tem como objetivo minimizar esses eventos adversos e melhorar a sobrevida a longo prazo. No entanto, as complicações renais decorrentes do uso prolongado de CNIs continuam sendo um fator limitante na melhoria dos resultados pós-transplante[10].

O transplante de pâncreas requer imunossupressão durante toda vida do paciente para evitar a rejeição do enxerto. Embora o transplante de pâncreas possa normalizar o metabolismo da glicose e eliminar a necessidade de insulina exógena em pacientes diabéticos, a imunossupressão contínua é necessária para prevenir a rejeição do enxerto. Além disso, mencionam os riscos associados à imunossupressão[11]. Por outro lado, temos o desenvolvimento de novos imunossupressores e mudanças nos regimes de tratamento pós-transplante são as principais razões para o aumento do número de transplantes bem-sucedidos. Embora a terapia imunossupressora possa reduzir a rejeição em pacientes transplantados, também pode aumentar as chances de ocorrência de infecção, assim como eventos adversos específicos devido ao uso contínuo desses medicamentos, por isso é importante monitorar continuamente o tratamento dos pacientes devido aos potenciais eventos adversos associados[12].

O transplante renal é uma terapia essencial para pacientes com doença renal crônica avançada, proporcionando melhor qualidade de vida e maior sobrevida em comparação com a diálise. No entanto, a imunossupressão vitalícia é fundamental para prevenir a rejeição do enxerto, sendo o tacrolimo e a ciclosporina os principais fármacos utilizados nesse controle. Estudos indicam que o tacrolimo apresenta maior eficácia na prevenção da rejeição aguda e melhores taxas de sobrevida do enxerto em comparação com a ciclosporina, embora seu uso prolongado esteja associado a nefrotoxicidade e complicações metabólicas, exigindo monitoramento contínuo e ajustes na terapia imunossupressora para minimizar eventos adversos e otimizar os resultados do transplante[13].

O transplante de intestino exige um regime imunossupressor específico devido ao alto risco de rejeição e infecções. O tacrolimo é amplamente utilizado, mas seus eventos adversos, como nefrotoxicidade e rejeição aguda, permanecem desafios significativos. Estratégias como o uso de anticorpos monoclonais (daclizumabe) e a combinação de corticoides com outros imunossupressores têm demonstrado eficácia na redução desses riscos. A busca por alternativas que reduzam os níveis de tacrolimo sem comprometer a eficácia imunossupressora contínua, especialmente para pacientes com função renal comprometida. No contexto geral dos transplantes de órgãos sólidos, os desafios do uso

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

prolongado de imunossupressores, incluindo rejeições, infecções e eventos adversos, reforçam a necessidade de monitoramento contínuo e desenvolvimento de terapias mais seguras para melhorar os desfechos clínicos e a sobrevida dos pacientes[14].

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde

A insuficiência cardíaca terminal, causada por cardiomiopatia dilatada, doença coronariana ou congênita, é uma das principais indicações para transplante cardíaco[15]. No Brasil, cerca de 2 milhões de pessoas têm insuficiência cardíaca, com 240.000 novos casos anuais, além de uma prevalência de cardiomiopatia dilatada de 1 caso a cada 250 pessoas[16]. A sobrevida após o transplante cardíaco tem melhorado com protocolos de imunossupressão mais eficazes, como tacrolimo e ciclosporina, apesar de persistirem desafios em populações de risco[17].

A insuficiência hepática terminal, frequentemente resultante de cirrose hepática, hepatite viral crônica ou carcinoma hepatocelular, é uma das principais indicações para o transplante de fígado[18]. No Brasil, a Doença Hepática Alcoólica (DHA) é uma causa significativa de internações hospitalares. Entre 2018 e 2022, foram registradas 75.932 internações por DHA, com maior prevalência na região Sudeste (43,07%)[19]. Globalmente, a cirrose hepática é responsável por aproximadamente 2 milhões de mortes anuais, sendo uma das principais causas de morbimortalidade[20]. A sobrevida após o transplante hepático tem melhorado com o desenvolvimento de imunossupressores mais eficazes, como o tacrolimo, que demonstrou maior eficácia em comparação à ciclosporina, reduzindo significativamente as taxas de rejeição aguda[8]. No entanto, o uso contínuo desses agentes aumenta o risco de infecções e eventos adversos específicos, ressaltando a importância do acompanhamento terapêutico constante dos pacientes[21]. Avanços nos protocolos de tratamento têm contribuído para uma abordagem mais personalizada, melhorando a qualidade de vida dos transplantados[7].

O transplante pulmonar é uma terapia estabelecida para pacientes com doença pulmonar avançada. Em 2014, a Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO) registrou 67 transplantes pulmonares realizados no Brasil, com 204 pacientes na lista de espera. As principais indicações incluem Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), fibrose cística, doenças intersticiais pulmonares, bronquiectasias não fibrocísticas e hipertensão pulmonar[22]. Desde 1983, mais de 40.000 transplantes pulmonares foram realizados no mundo, com cerca de 700 no Brasil. A sobrevida pós-transplante é limitada devido à disfunção primária do enxerto, infecções e bronquiolite obliterante. Tecnologias como o recondicionamento pulmonar *ex vivo* têm melhorado a oferta de órgãos viáveis[23]. Estudos comparativos indicam que ciclosporina A e tacrolimo, combinados com micofenolato de mofetila e esteroides, apresentam eficácia semelhante na prevenção de rejeição aguda, com variações nos eventos adversos, tornando essencial a individualização da terapia imunossupressora[24].

O transplante de pâncreas é uma intervenção cirúrgica complexa, frequentemente indicada para pacientes com diabetes mellitus tipo 1 que apresentam complicações graves ou insuficiência renal associada. Clinicamente, o procedimento visa restaurar a normoglicemia e eliminar a dependência de insulina exógena, melhorando a qualidade de

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

vida e potencialmente prevenindo a progressão de complicações diabéticas. No entanto, o transplante está associado a riscos significativos, incluindo complicações cirúrgicas como trombose do enxerto, pancreatite, infecções intra-abdominais e rejeição do enxerto. Estudos indicam que complicações imunológicas afetam cerca de 30% dos pacientes, com a rejeição causando perda do enxerto em aproximadamente 10% dos casos[25]. Epidemiologicamente, o transplante de pâncreas é menos comum em comparação com outros transplantes de órgãos sólidos. No Brasil, foram realizados 135 transplantes de pâncreas em 2022, segundo a ABTO. A maioria desses procedimentos é realizada simultaneamente ao transplante renal, devido à alta prevalência de insuficiência renal em pacientes diabéticos tipo 1. A taxa de sobrevida no primeiro ano após o transplante é superior a 95% para os pacientes e 83% para os enxertos pancreáticos. Apesar dos desafios associados, o transplante de pâncreas continua sendo uma opção terapêutica viável para pacientes selecionados, proporcionando benefícios significativos em termos de controle glicêmico e qualidade de vida[25].

A doença renal crônica (DRC) é caracterizada por uma perda progressiva e irreversível da função renal, geralmente associada a condições como diabetes mellitus, hipertensão arterial e glomerulopatias. Nos estágios iniciais, a DRC pode ser assintomática, sendo diagnosticada principalmente por alterações nos níveis séricos de creatinina e taxa de filtração glomerular reduzida. Com a progressão da doença, sintomas como fadiga, edema, náuseas e hipertensão descontrolada tornam-se mais evidentes. Em estágios avançados, a retenção de toxinas urêmicas pode causar complicações cardiovasculares, ósseas e neurológicas, tornando necessária a terapia renal substitutiva, como hemodiálise, diálise peritoneal ou transplante renal[26]. A doença renal crônica (DRC) é um problema de saúde pública global, afetando aproximadamente 10% da população mundial. As principais causas incluem diabetes mellitus e hipertensão arterial. No Brasil, a prevalência de DRC autorreferida é de 1,4%, correspondendo a cerca de dois milhões de pessoas. Estima-se que entre 3 a 6 milhões de brasileiros apresentem algum grau de comprometimento renal, sendo mais comum em homens e em indivíduos entre 50 e 79 anos. O envelhecimento populacional, a má qualidade da alimentação e o aumento da prevalência de diabetes e hipertensão contribuem para o crescimento da DRC no país[27].

O transplante de intestino delgado é uma intervenção cirúrgica complexa, indicada principalmente para pacientes com falência intestinal irreversível que não respondem a tratamentos convencionais. Clinicamente, o procedimento busca restaurar a função intestinal normal, permitindo que os pacientes se tornem independentes da nutrição parenteral total e melhorem sua qualidade de vida. No entanto, o transplante está associado a riscos significativos, como rejeição do enxerto, infecções oportunistas e complicações decorrentes da imunossupressão. A rejeição aguda é uma preocupação comum, exigindo monitoramento rigoroso e ajustes na terapia imunossupressora para preservar a função do enxerto. Estudos indicam que a rejeição aguda ocorre em uma proporção considerável de pacientes, mas avanços nas estratégias imunossupressoras têm contribuído para melhores resultados clínicos[14]. O transplante de intestino delgado é menos comum em comparação com outros transplantes de órgãos sólidos, devido à complexidade do procedimento e à disponibilidade limitada de doadores adequados. A falência intestinal é considerada uma condição rara, com incidência estimada entre 20 a 80 casos por milhão de adultos e 14,1 a 56 casos por milhão de crianças. No Brasil, estima-se que ocorram aproximadamente 800 casos por milhão de habitantes por ano. Embora a nutrição parenteral total seja o

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

tratamento primário para esses pacientes, complicações associadas ao seu uso prolongado podem tornar o transplante intestinal uma opção necessária. Estudos internacionais indicam que a sobrevida dos pacientes e dos enxertos tem melhorado ao longo dos anos, com taxas de sobrevida em um ano superiores a 80% em centros experientes[28].

4.2 Tratamento recomendado

O tratamento para pacientes transplantados de coração foca na imunossupressão para prevenir rejeição e complicações. Inibidores de calcineurina, como ciclosporina e tacrolimo, são pilares do protocolo. A ciclosporina, apesar de eficaz, está associada a complicações renais e hipertensão, enquanto o tacrolimo reduz mais os episódios de rejeição[17]. O micofenolato de mofetila, em combinação com esses inibidores, é eficaz na redução de rejeições, mas precisa de monitoramento pela possível disfunção renal[6]. Já o everolimo, indicado em casos de disfunção renal preexistente, pode aumentar o risco de rejeição em alguns pacientes[6]. Corticodes são usados inicialmente, com doses reduzidas gradualmente. O regime deve ser ajustado às necessidades do paciente, visando equilíbrio entre eficácia e segurança. Além disso, o manejo de complicações inclui o uso de estatinas para proteção cardiovascular[17].

Para transplante de fígado geralmente inclui inibidores da calcineurina, como tacrolimo e ciclosporina. O tacrolimo demonstrou menor taxa de rejeição e pode melhorar a sobrevida do enxerto e do paciente a longo prazo[7]. Estratégias para reduzir sua toxicidade renal incluem doses menores associadas ao micofenolato de mofetila, o que reduz a disfunção renal e a rejeição aguda[18]. O protocolo ideal pode equilibrar eficácia e minimização de eventos adversos.

O tratamento imunossupressor após o transplante de pulmão geralmente envolve inibidores da calcineurina, como tacrolimo e ciclosporina, combinados com micofenolato de mofetila e corticoides. O tacrolimo tem demonstrado menor risco de desenvolvimento da síndrome bronquiolite obliterante (BOS) em comparação com a ciclosporina, tornando-se uma opção preferencial para reduzir a rejeição crônica[29]. Além disso, o uso de everolimo foi avaliado como alternativa ao micofenolato de mofetila e mostrou benefícios na redução de rejeições agudas e infecções por citomegalovírus, mas com uma taxa de descontinuação mais alta devido a eventos adversos[30]. Protocolos podem equilibrar eficácia na prevenção da rejeição e minimizar eventos adversos, como toxicidade renal e infecções.

No transplante renal tradicionalmente a imunossupressão envolve inibidores da calcineurina, como tacrolimo e ciclosporina, que reduziram a taxa de rejeição aguda e melhoraram a sobrevida precoce do enxerto. Entretanto, a toxicidade crônica desses fármacos tem levado à investigação de alternativas, como a combinação de micofenolato de mofetila e sirolimo, que demonstrou preservar a função renal com menor risco de perda do enxerto e menos eventos adversos graves[26]. Em estudos comparativos, tacrolimo apresentou menor tempo de função retardada do enxerto em relação à ciclosporina e pode ser preferido para pacientes com maior risco de disfunção do enxerto[31]. Embora as diferenças entre esses imunossupressores sejam pequenas[32], protocolos personalizados podem otimizar os resultados, equilibrando eficácia na prevenção da rejeição e minimização da toxicidade.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

No transplante de pâncreas, especialmente em transplantes simultâneos de pâncreas e rim (SPK), a imunossupressão geralmente inclui tacrolimo combinado com micofenolato de mofetila ou sirolimo, além de corticoides. Estudos demonstram que o tacrolimo combinado com micofenolato de mofetila é considerado o padrão-ouro para SPK, reduzindo a taxa de rejeição moderada ou grave e melhorando a sobrevida do enxerto pancreático em comparação à ciclosporina[33]. Além disso, o uso de sirolimo mostrou eficácia na prevenção da rejeição, mas foi associado a um aumento nas complicações cirúrgicas, como dificuldades na cicatrização de feridas e linfoceles[34]. A escolha do regime imunossupressor deve equilibrar a eficácia na prevenção da rejeição e minimizar complicações pós-operatórias[32].

O tratamento imunossupressor no transplante intestinal evoluiu significativamente, com o tacrolimo sendo o agente primário devido à sua eficácia na prevenção da rejeição[35]. Estratégias para reduzir sua toxicidade renal incluem combinações com sirolimo e micofenolato de mofetila, o que possibilitou menor incidência de rejeição e melhor preservação da função renal[36]. A escolha do regime ideal deve equilibrar a eficácia imunossupressora com a minimização de complicações, como infecções e toxicidade dos fármacos[32].

4.2.1 Protocolos internacionais e nacionais de esquemas de imunossupressão de manutenção

De acordo com as diretrizes sobre imunossupressão em transplantes de órgãos sólidos, o esquema de manutenção adota, preferencialmente, a associação de tacrolimo, micofenolato de mofetila e corticoide, com variações determinadas pelo órgão transplantado, pelo risco imunológico e pela resposta clínica do paciente. O tacrolimo destaca-se como o inibidor de calcineurina (CNI) de primeira escolha na manutenção inicial da imunossupressão, apresentando superioridade em relação à ciclosporina, tanto na prevenção da rejeição aguda quanto na preservação da função do enxerto. O micofenolato de mofetila, por sua vez, é o antimetabólito de escolha na maioria dos casos, sendo o micofenolato de sódio a opção mais adequada em situações de intolerância gastrointestinal. A azatioprina pode ser indicada em situações específicas, como na gestação ou em casos de contraindicação ao uso de micofenolato[15,37-40].

Os corticoides também são amplamente utilizados na fase inicial pós-transplante, embora tenham sido progressivamente retirados de forma precoce, especialmente em pacientes de baixo risco imunológico, mitigando os efeitos metabólicos associados ao seu uso prolongado. A suspensão completa, contudo, deve ser cuidadosamente avaliada, mantendo-se sua administração em esquemas consolidados em condições bem toleradas[15,37-40].

Os inibidores da via mTOR (sirolimo e everolimo), têm papel relevante em protocolos de minimização de CNI, podendo ser utilizados com doses reduzidas de tacrolimo ou como substitutos, após a estabilização funcional do enxerto e a completa cicatrização do sítio cirúrgico. Esses agentes demonstram benefícios adicionais, tais como menor impacto nefrotóxico e potencial efeito antiproliferativo, especialmente em pacientes com histórico ou risco aumentado de neoplasias cutâneas. Contudo, recomenda-se evitar sua introdução precoce, principalmente nas primeiras semanas após o transplante[15,37-40].

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Entre o segundo e o quarto mês pós-transplante, recomenda-se reduzir progressivamente as doses de imunossupressores, quando não há episódios de rejeição aguda. A manutenção de doses mínimas visa preservar a função do enxerto e mitigar toxicidades cumulativas. Essa abordagem deve ser individualizada com monitoramento cuidadoso e ajustes criteriosos, considerando o perfil imunológico do paciente, a função do enxerto e a presença de eventuais eventos adversos[15,37-40].

A Quadro 1 apresenta os principais protocolos utilizados atualmente.

Quadro 1. Protocolos de terapia de manutenção

ÓRGÃO	ESQUEMAS	IMUNOSSUPRESSORES
CORAÇÃO[15,37,40]	**Padrão**	Tacrolimo + MMF + Corticoide
	Alternativos	Monoterapia com Tacrolimo (baixo risco), mTOR (redução de CNI), retirada de corticoide individualizada
PULMÃO[37]	**Padrão**	Tacrolimo + MMF + Corticoide
	Alternativos	mTOR (reduz BOS); MMF substituído por MPS (intolerância GI); corticoide geralmente mantido
FÍGADO[37,39]	**Padrão**	Tacrolimo ± Corticoide (curto prazo)
	Alternativos	mTOR (redução dose dos inibidores de calcineurina, Everolimo: início no 7º dia, Sirolimo: após primeiro mês; Azatioprina: (gestação)
PÂNCREAS / RIM-PÂNCREAS[37]	**Padrão**	Tacrolimo + MMF + Corticoide
	Alternativos	mTOR substitui MMF; corticoide pode ser retirado 3–6 meses pós-Transplante;
INTESTINO / MULTIVISCERAL[37]	**Padrão**	Tacrolimo + MMF ± Corticoide
	Alternativos	mTOR (reduzem a rejeição e aumentam sobrevida); monoterapia com Tacrolimo após Alentuzumabe
RIM[36-38]	**Padrão**	Tacrolimo + MMF ± Corticoide
	Alternativos	mTOR (minimização nefrotoxicidade), monoterapia com Tacrolimo pós-Alentuzumabe

Fonte: elaboração própria. Legenda: MMF: Micofenolato de mofetila; mTor: *mammalian target of rapamycin* CNI: Inibidor de calcineurina; BOS: Síndrome da bronquiolite obliterante; GI: gastrointestinal

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 intestino[3].

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

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 transplantado[41].

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 órgão[5,42-44].

Pacientes que realizaram os transplantes renal e hepático possuem acesso a esses imunossupressores[5,42,43]. A primeira versão do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Imunossupressão no Transplante Renal, por exemplo, foi publicada em 2021[43]. Já a primeira versão do PCDT da Imunossupressão no Transplante Hepático em pediatria foi publicada em 2010[45].

Desde a sua criação, em 2011, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec)[46] tem avaliado diversas estratégias que garantissem que os pacientes transplantados com outros órgãos também tivessem acesso aos imunossupressores. Assim, entre 2015 e 2017, a Comissão emitiu recomendação favorável à incorporação de vários desses imunossupressores e aos seus respectivos PCDT[5,47-52]:

- Em agosto de 2015, foi recomendada a incorporação do everolimo para imunossupressão em transplante hepático em adulto[47]; e do everolimo, sirolimo e tacrolimo para imunossupressão em transplante cardíaco[48]. As decisões de incorporação foram publicadas, respectivamente, por meio das Portarias SCTIE/MS nº 51/2015 e Portaria SCTIE/MS nº 52/2015[52].
- Já em novembro de 2015, houve a recomendação de incorporação do everolimo, sirolimo e tacrolimo para imunossupressão no transplante pulmonar[49], cuja decisão de incorporação foi publicada por meio da Portaria SCTIE/MS nº 03/2016[50].
- Em novembro de 2016, a Conitec emitiu recomendação favorável ao PCDT da Imunossupressão do transplante cardíaco, ao PCDT da Imunossupressão no transplante pulmonar[50] e no PCDT da imunossupressão no transplante hepático em adultos. Contudo, apenas o último foi publicado[5].
- 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 publicada[51].

Como a maioria desses imunossupressores só possui indicação aprovada em bula para imunossupressão renal e hepática[53-58] (Bulas), a normativa vigente à época estabelecia que sua disponibilização no SUS só poderia ocorrer após a autorização excepcional da Anvisa[59].

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

Dessa forma, as recomendações da Conitec foram condicionadas à mudança do registro dos medicamentos ou à autorização excepcional da Anvisa[46]. 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[50,51].

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[46] (que não possui essa indicação aprovada) não fosse preconizado[44,60]. Assim, o PCDT da Imunossupressão no transplante cardíaco foi publicado em 2021, com essa ressalva[44].

O impedimento normativo para disponibilização dos medicamentos para algumas indicações[59] 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[61,62].

Com a mudança normativa[61,62], pode-se retomar os processos que ainda não haviam sido publicados[50,51]. 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 revisitar o escopo dessas diretrizes[50,51]. Nesse processo, foi identificada a necessidade de também revisitar os esquemas preconizados nos demais PCDT[5,44], 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 imunossupressores[28].

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.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

5. TECNOLOGIA

A terapia de manutenção tem como finalidade prevenir a rejeição do enxerto e aumentar o tempo de vida do órgão transplantado. Entre os medicamentos imunossupressores utilizados para o tratamento de manutenção de pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos destacam-se azatioprina, ciclosporina, everolimo, micofenolato de mofetila e micofenolato de sódio, sirolimo e tacrolimo[15,37-40]. As fichas técnicas das tecnologias estão apresentadas no Quadro 2 a 8.

Ressalta-se que alguns imunossupressores não tem indicação em bula para uso em todos os órgãos sólidos transplantados[53-59], mas a Lei nº 14.313, de 21 de março de 2022[61], permite que sejam incorporados no SUS medicamentos cuja indicação de uso seja distinta daquela aprovada no registro da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). A análise desses medicamentos tem como fundamento o disposto no inciso II do parágrafo único do art. 19-T da Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990.

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica de azatioprina

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Azatioprina
Nome comercial	Imuran®, Imunen®, Imussuprex®, Aseroprin®. Imuran®, Imunen®, Imussuprex®, Aseroprin®. Imuran®, Imunen®, Imussuprex®, Aseroprin®
Apresentação	A apresentação do FURP-AZATIOPRINA: ● Forma farmacêutica: Comprimido simples ● Concentração: 50 mg ● Embalagem: Caixa com 500 comprimidos – Embalagem contendo 10 comprimidos de 50 mg ● Via de administração: Uso oral ● Indicação: Uso adulto e pediátrico
Detentor do registro	O detentor do registro do **FURP-AZATIOPRINA** é a **Fundação para o Remédio Popular – FURP**, vinculada ao **Governo do Estado de São Paulo**.
Fabricante	O fabricante do FURP-AZATIOPRINA é a Fundação para o Remédio Popular – FURP, localizada na seguinte endereço: ● Rua Endres, 35 - Guarulhos - SP ● CNPJ: 43.640.754/0001-19 ● Indústria Brasileira

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Indicação aprovada na Anvisa	A FURP-AZATIOPRINA é indicada, conforme aprovação da Anvisa, como antimetabólito imunossupressor, podendo ser utilizada isoladamente ou, mais frequentemente, em combinação com outros agentes imunossupressores (normalmente corticoides). Indicações aprovadas: **Transplantes de órgãos (renal, cardíaco e hepático):** - Controle de pacientes submetidos a transplantes para prevenir a rejeição do enxerto. - Redução da necessidade de corticoides em pacientes transplantados renais. Doenças autoimunes, quando utilizada isoladamente ou em combinação com corticoides e/ou outros imunossupressores, proporcionando benefícios clínicos como redução de dose e/ou descontinuação do uso de corticoides em: ○ Artrite reumatoide severa ○ Lúpus eritematoso sistêmico ○ Dermatomiosite/polimiosite ○ Hepatite autoimune crônica ativa ○ Pênfigo vulgar ○ Poliarterite nodosa ○ Anemia hemolítica autoimune ○ Púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) refratária crônica
Indicação proposta	Azatioprina associado ou não a outros esquemas de imunossupressão para a terapia de manutenção de pacientes submetidos a transplante de pulmão, pâncreas e intestino/multivisceral.
Posologia e Forma de Administração	Modo de usar ● Uso exclusivamente oral. ● Deve ser administrado pelo menos 1 hora antes ou 3 horas após a refeição ou ingestão de leite. Posologia 1. Transplantes de órgãos ● Dose inicial: até 5 mg por quilo de peso corporal no primeiro dia de tratamento, administrada por via oral. ● Dose de manutenção: varia entre 1 a 4 mg por quilo de peso corporal por dia, via oral. ● A dose deve ser ajustada conforme as necessidades clínicas e a tolerância hematológica do paciente. ● O tratamento deve ser mantido indefinidamente, mesmo em doses baixas, devido ao risco de rejeição do transplante. 2. Outras indicações (doenças autoimunes) ● Dose inicial: geralmente entre 1 a 3 mg por quilo de peso corporal por dia. ● A dose deve ser ajustada conforme a resposta clínica e a tolerância hematológica. ● Tempo de resposta: pode levar semanas ou meses para evidenciar melhora. ● Se não houver melhora após três meses, deve-se considerar a suspensão do medicamento. ○ Exceção: para doença inflamatória intestinal, recomenda-se tratamento por pelo menos 12 meses, pois a resposta pode não ser clinicamente aparente nos primeiros 3 a 4 meses. ● Dose de manutenção: pode variar entre menos de 1 mg/kg/dia até 3 mg/kg/dia, conforme a condição clínica do paciente. 3. Populações Especiais Crianças ● Mesmo esquema posológico dos adultos, tanto para transplantes quanto para outras indicações. Idosos ● Recomenda-se monitoramento das funções hepática e renal. ● Pode ser necessário reduzir a dose em caso de comprometimento dessas funções. ● Ajustar a dose de manutenção para o mínimo necessário para a resposta clínica. Pacientes com insuficiência renal e/ou hepática ● Doses devem ser ajustadas para o limite mínimo da faixa recomendada. ● Monitoramento hematológico rigoroso é essencial.

Fonte: Bula do medicamento[53].

Quadro 3. Ficha com a descrição técnica de ciclosporina

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Ciclosporina
Nome comercial	Restasis®, Sigmasporin®, Sandimmun®, Sandimmun Neoral®. Restasis®, Sigmasporin®, Sandimmun®, Sandimmun Neoral®. Restasis®, Sigmasporin®, Sandimmun®, Sandimmun Neoral®.
Apresentação	• Cápsulas moles: 25 mg, 50 mg ou 100 mg, Embalagens contendo 50 cápsulas • Solução oral: 100 mg/mL, Embalagem contendo 1 frasco com 50 mL Via de administração: Oral Uso: Adulto e pediátrico
Detentor do registro	Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda
Fabricante	O fabricante do medicamento varia conforme a apresentação: • Cápsulas moles: Catalent Germany Eberbach GmbH – Eberbach, Alemanha. • Solução oral: Delpharm Huningue S.A.S – Huningue, França. • Embalagem: Novartis Pharma Stein AG – Stein, Suíça, ou Lek Pharmaceuticals d.d. – Lendava, Eslovênia
Indicação aprovada na Anvisa	Transplantes • Órgãos sólidos: Prevenção e tratamento da rejeição em transplantes de rim, fígado, coração, pulmão e pâncreas. • Medula óssea: Prevenção e tratamento da doença enxerto-versus-hospedeiro (GVHD). Doenças autoimunes e inflamatórias • Uveíte endógena: Inflamação ocular grave, incluindo uveíte de Behçet. • Síndrome nefrótica: Dependente ou resistente a esteroides, causada por doenças glomerulares. • Artrite reumatoide: Tratamento da forma grave da doença. • Psoríase: Casos graves, quando outras terapias falham. • Dermatite atópica: Casos graves que necessitam de tratamento sistêmico.
Indicação proposta	Ciclosporina associado ou não a outros esquemas de imunossupressão para o tratamento de manutenção de pacientes submetidos a transplante de intestino/multivisceral.
Posologia e Forma de Administração	• Via oral (cápsulas devem ser ingeridas inteiras; solução oral deve ser diluída). • Dose diária dividida em duas tomadas. Doses por indicação **Transplantes** Órgãos sólidos: 10-15 mg/kg/dia (início antes da cirurgia), manutenção 2-6 mg/kg/dia. Medula óssea: 12,5-15 mg/kg/dia (antes do transplante), ajustada conforme resposta. **Doenças Autoimunes** Uveíte: 5 mg/kg/dia, podendo chegar a 7 mg/kg/dia. Síndrome nefrótica: - Adultos: 5 mg/kg/dia (se função renal normal), ou 2,5 mg/kg/dia (se comprometida). - Crianças: 6 mg/kg/dia. Artrite reumatoide: Início com 3 mg/kg/dia, podendo ir até 5 mg/kg/dia. Psoríase: 2,5 mg/kg/dia, podendo chegar a 5 mg/kg/dia se necessário. Dermatite atópica: 2,5 a 5 mg/kg/dia, com redução gradual se houver mel

Fonte: Bula do medicamento[54].

Quadro 4. Ficha com a descrição técnica de everolimo

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Everolimo

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Nome comercial	AFINITOR®, CERTICAN®.
Apresentação	Comprimidos de 5mg e 10 mg em embalagem contendo 28 comprimidos (4 blisters com 7 comprimidos cada)
Detentor do registro	Naticofarma do Brasil Ltda
Fabricante	Natco Pharma Limited (Índia)
Indicação aprovada na Anvisa	Everolimo é indicado para o tratamento de: - Mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado, receptor hormonal positivo, em combinação com um inibidor da aromatase, após terapia endócrina prévia; - Pacientes com tumores neuroendócrinos avançados (NET) localizados no estômago e intestino, pulmão ou pâncreas; - Pacientes com câncer avançado do(s) rim(ns), Carcinoma avançado de Células Renais (CCR), cuja doença tenha progredido durante ou após o tratamento com VEGFR – TKI, quimioterápicos ou imunoterápicos; - Pacientes com angiomiolipoma renal associado à complexo de esclerose tuberosa (TSC) não necessitando de cirurgia imediata (em pacientes acima de 18 anos); - Pacientes com astrocitoma subependimário de células gigantes (SEGA, um tumor cerebral específico) associado à complexo de esclerose tuberosa (TSC).
Indicação proposta	Everolimo associado ou não a outros esquemas de imunossupressão para a terapia de manutenção de pacientes submetidos a transplante de coração, pulmão, fígado, pâncreas, intestino/multivisceral e rim.
Posologia e Forma de Administração	**Dose** ● **Em pacientes adultos com câncer de mama avançado receptor hormonal positivo, tumores neuroendócrinos avançados de origem gastrintestinal, pulmonar ou pancreática, em Carcinoma Avançado de Células Renais e Angiomiolipoma renal associado ao TSC** A dose recomendada de everolimo é de 10 mg, uma vez ao dia. ● **Em pacientes com TSC e SEGA** A dose diária inicial recomendada de everolimo para o tratamento de pacientes com TSC e SEGA é 4,5 mg/m^2. arredondada para a concentração mais próxima de everolimo. Diferentes concentrações de comprimidos de everolimo podem ser combinadas para obter-se a dose desejada. É necessário o monitoramento terapêutico da concentração sanguínea de everolimo, em pacientes tratados para TSC com SEGA. As concentrações mínimas de everolimo no sangue total devem ser avaliadas aproximadamente 2 semanas após o início do tratamento. Avaliar o volume do SEGA, aproximadamente 3 meses após o início da terapia com everolimo, com os ajustes subsequentes da dose levando em conta as alterações no volume do SEGA, concentração mínima correspondente e tolerância. Uma vez que a dose estável é atingida, monitorar as concentrações, a cada 3 a 6 meses em pacientes com alteração da área da superfície corporal ou a cada 6 a 12 meses em pacientes com área de superfície corporal estável durante o 42 tratamento. **Administração** Everolimo deve ser administrado por **via oral uma vez ao dia no mesmo horário todos os dias**, regularmente, seja com ou sem alimento. Os comprimidos de everolimo devem ser engolidos inteiros com um copo de água. Os comprimidos não devem ser mastigados ou triturados. Para pacientes com TSC e SEGA que não conseguirem engolir os comprimidos inteiros, os comprimidos de everolimo podem ser dispersos completamente em um copo com água (contendo aproximadamente 30 mL) por agitação suave, até que o comprimido esteja completamente desintegrado (aproximadamente 7 minutos), imediatamente antes da ingestão. O copo deve ser enxaguado com o mesmo volume de água e o enxágue deve ser ingerido completamente para garantir que a dose total seja administrada.

Fonte: Bula do medicamento[55].

Quadro 5. Ficha com a descrição técnica de micofenolato de mofetila

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Micofenolato de mofetila

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Nome comercial	Cellcept®
Apresentação	Comprimidos revestidos com 500 mg (embalagem contendo 10, 20, 30, 40, 50**, 60*, 90* e 500 comprimidos) *Embalagem fracionável; **Embalagem hospitalar
Detentor do registro	EMS S/A; FARMA VISION IMPORTAÇÃO E EXPORTAÇÃO DE MEDICAMENTOS LTDA; ACCORD FARMACÊUTICA LTDA; CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA
Fabricante	Intas Pharmaceuticals Ltd; Emcure Pharmaceuticals Limited; EMS/SA ou Novamed Fabricação de Produtos Farmacêuticos Ltda
Indicação aprovada na Anvisa	Micofenolato de mofetila está indicado para: - Profilaxia da rejeição aguda de órgãos e para o tratamento da primeira rejeição ou da rejeição refratária de órgãos em pacientes adultos receptores de transplantes renais alogênicos. - Profilaxia da rejeição aguda de órgãos, em pacientes adultos receptores de transplante cardíaco alogênico. - Profilaxia da rejeição aguda de órgãos em pacientes adultos receptores de transplante hepático alogênico. O micofenolato de mofetila está indicado para terapia de indução e manutenção de pacientes adultos com nefrite lúpica classe III à V, diagnosticados de acordo com a classificação da Sociedade Internacional de Nefrologia / Sociedade de Patologia Renal.
Indicação proposta	Micofenolato de mofetila associado ou não a outros esquemas de imunossupressão para a terapia de manutenção de pacientes submetidos a transplante de pulmão, pâncreas e intestino/multivisceral.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Posologia e Forma de Administração	**Dose** ● **Dosagem padrão para profilaxia da rejeição renal** A dose de 1,0 g administrada duas vezes ao dia (dose diária de 2 g) é recomendada em pacientes de transplante renal. Apesar de a dose de 1,5 g duas vezes ao dia (dose diária de 3 g) ter sido usada em estudos clínicos e ter se mostrado efetiva e segura, não mostrou vantagem em termos de eficácia para pacientes de transplante renal. Pacientes recebendo 2g/dia de micofenolato de mofetila demonstraram um perfil de segurança geral melhor quando comparados aos pacientes que receberam 3 g/dia de micofenolato de mofetila ● **Dosagem padrão para profilaxia da rejeição cardíaca** A dose de 1,5 g administrada duas vezes ao dia (dose diária de 3 g) é recomendada a pacientes submetidos a transplante cardíaco. Dosagem padrão para profilaxia da rejeição hepática A dose de 1,5 g administrada duas vezes ao dia (dose diária de 3 g) é recomendada a pacientes submetidos a transplante hepático. ● **Dosagem para o tratamento da primeira rejeição e da rejeição refratária renal** A dose de 1,5 g administrada duas vezes ao dia (dose diária de 3g) é recomendada para o tratamento da primeira rejeição e da rejeição refratária ● **Pacientes com neutropenia** Em caso de neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos < 1,3 x 10^3/L), o tratamento com micofenolato de mofetila deve ser interrompido ou a dose deve ser reduzida. ● **Disfunção renal grave** Em pacientes com disfunção renal crônica grave (taxa de filtração glomerular < 25 mL/min/1,73 m^2), fora do período imediatamente após o transplante ou após o tratamento da rejeição aguda ou refratária, doses maiores que 1 g administradas duas vezes ao dia devem ser evitadas. ● **Pacientes com retardo da função do enxerto pós-transplante** Não é necessário ajuste de dose para pacientes que apresentam retardo na função do enxerto após a cirurgia do transplante. ● **Disfunção hepática grave** Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes de transplante renal com doença grave no parênquima hepático. Não existem dados disponíveis sobre pacientes que receberam transplante cardíaco com doença grave do parênquima hepático. ● **Idosos (> 65 anos)** A dose recomendada de 1 g duas vezes ao dia a pacientes que receberam transplante renal e 1,5 g duas vezes ao dia a pacientes submetidos a transplante cardíaco ou hepático é apropriada para pacientes idosos. **Administração** Micofenolato de mofetila deve ser usado em associação com a ciclosporina A e corticoides. Os comprimidos de micofenolato de mofetila devem ser administrados por via oral e ingeridos com pouca água. Os comprimidos não devem ser triturados para evitar inalação ou contato direto com a pele ou mucosa.

Fonte: Bula do medicamento[56].

Quadro 6. Ficha com a descrição técnica de micofenolato de sódio

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Micofenolato de sódio
Nome comercial	Myfortic®
Apresentação	Comprimido revestido de liberação retardada de 180 mg e 360 mg (embalagem com 20, 50, 100*, 120* ou 150* unidades) *Embalagem hospitalar
Detentor do registro	GERMED FARMACÊUTICA LTDA e LABORATÓRIO QUÍMICO FARMACÊUTICO DO EXÉRCITO
Fabricante	EMS S/A (Brasil)
Indicação aprovada na Anvisa	Micofenolato de sódio, em combinação com ciclosporina para microemulsão e corticoides, está indicado para: - Profilaxia da rejeição aguda de transplante em pacientes submetidos a transplante renal alogênico

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Indicação proposta	Micofenolato de sódio associado ou não a outros esquemas de imunossupressão para a terapia de manutenção de pacientes submetidos a transplante de coração, pulmão, fígado, pâncreas e intestino/multivisceral.
Posologia e Forma de Administração	**Dose** ● **Dose padrão** A dose recomendada é 720 mg (4 comprimidos de 180 mg ou 2 comprimidos de 360 mg) duas vezes ao dia (dose diária de 1.440 mg). Em pacientes recebendo 2 g de micofenolato de mofetila (MMF), o tratamento pode ser substituído por 720 mg de micofenolato de sódio duas vezes ao dia (dose diária de 1.440 mg). ● **População-alvo geral** O tratamento com micofenolato de sódio deve ser iniciado e acompanhado por especialistas de transplante apropriadamente qualificados. O micofenolato de sódio deve ser iniciado em pacientes de-novo dentro de 48 horas após o transplante. O micofenolato de sódio deve ser administrado sem alimento. ● **Em pacientes com insuficiência renal** Nenhum ajuste na dose é necessário em pacientes apresentando atraso na função renal pós-operatória. Pacientes com insuficiência renal grave crônica (taxa de filtração glomerular < 25 $mL.min^{-1}$ .1,73m^{-2}) devem ser cuidadosamente monitorados. ● **Em pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos)** A segurança e eficácia em pacientes pediátricos não foram estabelecidas. Os dados de farmacocinética disponíveis para pacientes pediátricos submetidos a transplante renal são limitados. ● **Em pacientes geriátricos (65 anos de idade ou mais)** Não são requeridos ajustes na dose nesta população de pacientes ● **Tratamento durante episódios de rejeição** Rejeição de transplante renal não afeta farmacocinética do ácido micofenólico; redução da dosagem ou interrupção de micofenolato de sódio não é necessária. **Administração** O micofenolato de sódio não deve ser partido a fim de manter a integridade do revestimento gastrorresistente. Deve ser tomado duas vezes ao dia (dose diária de 1.440 mg), com estômago vazio, 1 hora antes ou duas horas após a ingestão de alimento.

Fonte: Bula do medicamento[57].

Quadro 7. Ficha com a descrição técnica de sirolimo

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Sirolimo
Nome comercial	RAPAMUNE®
Apresentação	Drágeas de 1 mg em embalagem contendo 60 drágeas Drágeas de 2 mg em embalagem contendo 30 drágeas
Detentor do registro	Pfizer Brasil Ltda
Fabricante	Pfizer Ireland Pharmaceuticals (Irlanda)
Indicação aprovada na Anvisa	Sirolimo é indicado para: Profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes transplantados renais (adultos e pediátricos acima de 13 anos) Tratamento de pacientes adultos com linfangioleiomiomatose (LAM)
Indicação proposta	Sirolimo associado ou não a outros esquemas de imunossupressão para a terapia de manutenção de pacientes submetidos a transplante de coração, pulmão, fígado, pâncreas e intestino/multivisceral.
Posologia e Forma de Administração	**Dose** ● **Profilaxia da rejeição de órgãos no transplante renal** Apenas os médicos com experiência em terapia imunossupressora e no tratamento de pacientes receptores de transplantes de órgãos devem prescrever sirolimo. O medicamento deve ser administrado aos pacientes em locais equipados com recursos médicos de suporte e laboratoriais

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	adequados. O médico responsável pela terapia de manutenção deve ter todas as informações necessárias para o acompanhamento do paciente. ● **Pacientes com risco imunológico baixo a moderado** Sirolimo combinado à ciclosporina: Em receptores de transplante de novo, deve-se administrar uma dose de ataque do sirolimo correspondente a 3 vezes a dose de manutenção. Recomenda-se a dose de manutenção diária de 2 mg para pacientes transplantados renais, com dose de ataque de 6 mg. Apesar da dose diária de manutenção de 5 mg, com dose de ataque de 15 mg, ter sido utilizada nos estudos clínicos da solução oral e ter se mostrado segura e eficaz, não foi possível estabelecer nenhuma vantagem de eficácia em relação à dose de 2 mg em pacientes transplantados renais. Recomenda-se que sirolimo em drágeas seja utilizado inicialmente em associação a ciclosporina e corticoides. A ciclosporina deve ser retirada entre 2 e 4 meses após o transplante renal em pacientes com risco imunológico baixo a moderado e a dose de sirolimo deve ser aumentada para atingir as concentrações sanguíneas recomendadas. A retirada da ciclosporina ainda não foi estudada em pacientes com rejeição aguda de grau III dos critérios de Banff 93 ou rejeição vascular anterior à retirada da ciclosporina, pacientes dependentes de diálise ou com creatinina sérica > 4,5 mg/dL, pacientes negros, retransplantes renais, transplantes de múltiplos órgãos ou os pacientes com alta reatividade no painel de anticorpos. Sirolimo após a retirada da ciclosporina: Inicialmente, os pacientes devem receber terapia de sirolimo em associação a ciclosporina. Entre 2 a 4 meses após o transplante, a ciclosporina deve ser progressivamente descontinuada entre a 4ª e 8ª semana e a dose de sirolimo deve ser ajustada a fim de obter níveis de concentrações mínimos no sangue total variando de 16 a 24 ng/mL (método cromatográfico) no primeiro ano após o transplante. Após este ano, as concentrações pretendidas do sirolimo devem ser de 12 a 20 ng/mL (método cromatográfico). As observações reais nos Anos 1 e 5 ficaram próximas desses intervalos. A monitoração terapêutica da droga não deve ser o único critério para ajuste da terapia com sirolimo. Atenção cuidadosa deve ser dada aos sinais/sintomas clínicos, biópsias e parâmetros laboratoriais. A ciclosporina inibe o metabolismo e o transporte do sirolimo e, consequentemente, as concentrações de sirolimo diminuirão quando a ciclosporina for descontinuada, a menos que a dose de Rapamune® seja aumentada. A dose de sirolimo necessitará ser aproximadamente 4 vezes maior para responder pela ausência da interação farmacocinética (aumento aproximado de 2 vezes) e a necessidade aumentada de imunossupressão na ausência de ciclosporina (aumentada em, aproximadamente, 2 vezes). **Administração** Sirolimo deve ser usado apenas por via oral e deve ser administrado de forma consistente, com ou sem alimentos, para minimizar a variação da absorção do fármaco.

Fonte: Bula do medicamento[58].

Quadro 8. Ficha com a descrição técnica de tacrolimo

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Tacrolimo
Nome comercial	PROGRAF®
Apresentação	Cápsulas de 1 mg em embalagens com 250 ou 500 cápsulas Cápsulas de 5 mg em embalagens com 250 ou 500 cápsulas
Detentor do registro	LABORATÓRIO INDUSTRIAL FARMACÊUTICO DE ALAGOAS S.A - LIFAL, Fundação Oswaldo Cruz / Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos) e EMS S/A
Fabricante	EMS S/A (Brasil), Instituto de Tecnologia em Fármacos/Farmanguinhos (Brasil)
Indicação aprovada na Anvisa	Tacrolimo indicado para: - Profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes submetidos a transplantes alogênicos de fígado, rins e coração
Indicação proposta	Tacrolimo associado ou não a outros esquemas de imunossupressão para a terapia de manutenção de pacientes submetidos a transplante de pulmão, pâncreas e intestino/multivisceral.
Posologia e Forma de Administração	**Dose** **Transplante hepático** Se possível, recomenda-se que o tratamento seja iniciado com tacrolimo cápsulas. A dose inicial do tacrolimo não deve ser administrada antes de decorridas 6 horas do transplante. Em um paciente que está recebendo infusão intravenosa, a primeira dose da terapia oral deve ser administrada de 8 a 12 horas após a interrupção da infusão intravenosa. A dose oral inicial recomendada de tacrolimo cápsulas para adultos é de 0,10 a 0,15 mg/kg/dia administrado em duas doses diárias a cada 12 horas. Em receptores de transplante hepático, a administração concomitante com suco de toranja (grapefruit) aumenta as concentrações mínimas de tacrolimo no sangue. A dose deve ser titulada com base na avaliação clínica de rejeição e tolerabilidade. Doses menores de tacrolimo podem ser suficientes como terapia de manutenção. Recomenda-se uma terapia conjunta com corticoides adrenais logo após o transplante. **Ajuste de dose durante o período pós-transplante em adultos e crianças** As doses de tacrolimo são geralmente reduzidas no período pós-transplante. É possível, em alguns casos, que a terapia imunossupressora concomitante seja interrompida, levando a uma dupla terapia com tacrolimo. A melhora do estado do paciente após o transplante pode alterar a farmacocinética do tacrolimo, o que poderá exigir ajustes adicionais da dose. **Terapia de rejeição** O aumento das doses de tacrolimo, tratamento suplementar com corticoides e a introdução de séries de curta duração de anticorpos mono/policlonais, têm sido métodos utilizados para controlar os episódios de rejeição. Caso sejam observados sinais de toxicidade, pode haver necessidade de redução da dose de tacrolimo. **Terapia de rejeição - adultos e crianças** O aumento das doses de tacrolimo, tratamento suplementar com corticoides e a introdução de uso de curta duração de anticorpos mono/policlonais têm sido métodos utilizados para controlar os episódios de rejeição. Em pacientes adultos convertidos para tacrolimo, uma dose inicial de 0,15 mg/kg/dia deverá ser administrada em duas doses divididas (por exemplo, de manhã e à noite). Em pacientes pediátricos convertidos para tacrolimo, uma dose oral inicial de 0,20 - 0,30 mg/kg/dia deverá ser administrada em duas doses divididas (por exemplo, de manhã e à noite). **Transplante Renal** A dose oral inicial recomendada de tacrolimo é 0,2 mg/kg/dia administrada a cada 12 horas em duas doses. A dose inicial de tacrolimo pode ser administrada 24 horas depois do transplante, mas deve ser adiada até a função renal se recuperar (como indicado, por exemplo, pela creatinina sérica ≤ 4 mg/dL). Pacientes negros podem requerer doses mais elevadas para alcançar concentrações sanguíneas comparáveis. **Transplante cardíaco** Devido ao seu potencial para nefrotoxicidade, deve-se considerar uma dose de tacrolimo no limite inferior da faixa de dose terapêutica em pacientes receptores de transplante cardíaco e que possuam insuficiência renal preexistente. Outras reduções de dose abaixo do intervalo-alvo podem ser necessárias. Em adultos, tacrolimo pode ser usado com indução de anticorpos (permitindo um adiamento do início do tratamento com tacrolimo) ou, alternativamente, em pacientes clinicamente estáveis sem a indução de anticorpos. Após a indução de anticorpos, o tratamento oral de tacrolimo deve iniciar-se com uma dose de 0,075 mg/kg/dia, administrada em duas doses (por exemplo, de manhã e à noite). A administração deve ser iniciada dentro de 5 dias após a conclusão da cirurgia, assim que a condição clínica do paciente esteja estabilizada. Se a dose não puder ser administrada por via oral em função do estado clínico do paciente, a terapia intravenosa de 0,01 a 0,02 mg/kg/dia deverá ser iniciada como infusão contínua de 24 horas. **Pacientes Pediátricos** Em geral, os pacientes pediátricos necessitam de doses 1 ½ a 2 vezes maiores que as doses de adultos para atingirem concentrações sanguíneas semelhantes. **Transplante hepático** Pacientes pediátricos que receberam transplante de fígado e que não apresentavam comprometimento renal ou hepático antes da cirurgia precisam e toleram doses mais elevadas que a dos adultos para atingir

Versão Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	concentrações sanguíneas semelhantes. Portanto, recomenda-se que a terapia em crianças seja iniciada com uma dose intravenosa inicial de 0,03 a 0,05 mg/kg/dia e uma dose oral inicial de 0,15 a 0,20 mg/kg/dia. Pode ser necessário ajustar a dose. A experiência com pacientes pediátricos submetidos a transplante de rim é limitada. **Transplante cardíaco** Tacrolimo foi usado com ou sem indução de anticorpos em transplante cardíaco pediátrico. Em pacientes sem indução de anticorpos, se o tratamento com tacrolimo for iniciado por via intravenosa, a dose inicial recomendada é de 0,03 – 0,05 mg/kg/dia em infusão contínua por 24 horas para se atingir as concentrações sanguíneas de tacrolimo de 15 – 25 ng/mL. Os pacientes devem ser convertidos ao tratamento por via oral assim que for clinicamente possível. A primeira dose do tratamento por via oral deve ser de 0,30 mg/kg/dia iniciando-se de 8 a 12 horas após a descontinuação da terapia intravenosa. Após a indução de anticorpos, se o tratamento com tacrolimo for iniciado por via oral, a dose inicial recomendada é de 0,10 – 0,30 mg/kg/dia, administrada em duas doses divididas (por exemplo, de manhã e à noite). **Pacientes Idosos** Não há evidências atualmente disponíveis de que a dose de tacrolimo deva ser ajustada em pacientes idosos. **Pacientes com Disfunção Renal** Devido ao seu potencial de nefrotoxicidade, deve-se considerar doses de tacrolimo no limite inferior das faixas de dose terapêutica em pacientes que receberam transplante de fígado ou de coração e que possuam insuficiência renal preexistente. Outras reduções de dose abaixo da faixa-alvo podem ser necessárias. Em pacientes receptores de transplante de rim com oligúria pós-operatória, a dose inicial de tacrolimo deve ser administrada não antes de 6 horas e dentro de 24 horas do transplante, mas deve ser adiada até a função renal apresentar evidências de recuperação. **Pacientes com Disfunção Hepática** Devido à redução no clearance e à meia-vida prolongada, pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh ≥ 10) podem necessitar de doses mais baixas de tacrolimo. Um controle rigoroso das concentrações sanguíneas deve ser garantido. O uso de tacrolimo em receptores de transplante de fígado com insuficiência hepática pós-transplante pode estar associado ao risco aumentado para o desenvolvimento de insuficiência renal relacionada a concentrações elevadas de tacrolimo no sangue. Estes pacientes devem ser cuidadosamente monitorados e ajustes de dose devem ser considerados. Algumas evidências sugerem que doses mais baixas devem ser usadas nesses pacientes. **Administração** Recomenda-se que a dose oral diária de tacrolimo seja administrada em duas doses (por exemplo, de manhã e à noite). As cápsulas de tacrolimo devem ser tomadas imediatamente após a remoção do blister. Os pacientes devem ser aconselhados a não engolir o dessecante que acompanha o produto. As cápsulas devem ser ingeridas com líquido (de preferência água) e com o estômago vazio ou, pelo menos, 1 hora antes das refeições ou 2 a 3 horas após as refeições, para a máxima absorção do medicamento. Os pacientes não devem comer toranja (grapefruit) nem beber o seu suco em combinação com tacrolimo. O tacrolimo pode ser administrado por via intravenosa ou oral. Em geral, a administração pode iniciar-se por via oral; se necessário, a administração do conteúdo da cápsula pode ser realizada em suspensão em água, por sonda nasogástrica. O tacrolimo não é compatível com o plástico PVC. Tubos, seringas e outros equipamentos usados para preparar ou administrar a suspensão do conteúdo das cápsulas de tacrolimo não devem conter PVC em sua composição. Com base nos efeitos imunossupressores do tacrolimo, inalação ou contato direto com a pele ou membranas mucosas do pó contido nos produtos de tacrolimo deve ser evitado durante a preparação. Se esse contato ocorrer, lavar a pele e os olhos.

Fonte: Bula do medicamento[59].

5.1 Custo das tecnologias

O custo de cada medicamento e sua respectiva dose são apresentados no Quadro 9, 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 9. Custo dos medicamentos de imunossupressão

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Medicamento	PMVG 18% [1]	Preço praticado em compras públicas[2]
Azatioprina (50 mg)	R$ 2,73	R$ 0,87
Ciclosporina (100 mg)	R$ 12,06	R$ 6,21
Everolimo (0,75 mg)	R$ 24,13	R$ 7,25
Micofenolato de mofetila (500 mg)	R$ 19,31	R$ 0,69
Micofenolato de sódio (360 mg)	R$ 12,34	R$ 0,85
Sirolimo (1 mg)	R$ 37,18	R$ 7,17
Sirolimo (2 mg)	R$ 74,35	R$ 14,33
Tacrolimo (1 mg)	R$ 11,67	R$ 1,02

Fonte: elaboração própria.
1. Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG). Os dados de custo foram extraídos da lista da CMED publicada em 10/06/2026.
2. Os custos unitários dos medicamentos everolimo, micofenolato de mofetila, micofenolato de sódio, sirolimo e tacrolimo são do grupo 1A do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), ou seja, medicamentos sob responsabilidade de financiamento e pelo Ministério da Saúde[2] e foram obtidos por meio informações encaminhadas pelo CONASS ao DGITS.

5.2 Custo da terapia

Foi calculado o custo individual de cada medicamento (tacrolimo, ciclosporina, sirolimo, everolimo, micofenolato de mofetila, micofenolato de sódio e azatioprina). Para o custo anual por paciente, considerou-se o custo dos medicamentos no primeiro e no segundo ano de terapia, uma vez que a posologia pode mudar conforme o tempo de acompanhamento. Ressalta-se que o cálculo da quantidade de comprimidos foi realizado com base no peso corporal médio de 70 kg. Dessa forma, adotou-se a mesma posologia para todos os tipos de órgãos.

O Quadro 10 apresenta a quantidade de comprimidos utilizados por mês e ano, e o Quadro 11 apresenta os valores de custo mensal por paciente e custo anual por paciente, de acordo com o imunossupressor.

Quadro 10. Total de comprimidos por tipo de imunossupressor no transplante de órgãos sólidos

Medicamento	Total de comprimidos (mês)	Total de comprimidos ano 1	Total de comprimidos ano 2+
Azatioprina 50 mg	152	1825	1825
Ciclosporina 100 mg	75	898	730
Everolimo 0,75 mg	75	898	730
Micofenolato de mofetila 500 mg	61	730	730
Micofenolato de sódio 360 mg	122	1460	1460
Sirolimo 1 mg	61	730	730
Sirolimo 2 mg	61	730	730
Tacrolimo 1 mg	127	1528	1460

Fonte: elaboração própria. Nota: Para o cálculo do total de comprimidos mensais, foi considerado a média de comprimidos utilizados no primeiro ano.

Quadro 11. Custo dos imunossupressores na terapia de manutenção no transplante de órgão sólidos

Medicamento	Custo Mensal (R$)	Custo anual (ano 1) (R$)	Custo anual (ano 2 +) (R$)

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Azatioprina 50 mg	R$ 132,24	R$ 1.587,75	R$ 1.587,75
Ciclosporina 100 mg	R$ 427,50	R$ 5.118,60	R$ 4.161,00
Everolimo 0,75 mg	R$ 543,75	R$ 6.510,50	R$ 5.292,50
Micofenolato de mofetila 500 mg	R$ 42,09	R$ 503,70	R$ 503,70
Micofenolato de sódio 360 mg	R$ 103,58	R$ 1.239,54	R$ 1.239,54
Sirolimo 1 mg	R$ 437,37	R$ 5.234,10	R$ 5.234,10
Sirolimo 2 mg	R$ 874,13	R$ 10.460,90	R$ 10.460,90
Tacrolimo 1 mg	R$ 129,06	R$ 1.552,75	R$ 1.483,65

Fonte: elaboração própria. Nota: Para o cálculo de custo mensal, foi considerado a média de comprimidos utilizados no primeiro ano.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Realizou-se uma revisão sistemática para avaliar a eficácia e segurança dos imunossupressores (tacrolimo, ciclosporina, sirolimo e everolimo, micofenolato de mofetila, micofenolato de sódio e azatioprina combinados ou não) de tratamento de manutenção de pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos, com base em recomendações de diretrizes metodológicas brasileiras para elaboração de revisão sistemática[63,64]. Foram elaborados protocolos correspondentes a cada órgão (Coração: CRD420251084097; Pulmão: CRD420251084350; Fígado: CRD420251084182; Pâncreas: CRD420251084332; Intestino: CRD420251084494; Rim: CRD420251084355).

As buscas por estudos foram realizadas em 23 de abril de 2024 e atualizadas em 10 de novembro de 2025. Foram utilizadas as seguintes plataformas: PubMed, EMBASE e Cochrane Library, com base na pergunta de pesquisa e PICO, conforme os vocabulários específicos de cada base. As buscas foram específicas para cada órgão sólido nas três bases de dados, sem nenhum filtro nas buscas.

O processo de seleção foi realizado por dupla de pesquisadores de forma independente, por meio da plataforma Rayyan[65]. A extração foi realizada em planilha *online* por dupla de pesquisadores contendo informações do estudo, população, intervenções comparadas e desfechos (perda do enxerto, mortalidade, rejeição, eventos adversos totais; infecções fúngicas; infecções bacterianas; infecções virais e infecções por citomegalovírus, tempo de internação e reinternação).

A qualidade metodológica foi avaliada de acordo com os delineamentos de estudo utilizando ferramentas a RoB 2.0[66] para ECR e ROBINS-I (Risk of Bias of Non-randomised Studies of Interventions)[67] para as coortes, ambos da Colaboração Cochrane. Para estudos de série de casos e estudos de relatos de caso foi utilizada da lista de verificação de avaliação crítica para séries de casos (*Checklist for Case Series*)[67] e a lista de verificação de avaliação crítica para relatos de caso (*Checklist for case reports*)[68] elaborado pelo Instituto Joanna Briggs.

As etapas foram realizadas por duplas de pesquisadores, todas as divergências foram resolvidas por consenso ou por um terceiro pesquisador.

Os dados foram analisados por meio de metanálise de pares, e análises de comparações diretas e indiretas. Nos casos de estudos que não puderam ser agrupados estatisticamente, realizou-se uma análise narrativa de resultados de

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

estudos individuais. A análise foi dividida conforme o tempo de acompanhamento dos participantes, sendo de curto prazo (até 12 meses), médio prazo (de 13 a 36 meses) e longo prazo (acima de 36 meses).

Foram incluídos os estudos de acordo com o órgão sólido: transplante de coração (n = 25)[40, 69-97]; transplante de pulmão (n = 14)[9,10,24,29,30,98-107]; transplante de fígado (n = 20)[8,108-128]; transplante de pâncreas (n = 13)[12,33,34,129-144]; transplante de intestino (n = 16)[14,145-166]; transplante de rim (n = 119)[13,31,167-308].

Os esquemas de terapia de manutenção de cada transplante de órgão encontram-se a seguir:

- Coração (n = 11): Tacrolimo + Micofenolato de mofetila; Ciclosporina + Micofenolato de mofetila; Tacrolimo + Azatioprina; Ciclosporina + Azatioprina; Everolimo + Micofenolato de mofetila; Everolimo + Ciclosporina; Tacrolimo + Sirolimo; Sirolimo + Ciclosporina; Sirolimo + Micofenolato de mofetila; Micofenolato de sódio + Ciclosporina; Everolimo + Tacrolimo.
- Pulmão (n = 9): Tacrolimo + Micofenolato de mofetila; Ciclosporina + Micofenolato de mofetila; Tacrolimo + Sirolimo; Tacrolimo + Azatioprina; Everolimo + Ciclosporina; Ciclosporina + Azatioprina; Micofenolato de sódio + Ciclosporina; Tacrolimo + Sirolimo + Azatioprina; Ciclosporina + Sirolimo + Azatioprina
- Fígado (n = 10): Tacrolimo; Ciclosporina; Everolimo; Micofenolato de mofetila; Sirolimo; Ciclosporina + azatioprina; Micofenolato de mofetila + ciclosporina; Tacrolimo + Micofenolato de mofetila; Tacrolimo + Azatioprina; Micofenolato de sódio + Tacrolimo.
- Pâncreas (n = 7): Tacrolimo + Micofenolato de mofetila; Ciclosporina + Micofenolato de mofetila; Sirolimo + Micofenolato de mofetila; Azatioprina + Ciclosporina; Sirolimo + Tacrolimo; Micofenolato de sódio + Tacrolimo; Everolimo + Tacrolimo.
- Intestino (n = 6): Tacrolimo; Ciclosporina; Tacrolimo + Sirolimo; Tacrolimo + Sirolimo + Micofenolato de mofetila; Tacrolimo + Azatioprina; Ciclosporina + Azatioprina.
- Rim (n = 17): Tacrolimo + Micofenolato de mofetila; Ciclosporina + Micofenolato de mofetila; Tacrolimo + Azatioprina; Ciclosporina + Azatioprina; Tacrolimo + Micofenolato de sódio; Ciclosporina + Micofenolato de sódio; Everolimo + Micofenolato de mofetila; Everolimo + Tacrolimo; Everolimo + Micofenolato de sódio; Sirolimo + Micofenolato de mofetila; Sirolimo + Tacrolimo; Sirolimo + Ciclosporina; Ciclosporina + Everolimo; Tacrolimo; Ciclosporina; Azatioprina; Micofenolato de mofetila.

A avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés dos estudos incluídos variou de acordo com o órgão e o delineamento avaliados. Para o transplante de coração, o risco de viés dos desfechos alternou entre baixo (n = 4), algumas preocupações (n = 26) e alto (n = 4), enquanto os desfechos para transplante de pulmão apresentaram algumas preocupações (n = 15), baixo risco (n = 1) e alto risco (n = 2). Nos estudos sobre transplante de fígado, houve estudos com algumas preocupações (n = 17), seguido por baixo (n = 6) e alto risco (n = 1). Em relação ao transplante de pâncreas, a maior parte dos desfechos dos ensaios clínicos randomizados evidenciou algumas preocupações (n = 14) e cinco

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

demonstraram alto risco, ao passo que, nos estudos de coorte, um exibiu alto risco e o outro, algumas preocupações. Quanto ao transplante de intestino, a aplicação da ferramenta do Instituto Joanna Briggs revelou que as séries de casos apresentaram inadequação em ao menos um item do *checklist*; já entre os relatos de casos, sete foram considerados totalmente adequados e um apontou inadequação. Por fim, o transplante de rim concentrou-se na classificação de algumas preocupações, com seis estudos classificados como de baixo risco e oito como de alto risco de viés.

6.1 Efeitos desejáveis das tecnologias

De modo geral, grande parte dos achados mostrou que não houve diferença de efeito no risco de perda dos enxertos e mortalidade com os esquemas de imunossupressão comparados.

Diminuição da perda do enxerto

Transplante de Coração

Foram identificados esquemas terapêuticos com o uso de micofenolato de mofetila[75,95] e everolimo[95], bem como as seguintes associações: everolimo com tacrolimo[69]; tacrolimo com micofenolato de mofetila[69]; everolimo com ciclosporina[76]; ciclosporina e micofenolato de mofetila[76,84]; tacrolimo com azatioprina[93,97]; ciclosporina e azatioprina[84,93,97]; e micofenolato de sódio com ciclosporina[86]. As análises demonstraram eficácia semelhante entre as intervenções avaliadas, sem diferenças estatisticamente significativas nos resultados de curto e longo prazo[69,75,76,84,86,93,95,97].

Transplante de Pulmão

Os regimes terapêuticos avaliados consistiram nas seguintes combinações: azatioprina com tacrolimo[98]; sirolimo e tacrolimo[98]; micofenolato de mofetila com ciclosporina[103]; azatioprina com ciclosporina[103]; e everolimo com ciclosporina (Snell et al. 2006). De modo geral, as análises demonstraram que não houve diferença de efeito entre as intervenções[98,103], com exceção de um estudo individual que evidenciou menor risco de perda do enxerto pulmonar a curto prazo no grupo que recebeu everolimo associado à ciclosporina, em comparação à combinação de azatioprina com ciclosporina[10].

Transplante de Fígado

As intervenções investigadas foram as monoterapias como tacrolimo[8,110-113,115-121,124,128], ciclosporina[110-113,115-121,124,128], everolimo[8], ou em esquemas combinados como tacrolimo associado a micofenolato de mofetila[109], ciclosporina associado a azatioprina[108,127] ou ciclosporina associado a micofenolato de mofetila[108,109,127]. As análises dos resultados indicaram que não houve diferença de efeito entre as intervenções na perda do enxerto[8,108-113,115-121,124,125,127,128].

Transplante de Pâncreas

Os regimes terapêuticos avaliados compreenderam associações baseadas em tacrolimo (com micofenolato de mofetila[12,33,34,129-134,136,138-142] ou sirolimo[34,132,133]), ciclosporina (com azatioprina[135,141,142] ou micofenolato de mofetila[12,33,129,130,134-136,138-140]), sirolimo com micofenolato de mofetila[131] e everolimo com micofenolato de sódio[144].

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

De modo geral, a maioria das análises demonstrou equivalência clínica, sem diferenças estatisticamente significativas entre as intervenções comparadas[12,34,130-132,134,138-142,144]. Contudo, observou-se que, no curto prazo, a associação de tacrolimo com micofenolato de mofetila apresentou menor risco de perda do enxerto em comparação à combinação de ciclosporina com micofenolato de mofetila[12,130,131,135,138,139,141,142]. Semelhantemente, o esquema de sirolimo com micofenolato de mofetila associou-se a um menor risco de perda do enxerto do que a parceria entre ciclosporina e micofenolato de mofetila[12,130,131,135,138,139,141,142]. Alguns estudos individuais, que não puderam ser combinados em metanálise, demonstraram que o uso de tacrolimo reduziu o risco de perda do enxerto pancreático em comparação à ciclosporina[33,129,133,136]. Especificamente, em um estudo composto por pacientes que não manifestaram episódios de rejeição durante os três anos de seguimento pós-transplante, o tacrolimo evidenciou redução do risco de perda do enxerto pancreático em relação à ciclosporina[129]. Esse menor risco de perda também foi observado no subgrupo de pacientes que evoluíram com complicações cirúrgicas[33]. Adicionalmente, uma evolução indicou que a combinação de tacrolimo com micofenolato de mofetila reduziu o risco de perda do enxerto a curto prazo em pacientes submetidos à suspensão de corticoides[136]. Por fim, outro estudo relatou que o regime contendo sirolimo reduziu o risco de perda do enxerto pancreático com censura para óbito (morte censurada) em comparação ao micofenolato de mofetila[133].

Transplante de Intestino

Os regimes imunossupressores avaliados compreenderam o uso de tacrolimo e ciclosporina (em monoterapia), bem como as seguintes terapias combinadas: azatioprina associado a ciclosporina; azatioprina associado a tacrolimo; tacrolimo associado a sirolimo[14,145-149,151,152,155,156,158,160,161,164-166]. No transplante de intestino isolado, a perda do enxerto variou de 0%[148,160,165] a 33%[158] com tacrolimo; foi de 0% com ciclosporina[145]; variou de 0%[147] a 75%[156] com a associação de ciclosporina e azatioprina; 33% com a associação de tacrolimo e azatioprina[147] e foi de 0% com o esquema composto por tacrolimo e sirolimo[14]. Quanto ao transplante multivisceral, a perda do enxerto variou de 0%[160,161,165,166] a 57% com tacrolimo[158], de 0% com ciclosporina[152], e de 14% com a combinação de tacrolimo e azatioprina[155].

Transplante de Rim

Foram identificadas avaliações de estratégias imunossupressoras em monoterapia (azatioprina[169,205,207-210,215,217,224,226-228,234,243,262,264,266-268,283,286,289,291,303-305,307], ciclosporina[31,167,169,172,192,205,207-210,215,217,220,221,224,226-229,233,234,241,243,260,262,264,266-268,278-280,286,289,291,302-305,307], micofenolato de mofetila[167,192,220,221,278,283,306], sirolimo[290,302] e tacrolimo[31,172,229,233,241,260,279,280,290,306]) e em regimes combinados. As terapias em associação compreenderam esquemas de: ciclosporina (associada a azatioprina[13,31,170,172,179,181,190,195,196,198,216,229-233,235-238,241,244,249-253,260,271,272,274,277,279,280,284,285,290,292,306], everolimo[13,31,172,179,216,221,229-233,241,242,260,279,280,290,306], micofenolato de mofetila[13,31,170-174,180,191,199,200,202,206,211-213,219,225,229-233,237,238,241,246-249,260,263,271,272,274,279-282,284,288,290,292,299,306], micofenolato de sódio[175-178,203,259,265] ou sirolimo[179,180,185-188,204,216,236,250,251]); everolimo (com micofenolato de mofetila[168,171] ou micofenolato de sódio[175-178,240,259,265]); sirolimo (com micofenolato de mofetila[173,174,193,194,199-202,206,218,222,223,245,246,276,287,295]); e tacrolimo (associado a azatioprina[13,180,182,196-198,211-213,219,230-232,235,244,252,253,255,256,258,277,285,297], everolimo[190,195,203,293,301], micofenolato de

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

mofetila[168,179,183-189,193,194,211-214,216,222,223,245,247,248,254-256,263,273,275,276,281,282,287,293,294,297,299,300], micofenolato de sódio[189,190,195,203,240,242,300,301] ou sirolimo[179,180,183-188,201,203,204,214,216,218,242,254,273,275,288,294,295]). Em suma, a maior parte dos resultados demonstrou que não houve diferença de efeito entre as intervenções comparadas. No entanto, um estudo individual[207] demonstrou menor perda do enxerto em pacientes com transplantes haploidênticos que utilizaram azatioprina do que ciclosporina em longo prazo. Outro estudo individual mostrou efeito estatisticamente positivo com o esquema associado a tacrolimo combinado a azatioprina comparado a ciclosporina mais azatioprina em longo prazo[197,198].

Redução da mortalidade de pacientes

Transplante de Coração

As estratégias terapêuticas analisadas foram de monoterapia (tacrolimo[89] ou ciclosporina[89]) e em regimes combinados. As terapias em associação compreenderam esquemas baseados em: everolimo (com micofenolato de mofetila[80] ou ciclosporina[70-73,76,80,83,87,90,95]; ciclosporina (com micofenolato de mofetila[70-73,76,79,80,91,97], azatioprina[77,78,84,97], sirolimo[83] ou micofenolato de sódio[86]); tacrolimo (com micofenolato de mofetila[40,79,88], azatioprina[77,85,93,97], everolimo[69] ou sirolimo[40,82]); e sirolimo (com micofenolato de mofetila[82]). Os resultados indicam que as comparações entre os diferentes regimes de imunossupressão não evidenciaram diferenças estatisticamente significativas na taxa de mortalidade dos pacientes[70-79,80,82-85,87,89,91,93-95,97].

Transplante de Pulmão

Foram avaliadas as seguintes intervenções terapêuticas combinadas: tacrolimo associado à azatioprina[98,101,102]; ciclosporina associada à azatioprina[30,101,102]; ciclosporina associada ao micofenolato de mofetila[24,29,30,103-105]; tacrolimo associado ao micofenolato de mofetila[24,29,105]; sirolimo associado ao tacrolimo[98]; everolimo associado à ciclosporina[30,100] e micofenolato de sódio mais ciclosporina[100]; tacrolimo associado ao sirolimo e à azatioprina[9]; e ciclosporina associada ao sirolimo e à azatioprina[9]. As análises dos resultados demonstraram não haver diferença de efeito entre as intervenções comparadas[9,10,24,29,30,98,100-105].

Transplante de Fígado

As intervenções avaliadas foram de monoterapia como[8,110-113,115-121,124,125,128], everolimo[8], e ciclosporina[110-113,115-121,124,125,128], bem como as seguintes terapias combinadas: azatioprina associada a ciclosporina[108,122,123,127], micofenolato de mofetila associado a ciclosporina[108,127], tacrolimo associado a micofenolato de mofetila[108]; micofenolato de mofetila e sirolimo[114], tacrolimo associado a azatioprina[122,123]. As análises indicaram que não houve diferença de efeito entre as intervenções avaliadas quanto à redução da mortalidade dos pacientes[8,108-125,127,128].

Transplante de Pâncreas

Os esquemas terapêuticos com base nas combinações de tacrolimo associado a micofenolato de mofetila, tacrolimo associado a sirolimo, ciclosporina associado a azatioprina, ciclosporina associado a micofenolato de mofetila, sirolimo associado a micofenolato de mofetila, everolimo associado a tacrolimo e, por fim, micofenolato de sódio

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

associado a tacrolimo apresentaram efeitos semelhantes quanto à redução da mortalidade dos pacientes[12,34,130,132,133,135,138,139,141,144].

Transplante de Intestino

Os regimes imunossupressores avaliados compreenderam o uso de tacrolimo e ciclosporina (em monoterapia), bem como as seguintes terapias combinadas: tacrolimo, sirolimo e micofenolato de mofetila; azatioprina com ciclosporina; e azatioprina com tacrolimo[14,145-149,151-162,164-166]. No transplante de intestino isolado, a taxa de mortalidade variou de 0%[166] a 100% com tacrolimo[146]; foi de 0% com ciclosporina[145]; variou de 0%[147] a 67%[155] com a associação de tacrolimo e azatioprina; e atingiu 100% com o esquema composto por tacrolimo, sirolimo e micofenolato de mofetila[14]. Quanto ao transplante multivisceral, a mortalidade variou de 45%[164] a 100%[166] com tacrolimo e de 60%[157] a 100%[152] com ciclosporina, situando-se em 86% com a combinação de tacrolimo e azatioprina[155].

Transplante de Rim

Os tratamentos isolados investigados incluíram azatioprina[169,205,207-210,215,217,224,226-228,234,243,264,266,267,283,286,289,291,303-305,307], ciclosporina[31,167,169,172,192,205,207-210,215,217,220,221,224,226-229,233,234,243,260,264,266,267,278-280,286,289,291,302-305,307], micofenolato de mofetila[167,192,220,221,278,283], sirolimo[290,302] e tacrolimo[172,229,233,260,279,280,290]. Adicionalmente, foram identificados esquemas terapêuticos combinados de ciclosporina mais azatioprina[13,170,180,182,191,196-198,219,230-232,236-238,244,250-253,258,270-272,274,277,284,285,292,298], ciclosporina mais everolimo249, ciclosporina mais micofenolato de mofetila[170,171,173,174,191,199,200,202,206,211-213,237,238,246-249,263,270-272,274,281,282,284,288,292,298,299], ciclosporina mais micofenolato de sódio[175-178,259,265], ciclosporina mais sirolimo[181,185-188,204,216,236,250,251], everolimo mais micofenolato de mofetila[171], everolimo mais micofenolato de sódio[175-178,240,259,265], sirolimo mais micofenolato de mofetila[173,174,193,194,199-202,206,218,222,223,245,246,276,287,295], tacrolimo mais azatioprina[13,180,182,196-198,211-213,219,230-232,244,252,253,255,256,258,277,285,297], tacrolimo mais everolimo[190,195,203,293,301], tacrolimo mais micofenolato de mofetila[183-189,193,194,201,211-214,216,222,223,245,247,248,254-256,263,273,275,276,281,282,287,293,294,297,299,300], tacrolimo mais micofenolato de sódio[189,190,195,203,240,242,300,301] e tacrolimo mais sirolimo[181,183-188,201,203,204,214,216,218,242,254,273,275,288,294,295]. De forma geral, as análises demonstraram não haver diferença de efeito entre as intervenções, exceto por um estudo individual em transplante renal, que evidenciou menor mortalidade entre os pacientes tratados com ciclosporina associada ao sirolimo em comparação com tacrolimo associado ao sirolimo aos 60 e 120 meses de acompanhamento[185-188].

6.2 Efeitos indesejáveis das tecnologias

Em síntese, a rejeição dos enxertos (aguda e crônica), bem como os eventos adversos não apresentaram um imunossupressor com menor ocorrência com algum esquema de imunossupressão analisados.

Rejeição do enxerto

Transplante de Coração

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Para o desfecho de rejeição aguda, foram investigadas as intervenções de everolimo associado à ciclosporina[70-73,76,80,94,95] ou ao micofenolato de mofetila[70-73,80]; ciclosporina associada ao micofenolato de mofetila[75,80,86,88,89,91,95] ou à azatioprina[75,77,78,83,84,96]; tacrolimo associado à azatioprina[77,78,96], ao everolimo[69], ao micofenolato de mofetila[69,79,97] ou ao sirolimo[40]; sirolimo associado à ciclosporina[83]; e micofenolato de sódio associado à ciclosporina86. Quanto à rejeição crônica, avaliaram-se os esquemas de everolimo associado ao micofenolato de mofetila[70-73,80] ou à ciclosporina[94]; ciclosporina associada ao micofenolato de mofetila[75,79,88] ou à azatioprina[75,77,78,85,94]; tacrolimo associado à azatioprina[77,78,85], ao everolimo[69], ao micofenolato de mofetila[69,79,82] ou ao sirolimo[82]; e sirolimo associado ao micofenolato de mofetila[82]. As análises dos resultados demonstraram que não houve diferença de efeito entre as intervenções avaliadas na ocorrência de rejeição aguda[40,69-80,83-85, 87-92,94] ou crônica dos enxertos[69-73,75,77-80,82,85,88,94].

Transplante de Pulmão

Na rejeição aguda, as intervenções analisadas envolveram azatioprina associada ao tacrolimo[98]; azatioprina associada à ciclosporina[10,101-104,107]; micofenolato de sódio associado à ciclosporina[100]; tacrolimo associado à azatioprina[101,102] ou ao sirolimo[9,98;] micofenolato de mofetila associado à ciclosporina[103,104]; everolimo associado à ciclosporina[10,30,107]; tacrolimo associado ao micofenolato de mofetila[24,29,105]; e a terapia tripla de tacrolimo, sirolimo e azatioprina em comparação com ciclosporina, sirolimo e azatioprina[9]. Quanto à ocorrência de rejeição crônica do enxerto, foram avaliadas as intervenções azatioprina associada ao tacrolimo[98,101,102], tacrolimo com sirolimo98, micofenolato de sódio com ciclosporina[100], everolimo com ciclosporina[10,30,100,107], azatioprina e ciclosporina[10,101-103,107], micofenolato de mofetila com ciclosporina[24,29,30,103,105], tacrolimo com micofenolato de mofetila[24,29,105], além de combinações triplas (tacrolimo, sirolimo e azatioprina; ciclosporina, sirolimo e azatioprina)[9]. As análises demonstraram não haver diferença de efeito significante entre as intervenções na ocorrência de rejeição aguda[9,10,24,29,30,98,100-105,107] ou crônica[9,10,24,29,30,98,100-103,105,107].

Transplante de Fígado

Para o desfecho de rejeição aguda, foram analisados esquemas imunossupressores baseados em tacrolimo (associado ao micofenolato de mofetila ou à azatioprina), ciclosporina (associada ao micofenolato de mofetila ou à azatioprina), bem como as monoterapias de tacrolimo, ciclosporina, everolimo e sirolimo[8,108,109,111,112,114,119-128]. De forma geral, as análises demonstraram não haver diferença de efeito entre as intervenções[8,108,109,112,114,119-128], com exceção de um estudo individual que evidenciou que o tacrolimo reduziu a rejeição aguda do enxerto hepático quando comparado à ciclosporina[111].

Em relação à rejeição crônica, o desfecho foi avaliado com o uso de tacrolimo e ciclosporina (em monoterapia)[110,112,117,119,125], além das combinações de tacrolimo com azatioprina[122] e ciclosporina com azatioprina[122]. Os resultados dos estudos não demonstraram diferença de efeito estatisticamente significante na redução da perda do enxerto hepático entre os grupos avaliados nos períodos de acompanhamento de curto, médio e longo prazo[110,112,117,119,122,125].

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

Transplante de Pâncreas

Na ocorrência de rejeição aguda foram avaliadas as seguintes intervenções: tacrolimo associado ao micofenolato de mofetila[34,130-132]; tacrolimo associado ao sirolimo[34,132]; ciclosporina associada ao micofenolato de mofetila[130,137]; sirolimo associado ao micofenolato de mofetila[131]; everolimo associado ao tacrolimo[144]; e micofenolato de sódio associado ao tacrolimo[144]. No curto prazo, o esquema de tacrolimo associado ao micofenolato de mofetila apresentou maior risco de rejeição do enxerto em comparação à combinação de tacrolimo com sirolimo[12,130,131,135,138,139]. As demais comparações diretas entre os esquemas imunossupressores não demonstraram significância estatística, indicando incerteza quanto à diferença de efeito entre os regimes nesse período[12,130,135,138,139] e em médio prazo[144]. Contudo, observou-se que tanto a ciclosporina associada ao micofenolato de mofetila quanto o sirolimo associado ao micofenolato de mofetila aumentaram o risco de rejeição do enxerto quando comparados ao tacrolimo associado ao sirolimo[12,130,131,135,138,139]. Notou-se maior risco de rejeição da combinação de tacrolimo com micofenolato de mofetila em relação à de tacrolimo com sirolimo[131].

No que tange o desfecho de rejeição crônica do enxerto, não foi observada diferença de efeito estatisticamente significante entre os esquemas de tacrolimo associado ao micofenolato de mofetila e de ciclosporina associada ao micofenolato de mofetila[12,129].

Transplante de Intestino

Os esquemas avaliados compreenderam as monoterapias de tacrolimo e ciclosporina, além de combinações com sirolimo, azatioprina ou o esquema triplo (tacrolimo, sirolimo e micofenolato de mofetila)[14,145-149,151-162,164-166]. No transplante de intestino isolado, a taxa de rejeição aguda em curto prazo foi de 0% com a terapia tripla[14] e com a associação de ciclosporina e azatioprina[147], mas atingiu 100% com as monoterapias de ciclosporina[145] ou tacrolimo[162], e 66,8% com tacrolimo e azatioprina[155]. Nos acompanhamentos de médio e longo prazos (incluindo períodos não especificados), os regimes baseados em tacrolimo mantiveram alta incidência de rejeição aguda, variando de 51,2%[153] a 100%[162], enquanto a associação de tacrolimo e azatioprina registrou eventos em metade dos pacientes avaliados[156].

No transplante multivisceral, a taxa de rejeição aguda variou de 81,8%[154] a 100%[146] em curto prazo, de 65,5%[159] a 100%[166] em médio prazo e de 45,4%[164] a 100%[149] em longo prazo com esquemas baseados em tacrolimo, enquanto os regimes com ciclosporina registraram rejeição de 100% (curto prazo)[152] e de 60%[157] a 100%[152] (longo prazo). A associação de tacrolimo e azatioprina apresentou taxa de 85,71% em curto prazo[155]. Quanto à rejeição crônica, observou-se uma incidência de 25% com ciclosporina e sirolimo no transplante intestinal isolado[156], ao passo que as evidências no transplante multivisceral (fígado e intestino) sob terapia com tacrolimo limitaram-se a relatos divergentes de caso único, oscilando entre a ausência[149] e a ocorrência do desfecho[151].

Transplante de Rim

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

Na ocorrência de rejeição aguda do enxerto renal, foram avaliadas as monoterapias com azatioprina[169,207,210,226,234,243,262,266,267,283,286,291,305], ciclosporina[31,167,169,172,192,207,210,220,221,226,233,234,241,243,260,262,266,267,278-280,286,291,302,305], micofenolato de mofetila[167,192,220,221,278,283], sirolimo[290,302], tacrolimo[31,172,233,241,260,279,280,290], bem como esquemas combinados envolvendo ciclosporina mais azatioprina[13,170,180,182,191,197,198,219,230-232,236-238,244,250-253,257,258,270-272,274,277,284,285,292,296,298], ciclosporina mais everolimo[225,249], ciclosporina mais micofenolato de mofetila[170,171,173,174,191,199,200,202,211-213,225,237-239,246-249,257,261,263,269,270-272,274,281,282,284,288,292,298,299], ciclosporina mais micofenolato de sódio[175-178,259,265], ciclosporina mais sirolimo[181,185-188,204,216,236,250,251], everolimo mais micofenolato de mofetila[168,171], everolimo mais micofenolato de sódio[175-178,240,259,265]; sirolimo mais micofenolato de mofetila[173,174,193,194,199-202,218,222,223,245,246,261,276,287], tacrolimo mais azatioprina[13,180,182,197,198,211-213,219,230-232,244,252,253,255-258,277,285,296,297], tacrolimo mais everolimo[190,195,203,293,301], tacrolimo mais micofenolato de mofetila[168,183-189,193,194,201,211-214,216,222,223,239,245,247,248,254-257,263,269,273,275,276,281,282,287,293,294,297,299,300,] tacrolimo mais micofenolato de sódio[189,190,195,203,240,242,300,301], tacrolimo mais sirolimo[181,183-186,188,201,203,204,214,216,218,242,254,273,275,288,294]. A maioria dos achados demonstrou ausência de diferença estatisticamente significante entre as combinações imunossupressoras. Entretanto, alguns resultados individuais sugerem benefício de esquemas contendo micofenolato em relação à azatioprina[237,238,283], bem como menor efeito de combinações com everolimo em determinados contextos clínicos[175-178,301]; menor efeito foi observado com uso de ciclosporina e azatioprina comparado a tacrolimo mais azatioprina[182], e sirolimo mais azatioprina[236], e a ciclosporina e micofenolato de mofetila[237,238,284], já tacrolimo e micofenolato de mofetila apresentaram menos rejeições quando comparado a ciclosporina e micofenolato de mofetila[281,282].

Quanto à rejeição crônica do enxerto renal, as intervenções analisadas envolveram monoterapias de azatioprina[169,207,217,227,228,234,267,283], ciclosporina[167,169,192,207,217,227-229,234,267,279,280], micofenolato de mofetila[167,192,283], tacrolimo[229,279,280], além de regimes combinados de ciclosporina mais azatioprina[170,191,197,198,235,244,252,253,274,292], ciclosporina mais everolimo[225,249], ciclosporina mais micofenolato de mofetila[170,191,225,249,274,288,292], ciclosporina mais sirolimo[185-188], everolimo mais micofenolato de mofetila[168], sirolimo mais micofenolato de mofetila[193,194,218,222,223], tacrolimo mais azatioprina[197,198,235,244,252,253] e tacrolimo mais everolimo[190], tacrolimo mais micofenolato de mofetila[168,183-189,193,194,222,223], tacrolimo mais micofenolato de sódio[189,190] e tacrolimo mais sirolimo[183-188,218,288]. A maioria das análises não demonstrou diferença estatisticamente significante entre os grupos. Contudo, um estudo identificou maior risco de rejeição crônica nos pacientes tratados com ciclosporina em relação àqueles que receberam azatioprina[169], enquanto outro apontou benefícios do regime de tacrolimo associado ao sirolimo em relação à ciclosporina associada ao micofenolato de mofetila[288].

Eventos adversos

Transplante de Coração

Foram avaliados os esquemas de imunossupressão compostos por everolimo (associado à ciclosporina[70-73,76,80,81,87,95]) ou ao micofenolato de mofetila[70-73,80]; ciclosporina (associada ao micofenolato de mofetila[75,80,86,92,95]) ou à

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

azatioprina[74,75,77,81,85,96]; tacrolimo (associado à azatioprina[77,96], ao micofenolato de mofetila[40,79], ao everolimo[69]) ou ao sirolimo[82]; sirolimo (associado ao micofenolato de mofetila[82]) ou à ciclosporina[83]; e micofenolato de sódio associado à ciclosporina[86]. Os resultados apontaram não haver diferença de efeito estatisticamente significante entre as intervenções quanto à ocorrência de eventos adversos totais, infecção viral, infecção bacteriana, infecção fúngica e infecção por citomegalovírus[40,69-77,79-83,85-87,92,94-96].

Transplante de Pulmão

Foram analisados os eventos adversos totais[10,30,100] e de processos infecciosos (virais[10,29,30,98,107], bacterianos[10,29,30,98,101,107], fúngicos[10,29,30,98,100,101,105,107] e por citomegalovírus[10,30,98,100,101,104,106]) em acompanhamentos de curto, médio e longo prazos. Os esquemas terapêuticos utilizados foram com base em tacrolimo ou ciclosporina combinados a um segundo ou terceiro agente (azatioprina[10,98,101,104,106,107], micofenolato de mofetila[29,30,99,104,105], micofenolato de sódio[100], everolimo[10,30,107] ou sirolimo[98,106]). Em suma, as análises demonstraram que não houve diferença de efeito estatisticamente significante entre as intervenções avaliadas para nenhum desses desfechos de segurança[10,29,30,98,100,101,104-107].

Transplante de Fígado

A avaliação de segurança englobou a análise de eventos adversos totais e infecciosos (virais, bacterianos, fúngicos e por citomegalovírus) em acompanhamentos de curto e médio prazos. Os regimes de tratamento foram com base em ciclosporina ou tacrolimo combinados a outro imunossupressor (azatioprina, micofenolato de mofetila, micofenolato de sódio, everolimo ou sirolimo). De forma geral, não houve diferença de efeito entre as intervenções comparadas na ocorrência de eventos adversos[8,108-111,114,116,117,119,124-126,128].

Transplante de Pâncreas

Foram avaliados esquemas terapêuticos em monoterapia (tacrolimo[12,33,130,131,137,139,141], ciclosporina[12,33,130,137,139,141], sirolimo[34,131,132] ou micofenolato de mofetila[34,132]) e em combinações baseadas em micofenolato de mofetila associado à azatioprina[135], ciclosporina associada à azatioprina[33,141,142], e ciclosporina ou tacrolimo associados ao micofenolato de mofetila[12,33,130,131,137,139-142]. Os perfis de segurança foram representados pela ocorrência de eventos adversos totais, infecções virais, infecção por citomegalovírus, infecções bacterianas e infecções fúngicas, além de desfechos de internação e reinternação hospitalar nas comparações entre tacrolimo e ciclosporina em seguimento de curto a longo prazo[12,33,130,137,139,141]. No geral, as análises demonstraram não haver diferença de efeito estatisticamente significante entre as intervenções[33,130,137,139,141]. Contudo, em um estudo individual que reportou eventos adversos totais no médio prazo, os resultados favoreceram o uso de ciclosporina em comparação ao tacrolimo, quando ambos os regimes estavam associados ao micofenolato de mofetila[12].

Transplante de Intestino

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

A avaliação de segurança para os transplantes de intestino isolado[14,146,155-157,163] e multivisceral[146,152,155,163] revelou perfis infecciosos e pós-operatórios com incidências pontuais e heterogêneas entre os relatos. Quanto às infecções virais gerais, o uso de ciclosporina não registrou eventos na modalidade multivisceral[152], e o tacrolimo (isolado[163] ou combinado ao sirolimo e micofenolato de mofetila[14]) esteve isento de casos no transplante isolado; contudo, uma investigação reportou três episódios sob monoterapia com tacrolimo no grupo multivisceral[163]. Para as infecções bacterianas e fúngicas sob uso de tacrolimo, observou-se maior ocorrência no transplante multivisceral (quatro eventos bacterianos e um fúngico)[163] em comparação ao isolado (dois bacterianos e um fúngico)[163]. Por fim, o comportamento da infecção por citomegalovírus foi divergente entre as técnicas: a monoterapia com tacrolimo associou-se a dois casos no transplante multivisceral[163] e a nenhum no isolado[163], enquanto o esquema combinado de tacrolimo e azatioprina apresentou o cenário inverso, registrando dois episódios exclusivamente na modalidade isolada[155].

Transplante de Rim

Foram avaliados esquemas de imunossupressão em monoterapia (azatioprina[207-209,224,226,266,267,283,291,307], ciclosporina[207-209,224,260,266,267,278-280,291,302,307], sirolimo[302], tacrolimo2[60,279,280]) e em terapias combinadas envolvendo associações de ciclosporina mais azatioprina[13,197,198,230-232,236,251-253,270,271,274,277,284,292,298], ciclosporina mais everolimo[225,249]; ciclosporina mais micofenolato de mofetila[171,173,174,199,200,202,211-213,225,246-249,269,270,271,274,281,282,284,288,292,298,299], ciclosporina mais micofenolato de sódio[175-178,259,265], ciclosporina mais sirolimo[185-188,216,236,251], everolimo mais micofenolato de mofetila[171], everolimo mais micofenolato de sódio[175-178,259,265], sirolimo mais micofenolato de mofetila[173,174,193,194,199,200,202,222,223,245,246,276], tacrolimo mais azatioprina[13,197,198,211-213,230-232,252,253,277], tacrolimo mais everolimo[190,195,203,293,301,308], tacrolimo mais micofenolato de mofetila[183-189,193,194,211-214,216,222,223,245,247,248,269,273,275,276,281,282,293,294,299,300,308], tacrolimo mais micofenolato de sódio[189,190,193,194,203,242,300,301] e tacrolimo mais sirolimo[183-188,203,214,216,242,273,275,288,294].

Em sua maioria, as análises demonstraram ausência de diferença de efeito estatisticamente significante entre as intervenções. Contudo, observaram-se exceções pontuais para os desfechos de eventos adversos totais[236] no curto prazo, infecção viral no longo prazo[216], bem como infecções por citomegalovírus[195,203] e bacteriana[278] no acompanhamento de curto prazo a longo prazo.

6.3 Qualidade geral das evidências (GRADE)

Para avaliar a confiança geral da evidência, foi utilizada a ferramenta GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)[309,310]. Foram avaliados os desfechos considerados críticos (perda do enxerto e mortalidade) e importantes (eventos adversos totais) considerando-se os diferentes comparadores (Anexo 1). Para a análise, priorizou-se o período de acompanhamento de longo prazo, considerando que o tratamento de manutenção se estende por um período prolongado. Contudo, quando as comparações não apresentavam resultados nesse intervalo, utilizou-se o período mais longo disponível de cada comparação. Destaca-se que, para muitas das análises, foi realizada uma avaliação por meio de comparação indireta.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

As avaliações de confiança variaram de muito baixa a moderada, e apenas uma comparação apresentou alta certeza na evidência.

Transplante de Coração

Para os desfechos de perda do enxerto e mortalidade em longo prazo, a certeza variou predominantemente entre muito baixa e baixa, justificada por elevado risco de viés, amostras reduzidas e forte imprecisão decorrente do baixo número de eventos. Quanto aos eventos adversos totais em curto prazo, a certeza variou de moderada a muito baixa, com rebaixamento principalmente por imprecisão e risco de viés em comparações específicas.

Transplante de Pulmão

A avaliação da certeza da evidência foi predominantemente baixa a muito baixa para todos os desfechos em médio prazo analisados. Para perda do enxerto e eventos adversos, a baixa certeza decorreu de limitações metodológicas e da alta imprecisão das estimativas. Da mesma forma, o desfecho mortalidade variou entre baixa e muito baixa certeza, refletindo intervalos de confiança amplos e, em cenários específicos, inconsistência entre as evidências diretas e indiretas.

Transplante de Fígado

Para perda do enxerto, a certeza variou de alta — restrita à comparação entre ciclosporina mais azatioprina comparada a ciclosporina mais micofenolato de mofetila — a baixa ou muito baixa nas demais análises, devido a imprecisões e risco de viés. Quanto à mortalidade, predominou a certeza moderada a baixa, com algumas estimativas classificadas como muito baixas em razão de intervalos de confiança amplos. De forma semelhante, os eventos adversos totais oscilaram entre moderada e muito baixa certeza, com rebaixamentos motivados predominantemente por imprecisão e limitações metodológicas dos estudos incluídos.

Transplante de Pâncreas

A avaliação da certeza da evidência indicou predominância de baixa ou muito baixa confiança nas estimativas para todos os desfechos analisados. Nos desfechos de perda do enxerto e eventos adversos por CMV, as limitações decorreram de imprecisão, risco de viés e inconsistência entre as evidências diretas e indiretas na rede. De forma semelhante, a mortalidade em curto prazo foi rebaixada pela escassez de eventos clínicos e por intervalos de confiança amplos.

Transplante de Intestino

A avaliação da certeza da evidência foi classificada como muito baixa para todos os desfechos avaliados. Para perda do enxerto intestinal, mortalidade e eventos adversos (gerais e graves), as estimativas foram rebaixadas devido a limitações metodológicas dos estudos observacionais, reduzido número de eventos, pequenas amostras e acentuada heterogeneidade.

Transplante de Rim

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

A avaliação da certeza da evidência para imunossupressores no transplante renal indicou, de forma geral, baixo nível de confiança nas estimativas. Para a perda do enxerto (em monoterapia ou combinação) e para os eventos adversos, predominou a certeza baixa ou muito baixa, refletindo resultados semelhantes entre os regimes, alta imprecisão estatística e intervalos de confiança amplos que impedem conclusões de superioridade. O desfecho mortalidade em longo prazo seguiu a mesma tendência de rebaixamento da evidência, com exceção da comparação específica entre ciclosporina mais azatioprina comparada a ciclosporina mais micofenolato de mofetila, que apresentou certeza moderada.

6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Os achados indicam que, ao comparar os esquemas de imunossupressão, não há evidências de que um tratamento seja superior ao outro para os pacientes que foram submetidos a transplante de órgãos sólidos.

Os imunossupressores de manutenção demonstraram um benefício inequívoco e consolidado na redução da perda do enxerto e na diminuição da mortalidade de pacientes submetidos ao transplante de órgãos sólidos. Os principais desfechos de eficácia — que incluem a sobrevida do paciente, a preservação do órgão transplantado e o controle rigoroso das rejeições agudas e crônicas — apresentaram perfis de efeito semelhantes entre as diversas intervenções comparadas. A eficácia foi observada consistentemente com os ensaios clínicos randomizados (ECR) que avaliaram os transplantes de rim, coração, fígado, pulmão e pâncreas. Nos transplantes de intestino, embora a literatura inclua maior proporção de estudos observacionais, relatos e séries de casos com variabilidade e fragilidades metodológicas, o benefício clínico na manutenção e estabilização dos enxertos seguiu a mesma tendência de eficácia entre os regimes de tratamento.

Em relação aos efeitos indesejáveis, a ocorrência de rejeições e eventos adversos (gerais e graves) não evidenciaram diferenças estatisticamente significantes entre os esquemas imunossupressores avaliados. Os efeitos indesejáveis relatados ocorreram, em sua maioria, em uma pequena parcela de pacientes, com exceção de cenários específicos de baixa amostragem em que houve ausência total de eventos em ambos os braços de comparação.

Destaca-se que, muito embora a ocorrência de reações adversas seja um risco inerente à terapia, os pacientes transplantados não podem prescindir do uso contínuo de um regime imunossupressor de manutenção, sob risco iminente de perda irreversível do enxerto e óbito. Portanto, a ocorrência desses eventos indesejáveis não contraindica a terapia, mas reforça a necessidade de monitoramento clínico individualizado.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação Econômica

Realizou-se análise de custo dos esquemas terapia de imunossupressão para cada tipo de transplante de órgão sólido, uma vez que as alternativas apresentam efetividade e segurança equivalentes (Anexo 1) e, além disso, como os imunossupressores já possuem uso consagrado, trata-se apenas de ampliar a sua indicação para pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos[311]. O estudo foi conduzido sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), que, neste

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

contexto, abrange as esferas de gestão federal e estadual responsáveis pelo financiamento, aquisição e dispensação dos imunossupressores.

As principais características da avaliação são apresentadas no Quadro 12.

Quadro 12. Características das avaliações econômicas

Avaliação econômica	Análise de custo
Perspectiva	Sistema Único de Saúde
População em estudo	Pacientes adultos e pediátricos submetidos à transplante de coração, pulmão, fígado, pâncreas, intestino e rim em uso de imunossupressores de manutenção
Intervenções	Tacrolimo, ciclosporina, sirolimo, everolimo, micofenolato de mofetila, micofenolato de sódio e azatioprina, administrados em esquema de associação ou em monoterapia
Desfechos em saúde	Não se aplica
Horizonte de tempo	Coração: 16 anos Pulmão: 16 anos Fígado: 16 anos Pâncreas: 14 anos Intestino: 10 anos Rim: 16 anos
Taxa de desconto	5%
Medidas de efetividade	Não se aplica
Método de modelagem	Análise de custo
Estimativa de custos	Custos médicos diretos com os imunossupressores, outros medicamentos (corticoide), exames de dosagem de imunossupressores e acompanhamento pós-transplante*
Moeda	Real (R$)
Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada

Fonte: elaboração própria. *Nota: Em cada estimativa de custos de tratamento foram incluídos: o custo do corticoide; os custos das dosagens de níveis séricos de tacrolimo, ciclosporina, everolimo e sirolimo (quando o respectivo medicamento fazia parte do esquema terapêutico); além dos custos do acompanhamento pós-transplante e risco de internação por intercorrências.

Considerou as intervenções comparáveis entre si, uma vez que os protocolos clínicos as utilizam de forma combinada de acordo com a característica clínica do paciente[28,37,43,44,312-316]. Dessa forma, foram considerados os esquemas de tratamento que foram encontradas evidências científicas no PTC (Anexo 1), com base nos protocolos clínicos e diretrizes estabelecidos[28,37,43,44,312-316].

O modelo considerou as seguintes premissas para a condução da avaliação econômica, de cada transplante de órgão sólido:

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

- Foi considerado o custo médio direto por paciente em 1 ano, em 2 anos, 10 anos (no transplante de intestino), 14 anos (no transplante de pâncreas), e com 16 anos de tratamento (nos transplantes de coração, pulmão, fígado e rim);
- O custo médio direto por paciente contempla o custo do corticoide; os custos das dosagens de níveis séricos de tacrolimo, ciclosporina, everolimo e sirolimo (quando o respectivo medicamento fazia parte do esquema terapêutico); além dos custos do acompanhamento pós-transplante e risco de internação por intercorrências.
- Não foi considerado um algoritmo de tratamento, ou seja, uma ordem para o uso dos esquemas de imunossupressão;
- Não foram considerados custos com outros tratamentos;
- Não foram considerados pacientes que realizaram transplante de coração-pulmão (no transplante de pulmão);
- O custo do tratamento de intercorrência pós transplante foi feito com base na incidência média de infecção por CMV presentes no PTC de evidências (Anexo 1) e considerando o tratamento de infecção por CMV de até 4 semanas[317].
- Foi considerado pacientes que realizaram transplante de órgãos sólidos que necessitam de imunossupressão durante toda a vida.
- Não foram consideradas taxas de adesão ao tratamento.

Realizou-se análise de sensibilidade univariada com o objetivo de avaliar o impacto individual de cada imunossupressor sobre o custo total dos esquemas terapêuticos analisados. Para isso, considerou-se o perfil de utilização de cada fármaco imunossupressor nos diferentes esquemas combinados ao longo de um período de até 16 anos de seguimento dos pacientes transplantados, a depender do órgão sólido.

Resultados

Transplante de Coração

Foram analisados os custos de 11 esquemas de tratamento com imunossupressão para pacientes submetidos a transplante de coração. Os valores variaram de R$ 4.726,52 a R$ 22.813,75 no primeiro ano; de R$ 7.817,83 a R$ 42.325,09 em dois anos de tratamento; de R$ 38.417,63 a R$ 235.460,91 em 16 anos (Quadro 13).

Quadro 13. Custos dos esquemas de imunossupressão no transplante de coração

Esquemas de tratamento	1º ano	Total 2 anos	Total 16 anos
Tacrolimo + micofenolato de mofetila	R$ 4.726,52	R$ 7.817,83	R$ 38.417,63
Ciclosporina + micofenolato de mofetila	R$ 8.847,29	R$ 15.057,25	R$ 76.527,40

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

Tacrolimo + azatioprina	R$ 5.758,95	R$ 9.833,53	R$ 50.166,31
Ciclosporina + azatioprina	R$ 9.178,92	R$ 15.704,71	R$ 80.301,22
Everolimo + micofenolato de mofetila	R$ 9.448,18	R$ 15.994,23	R$ 80.791,23
Everolimo + ciclosporina	R$ 14.066,60	R$ 24.142,58	R$ 123.881,01
Tacrolimo + sirolimo	R$ 19.393,78	R$ 36.453,91	R$ 205.326,00
Sirolimo + ciclosporina	R$ 22.813,75	R$ 42.325,09	R$ 235.460,91
Sirolimo + + micofenolato de mofetila	R$ 18.195,33	R$ 34.176,75	R$ 192.371,13
Micofenolato de sódio + ciclosporina	R$ 8.847,29	R$ 15.057,25	R$ 76.527,40
Everolimo + tacrolimo	R$ 10.646,64	R$ 18.271,39	R$ 93.746,10

Fonte: elaboração própria. Nota: Em cada estimativa de custo de tratamento foram incluídos: o custo do corticoide; os custos das dosagens de níveis séricos de tacrolimo, ciclosporina, everolimo e sirolimo (quando o respectivo medicamento fazia parte do esquema terapêutico); além dos custos do acompanhamento pós-transplante e risco de internação por intercorrências.

Os resultados da análise de sensibilidade indicaram que a ciclosporina foi o imunossupressor com maior impacto sobre o custo total dos esquemas avaliados, evidenciado pela maior variação observada quando seu custo foi alterado.

Transplante de Pulmão

Foram analisados os custos de nove esquemas de tratamento com imunossupressão para pacientes submetidos a transplante de pulmão (Quadro 14). Para as terapias duplas, os valores variaram de R$ 5.043,84 a R$ 19.711,10 no primeiro ano; de R$ 8.135,15 a R$ 36.771,23 em dois anos de tratamento; de R$ 38.734,94 a R$ 205.643,32 em 16 anos. As terapias triplas avaliadas apresentaram variação de R$ 21.223,24 e R$ 23.131,06 no primeiro ano; de R$ 38.283,37 e de R$ 42.642,419 no segundo ano; e de R$ 207.155,46 e R$ 235.778,231 ao longo de 16 anos de tratamento.

Quadro 14. Custos dos esquemas de imunossupressão no transplante de pulmão

Esquemas de tratamento	1º ano	Total 2 anos	Total 16 anos
Tacrolimo + micofenolato de mofetila	R$ 5.043,84	R$ 8.135,15	R$ 38.734,94
Ciclosporina + micofenolato de mofetila	R$ 8.463,81	R$ 14.006,34	R$ 68.869,86
Tacrolimo + sirolimo	R$ 19.711,10	R$ 36.771,23	R$ 205.643,32
Tacrolimo + azatioprina	R$ 6.076,27	R$ 10.150,85	R$ 50.483,63
Ciclosporina + everolimo	R$ 14.383,92	R$ 24.459,89	R$ 124.198,33
Ciclosporina + azatioprina	R$ 9.496,24	R$ 16.022,03	R$ 80.618,54
Ciclosporina + micofenolato de sódio	R$ 9.164,61	R$ 15.374,57	R$ 76.844,72
Tacrolimo + sirolimo + azatioprina	R$ 21.223,24	R$ 38.283,37	R$ 207.155,46

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Ciclosporina + sirolimo + azatioprina	R$ 23.131,06	R$ 42.642,41	R$ 235.778,23

Fonte: elaboração própria. Nota: Em cada estimativa de custo de tratamento foram incluídos: o custo do corticoide; os custos das dosagens de níveis séricos de tacrolimo, ciclosporina, everolimo e sirolimo (quando o respectivo medicamento fazia parte do esquema terapêutico); além dos custos do acompanhamento pós-transplante e risco de internação por intercorrências.

Os resultados da análise de sensibilidade indicaram que o sirolimo foi o imunossupressor com maior impacto sobre o custo total dos esquemas avaliados, evidenciado pela maior variação observada quando seu custo foi alterado.

Transplante de Fígado

Foram analisados os custos de 10 esquemas de tratamento com imunossupressão para pacientes submetidos a transplante de fígado (Quadro 15). Em relação às monoterapias, os valores variaram de R$ 3.314,56 a R$ 17.981,82 no primeiro ano; de R$ 4.870,30 a R$ 33.506,37 em dois anos de tratamento; de R$ 20.269,98 a R$ 187.178,35 em 16 anos.

Nas terapias duplas, observou-se variação de R$ 4.992,73 e R$ 8.412,70 no primeiro ano; de R$ 4.870,30 e de R$ 33.506,37 no segundo ano; e de R$ 20.269,98 e R$ 187.178,35 ao longo de 16 anos de tratamento.

Quadro 15. Custos dos esquemas de imunossupressão no transplante de fígado

Esquemas de tratamento	1º ano	Total 2 anos	Total 16 anos
Tacrolimo	R$ 4.513,02	R$ 7.147,46	R$ 33.224,85
Tacrolimo + micofenolato de mofetila	R$ 4.992,73	R$ 8.084,04	R$ 38.683,83
Ciclosporina	R$ 7.932,98	R$ 13.018,64	R$ 63.359,76
Micofenolato de mofetila + ciclosporina	R$ 8.412,70	R$ 13.955,23	R$ 68.818,75
Micofenolato de mofetila	R$ 3.314,56	R$ 4.870,30	R$ 20.269,98
Ciclosporina + azatioprina	R$ 9.445,13	R$ 15.970,92	R$ 80.567,43
Tacrolimo + azatioprina	R$ 6.025,16	R$ 10.099,74	R$ 50.432,52
Micofenolato de sódio + tacrolimo	R$ 5.693,53	R$ 9.452,27	R$ 46.658,70
Everolimo	R$ 9.234,68	R$ 15.323,86	R$ 75.598,46
Sirolimo	R$ 17.981,82	R$ 33.506,37	R$ 187.178,35

Fonte: elaboração própria. Nota: Em cada estimativa de custo de tratamento foram incluídos: o custo do corticoide; os custos das dosagens de níveis séricos de tacrolimo, ciclosporina, everolimo e sirolimo (quando o respectivo medicamento fazia parte do esquema terapêutico); além dos custos do acompanhamento pós-transplante e risco de internação por intercorrências.

Transplante de Pâncreas

Foram analisados os custos de sete esquemas de tratamento com imunossupressão para pacientes submetidos a transplante de pâncreas (Quadro 16). As terapias combinadas apresentaram valores que variaram de R$ 4.849,32 a R$

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

19.516,58 no primeiro ano; de R$ 7.940,64 a R$ 36.576,71 em dois anos de tratamento; de R$ 35.339,72 a R$ 187.784,92 em 14 anos de tratamento.

Quadro 16. Custos dos esquemas de imunossupressão no transplante de pâncreas

Esquemas de tratamento	1º ano	Total 2 anos	Total 14 anos
Tacrolimo + micofenolato de mofetila	R$ 4.849,32	R$ 7.940,64	R$ 35.339,72
Ciclosporina + micofenolato de mofetila	R$ 8.269,29	R$ 13.811,82	R$ 62.936,67
Sirolimo + micofenolato de mofetila	R$ 18.318,13	R$ 34.299,55	R$ 175.946,94
Azatioprina + ciclosporina	R$ 9.301,72	R$ 15.827,52	R$ 73.667,29
Sirolimo + tacrolimo	R$ 19.516,58	R$ 36.576,71	R$ 187.784,92
Micofenolato de sódio + tacrolimo	R$ 5.550,12	R$ 9.308,87	R$ 42.428,95
Everolimo + tacrolimo	R$ 10.769,44	R$ 18.394,19	R$ 85.974,31

Fonte: elaboração própria. Nota: Em cada estimativa de custo de tratamento foram incluídos: o custo do corticoide; os custos das dosagens de níveis séricos de tacrolimo, ciclosporina, everolimo e sirolimo (quando o respectivo medicamento fazia parte do esquema terapêutico); além dos custos do acompanhamento pós-transplante e risco de internação por intercorrências.

Na análise de sensibilidade, nota-se que o sirolimo foi o imunossupressor com maior impacto sobre o custo total dos esquemas avaliados, evidenciado pela maior variação observada quando seu custo foi alterado.

Transplante de Intestino

Foram analisados os custos de seis esquemas de tratamento com imunossupressão para pacientes submetidos a transplante de intestino (Quadro 17).

A monoterapia que com menor custo foi de R$ 3.843,42 em 1 ano, de R$ 6.747,90 em 2 anos e de R$ 29.983,67 em 10 anos, já a de maior custo foi de R$ 7.434,39 em 1 ano; de R$ 13.041,33 em 2 anos e de R$ 57.896,85 em 10 anos.

Os valores das terapias duplas variaram de R$ 5.172,55 a R$ 18.807,37 no primeiro ano, de R$ 9.247,12 a R$ 35.867,50 no segundo ano e de R$ 35.581,99 a R$ 146.130,75 em 10 anos de tratamento.

A terapia tripla apresentou um custo de R$ 19.287,09 no primeiro ano, de R$ 36.804,09 em dois anos de tratamento, e de R$ 150.020,18 em 10 anos.

Quadro 17. Custos dos esquemas de imunossupressão no transplante de intestino

Esquemas de tratamento	1º ano	Total 2 anos	Total 10 anos
Tacrolimo	R$ 3.660,40	R$ 6.294,85	R$ 23.321,80
Ciclosporina	R$ 7.080,37	R$ 12.166,03	R$ 45.035,73
Tacrolimo + sirolimo	R$ 18.807,37	R$ 35.867,50	R$ 146.130,75

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Tacrolimo + azatioprina	R$ 5.172,55	R$ 9.247,12	R$ 35.581,99
Ciclosporina + azatioprina	R$ 8.592,51	R$ 15.118,31	R$ 57.295,92
Tacrolimo + sirolimo + micofenolato de mofetila	R$ 19.287,09	R$ 36.804,09	R$ 150.020,18

Fonte: elaboração própria. Nota: Em cada estimativa de custo de tratamento foram incluídos: o custo do corticoide; os custos das dosagens de níveis séricos de tacrolimo, ciclosporina, everolimo e sirolimo (quando o respectivo medicamento fazia parte do esquema terapêutico); além dos custos do acompanhamento pós-transplante e risco de internação por intercorrências.

Na análise de sensibilidade, os resultados mostraram que o sirolimo foi o imunossupressor com maior impacto sobre o custo total dos esquemas avaliados, evidenciado pela maior variação observada quando seu custo foi alterado.

Transplante de Rim

Foram analisados os custos de 17 esquemas de tratamento com imunossupressão para pacientes submetidos a transplante de rim (Quadro 18).

Em relação à monoterapia, os valores variaram de R$ 2.786,74 a R$ 7.405,16 no primeiro, de R$ 4.342,48 a R$ 12.490,82 em dois anos e, de R$ 19.742,16 a R$ 62.831,94 em 16 anos de tratamento.

A terapia dupla apresentou uma variação de custo de R$ 4.464,91 a R$ 22.552,13 no primeiro ano, de R$ 7.556,22 a R$ 42.063,48 em dois anos de tratamento, e de R$ 38.156,01 a R$ 235.199,30 em 16 anos.

Quadro 18. Custos dos esquemas de imunossupressão no transplante de rim

Esquemas de tratamento	1º ano	Total 2 anos	Total 16 anos
Tacrolimo + micofenolato de mofetila	R$ 4.464,91	R$ 7.556,22	R$ 38.156,01
Ciclosporina + micofenolato de mofetila	R$ 7.884,87	R$ 13.427,41	R$ 68.290,93
Tacrolimo + azatioprina	R$ 5.497,34	R$ 9.571,91	R$ 49.904,70
Ciclosporina + azatioprina	R$ 8.917,30	R$ 15.443,10	R$ 80.039,61
Tacrolimo + micofenolato de sódio	R$ 5.165,71	R$ 8.924,45	R$ 46.130,88
Ciclosporina + micofenolato de sódio	R$ 8.585,67	R$ 15.252,50	R$ 81.245,06
Everolimo + micofenolato de mofetila	R$ 9.186,57	R$ 15.488,39	R$ 77.867,88
Everolimo + tacrolimo	R$ 10.385,02	R$ 18.009,78	R$ 93.484,48
Everolimo + micofenolato de sódio	R$ 9.887,37	R$ 17.100,85	R$ 88.504,48
Sirolimo + micofenolato de mofetila	R$ 17.933,71	R$ 33.458,27	R$ 187.130,24
Sirolimo + tacrolimo	R$ 19.132,16	R$ 36.192,29	R$ 205.064,38
Sirolimo + ciclosporina	R$ 22.552,13	R$ 42.063,48	R$ 235.199,30
Everolimo + ciclosporina	R$ 13.804,99	R$ 23.880,96	R$ 123.619,40

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Tacrolimo	R$ 3.985,19	R$ 6.619,63	R$ 32.697,03
Ciclosporina	R$ 7.405,16	R$ 12.490,82	R$ 62.831,94
Azatioprina	R$ 3.819,17	R$ 6.358,17	R$ 31.490,84
Micofenolato de mofetila	R$ 2.786,74	R$ 4.342,48	R$ 19.742,16

Fonte: elaboração própria. Nota: Em cada estimativa de custo de tratamento foram incluídos: o custo do corticoide; os custos das dosagens de níveis séricos de tacrolimo, ciclosporina, everolimo e sirolimo (quando o respectivo medicamento fazia parte do esquema terapêutico); além dos custos do acompanhamento pós-transplante e risco de internação por intercorrências.

Os resultados da análise de sensibilidade indicaram que o sirolimo foi o imunossupressor com maior impacto sobre o custo total dos esquemas avaliados, evidenciado pela maior variação observada quando seu custo foi alterado.

7.2 Impacto Orçamentário

A análise de impacto orçamentário, com base nas diretrizes metodológicas[318], foi realizada na perspectiva do SUS, e as tecnologias imunossupressoras utilizadas foram com base no contexto de esquemas terapêuticos, conforme protocolos clínicos nacionais e internacionais[28,37,43,44,312-316] e esquemas terapêuticos identificados no Anexo 1 deste Relatório.

As principais características da avaliação são apresentadas no Quadro 19.

Quadro 19. Características das avaliações econômicas

Antecedentes e objetivos	Avaliar o impacto orçamentário da incorporação de imunossupressores de manutenção para a terapia em pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos
Perspectiva	Sistema Único de Saúde (SUS)
População em estudo	Pacientes adultos e pediátricos submetidos ao transplante de coração, pulmão, fígado, pâncreas e intestino em uso de imunossupressores de manutenção
Intervenções	Tacrolimo, ciclosporina, sirolimo, everolimo, micofenolato de mofetila, micofenolato de sódio e azatioprina administrados em esquema de associação ou em monoterapia
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 com os imunossupressores: medicamentos, exames de dosagem de imunossupressores e acompanhamento pós-transplante*
Moeda	Real (R$)

Fonte: elaboração própria. *Nota: Em cada estimativa de custos de tratamento foram incluídos: o custo do corticosteroide; os custos das dosagens de níveis séricos de tacrolimo, ciclosporina, everolimo e sirolimo (quando o respectivo medicamento fazia parte do esquema terapêutico); além dos custos do acompanhamento pós-transplante e risco de internação por intercorrências.

Para o cálculo da população elegível no primeiro ano de análise, foram consideradas:

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

- População Prevalente: Composta pelos pacientes em terapia imunossupressora de manutenção em 2025, identificados via dados de APAC[319] ou pelo Sistema Nacional de Transplantes (SNT)[320].
- População Incidente: Estimada a partir dos transplantes realizados no ano anterior, corrigida pela taxa de crescimento anual e pela probabilidade de sobrevida do enxerto do primeiro ao quinto ano.

No segundo ano, que reflete o tratamento nos demais anos, foi utilizado para o cálculo da população prevalente:

- População Prevalente: Calculada pela soma dos pacientes em tratamento no ano anterior (ajustados pela sobrevida do enxerto em 5 anos) com os novos transplantados do ano anterior (ajustados pela sobrevida do enxerto em 2 anos).
- População Incidente: Baseada no volume de transplantes do ano anterior, corrigida pela taxa de crescimento anual e multiplicada pela probabilidade de sobrevida do enxerto no primeiro ano pós-transplante.

Foram calculados cenários de acordo com a incorporação do medicamento imunossupressor a nível federal[312]. Ressalta-se que para pacientes submetidos a transplante de rim todos os medicamentos foram incorporados, desta forma não foi realizada a análise dele[312]. Destaca-se que, com exceção de coração e fígado, os demais órgãos não tiveram cenário de referência, uma vez que não tem imunossupressor incorporado.

A população elegível foi estimada para um horizonte de cinco anos, dividindo-se entre os componentes prevalente e incidente de cada órgão analisado:

Os cenários de terapia de imunossupressores avaliados foram:

Cenário de referência: tacrolimo, ciclosporina, azatioprina, everolimo, micofenolato de mofetila, micofenolato de sódio para os transplantes cardíacos e hepáticos.

Cenário alternativo 1: incorporação de sirolimo nas doses de 1 mg e 2 mg para transplantes cardíacos e hepáticos e incorporação de todos os imunossupressores para os transplantes pulmonares, pancreáticos e intestinais, com taxa de difusão de 90%

Cenário alternativo 2: incorporação de sirolimo nas doses de 1 mg e 2 mg para transplantes cardíacos e hepáticos e incorporação de todos os imunossupressores para os transplantes pulmonares, pancreáticos e intestinais, com taxa de difusão de 100%.

Resultados

Com base nos cenários analisados (Quadro 20), os valores correspondem à soma dos impactos incrementais estimados por órgão nos Cenários 1 (difusão iniciando em 90%) e 2 (difusão de 100%), ao longo do horizonte temporal de cinco anos (2027–2031).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

No Cenário 1, o total de desembolso em cinco anos foi de R$ 57.752.774,88. Já o Cenário 2 apresentou valor total de desembolso de R$ 64.169.749,87.

Quadro 20. Impacto orçamentário calculado para os cenários de incorporação de imunossupressores nos transplantes de órgãos sólidos, a nível federal

Cenário 1 - Iniciando com 90% de uso imunossupressores	2027	2028	2029	2030	2031
Custo médio por pessoa/ano	R$ 57.331,78	R$ 57.154,53	R$ 57.027,45	R$ 56.930,41	R$ 56.858,01
População efetiva	654	836	1028	1230	1431
Desembolso (em reais)	R$ 7.562.887,57	R$ 9.503.231,12	R$ 11.501.037,32	R$ 13.582.070,76	R$ 15.603.548,10
Desembolso (em reais) em cinco anos			**R$ 57.752.774,88**		
Cenário 2 - Iniciando com 100% de uso imunossupressores	**2027**	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**
Custo médio por pessoa/ano	R$ 57.331,78	R$ 57.154,53	R$ 57.027,45	R$ 56.930,41	R$ 56.858,01
População efetiva	727	929	1142	1367	1590
Desembolso (em reais)	R$ 8.403.208,41	R$ 10.559.145,69	R$ 12.778.930,36	R$ 15.091.189,74	R$ 17.337.275,67
Desembolso (em reais) em cinco anos			**R$ 64.169.749,87**		

Fonte: elaboração própria.

8. ACEITABILIDADE

Foram avaliadas as preferências dos principais atores (gestores, profissionais de saúde e pacientes) em relação aos imunossupressores de manutenção, assim como às suas alternativas.

Para análise, foram realizadas leituras dos estudos incluídos bem como das referências disponíveis sobre relatórios de recomendação e protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas de imunossupressores em transplantes sólidos avaliados pela Conitec[28,44,313-316]. Os transplantes sólidos realizados em âmbito nacional compreendem coração, fígado, pulmão, pâncreas, rim e intestino[28,44,313-316].

Os gestores de saúde demonstraram interesse na incorporação de alternativas terapêuticas de imunossupressão, com o objetivo de equilibrar eficácia clínica e impacto orçamentário[28,44,313-316].

Os profissionais de saúde enfatizam que imunossupressores são essenciais para reduzir episódios de rejeição e eventos adversos, sendo eficazes na manutenção do enxerto, principalmente no primeiro ano após o transplante. Ressalta-se a necessidade de individualização do tratamento e de monitoramento contínuo da imunossupressão para evitar rejeição[28,44,313-316]. O sucesso do transplante depende da adesão ao tratamento imunossupressor e do suporte multidisciplinar para garantir sobrevida do enxerto e qualidade de vida do paciente[28,44,313-316].

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Os especialistas de centros transplantadores sinalizam que esses medicamentos já fazem parte da prática clínica em diversos centros transplantadores do Brasil, e que sua utilização se dá conforme protocolos previamente estabelecidos[28,44,313-316]. Em casos específicos, como pacientes com risco aumentado de rejeição ou com eventos adversos, são utilizadas alternativas, o que demonstra flexibilidade do protocolo frente às necessidades individuais[28,44,313-316]. A adesão ao tratamento é considerada adequada, desde que os pacientes sejam acompanhados com monitoramento dos níveis séricos e ajuste individualizado das doses, o que já faz parte da rotina dos serviços transplantadores[28,44,313-316].

A tolerabilidade dos medicamentos foi considerada aceitável, com eventos adversos conhecidos (como por exemplo diabetes pós-transplante, dislipidemia e infecções oportunistas) e manejáveis, desde que haja monitoramento clínico adequado[28,44,313-316]. De modo geral, os pacientes relataram melhorias na qualidade de vida e redução de eventos adversos[28,44,313-316].

9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

De acordo com informações técnicas dos fabricantes e dos serviços de transplante, os medicamentos imunossupressores analisados estão disponíveis no mercado nacional, possuem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), para alguns tipos de transplantes[53-59], e são comercializados em apresentações compatíveis com as necessidades clínicas, principalmente em formas orais, como comprimidos e cápsulas.

O armazenamento e manuseio desses medicamentos seguem orientações comuns a outros fármacos orais, não havendo muitos requisitos logísticos para sua conservação. A maioria dos imunossupressores, como o micofenolato de mofetila, o micofenolato sódico, o sirolimo e o everolimo, deve ser armazenada em temperatura ambiente controlada, entre 15°C e 30°C, protegidos da umidade e da luz, sem necessidade de cadeia de refrigeração[53-59].

A implementação dos esquemas imunossupressores propostos é tecnicamente viável, considerando que os medicamentos incluídos no protocolo se encontram registrados na Anvisa e são utilizados no SUS e dispensados por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica[43]. O protocolo de dispensação é de caráter nacional, com aplicação obrigatória pelas Secretarias Estaduais, Municipais e do Distrito Federal, que devem estruturar a rede assistencial, definir serviços de referência e estabelecer fluxos assistenciais, incluindo a regulação, controle e avaliação dos tratamentos oferecidos[43].

A maior parte dos centros transplantadores ressaltam possuir familiaridade com o uso desses fármacos, inclusive com protocolos clínicos adaptados para sua utilização[43]. Sendo assim, não se esperam dificuldades na prática clínica relevantes para a implementação ou viabilidade operacional da disponibilização desses medicamentos no âmbito do SUS, uma vez que todos eles são utilizados para manutenção de transplantes de órgãos sólidos, tendo uma ou outra exceção dependendo do tipo de transplante e de seus esquemas terapêuticos padrões e alternativos[53-59].

O acesso aos medicamentos e a estrutura logística requerem atenção, de acordo com os diferentes contextos de saúde. Os centros especializados dispõem de estrutura necessária para a prescrição e o acompanhamento de pacientes,

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

incluindo exames laboratoriais para monitoramento de níveis séricos de tacrolimo, ciclosporina e inibidores de mTOR, quando aplicável. Contudo, expansão para outras regiões pode ser limitada pela concentração de serviços e falta de equipes capacitadas[44,313], bem como diferença do fornecimento de imunossupressores a nível estadual.

Faz-se necessário o uso de um sistema informatizado, que permita acompanhar procedimentos, exames, medicamentos e internações. É essencial dispor de equipe multiprofissional composta por médicos, farmacêuticos, psicólogos e outros profissionais capacitados, além de acesso a exames laboratoriais para controle de concentrações sanguíneas de imunossupressores, como tacrolimo, ciclosporina, sirolimo e everolimo[43].

10. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Em 09 a 12 de maio de 2025 foi realizada uma busca manual na base de dados da Rede Internacional de Agências para Avaliação de Tecnologia em Saúde (INATHA - The International Network of Agencies for Health Technology Assessment) com os termos “Transplant” 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 manutenção.

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 - CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), e Canadá - Institut national d’excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

Foram identificados dezesseis documentos provenientes de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) que abordam o uso de imunossupressores para manutenção do transplante de órgãos sólidos, com destaque para o rim. No caso do transplante renal, foram encontrados oito relatórios: IQWiG[321], HTA/NICE – PenTAG, Reino Unido[322-324], HAS – França[325,326], NICE – Reino Unido[327] e AHRQ – EUA[328,329], os quais avaliaram diferentes combinações de imunossupressores, considerando eficácia clínica, perfil de segurança e custo-efetividade. Também foram identificadas avaliações para o transplante hepático, com documentos da HAS[330] e NICE[331]. Para o coração há diretrizes emitidas pelo HAS[332-334], e para o pulmão há menção do NICE – Reino Unido[335], assim como há menção de imunossupressão no transplante de pâncreas ou rim-pâncreas pelo INESSS – Quebec, Canadá[336]. O transplante intestinal multivisceral é reportado como um serviço do NHS – Reino Unido[337].

Diversas agências internacionais de ATS analisaram o uso de imunossupressores para manutenção do transplante renal, convergindo na recomendação de regimes baseados em inibidores de calcineurina, antimetabólitos e corticoides. O IQWiG[321] avaliou o belatacept em comparação à ciclosporina A, ambos combinados a micofenolato de mofetila e corticoides, e identificou melhor função renal e menor incidência de insuficiência renal crônica, especialmente em receptores de doador padrão, apoiando seu uso como alternativa eficaz na imunossupressão de manutenção. A Agência

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

de Pesquisa e Qualidade em Saúde dos EUA (AHRQ)[328,329] aponta o tacrolimo como principal escolha como imunossupressor de manutenção, por apresentar menor taxa de rejeição aguda em comparação à ciclosporina, apesar dos riscos metabólicos associados. No Reino Unido, tanto o NICE[327] quanto o Health Technology Assessment (HTA) da PenTAG[322] indicam como regime mais custo-efetivo a manutenção com tacrolimo e micofenolato de mofetila (MMF). Na França, a Haute Autorité de Santé (HAS)[330] recomenda o uso de tacrolimo ou ciclosporina, associados a MMF ou azatioprina e corticoides, ajustados conforme protocolo local e perfil do paciente. Especificamente para crianças, o Protocolo Nacional de Diagnóstico e Cuidados (PNDS), respalda o uso preferencial de tacrolimo e MMF, com destaque para a necessidade de monitoramento rigoroso dos níveis séricos do CNI. Complementando essas evidências, a revisão sistemática conduzida por Woodroffe et al. (2005)[323] para o NICE reafirma a superioridade do tacrolimo como imunossupressor de manutenção, devido a redução de rejeições agudas, embora sem diferença significativa na sobrevida do enxerto a longo prazo.

Dois documentos analisaram recomendações sobre imunossupressão de manutenção no transplante hepático. A Haute Autorité de Santé (HAS)[330], por meio de conferência de consenso realizada na França em 2005, recomenda, de forma geral, o uso de inibidores de calcineurina como base da imunossupressão, com destaque para a ciclosporina ou o tacrolimo, além da manutenção de corticoides, com redução gradual, e evitando o uso de *bolus* de corticoides e agentes como o anti-OKT3. Já o National Institute for Health and Care Excellence (NICE)[331], do Reino Unido, avaliou em 2015 o uso do everolimo como estratégia de manutenção associada à redução da dose de tacrolimo e ao uso de corticoides. Embora a combinação tenha demonstrado menor taxa de rejeição aguda e melhor preservação da função renal, o NICE concluiu que o everolimo não deveria ser recomendado rotineiramente para prevenção de rejeição após transplante hepático, por não demonstrar superioridade clara em desfechos críticos como sobrevida do enxerto e do paciente.

Os documentos das agências de saúde francesas destacam que a imunossupressão de manutenção após o transplante cardíaco deve ser baseada em combinações terapêuticas que associam fármacos com mecanismos de ação complementares, com o objetivo de prevenir a rejeição do enxerto e minimizar os eventos adversos. O tacrolimo[332] é amplamente recomendado como agente principal, com estudos demonstrando sua superioridade em relação à ciclosporina na redução de episódios de rejeição aguda, especialmente quando combinado a micofenolato de mofetila e corticoides. O micofenolato de mofetila[333] é aprovado para uso em transplantes cardíacos justamente por seu efeito antiproliferativo seletivo e boa tolerância, sendo uma das opções preferenciais na terapia de manutenção. O everolimo[334], por sua vez, é indicado em pacientes com risco imunológico leve a moderado, oferecendo a vantagem de permitir a redução da dose de ciclosporina e, consequentemente, uma menor toxicidade renal, mantendo eficácia imunossupressora quando combinado a corticoides. Assim, a triterapia com tacrolimo, micofenolato de mofetila e corticoides permanece como o regime padrão, enquanto o uso de everolimo representa uma alternativa eficaz em protocolos individualizados.

Para os órgãos pulmão, pâncreas e intestino não foram identificadas recomendações específicas das agências analisadas quanto aos esquemas de imunossupressão de manutenção. O documento do NICE[335], do Reino Unido, é uma

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

orientação sobre procedimentos intervencionistas que avalia a segurança do transplante pulmonar com doador vivo e menciona o uso de imunossupressores para prevenir rejeição aguda, mas sem especificar medicamentos. O relatório do INESSS[336], sobre transplante rim-pâncreas no Québec, reconhece a relevância dos protocolos imunossupressores no cuidado pós-transplante, mas também não detalha fármacos ou combinações. Já os documentos do NHS England[337] sobre transplante intestinal em adultos e crianças reforçam a necessidade de imunossupressão intensiva, devido à alta imunogenicidade do órgão, com menção ao uso de corticoides e, em alguns casos, anticorpos monoclonais, mas igualmente sem indicar esquemas específicos, deixando o manejo a cargo dos centros transplantadores.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os imunossupressores para terapia de manutenção em pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos constituem um pilar da assistência do paciente para evitar rejeição do enxerto e prolongar a sobrevida.

As evidências científicas apresentam o uso de tacrolimo, ciclosporina, sirolimo, everolimo, micofenolato de mofetila, micofenolato de sódio e azatioprina, em monoterapia ou esquemas de associação, a depender do órgão transplantado: coração (n = 11); pulmão (n = 9); fígado (n = 10); pâncreas (n = 7); intestino (n = 6); e rim (n = 17). De um modo geral, os achados indicaram não haver diferença estatisticamente significativa entre as intervenções comparadas quanto à perda do enxerto, mortalidade, rejeição e eventos adversos.

Em relação aos esquemas terapêuticos avaliados, os custos variaram conforme o horizonte temporal e os tipos de combinações ou monoterapias, oscilando entre o valor mínimo de R$ 19.742,16 e o máximo de R$ 235.778,23. O impacto orçamentário, considerando os medicamentos não incorporados no âmbito federal, estimou um desembolso em cinco anos de aproximadamente R$ 57.752.774,88 no Cenário 1 (taxa de difusão de 90%) e de R$ 64.169.749,87 no Cenário 2 (taxa de difusão de 100%).

Há algumas limitações que devem ser consideradas. Foram conduzidas análises diretas e indiretas para avaliar a eficácia dos medicamentos, contudo não se realizaram metanálises em rede, visto que a necessidade de individualização do tratamento impede a hierarquização dos imunossupressores. Além disso, inviabilizou-se a execução de análises econômicas completas, uma vez que esta avaliação se refere à ampliação de uso de medicamentos já incorporados no SUS (como para o transplante renal) e as alternativas não apresentaram diferença de efeito clínico significante entre si.

Os imunossupressores são essenciais, e para sua prescrição depende do perfil do paciente. Todos os imunossupressores são usados em protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas, nacionais e internacionais. Embora não esteja previsto em bula nacional para todos os tipos de transplantes, há consenso de seu uso pela sociedade médica.

Diante desse contexto, os imunossupressores são essenciais e sua prescrição depende estritamente do perfil clínico do paciente. Tais imunossupressores estão respaldados por protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas nacionais e internacionais e, embora alguns não apresentem a indicação em bula nacional para todos os tipos de transplantes (*uso off-label*), há consenso consolidado sobre sua eficácia pela sociedade médica.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

12. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 52/2026 esteve aberta durante o período de 12 a 21 de maio de 2026 e recebeu quatro inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos.

O participante, de 69 anos, é transplantado de fígado há 12 anos. Relatou que em 1994 descobriu que possuía hepatite C, tipo de infecção viral que causa inflamação no fígado, porém, como não apresentava sintomas, prosseguiu sem tratamento até 1999, quando descobriu uma cirrose hepática, estando no último grau da doença. Trabalhava na área petrolífera e acredita que o contato com produtos potencialmente danosos ao fígado pode ter influenciado para o agravamento do quadro.

O participante tentou diversas terapias para controlar o quadro em que se encontrava. Relatou que utilizou interferon alfa, medicamento que fortalece a resposta imunológica para que o organismo controle a infecção pelo vírus da hepatite, ressaltando que, na época, era um tratamento experimental. Utilizou ribavirina, que não estava no SUS na época, e teve de adquirir por conta própria; no entanto, não teve resposta. Em 2000, participou de um estudo na USP com interferon peguilado (Alfa 2A), tipo que permanece mais tempo no organismo. Usou por 48 semanas, com resposta inicial, mas o vírus retornou. Algum tempo depois, tentou uma nova apresentação de interferon peguilado (Alfa 2B), desta vez já pelo SUS, também sem resposta.

Realizou o transplante de fígado em julho 2014, após ter apresentado quadros de ascite (condição conhecida popularmente como "barriga d'água", que compreende o acúmulo de líquido no abdômen), de veias dilatadas no estômago, de hemorragias e de encefalopatia hepática – que acontece quando o fígado doente não consegue filtrar toxinas do sangue e essas substâncias chegam ao cérebro causando confusão mental, sonolência, alterações de comportamento e até mesmo coma.

Sobre o uso de medicamentos para evitar a rejeição do órgão transplantado, o paciente contou que fez o tratamento de indução imediatamente após o transplante, por meio da ingestão diária de cinco comprimidos de tacrolimo 1mg e um comprimido de micofenolato de sódio 180 mg, duas vezes ao dia. Após 3 meses de transplante, o micofenolato foi retirado da prescrição e desde então realiza o tratamento de manutenção, mantendo apenas, após ajustes gradativos, o uso de dois comprimidos de tacrolimo 1mg, duas vezes ao dia. O participante não relatou episódios de rejeição ao longo dos 12 anos de transplante.

Relatou que temia que o vírus da hepatite C prejudicasse o enxerto, mas que, graças à incorporação ao SUS dos antivirais de ação direta, medicamentos que agem bloqueando proteínas essenciais para que o vírus da hepatite C consiga se multiplicar dentro das células do fígado, pôde utilizar a combinação de sofosbuvir e daclatasvir em 2015, alcançando a cura da hepatite.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Sobre o uso prolongado do tacrolimo como terapia de manutenção, mencionou o surgimento de eventos adversos de natureza dermatológica, como queratose, que são lesões benignas na pele, e cânceres de pele, porém sem gravidade. Em 2024, apresentou constantes dores de cabeça e foi feito o bloqueio do gânglio esfenopalatino, procedimento que consiste em aplicar um anestésico próximo ao local a fim deinterromper o ciclo da dor. Em 2025, investigou uma psoríase, doença inflamatória que causa descamação e coceira na pele. Usou risaquizumabe e teve melhora, mas a coceira continuou. Para aliviar os sintomas, recorre ao uso de hidratante e pomada antialérgica. Em 2026, mesmo sem alterações na alimentação, houve aumento da hemoglobina glicada no sangue, que pode estar relacionado ao uso contínuo de imunossupressores. Atualmente, está investigando e monitorando a situação.

O participante também mencionou a importância de ter mais opções de tratamento imunossupressores no SUS, diante dos desafios que podem aparecer em termos de manutenção ao longo da trajetória da pessoa transplantada.

13. DISCUSSÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Na 153ª Reunião Ordinária da Conitec, foram avaliadas conjuntamente tecnologias imunossupressoras indicadas para a terapia de manutenção em pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos. A análise integrada considerou tacrolimo, ciclosporina, micofenolato de mofetila, micofenolato de sódio, azatioprina, everolimo e sirolimo, por se tratar de alternativas terapêuticas para pacientes submetidos a transplante de coração, pulmão, fígado, pâncreas, intestino e rim no âmbito do SUS. Essa avaliação conjunta visa unificar a análise das terapias de manutenção para essas indicações, a fim de aprimorar a tomada de decisão no contexto dessas condições. Os membros do Comitê discutiram principalmente questões relacionadas ao acesso dos pacientes aos medicamentos e à continuidade da política pública de transplantes no cuidado do paciente pós-transplante.

Foram levantados questionamentos acerca do perfil de uso dos esquemas terapêuticos e da necessidade de acesso a todos os imunossupressores, uma vez que eles são utilizados, de forma isolada ou combinada, visando a funcionalidade do enxerto e a segurança do paciente. Ressaltou-se que se trata de uma demanda antiga, que as tecnologias são tratamentos consagrados na literatura e que, quando comparadas a outras tecnologias avaliadas, a análise de impacto orçamentário não apresenta valores elevados. Também foram discutidas as incertezas relacionadas às evidências, mas destacou-se que são tecnologias consolidadas e que os estudos mais antigos não são estruturados no formato das ferramentas atuais de avaliação metodológica e certeza da evidência. Destacou-se que atualmente alguns imunossupressores são fornecidos a nível estadual e que a implementação precisa ocorrer em conformidade com as linhas de cuidado das condições de saúde e por meio de PCDT.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

14. 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 unanimidade, pelo encaminhamento do tema à consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação dos imunossupressores tacrolimo, ciclosporina, sirolimo, everolimo, micofenolato de mofetila, micofenolato de sódio e azatioprina para a terapia de manutenção em pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos. Para essa recomendação preliminar, considerou-se o uso consagrado destas tecnologias, o acesso aos imunossupressores para a terapia de manutenção ao longo da vida, a continuidade da política pública de transplantes e o impacto orçamentário aceitável.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

15. REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação nº 4, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre os sistemas e os subsistemas do Sistema Único de Saúde. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: BVS Saúde – Portaria de Consolidação nº 4/2017. Acesso em: 16 jun. 2026.
2. 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 e dá outras providências. Brasília, DF: Presidência da República, 1997. Disponível em: Portal da Legislação – Lei nº 9.434/1997. Acesso em: 16 jun. 2026.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Sistema Nacional de Transplantes. 2026a. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/snt>. Acesso em: jun 2026.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Imunossupressão em Transplante Renal. Brasília, 2023a. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/resumidos/20230313_PCDT_Resumido_Imunossupressao_TR_final.pdf. Acesso em: 05 mar. 2025.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Imunossupressão no Transplante Hepático em Adulto. Brasília, 2023b. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt_imunossupressao-pos-transplante-hepatico.pdf. Acesso em: 05 mar. 2025.
6. Bara C, Dengler T, Hack MA, Ladenburger S, Lehmkuhl HB. A 1-year randomized controlled study of everolimus versus mycophenolate mofetil with reduced-dose cyclosporine in maintenance heart transplant recipients. Transplant Proc. 2013 Jul-Aug;45(6):2387-92. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.03.032. PMID: 23953553.
7. Chen JW, Pehlivan M, Gunson BK, Buckels JA, McMaster P, Mayer D. Ten-year results of a randomised prospective study of FK506 versus cyclosporine in management of primary orthotopic liver transplantation. Transplant Proc. 2002 Aug;34(5):1507-10. doi: 10.1016/s0041-1345(02)02950-0. PMID: 12176460.
8. De Simone P, Nevens F, De Carlis L, Metselaar HJ, Beckebaum S, Saliba F, Jonas S, Sudan D, Fung J, Fischer L, Duvoux C, Chavin KD, Koneru B, Huang MA, Chapman WC, Foltys D, Witte S, Jiang H, Hexham JM, Junge G; H2304 Study Group. Everolimus with reduced tacrolimus improves renal function in de novo liver transplant recipients: a randomized controlled trial. Am J Transplant. 2012 Nov;12(11):3008-20. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04212.x. Epub 2012 Aug 6. PMID: 22882750; PMCID: PMC3533764.
9. Hachem RR, Yusen RD, Chakinala MM, Meyers BF, Lynch JP, Aloush AA, Patterson GA, Trulock EP. A randomized controlled trial of tacrolimus versus cyclosporine after lung transplantation. J Heart Lung Transplant. 2007 Oct;26(10):1012-8. doi: 10.1016/j.healun.2007.07.027. PMID: 17919621.
10. Snell, G.I., Valentine, V.G., Vitulo, P., Glanville, A.R., McGiffin, D.C., Loyd, J.E., Roman, A., Aris, R., Sole, A., Hmissi, A., Pirron, U. and on behalf of the RAD B159 Study Group (2006), Everolimus Versus Azathioprine in Maintenance Lung Transplant Recipients: An International, Randomized, Double-Blind Clinical Trial. American Journal of Transplantation, 6: 169-177. https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.01134.x.
11. Nicoluzzi JE, Marmanillo CW, Repka JCD. Transplante simultâneo de pâncreas-rim em portador de diabetes mellitus tipo 1 com insuficiência renal crônica: experiência inicial do Hospital Angelina Caron. Arq Bras Endocrinol Metab [Internet]. 2003Jun;47(3):243–7. Available from: https://doi.org/10.1590/S0004-27302003000300007.
12. Boggi U, Vistoli F, Del Chiaro M, Signori S, Amorese G, Vahadia Bartolo T, Sgambelluri F, Barsotti M, Tregnaghi C, Paleologo G, Coppelli A, Giannarelli R, Rizzo G, Marchetti P, Mosca F. Neoral versus prograf in simultaneous pancreas-kidney transplantation with portal venous drainage: three-year results of a single-center, open-label, prospective, randomized pilot study. Transplant Proc. 2005 Jul-Aug;37(6):2641-3. doi: 10.1016/j.transproceed.2005.06.086. PMID: 16182772.
13. Vincenti F. Tacrolimus (FK 506) in kidney transplantation: five-year survival results of the U.S. multicenter, randomized, comparative trial. Transplant Proc. 2001 Feb-Mar;33(1-2):1019-20. doi: 10.1016/s0041-1345(00)02312-5. PMID: 11267172.
14. Allers C, Eichhorn J, Leckel K, Brinkmann L, Schmitz-Rixen T, Hanisch E, Markus BH. Tacrolimus, daclizumab, sirolimus, and budesonide after small bowel transplantation in order to reduce nephrotoxicity. Transplant Proc. 2002 May;34(3):942. doi: 10.1016/s0041-1345(02)02682-9. PMID: 12034251.
15. Bacal F, Marcondes-Braga FG, Rohde LEP, Xavier Júnior JL, Brito FS, Moura LAZ, Colafranceschi AS, Lavagnoli CFR, Gelape CL, Almeida DR, Gaiotto FA, Atik FA, Figueira FAMS, Souza GEC, Rodrigues H, Campos IW, Souza Neto JD,

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

Rossi Neto JM, Gasparetto J, Goldraich LA, Benvenuti LA, Seguro LFBC, Ulhôa Júnior MB, Moreira MDCV, Ávila MS, Carneiro R, Mangini S, Ferreira SMA, Strabelli TM. 3ª Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. Arq Bras Cardiol. 2018 Aug;111(2):230-289. Portuguese. doi: 10.5935/abc.20180153. Erratum in: Arq Bras Cardiol. 2019 Jan;112(1):116. doi: 10.5935/abc.20190004. PMID: 30335870.

16. Cestari, V. R. F.; Garces, T. S.; Souza, G. J. B. et al. Distribuição espacial de mortalidade por insuficiência cardíaca no Brasil, 1996-2017. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 118, n. 1, p. 41-51, 2022. Disponível em: https://www.scielo.br/j/abc/. Acesso em: 16 jun. 2026.
17. Mehra MR, Uber PA, Park MH, Prasad AK, Scott RL. A randomized comparison of an immunosuppressive strategy using tacrolimus and cyclosporine in black heart transplant recipients. Transplant Proc. 2001 Feb-Mar;33(1-2):1606-7. doi: 10.1016/s0041-1345(00)02611-7. PMID: 11267438.
18. Boudjema K, Camus C, Saliba F, Calmus Y, Salamé E, Pageaux G, Ducerf C, Duvoux C, Mouchel C, Renault A, Compagnon P, Lorho R, Bellissant E. Reduced-dose tacrolimus with mycophenolate mofetil vs. standard-dose tacrolimus in liver transplantation: a randomized study. Am J Transplant. 2011 May;11(5):965-76. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03486.x. Epub 2011 Apr 5. PMID: 21466650.
19. Silva Gradil Costa, L., Sousa , A. M. de, Araújo, B. L. P. C. de, Fonseca , V. C. R., Barros, B. C. de, Lima , C. A. N., Recco , G. C., Guedes , Q. V. da C., Carneiro, R. B. S., Silvestre , M. E. dos S., Zanoni, R. D., & Silva , M. F. T. S. (2024). A ANÁLISE EPIDEMIOLOGICA DA DOENÇA HEPÁTICA ALCOÓLICA NO BRASIL ENTRE OS ANOS DE 2017 E 2022. Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences, 6(1), 67–80. https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n1p67-80.
20. Callado AN, Bezerra IMP, Adami F, Sousa LVA, Abreu LC. Mortality and hospitalization for liver disease in the Western Amazon from 2008 to 2017. J Hum Growth Dev. 2021;31(1):116-124. doi:10.36311/jhgd.v31.11066.
21. Fischer L, Klempnauer J, Beckebaum S, Metselaar HJ, Neuhaus P, Schemmer P, Settmacher U, Heyne N, Clavien PA, Muehlbacher F, Morard I, Wolters H, Vogel W, Becker T, Sterneck M, Lehner F, Klein C, Kazemier G, Pascher A, Schmidt J, Rauchfuss F, Schnitzbauer A, Nadalin S, Hack M, Ladenburger S, Schlitt HJ. A randomized, controlled study to assess the conversion from calcineurin-inhibitors to everolimus after liver transplantation--PROTECT. Am J Transplant. 2012 Jul;12(7):1855-65. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04049.x. Epub 2012 Apr 11. PMID: 22494671.
22. Camargo PCLB de, Teixeira RH de OB, Carraro RM, Campos SV, Afonso Junior JE, Costa AN, et al.. Lung transplantation: overall approach regarding its major aspects. J bras pneumol [Internet]. 2015Nov;41(6):547–53. Available from: https://doi.org/10.1590/S1806-37562015000000100.
23. Afonso Júnior JE, Werebe E de C, Carraro RM, Teixeira RH de OB, Fernandes LM, Abdalla LG, et al.. Lung transplantation. einstein (São Paulo) [Internet]. 2015Apr;13(2):297–304. Available from: https://doi.org/10.1590/S1679-45082015RW3156.
24. Zuckermann A, Reichenspurner H, Birsan T, Treede H, Deviatko E, Reichart B, Klepetko W. Cyclosporine A versus tacrolimus in combination with mycophenolate mofetil and steroids as primary immunosuppression after lung transplantation: one-year results of a 2-center prospective randomized trial. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003 Apr;125(4):891-900. doi: 10.1067/mtc.2003.71. PMID: 12698153.
25. Meirelles Júnior RF, Salvalaggio P, Pacheco-Silva A. Pancreas transplantation: review. Einstein (Sao Paulo). 2015 Apr-Jun;13(2):305-9. doi: 10.1590/S1679-45082015RW3163. PMID: 26154551; PMCID: PMC4943828.
26. Weir MR, Mulgaonkar S, Chan L, Shidban H, Waid TH, Preston D, et al. Mycophenolate mofetil-based immunosuppression with sirolimus in renal transplantation: a randomized, controlled Spare-the-Nephron trial. Kidney International. 2011;79(8):897-907. doi:10.1038/ki.2010.492.
27. Marinho AWGB, Penha A da P, Silva MT, Galvão TF. Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. Cad saúde colet [Internet]. 2017Jul;25(3):379–88. Available from: https://doi.org/10.1590/1414-462X201700030134.
28. Brasil. Ministério da Saúde. 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.
29. Treede H, Glanville AR, Klepetko W, Aboyoun C, Vettorazzi E, Lama R, Bravo C, Knoop C, Aubert JD, Reichenspurner H; European and Australian Investigators in Lung Transplantation. Tacrolimus and cyclosporine have differential effects on the risk of development of bronchiolitis obliterans syndrome: results of a prospective, randomized

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

international trial in lung transplantation. J Heart Lung Transplant. 2012 Aug;31(8):797-804. doi: 10.1016/j.healun.2012.03.008. Epub 2012 May 2. PMID: 22554673.
30. Strueber M, Warnecke G, Fuge J, Simon AR, Zhang R, Welte T, Haverich A, Gottlieb J. Everolimus Versus Mycophenolate Mofetil De Novo After Lung Transplantation: A Prospective, Randomized, Open-Label Trial. Am J Transplant. 2016 Nov;16(11):3171-3180. doi: 10.1111/ajt.13835. Epub 2016 Jun 15. PMID: 27104933.
31. White SA, Jain S, Williams ST, Doughman T, Hayes P, Murphy G, Veitch PS, Horsburgh T, Nicholson ML. Randomized trial comparing neoral and tacrolimus immunousuppression for recipients of renal transplants procured from different donor groups. Transplant Proc. 2000 May;32(3):600. doi: 10.1016/s0041-1345(00)00910-6. PMID: 10812132.
32. Pilch NA, Bowman LJ, Taber DJ. Immunosuppression trends in solid organ transplantation: The future of individualization, monitoring, and management. Pharmacotherapy. 2021 Jan;41(1):119-131. doi: 10.1002/phar.2481. Epub 2020 Dec 30. PMID: 33131123; PMCID: PMC8778961.
33. Malaise J, Steurer W, Koenigsrainer A, Mark W, Margreiter R, Van Ophem D, Mourad M, Squifflet JP; EUROSPK Study Group. Simultaneous pancreas-kidney transplantation in a large multicenter study: surgical complications. Transplant Proc. 2005 Jul-Aug;37(6):2859-60. doi: 10.1016/j.transproceed.2005.05.028. PMID: 16182834.
34. Girman P, Lipar K, Koznarova R, Boucek P, Kriz J, Kocik M, Havrdova T, Adamec M, Saudek F. Similar early complication rate in simultaneous pancreas and kidney recipients on tacrolimus/mycophenolate mofetil versus tacrolimus/sirolimus immunosuppressive regimens. Transplant Proc. 2010 Jul-Aug;42(6):1999-2002. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.05.121. PMID: 20692391.
35. Abu-Elmagd K, Reyes J, Bond G, Mazariegos G, Wu T, Murase N, Sindhi R, Martin D, Colangelo J, Zak M, Janson D, Ezzelarab M, Dvorchik I, Parizhskaya M, Deutsch M, Demetris A, Fung J, Starzl TE. Clinical intestinal transplantation: a decade of experience at a single center. Ann Surg. 2001 Sep;234(3):404-16; discussion 416-7. doi: 10.1097/00000658-200109000-00014. PMID: 11524593; PMCID: PMC1422031.
36. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant. 2009 Nov;9 Suppl 3:S1-155. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x. PMID: 19845597.
37. Nelson J, Alvey N, Bowman L, et al. Consensus recommendations for the use of maintenance immunosuppression in solid organ transplantation: endorsed by the American College of Clinical Pharmacy, American Society of Transplantation, and International Society for Heart and Lung Transplantation. Pharmacotherapy. 2022;42(8):599-633. doi:10.1002/phar.2716.
38. Baker RJ, Mark PB, Patel RK, Stevens KK, Palmer N, et al. Renal association clinical practice guideline in post-operative care in the kidney transplant recipient. BMC Nephrol. 2017;18(1):174. doi:10.1186/s12882-017-0553-2.
39. Büchler P, Kamar N, Benden C, Castaing D, Coilly A, Esposito C, et al. Expert opinion on immunosuppression in liver transplantation. Transplantation. 2020;104(11):e321-e333.
40. Kobashigawa JA, Miller LW, Russell SD, Ewald GA, Zucker MJ, Goldberg LR, et al. Tacrolimus with mycophenolate mofetil (MMF) or sirolimus vs. cyclosporine with MMF in cardiac transplant patients: 1-year report. Am J Transplant. 2006;6(6):1377-1386. doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01290.x.
41. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos – ABTO. Transplantes. Disponível em: <https://site.abto.org.br/>. Acesso em: jun 2026.
42. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 04, de 10 de janeiro de 2019. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para imunossupressão no transplante hepático em pediatria. 2019. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/ms_me/2019/poc0004_10_01_2019.html>. Acesso em: 15 jun 2026.
43. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 1, de 05 de janeiro de 2021. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para imunossupressão em transplante renal. 2021a. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20210113_pcdt_imunossupressao_transplante-renal.pdf>. Acesso em: jun 2026.
44. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 2, de 05 de janeiro de 2021. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para imunossupressão no transplante cardíaco. 2021b. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

br/midias/protocolos/20210121_portaria_conjunta_pcdt_imunossupressao_transplante_cardiaco.pdf>. Acesso em: jun 2026.
45. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS nº 713, de 17 de dezembro de 2010. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2010/prt0713_17_12_2010.html> Acesso em: 15 jun 2026.
46. 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 Sistema Único de Saúde - SUS, e dá outras providências. 2011. Disponível em: <https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/decreto/d7646.htm>. Acesso em: 15 jun 2026.
47. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec. 2015a. Everolimo para imunossupressão em transplante hepático em adultos. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2015/everolimo_transplantehepatico-adultos_final.pdf>. Acesso em: jun, 2026.
48. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec. 2015b. Everolimo, sirolimo e tacrolimo para imunossupressão em transplante cardíaco. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2015/imunossupressores_transplantecardiaco_final.pdf/@@display-file/file>. Acesso em: 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. Uso de imunossupressores (everolimo, sirolimo e tacrolimo) em transplantes pulmonares. 2016a. Disponível em: < https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2016/relatorio_everolimo-sirolimo-tacrolimo_final.pdf>. Acesso em: jun 2026.
50. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec. 2016b. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/reuniao_conitec/2016/ata_50reuniao_conitec.pdf>. Acesso em: jun 2026.
51. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec. 2017b. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/reuniao_conitec/2017/ata_53areuniao_reuniaoconitec_web.pdf>. Acesso em: jun 2026.
52. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec. 2026b. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/recomendacoes-da-conitec>. Acesso em: jun 2026.
53. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Bulário Eletrônico: Azatioprina [Internet]. Brasília: Anvisa, 2026 [acesso em 23 jan. 2026]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=FURP-AZATIOPRINA.
54. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Bulário Eletrônico: Ciclosporina [Internet]. Brasília: Anvisa, 2026 [acesso em 23 jan. 2026]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=ciclosporina.
55. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Bulário Eletrônico: Everolimo [Internet]. Brasília: Anvisa, 2026 [acesso em 23 jan. 2026]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Everolimo.
56. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Bulário Eletrônico: Micofenolato de mofetila. Bula do medicamento. 2026. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=MICOFENOLATO%20DE%20MOFETILA.
57. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Bulário Eletrônico: Micofenolato de sódio [Internet]. Brasília: Anvisa, 2026 [acesso em 23 jan. 2026]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=MICOFENOLATO%20DE%20SODIO.
58. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Bulário Eletrônico: Sirolimo [Internet]. Brasília: Anvisa, 2026 [acesso em 23 jan. 2026]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/detalhe/1327704?nomeProduto=RAPAMUNE

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

59. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Bulário Eletrônico: Tacrolimo [Internet]. Brasília: Anvisa, 2026 [acesso em 23 jan. 2026]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=tacrolimo.
60. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/reuniao_conitec/2020/ata_89_reuniao.pdf>. Acesso em: junho, 2026.
61. Brasil. Presidência da República. Lei nº 14.313, de 21 de março de 2022. Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990 (Lei Orgânica da Saúde), 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 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2022/lei/l14313.htm.
62. Brasil. Presidência da República. 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 (CONITEC) e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2022/decreto/d11161.htm.
63. Brasil. Ministério da Saúde.Diretrizes metodológicas : revisão sistemática com meta-análise em rede de ensaios clínicos randomizados [recurso eletrônico]Brasília : Ministério da Saúde, 2025. 104 p. : il. Disponível em:https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretriz_metodologica_revisao_meta-analise_ensaios.pdf
64. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas : elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. Brasília : Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: https://rebrats.saude.gov.br/phocadownload/diretrizes/20210622_Diretriz_Revisao_Sistematica_2021.pdf
65. 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.
66. 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.
67. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, Henry D, Altman DG, Ansari MT, Boutron I, Carpenter JR, Chan AW, Churchill R, Deeks JJ, Hróbjartsson A, Kirkham J, Jüni P, Loke YK, Pigott TD, Ramsay CR, Regidor D, Rothstein HR, Sandhu L, Santaguida PL, Schünemann HJ, Shea B, Shrier I, Tugwell P, Turner L, Valentine JC, Waddington H, Waters E, Wells GA, Whiting PF, Higgins JP. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ. 2016;355:i4919.
68. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, et al. Systematic reviews of etiology and risk. In: Aromataris E, Munn Z, editors. JBI Manual for Evidence Synthesis [Internet]. Adelaide: Joanna Briggs Institute; 2017 [updated 2020]. Available from: https://synthesismanual.jbi.global
69. Almond CS, Daly KP, Albers EL, Alejos JC, Ameduri R, Auerbach SR, Barkoff L, Barnes AP, Bock MJ, Butto A, Carlo WF, Castleberry CD, Chrisant MR, Deshpande SR, Dreyer WJ, Everitt MD, Feingold B, Gonzales S, Hollander SA, Kindel SJ, Klein GL, Lal AK, Lamour JM, Lee J, Lu M, Lytrivi ID, Miyamoto SD, Pahl E, Peng DM, Ryan TD, Singh TP, Su JA, Sutcliffe DL, Ybarra AM, Zangwill S, Rossano JW, Sleeper LA; TEAMMATE Trial Investigators. Everolimus and Low-Dose Tacrolimus After Heart Transplant in Children: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2025 Oct 21;334(15):1339-1348. doi: 10.1001/jama.2025.14338.
70. Andreassen A, Andersson B, Gustafsson F, Eiskjaer H, Rådegran G, Gude E, et al. Everolimus Initiation With Early Calcineurin Inhibitor Withdrawal in De Novo Heart Transplant Recipients: three-Year Results From the Randomized SCHEDULE Study. American journal of transplantation. 2016;16(4):1238-1247.
71. Andreassen AK, Andersson B, Gustafsson F, Eiskjaer H, Radegran G, Gude E, et al. Everolimus initiation and early calcineurin inhibitor withdrawal in heart transplant recipients: a randomized trial. Am J Transplant. 2014;14(8):1828–38.
72. Arora S, Andreassen AK, Karason K, Gustafsson F, Eiskjær H, Bøtker HE, et al. Effect of Everolimus Initiation and Calcineurin Inhibitor Elimination on Cardiac Allograft Vasculopathy in De Novo Heart Transplant Recipients. Circ Heart Fail. 2018;11(9):e004050.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

73. Bollano E, Andreassen AK, Eiskjaer H, Gustafsson F, Rådegran G, Gude E, Gullestad L, Broch K, Halden TAS, Karason K, Bartfay SE, Bergh N; SCHEDULE investigators. Long-term follow-up of the randomized, prospective Scandinavian heart transplant everolimus de novo study with early calcineurin inhibitors avoidance (SCHEDULE) trial. J Heart Lung Transplant. 2024 Dec;43(12):1948-1959. doi: 10.1016/j.healun.2024.07.002.
74. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valantine-von Kaeppler HA, Starling RC, Sørensen K, Hummel M, Lind JM, Abeywickrama KH, Bernhardt P; RAD B253 Study Group. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. N Engl J Med. 2003;349(9):847–858. doi: 10.1056/NEJMoa022171.
75. Eisen HJ, Kobashigawa J, Keogh A, Bourge R, Renlund D, Mentzer R, et al. Three-year results of a randomized, double-blind, controlled trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in cardiac transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 2005;24(5):517–25.
76. Eisen H, Kobashigawa J, Starling R, Pauly D, Kfoury A, Ross H, et al. Everolimus versus mycophenolate mofetil in heart transplantation: a randomized, multicenter trial. American journal of transplantation. 2013;13(5):1203-1216.
77. Grimm M, Rinaldi M, Yonan N, Arpesella G, Arizón Del Prado J, Pulpón L, et al. Superior prevention of acute rejection by tacrolimus vs. cyclosporine in heart transplant recipients--a large European trial. American journal of transplantation. 2006;6(6):1387-1397.
78. Groetzner J, Meiser BM, Schirmer J, Koglin J, vScheidt W, Klauss V, et al. Tacrolimus or cyclosporine for immunosuppression after cardiac transplantation: which treatment reveals more side effects during long-term follow-up? Transplant Proc. 2001;33(1):1461–4.
79. Guethoff S, Meiser B, Groetzner J, Eifert S, Grinninger C, Ueberfuhr P, et al. Ten-year results of a randomized trial comparing tacrolimus versus cyclosporine a in combination with mycophenolate mofetil after heart transplantation. Transplantation. 2013;95(4):629-634.
80. Gustafsson F, Andreassen AK, Andersson B, Eiskjær H, Rådegran G, Gude E, et al. Everolimus Initiation With Early Calcineurin Inhibitor Withdrawal in De Novo Heart Transplant Recipients: Long-term Follow-up From the Randomized SCHEDULE Study. Transplantation. 2020;104(1):154–64.
81. Hill JA, Hummel M, Starling RC, Kobashigawa JA, Perrone SV, Arizón JM, Simonsen S, Abeywickrama KH, Bara C. A lower incidence of cytomegalovirus infection in de novo heart transplant recipients randomized to everolimus. Transplantation. 2007;84(11):1436–1442. doi: 10.1097/01.tp.0000290686.68910.bd.
82. Kaczmarek I, Zaruba MM, Beiras-Fernandez A, Reimann R, Nickel T, Grinninger C, et al. Tacrolimus with mycophenolate mofetil or sirolimus compared with calcineurin inhibitor-free immunosuppression (sirolimus/mycophenolate mofetil) after heart transplantation: 5-year results. J Heart Lung Transplant. 2013;32(3):277–84.
83. Keogh A, Richardson M, Ruygrok P, Spratt P, Galbraith A, O'Driscoll G, et al. Sirolimus in de novo heart transplant recipients reduces acute rejection and prevents coronary artery disease at 2 years: a randomized clinical trial. Circulation. 2004;110(17):2694-2700.
84. Kobashigawa J, Miller L, Renlund D, Mentzer R, Alderman E, Bourge R, et al. A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. Mycophenolate Mofetil Investigators. Transplantation. 1998;66(4):507-515.
85. Kobashigawa J, Patel J, Furukawa H, Moriguchi J, Yeatman L, Takemoto S, et al. Five-year results of a randomized, single-center study of tacrolimus vs microemulsion cyclosporine in heart transplant patients. Journal of heart and lung transplantation. 2006;25(4):434-439.
86. Kobashigawa JA, Renlund DG, Gerosa G, Almenar L, Eisen HJ, Keogh AM, Lehmkuhl HB, Livi U, Ross H, Segovia J, Yonan N; ERL2401 Heart Study Investigators. Similar efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS, myfortic) compared with mycophenolate mofetil (MMF) in de novo heart transplant recipients: results of a 12-month, single-blind, randomized, parallel-group, multicenter study. J Heart Lung Transplant. 2006;25(8):935-41. doi: 10.1016/j.healun.2006.04.005.
87. Lehmkuhl HB, Arizon J, Viganò M, Almenar L, Gerosa G, Maccherini M, et al. Everolimus with reduced cyclosporine versus MMF with standard cyclosporine in de novo heart transplant recipients. Transplantation. 2009;88(1):115–22.
88. Meiser B, Groetzner J, Kaczmarek I, Landwehr P, Müller M, Jung S, et al. Tacrolimus or cyclosporine: which is the better partner for mycophenolate mofetil in heart transplant recipients? Transplantation. 2004;78(4):591-598.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

89. Pollock-Barziv SM, Dipchand AI, McCrindle BW, Nalli N, West LJ. Randomized clinical trial of tacrolimus- vs cyclosporine-based immunosuppression in pediatric heart transplantation: preliminary results at 15-month follow-up. J Heart Lung Transplant. 2005;24(2):190–4.
90. Potena L, Prestinenzi P, Bianchi IG, Masetti M, Romani P, Magnani G, Fallani F, Coccolo F, Russo A, Ponticelli C, Rapezzi C, Grigioni F, Branzi A. Cyclosporine lowering with everolimus versus mycophenolate mofetil in heart transplant recipients: long-term follow-up of the SHIRAKISS randomized, prospective study. J Heart Lung Transplant. 2012;31(6):565–570. doi: 10.1016/j.healun.2012.01.002.
91. Sánchez-Lázaro I, Almenar L, Martínez-Dolz L, Buendía-Fuentes F, Agüero J, Navarro-Manchón J, et al. A prospective randomized study comparing cyclosporine versus tacrolimus combined with daclizumab, mycophenolate mofetil, and steroids in heart transplantation. Clinical transplantation. 2011;25(4):606-613.
92. Seebacher G, Weigel G, Griesmacher A, Mallinger R, Zuckermann A, Grimm M, et al. One and a half years of experience with mycophenolate mofetil (Cellcept) in cardiac transplantation: a prospective, randomized study. Transplant Proc. 1999;31(8):3291–3.
93. Taylor DO, Barr ML, Radovancevic B, et al. A randomized, multicenter comparison of tacrolimus and cyclosporine immunosuppressive regimens in cardiac transplantation: decreased hyperlipidemia and hypertension with tacrolimus. J Heart Lung Transplant. 1999;18:336–45.
94. Viganò M, Tuzcu M, Benza R, Boissonnat P, Haverich A, Hill J, et al. Prevention of acute rejection and allograft vasculopathy by everolimus in cardiac transplants recipients: a 24-month analysis. J Heart Lung Transplant. 2007;26(6):584–92.
95. Viganò M, Dengler T, Mattei MF, Poncelet A, Vanhaecke J, Vermes E, Kleinloog R, Li Y, Gezahegen Y, Delgado JF; RAD A2411 Study Investigators. Lower incidence of cytomegalovirus infection with everolimus versus mycophenolate mofetil in de novo cardiac transplant recipients: a randomized, multicenter study. Transpl Infect Dis. 2010;12(1):23-30. doi: 10.1111/j.1399-3062.2009.00448.x.
96. Wang CH, Ko WJ, Chou NK, Wang SS. Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine microemulsion in primary cardiac transplant recipients: 6-month results in Taiwan. Transplant Proc. 2004;36(8):2384–5.
97. Wang SS, Chou NK, Chi NH, Wu IH, Chen YS, Yu HY, et al. Heart transplantation under cyclosporine or tacrolimus combined with mycophenolate mofetil or everolimus. Transplant Proc. 2008;40(8):2607–8.
98. Bhorade S, Ahya VN, Baz MA, Valentine VG, Arcasoy SM, Love RB, et al. Comparison of sirolimus with azathioprine in a tacrolimus-based immunosuppressive regimen in lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(3):379–87.
99. Dellgren G, Lund TK, Raivio P, Leuckfeld I, Svahn J, Holmberg EC, Magnusson J. Effect of once-per-day tacrolimus versus twice-per-day ciclosporin on 3-year incidence of chronic lung allograft dysfunction after lung transplantation in Scandinavia (ScanCLAD): a multicentre randomised controlled trial. The Lancet Respiratory Medicine. 2024;12(1):34–44.
100. Glanville A, Aboyoun C, Klepetko W, Reichenspurner H, Treede H, Verschuuren E, et al. Three-year results of an investigator-driven multicenter, international, randomized open-label de novo trial to prevent BOS after lung transplantation. Journal of Heart and Lung Transplantation. 2015;34(1):16–25.
101. Griffith BP, Bando K, Hardesty RL, Armitage JM, Keenan RJ, Pham SM, et al. A prospective randomized trial of FK506 versus cyclosporine after human pulmonary transplantation. Transplantation. 1994;57(6):848–51.
102. Keenan RJ, Konishi H, Kawai A, Paradis IL, Nunley DR, Iacono AT, et al. Clinical trial of tacrolimus versus cyclosporine in lung transplantation. Ann Thorac Surg. 1995;60(3):580–4; discussion 584-5.
103. McNeil K, Glanville AR, Wahlers T, Knoop C, Speich R, Mamelok RD, et al. Comparison of mycophenolate mofetil and azathioprine for prevention of bronchiolitis obliterans syndrome in de novo lung transplant recipients. Transplantation. 2006;81(7):998–1003.
104. Palmer SM, Baz MA, Sanders L, Miralles AP, Lawrence CM, Rea JB, et al. Results of a randomized, prospective, multicenter trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in the prevention of acute lung allograft rejection. Transplantation. 2001;71(12):1772–6.
105. Treede H, Klepetko W, Reichenspurner H, Zuckermann A, Meiser B, Birsan T, et al. Tacrolimus versus cyclosporine after lung transplantation: a prospective, open, randomized two-center trial comparing two different immunosuppressive protocols. J Heart Lung Transplant. 2001;20(5):511–7.
106. Ghassemieh B, Ahya VN, Baz MA, Valentine VG, Arcasoy SM, Love RB, Seethamraju H, Alex CG, Bag R, DeOliveira NC, Vigneswaran WT, Charbeneau J, Garrity ER, Bhorade SM. Decreased incidence of cytomegalovirus

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

infection with sirolimus in a post hoc randomized, multicenter study in lung transplantation. J Heart Lung Transplant. 2013;32(7):701–6.
107. Kovarik JM, Snell GI, Valentine V, Aris R, Chan CK, Schmidli H, et al. Everolimus in pulmonary transplantation: pharmacokinetics and exposure-response relationships. J Heart Lung Transplant. 2006;25(4):440–6.
108. Fischer L, Sterneck M, Gahlemann CG, Malago M, Rogiers X, Broelsch CE. A prospective study comparing safety and efficacy of mycophenolate mofetil versus azathioprine in primary liver transplant recipients. Transplant Proc. 2000;32(7):2125–7.
109. Fisher RA, Ham JM, Marcos A, Shiffman ML, Luketic VA, Kimball PM, et al. A prospective randomized trial of mycophenolate mofetil with neoral or tacrolimus after orthotopic liver transplantation. Transplantation. 1998;66(12):1616–21.
110. Fisher R, Stone J, Wolfe L, Rodgers C, Anderson M, Sterling R, et al. Four-year follow-up of a prospective randomized trial of mycophenolate mofetil with cyclosporine microemulsion or tacrolimus following liver transplantation. Clinical Transplantation. 2004;18(4):463–472.
111. Fung J, Abu-Elmagd K, Jain A, et al. A randomized trial of primary liver transplantation under immunosuppression with FK 506 vs cyclosporine. Transplant Proc. 1991;23:2977–2983.
112. Fung J, Todo S, Abu-Elmagd K, Jain A, Tzakis A, Martin M, et al. Randomized trial in primary liver transplantation under immunosuppression with FK 506 or cyclosporine. Transplantation Proceedings. 1993;25(1):1130.
113. Fung J, Eliasziw M, Todo S, Jain A, Demetris A, McMichael J, et al. The Pittsburgh randomized trial of tacrolimus compared to cyclosporine for hepatic transplantation. Journal of the American College of Surgeons. 1996;183(2):117–125.
114. Herlenius G, Felldin M, Nordén G, Olausson M, Bäckman L, Gustafsson B, et al. Conversion from calcineurin inhibitor to either mycophenolate mofetil or sirolimus improves renal function in liver transplant recipients with chronic kidney disease: results of a prospective randomized trial. Transplantation Proceedings. 2010;42(10):4441–8.
115. Jonas S, Guckelberger O, Bechstein WO, Berg T, Müller AR, Platz KP, et al. Five-year follow-up of tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation. Transplantation Proceedings. 1998;30(5):2179–81.
116. Kusne S, Fung J, Alessiani M, Martin M, Torre-Cisneros J, Irish W, et al. Infections during a randomized trial comparing cyclosporine to FK 506 immunosuppression in liver transplantation. Transplantation Proceedings. 1992;24(1):429–430.
117. Levy G, Villamil F, Samuel D, Sanjuan F, Grazi G, Wu Y, et al. Results of lis2t, a multicenter, randomized study comparing cyclosporine microemulsion with C2 monitoring and tacrolimus with C0 monitoring in de novo liver transplantation. Transplantation. 2004;77(11):1632–1638.
118. Martin P, Busuttil R, Goldstein R, Crippin J, Klintmalm G, Fitzsimmons W, et al. Impact of tacrolimus versus cyclosporine in hepatitis C virus-infected liver transplant recipients on recurrent hepatitis: a prospective, randomized trial. Liver Transplantation. 2004;10(10):1258–1262.
119. McMaster P. Patient and graft survival in the European Multicentre Liver Study: FK 506 vs cyclosporin A. Transplant International. 1994;7:S32–6.
120. Mueller A, Platz K, Blumhardt G, Bechstein W, Steinmüller T, Christe W, et al. The optimal immunosuppressant after liver transplantation according to diagnosis: cyclosporine A or FK506? Clinical Transplantation. 1995;9(3):176–184.
121. Mühlbacher F. Tacrolimus versus cyclosporin microemulsion in liver transplantation: results of a 3-month study. Transplantation Proceedings. 2001;33(1):1339–1340.
122. O'Grady J, Burroughs A, Hardy P, Elbourne D, Truesdale A. Tacrolimus versus microemulsified ciclosporin in liver transplantation: the TMC randomised controlled trial. Lancet. 2002;360(9340):1119–1125.
123. O'Grady J, Hardy P, Burroughs A, Elbourne D. Randomized controlled trial of tacrolimus versus microemulsified cyclosporin (TMC) in liver transplantation: poststudy surveillance to 3 years. American Journal of Transplantation. 2007;7(1):137–141.
124. Shenoy S, Hardinger K, Crippin J, Korenblat K, Lisker-Melman M, Lowell J, et al. A randomized, prospective, pharmacoeconomic trial of neoral 2-hour postdose concentration monitoring versus tacrolimus trough concentration monitoring in de novo liver transplant recipients. Liver Transplantation. 2008;14(2):173–180.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

125. Timmermann W, Erhard J, Lange R, Reck T, Köckerling F, Müller A, et al. A randomised trial comparing the efficacy and safety of tacrolimus with microemulsified cyclosporine after liver transplantation. Transplant Proc. 2002;34(5):1516–8.
126. Wang Z, He JJ, Liu XY, Lin B, Zhang L, Geng L, Zheng S. The evaluation of enteric-coated mycophenolate sodium in cardiac deceased donor liver transplant patients in China. Immunopharmacol Immunotoxicol. 2015;37(6):508–12.
127. Wiesner R, Rabkin J, Klintmalm G, McDiarmid S, Langnas A, Punch J, et al. A randomized double-blind comparative study of mycophenolate mofetil and azathioprine in combination with cyclosporine and corticosteroids in primary liver transplant recipients. Liver Transplantation. 2001;7(5):442–450.
128. Zervos X, Weppler D, Fragulidis G, Torres M, Nery J, Khan M, et al. Comparison of tacrolimus with microemulsion cyclosporine as primary immunosuppression in hepatitis C patients after liver transplantation. Transplantation. 1998;65(8):1044–1046.
129. Arbogast H, Malaise J, Illner WD, Tarabichi A, Dieterle C, Landgraf R, et al. Rejection after simultaneous pancreas-kidney transplantation. Nephrol Dial Transplant. 2005;20 Suppl 2:ii11-17, ii62.
130. Bechstein WO, Malaise J, Saudek F, Land W, Fernandez-Cruz L, Margreiter R, et al. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporine microemulsion in primary simultaneous pancreas-kidney transplantation: 1-year results of a large multicenter trial. Transplantation. 2004;77(8):1221–8.
131. Cantarovich D, Kervella D, Karam G, Dantal J, Blancho G, Giral M, et al. Tacrolimus- versus sirolimus-based immunosuppression after simultaneous pancreas and kidney transplantation: 5-year results of a randomized trial. Am J Transplant. 2020;20(6):1679–90.
132. Ciancio G, Sageshima J, Chen L, Gaynor JJ, Hanson L, Tueros L, et al. Advantage of rapamycin over mycophenolate mofetil when used with tacrolimus for simultaneous pancreas kidney transplants: randomized, single-center trial at 10 years. Am J Transplant. 2012;12(12):3363–76.
133. Girman P, Lipár K, Kočík M, Voska L, Kožnarová R, Marada T, et al. Sirolimus vs mycophenolate mofetil (MMF) in primary combined pancreas and kidney transplantation. Results of a long-term prospective randomized study. Am J Transplant. 2020;20(3):779–87.
134. Malaise J, Saudek F, Boucek P, Adamec M, Van Ophem D, Squifflet JP. Tacrolimus compared with cyclosporine microemulsion in primary simultaneous pancreas-kidney transplantation: the EURO-SPK 3-year results. Transplant Proc. 2005;37(6):2843–5.
135. Merion RM, Henry ML, Melzer JS, Sollinger HW, Sutherland DE, Taylor RJ. Randomized, prospective trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of acute renal allograft rejection after simultaneous kidney-pancreas transplantation. Transplantation. 2000;70(1):105–11.
136. Nakache R, Malaise J, Van Ophem D. A large, prospective, randomized, open-label, multicentre study of corticosteroid withdrawal in SPK transplantation: a 3-year report. Nephrol Dial Transplant. 2005;20:ii40-7, ii62.
137. Saudek F, Malaise J, Boucek P, Adamec M. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin microemulsion in primary SPK transplantation: 3-year results of the Euro-SPK 001 trial. Nephrol Dial Transplant. 2005;20:ii3-10, ii62.
138. Schulz T, Konzack J, Büsing M. Mycophenolate mofetil/prednisolone/single-shot ATG with tacrolimus or cyclosporine in pancreas/kidney transplantation: first results of an ongoing prospective randomized trial. Transplant Proc. 1999;31(1–2):591–2.
139. Stegall MD, Simon M, Wachs ME, Chan L, Nolan C, Kam I. Mycophenolate mofetil decreases rejection in simultaneous pancreas-kidney transplantation when combined with tacrolimus or cyclosporine. Transplantation. 1997;64(12):1695–700.
140. Steurer W, Malaise J, Mark W, Koenigsrainer A, Margreiter R. Spectrum of surgical complications after simultaneous pancreas-kidney transplantation in a prospectively randomized study of two immunosuppressive protocols. Nephrol Dial Transplant. 2005;20:ii54-62.
141. Woeste G, Wullstein C, Dette K, Pridöhl O, Lübke P, Bechstein WO. Tacrolimus/mycophenolate mofetil vs cyclosporine A/azathioprine after simultaneous pancreas and kidney transplantation: five-year results of a randomized study. Transplant Proc. 2002;34(5):1920–1.
142. Büsing M, Martin D, Schulz T, Heimes M, Klempnauer J, Kozuschek W. Mycophenolate mofetil/tacrolimus/single-shot versus azathioprine/cyclosporine/ATG in pancreas-kidney transplantation: results of a prospective randomized single-center study. Transplant Proc. 1998;30(2):516–7.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

143. Rangel EB, Melaragno CS, Sá JR, Gonzalez AM, Linhares MM, Salzedas A, et al. Mycophenolate mofetil versus enteric-coated mycophenolate sodium after simultaneous pancreas-kidney transplantation. Transplant Proc. 2009;41(10):4265–9.
144. Sageshima J, Ciancio G, Chen L, Dohi T, El-Hinnawi A, Paloyo S, et al. Everolimus with low-dose tacrolimus in simultaneous pancreas and kidney transplantation. Clin Transplant. 2014;28(7):797–801.
145. Cohen Z, Silverman RE, Wassef R, Levy GA, Burnstein M, Cullen J, et al. Small intestinal transplantation using cyclosporine. Report of a case. Transplantation. 1986;42(6):613–21.
146. Furtado A, Perdigoto R, Oliveira F, Geraldes B, Furtado E, Tomé L, et al. Local immunosuppression in clinical small bowel transplantation (report of two cases). Transplant Proc. 2000;32(6):1206–8.
147. Goulet OJ, Révillon Y, Cerf-Bensussan N, Nezelof C, Fischer A, Buisson C, et al. Small intestinal transplantation in a child using cyclosporine. Transplant Proc. 1988;20(3):288–96.
148. Kim SY, Kim DG, Moon IS, Kim SI, Kim JI, Im SA, et al. Chronic rejection in a small bowel transplant with successful revision of the allograft by segmental resection: case report. Transplant Proc. 2012;44(4):1180–2.
149. Uknis ME, Abu-Elmagd K, Suwan S, Block G, Van Thiel D, Reyes J, et al. Functional analysis of graft lamina propria associated lymphocytes from a recipient of a human cadaveric small bowel allograft primarily immunosuppressed with FK 506. Transplant Proc. 1991;23(6):2943–4.
150. Atkison PR, Joubert GI, Guiraudon C, Armstrong R, Wall W, Asfar S, Grant D. Arteritis and increased intracellular calcium as a possible mechanism for tacrolimus-related cardiac toxicity in a pediatric transplant recipient. Transplantation. 1997;64(5):773–5.
151. Giovanelli M, Gupte GL, Sharif K, Mayer DA, Mirza DF. Chronic rejection after combined liver and small bowel transplantation in a child with chronic intestinal pseudo-obstruction: a case report. Transplant Proc. 2008;40(5):1763–7.
152. Atkison P, Williams S, Howard J, Wall W, Paradis K, Seidman E, et al. Neoral cyclosporine as maintenance immunosuppression in pediatric small bowel transplantation. Transplant Proc. 1998;30(5):1973–4.
153. Finn L, Reyes J, Bueno J, Yunis E. Epstein-Barr virus infections in children after transplantation of the small intestine. Am J Surg Pathol. 1998;22(3):299–309.
154. Florescu DF, Islam MK, Mercer DF, Grant W, Langnas AN, Freifeld AG, et al. Adenovirus infections in pediatric small bowel transplant recipients. Transplantation. 2010;90(2):198–204.
155. Goulet O, Michel JL, Jobert A, Damotte D, Colomb V, Cezard JP, et al. Small bowel transplantation alone or with the liver in children: changes by using FK506. Transplant Proc. 1998;30(4):1569–70.
156. Goulet OJ, Revillon Y, Gubler MC, Kassis B, Jan D, Colomb V, et al. Renal function and histomorphology after long-term intravenous administration of cyclosporine for small bowel transplantation in pediatric patients. Transplant Proc. 1994;26(3):1428.
157. McAlister V, Grant D, Wall W, Roy A, Ghent C, Zhong R, et al. Immunosuppressive requirements for small bowel/liver transplantation. Transplant Proc. 1993;25(1):1204–5.
158. Reyes J, Todo S, Bueno J, Furukawa H, Abu-Elmaged K, Green M, et al. Intestinal transplantation in children: five-year experience. Transplant Proc. 1996;28(5):2755–6.
159. Reyes J, Tzakis AG, Todo S, Nour B, Starzl TE. Small bowel and liver/small bowel transplantation in children. Semin Pediatr Surg. 1993;2(4):289–300.
160. Todo S, Tzakis A, Reyes J, Abu-Elmagd K, Casavilla A, Nour BM, et al. Clinical small bowel or small bowel plus liver transplantation under FK 506. Transplant Proc. 1991;23(6):3093–5.
161. Todo S, Tzakis A, Reyes J, Abu-Elmagd K, Casavilla A, Fung JJ, et al. Intestinal transplantation in humans under FK 506. Transplant Proc. 1993;25(1):1198–9.
162. Tzakis AG, Todo S, Reyes J, Nour B, Abu-Elmagd K, Selby R, et al. Intestinal transplantation in children under FK 506 immunosuppression. J Pediatr Surg. 1993;28(8):1040–3.
163. Reyes J, Abu-Elmagd K, Tzakis A, Nour B, Casavilla A, Kusne S, et al. Infectious complications after human small bowel transplantation. Transplant Proc. 1992;24(3):1249–50.
164. Todo S, Reyes J, Furukawa H, Abu-Elmagd K, Lee RG, Tzakis A, et al. Outcome analysis of 71 clinical intestinal transplantations. Ann Surg. 1995;222(3):270–80.
165. Todo S, Tzakis AG, Abu-Elmagd K, Reyes J, Fung JJ, Casavilla A, et al. Cadaveric small bowel and small bowel-liver transplantation in humans. Transplantation. 1992;53(2):369–76.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

166. Todo S, Tzakis AG, Abu-Elmagd K, Reyes J, Nakamura K, Casavilla A, et al. Intestinal transplantation in composite visceral grafts or alone. Ann Surg. 1992;216(3):223–33.
167. Åsberg A, Apeland T, Reisaeter AV, Foss A, Leivestad T, Heldal K, et al. Long-term outcomes after cyclosporine or mycophenolate withdrawal in kidney transplantation - results from an aborted trial. Clin Transplant. 2013;27(2):E151-6.
168. Assis B, Lasmar M, Fabreti-Oliveira R, Araujo S, Oliveira J, Wanderley D, et al. An open-label randomized clinical trial to evaluate the efficacy of everolimus versus tacrolimus in triple maintenance immunosuppressive therapy for kidney transplant patients. Brazilian journal of medical and biological research = revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas. 2021;54(4):e9369.
169. Bakker RC, Hollander AA, Mallat MJ, Bruijn JA, Paul LC, de Fijter JW. Conversion from cyclosporine to azathioprine at three months reduces the incidence of chronic allograft nephropathy. Kidney Int. 2003;64(3):1027–34.
170. Benfield MR, Symons JM, Bynon S, Eckhoff D, Herrin J, Harmon W, et al. Mycophenolate mofetil in pediatric renal transplantation. Pediatr Transplant. 1999;3(1):33–7.
171. Brakemeier S, Arns W, Lehner F, Witzke O, Vonend O, Sommerer C, et al. Everolimus in de novo kidney transplant recipients participating in the Eurotransplant senior program: Results of a prospective randomized multicenter study (SENATOR). PLoS One. 2019;14(9):e0222730.
172. Briggs D, Dudley C, Pattison J, Pfeffer P, Salmela K, Rowe P, et al. Effects of immediate switch from cyclosporine microemulsion to tacrolimus at first acute rejection in renal allograft recipients. Transplantation. 2003;75(12):2058–63.
173. Büchler M, Caillard S, Barbier S, Thervet E, Toupance O, Mazouz H, et al. Sirolimus versus cyclosporine in kidney recipients receiving thymoglobulin, mycophenolate mofetil and a 6-month course of steroids. Am J Transplant. 2007;7(11):2522–31.
174. Lebranchu Y, Snanoudj R, Toupance O, Weestel PF, Hurault de Ligny B, Buchler M, et al. Five-year results of a randomized trial comparing de novo sirolimus and cyclosporine in renal transplantation: the SPIESSER study. Am J Transplant. 2012;12(7):1801–10.
175. Budde K, Becker T, Arns W, et al.; ZEUS Study Investigators. Everolimus-based, calcineurin-inhibitor-free regimen in recipients of de-novo kidney transplants: an open-label, randomised, controlled trial. Lancet. 2011;377:837–847.
176. Budde K, Lehner F, Sommerer C, Arns W, Reinke P, Eisenberger U, et al. Conversion from cyclosporine to everolimus at 4.5 months posttransplant: 3-year results from the randomized ZEUS study. American journal of transplantation. 2012;12(6):1528–1540.
177. Budde K, Lehner F, Sommerer C, Reinke P, Arns W, Eisenberger U, et al. Five-year outcomes in kidney transplant patients converted from cyclosporine to everolimus: the randomized ZEUS study. Am J Transplant. 2015;15(1):119–28.
178. Lehner F, Budde K, Zeier M, Wüthrich RP, Reinke P, Eisenberger U, et al. Efficacy and safety of conversion from cyclosporine to everolimus in living-donor kidney transplant recipients: An analysis from the ZEUS study. Transplant Int. 2014.
179. Burke GW, Ciancio C, Blomberg BB, Rosen A, Suzart K, Roth D, et al. Randomized trial of three different immunosuppressive regimens to prevent chronic renal allograft rejection. Transplant Proc. 2002;34(5):1610–1.
180. Campos HH, Abbud Filho M. One-year follow-up of a Brazilian randomized multicenter study comparing tacrolimus versus cyclosporine in kidney transplantation. Transplant Proc. 2002;34(5):1656–8.
181. Chen KH, Tsai MK, Lai IR, Lin Wu FL, Hu RH, Lee PH. Favorable results of concomitant tacrolimus and sirolimus therapy in Taiwanese renal transplant recipients at 12 months. J Formos Med Assoc. 2008;107(7):533–9.
182. Cheung CY, Chan HW, Liu YL, Chau KF, Li CS. Long-term graft function with tacrolimus and cyclosporine in renal transplantation: paired kidney analysis. Nephrology (Carlton). 2009;14(8):758–63.
183. Chhabra D, Skaro AI, Leventhal JR, Dalal P, Shah G, Wang E, et al. Long-term kidney allograft function and survival in prednisone-free regimens: tacrolimus/mycophenolate mofetil versus tacrolimus/sirolimus. Clin J Am Soc Nephrol. 2012;7(3):504–12.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

184. Gallon L, Perico N, Dimitrov BD, Winoto J, Remuzzi G, Leventhal J, et al. Long-term renal allograft function on a tacrolimus-based, pred-free maintenance immunosuppression comparing sirolimus vs. MMF. Am J Transplant. 2006;6(7):1617–23.
185. Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ, Mattiazzi A, Roth D, Kupin W, et al. A randomized long-term trial of tacrolimus and sirolimus versus tacrolimus and mycophenolate mofetil versus cyclosporine (NEORAL) and sirolimus in renal transplantation. I. Drug interactions and rejection at one year. Transplantation. 2004;77(2):244–51.
186. Ciancio G, Burke G, Gaynor J, Ruiz P, Roth D, Kupin W, et al. A randomized long-term trial of tacrolimus/sirolimus versus tacrolimus/mycophenolate versus cyclosporine/sirolimus in renal transplantation: three-year analysis. Transplantation. 2006;81(6):845–852.
187. Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ, Mattiazzi A, Roth D, Kupin W, et al. A randomized long-term trial of tacrolimus/sirolimus versus tacrolimus/mycophenolate mofetil versus cyclosporine (NEORAL)/sirolimus in renal transplantation. II. Survival, function, and protocol compliance at 1 year. Transplantation. 2004;77(2):252–8.
188. Ciancio G, Gaynor JJ, Guerra G, Roth D, Chen L, Kupin W, Mattiazzi A, Ortigosa-Goggins M, Moni L, Burke GW 3rd. Randomized trial of 3 maintenance regimens (TAC/SRL vs. TAC/MMF vs. CSA/SRL) with low-dose corticosteroids in primary kidney transplantation: 18-year results. Clin Transplant. 2020;34(12):e14123.
189. Ciancio G, Gaynor JJ, Zarak A, Sageshima J, Guerra G, Roth D, et al. Randomized trial of mycophenolate mofetil versus enteric-coated mycophenolate sodium in primary renal transplantation with tacrolimus and steroid avoidance: four-year analysis. Transplantation. 2011;91(11):1198–205.
190. Ciancio G, Tryphonopoulos P, Gaynor JJ, Guerra G, Sageshima J, Roth D, et al. Pilot Randomized Trial of Tacrolimus/Everolimus vs Tacrolimus/Enteric-Coated Mycophenolate Sodium in Adult, Primary Kidney Transplant Recipients at a Single Center. Transplant Proc. 2016;48(6):2006–10.
191. Clayton PA, McDonald SP, Chapman JR, Chadban SJ. Mycophenolate versus azathioprine for kidney transplantation: a 15-year follow-up of a randomized trial. Transplantation. 2012;94(2):152–8.
192. Cransberg K, Cornelissen M, Lilien M, Van Hoeck K, Davin JC, Nauta J. Maintenance immunosuppression with mycophenolate mofetil and corticosteroids in pediatric kidney transplantation: temporary benefit but not without risk. Transplantation. 2007;83(8):1041–7.
193. El-Agroudy AE, Al Arrayed SM, Al-Ghareeb SM, Farid E, Alhelow H, Abdulla S. Sirolimus-based, calcineurin inhibitor-free regimen in kidney transplant patients: An open-label, randomized, controlled trial. Eur J Gen Med. 2016;13(3):16–22.
194. El-Agroudy AE, Alarrayed SM, Al-Ghareeb SM, Farid E, Alhelow H, Abdulla S. Efficacy and safety of early tacrolimus conversion to sirolimus after kidney transplantation: Long-term results of a prospective randomized study. Indian J Nephrol. 2017;27(1):28–36.
195. Ficher KN, Dreige Y, Gessolo Lins P, Nicolau Ferreira A, Toniato de Rezende Freschi J, Linhares K, et al. Long-term Efficacy and Safety of Everolimus Versus Mycophenolate in Kidney Transplant Recipients Receiving Tacrolimus. Transplantation. 2022;106(2):381–390.
196. Filler G, Trompeter R, Webb NJ, Watson AR, Milford DV, Tyden G, et al. One-year glomerular filtration rate predicts graft survival in pediatric renal recipients: a randomized trial of tacrolimus vs cyclosporine microemulsion. Transplant Proc. 2002;34(5):1935–8.
197. Filler G, Webb NJ, Milford DV, Watson AR, Gellermann J, Tyden G, et al. Four-year data after pediatric renal transplantation: a randomized trial of tacrolimus vs. cyclosporin microemulsion. Pediatr Transplant. 2005;9(4):498–503.
198. Trompeter R, Filler G, Webb NJ, Watson AR, Milford DV, Tyden G, et al. Randomized trial of tacrolimus versus cyclosporin microemulsion in renal transplantation. Pediatr Nephrol. 2002;17(3):141–9.
199. Flechner SM, Goldfarb D, Modlin C, Feng J, Krishnamurthi V, Mastroianni B, et al. Kidney transplantation without calcineurin inhibitor drugs: a prospective, randomized trial of sirolimus versus cyclosporine. Transplantation. 2002;74(8):1070–6.
200. Flechner SM, Goldfarb D, Solez K, Modlin CS, Mastroianni B, Savas K, Babineau D, Kurian S, Salomon D, Novick AC, Cook DJ. Kidney transplantation with sirolimus and mycophenolate mofetil-based immunosuppression: 5-year results of a randomized prospective trial compared to calcineurin inhibitor drugs. Transplantation. 2007;83(7):883-92.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

201. Flechner SM, Glyda M, Cockfield S, Grinyó J, Legendre Ch, Russ G, et al. The ORION study: comparison of two sirolimus-based regimens versus tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients. Am J Transplant. 2011;11(8):1633–44.
202. Flechner SM, Gurkan A, Hartmann A, Legendre CM, Russ GR, Campistol JM, et al. A randomized, open-label study of sirolimus versus cyclosporine in primary de novo renal allograft recipients. Transplantation. 2013;95(10):1233–41.
203. Freschi JTR, Cristelli M, Viana L, Ficher K, Nakamura M, Proenca H, et al. A Head-to-head Comparison of De Novo Sirolimus or Everolimus Plus Reduced-dose Tacrolimus in Kidney Transplant Recipients: a Prospective and Randomized Trial. Transplantation. 2024;108(1):261–275.
204. Gaber AO, Kahan BD, Van Buren C, Schulman SL, Scarola J, Neylan JF. Comparison of sirolimus plus tacrolimus versus sirolimus plus cyclosporine in high-risk renal allograft recipients: results from an open-label, randomized trial. Transplantation. 2008;86(9):1187–95.
205. Gallagher MP, Hall B, Craig J, Berry G, Tiller DJ, Eris J. A randomized controlled trial of cyclosporine withdrawal in renal-transplant recipients: 15-year results. Transplantation. 2004;78(11):1653–60.
206. Gatault P, Bertrand D, Büchler M, Colosio C, Hurault de Ligny B, Weestel P, et al. Eight-year results of the Spiesser study, a randomized trial comparing de novo sirolimus and cyclosporine in renal transplantation. Transplant international. 2016;29(1):41–50.
207. Gheith OA, Bakr MA, Fouda MA, Shokeir AA, Sobh M, Ghoneim M. Prospective randomized study of azathioprine vs cyclosporine based therapy in primary haplo-identical living-donor kidney transplantation: 20-year experience. Clin Exp Nephrol. 2007;11(2):151–5.
208. Gheith OA, Bakr MA, Fouda MA, Shokeir AA, Sobh M, Ghoneim M. Comparative analysis of azathioprine versus cyclosporine-based therapy in primary haplo-identical live-donor kidney transplantation: a 20-year experience. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2008;19(4):564–70.
209. Ghoneim MA, Sobh MA, Shokeir AA, Bakr MA, el-Sherif AK, Fouda MA. Prospective randomized study of azathioprine versus cyclosporin in live-donor kidney transplantation. Am J Nephrol. 1993;13(6):437–41.
210. Gianello P, Squifflet JP, Pirson Y, Stoffel M, Dereme T, Alexandre GP. Cyclosporine-steroids versus conventional therapy in cadaver kidney transplantation: analysis of a randomized trial at two years. Transplant Proc. 1987;19(1):1867–72.
211. Gonwa T, Johnson C, Ahsan N, Alfrey EJ, Halloran P, Stegall M, et al. Randomized trial of tacrolimus + mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine + mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation: results at three years. Transplantation. 2003;75(12):2048–53.
212. Ahsan N, Johnson C, Gonwa TK, et al. Randomized trial of tacrolimus plus mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine oral solution (modified) plus mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation: results at 2 years. Transplantation. 2001;72:245.
213. Johnson C, Ahsan N, Gonwa T, et al. Randomized trial of tacrolimus (Prograf) in combination with azathioprine or mycophenolate mofetil versus cyclosporine (Neoral) with mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation. Transplantation. 2000;69:834.
214. Gonwa T, Mendez R, Yang HC, Weinstein S, Jensik S, Steinberg S. Randomized trial of tacrolimus in combination with sirolimus or mycophenolate mofetil in kidney transplantation: results at 6 months. Transplantation. 2003;75(8):1213–20.
215. Grundmann R, Wienand P, Hesse U. Sequential conventional and cyclosporine therapy in cadaver renal transplantation--a prospective randomized trial. Transplant Proc. 1987;19(5):4033–4.
216. Guerra G, Ciancio G, Gaynor JJ, Zarak A, Brown R, Hanson L, et al. Randomized trial of immunosuppressive regimens in renal transplantation. J Am Soc Nephrol. 2011;22(9):1758–68.
217. Hall BM, Tiller DJ, Hardie I, Mahony J, Mathew T, Thatcher G, et al. Comparison of three immunosuppressive regimens in cadaver renal transplantation: long-term cyclosporine, short-term cyclosporine followed by azathioprine and prednisolone, and azathioprine and prednisolone without cyclosporine. N Engl J Med. 1988;318(23):1499–507.
218. Hamdy AF, Bakr MA, Ghoneim MA. Long-term efficacy and safety of a calcineurin inhibitor-free regimen in live-donor renal transplant recipients. J Am Soc Nephrol. 2008;19(6):1225–32.
219. Hauser IA, Neumayer HN. Tacrolimus and cyclosporine efficacy in high-risk kidney transplantation. European Multicentre Tacrolimus (FK506) Renal Study Group. Transpl Int. 1998;11:S73-7.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

220. Hazzan M, Labalette M, Copin MC, Glowacki F, Provôt F, Pruv FR, et al. Predictive factors of acute rejection after early cyclosporine withdrawal in renal transplant recipients who receive mycophenolate mofetil: results from a prospective, randomized trial. J Am Soc Nephrol. 2005;16(8):2509–16.
221. Tabibzadeh N, Glowacki F, Frimat M, Elsermans V, Provôt F, Lionet A, et al. Long-term outcome after early cyclosporine withdrawal in kidney transplantation: ten years after. Clin Transplant. 2016;30(11):1480–7.
222. Heilman RL, Younan K, Wadei HM, Mai ML, Reddy KS, Chakkera HA, et al. Results of a prospective randomized trial of sirolimus conversion in kidney transplant recipients on early corticosteroid withdrawal. Transplantation. 2011;92(7):767–73.
223. Heilman RL, Cortese C, Geiger XJ, Younan K, Wadei HM, Mai ML, et al. Impact of early conversion from tacrolimus to sirolimus on chronic allograft changes in kidney recipients on rapid steroid withdrawal. Transplantation. 2012;93(1):47–53.
224. Henny FC, Kootte AM, Van Bockel JH, Baldwin WM, Hermans J, Bos B, et al. A prospective randomised comparative study on the influence of cyclosporin and azathioprine on renal allograft survival and function. Nephrol Dial Transplant. 1986;1(1):44–9.
225. Hiramitsu T, Okada M, Futamura K, Yamamoto T, Tsujita M, Goto N, et al. 5-year follow-up of a randomized clinical study comparing everolimus plus reduced-dose cyclosporine with mycophenolate mofetil plus standard-dose cyclosporine in de novo kidney transplantation: retrospective single center assessment. International immunopharmacology. 2016;39:192–198.
226. Hollander AA, van Saase JL, Kootte AM, van Dorp WT, van Bockel HJ, van Es LA, et al. Beneficial effects of conversion from cyclosporin to azathioprine after kidney transplantation. Lancet. 1995;345(8950):610–4.
227. Isoniemi H. Renal allograft immunosuppression. III. Triple therapy versus three different combinations of double drug treatment: two year results in kidney transplant patients. Transpl Int. 1991;4(1):31–7.
228. Isoniemi HM, Ahonen J, Tikkanen MJ, von Willebrand EO, Krogerus L, Eklund BH, et al. Long-term consequences of different immunosuppressive regimens for renal allografts. Transplantation. 1993;55(3):494–9.
229. Jarzembowski T, Panaro F, Raofi V, Dong G, Testa G, Sankary H, et al. Long-term results of a prospective randomized trial comparing tacrolimus versus cyclosporine in African-American recipients of primary cadaver renal transplant. Transpl Int. 2005;18(4):419–22.
230. Jensik SC. Tacrolimus (FK 506) in kidney transplantation: three-year survival results of the US multicenter, randomized, comparative trial. FK 506 Kidney Transplant Study Group. Transplant Proc. 1998;30(4):1216–8.
231. Pirsch J, Miller J, Deierhoi M, Vincenti F, Filo R. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group. Transplantation. 1997;63(7):977–983.
232. Vincenti F, Jensik SC, Filo RS, Miller J, Pirsch J. A long-term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in kidney transplantation: evidence for improved allograft survival at five years. Transplantation. 2002;73(5):775–82.
233. Jevnikar A, Arlen D, Barrett B, Boucher A, Cardella C, Cockfield SM, et al. Five-year study of tacrolimus as secondary intervention versus continuation of cyclosporine in renal transplant patients at risk for chronic renal allograft failure. Transplantation. 2008;86(7):953–60.
234. Joss N, Rodger RS, McMillan MA, Junor BJ. Randomized study comparing cyclosporine with azathioprine one year after renal transplantation-15-year outcome data. Transplantation. 2007;83(5):582–7.
235. Jurewicz WA. Tacrolimus versus cyclosporin immunosuppression: long-term outcome in renal transplantation. Nephrol Dial Transplant. 2003;18:i7-11.
236. Kahan BD. Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomised multicentre study. The Rapamune US Study Group. Lancet. 2000;356(9225):194–202.
237. Keown P, Hayry P, Mathew T, Morris P, Stiller C, Barker C. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. Transplantation. 1996;61(7):1029–1037.
238. Mathew TH. A blinded, long-term, randomized multicenter study of mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplantation: results at three years. Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. Transplantation. 1998;65(11):1450–4.
239. Kim SJ, Lee KW, Lee DS, Lee HH, Lee SK, Kim B, et al. Randomized trial of tacrolimus versus cyclosporine in steroid withdrawal in living donor renal transplant recipients. Transplant Proc. 2004;36(7):2098–100.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

240. Kim H, Chang J, Chung B, Kim C, Lee S, Kim Y, et al. Effect of Everolimus with Low-Dose Tacrolimus on Development of New-Onset Diabetes After Transplantation and Allograft Function in Kidney Transplantation: a Multicenter, Open-Label, Randomized Trial. Annals of transplantation. 2021;26:e927984.
241. Kohnle M, Zimmermann U, Lütkes P, Albrecht K, Philipp T, Heemann U. Conversion from cyclosporine A to tacrolimus after kidney transplantation due to hyperlipidemia. Transplant international. 2000;13:S345–8.
242. Kojima CA, Nga HS, Takase HM, Bravin AM, Martinez Garcia MFF, Garcia PD, et al. Sirolimus Associated with Tacrolimus at Low Doses in Elderly Kidney Transplant Patients: A Prospective Randomized Controlled Trial. Exp Clin Transplant. 2018;16(3):301–6.
243. Kootte AM, Lensen LM, van Es LA, Paul LC. Controlled cyclosporine conversion at three months after renal transplantation. Long-term results. Transplantation. 1988;46(5):677–80.
244. Krämer BK, Montagnino G, Del Castillo D, Margreiter R, Sperschneider H, Olbricht CJ, et al. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin A microemulsion in renal transplantation: 2 year follow-up results. Nephrol Dial Transplant. 2005;20(5):968–73.
245. Larson TS, Dean PG, Stegall MD, Griffin MD, Textor SC, Schwab TR, et al. Complete avoidance of calcineurin inhibitors in renal transplantation: a randomized trial comparing sirolimus and tacrolimus. Am J Transplant. 2006;6(3):514–22.
246. Lebranchu Y, Thierry A, Toupance O, Westeel PF, Etienne I, Thervet E, et al. Efficacy on renal function of early conversion from cyclosporine to sirolimus 3 months after renal transplantation: concept study. Am J Transplant. 2009;9(5):1115–23.
247. Lee YJ, Kim B, Lee JE, Kim YG, Kim DJ, Kim SJ, et al. Randomized trial of cyclosporine and tacrolimus therapy with steroid withdrawal in living-donor renal transplantation: 5-year follow-up. Transpl Int. 2010;23(2):147–54.
248. Liu B, Lin ZB, Ming CS, Zhang WJ, Chen ZS, Sha B, et al. Randomized trial of tacrolimus in combination with mycophenolate mofetil versus cyclosporine with mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplant recipients with delayed graft function. Transplant Proc. 2003;35(1):87–8.
249. Lorber MI, Mulgaonkar S, Butt KM, Elkhammas E, Mendez R, Rajagopalan PR, et al. Everolimus versus mycophenolate mofetil in the prevention of rejection in de novo renal transplant recipients: a 3-year randomized, multicenter, phase III study. Transplantation. 2005;80(2):244–52.
250. Machado PG, Garcia C, Felipe CR, Garcia R, Franco M, Delcelo R, et al. A single-center open label randomized trial of the safety and efficacy of the use of sirolimus versus azathioprine in one-haplotype living related kidney transplant recipients-preliminary results. Transplant Proc. 2001;33(1):1074–5.
251. Machado P, Felipe C, Hanzawa N, Park S, Garcia R, Alfieri F, et al. An open-label randomized trial of the safety and efficacy of sirolimus vs. azathioprine in living related renal allograft recipients receiving cyclosporine and prednisone combination. Clinical transplantation. 2004;18(1):28–38.
252. Margreiter R. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study. Lancet. 2002;359(9308):741–6.
253. Mayer AD, Dmitrewski J, Squifflet JP, Besse T, Grabensee B, Klein B, et al. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. Transplantation. 1997;64(3):436–43.
254. Mendez R, Gonwa T, Yang H, Weinstein S, Jensik S, Steinberg S. A prospective, randomized trial of tacrolimus in combination with sirolimus or mycophenolate mofetil in kidney transplantation: results at 1 year. Transplantation. 2005;80(3):303–309.
255. Mendez R. FK 506 and mycophenolate mofetil in renal transplant recipients: six-month results of a multicenter, randomized dose ranging trial. FK 506 MMF Dose-Ranging Kidney Transplant Study Group. Transplant Proc. 1998;30(4):1287–9.
256. Miller J. Tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal transplant recipients: one year results of a multicenter, randomized dose ranging trial. FK506/MMF Dose-Ranging Kidney Transplant Study Group. Transplant Proc. 1999;31(1):276–7.
257. Metcalfe MS, Jain S, Waller JR, Saunders RN, Bicknell GR, Nicholson ML. A randomized trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine as calcineurin inhibitor sparing agents in the treatment of chronic allograft nephropathy. Transplant Proc. 2002;34(5):1812–4.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

258. Miller J, Pirsch JD, Deierhoi M, Vincenti F, Filo RS. FK 506 in kidney transplantation: results of the U.S.A. randomized comparative phase III study. The FK 506 Kidney Transplant Study Group. Transplant Proc. 1997;29(1):304–5.
259. Mjörnstedt L, Sørensen SS, von Zur Mühlen B, Jespersen B, Hansen JM, Bistrup C, et al. Improved renal function after early conversion from a calcineurin inhibitor to everolimus: a randomized trial in kidney transplantation. Am J Transplant. 2012;12(10):2744–53.
260. Morris-Stiff G, Ostrowski K, Balaji V, Moore R, Darby C, Lord R, et al. Prospective randomised study comparing tacrolimus (Prograf) and cyclosporin (Neoral) as primary immunosuppression in cadaveric renal transplants at a single institution: interim report of the first 80 cases. Transpl Int. 1998;11:S334-6.
261. Nafar M, Alipour B, Ahmadpoor P, Pour-Reza-Gholi F, Samadian F, Samavat S, et al. Sirolimus versus calcineurin inhibitor-based immunosuppressive therapy in kidney transplantation: a 4-year follow-up. Iran J Kidney Dis. 2012;6(4):300–6.
262. Norman DJ, Wetzsteon P, Barry JM, Bennett WM. Cyclosporine versus azathioprine in high risk cadaver kidney transplant recipients: a prospective randomized study. Transplant Proc. 1987;19(1):1845.
263. Park JB, Kim SJ, Oh HY, Han YS, Kim DJ, Park JW, et al. Steroid withdrawal in living donor renal transplant recipients using tacrolimus and cyclosporine: a randomized prospective study. Transpl Int. 2006;19(6):478–84.
264. Pedersen EB, Hansen HE, Kornerup HJ, Madsen S, Sørensen AW. Long-term graft survival after conversion from cyclosporin to azathioprine 1 year after renal transplantation. A prospective, randomized study from 1 to 6 years after transplantation. Nephrol Dial Transplant. 1993;8(3):250–4.
265. Pipeleers L, Abramowicz D, Broeders N, Lemoine A, Peeters P, Van Laecke S, Weekers LE, Sennesael J, Wissing KM, Geers C, Bosmans JL. 5-Year outcomes of the prospective and randomized CISTCERT study comparing steroid withdrawal to replacement of cyclosporine with everolimus in de novo kidney transplant patients. Transpl Int. 2021;34(2):313-326.
266. Ponticelli C, Minetti L, Di Palo FQ, Vegeto A, Belli L, Corbetta G, et al. The Milan clinical trial with cyclosporine in cadaveric renal transplantation. A three-year follow-up. Transplantation. 1988;45(5):908–13.
267. Ponticelli C, Civati G, Tarantino A, Quarto di Palo F, Corbetta G, Minetti L, et al. Randomized study with cyclosporine in kidney transplantation: 10-year follow-up. J Am Soc Nephrol. 1996;7(5):792–7.
268. Raftery MJ, Lang CJ, O'Shea JM, Varghese Z, Sweny P, Fernando ON, et al. Controlled trial of azathioprine and cyclosporin to prevent anti-HLA antibodies due to third-party transfusion. Nephrol Dial Transplant. 1988;3(5):671–6.
269. Rathi M, Rajkumar V, Rao N, Sharma A, Kumar S, Ramachandran R, et al. Conversion from tacrolimus to cyclosporine in patients with new-onset diabetes after renal transplant: an open-label randomized prospective pilot study. Transplantation proceedings. 2015;47(4):1158–1161.
270. Remuzzi G, Lesti M, Gotti E, Ganeva M, Dimitrov BD, Ene-Iordache B, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of acute rejection in renal transplantation (MYSS): a randomised trial. Lancet. 2004;364(9433):503–12.
271. Remuzzi G, Cravedi P, Costantini M, Lesti M, Ganeva M, Gherardi G, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of chronic allograft dysfunction in renal transplantation: the MYSS follow-up randomized, controlled clinical trial. J Am Soc Nephrol. 2007;18(6):1973–85.
272. Ruggenenti P, Cravedi P, Gotti E, Plati A, Marasà M, Sandrini S, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine in kidney transplant recipients on steroid-free, low-dose cyclosporine immunosuppression (ATHENA): A pragmatic randomized trial. PLoS Med. 2021;18(6):e1003668.
273. Rummo O, Carmellini M, Rostaing L, Oberbauer R, Christiaans M, Mousson C, et al. ADHERE: randomized controlled trial comparing renal function in de novo kidney transplant recipients receiving prolonged-release tacrolimus plus mycophenolate mofetil or sirolimus. Transplant international. 2017;30(1):83–95.
274. Sadek S, Medina J, Arias M, Sennesael J, Squifflet JP, Vogt B. Short-term combination of mycophenolate mofetil with cyclosporine as a therapeutic option for renal transplant recipients: A prospective, multicenter, randomized study. Transplantation. 2002;74(4):511–7.
275. Sampaio EL, Pinheiro-Machado PG, Garcia R, Felipe CR, Park SI, Casarini DE, et al. Mycophenolate mofetil vs. sirolimus in kidney transplant recipients receiving tacrolimus-based immunosuppressive regimen. Clin Transplant. 2008;22(2):141–9.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

276. Schaefer HM, Kizilisik AT, Feurer I, Nylander WA, Langone AJ, Helderman JH, et al. Short-term results under three different immunosuppressive regimens at one center. Transplant Proc. 2006;38(10):3466–7.
277. Schleibner S, Krauss M, Wagner K, Erhard J, Christiaans M, van Hooff J, et al. FK 506 versus cyclosporin in the prevention of renal allograft rejection--European pilot study: six-week results. Transpl Int. 1995;8(2):86–90.
278. Schnuelle P, van der Heide JH, Tegzess A, Verburgh CA, Paul LC, van der Woude FJ, et al. Open randomized trial comparing early withdrawal of either cyclosporine or mycophenolate mofetil in stable renal transplant recipients initially treated with a triple drug regimen. J Am Soc Nephrol. 2002;13(2):536–43.
279. Shihab FS, Waid TH, Conti DJ, Yang H, Holman MJ, Mulloy LC, et al. Conversion from cyclosporine to tacrolimus in patients at risk for chronic renal allograft failure: 60-month results of the CRAF Study. Transplantation. 2008;85(9):1261–9.
280. Waid T; CRAF Study Group. Tacrolimus as secondary intervention vs. cyclosporine continuation in patients at risk for chronic renal allograft failure. Clin Transplant. 2005;19(5):573-80.
281. Silva HT Jr, Yang HC, Abouljoud M, Kuo PC, Wisemandle K, Bhattacharya P, et al. One-year results with extended-release tacrolimus/MMF, tacrolimus/MMF and cyclosporine/MMF in de novo kidney transplant recipients. Am J Transplant. 2007;7(3):595–608.
282. Silva HT Jr, Yang HC, Meier-Kriesche HU, Croy R, Holman J, Fitzsimmons WE, et al. Long-term follow-up of a phase III clinical trial comparing tacrolimus extended-release/MMF, tacrolimus/MMF, and cyclosporine/MMF in de novo kidney transplant recipients. Transplantation. 2014;97(6):636–41.
283. Smak Gregoor PJ, van Gelder T, van Besouw NM, van der Mast BJ, IJzermans JN, Weimar W. Randomized study on the conversion of treatment with cyclosporine to azathioprine or mycophenolate mofetil followed by dose reduction. Transplantation. 2000;70(1):143–8.
284. Sollinger HW. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. Transplantation. 1995;60(3):225–32.
285. Sperschneider H. A large, multicentre trial to compare the efficacy and safety of tacrolimus with cyclosporine microemulsion following renal transplantation. Transplant Proc. 2001;33(1):1279–81.
286. Spielberger M, Aigner F, Schmid T, Bösmüller C, Königsrainer A, Margreiter R. Long-term results of cadaveric renal transplantation after conversion from cyclosporine to azathioprine: a controlled randomized trial. Transplant Proc. 1988;20(3):169–70.
287. Stegall MD, Larson TS, Prieto M, Gloor J, Textor S, Nyberg S, et al. Kidney transplantation without calcineurin inhibitors using sirolimus. Transplant Proc. 2003;35(3):125S-127S.
288. Suszynski TM, Gillingham KJ, Rizzari MD, Dunn TB, Payne WD, Chinnakotla S, et al. Prospective randomized trial of maintenance immunosuppression with rapid discontinuation of prednisone in adult kidney transplantation. Am J Transplant. 2013;13(4):961–70.
289. Sutherland DE, Fryd DS, Strand M, Ascher N, Simmons RL, Najarian JS. Results of renal transplantation in diabetics at the University of Minnesota since 1979, including a comparison of outcome in diabetic and nondiabetic recipients randomized to cyclosporine versus azathioprine for immunosuppression. Transplant Proc. 1984;16(3):629–32.
290. Tedesco-Silva H, Peddi VR, Sánchez-Fructuoso A, Marder BA, Russ GR, Diekmann F, et al. Open-Label, Randomized Study of Transition From Tacrolimus to Sirolimus Immunosuppression in Renal Allograft Recipients. Transplant Direct. 2016;2(4):e69.
291. The Canadian multicentre transplant study group. A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. N Engl J Med. 1983;309(14):809–15.
292. Thierry A, Le Meur Y, Ecotière L, Abou-Ayache R, Etienne I, Laurent C, et al. Minimization of maintenance immunosuppressive therapy after renal transplantation comparing cyclosporine A/azathioprine or cyclosporine A/mycophenolate mofetil bitherapy to cyclosporine A monotherapy: a 10-year postrandomization follow-up study. Transpl Int. 2016;29(1):23–33.
293. Tönshoff B, Ettenger R, Dello Strologo L, Marks SD, Pape L, Tedesco-Silva H Jr, et al. Early conversion of pediatric kidney transplant patients to everolimus with reduced tacrolimus and steroid elimination: Results of a randomized trial. Am J Transplant. 2019;19(3):811–22.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

294. Van Gurp E, Bustamante J, Franco A, Rostaing L, Becker T, Rondeau E, et al. Comparable Renal Function at 6 Months with Tacrolimus Combined with Fixed-Dose Sirolimus or MMF: Results of a Randomized Multicenter Trial in Renal Transplantation. J Transplant. 2010.
295. Veroux M, Corona D, Giuffrida G, Gagliano M, Vizcarra D, Tallarita T, et al. Sirolimus-based immunosuppression in kidney transplantation for type 2 diabetic nephropathy. Urol Int. 2010;84(3):301–4.
296. Williams ST, Knight AL, White SA, Doughman TM, Nicholson ML. Preliminary analysis of a randomized trial comparing microemulsion cyclosporine and tacrolimus for recipients of renal transplants from non-heart-beating donors. Transplant Proc. 2000;32(1):196.
297. Włodarczyk Z, Wałaszewski J, Perner F, Vitko S, Ostrowski M, Bachleda P, et al. Freedom from rejection and stable kidney function are excellent criteria for steroid withdrawal in tacrolimus-treated kidney transplant recipients. Ann Transplant. 2002;7(3):28–31.
298. Wüthrich RP, Cicvara S, Ambühl PM, Binswanger U. Randomized trial of conversion from mycophenolate mofetil to azathioprine 6 months after renal allograft transplantation. Nephrol Dial Transplant. 2000;15(8):1228–31.
299. Yang HC, Holman MJ, Langhoff E, Ulsh PJ, Dellock CA, Gupta M, et al. Tacrolimus/"low-dose" mycophenolate mofetil versus microemulsion cyclosporine/"low-dose" mycophenolate mofetil after kidney transplantation--1-year follow-up of a prospective, randomized clinical trial. Transplant Proc. 1999;31(1):1121–4.
300. Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ, et al. Randomized trial of mycophenolate mofetil versus enteric-coated mycophenolate sodium in primary renal transplant recipients given tacrolimus and daclizumab/thymoglobulin: One year follow-up. Transplantation. 2008;86:67.
301. Ferreira AN, Felipe CR, Cristelli M, et al. Prospective randomized study comparing everolimus and mycophenolate sodium in de novo kidney transplant recipients from expanded criteria deceased donor. Transpl Int. 2019;32:1127–1143.
302. Groth CG, Bäckman L, Morales JM, Calne R, Kreis H, Lang P, Touraine JL, Claesson K, Campistol JM, Durand D, Wramner L, Brattström C, Charpentier B. Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation: similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. Sirolimus European Renal Transplant Study Group. Transplantation. 1999;67(7):1036-42.
303. Isoniemi H, Ahonen J, Eklund B, Höckerstedt K, Salmela K, Willebrand E von, Häyry P. Renal allograft immunosuppression I. Early inflammatory and rejection episodes in triple drug treatment compared to double drug combinations or cyclosporin monotherapy. Transplant Int. 1990;3:92–97.
304. Isoniemi H, Ahonen J, Eklund B, Höckerstedt K, Salmela K, Willebrand E von, Häyry P. Renal allograft immunosuppression II. A randomized trial of withdrawal of one drug in triple-drug immunosuppression. Transplant Int. 1990;3:121–127.
305. MacPhee IA, Bradley JA, Briggs JD, et al. Long-term outcome of a prospective randomised trial of conversion from cyclosporine to azathioprine treatment one year after renal transplantation. Transplantation. 1998;66:1186.
306. McGrath JS, Shehata M. Chronic allograft nephropathy: Prospective randomised trial of cyclosporin withdrawal and mycophenolate mofetil or tacrolimus substitution. Transplant Proc. 2001;33:2193.
307. Najarian JS, Fryd DS, Strand M, et al. A single, randomized, prospective trial of cyclosporine versus azathioprine-antilymphocyte globulin for immunosuppression in renal allograft recipients. Ann Surg. 1985;201:142.
308. Sanders JF, de Boer SE, Jonker J, Bemelman FJ, Betjes MGH, de Vries APJ, Hilbrands L, Hilhorst M, Kuypers DRJ, Vart P, van Zuilen AD, Hesselink DA, Berger SP. Immunosuppression in Older Kidney Transplant Recipients: A Randomized Controlled Trial. J Am Soc Nephrol. 2025 Nov 7. doi: 10.1681/ASN.0000000924.
309. 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.
310. Puhan MA, Schünemann HJ, Murad MH, Li T, Brignardello-Petersen R, Singh JA, et al. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. BMJ. 2014;349:g5630. doi:10.1136/bmj.g5630
311. 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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2026 [acesso em 20 jan. 2026]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica_3ed.pdf.
312. 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. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2025 [acesso em 20 jan. 2026]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/rename/rename-2024.
313. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Uso de imunossupressores (everolimo, sirolimo e tacrolimo) em transplantes cardíacos. Relatório de Recomendação No. 175. Brasília: Conitec, set. 2015 [acesso em 20 jan. 2026]. Disponível na Internet: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2015/imunossupressores_transplantecardiaco_final.pdf/view.
314. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Imunossupressão em Transplante de Pulmão. Brasília: Conitec, 2016 [acesso em 20 jan. 2026]. Disponível em: http://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2016/imunossupressaotransplantepulmaocp29_2016.pdf/view.
315. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria conjunta nº 5, de 22 de junho de 2017. Brasília: Ministério da Saúde, 2017 [acesso em 20 jan. 2026]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/i/imunosupressao-no-transplante-hepatico-em-adultos/view.
316. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Imunossupressão no Transplante de Pâncreas. Brasília: Conitec, 2016 [acesso em 23 jan. 2026]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2016/relatorio_pcdt_imunossupressao_transplantepancreas_cp47_2016.pdf
317. Azevedo LS, Pierrotti LC, Abdala E, Costa SF, Strabelli TM, Campos SV et al. Cytomegalovirus infection in transplant recipients. Clinics (Sao Paulo). 2015;70(7):515-23. doi: https://doi.org/10.6061/clinics/2015(07)09.
318. 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. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto-1.pdf/view
319. Brasil. Ministério da Saúde. Autorização de Procedimento Ambulatorial (APACS). 2025
320. Brasil. 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
321. IQWiG Reports – Commission No. A15-25 Belatacept – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V1
322. Haasova M, Snowsill T, Jones-Hughes T, Crathorne L, Cooper C, Varley-Campbell J, Mujica-Mota R, Coelho H, Huxley N, Lowe J, Dudley J, Marks S, Hyde C, Bond M, Anderson R. Immunosuppressive therapy for kidney transplantation in children and adolescents: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2016 Aug;20(61):1-324. doi: 10.3310/hta20610. PMID: 27557331; PMCID: PMC5002900.
323. Woodroffe R, Yao GL, Meads C, et al. Clinical and cost-effectiveness of newer immunosuppressive regimens in renal transplantation: a systematic review and modelling study. 2005. In: NIHR Health Technology Assessment programme: Executive Summaries. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2003-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK62311/
324. Jones-Hughes T, Snowsill T, Haasova M, Coelho H, Crathorne L, Cooper C, Mujica-Mota R, Peters J, Varley-Campbell J, Huxley N, Moore J, Allwood M, Lowe J, Hyde C, Hoyle M, Bond M, Anderson R. Immunosuppressive therapy for kidney transplantation in adults: a systematic review and economic model. Health Technol Assess. 2016 Aug;20(62):1-594. doi: 10.3310/hta20620. PMID: 27578428; PMCID: PMC5018688.
325. Haute Autorité de Santé (HAS). Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) – Transplantation rénale chez l'enfant. Centres de Référence des Maladies Rénales Rares, sous l'égide de la filière ORKiD. Juillet 2024. Disponível em: https://www.has-sante.fr. Acesso em: 8 maio 2025.
326. Haute Autorité de Santé (HAS). Affection de longue durée n°28 – Suite de transplantation rénale de l'adulte: actes et prestations. Saint-Denis La Plaine: HAS, 2018. Disponível em: https://www.has-sante.fr. Acesso em: 8 maio 2025.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

327. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Immunosuppressive therapy for kidney transplant in adults. Technology appraisal guidance [TA481]. London: NICE, 2017. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta481. Acesso em: 10 maio 2025.
328. Agency for Healthcare Research and Quality. Calcineurin Inhibitors for Kidney Transplant | Effective Health Care (EHC) Program [Internet]. [citado 17 de junho de 2026]. Disponível em: https://effectivehealthcare.ahrq.gov/products/calcineurin-inhibitor/research
329. Agency for Healthcare Research and Quality. Systematic Review of Calcineurin Inhibitors for Kidney Transplant [Internet]. [citado 17 de junho de 2026]. Disponível em: https://effectivehealthcare.ahrq.gov/products/calcineurin-inhibitor/research-protocol
330. Haute Autorité de Santé (HAS); Association française de chirurgie hépato-biliaire et de transplantation hépatique; Association française pour l'étude du foie. Indications de la transplantation hépatique: texte des recommandations (version courte). Conférence de consensus organisée avec la participation de l'HAS. Lyon: Palais des Congrès, 19-20 jan. 2005. Disponível em: https://www.has-sante.fr. Acesso em: 10 maio 2025.
331. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Final scope for the appraisal of everolimus for preventing organ rejection in liver transplantation. London: NICE, 2014. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag445/documents/final-scope. Acesso em: 10 maio 2025.
332. HAS – Haute Autorité de Santé (França). Commission de la Transparence. Prograf – prévention du rejet après transplantation cardiaque. Paris, 2010. Disponível em: https://www.has-sante.fr. Acesso em: 10 maio 2025.
333. HAS – Haute Autorité de Santé (França). Commission de la Transparence. CellCept – prévention du rejet aigu d'organe. Paris, 2014 (atualização do aviso de 2002). Disponível em: https://www.has-sante.fr. Acesso em: 10 maio 2025.
334. HAS – Haute Autorité de Santé (França). Commission de la Transparence. Certican – prévention du rejet d'organe après transplantation cardiaque. Paris, 2013. Disponível em: https://www.has-sante.fr. Acesso em: 10 maio 2025.
335. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Living-donor lung transplantation for end-stage lung disease | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2006 [citado 17 de junho de 2026]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ipg170
336. QUÉBEC. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Transplantation rénale et pancréatique: pertinence et modalités de réalisation au Québec. Québec: INESSS, 2021. Disponível em: https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/portrait-de-la-transplantation-dorganes-solides-au-quebec.html . Acesso em: 8 maio 2025.
337. England NHS. NHS England » Small bowel transplantation service (children and adults) [Internet]. 21 de dezembro de 2018 [citado 17 de junho de 2026]. Disponível em: https://www.england.nhs.uk/publication/small-bowel-transplantation-service-children-and-adults/

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Parecer Técnico Científico

Imunossupressores na terapia de manutenção em pacientes submetidos a transplante de órgãos

Relatório Preliminar

Junho de 2026

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

1. APRESENTAÇÃO

Este parecer técnico-científico (PTC) se refere à avaliação de imunossupressores (azatioprina, ciclosporina, everolimo, micofenolato de mofetila, micofenolato de sódio, sirolimo e tacrolimo) para a terapia de manutenção em pacientes submetidos a transplante de órgão sólidos (coração, pulmão, fígado, pâncreas, intestino e rim), demandado pelo Ministério da Saúde.

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 Moinhos de Vento (NATS/HMV), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança dos imunossupressores azatioprina, ciclosporina, everolimo, micofenolato de mofetila, micofenolato de sódio, sirolimo e tacrolimo, para a terapia de manutenção, em pacientes submetidos a transplante de coração, pulmão, fígado, pâncreas, intestino e rim, na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

Este Relatório se refere à avaliação da incorporação de imunossupressores (tacrolimo, ciclosporina, sirolimo, everolimo, micofenolato de mofetila, micofenolato de sódio e azatioprina) para a terapia de manutenção em pacientes submetidos a transplante 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).

2. CONFLITO DE INTERESSES

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

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

3. RESUMO EXECUTIVO

Pergunta de pesquisa: Os imunossupressores como tacrolimo, ciclosporina, sirolimo e everolimo, micofenolato de mofetila, micofenolato de sódio e azatioprina são eficazes e seguros para o tratamento de imunossupressão de manutenção em pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos?

População-alvo: Pacientes com transplante de órgãos **(coração, pulmão, fígado, pâncreas, intestino e rim)**

Tecnologia: Tacrolimo, ciclosporina, sirolimo, everolimo, micofenolato de mofetila, micofenolato de sódio e azatioprina (administrados em esquema de associação ou não)

Comparador: Tacrolimo, ciclosporina, sirolimo, everolimo, micofenolato de mofetila, micofenolato de sódio e azatioprina (administrados em esquema de associação ou não)

Processo de busca e análise de evidências científicas: Foram realizadas buscas em três bases de dados científicas (Medline, Embase e Cochrane Library) com o objetivo de identificar ensaios clínicos randomizados (ECR) que avaliassem as terapias de imunossupressão de manutenção em pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos. Foram incluídos estudos observacionais, somente quando não havia evidências de ECR. O risco de viés foi avaliado por meio da ferramenta RoB 2.0, ROBINS-I e *checklist* de avaliação do Instituto Joanna Briggs. Foram analisados desfechos de perda do enxerto, mortalidade do paciente, 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). A certeza da evidência foi avaliada utilizando o sistema GRADE e foram considerados como desfechos importantes a perda do enxerto pancreático, mortalidade do paciente e eventos adversos totais ou infecção por citomegalovírus. A análise e apresentação dos resultados dos estudos foi realizada por meio de metanálises ou descrição narrativa dos dados, conforme o tempo de acompanhamento dos participantes, sendo de curto prazo (até 12 meses), médio prazo (de 13 a 36 meses) e longo prazo (acima de 36 meses).

Síntese das evidências: A partir do processo de seleção dos estudos, foram incluídos os estudos de acordo com o transplante de órgão sólido:

Transplante de Coração: Vinte e cinco ECR foram incluídos. O risco de viés dos estudos, de acordo com o tipo de desfecho avaliado, variou de baixo (n= 4), algumas preocupações (n = 26) e alto risco (n = 4). Não foram encontradas diferenças de efeito significativo entre os imunossupressores de manutenção nos resultados de perda do enxerto, mortalidade do paciente, rejeição aguda e crônica do enxerto e eventos adversos.

Transplante de Pulmão: Quatorze ECR foram incluídos. Não foram encontradas diferenças de efeito significativas entre os imunossupressores de manutenção avaliados nos resultados de perda do enxerto, mortalidade do paciente, rejeição aguda e crônica do enxerto e eventos adversos. Em relação ao risco de viés, os desfechos presentes nos estudos apresentaram algumas preocupações (n=15), baixo risco (n=1) e alto risco (n=2).

Transplante de Fígado: Foram incluídos vinte ECR e um estudo prospectivo semi-randomizado. Os imunossupressores de manutenção não apresentaram diferenças de efeito significativas para os desfechos analisados de perda do enxerto, mortalidade do paciente, rejeição aguda e crônica do enxerto e eventos adversos. O risco de viés dos estudos variou de algumas preocupações (n=17), baixo (n=6) e alto risco (n=1).

Transplante de Pâncreas: Onze ECR e dois estudos de coorte foram incluídos. Não foram encontradas diferenças de efeito significativas entre os imunossupressores de manutenção para os desfechos de perda de enxerto, mortalidade do paciente, rejeição aguda e crônica do enxerto e eventos adversos. Quanto ao risco de viés, para os ECR, a maior parte dos desfechos apresentou algumas preocupações (n=14), e cinco apresentaram alto risco. Nos estudos de coorte, um apresentou alto risco de viés e o outro apresentou algumas preocupações.

Transplante de Intestino: Foram incluídos 23 estudos, sendo oito relatos de caso e 15 séries de caso. Para a avaliação da qualidade metodológica, foi aplicado o *checklist* do Instituto Joanna Briggs, tendo a totalidade dos estudos de série de casos apresentado não adequação de pelo menos um item. Dentre os estudos de relato de casos, sete foram classificados como adequados em todos os itens do *checklist* enquanto um apresentou inadequação.

Transplante de Rim: Foram incluídos 119 ECR. Não foram identificadas diferenças de efeito significativas entre os imunossupressores de manutenção para os desfechos de perda do enxerto, mortalidade do paciente, rejeição aguda e crônica do enxerto e eventos

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

adversos. No geral, o risco de viés dos estudos foi classificado como algumas preocupações, sendo seis classificados como baixo risco de viés e oito como alto risco de viés.

Certeza da evidência (GRADE):

Transplante de Coração

Perda do enxerto de pacientes - curto prazo

CsA+AZA x EVR+CsA	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+AZA x MMF+CsA	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+AZA x TAC+AZA	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
EVR+CsA x MMF+CsA	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
EVR+CsA x TAC+AZA	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
MMF+CsA x TAC+AZA	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa

Mortalidade do paciente - longo prazo

CsA+MMF x EVR+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+MMF x SRL+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+MMF x TAC+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+MMF x TAC+SRL	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
EVR+MMF x SRL+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
EVR+MMF x TAC+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
EVR+MMF x TAC+SRL	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
SRL+MMF x TAC+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
SRL+MMF x TAC+SRL	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
TAC+MMF x TAC+SRL	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa

Eventos adversos totais - curto prazo

CsA+AZA x EC-MPS+CsA	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+AZA x EVR+CsA	( ) Alta	(X) Moderada	( ) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+AZA x EVR+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+AZA x MMF+CsA	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+AZA x TAC+AZA	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
EC-MPS+CsA x EVR+CsA	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
EC-MPS+CsA x EVR+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
EC-MPS+CsA x MMF+CsA	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
EC-MPS+CsA x TAC+AZA	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
EVR+CsA x EVR+MMF	( ) Alta	(X) Moderada	( ) Baixa	( ) Muito baixa
EVR+CsA x MMF+CsA	( ) Alta	(X) Moderada	( ) Baixa	( ) Muito baixa
EVR+CsA x TAC+AZA	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
EVR+MMF x MMF+CsA	( ) Alta	(X) Moderada	( ) Baixa	( ) Muito baixa
EVR+MMF x TAC+AZA	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
MMF+CsA x TAC+AZA	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa

Transplante de Pulmão

Perda do enxerto de pacientes - curto prazo

AZA+CsA x EVR+CsA	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
AZA+CsA x MMF+CsA	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
EVR+CsA x MMF+CsA	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa

Mortalidade do paciente - médio prazo

CsA+AZA X CsA+EC-MPS	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+AZA X CsA+EVR	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+AZA X CsA+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+AZA X TAC+ AZA	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+AZA X TAC+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
TAC+AZA X TAC+SRL	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+EC-MPS X CsA+EVR	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+EC-MPS X CsA+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+EC-MPS X TAC+AZA	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+EC-MPS X TAC+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+EC-MPS X TAC+SRL	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+EVR X CsA+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+EVR X TAC+AZA	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+EVR X TAC+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+EVR X TAC+SRL	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+MMF X TAC+AZA	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+MMF X TAC+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

CsA+MMF X TAC+SRL	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
TAC+AZA X TAC+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
TAC+AZA X TAC+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
TAC+AZA X TAC+SRL	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
Eventos adversos totais - médio prazo				
CsA+EVR X CsA+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+EVR X CsA+EC-MPS	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+EVR X TAC+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+MMF X CsA+EC-MPS	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+MMF X TAC+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+EC-MPS X TAC+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa

Transplante de Fígado

Perda do enxerto de pacientes - curto prazo				
CsA+AZA x CsA+MMF	(X) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+MMF x TAC+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+AZA x TAC+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA x EVR	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA x TAC	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
EVR x TAC	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
Mortalidade -curto prazo				
CsA+AZA x CsA+MMF	( ) Alta	(X) Moderada	( ) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+MMF x TAC+AZA	( ) Alta	(X) Moderada	( ) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+AZA x TAC+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+MMF x TAC+AZA	( ) Alta	(X) Moderada	( ) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+MMF x TAC+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
TAC+AZA x TAC+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
EVR X CsA	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
TAC X CsA	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
TAC X EVR	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
Eventos adversos				
CsA+AZA x CsA+MMF	( ) Alta	(X) Moderada	( ) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+AZA x TAC+EC-MPS	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+AZA x TAC+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+MMF x TAC+EC-MPS	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+MMF x TAC+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
TAC+EC-MPS x TAC+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA x EVR	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA x TAC	( ) Alta	(X) Moderada	( ) Baixa	( ) Muito baixa

Transplante de Pâncreas

Perda do enxerto de pacientes - curto prazo				
CsA+AZA X CsA+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA +AZA X SRL+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+AZA x TAC+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+MMF x TAC+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
SRL+MMF x TAC+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
Mortalidade- curto prazo				
CsA+AZA x CsA+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+AZA X SRL+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+AZA x TAC+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+MMF x TAC+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
SRL+MM X TAC+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
Infecção por CMV - curto prazo				
CsA+AZA x CsA+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+AZA x SRL+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+AZA x TAC+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+MMF x SRL+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+MMF x TAC+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
SRL+MMF x TAC+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa

Transplante de Intestino

Transplante de Rim

Versão Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Perda do enxerto de pacientes - monoterapia curto prazo

AZA x CsA	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA x TAC	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA x MMF	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA x SRL	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
AZA x MMF	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
AZA x SRL	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
AZA x TAC	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
MMF x SRL	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
MMF x TAC	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
SRL x TAC	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa

Perda do enxerto de pacientes - terapia combinada curto prazo

CsA+AZA x CsA+EVR	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+AZA x CsA+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+AZA x CsA+SRL	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+AZA x SRL+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+AZA x TAC+AZA	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+AZA x TAC+EC-MPS	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+AZA x TAC+EVR	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+AZA x TAC+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+AZA x TAC+SRL	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+EVR x CsA+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+EVR x TAC+AZA	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+EVR x TAC+EC-MPS	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+EVR x TAC+EVR	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+EVR x TAC+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+EVR x TAC+SRL	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+MMF x CsA+SRL	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+MMF x SRL+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+MMF x TAC+AZA	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+MMF x TAC+EC-MPS	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+MMF x TAC+EVR	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+MMF x TAC+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+MMF x TAC+SRL	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+SRL x SRL+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+SRL x TAC+AZA	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+SRL x TAC+EC-MPS	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+SRL x TAC+SRL	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+SRL x TAC+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
SRL+MMF x TAC+AZA	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
SRL+MMF x TAC+EC-MPS	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
SRL+MMF x TAC+EVR	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
SRL+MMF x TAC+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
SRL+MMF x TAC+SRL	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
TAC+AZA x TAC+EC-MPS	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
TAC+AZA x TAC+EVR	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
TAC+AZA x TAC+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
TAC+AZA x TAC+SRL	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
TAC+EC-MPS x TAC+EVR	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
TAC+EC-MPS x TAC+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
TAC+EC-MPS x TAC+SRL	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
TAC+EVR x TAC+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
TAC+EVR x TAC+SRL	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
TAC+MMF x TAC+SRL	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa

Mortalidade- terapia combinada longo prazo

CsA+AZA x CsA+MMF	( ) Alta	(X) Moderada	( ) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+AZA x CsA+SRL	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+AZA x SRL+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+AZA x TAC+AZA	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+AZA x TAC+EC-MPS	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+AZA x TAC+EVR	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+AZA x TAC+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+AZA x TAC+SRL	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa

Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

CsA+MMF x CsA+SRL	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+MMF x TAC+AZA	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+MMF x SRL+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+MMF x TAC+AZA	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+MMF x TAC+EC-MPS	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+MMF x TAC+EVR	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+MMF x TAC+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+MMF x TAC+SRL	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+SRL x SRL+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+SRL x TAC+AZA	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+SRL x TAC+EC-MPS	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+SRL x TAC+EVR	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+SRL x TAC+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
CsA+SRL x TAC+SRL	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
SRL+MMF x TAC+AZA	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
SRL+MMF x TAC+EC-MPS	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
SRL+MMF x TAC+EVR	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
SRL+MMF x TAC+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
SRL+MMF x TAC+SRL	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
TAC+AZA x TAC+EC-MPS	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
TAC+AZA x TAC+EVR	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
TAC+AZA x TAC+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
TAC+AZAx TAC+SRL	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
TAC+EC-MPS x TAC+EVR	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
TAC+EC-MPS x TAC+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
TAC+EC-MPS x TAC+SRL	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
TAC+EVR x TAC+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
TAC+MMF x TAC+SRL	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
Eventos adversos - curto prazo				
CsA+AZA x CsA+EC-MPS	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+AZA x CsA+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+AZA x CsA+SRL	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+AZA x EVR+EC-MPS	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+AZA x EVR+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+AZA x TAC+AZA	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+AZA x TAC+EC-MPS	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+AZA x TAC+EVR	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+AZA x TAC+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+AZA x TAC+SRL	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+EC-MPS x CsA+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+EC-MPS x CsA+SRL	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+EC-MPS x EVR+EC-MPS	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+EC-MPS x EVR+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+EC-MPS x SRL+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+EC-MPS x TAC+AZA	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+EC-MPS x TAC+EC-MPS	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+EC-MPS x TAC+EVR	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+EC-MPS x TAC+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+EC-MPS x TAC+SRL	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+EC-MPS x CsA+SRL	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+MMF x CsA+SRL	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+MMF x EVR+EC-MPS	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+MMF x EVR+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+MMF x SRL+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+MMF x TAC+AZA	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+MMF x TAC+EC-MPS	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+MMF x TAC+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+MMF x TAC+SRL	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+SRL x EVR+EC-MPS	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+SRL x EVR+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+SRL x SRL+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+SRL x TAC+AZA	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+SRL x TAC+EC-MPS	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

CsA+SRL x TAC+EVR	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+SRL x TAC+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+SRL x TAC+SRL	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
EVR+EC-MPS x EVR+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
EVR+EC-MPS x SRL+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
EVR+EC-MPS x TAC+AZA	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
EVR+EC-MPS x TAC+EC-MPS	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
EVR+EC-MPS x TAC+EVR	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+MMF x TAC+EC-MPS	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
EVR+EC-MPS x TAC+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
EVR+EC-MPS x TAC+SRL	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
EVR+MMF x SRL+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
EVR+MMF x TAC+EC-MPS	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
EVR+MMF x TAC+AZA	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
EVR+MMF x TAC+EVR	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
EVR+MMF x TAC+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
EVR+MMF x TAC+SRL	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
SRL+MMF x TAC+AZA	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
SRL+MMF x TAC+EC-MPS	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
SRL+MMF x TAC+EVR	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
SRL+MMF x TAC+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
SRL+MMF x TAC+SRL	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
TAC+AZA x TAC+EC-MPS	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
TAC+AZA x TAC+EVR	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
TAC+AZA x TAC+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
TAC+EC-MPS x TAC+EVR	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
TAC+EC-MPS x TAC+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
TAC+EC-MPS x TAC+SRL	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
TAC+EVR x TAC+MMF	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
TAC+MMF x TAC+SRL	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
TAC+MMF x TAC+SRL	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+MMF x TAC+AZA	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
CsA+MMF x TAC+EC-MPS	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

4. CONTEXTO

4.1 Objetivo do parecer

O objetivo deste PTC foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança de azatioprina, ciclosporina, everolimo, micofenolato de mofetila, micofenolato de sódio, sirolimo e tacrolimo, para o tratamento de imunossupressão de manutenção 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 no tratamento de manutenção 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 imunossupressão[1], 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 (Coração: CRD420251084097; Pulmão: CRD420251084350; Fígado: CRD420251084182; Pâncreas: CRD420251084332; Intestino: CRD420251084494; Rim: CRD420251084355).

6. PERGUNTA DE PESQUISA

Os imunossupressores como tacrolimo, ciclosporina, sirolimo e everolimo, micofenolato de mofetila, micofenolato de sódio e azatioprina são eficazes e seguros para o tratamento de imunossupressão de manutenção em pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos?

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

População	Pacientes com transplante de órgãos (coração, pulmão, fígado, pâncreas, intestino e rim)
Intervenção (tecnologia)	Tacrolimo, ciclosporina, sirolimo, everolimo, micofenolato de mofetila, micofenolato de sódio e azatioprina (administrados em esquema de associação ou não)
Comparador	Tacrolimo, ciclosporina, sirolimo, everolimo, micofenolato de mofetila, micofenolato de sódio e azatioprina (administrados em esquema de associação ou não)

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

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)
Tipo de estudo	Ensaios clínicos randomizados

Fonte: elaboração própria.

6.1 População

Foram incluídos pacientes com ou sem comorbidade, que apresentaram indicação para algum tipo de transplante de órgãos e que necessitam utilizar medicamentos imunossupressores para o tratamento de manutenção. 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. Ressalta-se que, no transplante de intestino, também foram considerados os transplantes multiviscerais.

Não foram consideráveis 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 tacrolimo, ciclosporina, sirolimo e everolimo, micofenolato de mofetila, micofenolato de sódio e azatioprina combinados ou não, para tratamento de imunossupressão de manutenção 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 e etc.).

6.3 Comparador

Foram incluídos medicamentos de imunossupressão de manutenção comparáveis entre si — tacrolimo, sirolimo, everolimo, micofenolato de mofetila, micofenolato de sódio, azatioprina e ciclosporina — administrados isoladamente ou em esquemas combinados com outros tratamentos.

As comparações foram realizadas estritamente entre esquemas pertencentes ao mesmo tipo de combinação, estudos que apresentavam comparações entre diferentes intensidades ou composições de esquemas de imunossupressão (monoterapia; terapias dupla, tripla ou quádrupla) foram excluídos.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

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. Eventos adversos e eventos adversos graves foram classificados de acordo com Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0[2].

6.5 Tipos de estudo

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, publicados em inglês, espanhol ou português, que avaliaram o uso de imunossupressores na fase de manutenção do tratamento de pacientes submetidos aos transplantes de órgãos sólidos mencionados anteriormente.

Ressalta-se que estudos comparativos não randomizados foram considerados elegíveis e incluídos nas situações em que não foram identificadas evidências provenientes de estudos randomizados para determinados imunossupressores avaliados, com o objetivo de ampliar a base de evidências disponíveis. Adicionalmente, no contexto do transplante de intestino — reconhecido como uma condição rara e limitada produção científica — foram incluídos estudos de todos os delineamentos metodológicos, independentemente da presença de grupo comparador, a fim de contemplar a totalidade das evidências disponíveis e minimizar lacunas no conhecimento.

O processo de identificação e inclusão dessas evidências complementares seguiu etapas sistemáticas e previamente definidas. Inicialmente, foi realizada a triagem dos estudos por meio da leitura de títulos e resumos, conduzida de forma independente por revisores, com base nos critérios de inclusão estabelecidos. Nessa etapa de seleção, foram priorizados estudos comparativos randomizados; entretanto, na ausência desses, foram mantidos para avaliação completa estudos não randomizados potencialmente relevantes. Na sequência, os estudos pré-selecionados foram submetidos à leitura na íntegra para verificação dos critérios de elegibilidade, considerando população, intervenção, comparadores e desfechos de interesse. Durante essa fase, foram incluídos estudos observacionais e outros delineamentos quando identificada a insuficiência ou inexistência de evidências comparativas robustas, especialmente no contexto do transplante de intestino.

A lista de referência dos estudos incluídos por leitura completa também foi analisada para encontrar potenciais estudos elegíveis.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

Foram excluídos protocolos de pesquisa/estudo, resumos de congresso, cartas aos editores, avaliações econômicas, *overviews*, *scoping reviews*, revisões integrativas, sínteses de evidências para políticas, estudos de avaliação de tecnologias em saúde, estudos de não-inferioridade e pesquisas que analisassem 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 23 de abril de 2024. 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. As buscas foram atualizadas em 10 de novembro de 2025. Nos Quadro 1 e 2 são apresentados os resultados encontrados nas bases de dados.

Quadro 1. Resultado das buscas nas bases de dados em 2024.

Transplante	PubMed	Embase	Cochrane	Total
Coração	6.555	3.780	1.097	11.432
Pulmão	2.502	2.729	507	5.738
Fígado	7.371	7.763	1.775	16.909
Pâncreas	1.454	1.298	236	2.988
Intestino	925	760	27	1.712
Rim	21.616	11.785	6.456	39.857

Fonte: elaboração própria.

Quadro 2. Resultado das buscas nas bases de dados em 2025.

Transplante	PubMed	Embase	Cochrane	Total
Coração	159	324	56	539
Pulmão	132	318	36	486
Fígado	228	684	74	986
Pâncreas	14	63	9	86
Intestino	6	65	1	72

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Rim	477	1.007	132	1.616

Fonte: elaboração própria.

No Apêndice 1 (Quadros de 1 a 6), foram detalhadas as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma, bem como o número de publicações encontradas.

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 realizada com a utilização da plataforma Rayyan[3].

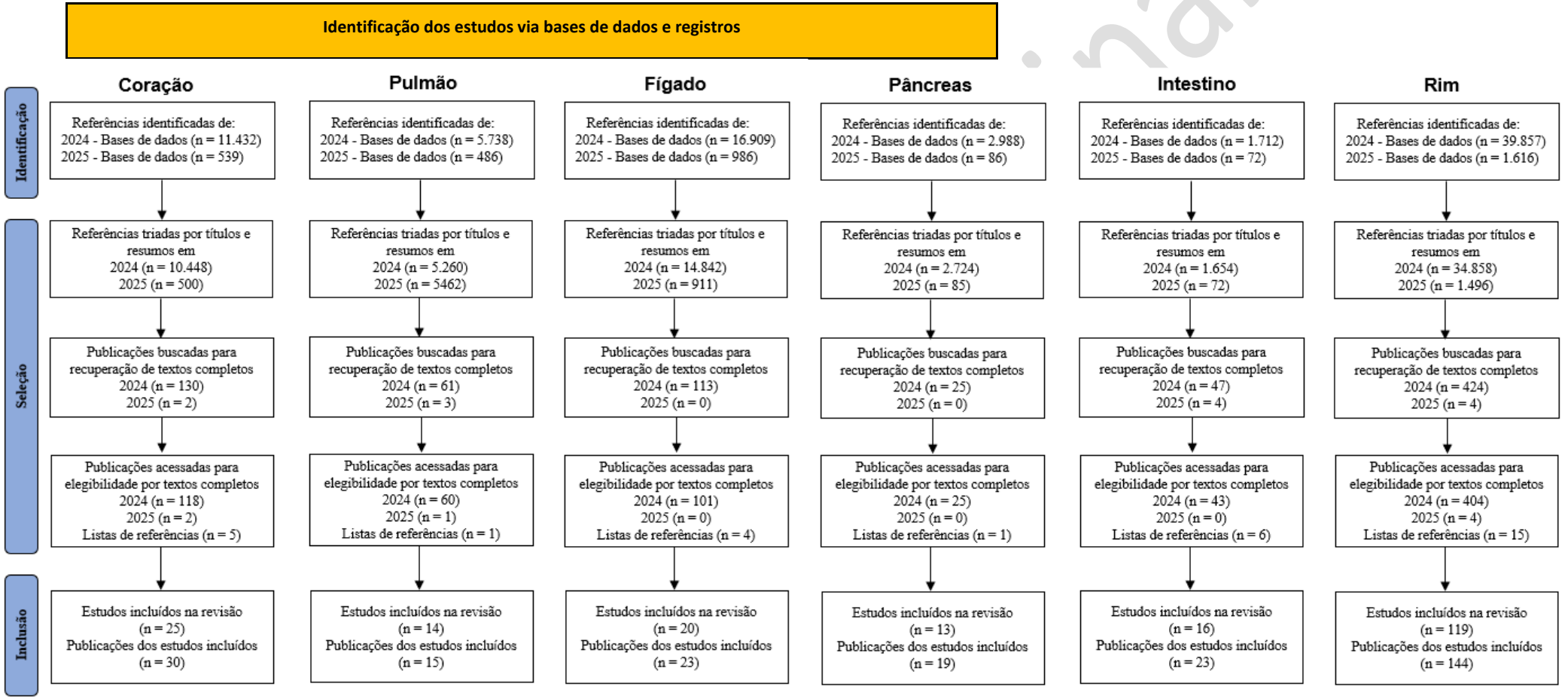
A partir do processo de seleção e elegibilidade, foram incluídos os estudos de acordo com o órgão sólido: transplante de coração (n = 25); transplante de pulmão (n = 14); transplante de fígado (n = 20); transplante de pâncreas (n = 13); transplante de intestino (n = 16); transplante de rim (n = 119).

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

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

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.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

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 (Quadro 3).

Quadro 3. Razões de exclusão após leitura completa, categorizadas por cada órgão sólido.

Transplante	Motivo de exclusão (nº)								
	Resumo de congresso	Outra população	Outra intervenção	Outro comparador	Outro desfecho	Protocolo de pesquisa	Tipo de estudo	Idioma	Não foi possível extrair os dados
Coração	51	0	0	14	4	8	6	0	0
Pulmão	29	1	1	11	0	2	0	1	0
Fígado	22	0	0	34	3	3	2	0	0
Pâncreas	3	0	2	1	0	5	0	0	1
Intestino	18	1	0	0	1	0	5	0	0
Rim	175	0	0	80	2	17	1	0	1

Fonte: elaboração própria.

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% (IC95%). 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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

estatísticas Q de Cochrane, I^2 e Chi^2 calculados no *software* Review Manager - RevMan[4] ou no *software* R[5]. A metanálise em rede (*Network Meta-analysis* – NMA) foi conduzida no *software* R. Inicialmente, os dados extraídos dos estudos foram organizados em planilhas estruturadas para o cálculo das medidas de efeito (razões de risco) e seus respectivos intervalos de confiança. Posteriormente, esses dados integraram os modelos de NMA no R, viabilizando a realização tanto das análises de comparações diretas quanto das análises de comparações indiretas entre as intervenções[6].

Os resultados de estudos individuais que não puderam ser agrupados foram apresentados por meio de Quadros. Resultados de estudos agrupados em metanálises de pares e metanálises de rede foram representados por meio de figuras.

Os dados provenientes das análises diretas e indiretas, passíveis de integração por meio da rede de comparações, foram estimados utilizando o *software* R[5] utilizando pacotes “meta”, "openxlsx", "ggplot2" e "netmeta". Inicialmente, os estudos incluídos foram organizados em planilhas estruturadas para construção da rede de intervenções, permitindo a combinação de evidências diretas (comparações realizadas nos próprios estudos) e indiretas (inferidas por meio de comparadores em comum). Para cada comparação, foram extraídas e utilizadas as seguintes variáveis: número de eventos no grupo intervenção, número total no grupo intervenção (nte), número de eventos no grupo controle, número total no grupo controle (ntc), identificação das intervenções comparadas, tempo de acompanhamento, medida de efeito e seu erro padrão. As análises foram conduzidas de forma estratificada conforme o tempo de acompanhamento dos participantes, sendo classificadas em curto prazo (até 12 meses), médio prazo (de 13 a 36 meses) e longo prazo (acima de 36 meses).

Em alguns momentos, foram apresentadas tanto comparações diretas quanto indiretas porque a estrutura da rede de evidências não contemplava todas as comparações de interesse. Quando havia estudos que comparavam diretamente duas intervenções, foram utilizadas as estimativas diretas, por apresentarem menor dependência de pressupostos. No entanto, nem todas as comparações estavam disponíveis ou bem representadas na rede. Por isso, quando necessário, utilizou-se também comparações indiretas, feitas a partir de um comparador em comum ou de análises complementares. Essa abordagem permitiu incluir mais comparações relevantes, mesmo quando não havia estudos diretos.

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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

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 *Cochrane*[7] para documentar a qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados. A avaliação 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, 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 não randomizados, como estudos de coorte e estudos de caso-controle ou estudos quase randomizados[8]. 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 no estudo. 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[8]. 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.

Para estudos de série de casos, a avaliação crítica foi realizada com uso da lista de verificação de avaliação crítica para séries de casos (*Checklist for Case Series*) elaborado pelo Instituto Joanna Briggs[9]. O *checklist* é composto por dez questões que avaliam o risco de viés, garantia de relatórios e análises estatísticas adequadas. As respostas ao *checklist* podem variar de “Sim”, “Não”, “Incerto” ou “Não se aplica”. Ressalte-se que uma resposta “não” a qualquer uma das perguntas impacta negativamente a qualidade de uma série de casos. O *checklist* foi aplicado nos estudos incluídos por duas revisoras e as divergências foram resolvidas por consenso.

Para estudos de relatos de caso, foi realizada com uso da lista de verificação de avaliação crítica para relatos de caso (*Checklist for case reports*) elaborado pelo Instituto Joanna Briggs[9].

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

O *checklist* é composto por oito questões que avaliam o risco de viés na concepção, condução e análise do estudo. As respostas ao *checklist* podem variar de "Sim", "Não", "Incerto" ou "Não se aplica". O *checklist* foi aplicado nos estudos incluídos por duas revisoras e as divergências foram resolvidas por consenso.

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 a ferramenta GRADE - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation[10] para metanálises de pares e em redes[11]. Foram avaliados os desfechos considerados críticos (perda do enxerto e mortalidade) e importantes (eventos adversos totais) considerando-se os diferentes comparadores. Para a análise, priorizou-se o período de acompanhamento de longo prazo, considerando que o tratamento de manutenção se estende por um período prolongado. Contudo, quando as comparações não apresentavam resultados nesse intervalo, utilizou-se o período mais longo disponível de cada comparação.

Como se trata de uma síntese com análises de comparações diretas e indiretas de meta-análise em rede (NMA), o formato de apresentação da certeza da evidência difere um pouco da metanálise de pares. Dessa forma, considerando essa complexidade, e visando maior clareza e objetividade no PTC, o formato de apresentação foi adaptado, priorizando uma estrutura mais sintética. Assim, as tabelas de GRADE da fase de manutenção foram organizadas com base nas seguintes informações: comparação, número de estudos, número de indivíduos (controle/intervenção), número de eventos (controle/intervenção), medida de efeito (RR com IC 95%), efeitos absolutos e certeza geral da evidência. Essa abordagem permite reduzir o volume de informações sem comprometer a transparência e a interpretação dos achados.

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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

9.1.1 Caracterização dos estudos incluídos - Transplante de coração

Para a síntese de evidências do uso dos imunossupressores para o transplante de coração foram incluídos neste PTC 30 publicações[12–41] referentes a 25 ensaios clínicos randomizados (ECR).

Cinco publicações[13-16,23] pertencem ao estudo SCHEDULE, conduzido em cinco centros na Escandinávia. Duas publicações[17,24] são do estudo B253, realizado em 52 centros na Europa, América do Norte e América do Sul. Além desses, mais 12 publicações eram referentes a ECR multicêntricos[12,18-20,25-27,29-31,37-39].

O tempo de duração dos estudos variou de 6 a 144 meses, a maioria acompanhou os pacientes pelo período compreendido entre 12 e 36 meses[12,17-21,24,26-27,29-39,41].

Quanto às intervenções, micofenolato de mofetila foi o medicamento mais frequentemente analisado (n = 11)[13,14,15,22,23,25,27,29,32,35,36]. Tacrolimo foi utilizado com associações em dez estudos[12,20,21,22,25,28,29,32,40,37] e isolado[33]. O everolimo também foi analisado em associação com outras medicações em oito estudos[12-16,19,23,31]. Já a azatioprina foi investigada em sete estudos [18,20,21,28,37,38,40]. Por fim, a ciclosporina foi intervenção em 13 estudos[16,17,19,24,26,27,30,31,34-36,39,41].

Sobre os desfechos, mortalidade e rejeição do coração foram mensuradas por todos os estudos, com exceção de dois[24,36]. A perda do enxerto cardíaco foi mensurada por Almond et al., 2025[12]; Kaczmarek et al. 2013[25]; Kobashigawa et al. 1998[27]; Viganò et al. 2007[38]; Wang et al. 2004[40]; Taylor et al. 1999[37] e Kobashigawa et al. 20063[30]. Eventos adversos foram observados por Almond et al., 2025[12]; Andreassen et al. 2016[13;] Andreassen et al. 2014[14]; Arora et al. 2018[15]; Bollano et al., 2024[16]; Eisen et al. 2013[19]; Eisen et al. 2005[18]; Grimm et al. 2006[20]; Gustafsson et al. 2020[23]; Kaczmarek et al. 2013[25]; Keogh et al. 2004[26]; Kobashigawa et al. 1998[27]; Kobashigawa et al. 2006[28]; Kobashigawa et al. 2006[29]; Kobashigawa et al. 2006[30]; Lehmkuhl et al. 2009[31]; Seebacher et al. 1999[36]; Viganò et al. 2007[38]; Wang et al. 2004[40]; Eisen et al. 2003[17]; e Viganò et al. 2010[39]. Finalmente, o único estudo que mensurou eventos adversos graves foi Andreassen et al. 2014[14].

Vinte e um estudos foram financiados pela indústria[13-17,19,20,22-24,26,27,29-34,37-39] e os autores de 11 estudos declararam conflito de interesses [13,15-17,19,22,23,31,34,37,39].

O número de pacientes variou entre 21[40] a 721[19]. As comorbidades mais frequentes foram diabetes e hipertensão arterial sistêmica (HAS)[13-16,23,27-29,31,34,35,39]. A maioria dos participantes era do sexo masculino em todos os estudos, exceto em um estudo[26] que não forneceu a informação.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Nos estudos incluídos, a globulina antitimócito (ATG) foi o agente de indução mais frequentemente utilizado, aparecendo em Andreassen et al. 2014[14] e 2016[13], Arora et al. 2018[15], Bollano et al., 2024[16]; Eisen et al. 2013[19], Eisen et al. 2003[17], Eisen et al. 2005[18], Grimm et al. 2006[20], Kaczmarek et al. 2013[25], Kobashigawa et al. 1998[27], Kobashigawa et al. 2006[29], Kobashigawa et al. 2006[30], Lehmkuhl et al. 2009[31], Pollock-Barziv et al. 2005[33], Sánchez-Lázaro et al. 2011[35], Seebacher et al. 1999[36], Taylor et al. 1999[37], Viganò et al. 2007[38], Wang et al. 2004[40] e Wang et al. 2008[41]. O basiliximabe foi empregado nos estudos de Eisen et al. 2013[19] e Kobashigawa et al. 2006[30], enquanto o muromonabe-CD3 (OKT3) aparece em Eisen et al. 2003[17], Eisen et al. 2005[18,] Grimm et al. 2006[20], Kobashigawa et al. 1998[27], Kobashigawa et al. 2006[29], Taylor et al. 1999[37] e Viganò et al. 2007[39]. O daclizumabe foi mencionado no estudo de Sánchez-Lázaro et al. 2011[35]. Além disso, alguns estudos não relataram qualquer agente de indução, incluindo Viganò et al. 2010[39], Groetzner et al. 2001[21], Guethoff et al. 2013[22], Keogh et al. 2004[26], Meiser et al. 2004[32] e Potena et al. 2012[34].

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

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Quadro 4. 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
Almond et al. 2025[12] ECR aberto (estudo TEAMMATE) Multicêntrico (25 centros nos Estados Unidos)	Cardiomiopatia e Doença cardíaca congênita Idade (média): NI Sexo masculino (N/%): 59/55,1 (I); 54/51,9 (C) Duração: 30 meses	Everolimo [NI] + Tacrolimo [NI] (107) *vs.* Tacrolimo [NI] + Micofenolato de mofetila [1200 mg/m²/dia; 2 a 3x/dia] (104)	Anticorpos linfocitolíticos; antagonistas de IL-2 [NI]	Perda do enxerto cardíaco Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica Eventos adversos	Programa de Pesquisa Médica Direcionada pelo Congresso do Departamento de Defesa dos EUA (US Department of Defense Congressionally Directed Medical Research Program). Subsídios da American Heart Association/Enduring Hearts Mechanistic Ancillary Study; do Boston Children's Hospital; honorários por consultoria da Natera Inc, da AskBio, American Regent, Merck, Bristol Myers Squibb, Bayer e Biomari e Tenaya Therapeutics.
Andreassen et al. 2016[13] ECR aberto (estudo SCHEDULE) Multicêntrico (5 centros na Escandinávia)	DAC, DM, HAS e cardiomiopatia Idade (média): 50,4 (I); 50,7 (C) Sexo masculino (N/%): 35/71,4 (I); 37/72,5 (C) Duração: 36 meses	Everolimo [0,75 mg/kg/dia; 2x/dia] + Micofenolato de mofetila [1500 a 2000 mg/dia; NI] (49) *vs.* Ciclosporina [NI] + Micofenolato de mofetila [1500 a 2000 mg/dia; NI] (51)	Corticosteroides [0,1 mg/kg (primeiros 3 meses); 0,05 a 0,1 mg/kg (4 a 12 meses); NI] Globulina antitimócito de coelho [NI] Valganciclovir [NI]	Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica Eventos adversos	Novartis Scandinavia. Declaram ausência de conflito de interesse.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Andreassen et al. 2014[14] ECR aberto (estudo SCHEDULE) Multicêntrico (5 centros na Escandinávia)	DAC, DM, HAS e cardiomiopatia Idade (média): 51,0/12,9 (I); 51,5/12,3 (C) Sexo masculino (N/%): 42/75 (I); 45 (80,3) (C) Duração: 12 meses	Everolimo [0,75 mg/kg/dia; 2x/dia] + Micofenolato de mofetila [1500 a 2000 mg/dia (semanas 7 a 11), 1000 mg/dia (mínimo 750 mg/dia); 1x/dia] (56) *vs.* Ciclosporina [NI] + Micofenolato de mofetila [2000 a 3000 mg; 1x/dia] (59)	Corticosteroides [0,1 mg/kg (primeiros 3 meses); 0,05 a 0,1 mg/kg (4 a 12 meses); NI] Globulina antitimócito de coelho [NI] Valganciclovir [NI]	Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica Eventos adversos	Novartis Scandinavia. Declaram ausência de conflito de interesse.
Arora et al. 2018[15] ECR aberto (estudo SCHEDULE) Multicêntrico (5 centros na Escandinávia)	DAC, DM, HAS e cardiomiopatia Idade (média): 51,2 (I); 50,4 (C) Sexo masculino (N/%): 27/73 (I); 27/69,2 (C) Duração: 36 meses	Everolimo [0,75 mg/kg/dia; 2x/dia] + Micofenolato de mofetila [1500 a 2000 mg/dia (semanas 7 a 11), 1000 mg/dia (mínimo 750 mg/dia); 1x/dia] (37) *vs.* Ciclosporina [NI] + Micofenolato de mofetila [2000 a 3000 mg; 1x/dia] (39)	Corticosteroides [0,1 mg/kg (primeiros 3 meses); 0,05 a 0,1 mg/kg (4 a 12 meses); NI] Globulina antitimócito de coelho [NI] Valganciclovir [NI]	Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica Eventos adversos	Novartis Scandinavia. Um autor foi patrocinador, principal investigador do estudo ScanCLAD e recebeu uma bolsa de pesquisa da Astellas. Os demais autores declaram ausência de conflito de interesse.
Bollano et al. 2024[16] ECR aberto (estudo SCHEDULE) Multicêntrico (5 centros na Dinamarca, Noruega e Suécia)	DAC, DM, HAS e cardiomiopatia Idade (média): 49 (13,52) (I); 52 (12,55) (C)	Everolimo [NI] + Micofenolato de mofetila [2.000 a 3.000 mg/dia; 1.000 a 2.000 mg/dia; NI] (37) *vs.*	Metilprednisolona [1.000 mg (IV no intraoperatório); 125 mg (IV 3x nas primeiras 24h); 0,2 mg/kg/dia (durante os primeiros meses); 0,1 mg/kg/dia (até o 3º mês); 0,05 a 0,1 mg/kg/dia (dos meses 4 a 12); NI] Globulina antitimócito de coelho [NI; 12 horas após o transplante; 5 dias]	Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica Eventos adversos	Novartis e subsídios do Estado sueco no âmbito do acordo entre o Governo da Suécia e os conselhos regionais, o acordo ALF (ALFGBG-978419). Declaram ausência de conflito de interesse.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	Sexo masculino (N/%): 27/67,5 (I); 30/78,9 (C) Duração: 144 meses	Ciclosporina [NI] + Micofenolato de mofetila [2.000 a 3.000 mg/dia; 1.000 a 2.000 mg/dia; NI] (39)	Valganciclovir [NI]		
Eisen et al. 2013[17] ECR aberto (Estudo B253) Multicêntrico (NI localidade)	Cardiomiopatia idiopática, DAC, doença cardíaca congênita, miocardite, doença valvular cardíaca e cardiomiopatia viral Idade (média): 51,1 (I); 50,2 (C) Sexo masculino (N/%): 225/79,8 (I); 220/81,2 (C) Duração: 24 meses	Everolimo [1,5 mg; 1x/dia] + Ciclosporina [NI] (282) *vs.* Ciclosporina [NI] + Micofenolato de mofetila [3 g; 2x/dia] (271)	Corticosteroides [NI] Basiliximabe [20 mg; 1x/dia] Globulina antitimócito de coelho [NI]	Perda do enxerto cardíaco Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	Novartis Pharma AG. HJE atuou como consultor médico da Novartis. JK recebeu suporte de pesquisa da Novartis e Roche, atuou como consultor médico da Novartis e é membro do bureau de palestrantes da Novartis. RCS recebeu suporte de pesquisa da Novartis e é membro de um comitê diretor da Novartis. A. Kfoury recebeu suporte de pesquisa da Novartis e XDx. HR é um pesquisador principal da Novartis e membro de um Comitê de Monitoramento de Dados da Wyeth. BC recebeu suporte de pesquisa da Novartis, Bayer e Pfizer, atua como consultor da Novartis e é membro do bureau de palestrantes da AstraZeneca e Merck. AVB recebeu suporte de pesquisa da Novartis, Amgen, Cardioxyl, Medtronic e Daxor e atua como consultor da St. Jude Medical. GE recebeu suporte de pesquisa da Novartis. SH recebeu suporte de pesquisa da Novartis. HL recebeu suporte de pesquisa da Novartis e Roche. A. Keogh é membro de conselhos consultivos da Actelion, Pfizer e GlaxoSmithKline, e participou de

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

					estudos clínicos da Pfizer, Actelion, Bayer, Lilly, Novartis, Wyeth e Gilead. MR recebeu suporte de pesquisa da Novartis. LP atuou como consultor da Novartis e foi consultor médico da Genzyme. AZ recebeu suporte de subsídios da Novartis e Roche. GD, CCA e PL são funcionários da Novartis.
Eisen et al. 2005[18] ECR aberto Multicêntrico (NI localidade)	Idiopático, isquêmico e valvular Idade (média): 51,4 (I); 52,1 (C) Sexo masculino (N/%): 245/85 (I); 240/83 (C) Duração: 36 meses	Azatioprina (289) [1,5 a 3 mg/kg; 1x/dia] + Ciclosporina [NI] *vs.* Micofenolato de mofetila (289) [1500 mg/kg/dia; 2x/dia] + Ciclosporina [NI]	Metilprednisolona [1 mg/kg (após tx); reduzido para 0,3 mg/kg (30 dias após o tx), 0,1 mg/kg (180 dias após tx); NI] Globulina antitimócito [NI] OKT3 [NI]	Perda do enxerto cardíaco Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica Eventos adversos	NI
Eisen et al. 2003[19] ECR duplo-cego Multicêntrico (52 centros na Europa, América do Norte e América do Sul)	Cardiomiopatia idiopática e DAC Idade (média): 51,2 (I1); 52,1 (I2); 50,5 (C) Sexo masculino (N/%): 166/79.4 (I1); 171/81 (I2); 182/85 (C) Duração: 12 meses	Everolimo [0,75 mg/kg; 2x/dia] + Ciclosporina [12 mg/kg/dia; NI] (209) *vs.* Everolimo [1,5 mg/kg; 2x/dia] + Ciclosporina [12 mg/kg/dia; NI] (211) *vs.* Azatioprina [1 a 3 mg/kg] + Ciclosporina [12 mg/kg/dia; NI] (214)	Prednisona [0,5 a 1,0 mg/kg/dia; reduzido para 0,1 mg/kg/dia até o 6ºmês; NI] Globulina antitimócito [≤2,5 a 5,0 mg/kg; NI] Muromonab-CD3 [≤5 mg; NI] Trimetoprima [NI] Sulfametoxazol [NI] Ganciclovir ou aciclovir [NI]	Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	Novartis Pharmaceuticals. Declaram ausência de conflito de interesse. Eisen relatou ter recebido honorários de consultoria da Novartis, Roche, AstraZeneca e GlaxoSmithKline; honorários de palestras da Roche, AstraZeneca e GlaxoSmithKline; e apoio financeiro para pesquisa da Novartis, Immunex, Roche, Bristol-Myers Squibb, Schering-Plough Research Institute, Menssana Research e Acorn Cardiovascular. Dorent

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

					recebeu honorários de consultoria da Novartis. Kobashigawa recebeu apoio financeiro para pesquisa da Novartis, Fujisawa e Roche. Valantine-von Kaeppler recebeu honorários de consultoria da Novartis e Roche, honorários de palestras da Novartis e apoio financeiro para pesquisa da Novartis e Roche. Starling recebeu honorários de consultoria da Acorn Cardiovascular e Novartis, honorários de palestras da Fujisawa e GlaxoSmithKline, e apoio financeiro para pesquisa da Acorn Cardiovascular, Fujisawa, Novartis, Roche e Guidant. Sørensen recebeu honorários de consultoria da Novartis. Hummel recebeu honorários de consultoria da Novartis, honorários de palestras da Biotest e apoio financeiro para pesquisa da Novartis. Lind, Abeywickrama e Bernhardt são funcionários da Novartis.
Grimm et al. 2006[20] ECR aberto Multicêntrico (NI localidade)	Cardiomiopatia idiopática, DAC e doença cardíaca valvular em estágio terminal Idade (média): 50,8 (I); 50,7 (C) Sexo masculino (N/%): 127/80,9 (I); 129/82,2 (C)	Tacrolimo [0,075 mg/kg; 1x/dia] + Azatioprina [2 a 4 mg/kg; ajustada para manter uma contagem de glóbulos brancos maior que 2000 células/µ] (157) *vs.* Ciclosporina [4 a 6 mg/kg; 1x/dia] + Azatioprina [2 a 4 mg/kg (dose inicial); ajustada para manter uma contagem de glóbulos	Corticosteróides [500 a 1000 mg seguido de 3 × 125 mg (administração intraoperatória); 1 a 0,3 mg/kg (via oral dos dias 2 a 30); 0,1 mg/kg (até o mês 18); NI] Anticorpos ATG ou OKT3 [NI]	Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica Eventos adversos	Astellas Pharma GmbH. Declaram ausência de conflito de interesse.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	Duração: 18 meses	brancos maior que 2000 células/μ] (157)			
Groetzner et al. 2001[21] ECR aberto Alemanha	Insuficiência cardíaca refratária Idade (média): 53,3 (I); 53,7 (C) Sexo masculino (N/%): 25/80,6 (I); 21/87,5 (C) Duração: 36 meses	Tacrolimo [0,03 a 0,05 mg/kg/dia; 1x/dia] + Azatioprina [2 mg/kg/dia mantendo contagens de leucócitos de 5.000 a 8.000 células/mm] (31) *vs.* Ciclosporina [0,1 a 0,2 mg/kg/dia; 1x/dia] + Azatioprina [2 mg/kg/dia mantendo contagens de leucócitos de 5.000 a 8.000 células/mm] (24)	Metilprednisolona [1 mg/kg, reduzida gradualmente para 0,1 mg/kg; 1x/dia]	Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica	NI
Guethoff et al. 2013[22] ECR aberto 1 centro (NI localidade)	Cardiomiopatia dilatada e isquêmica Idade (média): 55 (I); 55 (C) Sexo masculino (N/%): 26/86,7 (I); 24/80 (C) Duração: 120 meses	Tacrolimo [0,03 a 0,1 mg/kg (dose inicial); 0,01 a 0,02 mg/kg/dia (2 a 3 dias pós-tx); 1x/dia] + Micofenolato de mofetila [1 g; 2x/dia] (30) *vs.* Ciclosporina [3 a 8 mg/kg (doses iniciais); 0,03 a 0,1 mg/kg (2 a 3 dias pós-tx) 1x/dia] + Micofenolato de mofetila [1 g; 2x/dia] (30)	Metilprednisolona [500 mg por via intravenosa; 3×125 mg nas 24 horas iniciais] Prednisolona [NI] Sinvastatina [dose mínima de 5 mg/dia ou em caso de hipercolesterolemia persistente (colesterol total, >200 mg/dL ou colesterol de lipoproteína de baixa densidade >140 mg/dL); dose máxima de 20 mg/dia; 1x/dia]	Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica Eventos adversos	Fujisawa GmbH, Novartis AG e Roche Pharmaceuticals. Declaram ausência de conflito de interesse.
Gustafsson et al. 2020[23] ECR aberto (estudo SCHEDULE)	DAC, DM, HAS e cardiomiopatia Idade (média): 50,2 (I); 52,1 (C)	Everolimo [0,75 mg/kg/dia; 2x/dia] + Micofenolato de mofetila [2000 a 3000 mg/dia; 1x/dia] (48)	Corticosteroide [0.1 mg/kg (até o 3º mês); 0.05 a 0.1 mg/kg (meses 4 a 12; NI] Globulina antitimócito [NI]	Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	Novartis. DS relatou ser funcionário da Novartis. FG recebeu para ser palestrante da Novartis.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Multicêntrico (5 centros na Escandinávia)	Sexo masculino (N/%): 33/72 (I); 35/74 (C) Duração: 84 meses	*vs.* Ciclosporina [NI] + Micofenolato de mofetila [2000 a 3000 mg/dia; 1x/dia] (47)	valganciclovir [NI]		
Hill et al. 2007[24] ECR duplo-cego (Estudo B253) Multicêntrico (52 centros na Europa, América do Norte e América do Sul)	Condições de saúde NI Idade (média): 51,2 (I1); 52,1 (I2); 50,5 (C) Sexo masculino (N/%): 166/79,4 (I1); 171/81 (I2); 182/85 (C) Duração: 24 meses	Everolimo [0,75 mg/kg; 2x/dia] + Ciclosporina [12 mg/kg/dia; NI] (209) *vs.* Everolimo [1,5 mg/kg; 2x/dia] + Ciclosporina [12 mg/kg/dia; NI] (211) *vs.* Azatioprina [1 a 3 mg/kg; NI] + Ciclosporina [12 mg/kg/dia; NI] (214)	Prednisona [0,5 a 1 mg/kg/dia reduzido para 0,1 mg/kg/dia (até o 6ºmês); NI] Globulina antitimócito [≤2,5 a 5 mg/kg; NI] Muromonab-CD3 [≤5 mg; NI] Trimetoprima [NI] Sulfametoxazol [NI] Ganciclovir oral ou aciclovir [NI]	Eventos adversos	Novartis Pharmaceuticals. NI
Kaczmarek et al. 2013[25] ECR aberto Alemanha	Cardiomiopatia dilatada e isquêmica Idade (média): 49,6 (I); 48,3 (C) Sexo masculino (N/%): NI Duração: 60 meses	Tacrolimo [0,01 a 0,03 mg/kg; NI] + Micofenolato de mofetila [NI] (34) *vs.* Sirolimo [2 mg/dia; NI] + Micofenolato de mofetila [NI] (15) *vs.* Tacrolimo [0,01 a 0,03 mg/kg; NI] + Sirolimo [NI] (29)	Metilprednisolona [1 a 0,1 mg/kg/dia; NI] Globulina antitimócito de coelho [3 mg/kg/dia; NI] - apenas no grupo de sirolimo + micofenolato de mofetila Valganciclovir [NI] Sulfametoxazol [NI] Trimetoprima [NI]	Mortalidade Rejeição crônica Eventos adversos	NI

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Keogh et al. 2004[26] ECR aberto Multicêntrico (Austrália e Nova Zelândia)	Condição de saúde: NI Idade (média): NI Sexo masculino (N/%): NI Duração: 24 meses	Sirolimo [3 mg/dia; 1x/dia] + Ciclosporina [NI] (34) *vs.* Sirolimo [5 mg/dia; 1x/dia] + Ciclosporina [NI] (58) *vs.* Azatioprina [dose de carga de 3 mg/kg; 1,5 a 2,5 mg/kg/dia; 1x/dia] + Ciclosporina [NI] (44)	Metilprednisolona [500 mg/kg/dia; 3x/dia] Prednisolona [1 mg/kg, reduzido para 0,1 mg/kg (até o 6º mês); 1x/dia] Trimetoprima [NI] Sulfametoxazol [NI] Diltiazem [180 a 240 mg/dia; NI] Pravastatin [40 mg/dia; NI] Ganciclovir intravenoso [5 mg/kg/dia; NI]	Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	Wyeth Research. NI
Kobashigawa et al. 1998[27] ECR duplo-cego Multicêntrico (28 centros na Austrália, Europa e América do Norte)	DAC, cardiomiopatia idiopática, DM e doenças renais Idade (média): 52,1 (I); 51,4 (C) Sexo masculino (N/%): 240/83 (I); 245/84,7 (C) Duração: 12 meses	Micofenolato de mofetila [1500 mg/dia; 2x/dia] + Ciclosporina [1 a 4 mg/kg; 2 a 8 mg/kg/dia; 1x/dia] (289) *vs.* Azatioprina [4 mg/kg; 1,5 a 3 mg/kg/dia; 1x/dia] + Ciclosporina [1 a 4 mg/kg; 2 a 8 mg/kg/dia; 1x/dia] (289)	Metilprednisolona [500 mg/kg/dia; NI] Prednisona [1 mg/kg/dia (até 30 dias); 0,3 mg/kg/dia (até 90 dias); 0,15 mg/kg/dia (até 180 dias); 0.1 mg/kg/dia; 1x/dia] Globulina antitimócito de coelho [10 a 20 mg/kg/dia; 1x/dia] OKT3 [1 a 5 mg/dia; 1x/dia]	Perda do enxerto cardíaco Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	Roche Farmacêutica. NI
Kobashigawa et al. 2006[28] ECR aberto Estados Unidos	Insuficiência cardíaca refratária, DM, doenças renais e gastrointestinais Idade (média): 34 (I); 28 (C)	Tacrolimo [NI; 1x/dia] + Azatioprina [2 mg/kg/dia; 1x/dia] (33) *vs.* Ciclosporina [NI] + Azatioprina [2 mg/kg/dia; 1x/dia] (34)	Prednisolona [1 mg/kg/dia diminuindo até 0,1 mg/kg/dia (até sexto mês); 1x/dia] Metilprednisolona [500 mg inicialmente, seguido por 125 mg a cada 12 horas; 2x/dia]	Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica	NI

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	Sexo masculino (N/%): 26/79 (I); 27/79 (C) Duração: 60 meses		Bactrim (Sulfametoxazol + Trimetoprim) [NI; 2x/dia] Estatinas (Pravastatina) [NI] Ganciclovir [NI]		
Kobashigawa et al. 2006[29] ECR aberto Multicêntrico (28 centros nos Estados Unidos)	DM, HAS, doenças idiopática, isquêmica e valvar Idade (média): 54,3 (I1); 54,5 (I2); 51,9 (C) Sexo masculino (N/%): 82/91 (I1); 81/87 (I2); e 73/84 (C) Duração: 12 meses	Tacrolimo [2 a 4 mg/dia; 1x/dia] + Sirolimo [6 mg (dose inicial); 2 mg/dia; 1x/dia] (111) *vs.* Tacrolimo [2 a 4 mg/dia; 1x/dia] + Micofenolato de Mofetila [3 g/dia; 2 ou 3x/dia] (108) *vs.* Ciclosporina [3 a 5 mg/kg/dia; 1x/dia] + Micofenolato de Mofetila [3 g/dia; 2 ou 3x/dia] (115)	Globulina antitimócito, OKT3 ou timoglobulina [NI] Ganciclovir [5 a 10 mg/kg; NI]	Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	Fujisawa Healthcare Inc., e Deerfield, IL. NI
Kobashigawa et al. 2006[30] ECR Multicêntrico [NI localidade]	DAC Idade (média): 53 (I); 50,2 (C) Sexo masculino (N/%): 68/87,2 (I); 61/80,3 (C) Duração: 12 meses	Micofenolato de mofetila [1500 mg; 2x/dia] + Ciclosporina [8 a 12 mg/kg; 1x/dia] (76) *vs.* Micofenolato de sódio [1080 mg; 2x/dia] + Ciclosporina [8 a 12 mg/kg; 1x/dia] (78)	Corticoide [0,37 e 0,6 mg/kg/dia; NI] Globulina antitimócito [NI] Basiliximabe [NI]	Perda do enxerto cardíaco Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	Novartis. NI

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Lehmkuhl et al. 2009[31] ECR aberto Multicêntrico [NI localidade]	DM, cardiomiopatia idiopática, DAC, doença cardíaca valvular, miocardite, cardiomiopatia pós-parto, cardiomiopatia viral e doença cardíaca congênita Idade (média): 50,6 (I); 51,9 (C) Sexo masculino (N/%): 71/77,2 (I); 71/84,5 (C) Duração: 12 meses	Everolimo [0,75 mg/kg/dia; 1x/dia] + Ciclosporina [12 mg/kg; 1x/dia] (92) *vs.* Micofenolato de mofetila [1500 mg/dia; 2x/dia] + Ciclosporina [12 mg/kg; 1x/dia] (84)	Prednisona ou metilprednisolona [0,5 a 1 mg/kg; reduzida para maior ou igual a 0,1 mg/kg (sexto mês); 0,1 a 0,05 mg/kg (entre 6 a 12 meses); 1x/dia] Ganciclovir, valganciclovir ou valaciclovir [NI]	Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	Novartis Pharma AG. HL, JA, MV, LA, GG, MM, MF e UL receberam honorários e bolsas de viagem da Novartis; HL, JA, LA e UL receberam bolsas de pesquisa da Novartis; e HL é membro de um Conselho Consultivo da Novartis. SV declara ausência de conflito de interesse.
Meiser et al. 2004[32] ECR aberto NI	Cardiomiopatia dilatada e isquêmica Idade (média): 55 (I); 55 (C) Sexo masculino (N/%): 26/86,6 (I); 26/86,6 (C) Duração: 24 meses	Tacrolimo [0,01 a 0,02 mg/kg (IV); 0,03 a 0,1 mg/kg (dose oral); 1x/dia] + Micofenolato de mofetila [2 g/dia; 1x/dia] (30) *vs.* Ciclosporina [0,03 a 0,1 mg/kg (dose inicial); 2 a 3 dias pós-tx), 3 a 8 mg/kg (dose oral); 1x/dia] + Micofenolato de mofetila [2 g/dia; 1x/dia] (30)	Metilprednisolona [500 mg (intraoperatório) seguido de 125 mg; 3x/dia nas primeiras 24 horas pós transplante] Prednisolona [1 mg/kg/dia para 0,1 mg/kg/dia; 1x/dia] Sinvastatina [5 mg/dia]	Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica	Fujisawa GmbH, Novartis AG e Roche Pharmaceuticals. NI
Pollock-Barziv et al. 2005[33] ECR aberto	Cardiomiopatia dilatada, restritiva, Doença cardíaca	Tacrolimo (14) [0,1 a 0,3 mg/kg; NI]+Azatioprina [2 a 3 mg/kg/dia; NI]	Metilprednisolona [NI] Prednisona [0,1 a 0,3 mg/kg; NI]	Mortalidade Rejeição aguda	Fujisawa e Novartis. NI

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Canadá	congênita e fibroma do ventrículo esquerdo Idade (média): 4,2 (I); 5,8 (C) Sexo masculino (N/%): 7/50 (I); 9/75 (C) Duração: 15 meses	*vs.* Ciclosporina (12) [6 a 10 mg/kg; NI]+Azatioprina [2 a 3 mg/kg/dia; NI]	Globulina antitimócito de coelho policlonal [NI]		
Potena et al. 2012[34] ECR aberto Itália	DAC, DM, doenças renais e HAS Idade (média): 62,3 (I); 63,4 (C) Sexo masculino (N/%): 14/82 (I); 13/77 (C) Duração: 36 meses	Everolimo [0,25 mg/kg; 2x/dia] + Ciclosporina [NI] (17) *vs.* Micofenolato de mofetila [1,5 g; 2x/dia] + Ciclosporina [NI] (17)	-	Mortalidade Rejeição aguda	Banca Del Monte e da Fundação Luisa Fanti-Mellon. Um dos autores recebeu honorários de consultoria de Novartis e Genzyme.
Sánchez-Lázaro et al. 2011[35] ECR aberto NI	Hipertensão, DM, hipercolesterolemia, tabagismo, cardiopatia dilatada idiopática, isquemia e valvular Idade (média): 52 (I); 52 (C) Sexo masculino (N/ %): 40/75,5 (I); 43/81,1 (C) Duração: 12 meses	Tacrolimo [NI] + Micofenolato de mofetila [1 g/dia; 2x/dia] (53) *vs.* Ciclosporina [NI] + Micofenolato de mofetila [1 g/dia; 2x/dia] (53)	Deflazacort [6 mg/dia; NI] Daclizumabe [1 mg/kg/dia; 1x/dia] Valganciclovir [900 mg/dia; 2x/dia] Atorvastatina [10 mg/dia; NI]	Mortalidade Rejeição aguda	NI Declaram ausência de conflito de interesse.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Seebacher et al. 1999[36] ECR NI	Condições de saúde: NI Idade (média): 58,2 (geral; NI por grupo de tratamento) Sexo masculino (N/%): 43/82,7 (geral; NI por grupo de tratamento) Duração: 12 meses	Micofenolato de mofetila [2 g/dia; 2x/dia] + Ciclosporina [NI] (25) *vs.* Azatioprina [NI] + Ciclosporina [NI] (27)	Prednisona [NI] Globulina antitimócito de coelho [NI] Ganciclovir [NI]	Rejeição aguda Eventos adversos	NI
Taylor et al. 1999[37] ECR aberto Multicêntrico (6 centros nos Estados Unidos)	DAC e cardiomiopatia dilatada idiopática Idade (média): 53,9 (I); 53,8 (C) Sexo masculino (N/%): 34/87 (I); 40/87 (C) Duração: 12 meses	Tacrolimo [0,10 a 0,15 mg/kg/dia; NI] + Azatioprina [4 mg/kg; 2 mg/kg/dia; 3 mg/kg/dia (dose máxima); NI] (39) *vs.* Ciclosporina [6 a 8 mg/kg/dia; NI] + Azatioprina [4 mg/kg; 2 mg/kg/dia; 3 mg/kg/dia (dose máxima); NI] (46)	Metilprednisolona [500 a 1000 mg (durante cirurgia); 125 mg (após cirurgia); NI] Prednisona [0,4 mg/kg/dia (30 dias); 0,3 mg/kg/dia (60 dias); 0,2 mg/kg/dia (90 dias); 0,15 mg/kg/dia (120 dias); 0,1 mg/kg/dia (150 dias); reduzido por completo (180 dias); NI].	Perda do enxerto cardíaco Mortalidade	Fujisawa. Os autores estavam trabalhando em nome do Grupo de Estudo Multicêntrico de Transplante Cardíaco com Tacrolimus dos EUA.
Viganò et al. 2007[38] ECR aberto Multicêntrico (52 centros na América do Norte, América do Sul e Europa)	Cardiomiopatia idiopática e DAC Idade (média): 51,2 (I1); 52,1 (I2); 50,5 (C) Sexo masculino (N/%): 166/79.4 (I); 171/81 (I2); 182/85 (C)	Everolimo (209) [0,75 mg/kg; 2x/dia] + Ciclosporina [NI] *vs.* Everolimo (211) [1,5 mg/kg; 2x/dia] + Ciclosporina [NI]	Corticosteroide [0,5 a 1 mg/kg/dia; 0,1 mg/kg/dia (após 6 meses); 1x/dia] Timoglobulina antitimócito ou muromonabe CD3 [NI]	Perda do enxerto cardíaco Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica Eventos adversos	Novartis Pharma AG. NI

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	Duração: 24 meses	*vs.* Azatioprina (214) [1 a 3 mg/kg/dia; 1x/dia] + Ciclosporina [NI]			
Viganò et al. 2010[39] ECR aberto Multicêntrico (África do Sul, Brasil, Europa e Israel)	DM Idade (média): 50,6 (I); 51,9 (C) Sexo masculino (N/%): 71/77,2 (I); 71/84,5 (C) Duração: 12 meses	Everolimo [NI] + Ciclosporina [NI] (12) *vs.* Micofenolato de mofetila [1500 g/kg; 2x/dia] + Ciclosporina [NI] (92)	Prednisona ou Metilprednisolona equivalente [0,5 a 1 mg/kg/dia (até 6 meses), 0,1 a 0,05 mg/kg/dia (após 6 meses); NI] Ganciclovir, aciclovir, foscarnet, valganciclovir ou valaciclovir [NI]	Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	Novartis Pharma AG. Em relação à Novartis nos últimos 3 anos, TD recebeu honorários de palestrante e uma bolsa de pesquisa irrestrita, e JV e JFD receberam bolsas de pesquisa e de viagem. MV, MFM, AP, EV e RK declaram ausência de conflito de interesse. O financiamento para participação neste estudo foi fornecido ao centro de cada autor. YL e YG são funcionários da Novartis.
Wang et al. 2004[40] ECR aberto Taiwan	Condições de saúde: NI Idade (média): 49,7 (I); 44,8 (C) Sexo masculino (N/%): 9/81,8 (I); 10/100 (C) Duração: 6 meses	Tacrolimo [0,075 mg/kg; 2x/dia] + Azatioprina [NI] (11) *vs.* Ciclosporina [3 mg/kg; 2x/dia] + Azatioprina [NI] (10)	Globulina antitimócito de coelho [NI]	Perda do enxerto cardíaco Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	NI
Wang et al. 2008[41] ECR aberto Taiwan	Cardiopatia dilatada e doença cardíaca isquêmica	Ciclosporina [NI] + Everolimo [NI] (32) *vs.*	Globulina antitimócito [NI]	Mortalidade Rejeição aguda	NI

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	Idade (média): 45 (I1); 50 (I2); 51 (C) Sexo masculino (N/%): 27/84,4 (I1); 19/79,2 (I2); 23/92 (C) Duração: 36 meses	Ciclosporina [NI] + Micofenolato de mofetila [NI] (24) *vs.* Tacrolimo [NI] + Micofenolato de mofetila [NI] (25)			

Fonte: elaboração própria. Legenda: %: porcentagem; ATG: Globulina antitimócito de coelho; C: controle; DAC: doença arterial coronariana; DM: diabetes mellitus; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; g: grama; HAS: hipertensão arterial sistêmica; I: intervenção; kg: quilograma; mg: miligramas; n: número; NI: não informado; OKT3: Anticorpo Anti-CD3; tx: transplante.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

9.1.2 Qualidade metodológica - Transplante de coração

A avaliação do risco de viés foi realizada considerando seis domínios distintos (1 a 6), conforme apresentado na Figura 2. Alguns estudos apresentaram preocupações devido à falta de informações detalhadas sobre a condução da randomização e à possibilidade de desvios não controlados. Além disso, diversos estudos não forneceram informações completas sobre as perdas de seguimento ou a forma como lidaram com os dados ausentes, o que pode impactar a confiabilidade dos resultados. Também houve falta de clareza quanto aos métodos de mensuração empregados, especialmente devido à ausência de informações detalhadas sobre o registro prévio dos protocolos, possíveis alterações nos desfechos avaliados e diferenças nas características dos participantes.

Figura 2. Avaliação do risco de viés dos ECR por desfecho, a partir da ferramenta RoB 2.0.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Autor, ano	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
Almond et al. 2025	Perda do enxerto; Mortalidade	+	+	+	+	+	+
	Rejeição do enxerto; Eventos adversos	+	-	-	-	+	-
Estudo B253 - aberto	Perda do enxerto; Mortalidade; Rejeição do enxerto; Eventos adversos	+	+	+	+	+	+
Estudo B253 - duplo cego	Eventos adversos	-	+	+	+	+	-
Eisen et al. 2003	Mortalidade	-	+	+	+	-	-
	Rejeição do enxerto; Eventos adversos	-	+	+	-	-	-
Eisen et al. 2005	Perda do enxerto; Mortalidade; Rejeição do enxerto; Eventos adversos	-	+	+	+	+	-
Grimm et al. 2006	Mortalidade; Rejeição do enxerto; Eventos adversos	+	+	+	+	-	-
Grotzner et al 2013	Mortalidade; Rejeição do enxerto	-	+	-	+	-	-
Guethoff et al. 2013	Mortalidade; Rejeição do enxerto; Eventos adversos	-	+	+	+	+	-
Kaczmarek et al. 2013	Mortalidade; Eventos adversos	-	-	+	+	?	-
	Rejeição do enxerto	-	-	+	+	-	-
Keogh et al. 2004	Mortalidade; Rejeição do enxerto; Eventos adversos	-	+	+	+	+	-
Kobashigawa et al. 1998	Perda do enxerto; Mortalidade; Rejeição do enxerto; Eventos adversos	-	+	+	+	+	-
Kobashigawa et al. 2006a	Mortalidade; Rejeição do enxerto	!	+	+	+	+	!
Kobashigawa et al. 2006b	Mortalidade; Rejeição do enxerto	-	+	+	+	-	-
	Eventos adversos	-	-	-	+	+	-
Kobashigawa et al. 2006c	Perda do enxerto	-	+	+	+	-	-
	Rejeição do enxerto; Eventos adversos	-	+	+	-	-	-
Lehmkuhl et al. 2009	Mortalidade; Rejeição do enxerto; Eventos adversos	-	+	+	+	-	-
Meiser et al. 2004	Mortalidade; Rejeição do enxerto	-	-	+	+	-	-
Pollock-Barziv et al. 2005	Mortalidade; Rejeição do enxerto	-	+	+	+	+	-
Potena et al. 2012	Mortalidade; Rejeição do enxerto	-	+	+	+	+	-
SCHEDULE	Rejeição do enxerto;	+	+	+	-	+	-
	Mortalidade; Eventos adversos	+	+	+	+	+	+
Sánchez-Lázaro et al. 2011	Mortalidade; Rejeição do enxerto	+	+	+	+	?	+
Seebacher et al. 1999	Rejeição do enxerto	-	-	!	-	-	!
	Eventos adversos	-	-	!	-	+	!
Taylor et al. 1999	Perda do enxerto; Mortalidade	-	+	+	+	-	-
Viganò et al. 2007	Perda do enxerto; Mortalidade	-	+	+	+	-	-
	Rejeição do enxerto; Eventos adversos	-	+	+	-	-	-
Viganò et al. 2010	Mortalidade; Rejeição do enxerto; Eventos adversos	-	+	+	-	-	-
Wang et al. 2004	Perda do enxerto; Mortalidade; Rejeição do enxerto; Eventos adversos	-	+	+	-	-	-
Wang et al. 2008	Mortalidade; Rejeição do 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 graves; SCHEDULE se refere às publicações de Andreassen et al. 2016[13]; Andreassen et al. 2014[14]; Arora et al. 2018; Bollano et al., 2024[16].

9.1.3 Efeitos desejáveis da tecnologia

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

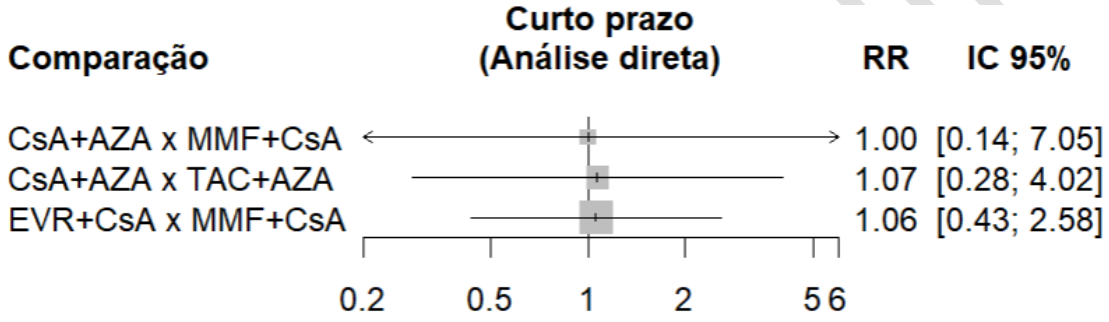
9.1.3.1 Diminuição da perda do enxerto cardíaco

Os esquemas imunossupressores foram avaliados em oito estudos [12,18,19,27,30,37,38,40], que investigaram as intervenções de micofenolato de mofetila[18], azatioprina [13,38], everolimo [38], everolimo associado a tacrolimo [12], tacrolimo mais micofenolato de mofetila [12], everolimo combinado a ciclosporina [19], ciclosporina combinada a micofenolato de mofetila [19,27], tacrolimo em associação com azatioprina [37,40], ciclosporina associada a azatioprina[27,37,40] e micofenolato de sódio em combinação com ciclosporina[30].

9.1.3.2 Análise comparativa de imunossupressores em metanálise em rede

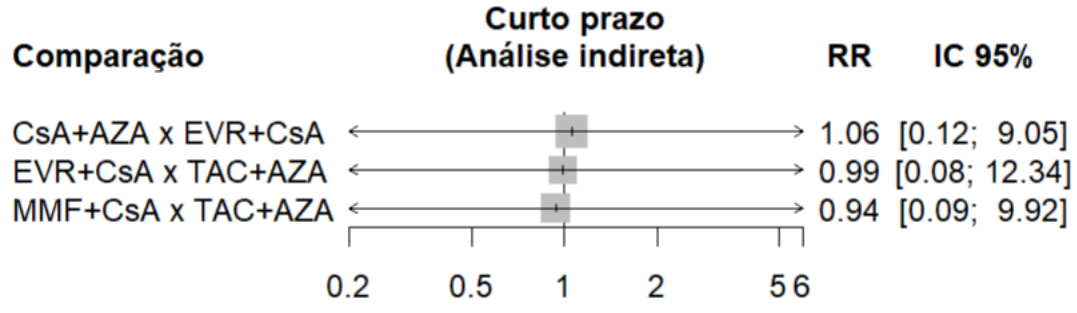
No acompanhamento de curto prazo, as análises diretas (Figura 3) e indiretas (Figura 4) mostraram que não houve diferença de efeito na perda do enxerto cardíaco nos esquemas de imunossupressão avaliados.

Figura 3. Resultados da comparação direta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na perda do enxerto cardíaco.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; EVR: everolimo; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

Figura 4. Resultados da comparação indireta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na perda do enxerto cardíaco.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

9.1.3.3 Análise de comparações não agrupáveis

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Cinco estudos[12,18,30,38,40] apresentaram resultados sobre a perda do enxerto cardíaco que não puderam ser analisados de forma agrupada nas comparações entre tacrolimo mais azatioprina e ciclosporina mais micofenolato de mofetila, ciclosporina mais azatioprina, ciclosporina mais micofenolato de sódio, tacrolimo mais everolimo, tacrolimo mais micofenolato de mofetila, everolimo, micofenolato de mofetila e azatioprina. Todos os estudos indicaram que não houve diferença de efeito entre os imunossupressores na perda do enxerto (Quadro 5).

Quadro 5. Resultados de estudos individuais das comparações entre os esquemas de imunossupressão na perda do enxerto cardíaco.

Autor et al. ano	Intervenção	Comparador	Nº amostra	Tempo de seguimento (meses)	Análise estatística	Estimativa de efeito (IC 95%)	valor de p	Direção do efeito
Wang et al. 2004[40]	TAC+AZA	CsA+AZA	21	6	NA	NA	NA	0[1]
Kobashigawa et al. 2006[30]	CsA+EC-MPS	CsA+MMF	154	12	NA	NA	NA	0[1]
Viganò et al. 2007[38]	EVR (1,5 mg)+CSA	AZA+CsA	423	24	RR (IV, EA)	0,91 (0,41 a 2,02)	0,81	0
Viganò et al. 2007[38]	EVR (3 mg) + CsA	AZA+CsA	425	24	RR (IV, EA)	1,04 (0,50 a 2,16)	0,81	0
Almond et al. 2025[12]	TAC+EVR	TAC+MMF	211	30	RR (IV, EA)	0,78 (0,21 a 2,82)	0,70	0
Eisen et al. 2005[18]	MMF+CsA	AZA+CsA	578	36	RR (IV, EA)	0,85 (0,57 a 1,27)	0,4413	0

Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EC-MPS: micofenolato de sódio; EVR: everolimo; MMF: micofenolato de mofetila; TAC: tacrolimo; RR: risco relativo; IV: inverso da variância; EA: efeitos aleatórios; NA: não se aplica. Nota: (0) sem diferença de efeito entre as intervenções.
[1] (Não houve perda do enxerto).

9.1.3.4 Redução da mortalidade no transplante cardíaco

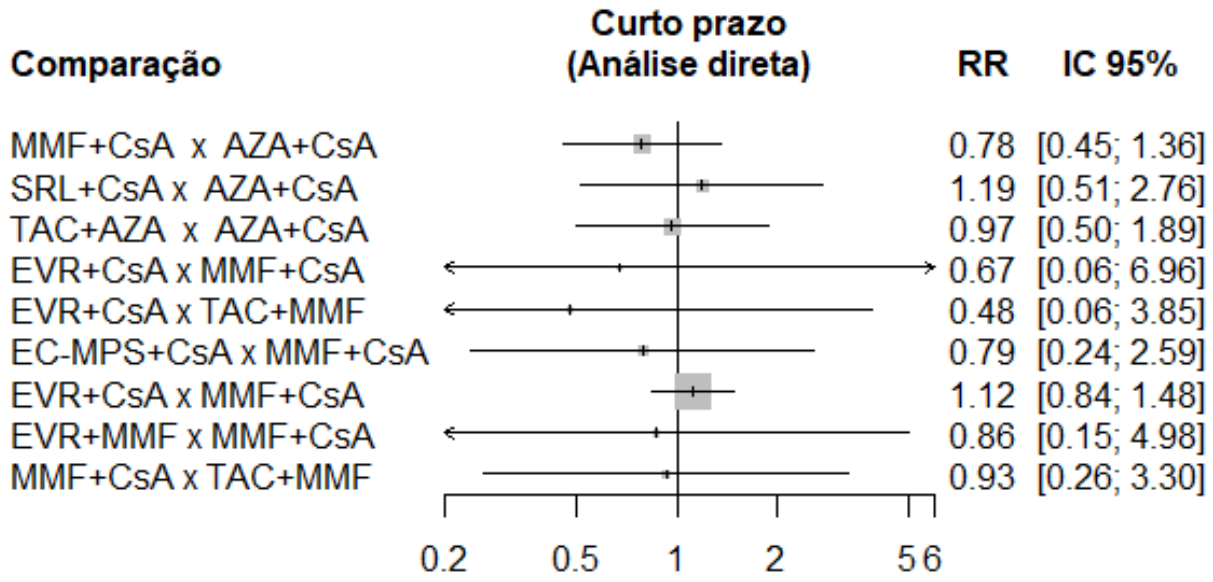
A mortalidade foi avaliada em 21 estudos [13,14,16,23,17,19,18,20,21,22,25,26,27,28,31,32,33,35,38,40,34,37,29,39] de 27 publicações que investigaram as intervenções de everolimo associado a micofenolato de mofetila [23], everolimo combinado com ciclosporina [13,14,16,19,26,31,34,39], ciclosporina associada a micofenolato de mofetila [13,14,16,19,22,23,35,41], tacrolimo combinado com micofenolato de mofetila [22,29,32], ciclosporina associada a azatioprina[20,21,27,40], tacrolimo combinado com azatioprina[20,28,37,40], tacrolimo mais everolimo[12], tacrolimo mais sirolimo [25,29], sirolimo associado a ciclosporina[26], sirolimo associado a micofenolato de mofetila [25], micofenolato de sódio combinado a ciclosporina[30], além do uso isolado de tacrolimo ou ciclosporina [33].

9.1.3.5 Análise comparativa de imunossupressores em metanálise em rede

Nota-se que no acompanhamento de curto prazo, as análises diretas (Figura 5) e indiretas (Figura 6) não apresentaram resultados estatisticamente significantes, o que aponta que as comparações entre os esquemas de imunossupressão não mostraram diferenças robustas na mortalidade dos pacientes.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 5. Resultados da comparação direta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na mortalidade do paciente submetido a transplante cardíaco.

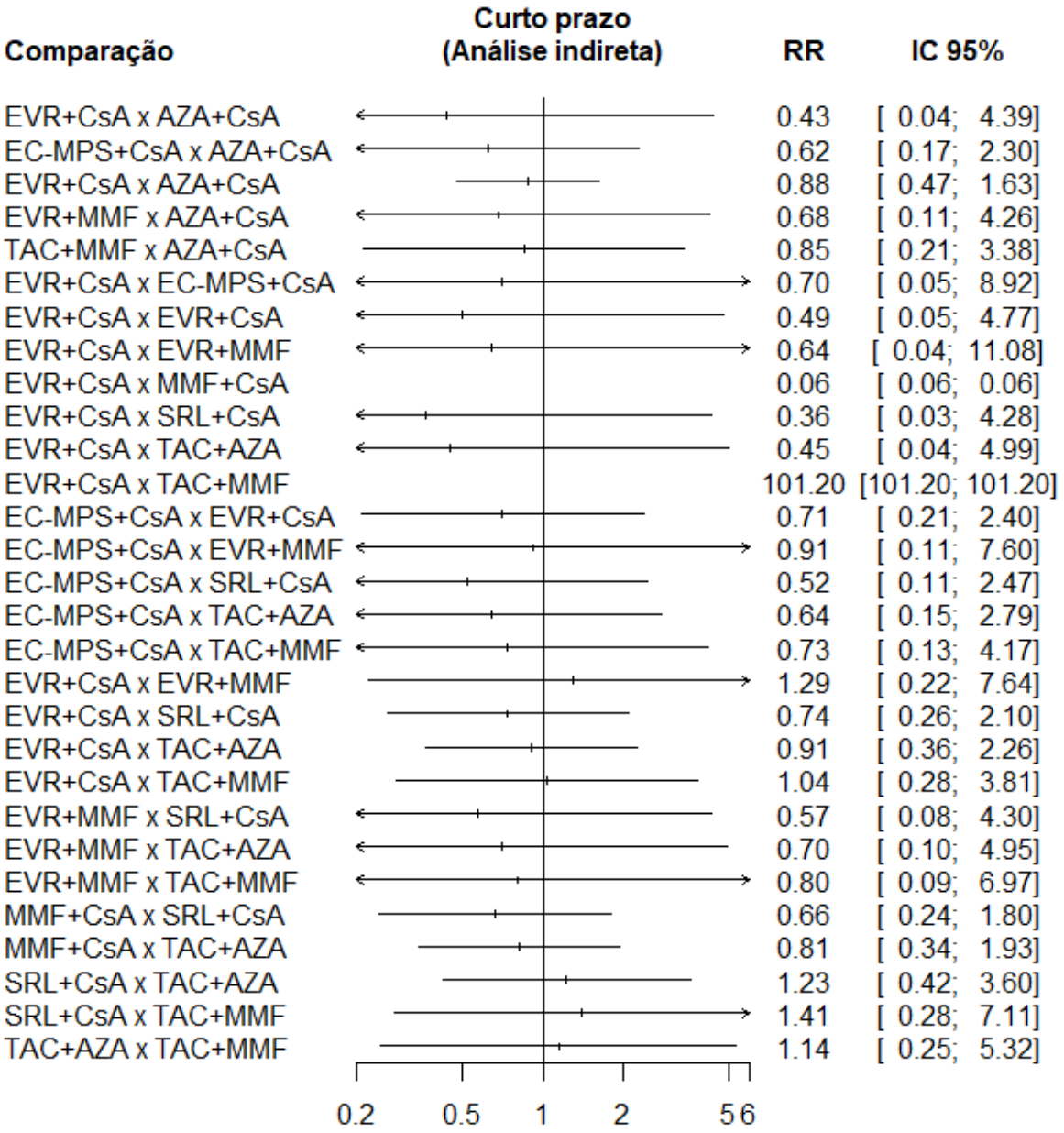


Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EC-MPS: micofenolato de sódio; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

Relatório Prel.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 6. Resultados da comparação indireta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na mortalidade do paciente submetido a transplante cardíaco.

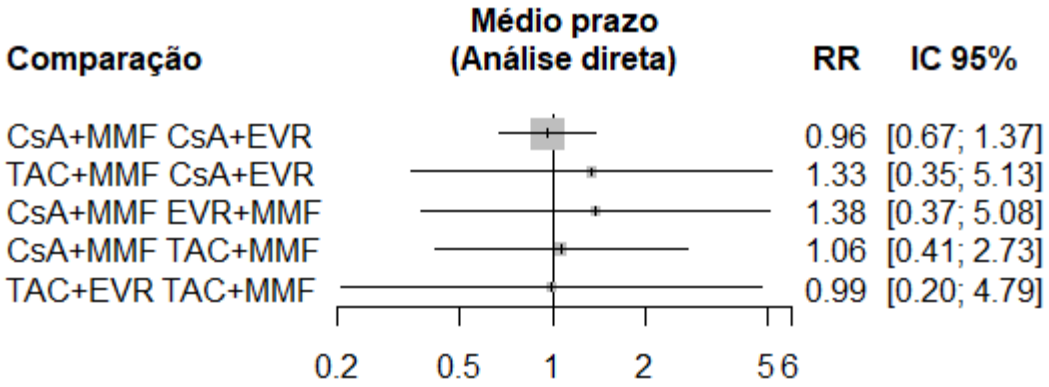


Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EC-MPS: micofenolato de sódio; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

De modo semelhante, o acompanhamento a médio prazo não evidenciou diferença no efeito sobre o risco de morte dos pacientes entre os esquemas de imunossupressão, tanto nas análises diretas (Figura 7) quanto nas indiretas (Figura 8).

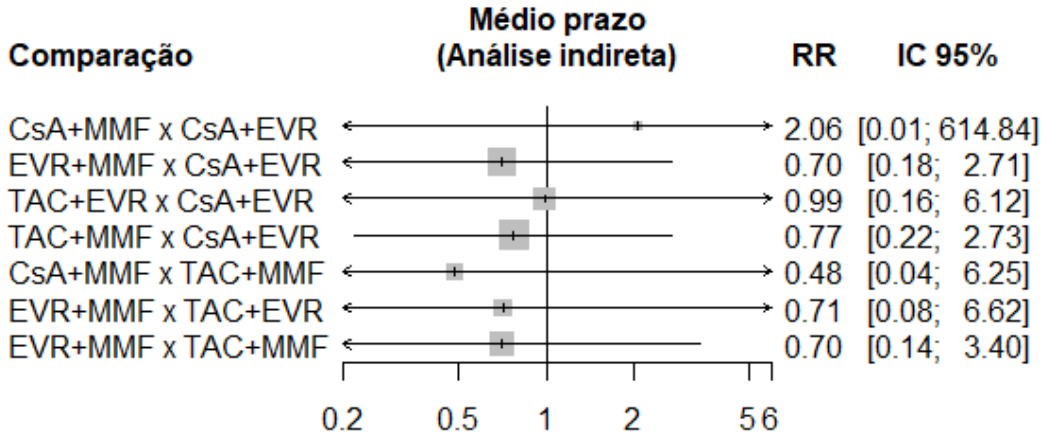
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 7. Resultados da comparação direta de médio prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na mortalidade do paciente submetido a transplante cardíaco.



Fonte: elaboração própria. Legenda: CsA: ciclosporina; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

Figura 8. Resultados da comparação indireta de médio prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na mortalidade do paciente submetido a transplante cardíaco.

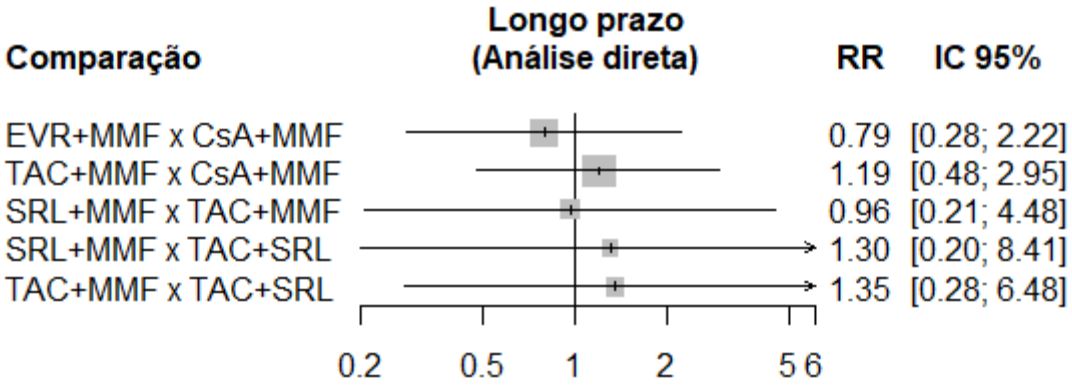


Fonte: elaboração própria. Legenda: CsA: ciclosporina; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

Em relação ao acompanhamento a longo prazo, tanto as análises diretas (Figura 9) quanto as indiretas (Figura 10) não identificaram diferenças significativas nas comparações entre os esquemas de imunossupressão quanto à mortalidade dos pacientes.

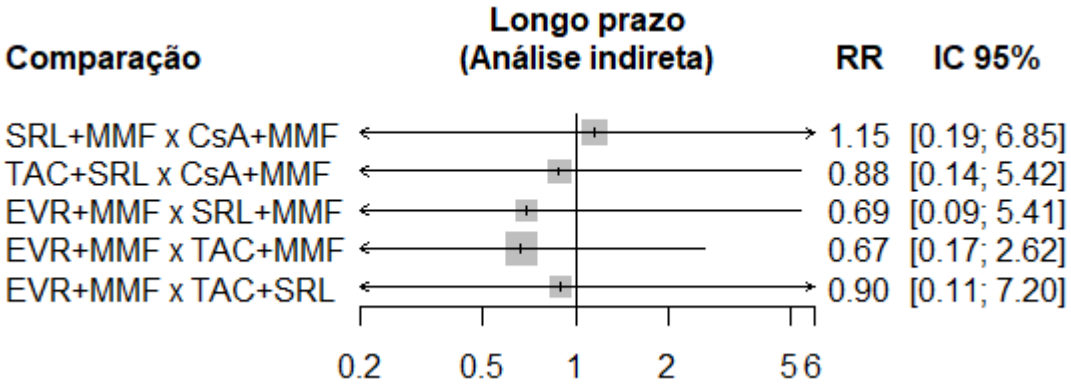
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 9. Resultados da comparação direta de longo prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na mortalidade do paciente submetido a transplante cardíaco.



Fonte: elaboração própria. Legenda: CsA: ciclosporina; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

Figura 10. Resultados da comparação indireta de longo prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na mortalidade do paciente submetido a transplante cardíaco.



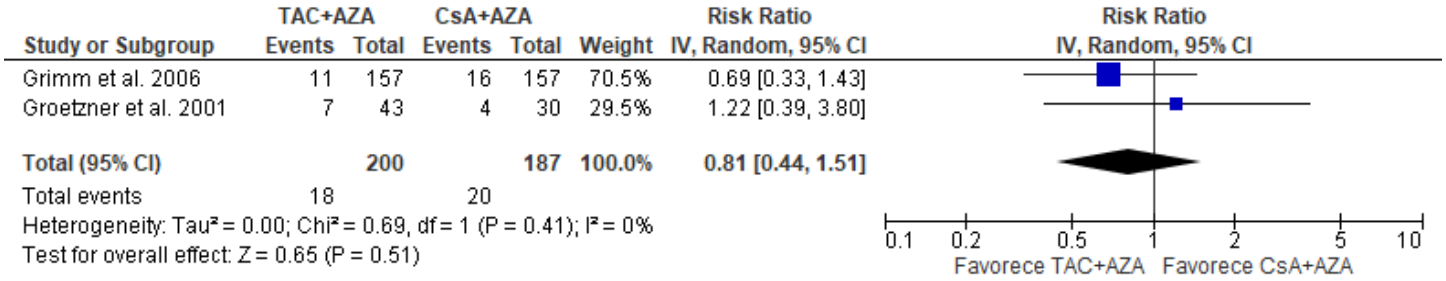
Fonte: elaboração própria. Legenda: CsA: ciclosporina; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

9.1.3.6 Análise comparativa de imunossupressores em metanálise de pares

Dois estudos [20,21] avaliaram tacrolimo mais azatioprina comparado a ciclosporina mais azatioprina na mortalidade de pacientes que realizaram transplante cardíaco em um acompanhamento de médio prazo. As metanálises desses estudos revelaram que não houve diferença de efeito entre as intervenções na redução da mortalidade dos pacientes (Figura 11).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

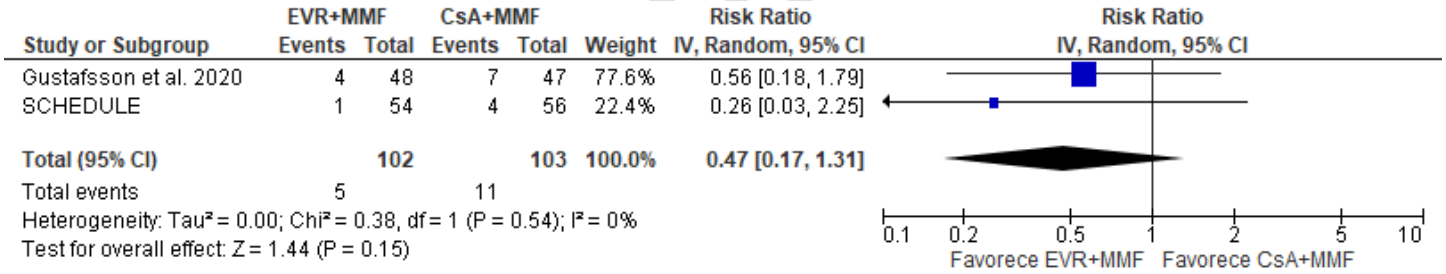
Figura 11. Gráfico de floresta de tacrolimo mais azatioprina vs. ciclosporina mais azatioprina na mortalidade do paciente submetido a transplante cardíaco em médio prazo.



Fonte: elaboração própria.

Dois estudos — o SCHEDULE [13,14,16] e Gustafsson et al. 2020 [23] — analisaram everolimo combinado a micofenolato de mofetila comparado a ciclosporina mais micofenolato de mofetila na mortalidade de pacientes que realizaram transplante cardíaco em um acompanhamento de longo prazo. As metanálises desses estudos mostraram que não houve diferença de efeito entre as intervenções na redução da mortalidade dos pacientes (Figura 12).

Figura 12. Gráfico de floresta de everolimo mais micofenolato de mofetila vs. ciclosporina mais micofenolato de mofetila na mortalidade do paciente submetido a transplante cardíaco em médio prazo.



Fonte: elaboração própria.

9.1.3.7 Análise de comparações não agrupáveis

Dois estudos[33,27] e SCHEDULE[13,14,16] não puderam ser incluídos nas análises agrupadas, pois outros resultados de acompanhamento de curto e longo prazo já haviam sido considerados em nas análises anteriores. Esses estudos indicaram que não houve diferença no efeito entre ciclosporina associada a micofenolato de mofetila e ciclosporina associada a azatioprina[27], bem como entre tacrolimo e ciclosporina associados a azatioprina[33] e everolimo mais micofenolato de mofetila e ciclosporina mais micofenolato de mofetila no acompanhamento a curto prazo (estudo SCHEDULE [13,14,16]) (Quadro 6).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Quadro 6. Resultados de estudos individuais das comparações entre os esquemas de imunossupressão na mortalidade do paciente.

Autor et al. ano	Intervenção	Comparador	Nº amostra	Tempo de seguimento (meses)	Análise estatística	Estimativa de efeito (IC 95%)	valor de p	Direção do efeito
Kobashigawa et al. 1998[27]	CsA+MMF	CsA + AZA	578	10 dias	RR (IV, EA)	0,81 (0,39 a 8,45)	0,45	0
Pollock-Barziv et al. 2005[33]	TAC+AZA	CsA+AZA	26	12	RR (IV, EA)	0,69 (0,16 a 3,06)	0,53	0
SCHEDULE[13,14,16]	EVR+MMF	CsA+MMF	78	120-144	RR (IV, EA)	0,61 (0,33 a 1,14)	0,12	0

Fonte: elaboração própria. Legend: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; MMF: micofenolato de mofetila; TAC: tacrolimo; RR: risco relativo; IV: inverso da variância; EA: efeitos aleatórios. Nota: (0) sem diferença de efeito entre as intervenções.

9.1.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia

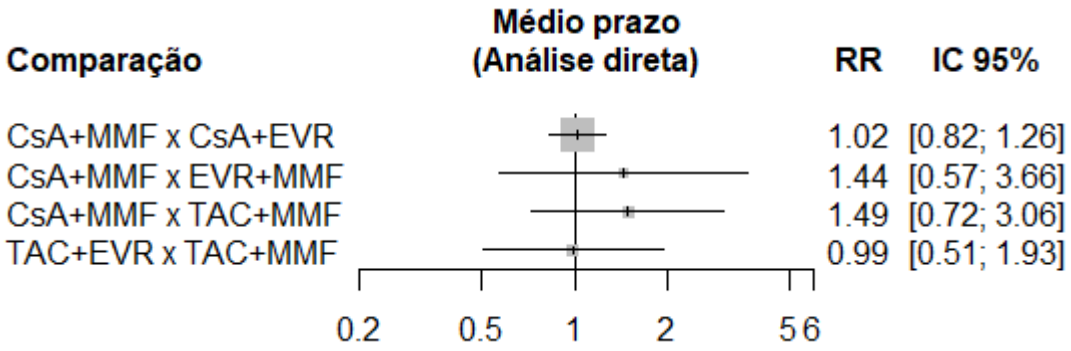
9.1.4.1 Rejeição aguda do enxerto cardíaco

Os esquemas de imunossupressão foram avaliados em 20 estudos — incluindo o SCHEDULE [13,14,16] — [12,17-23,26-36,38] representados por meio de 21 publicações que investigaram as intervenções de everolimo associado a ciclosporina [13,14,16,19,38,39] , everolimo associado a micofenolato de mofetila [13,14,16,23], ciclosporina associada a micofenolato de mofetila [18,23,30,32,33,35,39] , ciclosporina associada a azatioprina [18,20,21,26,27,40] , tacrolimo associado a azatioprina [20,21,40], tacrolimo associado a everolimo[12] tacrolimo associado a micofenolato de mofetila[12,22,41] , tacrolimo associado a sirolimo [29], sirolimo associado a ciclosporina[26] , e micofenolato de sódio associado a ciclosporina[30].

9.1.4.2 Análise comparativa de imunossupressores em metanálise em rede

No acompanhamento de médio prazo, nas análises diretas (Figura 13) e indiretas (Figura 14), observou-se que não houve diferença de efeito na rejeição aguda entre os esquemas de imunossupressão comparados, ou seja, não superioridade de nenhum esquema terapêutico.

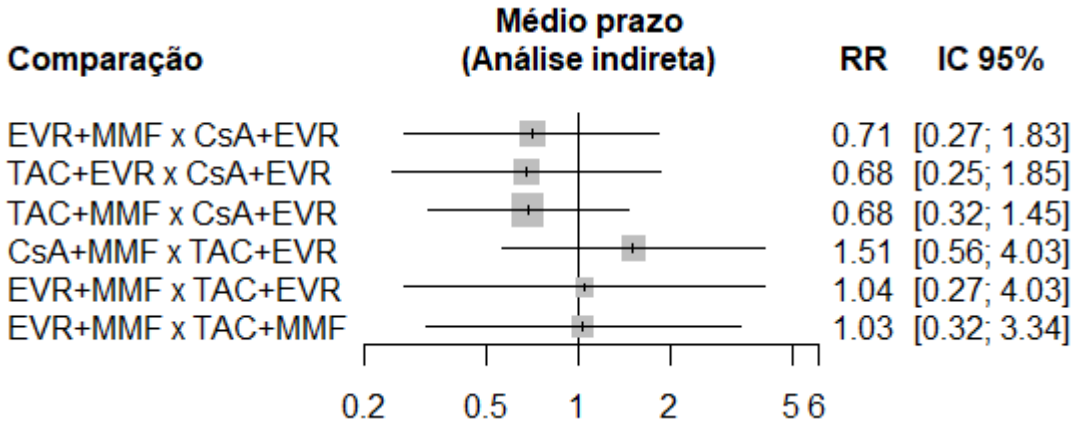
Figura 13. Resultados da comparação direta de médio prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na rejeição aguda do enxerto cardíaco.



Fonte: elaboração própria. Legenda: CsA: ciclosporina; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

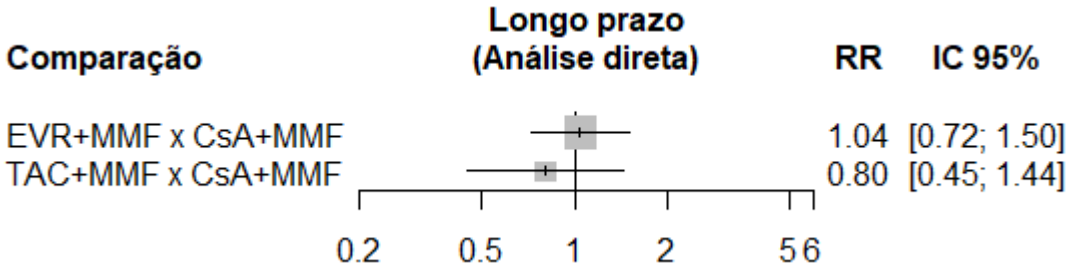
Figura 14. Resultados da comparação indireta de médio prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na rejeição aguda do enxerto cardíaco.



Fonte: elaboração própria. Legenda: CsA: ciclosporina; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

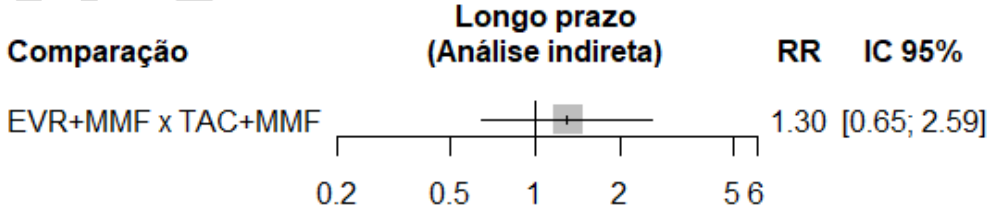
Na análise direta (Figura 15) e indireta (Figura 16) do acompanhamento de longo prazo, verificou-se que não houve diferença no efeito dos imunossupressores comparados sobre o risco de rejeição aguda do enxerto cardíaco.

Figura 15. Resultados da comparação direta de longo prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na rejeição aguda do enxerto cardíaco.



Fonte: elaboração própria. Legenda: CsA: ciclosporina; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

Figura 16. Resultados da comparação indireta de longo prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na rejeição aguda do enxerto cardíaco.



Fonte: elaboração própria. Legenda: CsA: ciclosporina; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

9.1.4.3 Análise de comparações não agrupáveis

Seis estudos, representados em oito publicações — incluindo o SCHEDULE [13,14,16] — [18,26,28,29,30,38,41], apresentaram resultados que não puderam ser agrupados, pois envolveram subgrupos de populações com diferentes graus de rejeição. As comparações analisadas indicaram que não houve diferença significativa nos efeitos dos imunossupressores na ocorrência de rejeição aguda em pacientes submetidos a transplante cardíaco nos acompanhamentos de curto, médio e longo prazo (Quadro 7).

Quadro 7. Resultados de estudos individuais das comparações entre os esquemas de imunossupressão na rejeição aguda no transplante cardíaco.

Autor et al. ano	Intervenção	Comparador	Nº amostra	Tempo de seguimento (meses)	Análise estatística	Estimativa de efeito (IC 95%)	valor de p	Direção do efeito
Wang et al. 2008[41]	TAC+MMF	CsA+MMF	49	1	RR (IV, EA)	1,33 (0,27 a 6,67)	0,80	0
Wang et al. 2008[41]	CsA+EVR	CsA+MMF	56[1]	1	NA	NA	NA	0[2]
Keogh et al. 2004[26]	SRL+CsA[3]	AZA+CsA	78	6	RR (IV, EA)	0,84 (0,46 a 1,54)	0,99	0
Keogh et al. 2004[26]	SRL+CsA[4]	AZA+CsA	102	6	RR (IV, EA)	0,85 (0,51 a 1,40)	0,99	0
Kobashigawa et al. 2006[29]	TAC+SRL	TAC+MMF	218	6	RR (IV, EA)	1,09 (0,68 a 1,77)	0,71	0
Kobashigawa et al. 2006[29]	TAC+SRL	CsA+MMF	225	6	RR (IV, EA)	0,78 (0,51 a 1,19)	0,25	0
Kobashigawa et al. 2006[29]	TAC+MMF	CsA+MMF	221	6	RR (IV, EA)	0,71 (0,46 a 1,11)	0,13	0
SCHEDULE[13,14,16]	EVR+MMF	CsA+MMF	108	7–12	RR (IV, EA)	1,10 (0,75 a 1,61)	0,83	0
SCHEDULE[13,14,16]	EVR+MMF	CsA+MMF	108	11	RR (IV, EA)	0,98 (0,62 a 1,53)	0,83	0
SCHEDULE[13,14,16]	EVR+MMF	CsA+MMF	76	12	RR (IV, EA)	0,71 (0,28 a 1,81)	0,83	0
Kobashigawa et al. 2006[30]	EC-MPS+CsA	MMF+CsA	154	12	RR (IV, EA)	1,03 (0,84 a 1,27)	0,78	0
Viganò et al. 2007[38]	CsA+EVR[5]	CsA+AZA	423	24	RR (IV, EA)	0,91 (0,70 a 1,17)	0,47	0
Viganò et al. 2007[38]	CsA+EVR[6]	CsA+AZA	425	24	RR (IV, EA)	0,78 (0,58 a 1,06)	0,47	0
Eisen et al. 2005[18]	MMF+CsA	AZA+CsA	578	36	RR (IV, EA)	0,84 (0,30 a 2,34)	0,74	0
SCHEDULE[13,14,16]	EVR+MMF	CsA+MMF	76	36	RR (IV, EA)	0,69 (0,27 a 1,75)	0,83	0
SCHEDULE[13,14,16]	TAC+MMF	CsA+MMF	100	12-36	RR (IV, EA)	0,25 (0,31 a 4,97)	0,83	0
Wang et al. 2008[41]	CsA+EVR	CsA+MMF	56[7]	36	RR (IV, EA)	0,68 (0,06 a 7,08)	0,75	0
Wang et al. 2008[41]	TAC+MMF	CsA+MMF	49[7]	36	RR (IV, EA)	0,02 (0,28 a 3,67)	0,80	0
Wang et al. 2008[41]	CsA+EVR	TAC+MMF	57[8]	36	RR (IV, EA)	0,51 (0,06 a 4,30)	0,54	0
Kobashigawa et al. 2006[28]	TAC+AZA	CsA+AZA	67	60	RR (IV, EA)	1,06 (0,42 a 2,65)	0,90	0
SCHEDULE[13,14,16]	EVR+MMF	CsA+MMF	78	144	RR (IV, EA)	2,85 (0,12 a 67,97)	0,52	0

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EVR: everolimo; MMF: micofenolato de mofetila; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo; RR: risco relativo; IV: inverso da variância; EA: efeitos aleatórios; NA: não se aplica. Nota: (0) sem diferença de efeito entre as intervenções.
[1] Pacientes que tiveram rejeição aguda ≥ grau 2R ou rejeição associada a comprometimento hemodinâmico.
[2] Sem diferença entre as intervenções na rejeição (Não houve rejeição do enxerto).
[3] Pacientes que utilizaram sirolimo de 3 mg.
[4] Pacientes que utilizaram sirolimo de 5 mg.
[5] Pacientes que utilizaram everolimo de 1,5 mg.
[6] Pacientes que utilizaram everolimo de 3 mg.
[7] Rejeição celular aguda comprovada por biópsia ≥ grau 2R
[8] rejeição mediada por anticorpos.

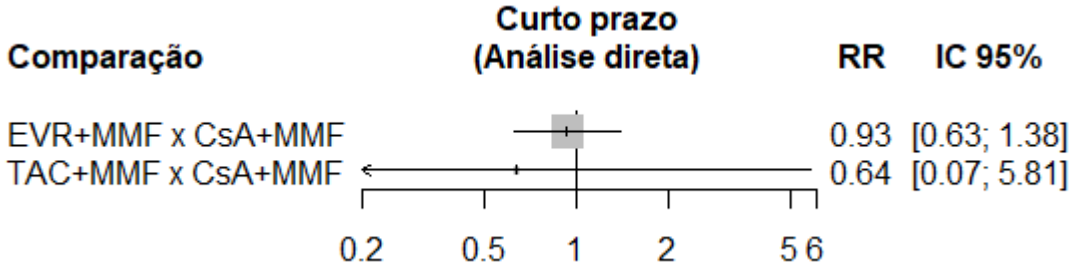
9.1.4.4 Rejeição crônica do enxerto cardíaco

Os esquemas de imunossupressão foram avaliados em 10 estudos — incluindo o SCHEDULE [13,14,16] — [12,18,20,21,22,25,28,32,3] que investigaram as intervenções de everolimo associado a micofenolato de mofetila[13,14,16], everolimo associado a ciclosporina [38] , ciclosporina associada a micofenolato de mofetila[18,22,32], ciclosporina associada a azatioprina [18,20,21,28,38], tacrolimo associado a azatioprina [20,21,28], tacrolimo associado a everolimo[12] tacrolimo associado a micofenolato de mofetila[12,22,25], tacrolimo associado a sirolimo[25], sirolimo associado a micofenolato de mofetila [25].

9.1.4.5 Análise comparativa de imunossupressores em metanálise em rede

Os resultados de curto prazo mostraram que não houve diferença de efeito entre os imunossupressores nas análises diretas (Figura 17) e indiretas (Figura 18).

Figura 17. Resultados da comparação direta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na rejeição crônica do enxerto cardíaco.

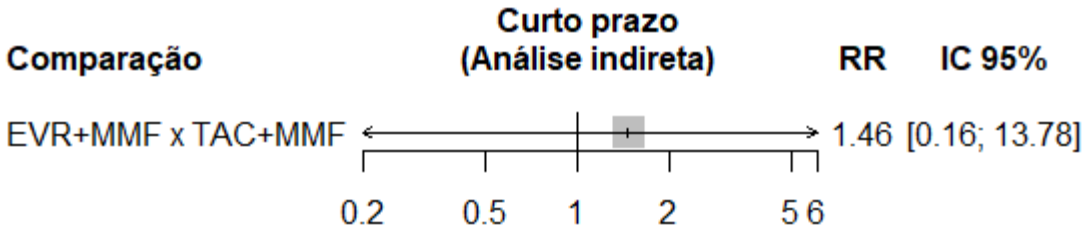


Fonte: elaboração própria. Legenda: CsA: ciclosporina; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

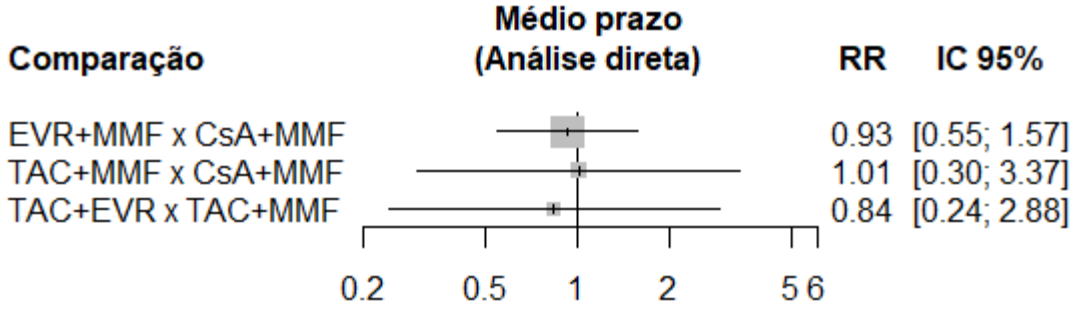
Figura 18. Resultados da comparação indireta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na rejeição crônica do enxerto cardíaco.



Fonte: elaboração própria. Legenda: CsA: ciclosporina; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

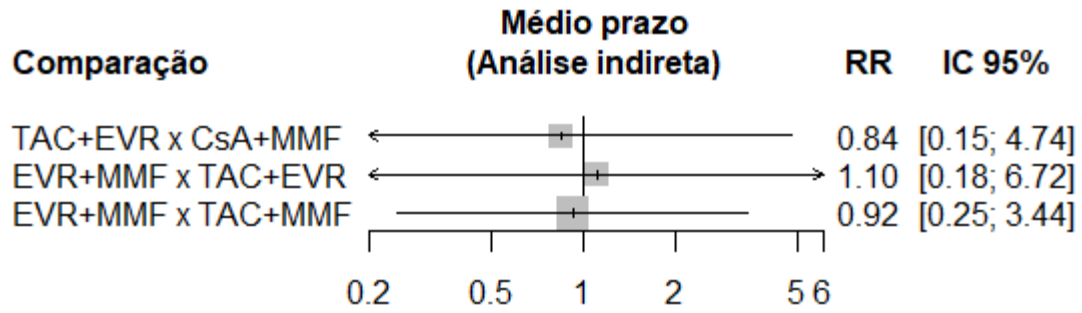
As análises diretas (Figura 19) e indiretas (Figura 20) do acompanhamento de médio prazo também demonstraram resultados semelhantes, indicando que não houve diferença de efeito entre os esquemas de imunossupressão na ocorrência de rejeição crônica do enxerto cardíaco.

Figura 19. Resultados da comparação direta de médio prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na rejeição crônica do enxerto cardíaco.



Fonte: elaboração própria. Legenda: CsA: ciclosporina; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

Figura 20. Resultados da comparação indireta de médio prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na rejeição crônica do enxerto cardíaco.

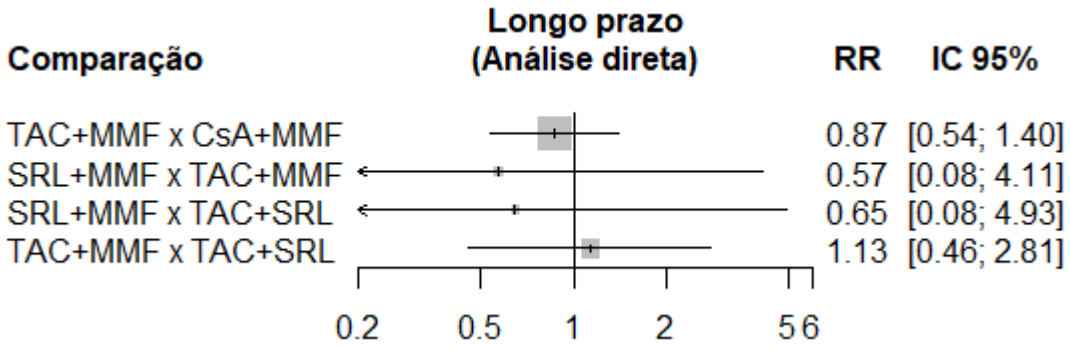


Fonte: elaboração própria. Legenda: CsA: ciclosporina; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

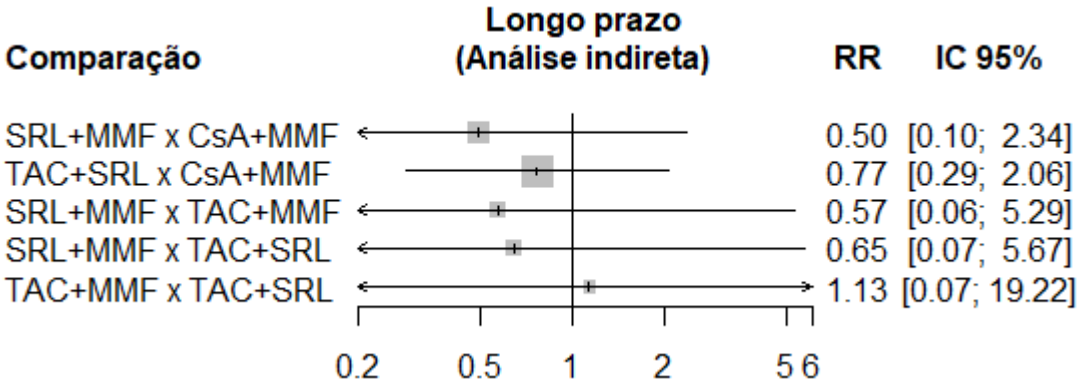
Do mesmo modo, as análises diretas (Figura 21) e indiretas (Figura 22) não mostraram diferença de efeito entre os esquemas de comparação no acompanhamento de longo prazo.

Figura 21. Resultados da comparação direta de longo prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na rejeição crônica do enxerto cardíaco.



Fonte: elaboração própria. Legenda: CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

Figura 22. Resultados da comparação indireta de longo prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na rejeição crônica do enxerto cardíaco.



Fonte: elaboração própria. Legenda: CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

9.1.4.6 Análise de comparações não agrupáveis

Quatro estudos — incluindo o SCHEDULE[13,14,16] — [18,21,38] apresentaram resultados que não puderam ser agrupados, pois envolveram subgrupos de populações com diferentes graus de rejeição. As comparações analisadas indicaram que não houve diferença significativa nos efeitos dos imunossupressores na ocorrência de rejeição crônica em pacientes submetidos a transplante cardíaco nos acompanhamentos de curto, médio e longo prazo (Quadro 8).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Quadro 8. Resultados de estudos individuais das comparações entre os esquemas de imunossupressão na rejeição crônica no transplante cardíaco.

Autor et al. ano	Intervenção	Comparador	Nº amostra	Tempo de seguimento (meses)	Análise estatística	Estimativa de efeito (IC 95%)	valor de p	Direção do efeito
SCHEDULE[13,14,16]	EVR + MMF	CsA+MMF	76	7-11 semanas	RR (IV, EA)	1,08 (0,52 a 2,27)	0,83	0
Eisen et al. 2005[18]	MMF+CsA	AZA+CsA	298	24	RR (IV, EA)	0,82 (0,30 a 2,24)	0,95	0
Viganò et al. 2007[38]	EVR+CsA[1]	AZA+CsA	423	24	RR (IV, EA)	0,84 (0,66 a 1,08)	0,55	0
Viganò et al. 2007[38]	EVR+CsA[2]	AZA+CsA	425	24	RR (IV, EA)	0,93 (0,75 a 1,16)	0,55	0
Eisen et al. 2005[18]	MMF+CsA	AZA+CsA	253	36	RR (IV, EA)	0,35 (0,27 a 1,73)	0,95	0
Groetzner et al. 2001[21]	TAC + AZA	CsA + AZA	71	36	RR (IV, EA)	1,00 (0,41 a 2,44)	1,00	0
SCHEDULE[13,14,16]	EVR+MMF	CsA+MMF	78	120-144	RR (IV, EA)	1,19 (0,52 a 2,69)	0,68	0

Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EVR: everolimo; MMF: micofenolato de mofetila; TAC: tacrolimo; RR: risco relativo; IV: inverso da variância; EA: efeitos aleatórios. Nota: (0) sem diferença de efeito entre as intervenções.
[1] Pacientes que utilizaram everolimo de 1,5 mg.
[2] Pacientes que utilizaram everolimo de 3 mg.

9.1.4.7 Ocorrência de eventos adversos

Os esquemas de imunossupressão foram avaliados em 20 estudos — incluindo o SCHEDULE [13,14,16] — [12,16-20,22,23-26,28-31,36,38-40] representados por meio de 21 publicações que investigaram as intervenções de everolimo associado a ciclosporina [13,14,16,19,31,24,39], everolimo associado a micofenolato de mofetila [13,14,16,23], ciclosporina associada a micofenolato de mofetila [18,23,30,36,39], ciclosporina associada a azatioprina [18,20,40,17,24,28], tacrolimo associado a azatioprina [20,40], tacrolimo associado a micofenolato de mofetila [22,29], tacrolimo associado a everolimo [12], tacrolimo associado a sirolimo [25], sirolimo associado a micofenolato de mofetila [25], sirolimo associado a ciclosporina [26], e micofenolato de sódio associado a ciclosporina [30].

9.1.4.8 Análise comparativa de imunossupressores em metanálise em rede

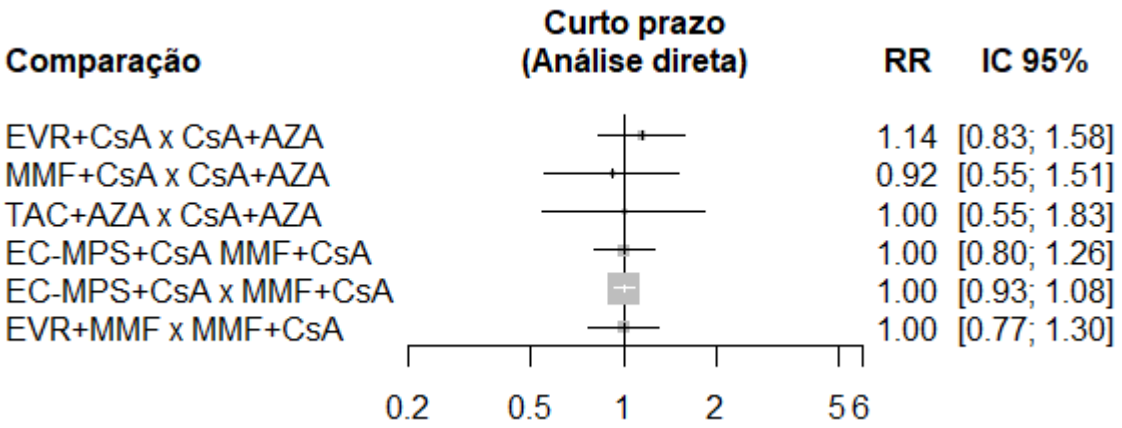
9.1.4.9 Eventos adversos totais

Em relação ao curto prazo, não houve diferença de efeito entre os esquemas de imunossupressores na ocorrência de eventos adversos totais, tanto na análise direta (Figura 23) quanto na análise indireta (Figura 24).

Relatório Preliminar

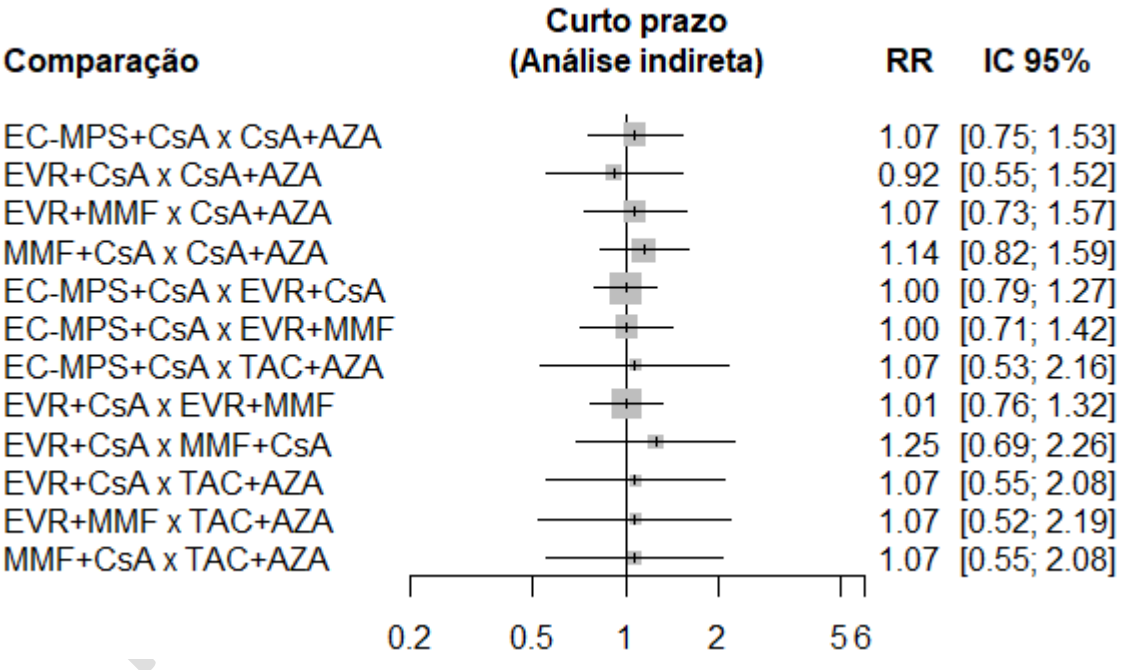
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 23. Resultados da comparação direta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na ocorrência de eventos adversos totais no transplante cardíaco.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EC-MPS: micofenolato de sódio; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

Figura 24. Resultados da comparação indireta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na ocorrência de eventos adversos totais no transplante cardíaco.



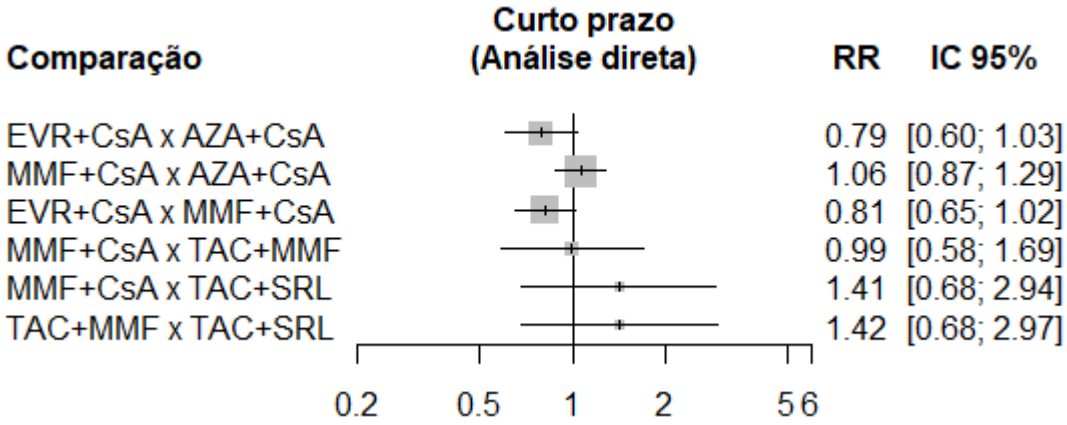
Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EC-MPS: micofenolato de sódio; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

9.1.4.10 Infecção viral

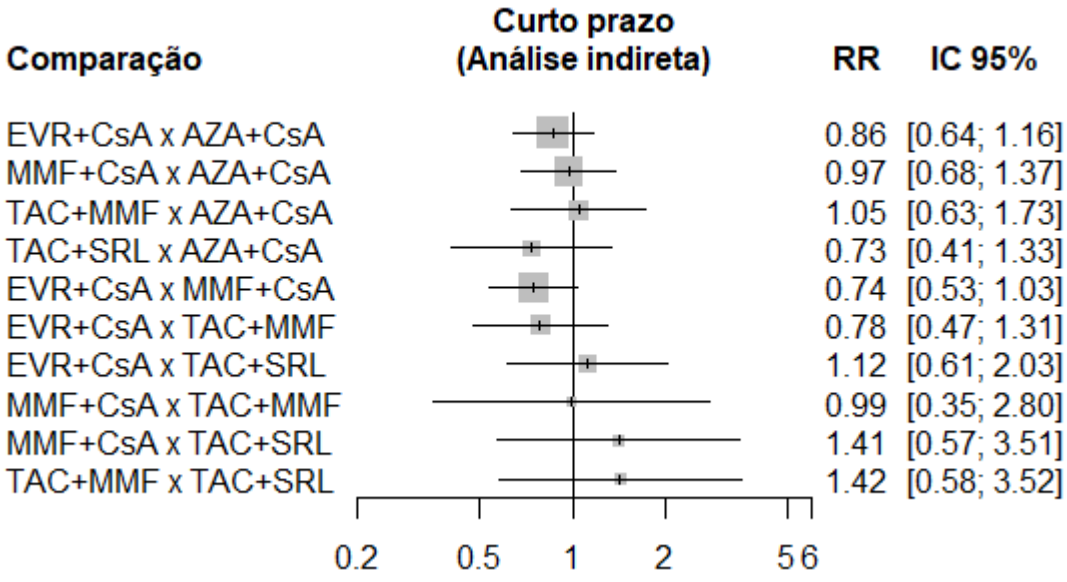
Em relação a infecção viral, os dados de curto prazo apontam que não houve diferença de efeito entre os esquemas de imunossupressores, tanto na análise direta (Figura 25) quanto na análise indireta (Figura 26).

Figura 25. Resultados da comparação direta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na ocorrência de infecção viral no transplante cardíaco.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EC-MPS: micofenolato de sódio; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

Figura 26. Resultados da comparação indireta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na ocorrência de infecção viral no transplante cardíaco.

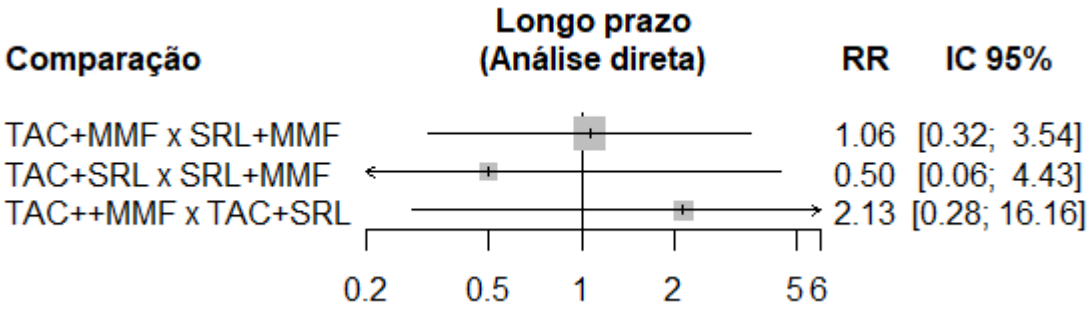


Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

No acompanhamento de longo prazo, não foram identificadas superioridades entre os esquemas de imunossupressão comparados na análise direta (Figura 27). Resssalta-se que não houve dados que pudessem ser analisados por comparações indiretas.

Figura 27. Resultados da comparação direta e indireta de longo prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na ocorrência de infecção viral no transplante cardíaco.

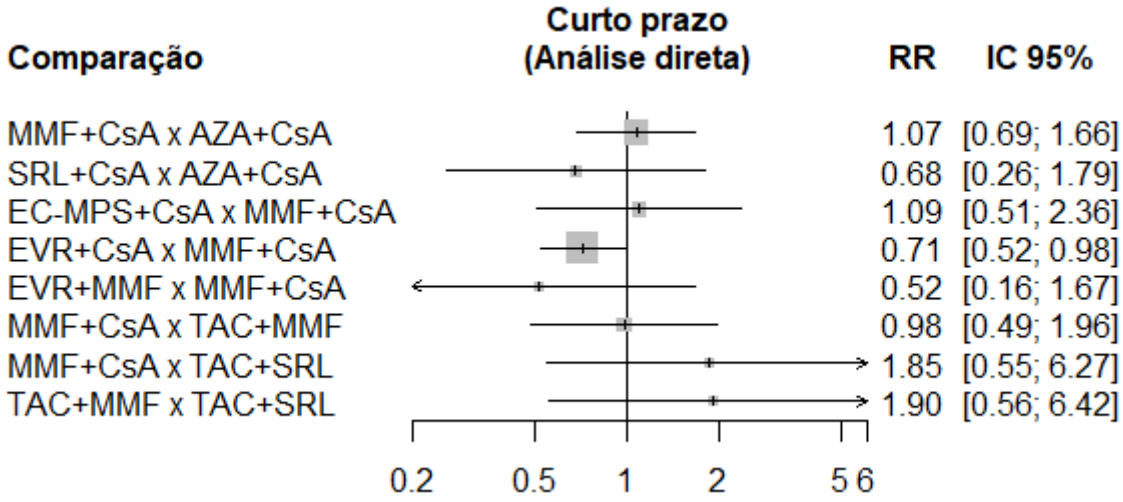


Fonte: elaboração própria. Legenda: IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

9.1.4.11 Infecção por CMV

No acompanhamento de curto prazo das infecções por CMV, as análises diretas (Figura 28) e indiretas (Figura 29) mostram que não houve diferença na ocorrência de CMV entre os esquemas de imunossupressão, ou seja, não houve superioridade entre os tratamentos comparados.

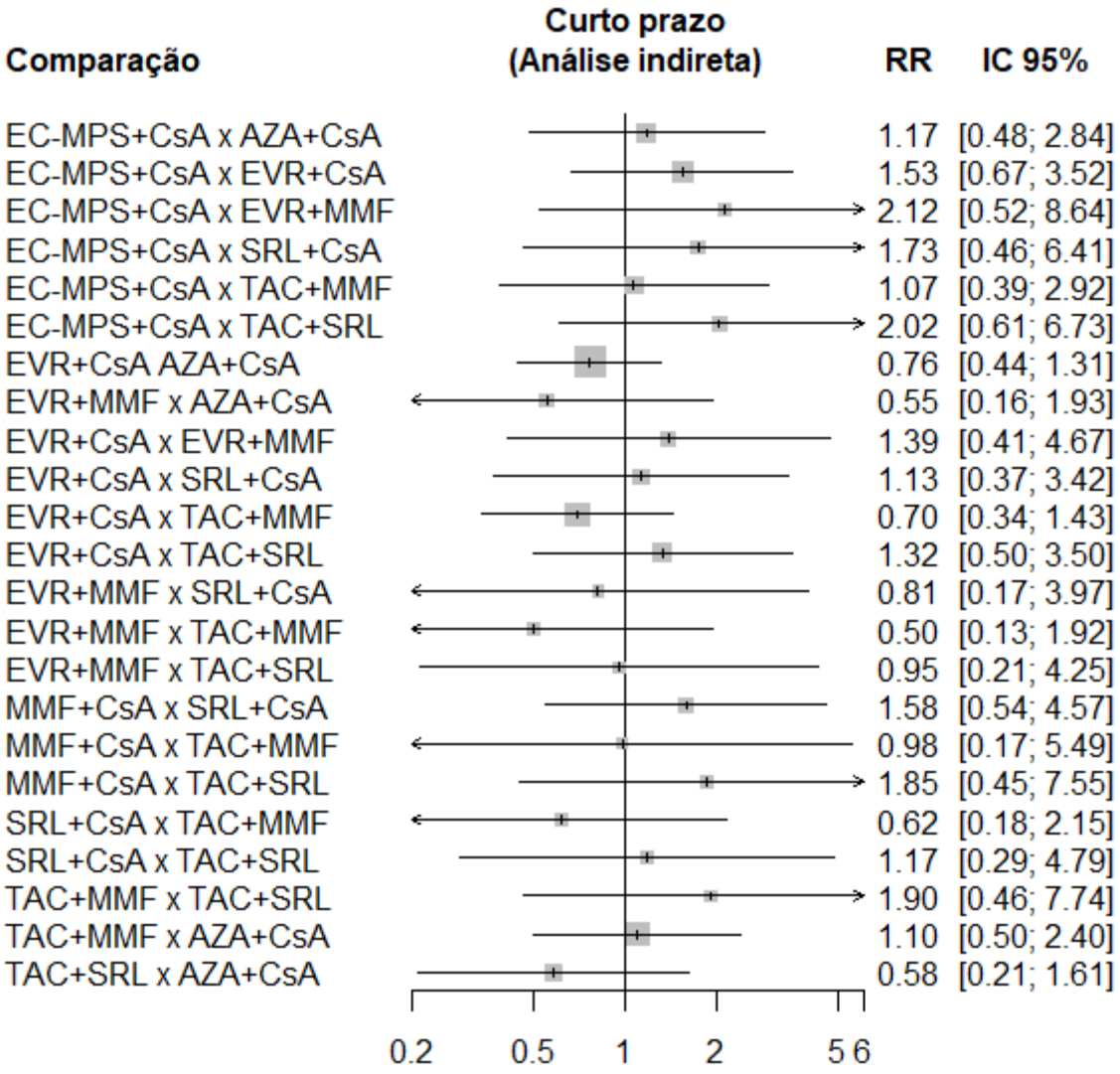
Figura 28. Resultados da comparação direta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na ocorrência de CMV no transplante cardíaco.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EC-MPS: micofenolato de sódio; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 29. Resultados da comparação indireta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na ocorrência de CMV no transplante cardíaco.

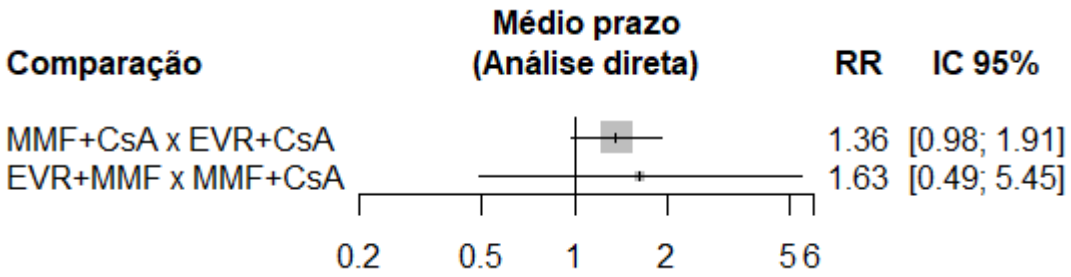


Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EC-MPS: micofenolato de sódio; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

As análises diretas (Figura 30) e indiretas (Figura 31) realizadas no acompanhamento de médio prazo também mostraram que não houve diferença de efeito entre os esquemas de imunossupressão na ocorrência de infecção por CMV.

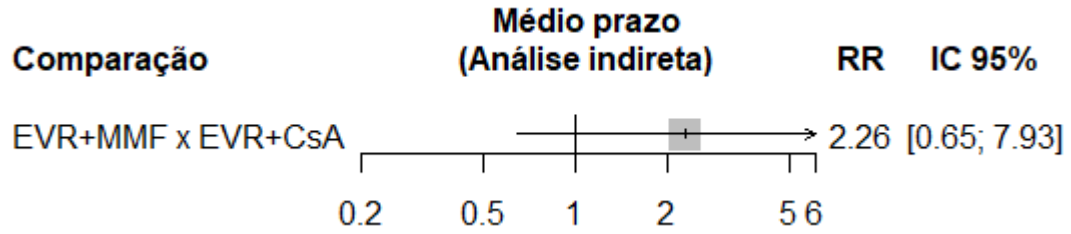
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 30. Resultados da comparação direta de médio prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na ocorrência de CMV no transplante cardíaco.



Fonte: elaboração própria. Legenda: CsA: ciclosporina; EVR: everolimo;IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo.

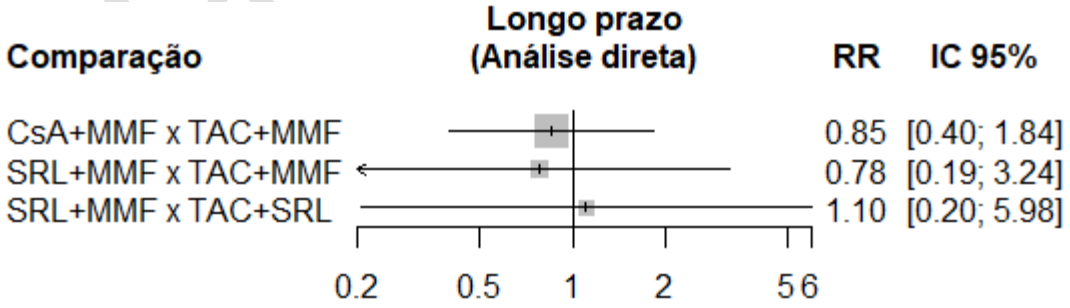
Figura 31. Resultados da comparação indireta de médio prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na ocorrência de CMV no transplante cardíaco.



Fonte: elaboração própria. Legenda: CsA: ciclosporina; EVR: everolimo;IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo.

De modo semelhante, as análises diretas (Figura 32) e indiretas (Figura 33) indicaram que não houve diferença de efeito entre os esquemas de imunossupressão na ocorrência de infecção por CMV no acompanhamento de longo prazo.

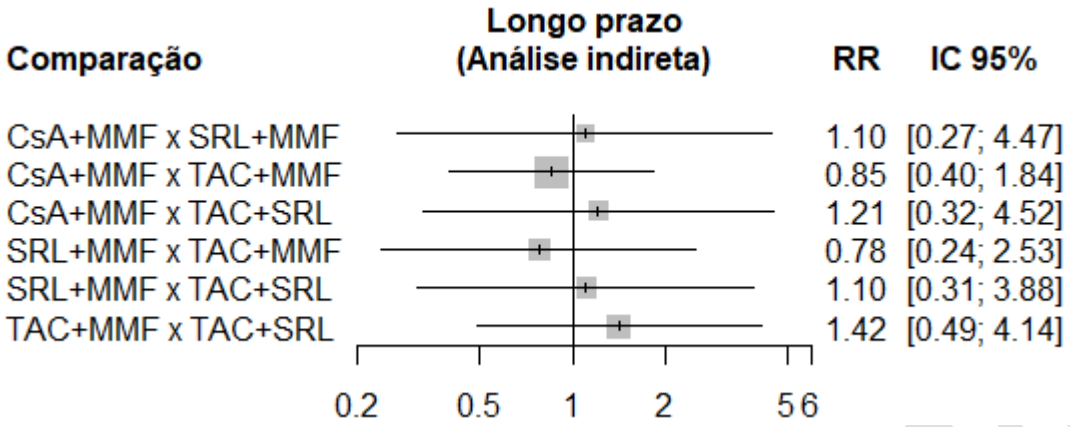
Figura 32. Resultados da comparação direta de longo prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na ocorrência de CMV no transplante cardíaco.



Fonte: elaboração própria. Legenda: CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 33. Resultados da comparação indireta de longo prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na ocorrência de CMV no transplante cardíaco

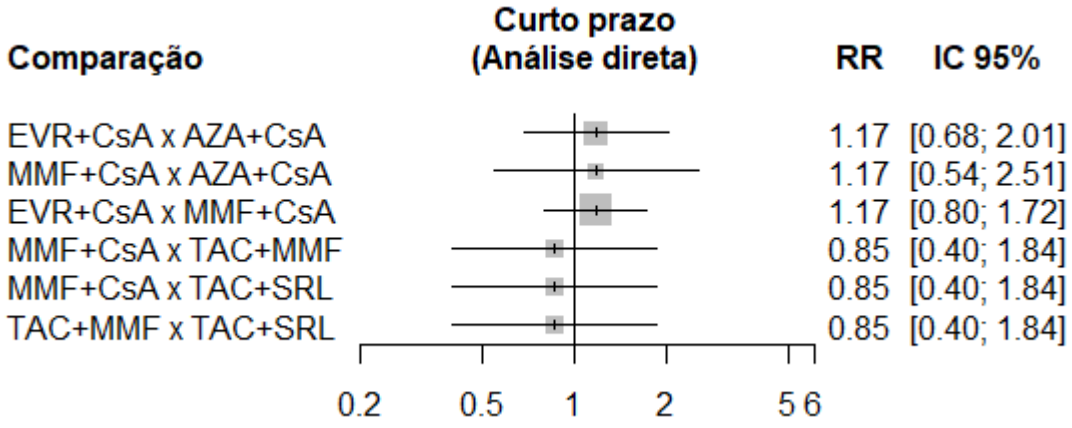


Fonte: elaboração própria. Legenda: CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

9.1.4.12. Infecção bacteriana

Os dados de curto prazo das análises diretas (Figura 34) e indiretas (Figura 35) mostraram que não houve superioridade entre os esquemas de imunossupressores na ocorrência de infecção bacteriana em pacientes submetidos a transplante de coração.

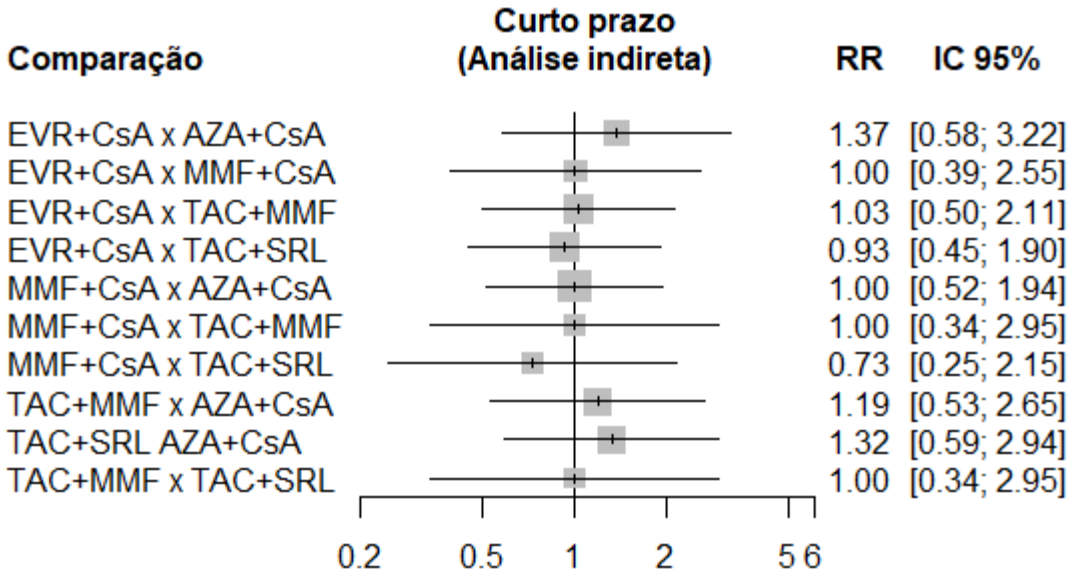
Figura 34. Resultados da comparação direta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na ocorrência de infecção bacteriana no transplante cardíaco.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

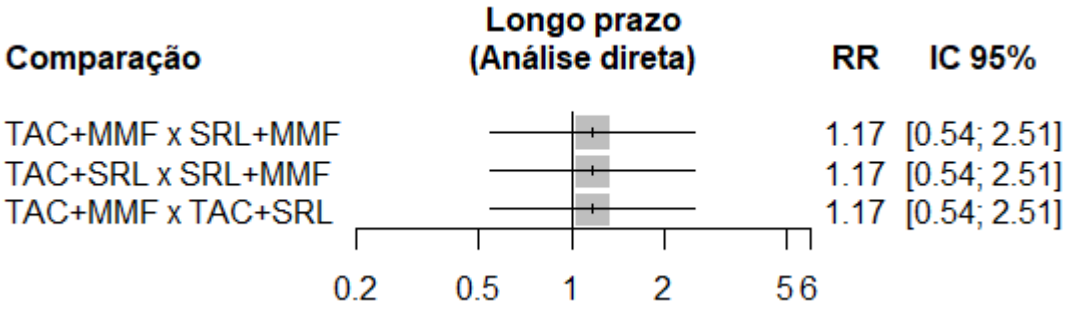
Figura 35. Resultados da comparação indireta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na ocorrência de infecção bacteriana no transplante cardíaco.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

As análises diretas (Figura 36) e indiretas (Figura 37) do acompanhamento de longo prazo não evidenciaram diferença de efeito entre os esquemas de imunossupressores na ocorrência de infecção bacteriana em pacientes transplantados do coração.

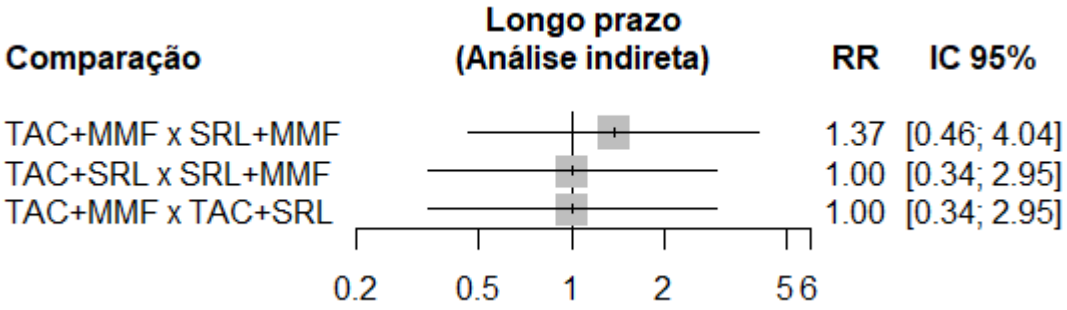
Figura 36. Resultados da comparação direta de longo prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na ocorrência de infecção bacteriana no transplante cardíaco.



Fonte: elaboração própria. Legenda: IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

Figura 37. Resultados da comparação indireta de longo prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na ocorrência de infecção bacteriana no transplante cardíaco.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

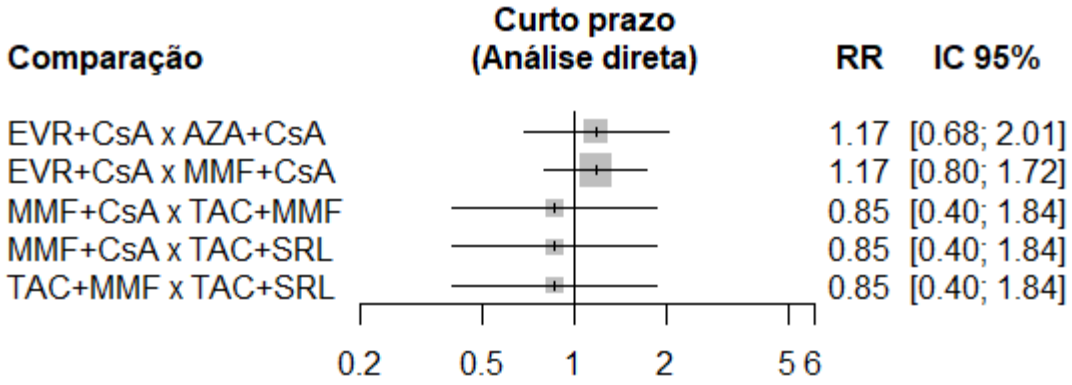


Fonte: elaboração própria. Legenda: IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

9.1.4.13 Infecção fúngica

Para as comparações de curto prazo, as análises diretas (Figura 38) e indiretas (Figura 39) não encontraram diferenças significativas de efeito entre os esquemas de imunossupressão na ocorrência de infecções fúngicas após o transplante cardíaco.

Figura 38. Resultados da comparação direta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na ocorrência de infecção fúngica no transplante cardíaco.

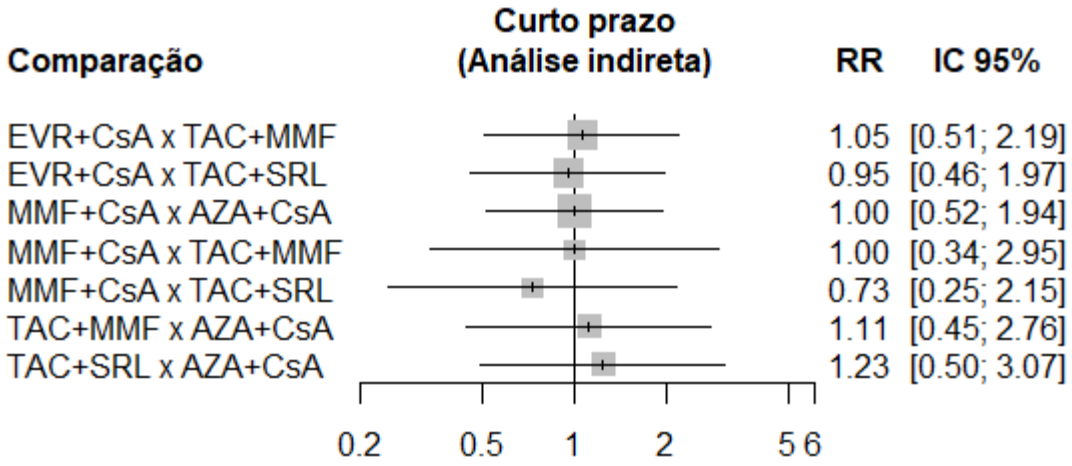


Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

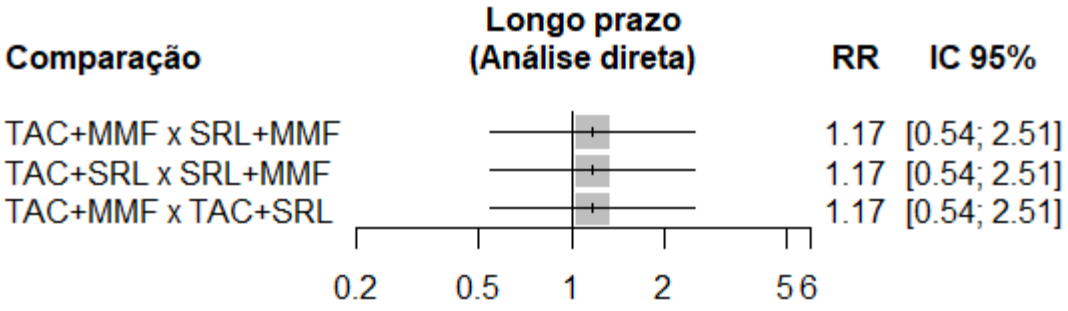
Figura 39. Resultados da comparação indireta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na ocorrência de infecção fúngica no transplante cardíaco.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

Para as comparações de longo prazo das análises diretas (Figura 40) e indiretas (Figura 41), não foram encontradas diferenças significativas de efeito entre os esquemas de imunossupressão na ocorrência de infecções fúngicas.

Figura 40. Resultados da comparação direta de longo prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na ocorrência de infecção fúngica no transplante cardíaco.

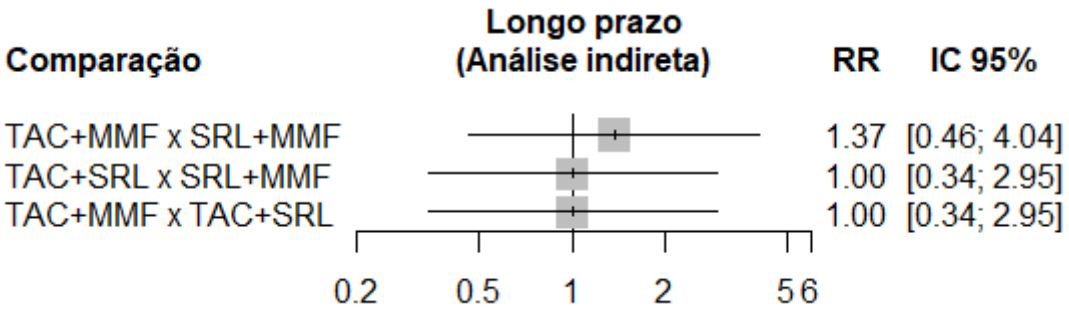


Fonte: elaboração própria. Legenda: IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 41. Resultados da comparação indireta de longo prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na ocorrência de infecção fúngica no transplante cardíaco.



Fonte: elaboração própria. Legenda: IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

9.1.4.14 Análise de comparações não agrupáveis

Sete estudos[18,19,23,20,24,38] — incluindo o SCHEDULE [13,14,16] — apresentaram resultados que não puderam ser agrupados, pois envolveram subgrupos de populações diferentes. As comparações realizadas indicaram ausência de diferença significativa entre os imunossupressores quanto à ocorrência de eventos em pacientes submetidos a transplante cardíaco nos acompanhamentos de curto, médio e longo prazo. A única exceção foi observada para a ocorrência de infecção por CMV no acompanhamento de médio prazo, na comparação entre tacrolimo associado ao everolimo versus tacrolimo associado ao micofenolato de mofetila (Quadro 9).

Quadro 9. Resultados de estudos individuais das comparações entre os esquemas de imunossupressão na ocorrência de eventos adversos no transplante cardíaco.

Autor et al. ano	Intervenção	Comparador	Nº amostra	Tempo de seguimento (meses)	Análise estatística	Estimativa de efeito (IC 95%)	valor de p	Direção do efeito
Eventos adversos totais								
Viganò et al. 2007[38]	EVR+CsA[1]	AZA+CsA	423	24	RR (IV, EA)	1,02 (0,86 a 1,20)	0,93	0
Viganò et al. 2007[38]	EVR+CsA[2]	AZA+CsA	425	24	RR (IV, EA)	1,03 (0,87 a 1,21)	0,93	0
Eisen et al. 2013[19]	EVR+CsA[1]	MMF+CsA	553	24	RR (IV, EA)	1,01 (0,99 a 1,02)	0,24	0
Eisen et al. 2013[19]	EVR+CsA[2]	MMF+CsA	436	24	RR (IV, EA)	0,99 (0,97 a 1,02)	0,58	0
Almond et al. 2025[12]	TAC+EVR	TAC+MMF	211	30	RR (IV, EA)	1,07 (0,93 a 1,24)	0,35	0
Eisen et al. 2005[18]	MMF+CsA	AZA+CsA	578	36	RR (IV, EA)	0,99 (0,71 a 1,39)	0,97	0
SCHEDULE[13,14,16]	EVR+MMF	CsA+MMF	102	12	RR (IV, EA)	1,00 (0,75 a 1,33)	0,75	0
SCHEDULE[13,14,16]	EVR+MMF	CsA+MMF	102	12-36	RR (IV, EA)	1,08 (0,75 a 1,55)	0,75	0
SCHEDULE[13,14,16]	EVR+MMF	CsA+MMF	78	120-144	RR (IV, EA)	0,84 (0,60 a 1,18)	0,32	0
Infecção viral								

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Eisen et al. 2013[19]	EVR+CsA[1]	MMF+CsA	547	12	RR (IV, EA)	0,76 (0,54 a 1,07)	0,67	0
Eisen et al. 2013[19]	EVR+CsA[2]	MMF+CsA	436	12	RR (IV, EA)	0,85 (0,59 a 1,22)	0,67	0
Almond et al. 2025[12]	TAC+EVR	TAC+MMF	211	30	RR (IV, EA)	1,09 (0,75 a 1,58)	0,67	0
Gustafsson et al. 2020[23]	EVR+MMF	CsA+MMF	95	84	RR (IV, EA)	1,33 (0,12 a 14,17)	0,81	0
Infecção por CMV								
SCHEDULE[13,14,16]	EVR+MMF	CsA+MMF	102	12	RR (IV, EA)	0,53 (0,16 a 1,73)	0,29	0
Viganò et al. 2007[38]	EVR+CsA[1]	AZA+CsA	423	24	RR (IV, EA)	0,66 (0,38 a 1,15)	0,93	0
Viganò et al. 2007[38]	EVR+CsA[2]	AZA+CsA	425	24	RR (IV, EA)	0,66 (0,38 a 1,15)	0,93	0
Almond et al. 2025[12]	TAC+EVR	TAC+MMF	211	30	RR (IV, EA)	0,54 (0,31 a 0,96)	0,03	+
Eisen et al. 2005[18]	MMF+CsA	AZA+CsA	578	36	RR (IV, EA)	1,07 (0,68 a 1,68)	0,76	0
Grimm et al. 2006[20]	TAC+AZA	CsA+AZA	314	18	RR (IV, EA)	1,01 (0,69 a 1,47)	0,97	0
Hill et al. 2007[24]	EVR+CsA[1]	AZA+CsA	423	NI	RR (IV, EA)	0,95 (0,58 a 1,58)	0,80	0
Hill et al. 2007[24]	EVR+CsA[2]	AZA+CsA	425	NI	RR (IV, EA)	1,09 (0,69 a 1,72)	0,80	0
Infecção bacteriana								
Eisen et al. 2013[19]	EVR+CsA[1]	MMF+CsA	547	12	RR (IV, EA)	1,17 (0,54 a 2,51)	1,00	0
Eisen et al. 2013[19]	EVR+CsA[2]	MMF+CsA	436	12	RR (IV, EA)	1,17 (0,54 a 2,51)	1,00	0
Infecção fúngica								
Eisen et al. 2013[19]	EVR+CsA[1]	MMF+CsA	547	12	RR (IV, EA)	1,17 (0,54 a 2,51)	1,00	0
Eisen et al. 2013[19]	EVR+CsA[2]	MMF+CsA	436	12	RR (IV, EA)	1,17 (0,54 a 2,51)	1,00	0

Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EC-MPS: micofenolato de sódio; EVR: everolimo; MMF: micofenolato de mofetila; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo; R: risco relativo; IC: intervalo de confiança; IV: inverso da variância; EA: efeitos aleatórios. Nota: (+) efeito favorável à intervenção; (0) sem diferença de efeito entre as intervenções.

[1] Pacientes que utilizaram everolimo de 1,5 mg.

[2] Pacientes que utilizaram everolimo de 3 mg.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

9.1.5 Avaliação da certeza na evidência - Transplante de coração

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 e indiretas, quando possível. O desfecho considerado crítico e priorizado foi a perda do enxerto e mortalidade do paciente e considerou-se como importante o desfecho de eventos adversos totais.

Foram considerados como principais achados apenas os desfechos com comparações agrupáveis, incluindo perda do enxerto em curto prazo, mortalidade em longo prazo e eventos adversos totais em curto prazo.

A avaliação da certeza da evidência demonstrou muito baixa confiança nas estimativas para o desfecho perda do enxerto, uma vez que todas as comparações entre os esquemas de imunossupressão apresentaram poucos eventos, tamanhos amostrais reduzidos e intervalos de confiança amplos, refletindo elevada imprecisão e limitações metodológicas dos estudos (Tabela 2). Para o desfecho mortalidade em longo prazo**,** a maioria das comparações também apresentou certeza muito baixa**,** com algumas classificadas como baixa**,** evidenciando incerteza considerável quanto ao efeito relativo entre os regimes imunossupressores avaliados (Tabela 3). Em relação aos eventos adversos totais em curto prazo, a certeza da evidência variou de moderada a muito baixa**,** sendo que algumas comparações apresentaram estimativas mais estáveis, enquanto outras foram rebaixadas principalmente por imprecisão e risco de viés (Tabela 4)**.** De modo geral, os resultados indicam que a evidência disponível ainda é limitada e deve ser interpretada com cautela, podendo ser modificada por novos estudos.

Tabela 2. Certeza geral da evidência para o tratamento de imunossupressão na fase de manutenção na perda do enxerto de pacientes submetidos a transplante de coração (curto prazo).

Comparação	Número de estudos	Número de indivíduos (controle/intervenção)	Número de eventos (controle/intervenção)	RR (IC 95%)	Efeitos absolutos	Certeza geral da evidência
CsA+AZA x EVR+CsA	2	271/450	5/9	0,95 (0,11 a 8,11)	1 menos por 1.000 (de 16 menos para 131 mais)	MUITO BAIXA[b,c]
CsA+AZA x MMF+CsA	1	289/289	2/2	1,00 (0,14 a 7,05)	0 menos por 1.000 (de 6 menos para 42 mais)	MUITO BAIXA[b,c]
CsA+AZA x TAC+AZA	1	46/39	4/4	0,94 (0,25 a 3,52)	5 menos por 1.000 (de 65 menos para 219 mais)	MUITO BAIXA[a,c]
EVR+CsA x MMF+CsA	2	542/450	10/9	1,06 (0,43 a 2,58)	1 mais por 1.000 (de 11 menos para 29 mais)	MUITO BAIXA[a,c]
EVR+CsA x TAC+AZA	0	*	*	0,99 (0,08 a 12,34)	*	MUITO BAIXA[b,c]
MMF+CsA x TAC+AZA	0	*	*	0,94 (0,09 a 9,92)	*	MUITO BAIXA[b,c]

Fonte: Elaboração própria. Nota: IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo; * - evidência indireta

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

a. Houve rebaixamento por imprecisão grave, devido à amplitude dos intervalos de confiança, os quais indicam elevada incerteza na estimativa do efeito.
b. Houve rebaixamento por imprecisão muito grave ou muitíssimo grave, em razão de intervalos de confiança amplos, refletindo elevada incerteza na estimativa do efeito e baixa precisão dos resultados.
c. Risco de viés: a certeza da evidência foi rebaixada devido às limitações metodológicas identificadas nos estudos incluídos, que podem comprometer a confiabilidade da estimativa do efeito.

Tabela 3. Certeza geral da evidência para o tratamento de imunossupressores de manutenção na mortalidade do paciente submetido a transplante cardíaco (longo prazo).

Comparação	Número de estudos	Número de indivíduos (controle/intervenção)	Número de eventos (controle/intervenção	RR (IC 95%)	Efeitos absolutos	Certeza geral da evidência
CsA+MMF x EVR+MMF	1	47/48	9/5	1,26 (0,45 a 3,52)	50 mais por 1.000 (de 105 menos para 483 mais)	MUITO BAIXA[b,c]
CsA+MMF x SRL+MMF	0	*	*	0,83 (0,33 a 2,13)	*	MUITO BAIXA[b,c]
CsA+MMF x TAC+MMF	1	30/30	6/ 10	0,84 (0,34 a 2,08)	32 menos por 1.000 (de 132 menos para 216 mais)	MUITO BAIXA[b,c]
CsA+MMF x TAC+SRL	0	*	*	0,81 (0,32 a 2,03)	*	MUITO BAIXA[b,c]
EVR+MMF x SRL+MMF	0	*	*	0,66 (0,16 a 2,66)	*	MUITO BAIXA[b,c]
EVR+MMF x TAC+MMF	0	*	*	0,67 (0,17 a 2,62)	*	MUITO BAIXA[b,c]
EVR+MMF x TAC+SRL	0	*	*	0,64 (0,16 a 2,55)	*	MUITO BAIXA[b,c]
SRL+MMF x TAC+MMF	1	13/29	2/5	1,01 (0,79 a 1,28)	2 mais por 1.000 (de 32 menos para 43 mais)	BAIXA[a,c]
SRL+MMF x TAC+SRL	1	13/27	2/2	0,97 (0,78 a 1,21)	5 menos por 1.000 (de 34 menos para 32 mais)	BAIXA[a,c]
TAC+MMF x TAC+SRL	1	27/29	2/5	0,96 (0,81 a 1,14)	3 menos por 1.000 (de 14 menos para 10 mais)	BAIXA[a,c]

Fonte: Elaboração própria. Nota: IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo; * - evidência indireta

a. Houve rebaixamento por imprecisão grave, devido à amplitude dos intervalos de confiança, os quais indicam elevada incerteza na estimativa do efeito.
b. Houve rebaixamento por imprecisão muito grave ou muitíssimo grave, em razão de intervalos de confiança amplos, refletindo elevada incerteza na estimativa do efeito e baixa precisão dos resultados.
c. Risco de viés: a certeza da evidência foi rebaixada devido a limitações metodológicas identificadas nos estudos incluídos, que podem comprometer a confiabilidade da estimativa do efeito.

Tabela 4. Certeza geral da evidência para o tratamento de imunossupressores de manutenção na ocorrência de eventos adversos totais no transplante cardíaco (curto prazo).

Comparação	Número de	Número de indivíduos (controle/intervenção)	Número de eventos (controle/intervenção	RR (IC 95%)	Efeitos absolutos	Certeza geral da evidência

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	estudos		o			
CsA+AZA x EC-MPS+CsA	0	*	*	0,93 (0,65 a 1,33)	*	MUITO BAIXA[b]
CsA+AZA x EVR+CsA	2	428/420	56/79	0,93 (0,71 a 1,22)	9 menos por 1.000 (de 38 menos para 29 mais)	MODERADA[c]
CsA+AZA x EVR+MMF	0	*	*	0,94 (0,64 a 1,37)	*	MUITO BAIXA[a]
CsA+AZA x MMF+CsA	1	27/25	23/15	0,94 (0,71 a 1,23)	51 menos por 1.000 (de 247 menos para 196 mais)	MUITO BAIXA[d]
CsA+AZA x TAC+AZA	1	10/11	10/11	1,00 (0,55 a 1,83)	0 menos por 1.000 (de 450 menos para 830 mais)	MUITO BAIXA[b]
EC-MPS+CsA x EVR+CsA	0	*	*	1,00 (0,79 a 1,27)	*	BAIXA[c]
EC-MPS+CsA x EVR+MMF	0	*	*	1,00 (0,71 a 1,42)	*	MUITO BAIXA[a]
EC-MPS+CsA x MMF+CsA	1	76/78	75/78	1,00 (0,80 a 1,25)	0 menos por 1.000 (de 197 menos para 247 mais)	BAIXA[c]
EC-MPS+CsA x TAC+AZA	0	*	*	1,07 (0,53 a 2,16)	*	MUITO BAIXA[b]
EVR+CsA x EVR+MMF	0	*	*	1,01 (0,76 a 1,32)	*	MODERADA[c]
EVR+CsA x MMF+CsA	4	703/630	697/628	1,00 (0,93 a 1,08)	0 menos por 1.000 (de 69 menos para 79 mais)	MODERADA[c]
EVR+CsA x TAC+AZA	0	*	*	1,07 (0,55 a 2,08)	*	MUITO BAIXA[b]
EVR+MMF x MMF+CsA	1	59/56	57/54	1,00 (0,77 a 1,30)	0 menos por 1.000 (de 222 menos para 290 mais)	MODERADA[c]
EVR+MMF x TAC+AZA	0	*	*	1,07 (0,52 a 2,19)	*	MUITO BAIXA[b]
MMF+CsA x TAC+AZA	0	*	*	1,07 (0,55 a 2,08)	*	MUITO BAIXA[b]

Fonte: Elaboração própria. Nota: IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo; * - evidência indireta

a. Houve rebaixamento por imprecisão grave, devido à amplitude dos intervalos de confiança, os quais indicam elevada incerteza na estimativa do efeito.
b. Houve rebaixamento por imprecisão muito grave ou muitíssimo grave, em razão de intervalos de confiança amplos, refletindo elevada incerteza na estimativa do efeito e baixa precisão dos resultados.
c. Risco de viés: a certeza da evidência foi rebaixada devido a limitações metodológicas identificadas nos estudos incluídos, que podem comprometer a confiabilidade da estimativa do efeito.
d. Risco de viés: a certeza da evidência foi rebaixada devido a grave limitações metodológicas identificadas nos estudos incluídos, que podem comprometer a confiabilidade da estimativa do efeito.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

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, a maioria foi conduzida como Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) abertos, sendo eles 13 estudos [42-54]. Por outro lado, dois estudos seguiram um delineamento de ECR duplo-cego, garantindo o ocultamento da alocação dos tratamentos dos participantes e avaliadores [55,56].

Os estudos incluídos foram conduzidos em diferentes regiões, abrangendo tanto estudos realizados em centros únicos quanto estudos multicêntricos realizados em países distintos. Um dos estudos não especifica a localidade [47] e Zuckermann et al. [53] afirma ser multicêntrico, porém sem descrição dos países. Dentre os estudos realizados em centros únicos, dois estudos foram realizados nos Estados Unidos [45,46] e um estudo foi realizado na Alemanha [50]. Já os estudos multicêntricos, três foram realizados em centros nos EUA [54,42,49]. Treede et al. [52] foi multicêntrico, conduzido na Alemanha e Áustria. Glanville et al. [44] foi conduzido em centros distintos na Alemanha, Áustria, Holanda, Reino Unido e Suíça. Treede et al. [51] foi conduzido em centros distintos na Alemanha, Austrália, Áustria, Bélgica, Espanha e Suíça. Já o estudo de Snell et al. [56] e Kovarik et al. [55], foram conduzidos em 33 centros na Austrália, Canadá, França, Alemanha, Itália, Espanha, Suécia, Reino Unido e Estados Unidos. McNeil et al. [48] também foi conduzido em diversos centros, sendo 22 locais na Austrália, Canadá e Europa. Por fim, Dellgren et al. [43] foi conduzido em centros distribuídos pela Suécia, Noruega, Finlândia e Dinamarca.

Em relação à população, o número total de participantes nos estudos variou entre 50 [52] a 320 pacientes [48]. Em relação à duração dos estudos, a variação foi entre 6 [49] e 36 meses [42-44,48,51,54,55]. Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos, com exceção do estudo de McNeil et al. 2006 [48], no qual a menor idade relatada foi de 17 anos. Além disso, a população descrita nos estudos foi majoritariamente do sexo masculino, com mais de 50% dos indivíduos do grupo de intervenção e controle correspondendo ao sexo masculino [42-44,48,50-56]. A condição de saúde que levou os pacientes à necessidade de transplante variou entre a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), citada na maioria dos estudos analisados [42-55]. Além da DPOC, a fibrose pulmonar [42-47,48,50-53,55,56] e fibrose cística [43,44, 49,51,53] também estiveram associadas à condição de saúde dos pacientes antes do transplante e foram mais relatadas pelos estudos. Embora em menor proporção, a hipertensão pulmonar também foi registrada, aparecendo em estudos como os de Bhorade et al. 2011 [42], Dellgren et al. 2024 [43], Glanville et al. 2015 [44], Kovarik et al. 2006 [55], Snell et al. 2006 [56], Strueber et al. 2016 [50] e Treede et al. 2012 [51]. Outras doenças como diabetes mellitus ou doenças renais foram relatadas em Dellgren et al. 2024 [43].

Em relação às intervenções, o tacrolimo foi utilizado em nove ECR [42,43,45-47,51-54], todos em esquema de associação com outros medicamentos. Dentre os medicamentos utilizados em associação, azatioprina esteve presente em quatro dos nove estudos [42,45,47,54], enquanto Hachem et al. 2007 [46], além de azatioprina, incluiu sirolimo como associação de intervenção tripla. Outra combinação em maior proporção nos estudos foi a combinação de tacrolimo e micofenolato de mofetila, presentes em quatro estudos [43,51-53]. Ainda entre as intervenções, outro medicamento muito presente dentre

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

os estudos foi a ciclosporina, todos em esquema de associação com outro imunossupressor, presente em treze estudos (ECR aberto [43-53]; ECR duplo-cego [55,56]).

Com relação à presença de conflitos de interesse, três estudos relataram que possuíam funcionários da instituição financiadora participando da pesquisa [43,46,56]. Já dois estudos declararam não possuir conflitos de interesse [50,51] e seis estudos não forneceram informações acerca dos conflitos de interesse [47-49,52,53,55]. Sete estudos foram financiados [43,44,46,48,56,50,51] e o restante dos estudos não forneceram essa informação [45,47,49,52,53,55].

Foram encontradas evidências para mortalidade do paciente[42-53,56], perda do enxerto[42,48,56], rejeição aguda [4253,55,56], rejeição crônica[42-48,50-53,55,56], e eventos adversos [42-45,49-52,54-56].

Para apresentar os desfechos, os estudos utilizaram taxas correspondentes, e todos os estudos que avaliaram o desfecho de rejeição do enxerto utilizaram biópsias como indicador de rejeição. Além da biópsia, cinco estudos utilizaram outros instrumentos para a avaliação da rejeição do enxerto, como a radiografia torácica e espirometria [45], juntamente com sintomas clínicos [47,51,52,53]. Já para os eventos adversos, sete estudos não informaram o instrumento utilizado na avaliação [44,45,48,51-53,55], três foram focados para a presença de citomegalovírus, incluindo exames de sangue de rotina e culturas virais [46,50,54]. A avaliação bioquímica foi utilizada como instrumento de avaliação de eventos adversos em Palmer et al. 2001 [49] e Bhorade et al. 2011 [42] informou apenas que os eventos adversos e eventos adversos graves foram relatados para o investigador principal, porém não especificou como os EA's foram avaliados.

A globulina antitimócito de coelho (ATG) foi utilizada como agente de indução em Dellgren et al. 2024 [43], Griffith et al. 1994 [45], Hachem et al. 2007 [46], McNeil et al. 2006 [48], Treede et al. 2001 [52] e Zuckermann et al. 2003 [53]. O anticorpo monoclonal basiliximabe apareceu como agente de indução nos estudos de Hachem et al. 2007 [46] e também como opção no protocolo utilizado por Bhorade et al. 2011 [42] e Ghassemieh et al. 2013 [54] (nos quais o centro utilizava daclizumabe ou basiliximabe conforme disponibilidade). Já o anticorpo daclizumabe é igualmente citado como alternativa de indução em Bhorade et al. 2011 [42] e Ghassemieh et al. 2013 [54]. Em contraste, diversos estudos não relataram o uso de qualquer imunossupressor de indução, entre eles estão Glanville et al. 2015 [44], Keenan et al. 1995 [47], Kovarik et al. 2006 [55], Palmer et al. 2001 [49], Snell et al. 2006 [56], Strueber et al. 2016 [50] e Treede et al. 2012 [51].

No Quadro 10 são apresentadas e caracterizadas as publicações selecionadas para o transplante de pulmão para a análise conduzida neste PTC.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Quadro 10. 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
Bhorade et al. 2011[42] ECR aberto (AIRSAC) Multicêntrico (EUA)	DPOC, fibrose pulmonar, fibrose cística, hipertensão pulmonar Idade (média): 58 (I); 57 (C) Sexo masculino (N/%): 54/57 (I); 53/61 (C) Duração: 36 meses	Azatioprina [2 mg/kg; 1x/dia] + Tacrolimo [0,04 mg/kg; 2x/dia] (94) *vs.* Sirolimo [2 mg/dia; NI] + Tacrolimo [0,04 mg/kg; 2x/dia] (87)	Prednisona [10 mg/dia; NI] daclizumabe ou basiliximabe [conforme bula] Profilaxia antifúngica [NI] Ganciclovir, valganciclovir ou valaciclovir [NI] Medicamentos hipolipemiantes [NI]	Perda do enxerto pulmonar Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica Eventos adversos	Astellas Pharma Global Development (Deerfield, IL). SB recebeu honorários de palestra da Cylex International e apoio financeiro significativo da Astellas. VNA atuou como consultor e recebeu honorários e apoio financeiro de diversas empresas, incluindo Astellas, Enzon e Alnylam, além de royalties da Up-to-Date. MAB recebeu apoio financeiro relevante da APT Pharmaceuticals e da Actelion. VGV recebeu honorários da Pfizer e possui ações de diversas empresas farmacêuticas. SMA foi consultor e recebeu apoio financeiro de Talecris, Astellas e APT, além de royalties da Up-to-Date. RBL, CGA, WTV, RDA, LN não possuem conflitos financeiros relacionados ao manuscrito. HS recebeu honorários da Pfizer. RB participou de conselhos consultivos e recebeu apoio financeiro e honorários de

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

					empresas como Actelion, United Therapeutics e Gilead. NCD recebeu apoio financeiro da Astellas. JC participou de conselho da Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics–GlaxoSmithKline. JAK recebeu apoio financeiro de Hill-Rom, AHRQ, American Thoracic Society e NHLBI, além de possuir ações em fundos do setor de saúde. EG recebeu apoio financeiro significativo da Astellas, Actelion, United Therapeutics e Gilead.
Dellgren et al. 2024[43] ECR aberto Multicêntrico (Suécia, Noruega, Finlândia e Dinamarca)	DM, Doença renal, DPOC, Fibrose pulmonar, fibrose cística, hipertensão pulmonar Idade (média): 55.1 (I); 55,3 (C) Sexo masculino (N/%): 68/55 (I); 70/56 (C) Duração: 36 meses	Tacrolimo [0,05 a 0,1 mg/kg (inicial); depois 0,1 a 0,2 mg/kg; 1x/dia] + Micofenolato de Mofetila [2.000 mg; NI] (124) *vs.* Ciclosporina [2 a 3 mg/kg (antes do Tx); depois 3 mg/kg/dia; 2x/dia] + Micofenolato de Mofetila [2.000 mg; NI] (125)	Metilprednisolona [500 mg; duas doses] Prednisolona [0,2 mg/kg (1º dia pós-operatório); redução gradual para 0,1 mg/kg (1º e 6º mês); <0.=,1mg/kg (3º e 6º mês); 1x/dia] Globulina antitimócito de coelho [1,5 mg/kg; NI]	Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica Eventos adversos	Astellas, acordo ALF, Organização Scandia transplant e Comitê de Pesquisa do Heart Centre, Rigshospitalet, Dinamarca. GD recebeu bolsas de pesquisa da Astellas (estudo ScanCLAD) e da Abbott (estudo SweVAD) e integra o conselho da XVIVO. JM relata apoio irrestrito da Boehringer Ingelheim e honorários de consultoria de várias empresas farmacêuticas. Os demais autores não apresentam conflitos de interesse.
Glanville et al. 2015[44]	Fibrose pulmonar, fibrose	Micofenolato de sódio [1080 a	Micofenolato de mofetila	Mortalidade	Novartis Pharma.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

ECR aberto Multicêntrico (Alemanha, Áustria, Holanda, Reino Unido, Suíça)	cística, hipertensão pulmonar Idade (média): 48,9 (I); 49,7 (C) Sexo masculino (N/%): 41/51,3 (I); 42/50 (C) Duração: 36 meses	1500 mg; 2x/dia] + Ciclosporina [1 a 3 mg/kg; 1x/dia] (80) *vs.* Everolimo [NI] + Ciclosporina [1 a 3 mg/kg; 1x/dia] (84)	[1.500 mg; 2x/dia] Metilprednisolona [500 mg a 1 g (durante o tx); depois, 3 doses de 125 mg, com doses a cada 8 horas] Prednisolona [0,5 a 1 mg/kg (até 3 meses); 2x/dia; 0,1 a 0,2 mg/kg (após 3 meses); 1x/dia]	Rejeição aguda Rejeição crônica Eventos adversos	Declaram ausência de conflitos de interesse.
Ghassemieh et al. 2013[54] ECR aberto (AIRSAC) Multicêntrico (8 centros nos Estados Unidos)	DPOC, fibrose pulmonar, fibrose cística, hipertensão pulmonar Idade (média): 58 (I); 57 (C) Sexo masculino (N/%): 54/57 (I); 53/61 (C) Duração: 36 meses	Azatioprina [2 mg/kg; 1x/dia] + Tacrolimo [0,04 mg/kg; 2x/dia] (94) *vs.* Sirolimo [2 mg/dia; NI] + Tacrolimo [0,04 mg/kg; 2x/dia] (87)	Prednisona [redução máxima de 10 mg/dia (3 meses após o tx); NI] Daclizumabe ou basiliximabe [conforme bula] Profilaxia antifúngica [NI] Ganciclovir, valganciclovir ou valaciclovir [NI]	Eventos adversos	Astellas Pharma Global Development. SB recebeu honorários da Cylex International e apoio financeiro significativo da Astellas. VNA foi consultor e recebeu honorários e apoio financeiro da Astellas, Enzon, Alnylam; também recebeu royalties da Up-to-Date. MAB recebeu apoio financeiro elevado da APT Pharmaceuticals e da Actelion. VGV recebeu honorários da Pfizer e possui ações em empresas farmacêuticas (Pfizer, Gilead, Novartis, Spectrum, Antigenics). SMA atuou como consultor e recebeu apoio financeiro da Astellas, Talecris e APT; também recebeu royalties da Up-to-Date. RBL, CGA, WTV, RDA, LN não possuem conflitos financeiros relacionados. HS

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

					recebeu honorários da Pfizer. RB participou de conselhos e recebeu honorários e apoio financeiro da Actelion, United Therapeutics e Gilead. NCD recebeu apoio financeiro da Astellas. JC integrou conselho da Cystic Fibrosis Foundation–GlaxoSmithKline. JAK recebeu apoio financeiro da Hill-Rom, AHRQ, American Thoracic Society e NHLBI; possui investimentos no setor de saúde. EG recebeu apoio financeiro elevado da Astellas.
Griffith et al. 1994[45] ECR aberto EUA	DPOC, fibrose pulmonar e hipertensão pulmonar Idade (média): 39 (I); 41 (C) Sexo masculino (N/%): 15/39,4 (I); 15/4,.6 (C) Duração: 17 meses	Tacrolimo [0,15 mg/kg; 2x/dia] + Azatioprina [4 mg/kg (pré-transplante); 2,5 a 5 mg/kg (pós-transplante); 1x/dia] (38) *vs.* Ciclosporina [2,5 mg/kg; 2x/dia] + Azatioprina [2,5 mg/kg; 1x/dia] (36)	Metilprednisolona [500 mg (pré-transplante); 125 mg (pós-tx a cada 8h); em caso de rejeição aguda: 1 g intravenoso; 3x/dia; 1x/dia] Prednisona [0,15 a 0,2 mg/kg; 1x/dia] Globulina antitimócito de coelho [1,5 mg/kg; 1x/dia]	Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica Eventos adversos	NI
Hachem et al. 2007[46] ECR aberto EUA	DPOC, fibrose pulmonar, fibrose cística, hipertensão pulmonar Idade (média): 50,7 (I); 49,7 (C) Sexo masculino (N/%): 20/45	Tacrolimo [NI] + Sirolimo [NI] + Azatioprina [2 mg/kg; 1x/dia] (44) *vs.* Ciclosporina [NI] + Sirolimo [NI]	Metilprednisolona [0.5 mg/kg; 2x/dia] Prednisona [0,5 mg/kg (início); 15 mg (após 6 meses); 7,5 mg/dia; 1x/dia (12 meses)]	Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica	Astellas Pharma Global Development. Hachem recebeu honorários da Astellas Pharma Inc.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	(I); 25/54 (C) Duração: 28 meses	+ Azatioprina [2 mg/kg; 1x/dia] (46)	Basiliximabe [20 mg/kg; 2 doses] Aciclovir ou Ganciclovir [NI] Globulina antitimócito de coelho [NI]		
Keenan et al. 1995[47] ECR aberto NI	DPOC, fibrose pulmonar e hipertensão pulmonar Idade (média): 46 (I); 43 (C) Sexo masculino (N/%): 23/34,8 (I); 26/38,8 (C) Duração: 32 meses	Tacrolimo [0,025 mg/kg (dose inicial IV); 0,15 mg/kg (dose oral pós-tx); 2x/dia] + Azatioprina [4 mg/kg no tx; NI] (66) *vs.* Ciclosporina [2,5 mg/kg (dose inicial IV); 2,5mg/kg (dose oral); 1x/dia] + Azatioprina [4 mg/kg no tx; NI] (67)	Metilprednisolona [500 mg/kg; NI] Prednisona [0,1 a 0,15 mg/kg; NI]	Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica	NI
Kovarik et al. 2006[55] ECR duplo-cego Multicêntrico (33 centros na Austrália, Canadá, França, Alemanha, Itália, Espanha, Suécia, Reino Unido e Estados Unidos)	DPOC, fibrose pulmonar, fibrose cística, hipertensão pulmonar Idade (média): 46,1 (I); 47,7 (C) Sexo masculino (N/%): 60/59,4 (I); 68/60,7 (C) Duração: 36 meses	Everolimo [1,5 mg; 2x/dia] + Ciclosporina [NI] (101) *vs.* Azatioprina [1 a 3 mg; 1x/dia] + Ciclosporina [NI] (112)	Corticosteroides [NI] Tratamento profilático para *Pneumocystis carinii* Profilaxia para CMV Medicamentos para redução de lipídios foram administrados de acordo com as diretrizes do National Cholesterol Education Program	Rejeição aguda Rejeição crônica Eventos adversos	NI
McNeil et al. 2006[48]	Fibrose cística, hipertensão	Micofenolato de Mofetila [1,5 g	Metilprednisolona [250 mg/dia;	Perda do enxerto pulmonar	F. Hoffmann-La Roche Ltd,

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

ECR aberto Multicêntrico (22 centros na Austrália, Canadá e Europa)	pulmonar Idade (média): 46 (I); 49 (C) Sexo masculino (N/%): 81/50 (I); 95/60 (C) Duração: 36 meses	(3 meses); 1 g (após 3 meses); NI] + Ciclosporina [5 a 15 mg/kg (inicial); 1x/dia] (159) *vs.* Azatioprina [2 mg/kg; NI] + Ciclosporina [5 a 15 mg/kg (inicial); 1x/dia] (156)	NI] Prednisolona [NI] Globulina antitimócito de coelho [1 a 2 mg/kg; NI]	Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica	Basel, Suíça. NI
Palmer et al. 2001[49] ECR aberto Multicêntrico (EUA)	DPOC, fibrose pulmonar e fibrose cística Idade (média): 46 (I); 50 (C) Sexo masculino (N/%): 21/49 (I); 22/58 (C) Duração: 6 meses	Micofenolato de mofetila [1 g (IV na reperfusão); 2 g; 2x/dia] + Ciclosporina [2 a 2,5 mg/kg (VO 4 h pré-Tx); NI] (43) *vs.* Azatioprina [2 mg/kg (IV na reperfusão); 2 mg/kg (pós-operatório); NI] + Ciclosporina [2 a 2,5 mg/kg (VO 4 h pré-tx); NI] (38)	Metilprednisolona [500 mg (IV na reperfusão); 125 mg (pós-operatório IV 12/12hs); dose única; 2x/dia] Prednisona [20 mg, reduzindo 5 mg a cada 3 meses se sem rejeição; NI] Trimetoprima/sulfametoxazol ou pentamidina aerossolizada mensalmente se alérgicos a medicamentos à base de sulfametoxazol [NI] Anfotericina B lipossomal inalatória [NI] Cefepima ou ceftazidima [NI] Clindamicina ou vancomicina [NI] Ganciclovir (IV, se doador ou receptor CMV+); Ganciclovir IV	Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	NI

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

			+ globulina hiperimune para CMV (CytoGam) (doador +, receptor); Ganciclovir (VO após IV para pacientes de alto risco) [NI]		
Snell et al. 2006[56] ECR duplo-cego Multicêntrico (33 centros na Austrália, Canadá, França, Alemanha, Itália, Espanha, Suécia, Reino Unido e Estados Unidos)	DPOC, fibrose pulmonar, fibrose cística, hipertensão pulmonar Idade (média): 46,1 anos (I); 47.7 anos (C) Sexo masculino (N/%): 60/59,4 (I); 86/60,7 (C) Duração: 24 meses	Everolimo [1,5 mg; 2x/dia] + Ciclosporina [NI] (101) *vs.* Azatioprina [1 a 3 mg/kg; 1x/dia] + Ciclosporina [NI] (112)	Corticosteroides (administrados de acordo com a prática local) [NI] Tratamento profilático para *Pneumocystis carinii* Profilaxia para CMV [NI] Medicamentos para redução de lipídios foram administrados de acordo com as diretrizes do National Cholesterol Education Program	Perda do enxerto pulmonar Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica Eventos adversos	Novartis Pharma AG. Dois autores eram funcionários da Novartis.
Strueber et al. 2016[50] ECR aberto Alemanha	DPOC, fibrose pulmonar, fibrose cística, hipertensão pulmonar Idade (média): 56 anos (I); 60 anos (C) Sexo masculino (N/%): 56/59,4 (I); 53/55,8(C) Duração: 24 meses	Everolimo [0,75 mg (dose inicial); 2x/dia] + Ciclosporina [50 mg/kg; 2x/dia] (95) *vs.* Micofenolato de mofetila [500 mg/kg (dose inicial); 2x/dia; aumentada para 2g; 1x/dia] + Ciclosporina [50 mg/kg; 2x/dia] (95)	Prednisolona [1 g (IV antes do tx); 125 mg (três vezes no intervalo de 12 horas); 0,5 mg/kg; reduzida em cerca de 5 mg; 2x/semana; dose de manutenção de 0,3 mg/kg (até 8 semanas após o tx); reduzida para 0,05 mg/kg após 3, 4, 6 e 12 meses após o tx; 1x/dia] Valganciclovir ou Ganciclovir [5 mg/kg; NI]	Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica Eventos adversos	Novartis Pharmaceuticals, Nuremberg, Alemanha. Declaram ausência de conflitos de interesse.
Treede et al. 2012[52]	DPOC, fibrose pulmonar,	Tacrolimo [0,01 a 0,03 mg/kg	Metilprednisolona [500 mg a 1	Mortalidade	Astellas Pharma (antiga

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

ECR aberto Multicêntrico (Alemanha, Austrália, Áustria, Bélgica, Espanha e Suíça)	fibrose cística, hipertensão pulmonar Idade (média): 46,4 anos (I); 44,4 anos (C) Sexo masculino (N/%): 69/56,4 (I); 73/58 (C) Duração: 36 meses	(IV dia 0); 0,05 a 0,3 mg/kg (dose oral após extubação); 2x/dia] + Micofenolato de Mofetila [1g (IV ou nasogástrico imediatamente pós tx); 2 a 3 g (dose oral após extubação); 4 g/dia (dose máxima); 2 a 3x/dia] (124) *vs.* Ciclosporina (125) [1 a 3 mg/kg (IV imediatamente pós tx); 1x/dia; 4 a 18 mg/kg (dose oral após extubação); 2 a 3x/dia] + Micofenolato de Mofetila [1 g (IV ou nasogástrico imediatamente pós tx); 2 a 3 g (dose oral após extubação); 4g/dia (dose máxima); 2 a 3x/dia] (125)	g (durante tx); 125 mg (restante do tratamento); 3x/dia a cada 8h (dose de 125 mg] Prednisolona [0,5 a 1 mg/kg (dia 1 pós tx); 0,1 a 0,2 mg/kg (redução nos primeiros três meses); 2x/dia (dose no dia +1); 1x/dia (dose reduzida nos primeiros três meses)]	Rejeição aguda Rejeição crônica Eventos adversos	Fujisawa Pharmaceuticals) e pela Roche. Declaram ausência de conflitos de interesse.
Treede et al. 2001[51] ECR aberto Multicêntrico (Alemanha e Áustria)	DPOC, fibrose pulmonar, fibrose cística, hipertensão pulmonar Idade (média): 53 anos (I); 47 anos (C) Sexo masculino (N/%): 17/65 (I); 10/42 (C) Duração: 19 meses	Tacrolimo [0,05 mg/kg (IV no dia 0); 0,1 a 0,3 mg/kg (dose oral após extubação); 1x/dia] + Micofenolato de Mofetila [2g/dia; NI] (26) *vs.* Ciclosporina [2 mg/kg (IV imediatamente após cirurgia); 3 a 5 mg/kg (dose oral após extubação); 1x/dia] + Micofenolato de Mofetila [2	Prednisona [0,3 mg/kg (PO); reduzido para 0,15 mg/kg (primeiras 6 semanas); 1x/dia] Metilprednisolona [500 mg/dia; NI] Globulina antitimócito de coelho [NI] Ganciclovir [NI] Tratamento com anti-	Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica Eventos adversos	NI

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

		g/dia; NI] (24)	hipertensivo [NI] Estatina [NI]		
Zuckermann et al. 2003[53] ECR aberto Multicêntrico (2 centros - NI)	DPOC, fibrose pulmonar, fibrose cística, hipertensão pulmonar Idade (média): 50 anos (I); 46 anos (C) Sexo masculino (N/%): 22/59,4 (I), 15/40.5 (C) Duração: 19 meses	Tacrolimo [0,015 mg/kg (após tx); 0,1 a 0,3 mg/kg (após extubação); NI] + Micofenolato de Mofetila [2 g (por sonda nasogástrica); 1x/dia] (37) *vs.* Ciclosporina [1 mg/kg (após tx); 1x/dia] + Micofenolato de Mofetila [2 g (por sonda nasogástrica); 1x/dia] (37)	Metilprednisolona [500 a 1000 mg (antes do clampeamento pulmonar); 125 mg (24h após o transplante 3 doses); NI] Prednisolona [1 mg/kg (primeiro dia pós-operatório); 0,5 mg/kg (primeira semana pós tx); 0,15 a 0,2 mg/kg (primeiros 3 meses); NI] Globulina antitimócito de coelho [2,5 mg/kg; 1x/dia] Ganciclovir [10 mg/Kg (3 semanas); 3 g (oral até 90 dias); 1x/dia] Piperacilina-tazobactam [4,5 mg; 3x/dia] Insulina [NI]	Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica	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.

Relatório Preliminar

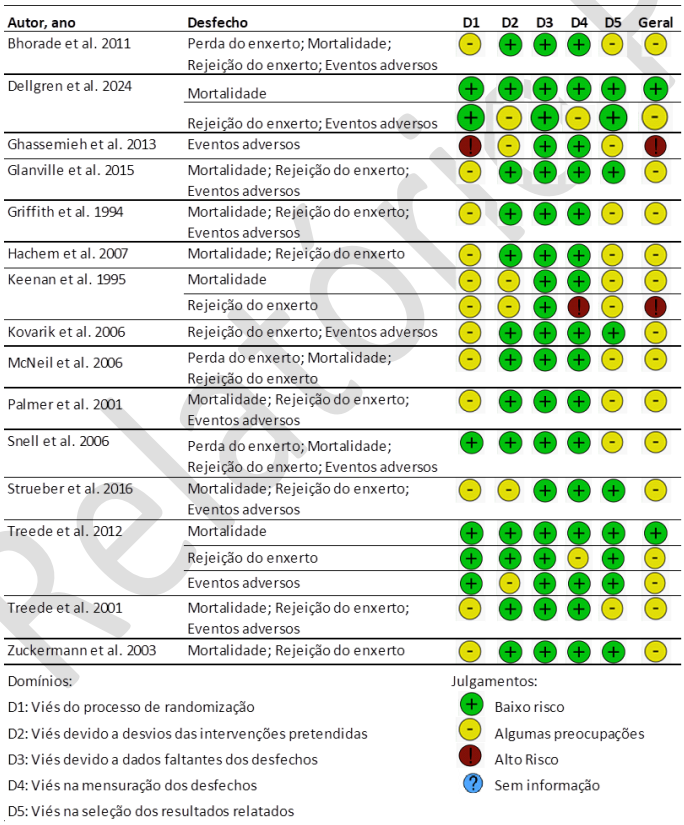
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

9.2.2 Qualidade metodológica - Transplante de pulmão

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise referente ao transplante de pulmão foi realizada com base na ferramenta RoB 2.0, direcionada para análise da qualidade metodológica para ensaios clínicos randomizados (ECRs). O risco de viés foi analisado por desfecho, conforme orientação da ferramenta, abrangendo seis domínios, incluindo a avaliação geral do estudo: vieses no processo de randomização, desvios das intervenções pretendidas, dados faltantes, mensuração dos desfechos e seleção dos resultados relatados. Muitos estudos não apresentaram informações completas ou claras em relação aos desfechos, e isso trás um fator de menor confiabilidade para os domínios analisados (Figura 42). Muitos estudos não continham registros em protocolos ou informações claras do processo de randomização. No total, foram avaliados 14 ECR (representados em 15 publicações), dos quais 12 foram abertos e 2 [55,56] apresentaram delineamento duplo-cego, garantindo maior confiabilidade à análise de qualidade metodológica.

De modo geral, a maior parte dos estudos apresentou baixo risco de viés nos domínios relacionados ao processo de randomização (D1) e à mensuração dos desfechos (D4). No entanto, foram observadas preocupações metodológicas frequentes nos domínios D2 (desvios das intervenções) e D3 (dados faltantes), especialmente em estudos abertos.

Figura 42. Avaliação do risco de viés dos ECR por desfecho, a partir da ferramenta RoB 2.0.



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

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

9.2.3 Efeitos desejáveis da tecnologia

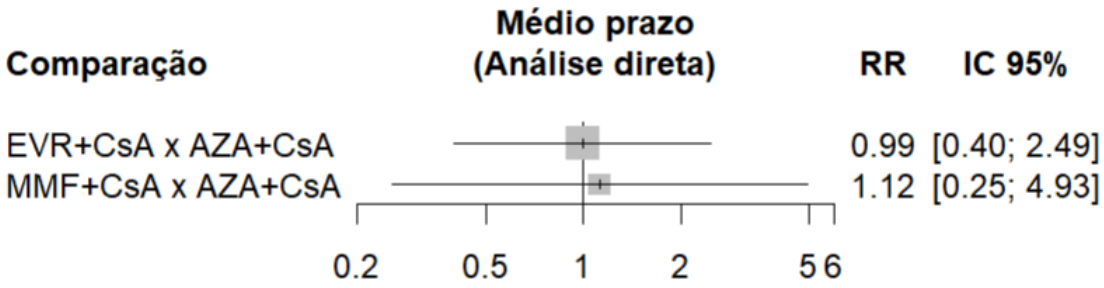
9.2.3.1 Diminuição da perda do enxerto pulmonar

A perda do enxerto a médio prazo foi avaliada em três estudos [42,48,56] por meio das taxas de perda dos enxertos pulmonares. No estudo de Bhorade et al. 2011 [42], o regime de intervenção consistiu na combinação de azatioprina em associação com tacrolimo, enquanto o grupo comparador recebeu sirolimo associado a tacrolim. Já no estudo de McNeil et al. 2006 [48], os pacientes do grupo intervenção foram tratados com micofenolato de mofetila em associação à ciclosporina, sendo o comparador composto por azatioprina em associação a ciclosporina. No estudo de Snell et al. 2006 [56], a intervenção utilizou o esquema de associação de everolimo e ciclosporina, enquanto o grupo comparador recebeu azatioprina e ciclosporina.

9.2.3.2 Análise comparativa de imunossupressores em metanálise em rede

No acompanhamento a médio prazo para o desfecho de perda de enxerto pulmonar, as análises de comparação direta (Figura 43) e indiretas (Figura 44) apontaram nenhuma diferença de efeito nos esquemas de imunossupressão avaliados.

Figura 43. Resultados da comparação direta de médio prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na perda do enxerto pulmonar.

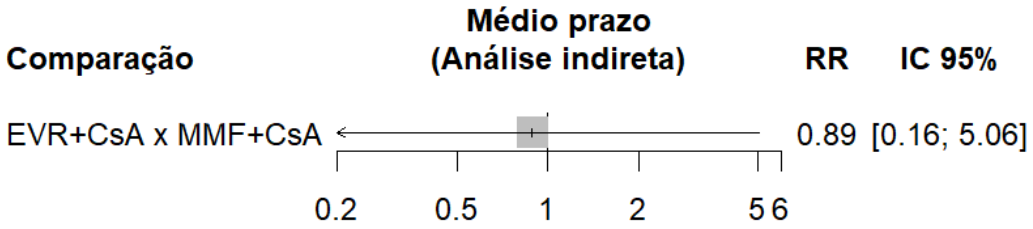


Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo.

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 44. Resultados da comparação indireta de médio prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na perda do enxerto pulmonar.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo.

Análise de comparações não agrupáveis

Os dados que não puderam ser analisados por meio de metanálises, devido à heterogeneidade nos períodos de acompanhamento dos estudos e diferenças entre as populações, estão apresentados abaixo nas comparações entre everolimo associado a ciclosporina e azatioprina mais ciclosporina [56] e entre azatioprina mais tacrolimo comparado sirolimo em associação a tacrolimo [42]. O grupo que recebeu e everolimo associado a ciclosporina apresentou menor risco de perda do enxerto pulmonar a curto prazo. Não houve diferença no efeito dos imunossupressores avaliados nos acompanhamentos de curto e médio prazo quando comparou-se azatioprina mais tacrolimo e sirolimo em associação a tacrolimo (Quadro 11).

Quadro 11. Resultados de estudos individuais das comparações entre os esquemas de imunossupressão na perda do enxerto pulmonar.

Autor et al. ano	Intervenção	Comparador	Nº amostra	Tempo de seguimento (meses)	Análise estatística	Estimativa de efeito (IC 95%)	valor de p	Direção do efeito
Snell et al. 2006[56]	EVR+CsA	AZA+CsA	213	12	RR	0,49 (0,06 a 4,00)	0,50	+
Bhorade et al. 2011[42]	AZA+TAC	SRL+TAC	181	12	RR	0,97 (0,20 a 4,67)	0,97	0
Bhorade et al. 2011[42]	AZA+TAC	SRL+TAC	181	36	RR	1,13 (0,57 a 2,23)	0,72	0

Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo; RR: risco relativo. Nota: (+) efeito favorável à intervenção; (0) sem diferença de efeito entre as intervenções.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

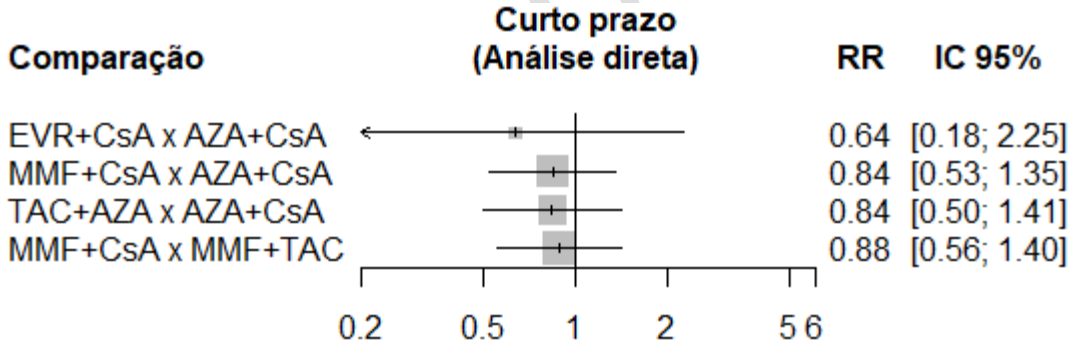
9.2.3.3 Redução da mortalidade no transplante pulmonar

A mortalidade do paciente relacionada a curto prazo foi avaliada em 12 estudos [42,44-53,56] nas comparações de tacrolimo mais azatioprina e ciclosporina associada a azatioprina [45,47], micofenolato de mofetila mais ciclosporina e azatioprina mais ciclosporina [49,48], tacrolimo associado a micofenolato de mofetila e ciclosporina mais micofenolato de mofetila [51-53], azatioprina mais tacrolimo e sirolimo associado a tacrolimo [42], micofenolato de sódio mais ciclosporina e everolimo mais ciclosporina [44], tacrolimo junto a sirolimo e azatioprina comparado a ciclosporina associado a sirolimo e azatioprina [46], everolimo mais ciclosporina e azatioprina mais ciclosporina, e everolimo mais ciclosporina e micofenolato de mofetila mais ciclosporina [50].

9.2.3.4 Análise comparativa de imunossupressores em metanálise em rede

A Figura 45 apresenta os resultados das comparações diretas (azatioprina em associação a ciclosporina em comparação a everolimo e ciclosporina [56], azatioprina em associação a ciclosporina em comparação a micofenolato de mofetila mais ciclosporina [48,49], azatioprina em associação a ciclosporina em comparação a tacrolimo e azatioprina [45,47] e micofenolato de mofetila mais ciclosporina comparado a tacrolimo e micofenolato de mofetila [51-53]), enquanto a Figura 46 apresenta as estimativas das comparações indiretas entre os diferentes esquemas de associação de imunossupressores de manutenção na sobrevida do paciente relacionada a curto prazo. De modo geral, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os esquemas avaliados.

Figura 45. Resultados da comparação direta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na mortalidade do paciente submetido a transplante pulmonar.

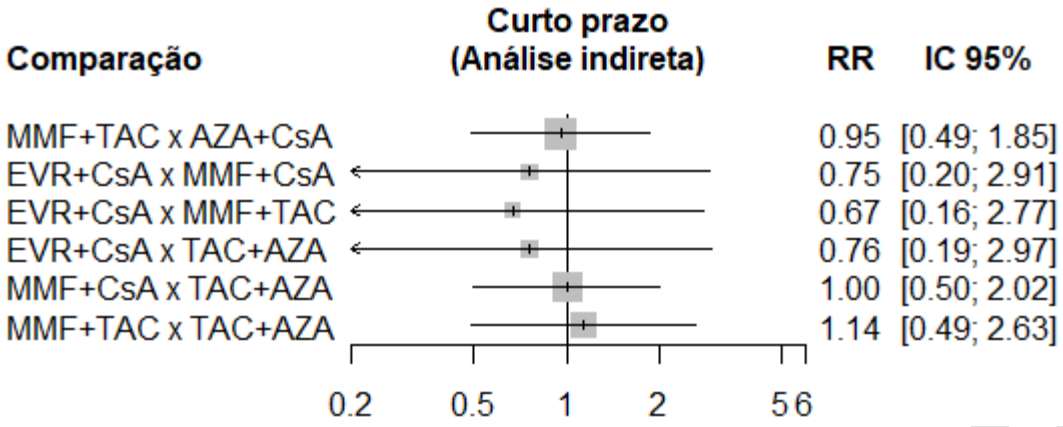


Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

Revisão Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

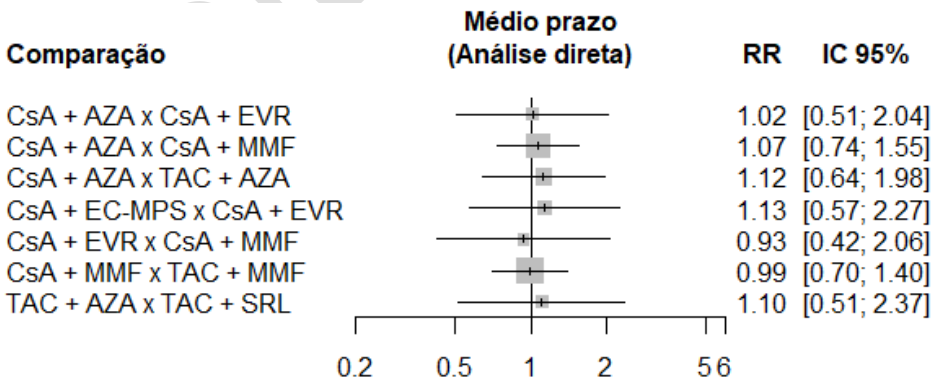
Figura 46. Resultados da comparação indireta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na mortalidade do paciente submetido a transplante pulmonar.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

Resultados semelhantes foram observados na análise de médio prazo — ciclosporina em associação a azatioprina em comparação a ciclosporina e everolimo [56], ciclosporina em associação a azatioprina em comparação a ciclosporina mais micofenolato de mofetila [48], ciclosporina em associação a azatioprina em comparação a tacrolimo e azatioprina [47], ciclosporina mais micofenolato de sódio comparado a ciclosporina e everolimo [44], ciclosporina associada a everolimo versus ciclosporina mais micofenolato de mofetila [50], ciclosporina mais micofenolato de mofetila comparado a tacrolimo e micofenolato de mofetila [51,43] e tacrolimo mais azatioprina versus tacrolimo e sirolimo [42], tanto nas comparações diretas (Figura 47), quanto nas indiretas (Figura 48). Nenhum dos esquemas avaliados mostrou diferença significativa no efeito sobre a sobrevida do paciente, mantendo o padrão observado a curto prazo. Ou seja, o regime de administração dos imunossupressores avaliados nos estudos não apresentou superioridade na sobrevida dos pacientes a curto e médio prazo.

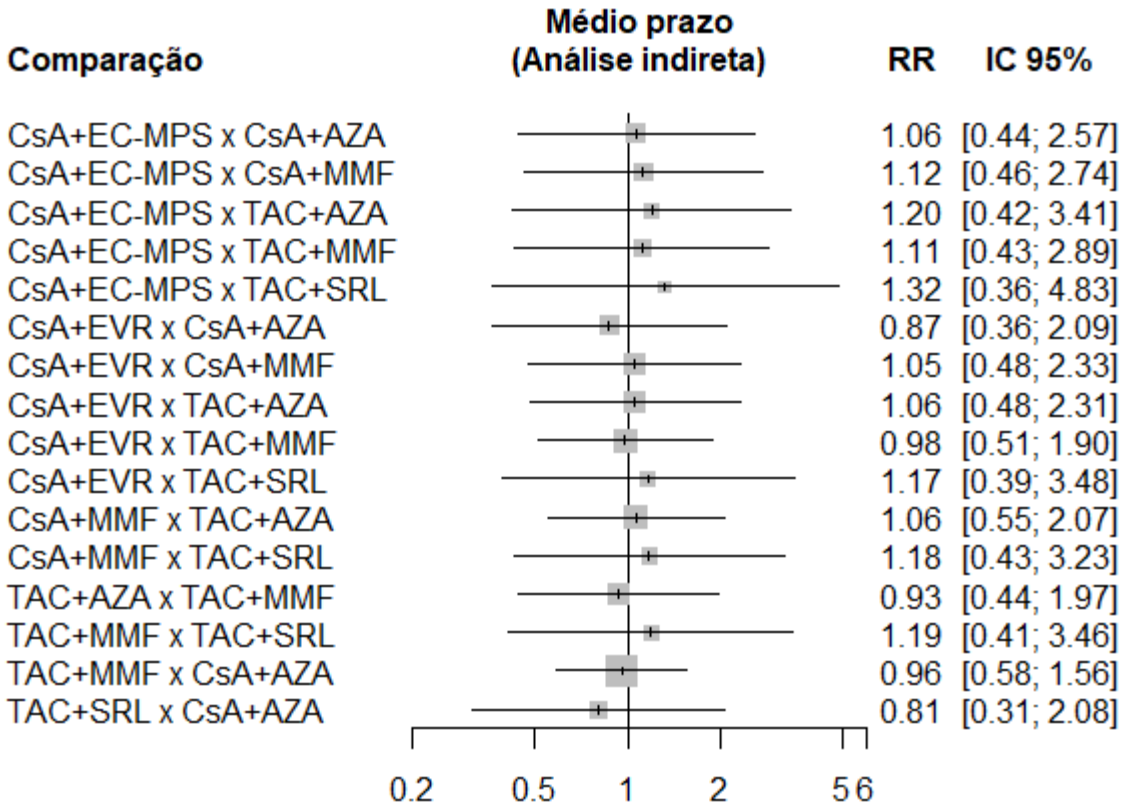
Figura 47. Resultados da comparação direta de médio prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na mortalidade do paciente submetido a transplante pulmonar.



Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EC-MPS: micofenolato de sódio; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

Figura 48. Resultados da comparação indireta de médio prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na mortalidade do paciente submetido a transplante pulmonar.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EC-MPS: micofenolato de sódio; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

9.2.3.5 Análise de comparações não agrupáveis

Um estudo[46] não pode ser agrupado por ter tempo de seguimento diferente dos demais, bem como ser uma comparação tripla (Quadro 12). Os dados desse estudo mostraram que não houve diferença de efeito entre tacrolimo associado a sirolimo e azatioprina comparado a ciclosporina, sirolimo e azatioprina na mortalidade dos pacientes.

Quadro 12. Resultados de estudos individuais das comparações entre os esquemas de imunossupressão na mortalidade no transplante pulmonar.

Autor et al. ano	Intervenção	Comparador	Nº amostra	Tempo de seguimento (meses)	Análise estatística	Estimativa de efeito (IC 95%)	valor de p	Direção do efeito
Hachem et al. 2007[46]	TAC+SRL+AZA	CsA+SRL+AZA	90	28	RR (IV, EA)	1,09 (0,49 a 2,42)	0,8305	0

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo; RR: risco relativo; IC: intervalo de confiança; IV: inverso da variância; EA: efeitos aleatórios. Nota: (0) sem diferença de efeito entre as intervenções.

9.2.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia

9.2.4.1 Existência de rejeição do enxerto pulmonar

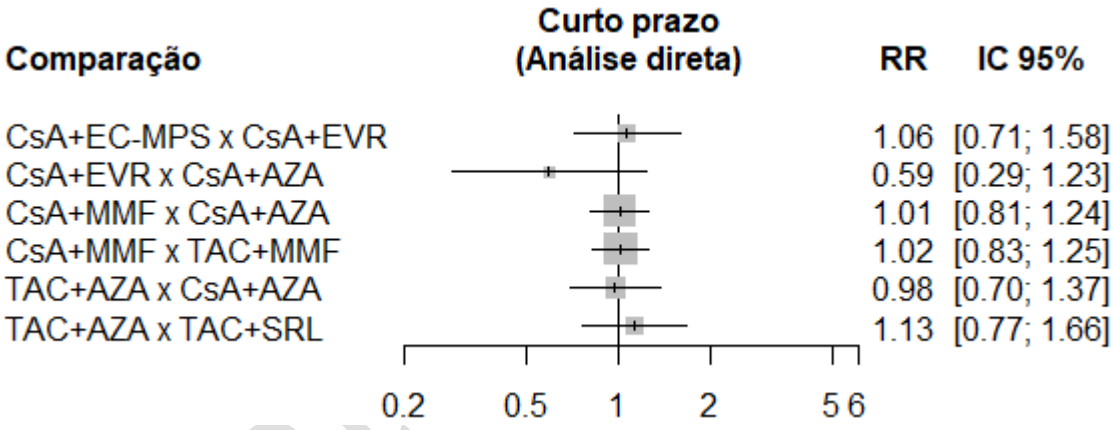
Rejeição aguda do enxerto pulmonar

A rejeição aguda do enxerto foi avaliada em 13 estudos [42,44-53,55,56] incluídos nesta análise. As intervenções analisadas envolveram azatioprina associada a tacrolimo [42], azatioprina associada a ciclosporina [45,47-49,55,56], micofenolato de sódio mais ciclosporina [44], tacrolimo associado a azatioprina [45,47], tacrolimo associado a sirolimo [42,46], micofenolato de mofetila mais ciclosporina [48,49], everolimo associado a ciclosporina [56,55,50], tacrolimo associado a micofenolato de mofetila [51-53], e uma associação entre tacrolimo, sirolimo e azatioprina comparado a ciclosporina, sirolimo e azatioprina [46].

9.2.4.2 Análise comparativa de imunossupressores em metanálise em rede

A Figura 49 apresenta, em curto prazo, os resultados das comparações diretas demonstrando que nenhuma das comparações demonstrou diferenças significativas, uma vez que todos os intervalos de confiança têm valor nulo.

Figura 49. Resultados da comparação direta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na rejeição aguda no transplante pulmonar.

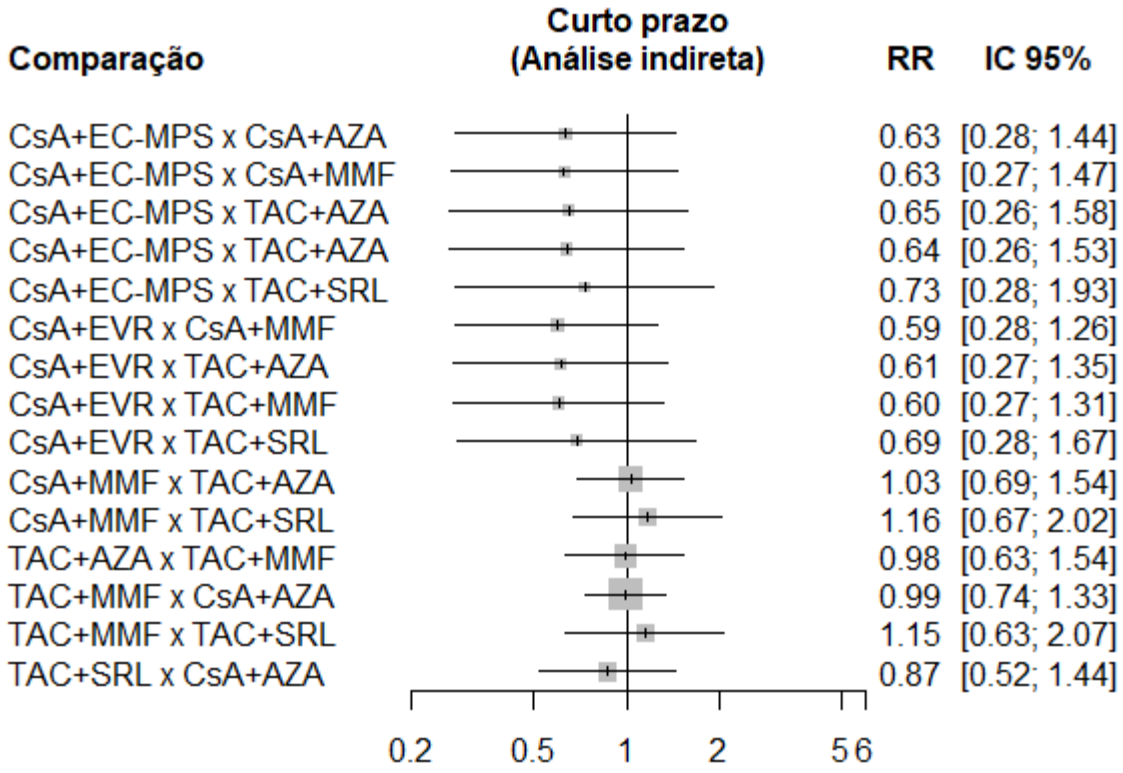


Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EC-MPS: micofenolato de sódio; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

A Figura 50 apresenta os resultados das comparações indiretas. Assim como nas comparações diretas, não foram observadas diferenças significativas. Os intervalos de confiança permaneceram amplos e todos sobrepostos ao valor nulo, refletindo incerteza nas estimativas. Ou seja, a curto prazo, o regime de imunossupressores de manutenção no transplante de pulmão não demonstrou superioridade entre os grupos comparativos em relação à rejeição aguda.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

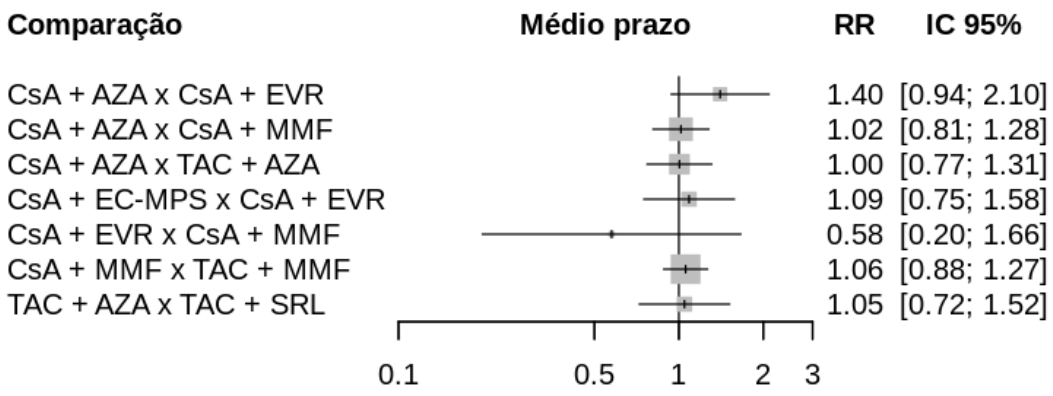
Figura 50. Resultados da comparação indireta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na rejeição aguda no transplante pulmonar.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EC-MPS: micofenolato de sódio; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

No desfecho de rejeição aguda do enxerto pulmonar em médio prazo, tanto as comparações diretas (Figura 51) quanto as indiretas (Figura 52) não demonstraram diferenças significativas entre os esquemas de imunossupressão avaliados. Embora algumas estimativas apresentem tendência a menor risco, a imprecisão é elevada e não permite inferências conclusivas.

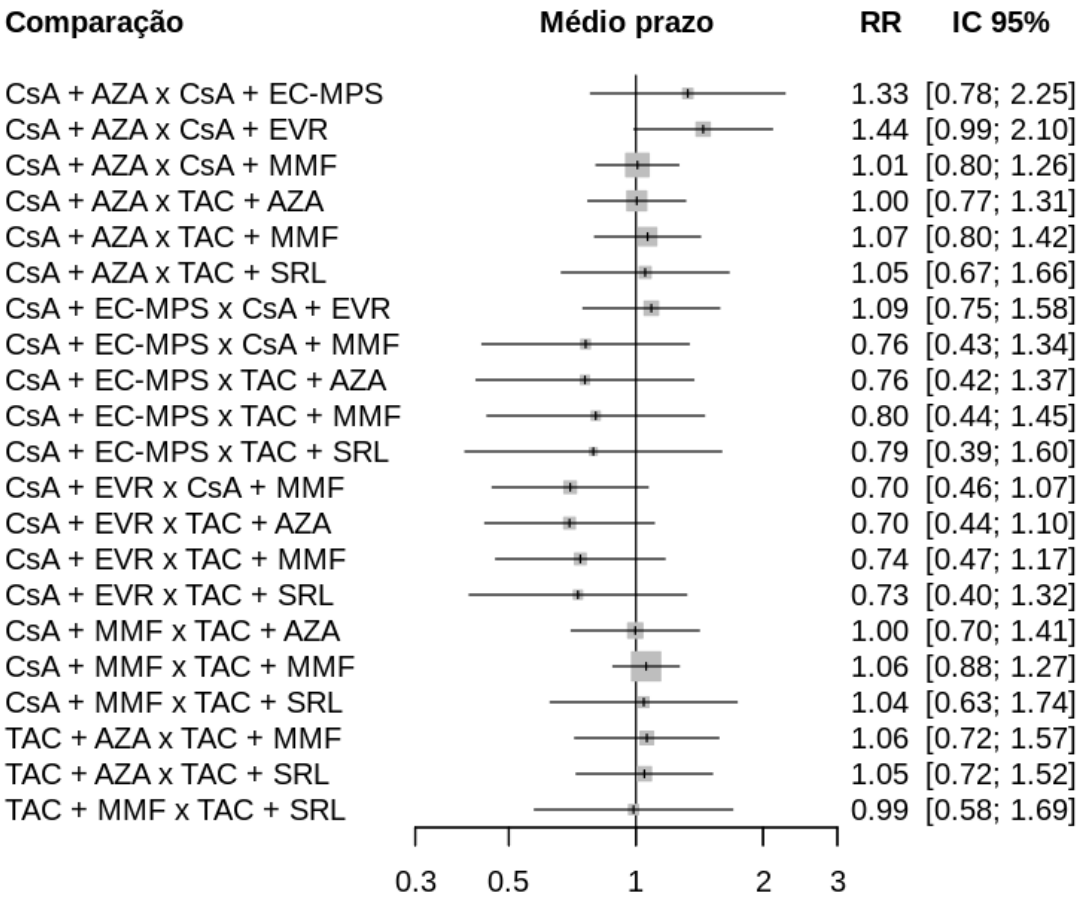
Figura 51. Resultados da comparação direta de médio prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na rejeição aguda no transplante pulmonar.



Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EC-MPS: micofenolato de sódio; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

Figura 52. Resultados da comparação indireta de médio prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na rejeição aguda no transplante pulmonar.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EC-MPS: micofenolato de sódio; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

9.2.4.3 Análise de comparações não agrupáveis

Um estudo [46] mostrou que os esquemas de tratamento triplos não tiveram diferença de efeito estatisticamente significante na diminuição de rejeição aguda do enxerto pulmonar em um acompanhamento de médio prazo (Quadro 13).

Quadro 13. Resultados de estudos individuais das comparações entre os esquemas de imunossupressão na rejeição crônica do enxerto pulmonar.

Autor (ano)	Intervenção	Comparador	Nº amostra	Tempo de seguimento (meses)	Análise estatística	Estimativa de efeito (IC 95%)	valor de p	Direção do efeito
Hachem et al. 2007[46]	TAC+SRL+AZA	CsA+SRL+AZA	90	28	RR (IV, EA)	0,95 (0,59 a 1,51)	0,81	0

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo; RR: risco relativo; IV: inverso da variância; EA: efeitos aleatórios. Nota: (0) sem diferença de efeito entre as intervenções.

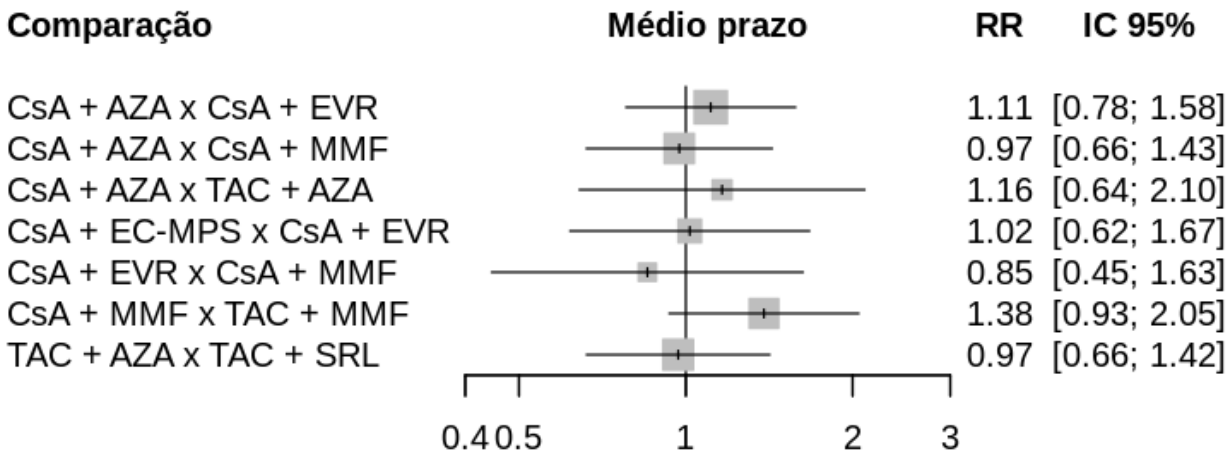
9.2.4.4 Rejeição crônica do enxerto

Doze estudos [42,44-48,50-53,55,56] apresentaram resultados de ocorrência de rejeição crônica do enxerto nas comparações entre azatioprina associada a tacrolimo e tacrolimo mais sirolimo [42], micofenolato de sódio mais ciclosporina e everolimo associado a ciclosporina [44], azatioprina associada a tacrolimo e azatioprina mais ciclosporina [45,47], everolimo associado a ciclosporina e azatioprina mais ciclosporina [55,56], micofenolato de mofetila associado a ciclosporina e azatioprina mais ciclosporina [48], everolimo associado a ciclosporina e micofenolato de mofetila associado a ciclosporina [50], tacrolimo associado a micofenolato de mofetila e micofenolato de mofetila associado a ciclosporina [51-53], e a combinação tripla de tacrolimo, sirolimo e azatioprina comparada a ciclosporina, sirolimo e azatioprina [46].

9.2.4.5 Análise comparativa de imunossupressores em metanálise em rede

As comparações diretas (Figura 53) e indiretas (Figura 54) entre esquemas de imunossupressão no médio prazo não identificaram diferenças estatisticamente significativas na ocorrência de rejeição crônica do enxerto pulmonar. Portanto, para este desfecho, não houve um efeito significativo de um esquema imunossupressor sobre os demais.

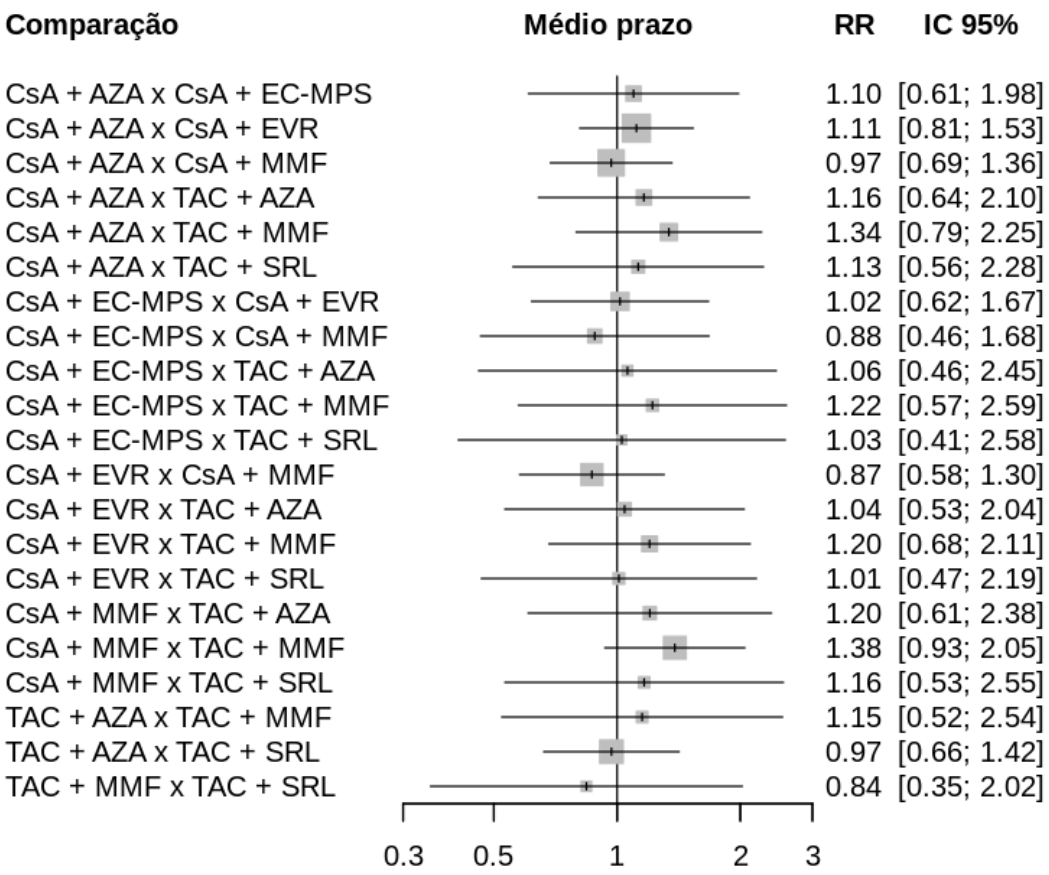
Figura 53. Resultados da comparação direta de médio prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na rejeição crônica no transplante pulmonar.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EC-MPS: micofenolato de sódio; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 54. Resultados da comparação indireta de médio prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na rejeição crônica.

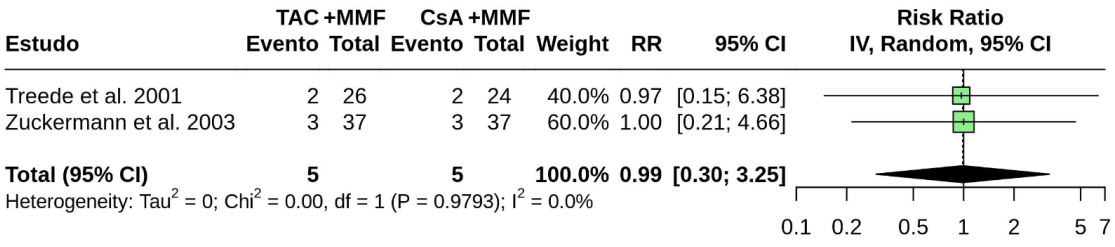


Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EC-MPS: micofenolato de sódio; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

9.2.4.6 Análise comparativa de imunossupressores em metanálise de pares

A metanálise de curto prazo não demonstrou diferença estatisticamente significativa na ocorrência de rejeição crônica do enxerto pulmonar (Figura 55). O intervalo de confiança é amplo e inclui o valor nulo, indicando alta imprecisão na comparação, embora não tenha sido observada heterogeneidade estatística. Apesar de a direção do efeito ser levemente favorável à imunossupressão com tacrolimo, a evidência não é conclusiva devido à incerteza nas estimativas.

Figura 55. Gráfico de floresta de tacrolimo mais micofenolato de mofetila vs. ciclosporina mais micofenolato de mofetila na rejeição crônica no transplante hepático em curto prazo.



Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Fonte: elaboração própria.

9.2.4.7 Análise de comparações não agrupáveis

Três estudos foram avaliados individualmente em relação aos resultados de rejeição crônica do enxerto pulmonar, dois a curto prazo [42,56] e um visando acompanhamento de médio prazo [46], por conta da diferença no tempo de seguimento. Nenhum dos estudos apresentou diferença estatisticamente significativa (Quadro 14).

Quadro 14. Resultados de estudos individuais das comparações entre os esquemas de imunossupressão na rejeição crônica do enxerto pulmonar.

Autor (ano)	Intervenção	Comparador	Nº amostra	Tempo de seguimento (meses)	Análise estatística	Estimativa de efeito (IC 95%)	valor de p	Direção do efeito
Bhorade et al. 2011[42]	AZA+TAC	SRL+TAC	181	12	RR (IV, EA)	0,80 (0.25 a 1,85)	0,6071	0
Snell et al. 2006[56]	EVR+CsA	AZA+CsA	213	12	RR (IV, EA)	0,83 (0,47 a 1,50)	0,5511	0
Hachem et al. 2007[46]	TAC+SRL+AZA	CsA+SRL+AZA	90	28	RR (IV, EA)	0,93 (0,54 a 1,61)	0,8023	0

Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EVR: everolimo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo; RR: risco relativo; IV: inverso da variância; EA: efeitos aleatórios. Nota: (0) sem diferença de efeito entre as intervenções.

9.2.4.8 Ocorrência de eventos adversos

Os eventos adversos foram divididos em eventos adversos totais [44,50,56], infecção viral [42,50,51,55,56], infecção bacteriana [42,45,50,51,55,56], infecção fúngica [42,44,45,50,51,52,55,56], e infecção por citomegalovírus (CMV) [42,44,45,49,50,54,56].

9.2.4.9 Eventos adversos totais

Os eventos adversos totais foram relatados em quatro estudos, para comparações de everolimo associado a ciclosporina e azatioprina mais ciclosporina em acompanhamento de curto prazo [56], micofenolato de sódio mais ciclosporina e everolimo associado a ciclosporina [44], e everolimo associado a ciclosporina e micofenolato de mofetila mais ciclosporina [50] no médio prazo, bem como tacrolimo associado a micofenolato de mofetila [43]. Ressalta-se que o Quadro 15 reúne as comparações identificadas para esse desfecho, incluindo aquelas que não puderam ser agrupadas na síntese quantitativa em razão da heterogeneidade das intervenções e dos comparadores. Dessa forma, algumas das comparações descritas neste parágrafo estão apresentadas exclusivamente no Quadro 15, não sendo representadas nas figuras subsequentes.

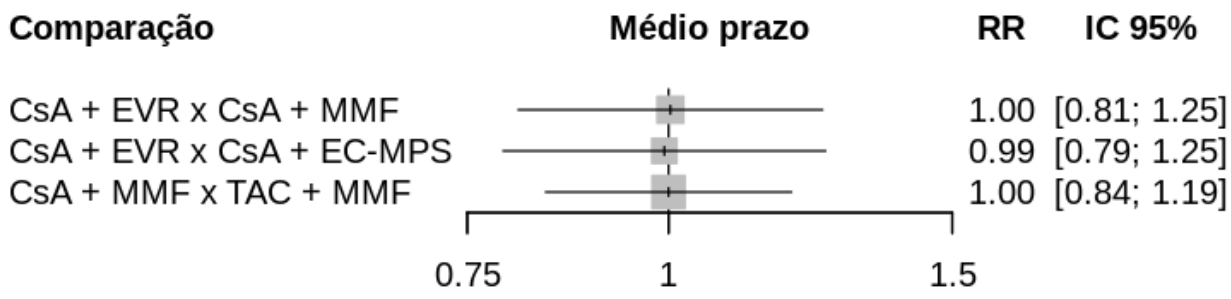
9.2.4.10 Análise comparativa de imunossupressores em metanálise em rede

As comparações diretas (Figura 56) e indiretas (Figura 57) entre os esquemas de imunossupressão na ocorrência de eventos adversos totais no médio prazo não demonstraram diferenças significativas, indicando a ausência de efeito diferencial entre os tratamentos analisados.

Relatório Preliminar

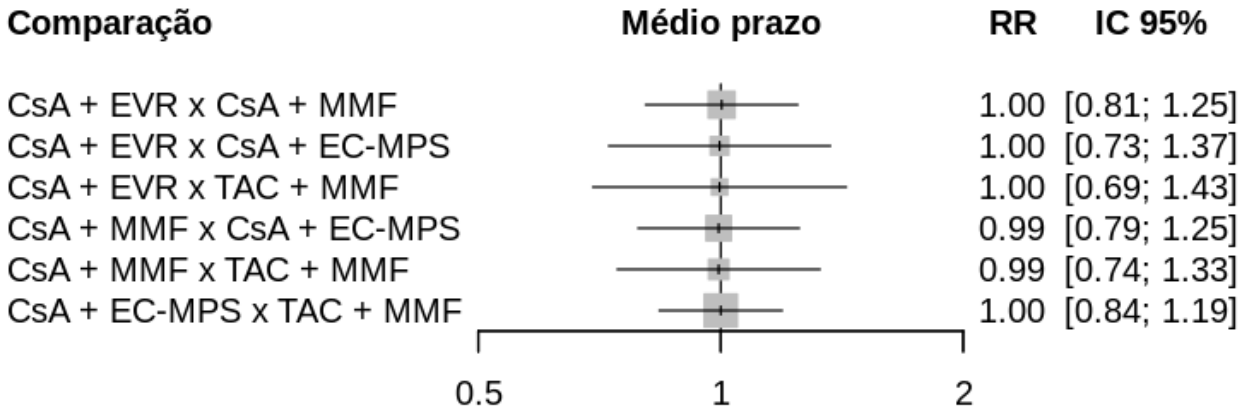
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 56. Resultados da comparação direta de médio prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na ocorrência de eventos adversos totais no transplante pulmonar.



Fonte: elaboração própria. Legenda: CsA: ciclosporina; EC-MPS: micofenolato de sódio; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo.

Figura 57. Resultados da comparação indireta de médio prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na ocorrência de eventos adversos totais no transplante pulmonar.



Fonte: elaboração própria. Legenda: CsA: ciclosporina; EC-MPS: micofenolato de sódio; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo.

9.2.4.11 Infecção viral

Dois estudos [42,56] avaliaram infecções virais no acompanhamento de curto prazo e quatro [42,50,51,55] foram relacionados a médio prazo. As publicações compararam a azatioprina associado a tacrolimo e sirolimo mais tacrolimo [42], everolimo mais ciclosporina e azatioprina associada à ciclosporina [55,56], everolimo associado a ciclosporina e micofenolato de mofetila mais ciclosporina[50], e tacrolimo combinado a micofenolato de mofetila e ciclosporina associada a micofenolato de mofetila[51]. Ressalta-se que o Quadro 15 reúne as comparações identificadas para esse desfecho, incluindo aquelas que não puderam ser agrupadas na síntese quantitativa em razão da heterogeneidade das intervenções

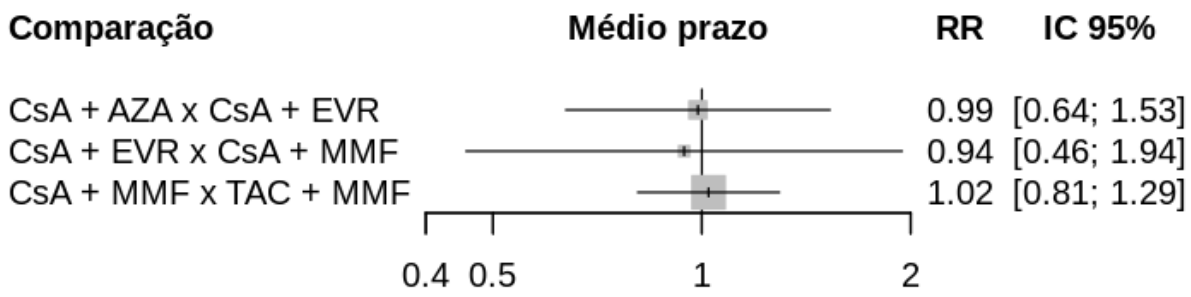
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

e dos comparadores. Dessa forma, algumas das comparações descritas neste parágrafo estão apresentadas exclusivamente no Quadro 15, não sendo representadas nas figuras subsequentes.

9.2.4.12 Análise comparativa de imunossupressores em metanálise em rede

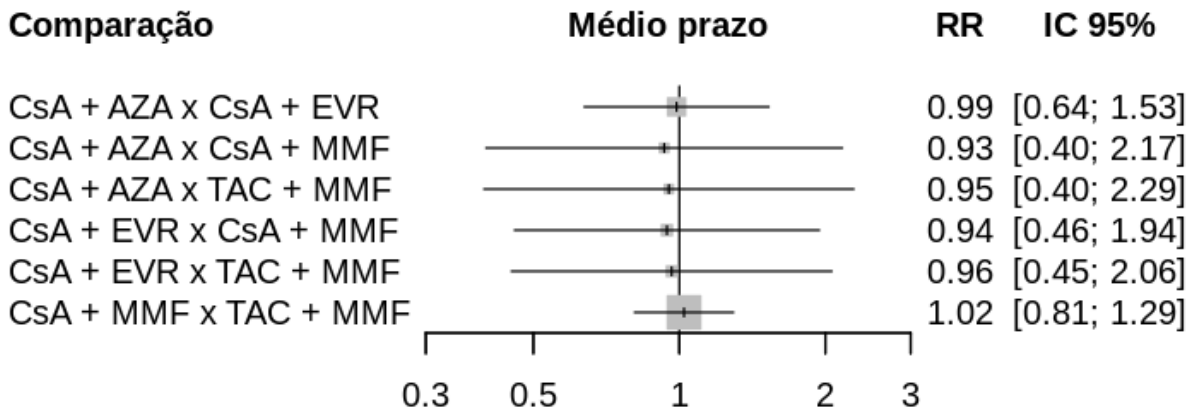
No médio prazo, os esquemas de imunossupressão avaliados apresentaram resultados semelhantes na ocorrência de infecções virais, tanto nas comparações diretas (Figura 58) quanto nas indiretas (Figura 59). Assim, para o desfecho de eventos adversos virais, não houve diferença entre os regimes de imunossupressão analisados no transplante pulmonar.

Figura 58. Resultados da comparação direta de médio prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na ocorrência de infecção viral no transplante pulmonar.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

Figura 59. Resultados da comparação indireta de médio prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na ocorrência de infecção viral no transplante pulmonar.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

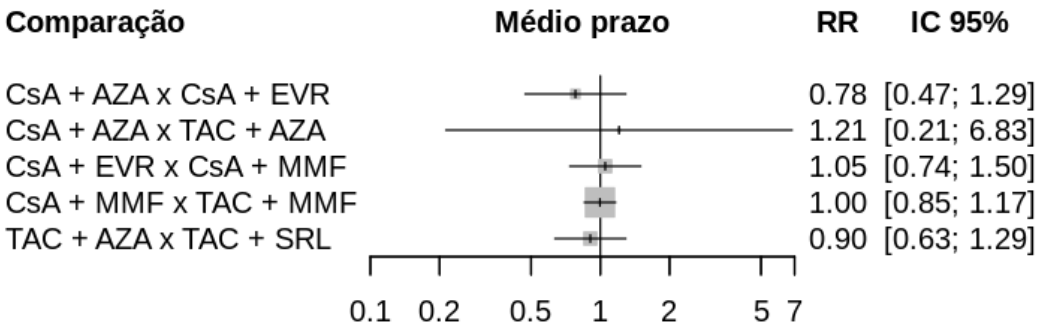
9.2.4.13 Infecção bacteriana

Eventos adversos relacionados à infecção bacteriana foram descritos em sete estudos [42,43,45,55,56,50,51] que avaliaram as comparações azatioprina associada a tacrolimo e sirolimo mais tacrolimo [42], everolimo mais ciclosporina e azatioprina associada à ciclosporina [55,56], everolimo associado a ciclosporina e micofenolato de mofetila mais ciclosporina [50], tacrolimo combinado a azatioprina e ciclosporina mais azatioprina [45], e tacrolimo combinado a micofenolato de mofetila e ciclosporina associada a micofenolato de mofetila [43,51].

9.2.4.14 Análise comparativa de imunossupressores em metanálise em rede

No médio prazo, nenhuma das comparações diretas (Figura 60) ou indiretas (Figura 61) entre os esquemas de imunossupressão avaliados demonstrou significância estatística para o desfecho de infecção bacteriana. Os intervalos de confiança foram amplos e incluíram o valor nulo, evidenciando a incerteza das estimativas e a ausência de efeito entre os regimes comparados.

Figura 60. Resultados da comparação direta de médio prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na ocorrência de infecção bacteriana no transplante pulmonar.

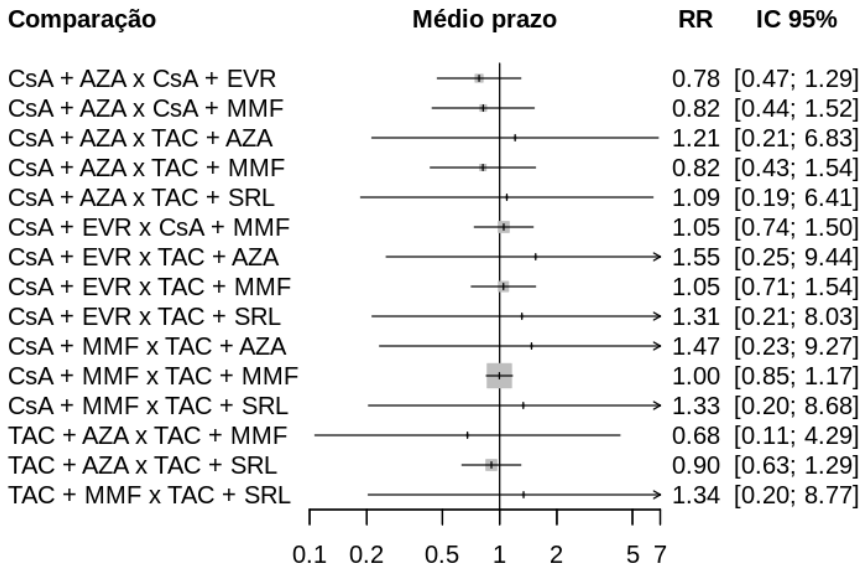


Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 61. Resultados da comparação indireta de médio prazo das comparações de imunossupressores de manutenção em na ocorrência de infecção bacteriana no transplante pulmonar.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

9.2.4.15 Infecção fúngica

Oito estudos analisaram eventos adversos voltados à infecção fúngica [42,44,45,50-52,55,56]. Estes avaliaram as comparações azatioprina associada a tacrolimo e sirolimo mais tacrolimo [42], everolimo mais ciclosporina e azatioprina associada à ciclosporina [55,56], everolimo associado a ciclosporina e micofenolato de mofetila mais ciclosporina [50], tacrolimo combinado a azatioprina e ciclosporina mais azatioprina [45], micofenolato de sódio combinado a ciclosporina e everolimo mais ciclosporina [44], e tacrolimo combinado a micofenolato de mofetila e ciclosporina associada a micofenolato de mofetila [51,52].

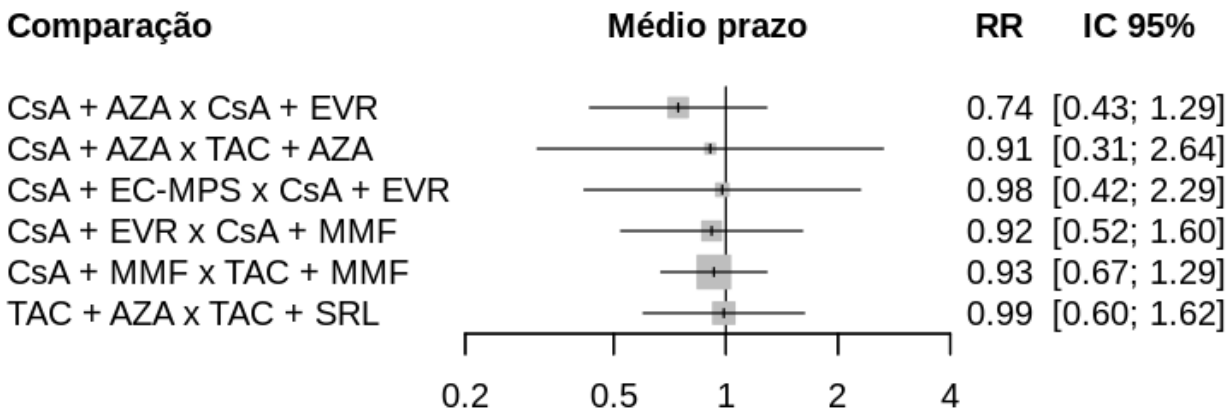
9.2.4.16 Análise comparativa de imunossupressores em metanálise em rede

Na comparação de médio prazo, as análises diretas (Figura 62) e indiretas (Figura 63) demonstraram que não houve diferença de efeito entre os esquemas de imunossupressão na ocorrência de infecção fúngica.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 62. Resultados da comparação direta de médio prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na ocorrência de infecção fúngica no transplante pulmonar.

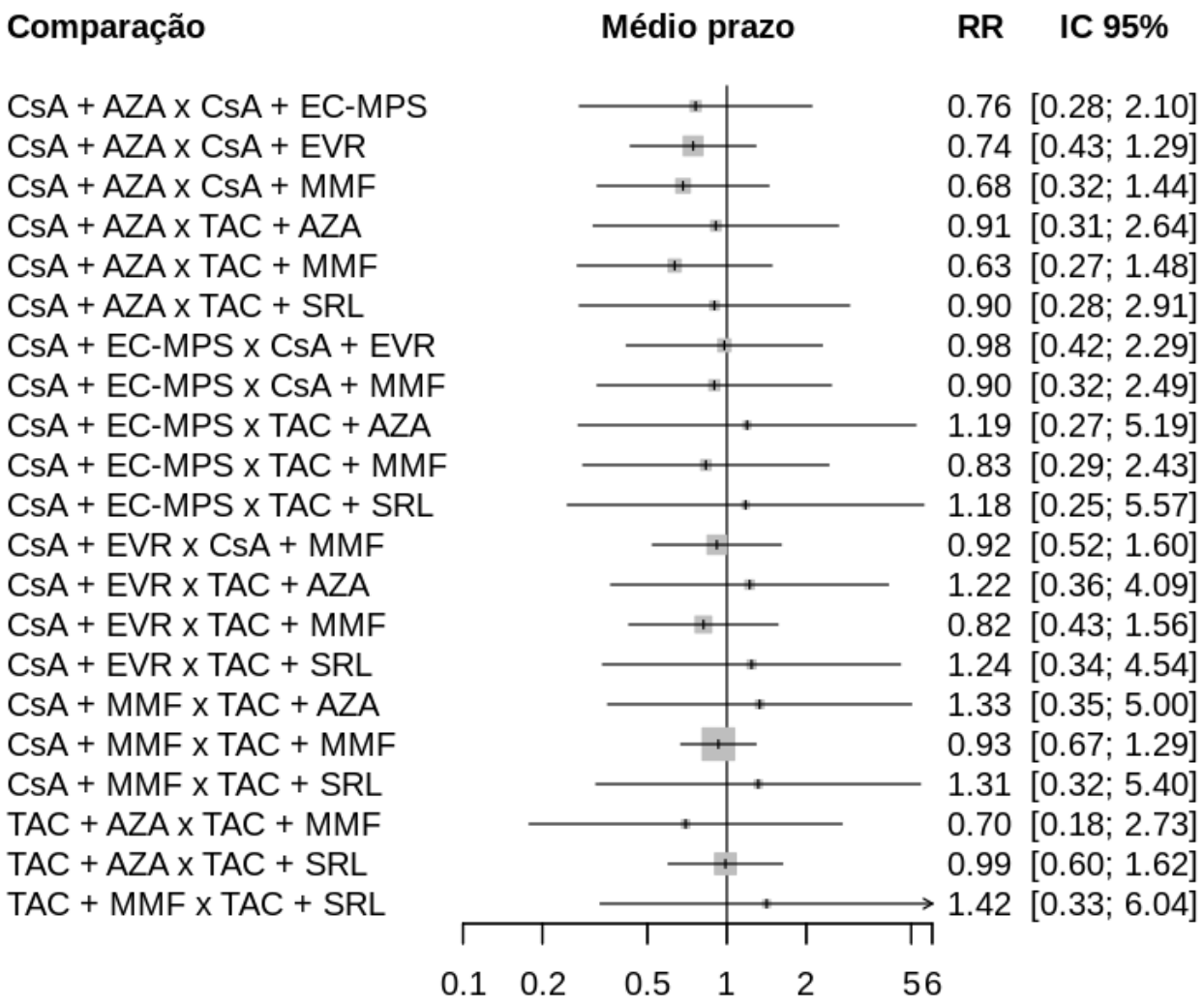


Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EC-MPS: micofenolato de sódio; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 63. Resultados da comparação indireta de médio prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na ocorrência de infecção fúngica no transplante pulmonar.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EC-MPS: micofenolato de sódio; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

9.2.4.17 Infecção por CMV

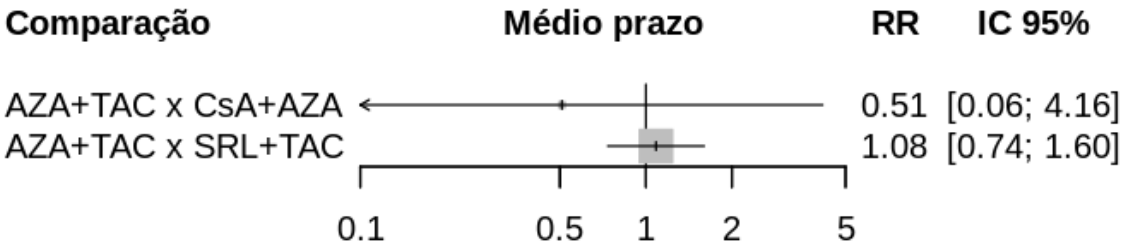
Sete estudos analisaram eventos adversos relacionados à infecção por CMV [42,44,45,49,50,54,56]. As comparações envolveram diferentes combinações de imunossupressores, incluindo: azatioprina associada a tacrolimo e sirolimo mais tacrolimo [42,54], everolimo mais ciclosporina e azatioprina associada à ciclosporina [56], everolimo combinado a ciclosporina e micofenolato de mofetila mais ciclosporina [50], tacrolimo com azatioprina e ciclosporina mais azatioprina [45], micofenolato de mofetila mais ciclosporina e azatioprina associada à ciclosporina [49], e micofenolato de sódio combinado a ciclosporina e everolimo mais ciclosporina [44].

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

9.2.4.18 Análise comparativa de imunossupressores em metanálise em rede

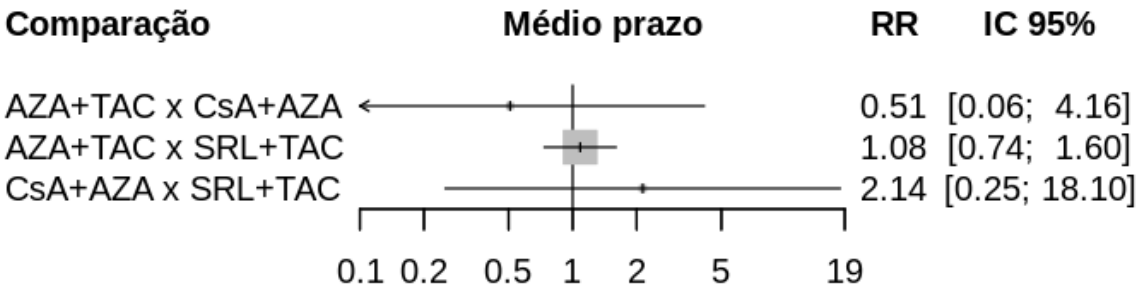
Na análise das comparações diretas (Figura 64) e indiretas (Figura 65) verificou-se que não houve diferença de efeito entre os esquemas terapêuticos na ocorrência de CMV no acompanhamento de médio prazo.

Figura 64. Resultados da comparação direta de médio prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na ocorrência de infecção por CMV no transplante pulmonar.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

Figura 65. Resultados da comparação indireta de médio prazo das comparações de imunossupressores de manutenção em na ocorrência de infecção por CMV no transplante pulmonar.



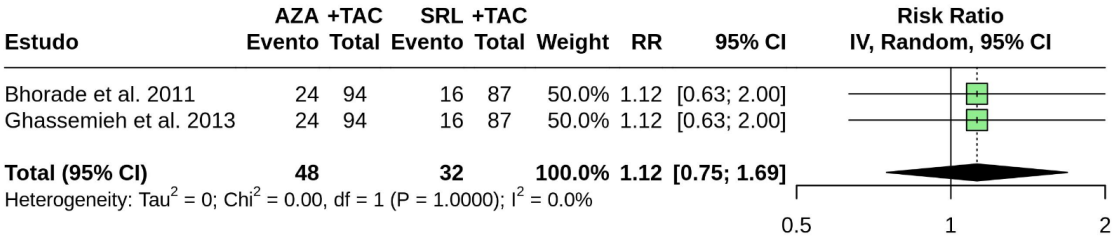
Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

9.2.4.19 Análise comparativa de imunossupressores em metanálise de pares

Dois estudos [42,54] analisaram o uso de azatioprina mais tacrolimo comparado a sirolmo mais tacrolimo na ocorrência de infecção por CMV em curto prazo. Os resultados mostraram que não houve diferença de efeito entre os grupos de comparação (Figura 66).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 66. Gráfico de floresta de azatioprina mais tacrolimo vs. sirolimo mais tacrolimo na ocorrência de infecção por CMV no transplante pulmonar em curto prazo.



Fonte: elaboração própria.

9.2.4.20 Análise de comparações não agrupáveis

Quatro estudos [42,44,52,56] apresentaram dados que não puderam ser incluídos nas metanálises para as seguintes comparações: everolimo mais ciclosporina versus azatioprina mais ciclosporina, azatioprina mais tacrolimo versus sirolimo mais tacrolimo, everolimo mais ciclosporina versus micofenolato de mofetila mais ciclosporina, micofenolato de sódio mais ciclosporina versus everolimo mais ciclosporina, e tacrolimo mais micofenolato de mofetila versus ciclosporina mais micofenolato de mofetila. Os resultados indicaram que não houve diferença de efeito entre os esquemas de imunossupressão na ocorrência de eventos adversos totais, bem como nas infecções virais, bacterianas, fúngicas e por CMV (Quadro 15).

Quadro 15. Resultados de estudos individuais das comparações entre os esquemas de imunossupressão na ocorrência de eventos adversos no transplante pulmonar.

Autor et al. ano	Intervenção	Comparador	Nº amostra	Tempo de seguimento (meses)	Análise estatística	Estimativa de efeito (IC 95%)	valor de p	Direção do efeito
Eventos adversos totais								
Snell et al. 2006[56]	EVR+CsA	AZA+CsA	213	12	RR (IV, EA)	1,05 (0,680 a 1,60)	0,84	0
Infecção viral								
Bhorade et al. 2011[42]	AZA+TAC	SRL+TAC	181	12	RR (IV, EA)	1,02 (0,62 a 1,67)	0,95	0
Bhorade et al. 2011[42]	AZA+TAC	SRL+TAC	181	36	RR (IV, EA)	1,03 (0,66 a 1,61)	0,89	0
Infecção por CMV								
Strueber et al. 2016[50]	EVR + CsA	MMF + CsA	190	24	RR (IV, EA)	0,20 (0,01 a 4,11)	0,30	0
Glanville et al. 2015[44]	EC-MPS+CsA	EVR+CsA	164	36	RR (IV, EA)	1,66 (0,47 a 5,84)	0,43	0
Infecção bacteriana								
Bhorade et al. 2011[42]	AZA+TAC	SRL+TAC	181	12	RR (IV, EA)	0,91 (0,61 a 1,36)	0,64	0

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Snell et al. 2006[56]	EVR+CsA	AZA+CsA	213	12	RR (IV, EA)	1,33 (0,81 a 2,18)	0,26	0
Infecção fúngica								
Bhorade et al. 2011[42]	AZA+TAC	SRL+TAC	181	12	RR (IV, EA)	0,92 (0,51 a 1,65)	0,77	0
Snell et al. 2006[56]	EVR+CsA	AZA+CsA	213	12	RR (IV, EA)	1,32 (0,76 a 2,28)	0,33	0
Treede et al. 2001[52]	TAC+MMF	CsA+MMF	50	12	RR (IV, EA)	2,06 (0,27 a 15,71)	0,48	0

Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EC-MPS: micofenolato de sódio; EVR: everolimo; MMF: micofenolato de mofetila; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo; RR: risco relativo; IC: intervalo de confiança; IV: inverso da variância; EA: efeitos aleatórios. Nota: (0) sem diferença de efeito entre as intervenções.

9.3.5 Avaliação da certeza na evidência - Transplante de pulmão

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 e indiretas, quando possível. O desfecho considerado crítico foi a perda do enxerto.

Foram consideradas apenas as comparações agrupáveis, contemplando os desfechos de perda do enxerto em médio prazo, mortalidade em médio prazo e eventos adversos totais em médio prazo.

A avaliação da certeza da evidência indicou baixa ou muito baixa confiança nas estimativas para os principais desfechos analisados. Para perda do enxerto, todas as comparações apresentaram certeza baixa, principalmente devido à imprecisão das estimativas e ao risco de viés dos estudos incluídos (Tabela 5). De forma semelhante, para mortalidade em médio prazo, a maior parte das comparações também apresentou certeza baixa, com algumas classificadas como muito baixa, refletindo intervalos de confiança amplos e, em alguns casos, inconsistência entre estimativas diretas e indiretas (Tabela 6). Em relação aos eventos adversos em médio prazo, todas as comparações foram classificadas como baixa certeza da evidência, sobretudo em razão da imprecisão e de limitações metodológicas (Tabela 7).

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

Comparação	Número de estudos	Número de indivíduos (controle/intervenção)	Número de eventos (controle/intervenção)	RR (IC 95%)	Efeitos absolutos	Certeza geral da evidência
AZA+CsA vs. EVR+CsA	*	*	*	1,01 (0,40 a 2,52)	*	BAIXA[a,b]
AZA+CsA vs. MMF+CsA	1	156/159	3/4	0,89 (0,20 a 3,92)	2 menos por 1.000 (de 15 menos para 56 mais)	BAIXA[a,b]
EVR+CsA x	1	112/101	9/8	0,89 (0,16 a 5,06)	9 menos por 1.000	BAIXA[a,b]

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

MMF+CsA					(de 68 menos para 326 mais)	

Fonte: Elaboração própria. Nota: IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo; * - evidência indireta

a. Houve rebaixamento por imprecisão grave, devido à amplitude dos intervalos de confiança, os quais indicam elevada incerteza na estimativa do efeito.

b. Risco de viés: a certeza da evidência foi rebaixada devido a limitações metodológicas identificadas nos estudos incluídos, que podem comprometer a confiabilidade da estimativa do efeito.

Tabela 6. Certeza geral da evidência para o tratamento de imunossupressão na fase de manutenção na mortalidade em pacientes submetidos a transplante pulmonar (médio prazo).

Comparação	Número de estudos	Número de indivíduos (controle/intervenção)	Número de eventos (controle/intervenção	RR (IC 95%)	Efeitos absolutos	Certeza geral da evidência
CsA + AZA vs. CsA + EC-MPS	*	*	*	0,94 (0,39 a 2,27)	*	BAIXA[a]
CsA + AZA vs. CsA + EVR	1	112/101	15/13	1,07 (0,62 a 1,84)	8 menos por 1.000 (de 82 menos para 170 mais)	BAIXA[a,d]
CsA + AZA vs. CsA + MMF	1	156/159	48/40	1,06 (0,74 a 1,50)	18 mais por 1.000 (de 80 menos para 154 mais)	BAIXA[a,d]
CsA + AZA vs. TAC + AZA	1	67/66	23/16	1,12 (0,64 a 1,98)	82 mais por 1.000 (de 179 menos para 759 mais)	BAIXA[a,d]
CsA + AZA vs. TAC + MMF	0	*	*	1,05 (0,64 a 1,71)	*	BAIXA[a]
TAC + AZA vs. TAC + SRL	1	87/94	10/14	1,24 (0,48 a 3,21)	28 mais por 1.000 (de 60 menos para 254 mais)	MUITO BAIXA[a,b,d]
CsA + EC-MPS vs. CsA + EVR	1	84/80	12/16	1,13 (0,57 a 2,27)	19 mais por 1.000 (de 61 menos para 181 mais)	BAIXA[a]
CsA + EC-MPS vs. CsA + MMF	0	*	*	1,12 (0,46 a 2,74)	*	BAIXA[a,d]
CsA + EC-MPS vs. TAC + AZA	0	*	*	1,20 (0,42 a 3,41)	*	BAIXA[a]
CsA + EC-MPS vs. TAC + MMF	0	*	*	1,11 (0,43 a 2,89)	*	BAIXA[a]
CsA + EC-MPS vs. TAC + SRL	0	*	*	1,32 (0,36 a 4,83)	*	MUITO BAIXA[c]
CsA + EVR vs. CsA x MMF	1	95/95	12/10	0,99 (0,57 a 1,74)	1 menos para 1.000 (de 54 menos para 93 mais)	BAIXA[a,d]
CsA + EVR vs. TAC + AZA	0	*	*	1,06 (0,48 a 2,31)	*	BAIXA[a]

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

CsA + EVR vs. TAC + MMF	0	*	*	0,98 (0,51 a 1,90)	*	BAIXA[a]
CsA + EVR vs. TAC + SRL	0	*	*	1,17 (0,39 a 3,48)	*	BAIXA[a]
CsA + MMF vs. TAC + AZA	0	*	*	1,06 (0,55 a 2,07)	*	BAIXA[a]
CsA + MMF vs. TAC + MMF	2	250/248	53/54	0,99 (0,70 a 1,40)	2 menos por 1.000 (de 64 menos para 85 mais)	BAIXA[a,d]
CsA + MMF vs. TAC + SRL	0	*	*	1,18 (0,43 a 3,23)	*	MUITO BAIXA[c]
TAC + AZA vs. TAC + MMF	0	*	*	0,93 (0,44 a 1,97)	*	BAIXA[a]
TAC + AZA vs. TAC + MMF	1	87/94	10/14	1,10 (0,51 a 2,37)	12 mais por 1.000 (de 58 menos para 163 mais)	BAIXA[a,d]
TAC+MMF vs. TAC+SRL	0	*	*	1,19 (0,41 a 3,46)	*	BAIXA[a]

Fonte: Elaboração própria. Nota: IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo; * - evidência indireta

a. Houve rebaixamento por imprecisão grave, devido à amplitude dos intervalos de confiança, os quais indicam elevada incerteza na estimativa do efeito.

b. Rebaixamento devido à discordância entre as estimativas diretas e indiretas na rede, indicando possível violação da consistência.

c. Houve rebaixamento por imprecisão muito grave, em razão de intervalos de confiança amplos, refletindo elevada incerteza na estimativa do efeito e baixa precisão dos resultados.

d. Risco de viés: a certeza da evidência foi rebaixada devido a limitações metodológicas identificadas nos estudos incluídos, que podem comprometer a confiabilidade da estimativa do efeito.

Tabela 7. Certeza geral da evidência para o tratamento de imunossupressão na fase de manutenção na ocorrência de eventos adversos totais em pacientes submetidos a transplante de pulmão (médio prazo).

Comparação	Número de estudos	Número de indivíduos (controle/intervenção)	Número de eventos (controle/intervenção	RR (IC 95%)	Efeitos absolutos	Certeza geral da evidência
CsA + EVR vs. CsA + MMF	1	95/95	80/78	1,00 (0,81 a 1,25)	0 menor por 1.000 (de 160 menos para 211 mais)	BAIXA[a,b]
CsA + EVR vs. CsA + EC-MPS	1	83/84	80/83	1,00 (0,73 a 1,37)	0 menor por 1.000 (de 260 menos para 357 mais)	BAIXA[a,b]
CsA + EVR vs. TAC + MMF	*	*	*	1,0 (0,69 a 1,43)	*	BAIXA[a,b]
CsA + MMF vs. CsA + EC-MPS	*	*	*	0,99 (0,79 a 1,25)	*	BAIXA[a,b]
CsA + MMF vs. TAC + MMF	1	125/124	125/124	0,99 (0,74 a 1,33)		BAIXA[a,b]
CsA + EC-MPS vs. TAC + MMF	*	*	*	1,00 (0,84 a 1,19)	10 menos por 1.000 (de 258 menos para 327 mais)	BAIXA[a,b]

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

Fonte: Elaboração própria. Nota: IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo; * - evidência indireta

a. Houve rebaixamento por imprecisão grave, devido à amplitude dos intervalos de confiança, os quais indicam elevada incerteza na estimativa do efeito.
b. Risco de viés: a certeza da evidência foi rebaixada devido a limitações metodológicas identificadas nos estudos incluídos, que podem comprometer a confiabilidade da estimativa do efeito.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

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 foram incluídos 20 ensaios clínicos randomizados (ECR), referentes a 22 publicações para a síntese de evidências [57-78] e um estudo prospectivo semi-randomizado [76].

Dez publicações foram relatadas como estudos multicêntricos realizados em Europa, América do Norte, América do Sul e Austrália [57]; 50 centros em 17 países divididos entre Europa, América do Norte, América do Sul, Austrália, Nova Zelândia e Japão [67]; centros na França, Alemanha, Londres, Reino Unido, Estocolmo e Suécia [69]; oito centros no Reino Unido e República da Irlanda [72]; Irlanda e Reino Unido [73]; Europa e Estados Unidos [71]; Europa e Estados Unidos [65]; quatro centros nos Estados Unidos [68]; 10 centros na Alemanha [75]. Além disso, um estudo ocorreu em 22 centros, porém não informa a localidade [77]. Outros oito estudos foram realizados em centros únicos: Alemanha [58,70], China [76], Estados Unidos [61-63,74], Suécia [64]. Os demais estudos não apresentaram seus locais de realização [59,60,66,78].

Em relação às intervenções, o tacrolimo foi incluído em 19 publicações[57,59–63,65,67–76,78], ciclosporina em 19 [58-63,65-75,77,78], micofenolato de mofetila em cinco publicações [58,59,64,76,77], sirolimo em uma publicação [64], azatioprina em quatro publicações [58,72,73,77], micofenolato de sódio em uma publicação [76] e everolimo em uma publicação [57].

O tempo de duração dos estudos variou de 3 meses [71,75,76] a 60 meses [65], com maior frequência de acompanhamento de 12 meses [64,68-70,74,77].

Foram encontradas evidências para os desfechos de perda do enxerto hepático [57,59,58,60,61,67,68,69,71,74,75,77,78], mortalidade[57–75,77,78], rejeição do enxerto [57–62,64,67–78], eventos adversos [57–61,64,66,67,69,74–78], reinternação hospitalar [59], e tempo de internação [74].

Quando analisada a presença de conflitos de interesse, três estudos indicaram conflitos vivenciados pelos autores das publicações [57,72,73], um estudo prospectivo semi-randomizado [76] relatou que seus autores não possuíam conflitos de interesse e os demais estudos não informaram a avaliação de conflitos de interesse por parte dos autores [58–71,74,75,77,78]. Quinze estudos foram financiados [57,58,60–63,66–68,71–76] e os outros estudos não apresentaram essa informação [59,64,65,69,70,77,78].

Em relação à população, foram incluídos pacientes com diabetes mellitus, insuficiência hepática aguda e crônica[57]; insuficiência hepática crônica e hepatite C [58]; insuficiência hepática aguda e crônica, diabetes mellitus e hipertensão [76]; insuficiência hepática aguda e crônica [67]; insuficiência hepática aguda e crônica e doença hepática em estágio avançado [77]; insuficiência hepática aguda e crônica, hepatite C, colangite esclerosante, doença hepática alcoólica, cirrose criptogênica, cirrose biliar primária, cirrose biliar secundária, hepatite B, hepatite autoimune, hematomatose, deficiência de alfa-1 antitripsina, trombose tardia da artéria hepática, rejeição crônica, doença hepática policística, doença de Wilson e insuficiência hepática fulminante [59]; insuficiência hepática aguda e crônica, Doença de Wilson, hemocromatose, hipertensão e diabetes mellitus [60]; insuficiência hepática aguda e crônica, doença hepatocelular e doenças hepáticas [61]; insuficiência hepática crônica, cirrose biliar e doença hepatocelular [62]; insuficiência hepática aguda e crônica, cirrose

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

alcoólica, crônica pós-NANB, criptogênica, doença colestática, cirrose biliar primária, colangite esclerosante, hepatite autoimune, atresia biliar e distúrbios metabólicos congênitos [63]; insuficiência hepática crônica, cirrose alcoólica, cirrose primária biliar, hepatite crônica autoimune, cirrose criptogênica, colangite esclerosante primária e hepatite C [64]; insuficiência hepática aguda e crônica, cirrose, cirrose biliar primária, colangite esclerosante, hepatite B, hepatite C, Síndrome de Budd-Chiari, Doença de Wilson, fígado policístico, protoporfiria, deficiência de antitripsina e atresia do ducto biliar [65]; insuficiência hepática aguda e crônica, cirrose pós-hepática, cirrose alcoólica, outras cirroses, hepatite fulminante, carcinomas e miscelânea [69]; insuficiência hepática aguda e crônica, sintomas neurológicos, diabetes mellitus, hipertensão e função renal [70]; insuficiência hepática aguda e crônica, cirrose pós-hepática, cirrose alcoólica e carcinoma hepatocelular [71]; insuficiência hepática aguda e crônica, hepatite C, hepatocarcinoma, cirrose criptogênica, cirrose por álcool e hepatite autoimune [74]; insuficiência hepática aguda e crônica, cirrose (hepatites B e C, álcool, criptogênica e outras), cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária, falência hepática aguda e neoplasia [72]; insuficiência hepática aguda e crônica, cirrose hepática, hepatite B e C, cirrose hepática alcoólica, hepatite criptogênica, cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária e insuficiência hepática aguda [73]; insuficiência hepática aguda e crônica, cirrose, carcinoma, colangite esclerosante e Budd-Chiari [75]; insuficiência hepática aguda e crônica, cirrose de Laennec, carcinoma hepatocelular, deficiência de IgG preexistente e hepatite C [78], ou não informaram a condição de saúde para indicação do transplante [66,68].

A maioria dos participantes foram do sexo masculino [57,59–61,63,66–68,72–78] quando os estudos traziam essa informação. A amostra de participantes variou de 25 [64] a 615 participantes [71].

Para apresentar os desfechos relacionados à perda do enxerto e mortalidade, a maioria dos estudos utilizou a medida de taxa. A rejeição do enxerto foi comprovada por biópsia, histopatologia, análise clínica e exames laboratoriais. Dois estudos relataram a utilização de cultura e biópsia para comprovação de eventos adversos [59,60]. Os demais estudos não relataram quais instrumentos foram utilizados para mensuração dos eventos adversos [61,63-67,69-74,76,78].

O agente de indução mais frequentemente relatado foi a globulina antitimócito (ATG), utilizada nos estudos de Fischer et al.[58], Jonas et al.[65], McMaster[69] e Mueller et al.[70]. O anticorpo OKT3 (muromonabe-CD3) apareceu como agente de indução nos estudos de Fung et al.[61], Fung et al.[62] e Kusne et al.[66]. O estudo Wang et al.[76] foi o único a empregar basiliximabe como parte do protocolo de indução. Por outro lado, um número expressivo de estudos não descreveu o uso de qualquer agente imunossupressor específico de indução, incluindo De Simone et al.[57], Fisher et al.[59], Fisher et al.[60], Fung et al.[63], Herlenius et al.[64], Levy et al.[67], Martin et al.[68], Mühlbacher et al.[71], O'Grady et al.[72], O'Grady et al.[73], Shenoy et al.[74], Timmermann et al.[75], Wiesner et al.[77] e Zervos et al.[78].

O Quadro 16 apresenta as principais características dos estudos incluídos.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Quadro 16. Caracterização dos estudos incluídos 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
De Simone et al. 2012[57] ECR aberto Multicêntrico (Europa, América do Norte, América do Sul e Austrália)	DM, insuficiência hepática aguda e crônica Idade (Média): 54.5 (I); 53.2 (C) Sexo masculino (N/%): 179/73,7 (I); 164/71 (C) Duração: 24 meses	Tacrolimo (243) [NI] *vs.* Everolimo (231) [1 mg/kg; 2x/dia]	Prednisona [dose oral mínima de 5 mg; 1x/dia]	Perda do enxerto hepático Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	Novartis Pharma AG. PDS recebeu honorários do orador e atuou em conselhos consultivos da Novartis, Biotest Italy e Grifols, e recebeu financiamento de pesquisa da Astellas. FN recebeu financiamento de pesquisa irrestrito da MSD, Roche, Janssen-Cilag, Ipsen, Eumedica e CAF. HJM recebeu honorários de palestrantes, subsídios de viagem e subsídios de pesquisa da Astellas, Novartis e Biotest e atuou em conselhos consultivos da Novartis e Astellas. SB recebeu financiamento de pesquisa da Novartis e foi membro de um comitê de direção da Novartis. FS atuou como membro do conselho consultivo da Novartis, Astellas, Roche, Genzyme, Schering Plough e MSD. SJ recebeu financiamento de pesquisa e subsídios de viagem da Novartis, Astellas e Roche. DS é membro de um conselho consultivo de pesquisa da Novartis e recebeu financiamento de pesquisa da BMS, Novartis, Wyeth, Quark

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

					Pharmaceuticals, Astellas e LifeCycle Pharma. JF fez parte de um Conselho de Monitoramento de Segurança de Dados para Bristol-Myers-Squibb e recebeu subsídios educacionais da Astellas e da Genzyme/Sanofi. LF recebeu honorários do orador.
Fisher et al. 1998[59] ECR aberto NI	Insuficiência hepática aguda e crônica, hepatite C, colangite esclerosante, doença hepática alcoólica, cirrose criptogênica, cirrose biliar primária, cirrose biliar secundária, hepatite B, hepatite autoimune, hematomatose, deficiência de alfa-1 antitripsina, trombose tardia da artéria hepática, rejeição crônica, doença hepática policística, doença de Wilson e insuficiência hepática fulminante Idade (Média): 48 (I); 49 (C) Sexo masculino (N/%): 30/60 (I); 30/61,2 (C)	Ciclosporina [8 a 10 mg/kg; 2x/dia] + Micofenolato de mofetila [3 g (primeira semana se perda sanguínea operatória inferior a 10 unidades); 2 g (se igual ou superior a 10 unidades); 2 g/dia (após 7 dias); 1 g/dia (aos 6 meses); NI] (50) *vs.* Tacrolimo [0,15 mg/kg; 2x/dia] + Micofenolato de mofetila [3 g (primeira semana se perda sanguínea operatória inferior a 10 unidades); 2 g (se igual ou superior a 10 unidades); 2 g/dia (após 7 dias); 1 g/dia (aos 6 meses); NI] (49)	Prednisona [20 mg no dia 18; 7,5 mg em 3 meses; 5 mg em 6 meses; 1x/dia] Prostaglandina E1 [10 mg/h; Infusão contínua por 5 a 7 dias] Ganciclovir (Cytovene) [5 a 10 mg/kg/dia; iV nos dias 1 a 14 pós-operatório] Aciclovir (Zovirax) [3200 mg/dia; via oral por 6 semanas] Imunoglobulina hiperinmune para CMV (Cytogam) [150 mg/kg (72 horas após tx); 100 mg/kg (semanas 2, 4, 6 e 8); 50 mg/kg (semanas 12 e 16) Imunoglobulina para hepatite B [100 ml (IV durante a fase anepática da cirurgia]; 5 ml (subcutaneamente por 5 a 7 dias, e conforme necessário para manter um nível de imunoglobulina superior a 200 U/ml)] Imunoglobulina para hepatite B [NI]	Perda do enxerto hepático Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos Reinternação hospitalar	NI

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	Duração: 6 meses				
Fischer et al. 2000[58] ECR Alemanha	Insuficiência hepática crônica e Hepatite C Idade (Média): NI Sexo masculino (N/%): NI Duração: 32 meses	Azatioprina [1 a 2 mg/kg; 1x/dia] + Ciclosporina [5 mg/kg; 1x/dia] (32) *vs.* Micofenolato de mofetila [1 g (24 horas após o Tx); 1,5 g; 2x/dia] + Ciclosporina [5 mg/kg; 1x/dia] (31)	Metilprednisolona [1000 mg (fase anepática); 1 mg/kg (até 1 mês); 16 mg/kg (após 1 mês); 4 mg/kg (após 6 meses); 1x/dia] Globulina antitimócito [0,75 mg/kg; 1x/dia] Ganciclovir [5 mg/kg; 2x/dia]	Perda do enxerto hepático Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	Roche GmbH, Grenzach. NI
Fisher et al. 2004[60] ECR aberto NI	Insuficiência hepática aguda e crônica, Doença de Wilson, hemocromatose, HAS e DM Idade (Média): 49 (I); 48 (C) Sexo masculino (N/%): 60/60 (I); 39/39 (C) Duração: 48 meses	Tacrolimo (44) [0,25 mg/kg; 1x/dia] *vs.* Ciclosporina (46) [8 a 10 mg/kg; 1x/dia]	Micofenolato de mofetila [1 g/dia a partir mês 6; 1x/dia] Prednisona [20 mg/dia (dia 18); 7,5 mg/dia (3 meses); 5 mg/dia (6 meses); NI] Imunoglobulina contra hepatite B [5 ml; NI] Ganciclovir [5 a 10 mg/kg; NI] Aciclovir [3200 mg/dia; NI] Hiperimunoglobulina CMV [50 mg/kg; NI] imunoglobulina anti hepatite B [5 ml; NI]	Perda do enxerto hepático Mortalidade Rejeição crônica Eventos adversos	Hoffman, LaRoche. NI
Fung et al. 1991[61] ECR aberto Estados Unidos	Insuficiência hepática aguda e crônica, doença hepatocelular e doenças hepáticas Idade (Média): 42 (I); 42 (C) Sexo masculino (N/%): 21/51,2 (I); 27/67.5 (C) Duração: 15 meses	Tacrolimo (41) [0.10 mg/kg (IV); 1x/dia; 0.15 mg/kg; 2x/dia] *vs.* Ciclosporina (40) [4 mg/kg (IV); 1x/dia; 8 mg/kg; 2x/dia]	Metilprednisolona [1 g; 20 mg/dia; 1x/dia] Prednisona [10 mg/dia; 5 mg/dia; NI] OKT3 [10 mg; 1x/dia] - apenas no grupo ciclosporina	Perda do enxerto hepático Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica Eventos adversos	Bolsa de pesquisa OK 29961 dos Institutos Nacionais de Saúde, Bethesda, Maryland, e pela Administração de Veteranos. NI

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Fung et al. 1993[62] ECR (relacionado a publicação de Fung et al. 1991) Estados Unidos	Insuficiência hepática crônica, cirrose biliar e doença hepatocelular. Idade (Média): 43 (I); 42 (C) Sexo masculino (N/%): NI Duração: 22 meses	Tacrolimo (78) [0,10 mg/kg (IV 24 horas); 0,15 mg/kg (VO); 2x/dia] *vs.* Ciclosporina (76) [4 mg/kg (IV 24 horas); 8 mg/kg (VO); 2x/dia]	Metilprednisolona [1 g (IV intraoperatório); 20 mg (IV); 20 mg (VO); 10mg (VO após 2 semanas); 5 mg (VO após 1 mês); 1x/dia] Metilprednisolona para tratamento disfunção [1 g (IV); NI] OKT3 [NI]	Mortalidade Rejeição aguda	Apoiado em parte pelo Projeto Grant No. DK 29661 dos Institutos Nacionais de Saúde, Bethesda, MD. NI
Fung et al. 1996[63] ECR Estados Unidos	Insuficiência hepática aguda e crônica, cirrose alcoólica, crônica pós-NANB, criptogênica, doença colestática, cirrose biliar primária, colangite esclerosante, hepatite autoimune, atresia biliar e distúrbios metabólicos congênitos Idade (Média): 43,2 (I); 42,9 (C) Sexo masculino (N/%): 49/62 (I); 20/71,4 (C) Duração: 48 meses	Tacrolimo (79) [0,1 mg/kg; 1x/dia] *vs.* Ciclosporina (28) [4 mg/kg/dia (ínicio IV de 24h); 1x/dia; 8 mg/kg (início Oral a cada 12h); 2x/dia]	Metilprednisolona [20 mg inicial; reduzido para 10 mg/dia após 2 semanas; 5 mg/dia ao final do mês; 1x/dia] Metilprednisolona [1 g IV (intraoperatório) + impulso profilático de cinco dias de metilprednisolona pós-operatória por 5 dias] Prednisona [20 mg inicialmente, redução de 10 mg/dia em duas semanas e 5 mg/dia no final do mês se não houver evidência clínica e histopatológica de rejeição; 1x/dia]	Mortalidade	National Institutes of Health (NIH), Bethesda, MD. NI
Herlenius et al. 2010[64] ECR	Insuficiência hepática crônica, cirrose alcoólica, cirrose primária	Micofenolato de mofetila (13) [250 mg a 1000 mg; 2x/dia]	Prednisolona [10 mg a 5 mg; NI] Fluconazol [NI]	Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	NI

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Suécia	biliar, hepatite crônica autoimune, cirrose criptogênica, colangite esclerosante primária e hepatite C Idade (Média): NI Sexo masculino (N/%): NI Duração: 12 meses	*vs.* Sirolimo (12) [8 mg/kg (NI)]			
Jonas et al. 1998[65] ECR Multicêntrico (Europa e Estados Unidos)	Insuficiência hepática aguda e crônica, cirrose, cirrose biliar primária, colangite esclerosante, Hepatite B, Hepatite C, Síndrome de Budd-Chiari, Doença de Wilson, fígado policístico, protoporfiria, deficiência de antitripsina e atresia do ducto biliar Idade (Média): 49 (I); 47 (C) Sexo masculino (N/%): 28/45,9 (I); 22/36,6 (C) Duração: 60 meses	Tacrolimo (61) [0,075 mg/kg (dose única dentro 8 horas após a cirurgia); 0,075 mg/kg (duas doses parenterais durante um período de 4 horas cada nos dias 1 e 2 pós-transplante); 0,03 a 0,05 mg/kg (infusão de 12 horas, repetida a cada 12 horas por 3 dias); 0,15 mg/kg e 0,10 mg/kg (dose oral); 1x/dia] *vs.* Ciclosporina (60) [1 a 2 mg/kg (dose parenteral); 1x/dia; 5 mg/kg (dose oral); 2x/dia]	Metilprednisolona [500 mg antes da reperfusão e imediatamente após o transplante; 2x/dia] Prednisona [15 mg/kg; 1x/dia] Globulina antitimócito de coelho [5 mg/kg; NI] - apenas no grupo ciclosporina Azatioprina [25 mg (até 1 semana após o transplante); 1 a 2 mg/kg (dia 7 pós-transplante); 1x/dia]	Mortalidade	NI
Kusne et al. 1992[66]	NI	Tacrolimo (57)	Metilprednisolona [1 g; NI]	Mortalidade Eventos adversos	Veterans Administration and National Institutes of Health.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

ECR NI	Idade (Média): 42 (I); 43,5 (C) Sexo masculino (N/%): 31/54,3 (I); 33/62,2 (C) Duração: 10 meses	[0,1 mg/kg (intravenoso infusão contínua); 1x/dia; 0,15 mg/kg (via oral); 2x/dia] *vs.* Ciclosporina (53) [4 mg/kg (IV); 8 mg/kg (via oral); 1x/dia]	Prednisona [20 mg; NI] OKT3 [NI] Profilaxia antimicrobiana: Cefatoxima ou ceftizoxima, Ampicilina, Nistatina [2 milhões U/d], Trimetoprima [80 mg], sulfametoxazol [400 mg], Aciclovir [NI]		NI
Levy et al. 2004[67] ECR aberto Multicêntrico (50 centros em 17 países divididos entre Europa, América do Norte, América do Sul, Austrália, Nova Zelândia e Japão)	Insuficiência hepática aguda e crônica Idade (Média): 50,9 (I); 51,1 (C) Sexo masculino (N/%): 162/64,8 (I); 159/64,89 (C) Duração: 6 meses	Ciclosporina (250) [10 a 15 mg/kg; 1x/dia] *vs.* Tacrolimo (245) [0,1 a 0,15 mg/kg; 1x/dia]	Azatioprina [dose definida por cada centro; NI] Metilprednisolona [1 g intraoperatório; 200 mg; 1x/dia] Prednisona [3 mg/kg gradualmente reduzida para 10 a 20 mg (7º a 30º dias); doses reduzidas para 7,5 a 15 mg e receberam 5 a 10 mg no final do mês 3; 1x/dia] Insulina ou medicação via oral para diabetes [NI] Medicação para hipertensão [NI] Medicação para hiperlipidemia [NI]	Perda do enxerto hepático Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica Eventos adversos	Novartis Pharma AG. NI
Martin et al. 2004[68] ECR aberto Multicêntrico (4 centos nos Estados Unidos)	NI Idade (Média): 50,5 (I); 50,1 (C) Sexo masculino (N/%): 21/55,3 (I); 29/70,7 (C) Duração: 12 meses	Tacrolimo (39) [0,1 a 0,15 mg/kg; 1x/dia] *vs.* Ciclosporina (41) [6 a 10 mg/kg; 1x/dia]	Azatioprina [inicial: 2 mg/kg; reduzida para 1 mg/kg até o dia 7; gradualmente retirada após 60 dias; 1x/dia] Prednisona [20 mg/dia até o dia 6; 5 mg/dia até o dia 90; 1x/dia] Ganciclovir [5 a 10 mg/kg; 1x/dia]	Perda do enxerto hepático Mortalidade Rejeição aguda	Fujisawa Healthcare, Inc. NI
McMaster, 1994[69] ECR Multicêntrico (França, Alemanha, Londres,	Insuficiência hepática aguda e crônica, cirrose pós-hepática, cirrose alcoólica, cirroses, hepatite fulminante,	Tacrolimo (267) [0,032 mg/kg (dose em 24 horas); 0,141 mg/kg (dia 7); 0,105 mg/kg (até mês 6); 1x/dia] *vs.*	Azatioprina [NI] Metilprednisolona [1 g intraoperatória; ajustada para 10 mg/kg; seguida por uma dose oral de 20 mg; 1x/dia] Globulina antitimócito [5 mg/kg; 1x/dia]	Perda do enxerto hepático Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica Eventos adversos	NI

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Reino Unido, Estocolmo e Suécia)	carcinomas e miscelânea Idade (Média): NI Sexo masculino (N/%): NI Duração: 12 meses	Ciclosporina (273) [1 a 6 mg/kg (dose inicial IV); 8 a 15 mg/kg (dose oral); 1x/dia]			
Mueller et al. 1995[70] ECR aberto Alemanha	Insuficiência hepática aguda e crônica, sintomas neurológicos, DM, HAS e função renal Idade (Média): NI Sexo masculino (N/%): NI Duração: 12 meses	Tacrolimo (61) [pós-tx: 0,075 mg/kg; Redução gradual: 0,075 mg/kg; 0,15 mg/kg; redução para 0,1 mg/kg; 2x/dia] *vs.* Ciclosporina (60) [1 a 2 mg/kg; NI]	Metilprednisolona [500 mg; 2 doses - pré e pós reperfusão] Prednisolona [500 mg (IV pré e intra operatório); 250 mg (6hs após tx); 100 mg (dia 1 a 6); 40 mg (dia 7); 30 mg (dia 14); 20 mg (dia 60)] Prednisolona [20 mg reduzido para 15 mg; 1x/dia] Globulina antitimócito [NI] - apenas no grupo ciclosporina	Mortalidade Rejeição aguda	NI
Mühlbacher et al. 2001[71] ECR aberto Multicêntrico (Europa e Estados Unidos)	Insuficiência hepática aguda e crônica, cirrose pós-hepática, cirrose alcoólica e carcinoma hepatocelular Idade (Média): NI Sexo masculino (N/%): NI Duração: 3 meses	Tacrolimo (310) [0,15 mg/kg (3º mês); 0,122 mg/kg (reajuste); 1x/dia] *vs.* Ciclosporina (305) [8 a 15 mg/kg (dose inicial); 8,751 mg/kg (primeira semana); 4,35 mg/kg (3º mês); 1x/dia]	Prednisolona [1,5 mg/Kg (dia 1); seguido de 0,05 a 0,15 mg (dias 61 a 90); 1x/dia]	Perda do enxerto hepático Mortalidade Rejeição aguda	Fujisawa GmbH. NI
O'Grady et al. 2002[72] ECR aberto Multicêntrico (8 centros no Reino	Insuficiência hepática aguda e crônica, cirrose (hepatites B e C, álcool, criptogência e outras), cirrose	Tacrolimo (301) [0,1 mg/kg (dose inicial); 10 mg/kg (dose máxima); 1x/dia] + Azatioprina [1 mg/kg; 1x/dia]	Prednisolona [Dose gradual começando com 20 mg, reduzindo para 7,5 mg em 3 meses; 1x/dia] Metilprednisolona ou hidrocortisona [Dose gradual começando com 20 mg, reduzindo para 7,5 mg em 3 meses; 1x/dia]	Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica	Fujisawa e Novartis. O'Grady J recebeu honorários e viagens de Fujisawa; Burroughs A recebeu honorários e viagens de

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Unido e República da Irlanda)	biliar primária, colangite esclerosante primária, falência hepática aguda e neoplasia Idade (Média): 52 (I); 50 (C) Sexo masculino (N/%): 179/60 (I); 171/56) (C) Duração: 36 meses	*vs.* Ciclosporina (305) [10 mg/kg; 1x/dia] + Azatioprina [1 mg/kg; 1x/dia]			Fujisawa e viagens de Novartis; Jamieson NV recebeu honorários de Novartis; Heaton N, Forsythe J e Neuberger J receberam honorários e viagens de Fujisawa e Novartis; Mayer MAD como consultor recebeu honorários e viagens de Fujisawa e Novartis; Hudson M e McCormick P receberam viagens de Fujisawa; Macgilchrist A e Rolles K receberam viagens de Fugisawa e Novartis; Davies M recebeu honorários de Fujisawa e viagens de Fujisawa e Novartis; Pollard S recebeu honorários como consultor de Novartis e recebeu viagens de Fujisawa e Novartis.
O'Grady et al. 2007[73] ECR aberto (relacionado a publicação de Fung et al. 1991) Multicêntrico (Irlanda e Reino Unido)	Insuficiência hepática aguda e crônica, cirrose hepática, hepatite B e C, cirrose hepática alcoólica, hepatite criptogênica, cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária e Insuficiência hepática aguda Idade (Média): 52 (I); 50 (C) Sexo masculino (N/%): 151/60 (I); 131/56 (C)	Tacrolimo [0,1 mg/kg (dose inicial); 10 mg/kg (dose máxima); 1x/dia] + Azatioprina [1 mg/kg; 1x/dia] (301) *vs.* Ciclosporina [10 mg/kg; 1x/dia] + Azatioprina [1 mg/kg; 1x/dia] (305)	Prednisolona [Dose gradual começando com 20 mg, reduzindo para 7,5 mg em 3 meses; 1x/dia] Metilprednisolona ou hidrocortisona [Dose gradual começando com 20 mg, reduzindo para 7,5 mg em 3 meses; 1x/dia]	Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica	Tanto a Astellas (antiga Fujisawa) quanto a Novartis ofereceram apoio financeiro em quantidades iguais para a monitoração pós-estudo. Todos os autores receberam honorários ou subsídios de Novartis ou Fujisawa.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	Duração: 36 meses				
Shenoy et al. 2008[74] ECR Estados Unidos	Insuficiência hepática aguda e crônica, Hepatite C, hepatocarcinoma, cirrose criptogênica, cirrose por álcool e hepatite autoimune Idade (Média): 54 (I); 52 (C) Sexo masculino (N/%): 16/53 (I); 24/80 (C) Duração: 12 meses	Tacrolimo (30) [NI; 2x/dia] *vs.* Ciclosporina (30) [4 mg/kg; NI]	Micofenolato de mofetila [somente em casos de rejeição aguda ou insuficiência renal; NI] Metilprednisolona [500 mg; NI] Prednisona [5 mg; 1x/dia] Nistatina [500.000 unidades; 4x/dia] Sulfametoxazol [dose única] Trimetoprima [dose única] Ganciclovir [NI] Valganciclovir [NI] Aciclovir [200 mg; 2x/dia] Imunoglobulina para Hepatite B [NI; 1x/dia]	Perda do enxerto hepático Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos Tempo de internação	Novartis. NI
Timmermann et al. 2002[75] ECR aberto Multicêntrico (10 centros na Alemanha)	Insuficiência hepática aguda e crônica, cirrose, carcinoma, colangite esclerosante e Budd-Chiari Idade (Média): 46,3 (I); 50,4 (C) Sexo masculino (N/%): 42/64,6 (I); 45/65,2 (C) Duração: 3 meses	Tacrolimo (65) [0,1 mg/kg; 1x/dia dividido em duas doses] *vs.* Ciclosporina (69) [4,6 mg/kg (semana 1); 4,5 mg/kg (final do estudo); 1x/dia]	Corticosteroides [doses reduzidas de 0,25 mg/kg (dias 11 a 20) para 5 a 10 mg/kg (mês 3); 1x/dia]	Perda do enxerto hepático Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica Eventos adversos	Fujisawa GmbH, Munique, Alemanha. NI
Wang et al. 2015[76]	Insuficiência hepática crônica, DM e HAS	Micofenolato de sódio [500 mg/kg; 2x/dia] + Tacrolimo [NI] (41)	Corticosteroides [NI] Basiliximabe [NI]	Rejeição aguda Eventos adversos	Apoiado por bolsas da National Natural Science.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Estudo prospectivo semi-randomizado China	Idade (Média): 47,63 (I); 48,25 (C) Sexo masculino (N/%): 39/76,5 (I); 37/89,4 (C) Duração: 3 meses	*vs.* Micofenolato de mofetila [360 mg/kg; 2x/dia] + Tacrolimo [NI] (51)			Foundation of China (No. 81373160). Declaram ausência de conflito de interesse.
Wiesner et al. 2001[77] ECR aberto Multicêntrico (22 centros)	Insuficiência hepática aguda e crônica e doença hepática em estágio avançado Idade (Média): 49 (I); 50 (C) Sexo masculino (N/%): 158/57 (I); 155/54 (C) Duração: 12 meses	Micofenolato de Mofetila [1 g; 2x/dia] + Ciclosporina [3,6 mg/kg; 1x/dia] (278) *vs.* Azatioprina [1 a 2 mg/kg; 1x/dia] + Ciclosporina [3,6 mg/kg; 1x/dia] (287)	Corticosteroide [6,2 mg; 1x/dia] Metilprednisolona [1,5 g; NI]	Perda do enxerto hepático Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	NI
Zervos et al. 1998[78] ECR aberto NI	Insuficiência hepática aguda e crônica, cirrose de Laennec, carcinoma hepatocelular, deficiência de IgG preexistente e hepatite C Idade (Média): 51 (I); 46 (C) Sexo masculino (N/%): 12/48 (I); 15/62,5 (C) Duração: 18 meses	Tacrolimo (25) [0,05 mg/kg; 1x/dia] *vs.* Ciclosporina (24) [3 mg/kg; 1x/dia]	Metilprednisolona [1 g (reperfusão), 20 mg/kg (manutenção) por 2 a 3 semanas e diminuição da dose até 2 a 3 meses; 1x/dia] α-interferon [1.5 milhões de unidades sq aumentada para 3 milhões na terceira semana; 3x/semana]	Perda do enxerto hepático Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	NI

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

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; tx: transplante; U: unidade; VO: via oral.

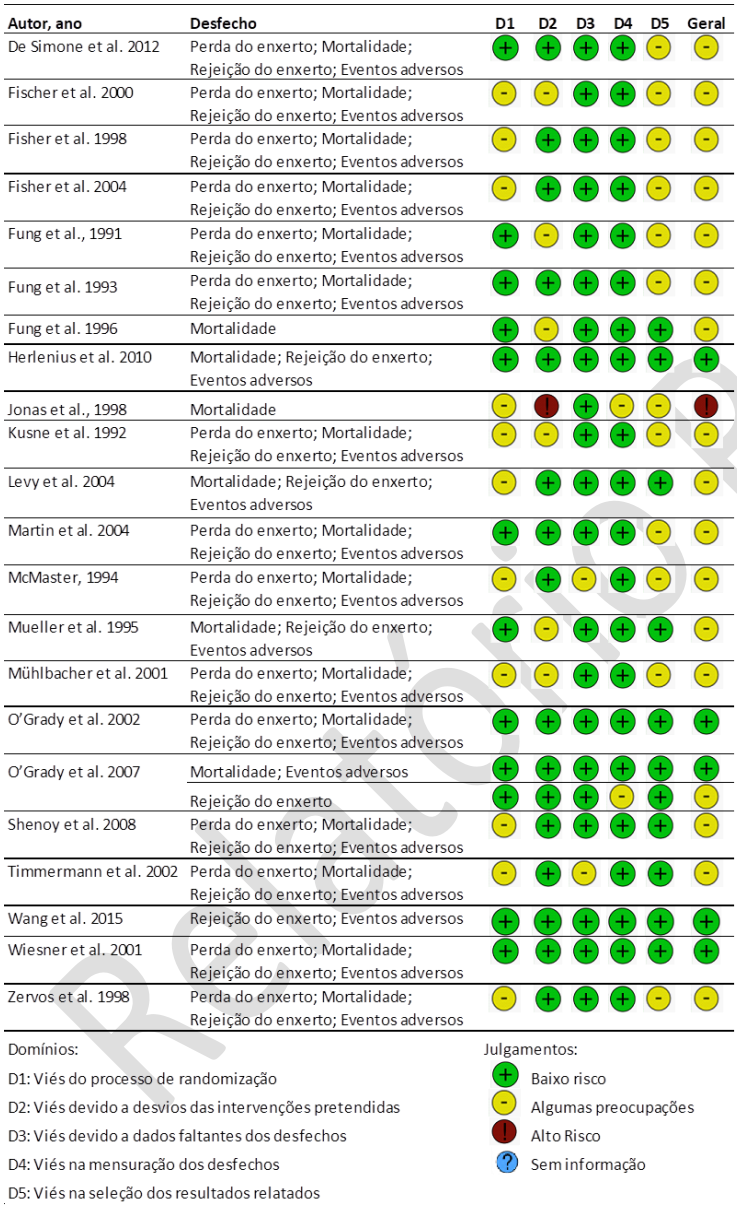
Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

9.3.2 Qualidade metodológica - Transplante de Fígado

Os estudos apresentaram algumas preocupações quanto ao risco de viés, especialmente em relação à falta de informações sobre os métodos empregados para a alocação dos participantes, à possibilidade de desvios não completamente esclarecidos, à ausência de dados detalhados sobre perdas de seguimento e ao tratamento de dados ausentes, bem como à falta de clareza sobre o registro prévio dos protocolos e possíveis modificações nos desfechos avaliados ao longo do estudo. No entanto, a maioria dos desfechos analisados não seria fortemente influenciada pelo cegamento dos participantes e avaliadores (Figura 67).

Figura 67. Avaliação do risco de viés dos ECR por desfecho, a partir da ferramenta RoB 2.0.



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

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

A avaliação do risco de viés metodológico com o ROBINS-I foi realizada para um estudo prospectivo semi-randomizado, considerando os desfechos de rejeição do enxerto hepático e eventos adversos. O estudo apresentou baixo risco de viés (Figura 68).

Figura 68. Avaliação do risco de viés dos estudos observacionais, a partir da ferramenta ROBINS-I.



Fonte: elaboração própria.

9.3.3 Efeitos desejáveis da tecnologia

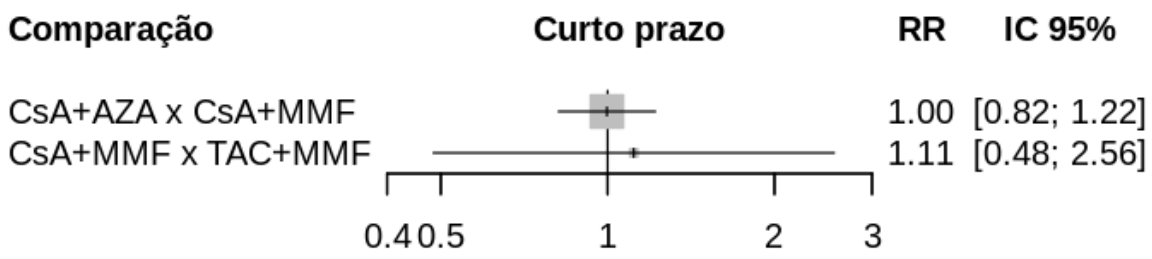
9.3.3.1 Diminuição da perda do enxerto hepático

A perda do enxerto foi avaliada em 18 estudos [57,58,59,60,62,63,66,67,68,69,70,71,74,75,77,78,61,65], que investigaram as intervenções de tacrolimo [57,60,62,63,66,67,68,69,70,71,74,78,61,65], ciclosporina [60,62,63,66,67,68,69,70,71,74,78,61,65], everolimo [57], ou em esquemas combinados como tacrolimo associado a micofenolato de mofetila [59], ciclosporina associada a azatioprina [58,77] ou ciclosporina associada a micofenolato de mofetila [58,59,77].

9.3.3.2 Análise comparativa de imunossupressores em metanálise em rede

Em curto prazo, tanto a análise direta (Figura 69) quanto a análise indireta (Figura 70) não apresentaram diferença de efeito entre os esquemas de imunossupressão na perda do enxerto hepático.

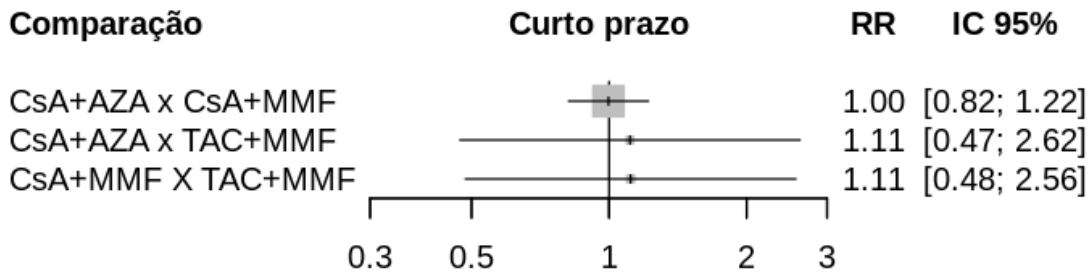
Figura 69. Resultados da comparação direta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na perda do enxerto hepático.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 70. Resultados da comparação indireta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na perda do enxerto hepático.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

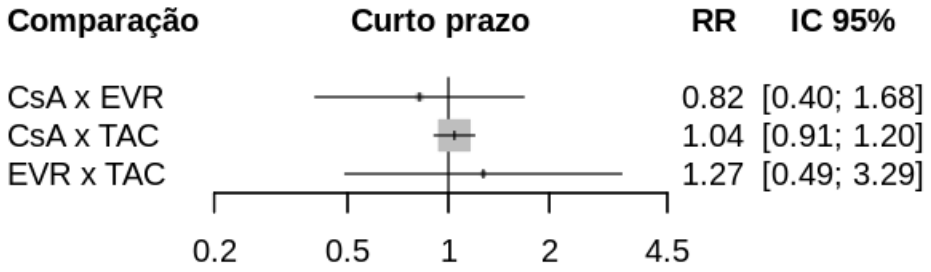
Na comparação entre os imunossupressores utilizados isoladamente, não foi observada diferença de efeito entre eles na perda do enxerto hepático nas análises diretas (Figura 71) e indiretas (Figura 72).

Figura 71. Resultados da comparação direta de curto prazo das comparações de imunossupressores isolados de manutenção na perda do enxerto hepático.



Fonte: elaboração própria. Legenda: CsA: ciclosporina; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

Figura 72. Resultados da comparação indireta de curto prazo das comparações de imunossupressores isolados de manutenção na perda do enxerto hepático.



Fonte: elaboração própria. Legenda: CsA: ciclosporina; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

9.3.3.3 Análise de comparações não agrupáveis

Os dados que não puderam ser analisados por meio de metanálises, devido à heterogeneidade nos períodos de acompanhamento dos estudos, estão apresentados abaixo nas comparações entre ciclosporina mais azatioprina comparado ciclosporina e micofenolato de mofetila[58], e entre tacrolimo comparado ciclosporina [60,78]. Observa-se que não houve diferença no efeito dos imunossupressores avaliados sobre a perda do enxerto nos acompanhamentos de médio e longo prazo (Quadro 17).

Quadro 17. Resultados de estudos individuais das comparações entre os esquemas de imunossupressão na perda do enxerto hepático.

Autor et al. ano	Intervenção	Comparador	Nº amostra	Tempo de seguimento (meses)	Análise estatística	Estimativa de efeito (IC 95%)	valor de p	Direção do efeito
Zervos et al. 1998	TAC	CsA	49	18	RR (IV, EA)	0,85 (0,40 a 1,84)	0,69	0
Fischer et al. 2000	CsA+AZA	CsA+MMF	63	32	RR (IV, EA)	1,16 (0,40 a 3,42)	0,78	0
Fisher et al. 2004	TAC	CsA	90	48	RR (IV, EA)	0,75 (0,26 a 2,18)	0,59	0

Fonte: elaboração própria. Legenda: CsA: ciclosporina; MMF: micofenolato de mofetila; TAC: tacrolimo; RR: risco relativo; IV: inverso da variância; IC: intervalo de confiança; EA: efeitos aleatórios; NA: não se aplica; NI: não informado. Nota: (0) sem diferença de efeito entre as intervenções.

9.3.3.4 Redução da mortalidade no transplante hepático

Os esquemas de imunossupressão foram avaliados em 21 estudos [57–75,77,78] que investigaram as intervenções de tacrolimo [57,60–63,65–71,74,75,78], everolimo [57], azatioprina associada a ciclosporina [58,72,73,77], micofenolato de mofetila associado a ciclosporina [58,77], tacrolimo associado a micofenolato de mofetila [58], ciclosporina [60–63,65–71,74,75,78], micofenolato de mofetila [64] e sirolimo [64], tacrolimo associado a azatioprina [72,73].

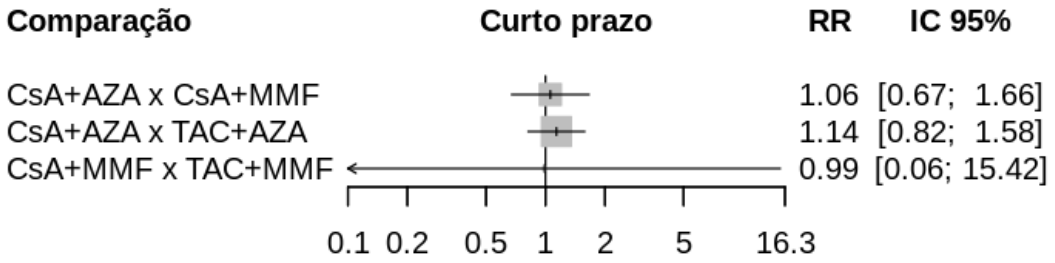
9.3.3.5 Análise comparativa de imunossupressores em metanálise em rede

Em curto prazo, observou-se que as análises diretas (Figura 73) e indiretas (Figura 74) não apresentaram diferença no efeito de no risco de morte entre os pacientes que realizaram transplante hepático.

Relatório Preliminar

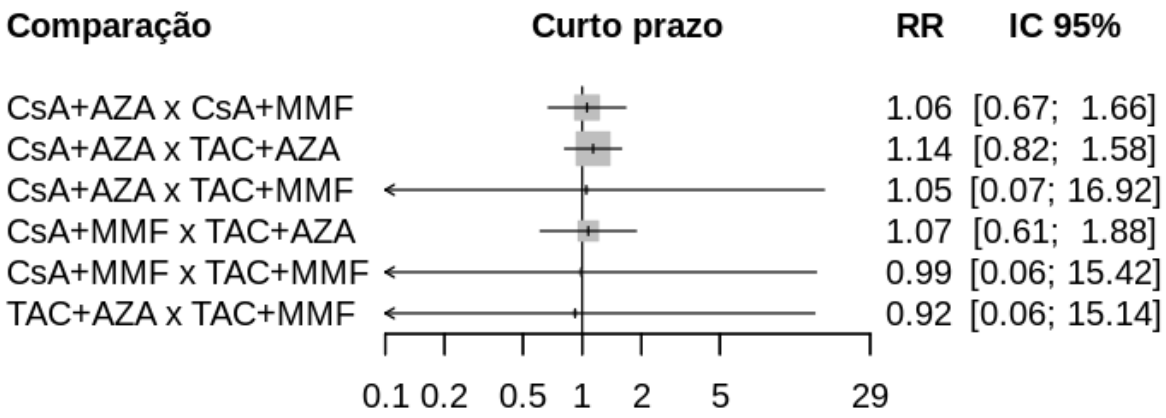
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 73. Resultados da comparação direta de curto prazo das comparações de imunossupressores combinados de manutenção na mortalidade do paciente submetido a transplante hepático.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

Figura 74. Resultados da comparação indireta de curto prazo das comparações de imunossupressores combinados de manutenção na mortalidade do paciente submetido a transplante hepático.

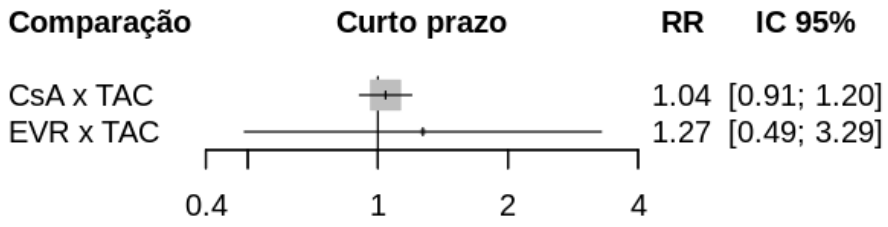


Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

Nas análises diretas (Figura 75) e indiretas (Figura 76) de curto prazo, não foram observadas diferenças de efeito na mortalidade do enxerto hepático entre os imunossupressores utilizados isoladamente.

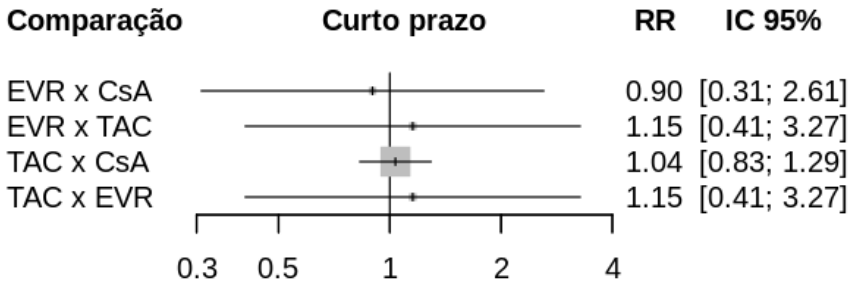
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 75. Resultados da comparação indireta de curto prazo das comparações de imunossupressores isolados de manutenção na mortalidade do paciente submetido a transplante hepático.



Fonte: elaboração própria. Legenda: CsA: ciclosporina; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

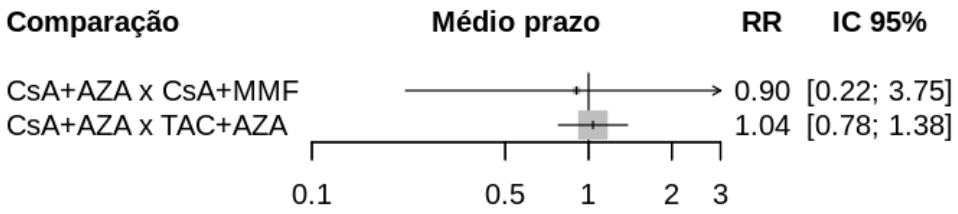
Figura 76. Resultados da comparação indireta de curto prazo das comparações de imunossupressores isolados de manutenção na mortalidade do paciente submetido a transplante hepático.



Fonte: elaboração própria. Legenda: CsA: ciclosporina; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

Do mesmo modo, no acompanhamento de médio prazo, as análises diretas (Figura 77) e indiretas (Figura 78) dos esquemas de imunossupressão não demonstraram diferença de efeito entre os tratamentos na mortalidade dos pacientes.

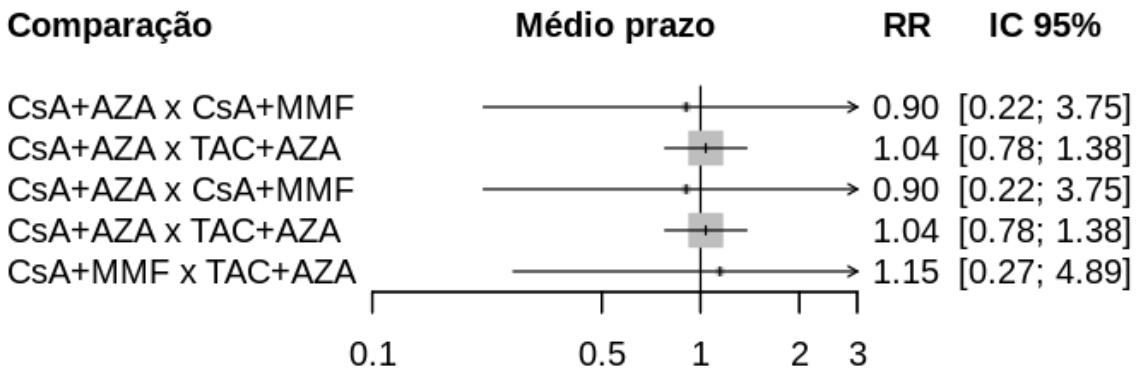
Figura 77. Resultados da comparação direta de médio prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na mortalidade do paciente submetido a transplante hepático.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 78. Resultados da comparação indireta de médio prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na mortalidade do paciente submetido a transplante hepático.

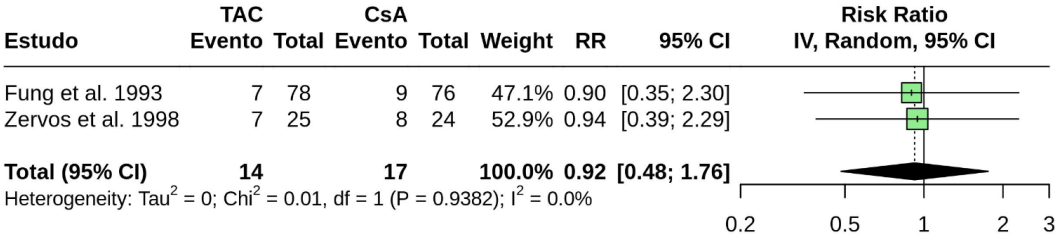


Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

9.3.3.6 Análise comparativa de imunossupressores em metanálise de pares

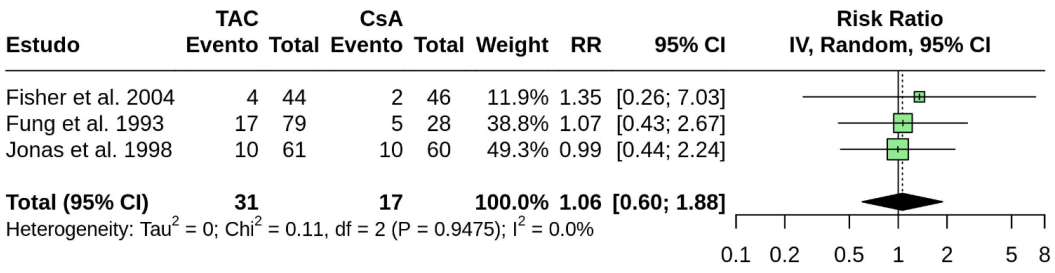
Quatro estudos avaliaram o uso de tacrolimo comparado a ciclosporina em acompanhamento de médio (Figura 79) e longo prazo (Figura 80). A metanálise desses estudos mostrou que não houve diferença de efeito entre as comparações.

Figura 79. Gráfico de floresta de tacrolimo vs. ciclosporina na mortalidade no transplante hepático em médio prazo.



Fonte: elaboração própria.

Figura 80. Gráfico de floresta de tacrolimo vs. ciclosporina na mortalidade no transplante hepático em longo prazo.



Fonte: elaboração própria.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

9.3.3.7 Análise de comparações não agrupáveis

Um estudo [64] não pode ser agrupado por ter imunossupressores diferentes aos de outros estudos. Os dados desse estudo mostraram que não houve diferença de efeito entre micofenolato de mofetila comparado a sirolimo na mortalidade dos pacientes (Quadro 18).

Quadro 18. Resultados de estudos individuais das comparações entre os esquemas de imunossupressão na mortalidade no transplante hepático.

Autor et al. ano	Intervenção	Comparador	Nº amostra	Tempo de seguimento (meses)	Análise estatística	Estimativa de efeito (IC 95%)	valor de p	Direção do efeito
Herlenius et al. 2010[64]	MMF	SRL	25	12	RR (IV, EA)	0,92 (0,06 a 13,18)	0,95	0

Fonte: elaboração própria. Legenda: MMF: micofenolato de mofetila; SRL: sirolimo; RR: risco relativo; IV: inverso da variância; EA: efeitos aleatórios. Nota: (0) sem diferença de efeito entre as intervenções.

9.3.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia

9.3.4.1 Existência de rejeição do enxerto hepático

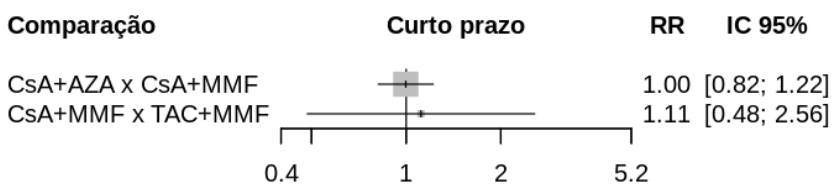
Rejeição aguda do enxerto hepático

Os episódios de rejeição aguda foram analisados em 13 estudos referentes a 16 publicações [57–59,61,62,64,69–78] com comparações de esquemas de imunossupressores como tacrolimo mais micofenolato de mofetila, tacrolimo mais azatioprina, ciclosporina mais micofenolato de mofetila, ciclosporina mais azatioprina, tacrolimo, ciclosporina, everolimo e sirolimo.

9.3.4.2 Análise comparativa de imunossupressores em metanálise em rede

No acompanhamento de curto prazo, as análises das comparações diretas (Figura 81) e indiretas (Figura 82), considerando esquemas combinados mostraram que não houve diferença no efeito dos imunossupressores sobre o risco de episódios de rejeição.

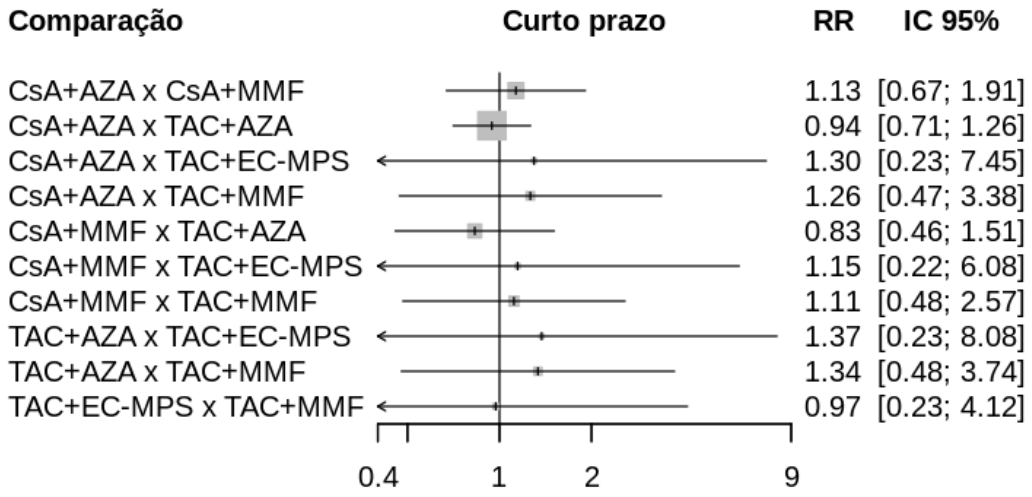
Figura 81. Resultados da comparação direta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na rejeição aguda no transplante hepático.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 82. Resultados da comparação indireta de curto prazo das comparações de imunossupressores manutenção na rejeição aguda no transplante hepático.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EC-MPS: micofenolato de sódio; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

No acompanhamento de curto prazo, as análises diretas (Figura 83) e indiretas (Figura 84) das comparações de imunossupressores isolados mostram que não houve diferença no efeito dos imunossupressores sobre o risco de episódios de rejeição.

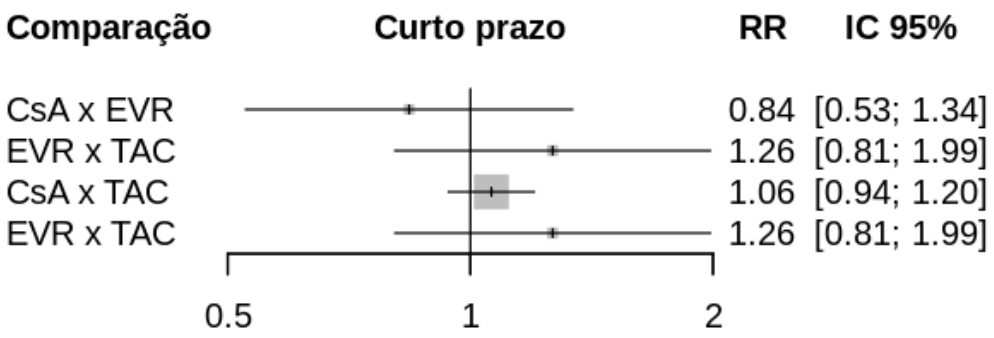
Figura 83. Resultados da comparação direta de curto prazo das comparações de imunossupressores isolados de manutenção na na rejeição aguda no transplante hepático.



Fonte: elaboração própria. Legenda: CsA: ciclosporina; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

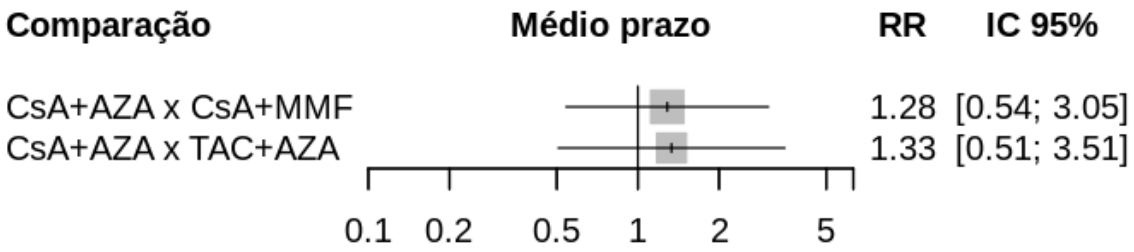
Figura 84. Resultados da comparação indireta de curto prazo das comparações de imunossupressores isolados de manutenção na rejeição aguda no transplante hepático.



Fonte: elaboração própria. Legenda: CsA: ciclosporina; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

No acompanhamento de médio prazo, foram analisadas as comparações diretas (Figura 85) e indiretas (Figura 86) dos esquemas de imunossupressão, que se mostraram semelhantes, não havendo diferença no efeito dos imunossupressores sobre o risco de rejeição aguda.

Figura 85. Resultados da comparação direta de médio prazo das comparações de imunossupressores demanutenção na rejeição aguda no transplante hepático.

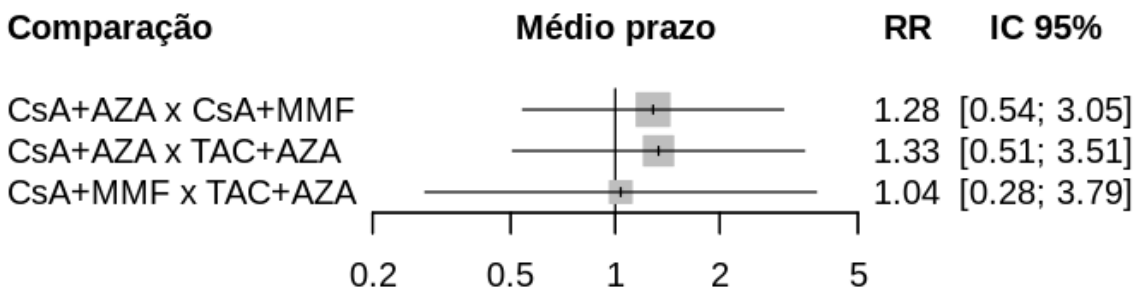


Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 86. Resultados da comparação indireta de médio prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na rejeição aguda no transplante hepático.

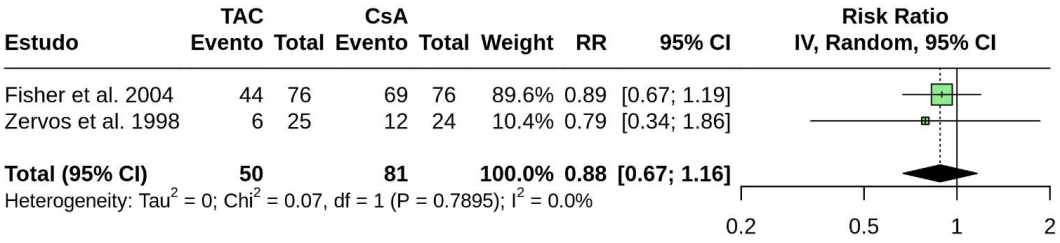


Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

9.3.4.3 Análise comparativa de imunossupressores em metanálise de pares

A rejeição aguda foi identificada em dois estudos [62,78]. Os resultados da metanálise do acompanhamento de médio prazo mostram que não houve diferença de efeito entre os grupos de comparação (Figura 87).

Figura 87. Gráfico de floresta de tacrolimo vs. ciclosporina na rejeição aguda do enxerto hepático em médio prazo.



Fonte: elaboração própria.

9.3.4.4 Análise de comparações não agrupáveis

Os dados que não puderam ser analisados de rejeição por meio de metanálises, pois os resultados desses estudos correspondem a análises de subgrupos de populações específicas, encontram-se abaixo (Quadro 18) nas comparações de tacrolimo e ciclosporina [61,70] e micofenolato de mofetila e sirolimo [64].

Um estudo [61] apresentou que o tacrolimo reduziu a rejeição aguda do enxerto hepático 53% comparado à ciclosporina, com uma variação do efeito de redução de risco de 29% a 69% em curto prazo. Em contrapartida, outro estudo [70] não apresentou diferença de efeito entre esses grupos de comparação em acompanhamento de curto prazo (Quadro 19).

O estudo [64] que avaliou micofenolato comparado a sirolimo mostrou que não houve diferença de efeito entre as intervenções, uma vez que ambos os grupos não apresentaram rejeição aguda do enxerto pancreático em curto prazo (Quadro 19).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Quadro 19. Resultados de estudos individuais das comparações entre os esquemas de imunossupressão na rejeição aguda do enxerto hepático.

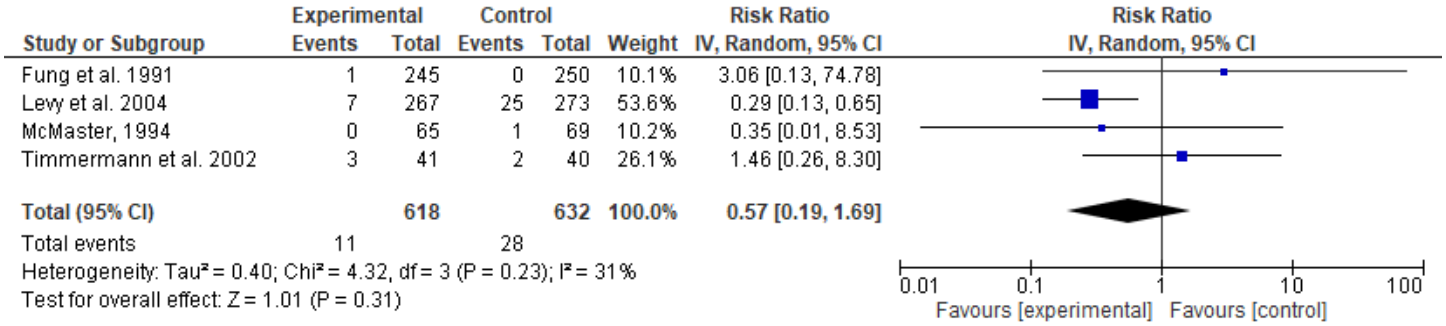
Autor et al. ano	Intervenção	Comparador	Nº amostra	Tempo de seguimento (meses)	Análise estatística	Estimativa de efeito (IC 95%)	valor de p	Direção do efeito
Fung et al. 1991[61]	TAC	CsA	81	1	RR (IV, EA)	0,47 (0,31 a 0,71)	0,0003	+
Mueller et al. 1995[70]	TAC	CsA	121	1	RR (IV, EA)	0,79 (0,22 a 2,79)	0,71	0
Herlenius et al. 2010[64]	MMF	SRL	25	12	NA	NA	NA	0[1]

Fonte: elaboração própria. Legenda: CsA: ciclosporina; MMF: micofenolato de mofetila; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo; RR: risco relativo; IV: inverso da variância; EA: efeitos aleatórios; NA: não se aplica. Nota: (+) efeito favorável à intervenção; (0) sem diferença de efeito entre as intervenções.
[1] Sem diferença entre as intervenções na mortalidade (Não houve rejeição);

9.3.4.5 Rejeição crônica do enxerto hepático
9.3.4.6 Análise comparativa de imunossupressores em metanálise de pares

A rejeição crônica foi identificada em quatro estudos [62,67,69,75] em curto prazo. A metanálise mostrou que não houve diferença de efeito na redução do risco de rejeição crônica entre tacrolimo e ciclosporina (Figura 88).

Figura 88. Gráfico de floresta de tacrolimo vs. ciclosporina na rejeição crônica do enxerto hepático em curto prazo.



Fonte: elaboração própria.

9.3.4.7 Análise de comparações não agrupáveis

Dois estudos [72,60] os quais os dados não puderam ser analisados de rejeição por meio de metanálises, pois os resultados desses estudos correspondem a análises de subgrupos de populações específicas ou outro resultado da publicação foi considerada na metanálise de rede ou de pares, encontram-se abaixo (Quadro 20) nas comparações de tacrolimo mais azatioprina e ciclosporina mais azatoprina [72] e tacrolimo e ciclosporina [60] . Os resultados dos estudos não apresentaram diferença de efeito na redução da perda do enxerto hepático entre os grupos nos acompanhamentos de curto, médio e longo prazo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Quadro 20. Resultados de estudos individuais das comparações entre os esquemas de imunossupressão na rejeição do enxerto hepático.

Autor et al. ano	Intervenção	Comparador	Nº amostra	Tempo de seguimento (meses)	Análise estatística	Estimativa de efeito (IC 95%)	valor de p	Direção do efeito
O'Grady et al. 2002[72]	TAC+AZA	CsA+AZA	606	12	RR (IV, EA)	0,23 (0,05 a 1,03)	0,06	0
O'Grady et al. 2002[72]	TAC+AZA	CsA+AZA	606	36	RR (IV, EA)	0,34 (0,01 a 8,26)	0,51	0
Fisher et al. 2004[60]	TAC	CsA	90	48	RR (IV, EA)	0,70 (0,38 a 1,27)	0,24	0

Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; TAC: tacrolimo; RR: risco relativo; IV: inverso da variância; EA: efeitos aleatórios; NA: não se aplica. Nota: (0) sem diferença de efeito entre as intervenções.

9.3.4.8 Ocorrência de eventos adversos

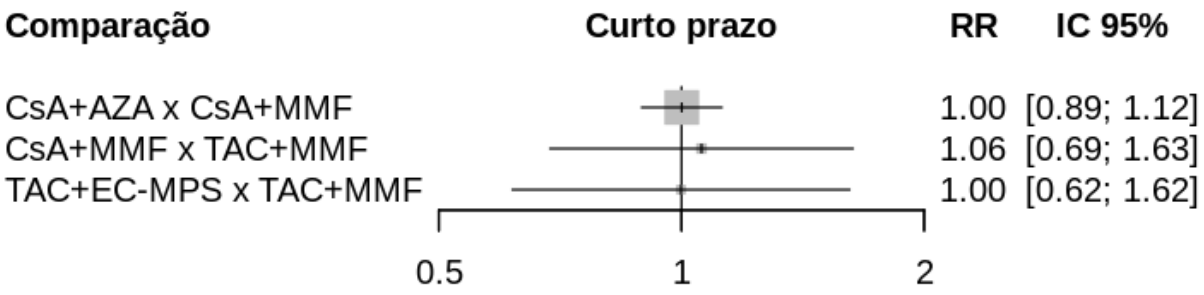
Os eventos adversos foram relatados em 13 publicações [57-61,64,66,67,69,74-76,78] para comparações de tacrolimo mais micofenolato de mofetila e ciclosporina mais micofenolato de mofetila, azatioprina mais ciclosporina e micofenolato de mofetila mais ciclosporina, tacrolimo mais micofenolato de mofetila e tacrolimo mais micofenolato de sódio, tacrolimo e ciclosporina, tacrolimo e everolimo. Os eventos adversos foram representados por meio de: eventos adversos totais; infecção viral; infecção por citomegalovírus (CMV); infecção bacteriana e infecção fúngica.

9.3.4.9 Análise comparativa de imunossupressores em metanálise em rede

9.3.4.10 Eventos adversos totais

Foi possível realizar metanálise em rede dos dados de eventos adversos totais no acompanhamento de curto prazo. Os resultados mostraram que as análises diretas (Figura 89) e indiretas (Figura 90) não apresentaram resultados estatisticamente significantes, o que sugere que as comparações entre os esquemas de imunossupressão não mostraram diferenças de superioridade.

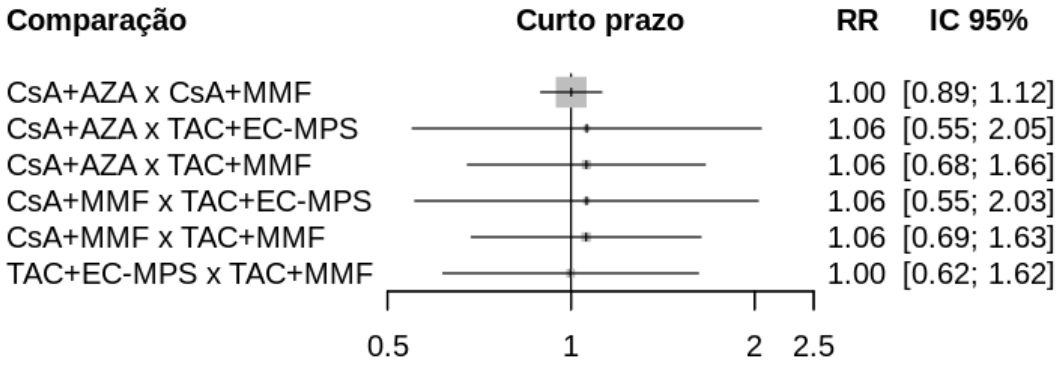
Figura 89. Resultados da comparação direta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na ocorrência de eventos adversos totais no transplante hepático.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EC-MPS: micofenolato de sódio; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

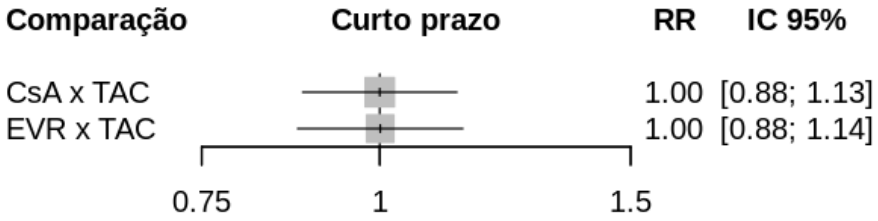
Figura 90. Resultados da comparação indireta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na ocorrência de eventos adversos totais no transplante hepático.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

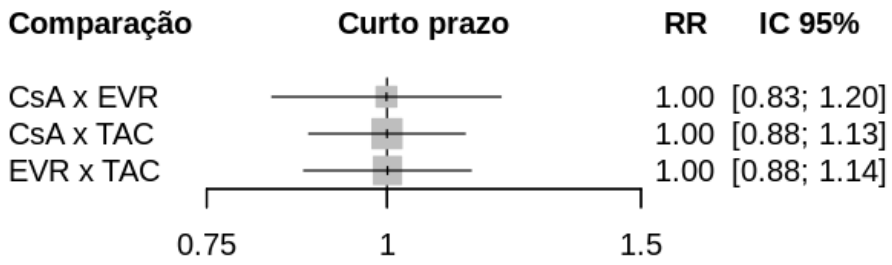
No acompanhamento de curto prazo, as análises diretas (Figura 91) e indiretas (Figura 92) das comparações de imunossupressores isolados mostram que não houve diferença no efeito deles na ocorrência de eventos adversos totais.

Figura 91. Resultados da comparação direta de curto prazo das comparações de imunossupressores isolados de manutenção na ocorrência de eventos adversos totais no transplante hepático.



Fonte: elaboração própria. Legenda: CsA: ciclosporina; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

Figura 92. Resultados da comparação indireta de curto prazo das comparações de imunossupressores isolados de manutenção na ocorrência de eventos adversos totais no transplante hepático.



Fonte: elaboração própria. Legenda: CsA: ciclosporina; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

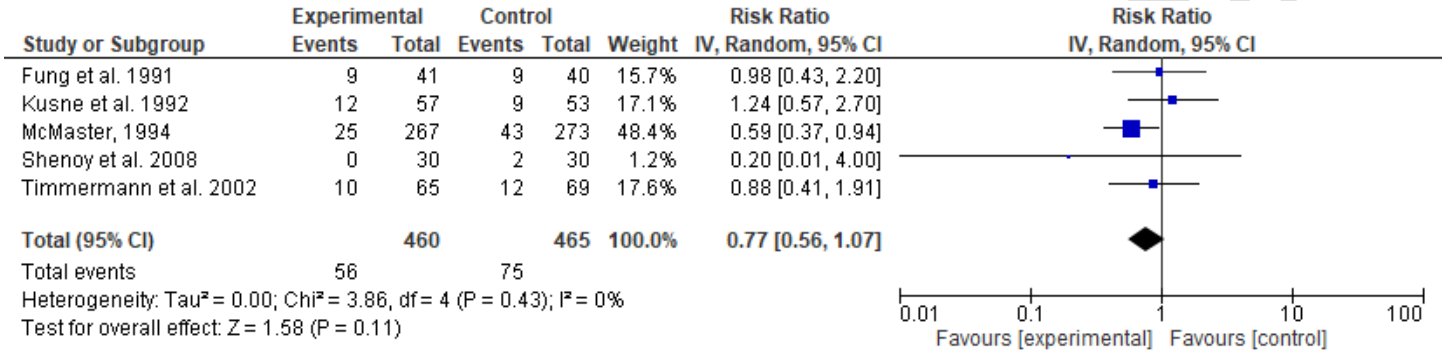
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

9.3.4.11 Análise comparativa de imunossupressores em metanálise de pares

9.3.4.12 Infecção por CMV

Cinco estudos [61,66,69,74,75] analisaram o uso de tacrolimo comparado a ciclosporina na ocorrência de infecção por CMV em curto prazo. Os resultados mostraram que não houve diferença de efeito entre os grupos de comparação (Figura 93).

Figura 93. Gráfico de floresta de tacrolimo vs. ciclosporina na ocorrência de infecção por CMV no transplante hepático em curto prazo.

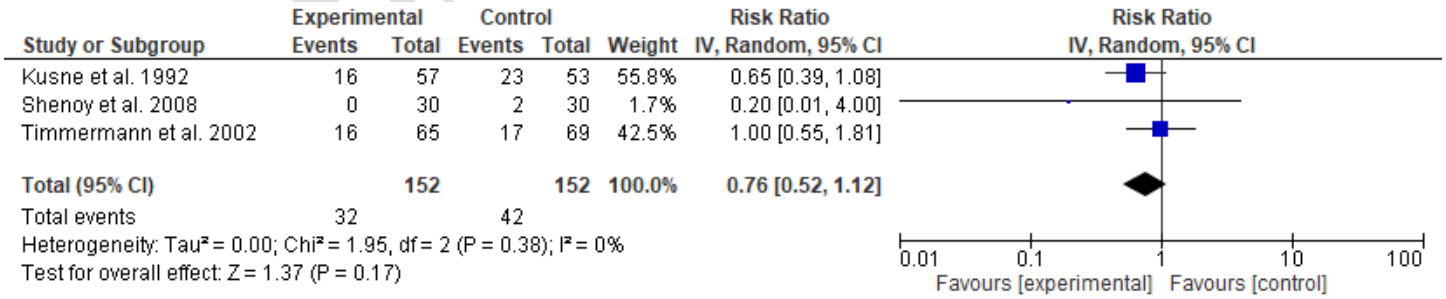


Fonte: elaboração própria.

9.3.4.13 Infecção bacteriana

Três estudos [66,74,75] avaliaram o uso de tacrolimo comparado a ciclosporina na ocorrência de infecção bacteriana em curto prazo. Os resultados da metanálise mostraram que não houve diferença de efeito entre os grupos de comparação (Figura 94).

Figura 94. Gráfico de floresta de tacrolimo vs. ciclosporina na ocorrência de infecção bacteriana no transplante hepático em curto prazo.



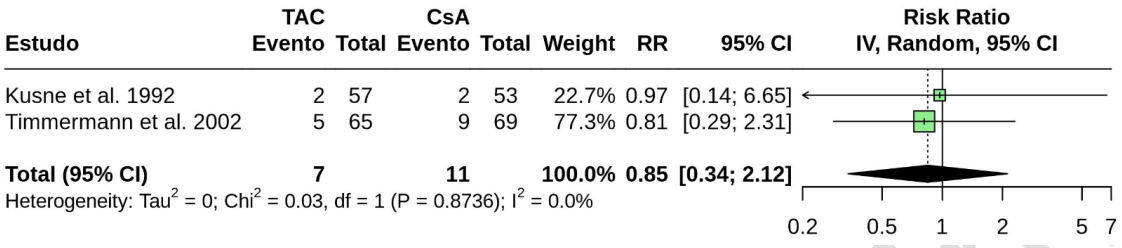
Fonte: elaboração própria.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

9.3.4.14 Infecção fúngica

Dois estudos [66,75] investigaram o uso de tacrolimo comparado a ciclosporina na ocorrência de infecção fúngica em curto prazo. Com base na metanálise observou-se que não houve diferença de efeito entre os grupos de comparação (Figura 95).

Figura 95. Gráfico de floresta de tacrolimo vs. ciclosporina na ocorrência de infecção fúngica no transplante hepático em curto prazo.



Fonte: elaboração própria.

9.3.4.15 Análise de comparações não agrupáveis

Seis estudos [58-60,66,74,78] apresentaram dados que não puderam ser analisados por meio de metanálises e encontram-se abaixo (Quadro 21) nas comparações de tacrolimo e ciclosporina, ciclosporina mais micofenolato de mofetila e ciclosporina mais azatioprina. Os resultados mostraram que não houve diferença de efeito entre os esquemas de imunossupressão na ocorrência de infecções virais, bacterianas, fúngicas e por CMV.

Quadro 21. Resultados de estudos individuais das comparações entre os esquemas de imunossupressão na ocorrência de eventos adversos no transplante hepático.

Autor et al. ano	Intervenção	Comparador	Nº amostra	Tempo de seguimento (meses)	Análise estatística	Estimativa de efeito (IC 95%)	valor de p	Direção do efeito
Infecção viral								
Kusne et al. 1992[66]	TAC	CsA	110	12	RR (IV, EA)	0,79 (0,39 a 1,60)	0,51	0
Fisher et al. 2004[60]	TAC	CsA	90	48	RR (IV, EA)	0,96 (0,75 a 1,22)	0,72	0
Infecção por CMV								
Shenoy et al. 2008[74]	TAC	CsA	60	3	NA	NA	NA	0[1]
Fisher et al. 1998[59]	CsA+MMF	TAC+MMF	99	6	RR (IV, EA)	0,34 (0,10 a 1,18)	0,09	0
Zervos et al. 1998[78]	TAC	CsA	49	18	RR (IV, EA)	0,75 (0,20 a 2,88)	0,68	0

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Fischer et al. 2000[58]	CsA+AZA	CsA+MMF	63	32	RR (IV, EA)	0,95 (0,33 a 2,76)	0,93	0
Fisher et al. 2004[60]	TAC	CsA	90	48	RR (IV, EA)	0,94 (0,64, 1.38)	0,50	0
Infecção bacteriana								
Fischer et al. 2000[58]	CsA+AZA	CsA+MMF	63	32	RR (IV, EA)	0,97 (0,15 a 6,46)	0,97	0
Fisher et al. 2004[60]	TAC	CsA	90	48	RR (IV, EA)	1,05 (0,92 a 1,19)	0,50	0
Infecção fúngica								
Shenoy et al. 2008[74]	TAC	CsA	60	3	NA	NA	NA	0[1]

Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; MMF: micofenolato de mofetila; TAC: tacrolimo; RR: risco relativo; IV: inverso da variância; EA: efeitos aleatórios; NA: não se aplica. Nota: (0) sem diferença de efeito entre as intervenções.
[1] Sem diferença entre as intervenções na ocorrência de infecções (Não houve infecção).

9.3.4.16 Ocorrência de eventos adversos graves

9.3.4.17 Análise de comparações não agrupáveis

Dois estudos [59,74] investigaram a ocorrência de eventos adversos graves e não encontraram diferença no efeito entre tacrolimo e ciclosporina em relação ao tempo de internação dos pacientes. Da mesma forma, não houve diferença entre a combinação de ciclosporina e micofenolato de mofetila em comparação com tacrolimo e micofenolato de mofetila quanto à taxa de reinternação (Quadro 22).

Quadro 22. Resultados de estudos individuais das comparações entre os esquemas de imunossupressão na ocorrência de eventos adversos graves no transplante hepático.

Autor et al. ano	Intervenção	Comparador	Nº amostra	Tempo de seguimento (meses)	Análise estatística	Estimativa de efeito (IC 95%)	valor de p	Direção do efeito
Tempo de internação (dias)								
Shenoy et al. 2008[74]	TAC	CsA	60	12	DM (IV, EA)	-4,00 (-9,45 a 1,45)	0,15	0
Reinternação								
Fisher et al. 1998[59]	CsA+MMF	TAC+MMF	99	6	DM (IV, EA)	0,34 (0,10 a 1,18)	0,76	0

Fonte: elaboração própria. Legenda: CsA: ciclosporina; DM: diferença média; MMF: micofenolato de mofetila; TAC: tacrolimo; R: risco relativo; IV: inverso da variância; EA: efeitos aleatórios. Nota: (0) sem diferença de efeito entre as intervenções.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

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 e indiretas, quando possível. O desfecho considerado crítico foi a perda do enxerto, mortalidade do paciente e como importante eventos adversos totais.

Foram consideradas apenas as comparações agrupáveis de curto prazo para perda do enxerto, mortalidade de curto prazo, e eventos totais, uma vez que, no longo prazo, as comparações são as mesmas.

A avaliação da certeza da evidência demonstrou variabilidade entre os desfechos analisados. Para perda do enxerto em curto prazo, observou-se desde evidência alta em uma comparação (CsA+AZA vs.CsA+MMF) até baixa ou muito baixa certeza nas demais, principalmente devido a imprecisão e risco de viés (Tabela 8). Em relação à mortalidade em curto prazo, a maioria das comparações apresentou certeza moderada ou baixa, embora algumas estimativas tenham sido classificadas como muito baixas em razão de intervalos de confiança amplos (Tabela 9). Para eventos adversos totais em curto prazo, a certeza da evidência variou entre moderada e muito baixa, sendo o rebaixamento atribuído sobretudo à imprecisão das estimativas e a limitações metodológicas dos estudos incluídos (Tabela 10).

Tabela 8. Certeza geral da evidência para o tratamento de imunossupressão na fase de manutenção na diminuição da perda do enxerto de paciente submetido a transplante hepático (curto prazo).

Comparação	Número de estudos	Número de indivíduos (controle/intervenção)	Número de eventos (controle/intervenção	RR (IC 95%)	Efeitos absolutos	Certeza geral da evidência
CsA+AZA vs. CsA+MMF	1	287/278	5/3	1,00 (0,82 a 1,22)	0 menos por 1.000 (de 3 menos para 4 mais)	ALTA
CsA+MMF vs. TAC+MMF	1	49/50	3/4	1,11 (0,48 a 2,56)	7 mais por 1.000 (de 32 menos para 96 mais)	MUITO BAIXA[a,b]
CsA+AZA vs. TAC+MMF	*	*	*	1,11 (0,47 a 2,62)	*	BAIXA[a]
CsA vs. EVR	*	*	*	0,82 (0,40 a 1,68)	*	BAIXA[b]
CsA vs. TAC	7	1003/1001	184/166	1,04 (0,91 a 1,20)		BAIXA[b]
EVR vs. TAC	1	243/231	5/3	1,27 (0,49 a 3,29)	7 mais por 1.000 (de 94 menos para 420 mais)	MUITO BAIXA[a,b]

Fonte: Elaboração própria. Nota: IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo; * - evidência indireta

a. Risco de viés: a certeza da evidência foi rebaixada devido a limitações metodológicas identificadas nos estudos incluídos, que podem comprometer a confiabilidade da estimativa do efeito.

b. Houve rebaixamento por imprecisão grave, devido à amplitude dos intervalos de confiança, os quais indicam elevada incerteza na estimativa do efeito.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

Tabela 9. Certeza geral da evidência para o tratamento de imunossupressores de manutenção na mortalidade do paciente submetido a transplante hepático (curto prazo).

Comparação	Número de estudos	Número de indivíduos (controle/intervenção)	Número de eventos (controle/intervenção)	RR (IC 95%)	Efeitos absolutos	Certeza geral da evidência
CsA+AZA vs. CsA+MMF	1	287/278	37/31	1,06 (0,67 a 1,66)	8 mais por 1.000 (de 43 menos para 85 mais)	MODERADA[a]
CsA+AZA vs. TAC+AZA	1	305/301	72/50	1,14 (0,82 a 1,58)	33 mais por 1.000 (de 42 menos para 137 mais)	MODERADA[a]
CsA+AZA vs. TAC+MMF	*	*	*	1,05 (0,07 a 16,92)	*	MUITO BAIXA[b]
CsA+MMF vs. TAC+AZA	*	*	*	1,07 (0,61 a 1,88)	*	MODERADA
CsA+MMF vs. TAC+MMF	1	49/50	1/1	0,99 (0,06 a 15,42)	0 menos por 1.000 (de 19 menos para 294 mais)	MUITO BAIXA[b]
TAC+AZA vs. TAC+MMF	*	*	*	0,92 (0,06 a 15,14)	*	MUITO BAIXA[b]
EVR vs. CsA	*	*	*	0,90 (0,31 a 2,61)	*	MUITO BAIXA[b]
TAC vs. CsA	10	1181/1175	187/109	1,04 (0,83 a 1,29)	6 mais por 1.000 (de 27 menos para 46 mais)	BAIXA[c]
TAC vs. EVR	1	243/230	229/216	1,15 (0,41 a 3,27)	4 mais por 1.000 (de 15 menos para 56 mais)	MUITO BAIXA[b]

Fonte: Elaboração própria. Nota: IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo; * - evidência indireta

a. Houve rebaixamento por imprecisão grave, devido à amplitude dos intervalos de confiança, os quais indicam elevada incerteza na estimativa do efeito.

b. Houve rebaixamento por imprecisão muito grave, em razão de intervalos de confiança amplos, refletindo elevada incerteza na estimativa do efeito e baixa precisão dos resultados.

c. Risco de viés: a certeza da evidência foi rebaixada devido a limitações metodológicas identificadas nos estudos incluídos, que podem comprometer a confiabilidade da estimativa do efeito.

Tabela 10. Certeza geral da evidência para o tratamento de imunossupressores de manutenção na ocorrência de eventos adversos totais no transplante hepático.

Comparação	Número de estudos	Número de indivíduos (controle/intervenção)	Número de eventos (controle/intervenção)	RR (IC 95%)	Efeitos absolutos	Certeza geral da evidência
CsA + AZA vs. CsA+MMF	1	287/278	287/277	1,0 (0,89 a 1,12)	60 mais por 1.000 (de 380 menos para 630 mais)	MODERADA[a]

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

CsA + AZA vs. TAC+EC-MPS	*	*	*	1,06 (0,55 a 2,05)	*	BAIXA[c]
CsA+AZA vs TAC+MMF	*	*	*	1,06 (0,68 a 1,66)	*	MUITO BAIXA[b]
CsA + MMF vs. TAC+EC-MPS	*	*	*	1,06 (0,55 a 2,03)	*	MUITO BAIXA[b]
CsA+MMF vs. TAC+MMF	1	49/50	24/30	1,06 (0,69 a 1,63)	29 mais por 1.000 (de 152 menos para 309 mais)	MUITO BAIXA[b]
TAC+EC-MPS vs. TAC+MMF	1	51/41	25/20	1,00 (0,62 a 1,62)	29 mais por 1.000 (de 186 menos para 309 mais)	MUITO BAIXA[b]
CsA vs. EVR	*	*	*	1,00 (0,83 a 1,20)	*	MUITO BAIXA[b]
CsA vs. TAC	1	250/245	250/245	1,00 (0,88 a 1,13)	0 menos por 1.000 (de 120 menos para 130 mais)	MODERADA[a]
EVR vs. TAC	1	243/230	229/216	1,00 (0,88 a 1,14)	141 mais por 1.000 (de 556 menos para 1.000 mais)	MODERADA[a]

Fonte: Elaboração própria. Nota: IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo; * - evidência indireta

a. Houve rebaixamento por imprecisão grave, devido à amplitude dos intervalos de confiança, os quais indicam elevada incerteza na estimativa do efeito.

b. Houve rebaixamento por imprecisão muito grave, em razão de intervalos de confiança amplos, refletindo elevada incerteza na estimativa do efeito e baixa precisão dos resultados.

c. Risco de viés: a certeza da evidência foi rebaixada devido a limitações metodológicas identificadas nos estudos incluídos, que podem comprometer a confiabilidade da estimativa do efeito.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

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 11 ensaios clínicos randomizados (ECR) referentes a 17 publicações [79-95] e duas coortes [96,97], sendo uma delas retrospectiva [97]. Salienta-se que a maioria das publicações está relacionada ao projeto Euro-SPK001 [79,80,86,87,90,93].

As publicações que pertenciam ao projeto Euro-SPK001 [79,80,86,87,90,93] foram relatadas como estudos multicêntricos realizados em dez centros na Europa e um centro em Israel. Além desses estudos, outro foi realizado em seis centros dos Estados Unidos [88]. Outros seis estudos foram realizados em centros únicos: Alemanha [94], Brasil [96], Estados Unidos [92], França [82], Itália [81], República Tcheca [84]. Os demais estudos não apresentaram seus locais de realização [83,85,91,95,97].

Em relação às intervenções, o tacrolimo foi incluído em 18 publicações [79–87,89–97], ciclosporina em 13 [79–81,86–95], micofenolato de mofetila em 18 publicações [79–96], sirolimo em quatro publicações [82–85], azatioprina em três publicações [88,94,95], micofenolato de sódio em dois estudos [96,97] e everolimo em uma publicação [97]. O tempo de duração dos estudos variou de 2 meses [85] a 120 meses [83], com maior frequência de acompanhamento de 36 meses [79,86,89,90,93]. Foram encontradas evidências para os desfechos de perda do enxerto pancreático [79–84,86–95,97], mortalidade [79–95,97], rejeição do enxerto [79–84,90,97] e eventos adversos [80–82,88,90–97].

Com relação à presença de conflitos de interesse, sete ECR [79,82–84,86,87,89] e uma coorte retrospectiva [97] relataram que seus autores não possuíam conflitos de interesse e os demais estudos não informaram a avaliação de conflitos de interesse por parte dos autores. Doze publicações tiveram seus estudos financiados [79–82,84–90,93] e os outros estudos não apresentaram essa informação [83,91,92,94–97].

Em relação à população, foram incluídos pacientes acima de 18 anos com diabetes mellitus tipo 1 e nefropatia avançada [79,80,83-95], diabetes mellitus tipo 1 e diálise [96], ou não informaram a condição de saúde para indicação do transplante [81,82,97], sendo a maioria do sexo masculino [80,82,83,87-89,97,90] quando os estudos traziam essa informação. A amostra de participantes variou de 25 [97] a 238 participantes [84]. Uma publicação [93] fez a comparação das tecnologias em grupos que realizaram repetição de laparotomia e sem repetição de laparotomia.

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.

A globulina antitimócito (ATG) como agente de indução foi empregada em grande parte dos estudos, incluindo[79-82,85-87,89,90,91,93-95]. O basiliximabe foi empregado como indução dois estudos[81,97], que combinou basiliximabe ou timoglobulina conforme o protocolo. O uso de daclizumabe ocorreu exclusivamente em um estudo[83], associado a timoglobulina em um regime combinado de indução. A presença de OKT3 foi rara, aparecendo apenas em um estudo[92]. Em contrapartida, um estudo[88] mencionou apenas o uso de um "anticorpo monoclonal" sem especificação do agente, constituindo a única evidência com indução não identificada.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

No Quadro 23 são apresentadas e caracterizadas as publicações selecionadas para o transplante de pâncreas para a análise conduzida neste relatório.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Quadro 23. 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
Arbogast et al. 2005[79] ECR (Projeto Euro-SPK001) Multicêntrico (10 centros na Europa e um centro em Israel)	DM tipo 1 e nefropatia avançada Idade (Média): entre 18 a 55 anos Sexo masculino (N/%): NI Duração: 36 meses	Tacrolimo (103) [01 mg/kg; 2x/dia] + Micofenolato de mofetila [2 g a 3 g; 2x/dia] *vs.* Ciclosporina (102) [7 mg/kg; 2x/dia] + Micofenolato de mofetila [2 g a 3 g; 2x/dia]	Prednisona [NI] Globulina antitimócito de coelho [TG Fresenius 4 mg/kg/dia ou timoglobulina 1,25 mg/kg/dia; 3x/dia]	Perda do enxerto pancreático Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica	Fujisawa e/ou Novartis, Roche, Wyeth, Fresenius e/ou SangSta. Declaram ausência de conflito de interesse.
Bechstein et al. 2004[80] ECR (Projeto Euro-SPK001) Multicêntrico (10 centros na Europa e um centro em Israel)	DM tipo 1 e nefropatia avançada Idade (Média): 39,9 (I); 38,6 (C) Sexo masculino (N/%): 66/64 (I); 61/60 (C) Duração: 12 meses	Tacrolimo (103) [0,1 mg/kg; 2x/dia] + Micofenolato de mofetila [2 g a 3 g; 2x/dia] *vs.* Ciclosporina (102) [7 mg/kg; 2x/dia] + Micofenolato de mofetila [2 g a 3 g; 2x/dia]	Prednisona [NI] Globulina antitimócito de coelho [TG Fresenius 4 mg/kg/dia ou timoglobulina 1,25 mg/kg/dia; 3x/dia]	Perda do enxerto pancreático Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos Eventos adversos graves	Fujisawa GmbH, Roche, Fresenius e SangStat. NI
Boggi et al. 2005[81] ECR Itália	NI Idade (Média): NI Sexo masculino (N/%): NI Duração: 24 meses	Ciclosporina (22) [5 mg/kg/dose; 1x/dia] + Micofenolato de mofetila [2 g; 1x/dia] *vs.* Tacrolimo (25) [0,1 mg/kg; 1x/dia] + Micofenolato de mofetila [2 g; 1x/dia]	Metilprednisolona [500 mg; 5mg pós tx e após 30 dias] Globulina antitimócito de coelho [TG Fresenius 4 mg/kg/dia ou timoglobulina 1,25 mg/kg/dia; 3x/dia] Basiliximabe [20 mg/antes da reperfusão do enxerto]	Perda do enxerto pancreático Mortalidade Rejeição crônica Eventos adversos Eventos adversos graves	ARPA Foundation. NI

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Büsing et al. 1998[95] ECR NI	DM tipo 1 e insuficiência renal crônica avançada Idade (Média): 39 anos Sexo masculino (N/%): NI Duração: 9 meses (tempo médio)	Micofenolato de Mofetila [4 g; 2 a 3 g (após primeira semana); 1x/dia] + Tacrolimo [5 mg; NI] (15) *vs.* Azatioprina [NI] + Ciclosporina [NI] (15)	Esteroides pré-operatórios [250 mg/dose única] Esteroides [NI] Globulina antitimócito [6 mg/kg/dose única] Ganciclovir [NI]	Perda do enxerto pancreático Mortalidade Eventos adversos Eventos adversos graves	NI
Cantarovich et al. 2020[82] ECR França	NI Idade (Média): 40,23 (I); 39.09 (C) Sexo masculino (N/%): 26/52 (I); 35/70 (C) Duração: 60 meses	Tacrolimo (50) [0,1 mg/kg; 2x/dia] + Micofenolato de mofetila [2 g; 2x/dia] *vs.* Sirolimo (50) [8 mg; 1x/dia] + 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] Globulina antitimócito de coelho [1 mg/kg] Sulfametoxazol/trimetoprima [800/160 mg; 3x/semana]	Perda do enxerto pancreático Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	Hospital Universitário de Nantes (Centre Hospitalier Universitaire de Nantes) com o apoio financeiro da Astellas, Genzyme e Pfizer. Declaram ausência de conflito de interesse.
Ciancio et al. 2012[83] ECR NI	DM tipo 1 e insuficiência renal crônica avançada Idade (Média): 41,5 (I); 43,4 (C) Sexo masculino (N/%): 50/60 (I); 55/64 (C) Duração: 120 meses	Sirolimo (84) [4 mg; NI] + Tacrolimo [NI] *vs.* Micofenolato de mofetila (86) [1 g; 2x/dia] + Tacrolimo [NI]	Metilpredsolona [500 mg] Daclizumabe [1 mg/kg] Timoglobulina [1 mg/kg]	Perda do enxerto pancreático Mortalidade Rejeição aguda	NI Declaram ausência de conflito de interesse.
Girman et al. 2020[84] ECR República Tcheca	DM tipo 1 e insuficiência renal crônica avançada Idade (Média): 43 (I); 43 (C)	Sirolimo (118) [5 mg; NI] + Tacrolimo [01 mg/kg/dose única; 0.05 mg/kg; 2x/dia] *vs.*	Metilpredsolona [250 mg/dose única; 125 mg; 3 doses] Prednisona [20 mg/d] Anticorpo policlonal [8 mg/kg pré-operatório; 3 mg/kg/dia]	Perda do enxerto pancreático Mortalidade Rejeição aguda	Instituto de Medicina Clínica e Experimental e Ministério da Saúde da República Tcheca sob o Programa de Desenvolvimento Conceitual de Organizações de Pesquisa (Instituto de Medicina Clínica e Experimental – IKEM, IN 00023001.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	Sexo masculino (N/%): NI Duração: 60 meses	Micofenolato de mofetila (120) [2 g; 1x/dia] + Tacrolimo [01 mg/kg/dose única; 0.05 mg/kg; 2x/dia]	Fluconazol [100 mg; diário] Trimetoprima/sulfametoxazol [960 mg; quinzenal] Piperacilina/tazobactam [4,5g; 3x/dia] Valganciclovir [450 mg]		Declaram ausência de conflito de interesse.
Girman et al. 2010[85] ECR NI	DM tipo 1 e insuficiência renal crônica avançada Idade (Média): NI Sexo masculino (N/%): NI Duração: Média de 45 a 60 dias	Sirolimo (61) [NI] + Tacrolimo [NI] *vs.* Micofenolato de mofetila (62) [2 g; 1x/dia] + Tacrolimo [NI]	Metilpredsolona [250 mg/dose única] Prednisona [21 mg/d] Globulina policlonal anti-linfócito T de coelho [9 mg/kg pré-operatório; 3mg/kg/dia]	Mortalidade	Apoiado pela bolsa MZO 00023001. NI
Malaise et al. 2005[86] ECR (Projeto Euro-SPK001) Multicêntrico (10 centros na Europa e um centro em Israel)	DM tipo 1 e nefropatia avançada Idade (Média): entre 18 e 55 anos Sexo masculino (N/%): NI Duração: 36 meses	Tacrolimo (103) [0,1 mg/kg; 2x/dia] + Micofenolato de mofetila [2 g a 3 g; 2x/dia] *vs.* Ciclosporina (102) [7 mg/kg; 2x/dia] + Micofenolato de mofetila [2 g a 3 g; 2x/dia]	Prednisona [NI] Globulina antitimócito de coelho [TG Fresenius 4 mg/kg/dia ou timoglobulina 1,25 mg/kg/dia; 3x/dia] Antibióticos, Anticitomegalovirus [NI]	Perda do enxerto pancreático Mortalidade	Fujisawa e/ou Novartis, Roche, Wyeth, Fresenius e/ou SangStat. Declaram ausência de conflito de interesse.
Malaise et al. 2005[87] ECR (Projeto Euro-SPK001) Multicêntrico (10 centros na Europa e um centro em Israel)	DM tipo 1 e nefropatia avançada Idade (Média): 39,9 (I); 38.6 (C) Sexo masculino (N/%): 66/64 (I); 61/60 (C) Duração: 36 meses	Tacrolimo (103) [0,1 mg/kg; 2x/dia] + Micofenolato de mofetila [2 g a 3 g; 2x/dia] *vs.* Ciclosporina (102) [7 mg/kg; 2x/dia] + Micofenolato de mofetila [2 g a 3 g; 2x/dia]	Prednisona [NI] Globulina antitimócito de coelho [TG Fresenius 4 mg/kg/dia ou timoglobulina 1,25 mg/kg/dia; 3x/dia] Antibióticos, Anticitomegalovirus [NI]	Perda do enxerto pancreático Mortalidade	Fujisawa e/ou Novartis, Roche, Wyeth, Fresenius e/ou SangStat. Declaram ausência de conflito de interesse.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Merion et al. 2000[88] ECR Estados Unidos (6 centros)	DM tipo 1 e nefropatia avançada Idade (Média): 36 (I); 38 (C) Sexo masculino (N/%): 43/58,1 (I); 55/72,36 (C) Duração: 24 meses	Micofenolato de mofetila (74) [1,5 mg; 2x/dia] + Ciclosporina [NI] *vs.* Azatioprina (76) [3 a 5mg/kg IV durante 7 dias; 1 a 3mg/kg por 12 meses; 1x/dia + Ciclosporina [NI]	Prednisona [NI] Anticorpo monoclonal [NI]	Perda do enxerto pancreático Mortalidade Eventos adversos	Rocha Pharmaceuticals. NI
Nakache et al. 2005[89] ECR (Projeto Euro-SPK001) Multicêntrico (10 centros na Europa e um centro em Israel)	DM tipo 1 e nefropatia avançada Idade (Média): 39,9 (I); 38,6 (C) Sexo masculino (N/%): 66/64 (I); 61/60 (C) Duração: 36 meses	Tacrolimo (103) [0,1 mg/kg; 2x/dia] + Micofenolato de mofetila [2 g a 3 g; 2x/dia] *vs.* Ciclosporina (102) [7 mg/kg; 2x/dia] + Micofenolato de mofetila [2 g a 3 g; 2x/dia]	Prednisona [NI] Globulina antitimócito de coelho [TG Fresenius 4 mg/kg/dia ou timoglobulina 1,25 mg/kg/dia; 3x/dia] Antibióticos, Anticitomegalovirus [NI]	Perda do enxerto pancreático Mortalidade	Fujisawa e/ou Novartis, Roche, Wyeth, Fresenius e/ou SangStat. Declaram ausência de conflito de interesse.
Rangel et al. 2009[96] Coorte Brasil	DM tipo 1 e diálise Idade (Média): 34,9 (geral) Sexo masculino (N/%): NI Duração: 6 meses	Micofenolato de mofetila (105) [2 g/dia; NI] + Tacrolimo [0,15 mg/kg/dose] *vs.* Micofenolato de sódio (44) [1,44 g/dia; NI] + Tacrolimo [0,15 mg/kg/dose]	Metilpredsolona [1 g] Prednisona [30 mg/d (dose inicial), diminuindo 5 mg/d ao mês] Ganciclovir [NI] Profilaxia antimicrobiana perioperatória: [ceftriaxona (1 g a cada 12 horas); ampicilina (1 g a cada 6 horas); Heparina (NI); Aspirina (NI)]	Eventos adversos	NI
Sageshima et al. 2014[97] Coorte retrospectiva NI	NI Idade (Média): 42,4 (I); 45,5 (C) Sexo masculino (N/%): 8/89 (I); 9/64 (C)	Everolimo (9) [0,75 mg; 2x/dia] + Tacrolimo [NI] *vs.*	Metilprednisolona [500 mg] Prednisona [5 mg] Timoglobulina [1 mg/kg; 5 dias] Basiliximabe [20 mg; 2 doses]	Perda do enxerto pancreático Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	NI Declaram ausência de conflito de interesse.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	Duração: 16 meses	Micofenolato de sódio (14) [720 mg; 2x/dia] + Tacrolimo [NI]	Ganciclovir/Valganciclovir [NI] Sulfametoxazol/trimetroprima trimethoprim [NI]		
Saudek et al. 2005[90] ECR (Projeto Euro-SPK001) Multicêntrico (10 centros na Europa e um centro em Israel)	DM tipo 1 e nefropatia avançada Idade (Média): 39,9 (I); 38,6 (C) Sexo masculino (N/%): 66/64 (I); 61/60 (C) Duração: 36 meses	Tacrolimo (103) [0,1 mg/kg; 2x/dia] + Micofenolato de mofetila [2 g a 3 g; 2x/dia] *vs.* Ciclosporina (102) [7 mg/kg; 2x/dia] + Micofenolato de mofetila [2 g a 3 g; 2x/dia]	Prednisona [NI] Globulina antitimócito de coelho [TG Fresenius 4 mg/kg/dia ou timoglobulina 1,25 mg/kg/dia; 3x/dia] Sulfametoxazol/trimetoprima [800/160 mg; 3x/semana]	Perda do enxerto pancreático Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos Eventos adversos graves	Fujisawa e/ou Novartis, Roche, Wyeth, Fresenius e/ou SangStat. NI
Schulz et al. 1999[91] ECR NI	DM tipo 1 e nefropatia avançada Idade (Média): 40 (I); 40 (C) Sexo masculino (N/%):NI Duração: 6 meses	Tacrolimo (22) [5 mg/kg; NI] + Micofenolato de mofetila [4g (pré-op); 3 g (pós-op); NI] *vs.* Ciclosporina (16) [6 mg/kg; NI] + Micofenolato de mofetila [4g (pré-op); 3 g (pós-op); NI]	Prednisona [250 mg (pré-operatório); 250 mg (intra-operatório)] Globulina antitimócito [6 mg/kg; 1x/dia]	Perda do enxerto pancreático Mortalidade Eventos adversos graves	NI
Stegall et al. 1997[92] ECR Estados Unidos	DM tipo 1 e nefropatia avançada Idade (Média): 41,1 (I); 42,1 (C) Sexo masculino (N/%): NI Duração: 12 meses	Tacrolimo (18) [6 mg/kg; NI] + Micofenolato de mofetila [1 g (pré-operatório); 2g/dia (pós-operatório); 2x/dia] *vs.* Ciclosporina (18)	Metilprednisolona [500 mg (intraoperatório); 250mg (no primeiro dia pós-operatório)] Prednisona [30 mg/dia (2ª dia pós-operatório até o 5° dia); 5 mg/dia (redução gradual por 6 meses)] Fluconazol; trimetoprimsulfa; omeprazol [100 mg/dia; dose única; 20 mg/dia]	Perda do enxerto pancreático Mortalidade Eventos adversos Eventos adversos graves	NI

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

		[600 mg/dia; NI] + Micofenolato de mofetila [1 g (pré-operatório); 2g/dia (pós-operatório); 2x/dia]	Ganciclovir intravenoso; aciclovir oral [5 mg/kg em duas doses divididas; 1200 mg/dia em quatro doses divididas] *OTK3 [15 mg/kg/dia (Um paciente em cada grupo desenvolveu dificuldade respiratória grave no início do curso de OKT3, necessitando de uma mudança para indução de globulina antitimócito)]		
Steurer et al. 2005[93] ECR (Projeto Euro-SPK001) Multicêntrico (10 centros na Europa e um centro em Israel)	DM tipo 1 e nefropatia avançada Idade (Média): NI Sexo masculino (N/%): NI Duração: 36 meses	Tacrolimo (103) [0,1 mg/kg; 2x/dia] + Micofenolato de mofetila [NI] *vs.* Ciclosporina (102) [3,5 mg/kg; 2x/dia] + Micofenolato de mofetila [NI]	Corticosteroides [NI] Globulina antitimócito [NI] Sulfametoxazol/trimetoprima [800/160 mg; 3x/semana]	Perda do enxerto pancreático Mortalidade Eventos adversos graves	Fujisawa e/ou Novartis, Roche, Wyeth, Fresenius e/ou SangStat. Declaram ausência de conflito de interesse.
Woeste et al. 2002[94] ECR Alemanha	DM tipo 1 e nefropatia avançada Idade (Média): 36 (geral) Sexo masculino (N/%): 20 (geral) Duração: 60 meses	Tacrolimo [5 mg/kg; NI] + Micofenolato de mofetila [4 g (pré-operatório); 2 a 3 g (manutenção); 1x/dia] (15) *vs.* Ciclosporina [NI] + Azatioprina [200 mg (pré-operatório); 100mg (durante a cirurgia); 1 a 2 mg/kg diária de manutenção] (15)	Prednisona [250 mg (antes da cirurgia); 250 mg (intraoperatório); Prednisolona 7,5 mg/dia (por 6 meses); 5 mg/dia (por 12 meses)] Globulina antitimócito [6 mg/kg; dose única]	Perda do enxerto pancreático Mortalidade Eventos adversos	NI

Fonte: elaboração própria. Legenda: %: porcentagem; ATG: Globulina Anti-timócito; C: controle; CMV= citomegalovírus; DM: diabetes mellitus; DPOC= Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; 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.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

9.4.2 Qualidade metodológica - Transplante de pâncreas

Para todos os desfechos, o risco de viés em geral tem algumas preocupações ou alto risco. O alto risco se deve a diferenças nas características dos participantes. Algumas preocupações foram encontradas em relação à falta de informação sobre o relato dos resultados e se houve alguma mudança no protocolo. Ademais, os desfechos avaliados em sua maioria eram desfechos que não teriam influência pelo cegamento dos participantes e avaliadores. Os resultados da avaliação da qualidade são apresentados na Figura 96.

Figura 96. Avaliação do risco de viés dos ECR por desfecho, a partir da ferramenta RoB 2.0.

Autor, ano	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
Arbogast et al. 2005	Perda do enxerto; Mortalidade; Rejeição do enxerto	!	+	+	+	-	!
Bechstein et al. 2004	Perda do enxerto; Mortalidade; Rejeição do enxerto	!	+	+	+	-	!
	Eventos adversos	!	+	+	-	-	!
Boggi et al. 2005	Perda do enxerto; Mortalidade; Rejeição do enxerto; Eventos adversos	-	-	+	+	+	-
Büsing et al. 1998	Perda do enxerto; Mortalidade; Rejeição do enxerto; Eventos adversos	-	-	+	+	+	-
Cantarovich et al. 2020	Perda do enxerto; Rejeição do enxerto; Eventos adversos	-	+	+	+	+	-
Ciancio et al. 2012	Perda do enxerto; Mortalidade; Rejeição do enxerto; Eventos adversos	-	-	+	+	+	-
Girman et al. 2020	Perda do enxerto; Mortalidade; Rejeição do enxerto	+	-	+	+	+	-
Girman et al. 2010	Mortalidade; Rejeição do enxerto; Eventos adversos	!	-	+	+	-	!
Malaise et al. 2005a	Perda do enxerto	-	+	+	+	-	-
	Mortalidade; Eventos adversos	!	-	+	+	-	!
Malaise et al. 2005b	Perda do enxerto; Mortalidade	-	+	+	+	-	-
Merion et al. 2000	Perda do enxerto; Mortalidade; Eventos adversos	-	-	+	+	-	-
Nakache et al. 2005	Perda do enxerto	-	+	+	+	-	-
Saudek et al. 2005	Perda do enxerto; Mortalidade; Rejeição do enxerto	-	+	+	+	-	-
	Eventos adversos	!	+	+	-	-	!
Schulz et al. 1999	Perda do enxerto; Mortalidade	-	-	+	+	-	-
Stegall et al. 1997	Perda do enxerto; Mortalidade; Rejeição do enxerto; Eventos adversos	-	-	+	+	-	-
Steurer et al. 2005	Perda do enxerto; Mortalidade; Eventos adversos	-	+	+	+	-	-
Woeste et al. 2002	Perda do enxerto; Mortalidade; Rejeição do enxerto; 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.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

A avaliação do risco de viés metodológico com ROBINS-I para os desfechos de rejeição do enxerto pancreático, mortalidade, existência de rejeição do enxerto e eventos adversos (Figura 97). Rangel et al. (2009)[96] não descreve como a intervenção foi aplicada ou não há informações suficientes sobre adesão e desvios, dessa maneira, os grupos de intervenção poderiam ter um tipo de tratamento diferente que poderia impactar no resultado. Sageshima et al. (2014)[97] apresentou alto risco de erros de classificação devido à obtenção retrospectiva das informações sobre as intervenções. No entanto, não houve desvio da intervenção pretendida, e os desfechos relatados corresponderam aos previstos, com baixa influência do conhecimento da intervenção na avaliação dos resultados, exceto para eventos adversos.

Figura 97. Avaliação do risco de viés dos estudos observacionais, a partir da ferramenta ROBINS-I.



Fonte: elaboração própria. Legenda: CMV: citomegalovírus; Nota: Eventos adversos incluem tanto eventos adversos gerais quanto eventos adversos graves.

9.4.3 Efeitos desejáveis da tecnologia

9.4.3.1 Diminuição da perda do enxerto pancreático

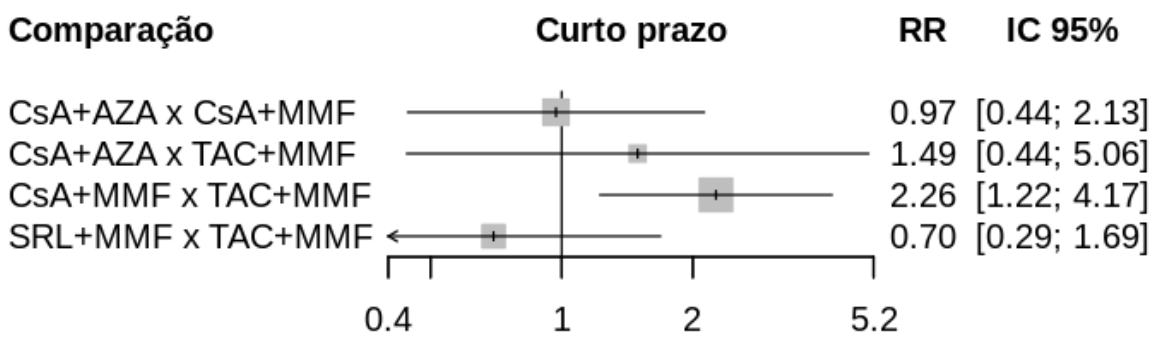
As perdas dos enxertos foram avaliadas em 11 estudos [80–84,88,91,92,94,95,97] representados por meio de 13 publicações que investigaram as intervenções de tacrolimo associado a micofenolato de mofetila [79–87,89,91–95], tacrolimo mais sirolimo [83–85], ciclosporina associado a azatioprina [88,94,95], ciclosporina associado a micofenolato de mofetila [79–81,86–89,91–93], e sirolimo associado a micofenolato de mofetila [82], everolimo e micofenolato de sódio [97].

9.4.3.2 Análise comparativa de imunossupressores em metanálise em rede

Em curto prazo (Figura 98), na análise direta, ciclosporina mais micofenolato de mofetila apresentou um risco 126% maior de perda do enxerto em comparação com tacrolimo mais micofenolato de mofetila (Figura 99). Na análise indireta, ciclosporina mais micofenolato de mofetila teve um risco 206% maior em relação a sirolimo associado ao micofenolato de mofetila, e aumentou o risco de perda do enxerto em 113% quando comparado ao tacrolimo mais micofenolato de mofetila.

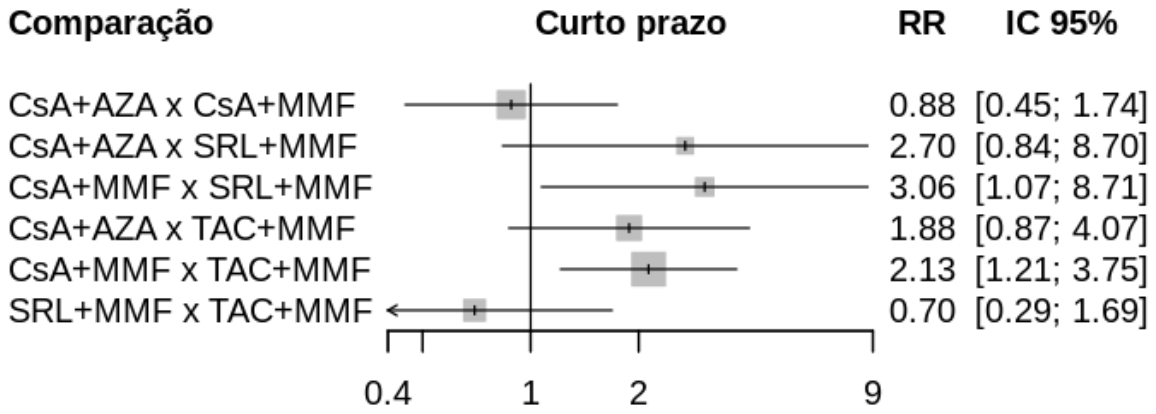
Figura 98. Resultados da comparação direta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na perda do enxerto pancreático.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

Figura 99. Resultados da comparação indireta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na perda do enxerto pancreático.



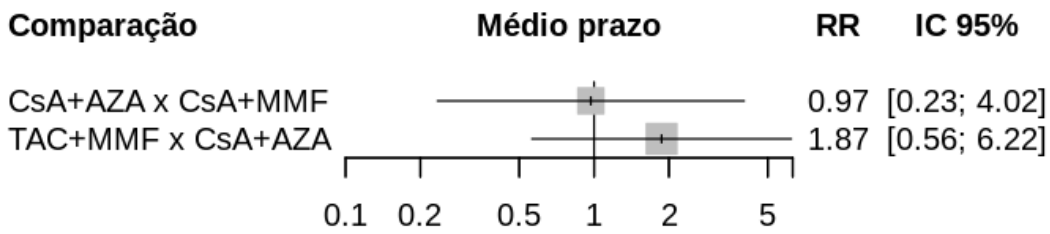
Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

Em relação ao médio prazo, as análises diretas (Figura 100) e indiretas (Figura 101) não apresentaram resultados estatisticamente significantes, o que sugere que as comparações entre os esquemas de imunossupressão não mostraram diferenças robustas no risco de perda do enxerto.

Relatório preliminar

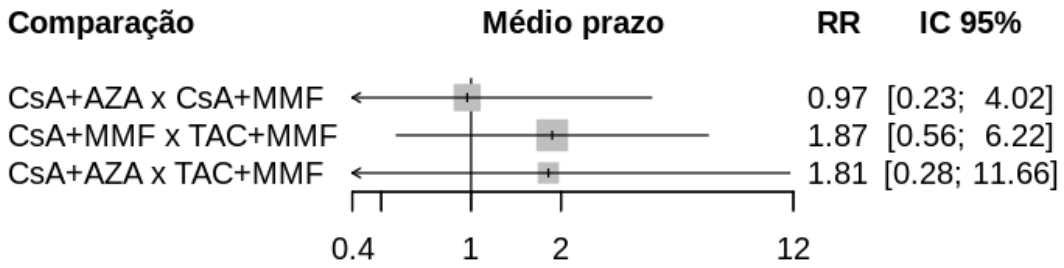
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 100. Resultados da comparação direta de médio prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na perda do enxerto pancreático.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

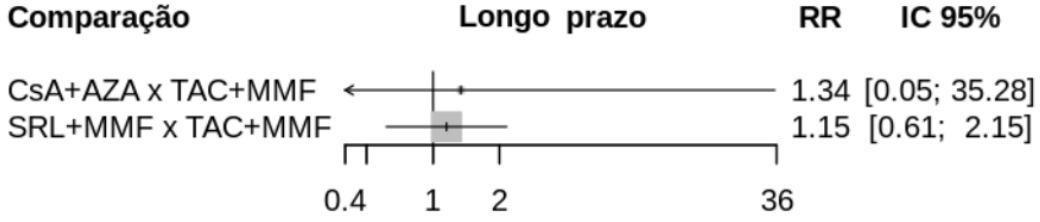
Figura 101. Resultados da comparação indireta de médio prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na perda do enxerto pancreático.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

A longo prazo, as análises diretas (Figura 102) e indiretas (Figura 103) não identificaram diferenças estatisticamente significantes entre os tratamentos, sugerindo que não há evidências robustas de superioridade de um regime sobre os outros em relação ao risco de perda do enxerto.

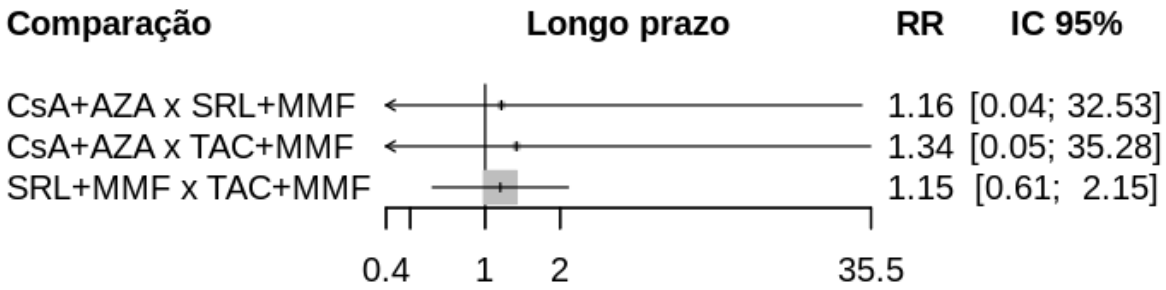
Figura 102. Resultados da Comparação direta de longo prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na perda do enxerto pancreático.



Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

Figura 103. Resultados da comparação indireta de longo prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na perda do enxerto pancreático.

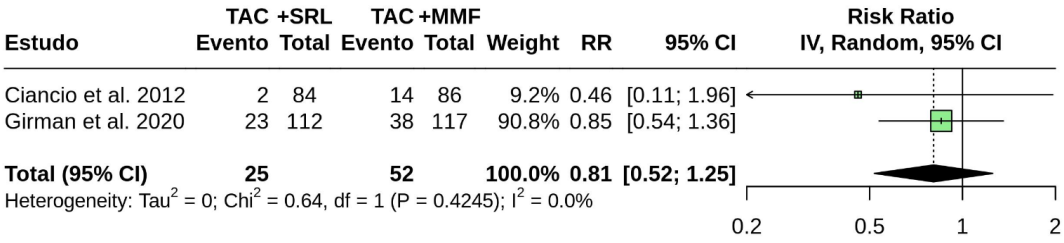


Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

9.4.3.3 Análise comparativa de imunossupressores em metanálise de pares

Dois estudos [84,83] avaliaram tacrolimo mais sirolimo comparado a tacrolimo mais micofenolato de mofetila na perda do enxerto pancreático em acompanhamento de longo prazo. Essas comparações foram divididas em perda do enxerto pancreático com morte censurada, e com morte sem censura. As metanálises desses estudos [83,84] aponta que não houve diferença de efeito entre as intervenções na redução da perda do enxerto pancreático com morte censurada (Figura 104) e na perda do enxerto pancreático com morte sem censura (Figura 105).

Figura 104. Gráfico de floresta de tacrolimo mais sirolimo vs. tacrolimo mais micofenolato de mofetila na perda do enxerto pancreático com morte censurada em longo prazo.

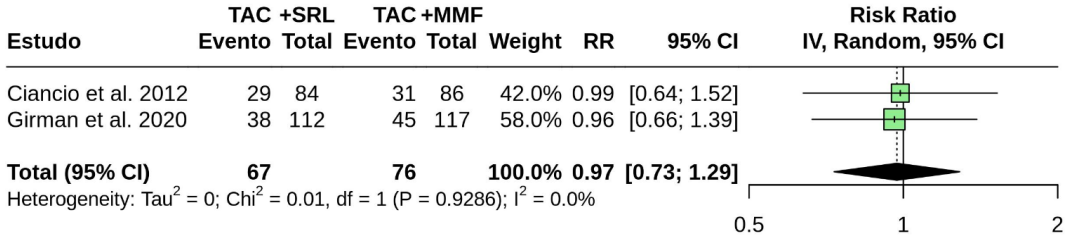


Fonte: elaboração própria.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 105. Gráfico de floresta de tacrolimo mais sirolimo vs. tacrolimo mais micofenolato de mofetila na perda do enxerto pancreático com morte sem censura em longo prazo.



Fonte: elaboração própria.

9.4.3.4 Análise de comparações não agrupáveis

Os dados que não puderam ser analisados por meio de metanálises, pois os resultados desses estudos correspondem a análises de subgrupos de populações específicas ou continham dois dados de um período de acompanhamento; por isso, utilizamos apenas um na análise de rede para evitar sobreposição encontram-se abaixo (Quadro 24) nas comparações de tacrolimo e micofenolato de mofetila e ciclosporina associado a micofenolato de mofetila [79,86,87,92,93] , sirolimo e micofenolato de mofetila [84,83] e everolimo e micofenolato de sódio [97] .

Os resultados dos estudos não apresentaram diferença de efeito na redução da perda do enxerto pancreático entre os grupos [92,93], com exceção do grupo que foi submetido a repetição da laparotomia, onde o grupo que recebeu tacrolimo reduziu o risco de perda do enxerto pancreático em 56% comparado a ciclosporina, sendo que este efeito pode variar de uma redução de risco de 4% a 79% [93].

Das publicações relacionadas ao estudo EUROSPK001 com acompanhamento de 36 meses, Arbogast et al.[79] realizaram uma subanálise/análise complementar com pacientes que não apresentaram episódios de rejeição durante os três anos de seguimento pós-transplante. Os dados indicaram que o grupo tratado com tacrolimo apresentou uma redução de 69% no risco de perda do enxerto pancreático em comparação à ciclosporina, com este efeito variando entre uma redução de risco de 7% a 90%. Por sua vez, Malaise et al.[87] evidenciou que, entre os pacientes que apresentaram complicações cirúrgicas, o grupo que utilizou tacrolimo também apresentou menor risco de perda do enxerto.

Nakache et al.[89] apresentam resultados de pacientes que tiveram a retirada de corticoides com com uso de tacrolimo associado a micofenolato de mofetila comparado a ciclosporina mais micofenolato de mofetila. No acompanhamento de curto prazo, os resultados mostraram que o grupo que recebeu tacrolimo e micofenolato de mofetila apresentou uma redução do risco de perda do enxerto em 72%, com variação da redução do risco de perda entre a 33% a 80%, entretanto, em médio prazo e não houve diferença entre as intervenções comparadas.

Um estudo retrospectivo [97] analisou os efeitos do uso everolimo combinado a tacrolimo comparado a micofenolato de sódio mais tacrolimo e demonstrou que não houve perda do enxerto em nenhum grupo de comparação em médio prazo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

Um estudo [84] avaliou os efeitos de sirolimo comparado a micofenolato de mofetila na redução da perda do enxerto pancreático com morte censurada e perda do enxerto pancreático com morte sem censura em um acompanhamento de longo prazo. Os resultados mostram que o grupo que recebeu sirolimo reduziu o risco de perda do enxerto pancreático com morte censurada em 41% comparado a micofenolato de mofetila, sendo que este efeito pode variar de uma redução de risco de 2% a 65%. Já da perda do enxerto pancreático na análise com morte sem censura não houve diferença de efeito entre as intervenções.

Quadro 24. Resultados de estudos individuais das comparações entre os esquemas de imunossupressão na perda do enxerto pancreático.

Autor et al. ano	Intervenção	Comparador	Nº amostra	Tempo de seguimento (meses)	Análise estatística	Estimativa de efeito (IC 95%)	valor de p	Direção do efeito
Stegall et al. 1997[92]	TAC+MMF	CsA+MMF	36	3	NA	NA	NA	0[1]
Steurer et al. 2005[93]	TAC+MMF	CsA+MMF	71[2]	3	RR (IV, EA)	0,44 (0,21 a 0,96)	0,04	+
Steurer et al. 2005[93]	TAC+MMF	CsA+MMF	134[3]	3	RR (IV, EA)	0,67 (0,26 a 1,74)	0,41	0
Nakache et al. 2005[89]	TAC+MMF	CsA+MMF	205[4]	6	RR (IV, EA)	0,28 (0,12 a 0,67)	0,004	+
Arbogast et al. 2005[79]	TAC+MMF	CsA+MMF	103[5]	36	RR (IV, EA)	0,31 (0,10 a 0,93)	0,04	+
Malaise et al. 2005[87]	TAC+MMF	CsA+MMF	205[6]	36	RR (IV, EA)	0,43 (0,24 a 0,77)	0,0005	+
Nakache et al. 2005[89]	TAC+MMF	CsA+MMF	205[4]	36	RR (IV, EA)	0,58 (0,19 a 1,76)	0,34	0
Girman et al. 2020[84]	TAC+SRL	TAC+MMF	229[7]	60	RR (IV, EA)	0,59 (0,35 a 0,98)	0,04	+
Girman et al. 2020[84]	TAC+SRL	TAC+MMF	229[8]	60	RR (IV, EA)	0,82 (0,53 a 1,28)	0,39	0
Sageshima et al. 2014[97]	EVR+TAC	EC-MPS+TAC	23	14	NA	NA	NA	0[1]

Fonte: elaboração própria. Legenda: CsA: ciclosporina; EC-MPS: micofenolato de sódio; EVR: everolimo; MMF: micofenolato de mofetila; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo; RR: risco relativo; IV: inverso da variância; EA: efeitos aleatórios; NA: não se aplica. Nota: (+) efeito favorável a intervenção; (-) efeito favorável ao comparador; (0) sem diferença de efeito entre as intervenções.
[1] Sem diferença entre as intervenções na redução da perda do enxerto pancreático (Não houve nenhuma perda);
[2] Pacientes com repetição da laparotomia;
[3] Pacientes sem repetição da laparotomia;
[4] Pacientes sem uso de corticoide;
[5] Pacientes sem episódios de rejeição nos 36 meses de acompanhamento
[6] Pacientes que tiveram complicações cirúrgicas
[7] Pacientes com morte censurada
[8] Pacientes com morte sem censura.

9.4.3.5 Redução da mortalidade no transplante pancreático

A mortalidade do paciente foi descrita em dez estudos [80,81,83,85,84,88,97,92,91,94] de 12 publicações que avaliaram as intervenções de tacrolimo mais micofenolato de mofetila, tacrolimo mais sirolimo, ciclosporina mais azatioprina,

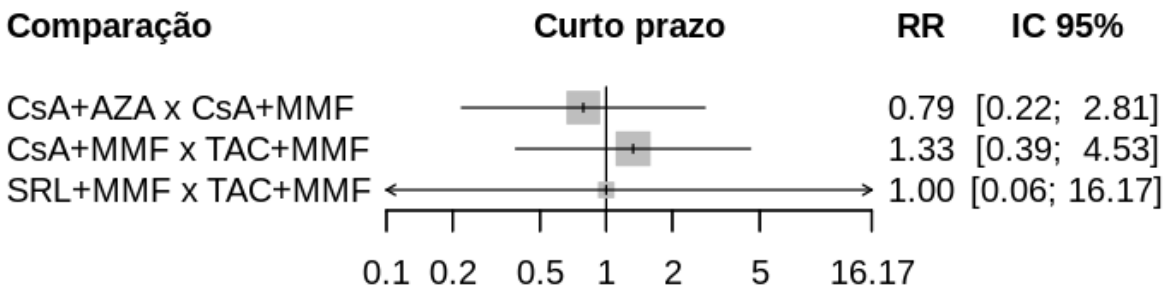
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

ciclosporina mais micofenolato de mofetila e sirolimo mais micofenolato de mofetila, e por fim, de everolimo mais tacrolimo e de micofenolato de sódio mais tacrolimo.

9.4.3.6 Análise comparativa de imunossupressores em metanálise em rede

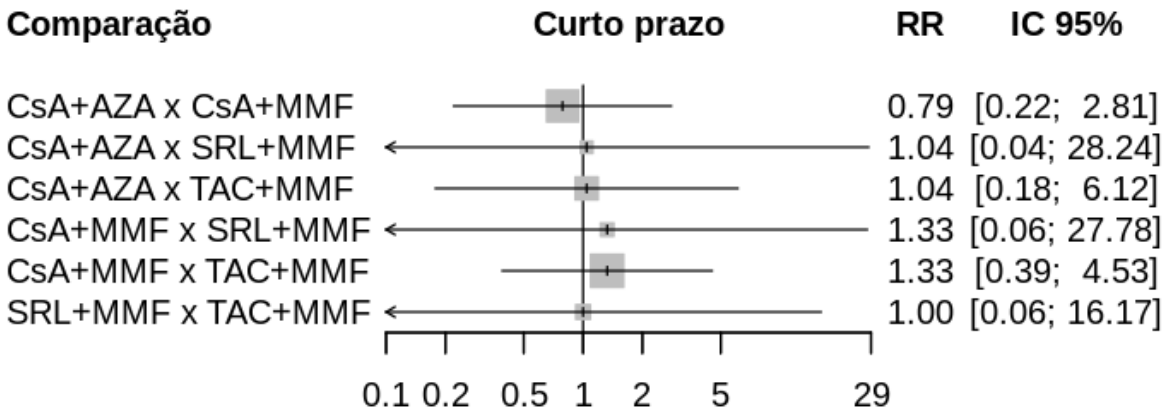
Nota-se que, em curto prazo, tanto nas comparações diretas (Figura 106) quanto indiretas (Figura 107) não apresentaram resultados estatisticamente significantes, o que sugere que as comparações entre os esquemas de imunossupressão não mostraram diferenças de efeito na mortalidade dos pacientes.

Figura 106. Resultados da comparação direta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na mortalidade do paciente submetido a transplante pancreático.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

Figura 107. Resultados da comparação indireta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na mortalidade do paciente submetido a transplante pancreático.

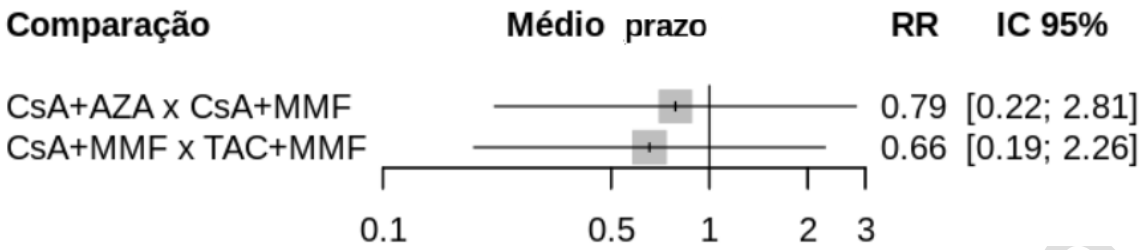


Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

A médio prazo, verificou-se que não houve diferença de efeito na mortalidade entre os imunossupressores comparáveis nas análises diretas (Figura 108) e indiretas (Figura 109), uma vez que os intervalos de confiança (IC) atravessam o ponto de nulidade indicando variação nos efeitos entre os imunossupressores.

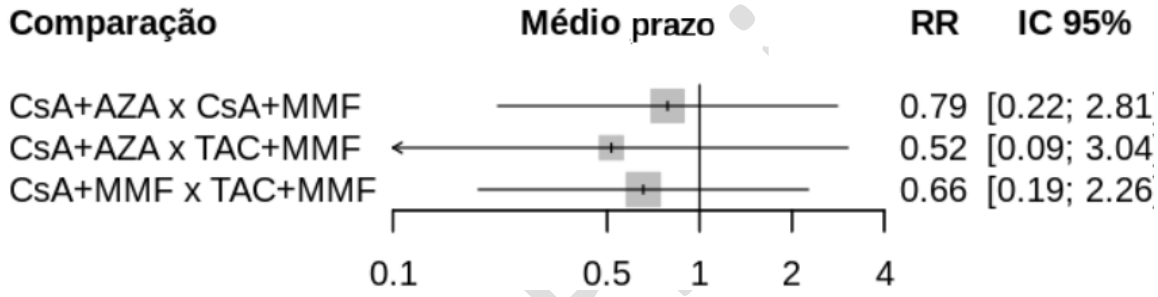
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 108. Resultados da comparação direta de médio prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na mortalidade do paciente submetido a transplante pancreático.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

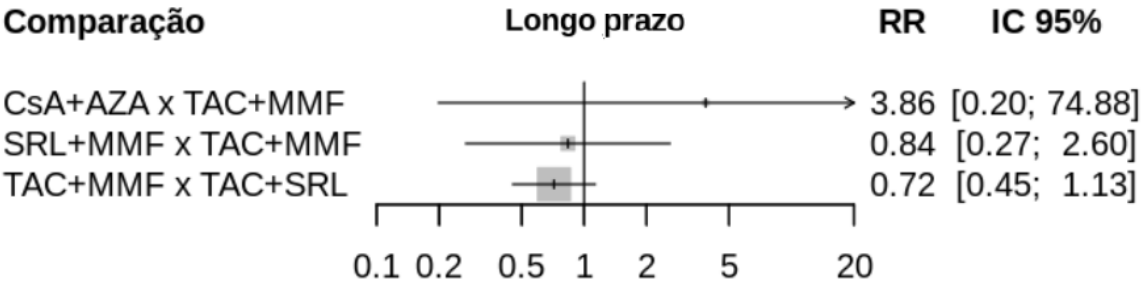
Figura 109. Resultados da comparação indireta de médio prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na mortalidade do paciente submetido a transplante pancreático.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

Em relação ao longo prazo, as análises diretas (Figura 110) e indiretas (Figura 111), indicam que não houve mudança estatisticamente significantes da diferença de efeito dos esquemas de imunossupressão na mortalidade, uma vez que os intervalos de confiança mostram uma variabilidade dos resultados.

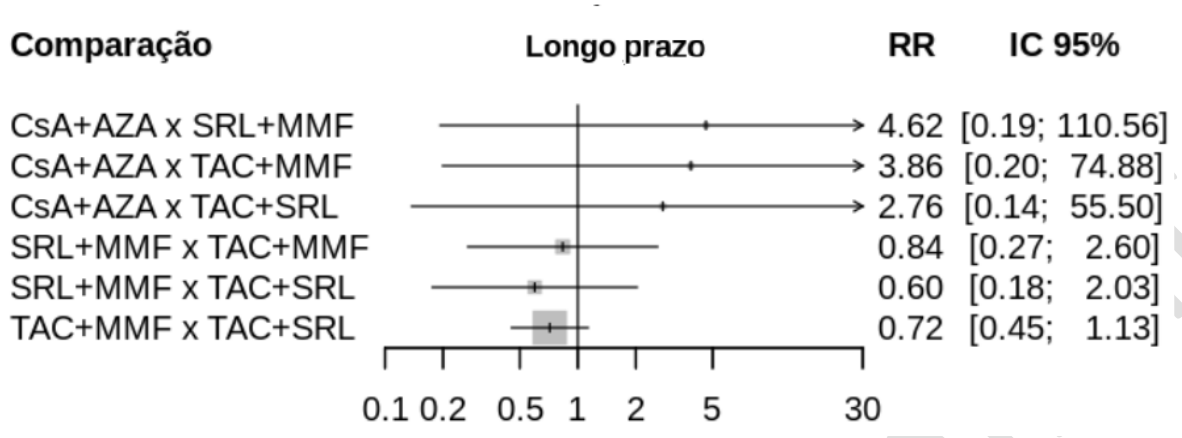
Figura 110. Resultados da Comparação direta de longo prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na mortalidade do paciente submetido a transplante pancreático.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 111. Resultados da comparação indireta de longo prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na mortalidade do paciente submetido a transplante pancreático.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

9.4.3.7 Análise de comparações não agrupáveis

Nove estudos [79,85–87,92–95,97] trouxeram dados que não puderam ser agrupados devido à presença de duas medidas de acompanhamento de mesmo período, selecionou-se apenas uma para a análise de rede, visando evitar a redundância de dados. Os resultados encontram-se no Quadro 25.

Três publicações foram pertencentes ao projeto EUROSPK001 [79,86,87]. Arbogast e colaboradores [79] (2005) realizaram uma análise por protocolo da sobrevida do pâncreas em pacientes submetidos a transplante de pâncreas-rim que pertenciam ao estudo que Malaise et al. [86], mas que tiveram episódios de rejeição em 36 meses, e Malaise et al.[87] apresenta resultados de pacientes que tiveram complicações cirúrgicas, e desse modo, não puderam ser considerados na metanálise de rede. O resultado das publicações mostra que não houve diferença de efeito entre tacrolimo e ciclosporina na redução da mortalidade em 36 meses.

Cinco estudos [85,92-95] avaliaram dois imunossupressores na mortalidade do paciente em curto prazo. Três estudos [92,94,95] mostraram que não houve diferença entre as intervenções na mortalidade, pois em ambos os grupos nenhum paciente foi a óbito. Um estudo [85] mostrou que em curto prazo não houve diferença de efeitos entre os esquemas de imunossupressão. Outro estudo [93] relatou que não houve diferença de efeito entre as intervenções em pacientes com repetição da laparotomia e em pacientes sem repetição de laparotomia.

Um estudo retrospectivo [97] avaliou os efeitos do uso everolimo associado ao tacrolimo comparado a micofenolato de sódio com tacrolimo na mortalidade do paciente em médio prazo. Os resultados demonstraram que nenhum paciente foi a óbito nos grupos de comparação.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Quadro 25. Resultados de estudos individuais das comparações entre os esquemas de imunossupressão na mortalidade do paciente submetido a transplante pancreático.

Autor et al. ano	Intervenção	Comparador	Nº amostra	Tempo de seguimento (meses)	Análise estatística	Estimativa de efeito (IC 95%)	valor de p	Direção do efeito
Girman et al. 2010[85]	TAC+SRL	TAC+MMF	123	45 dias SRL 36 dias MMF	RR (IV, EA)	7,11 (0,38 a 134,87)	0,19	0
Stegall et al. 1997[92]	TAC+MMF	CsA+MMF	36	3, 6	NA	NA	NA	0[1]
Steurer et al. 2005[93]	TAC+MMF	CsA+MMF	71[2]	3	RR (IV, EA)	0,54 (0,06 a 1,15)	0,59	0
Steurer et al. 2005[93]	TAC+MMF	CsA+MMF	134[3]	3	RR (IV, EA)	6,90 (0,38 a 125,58)	0,19	0
Büsing et al. 1998[95]	TAC+MMF	CsA+AZA	30	9	NA	NA	NA	0[1]
Sageshima et al. 2014[97]	EVR+TAC	EC-MPS+TAC	23	14	NA	NA	NA	0[1]
Woeste et al. 2002[94]	TAC+MMF	CsA+AZA	30	12	NA	NA	NA	0[1]
Arbogast et al. 2005[79]	TAC+MMF	CsA+MMF	102[4]	36	RR (IV, EA)	1,55 (0,15 a 16,58)	0,72	0
Malaise et al. 2005[86]	TAC+MMF	CsA+MMF	178	36	RR (IV, EA)	1,79 (0,41 a 7,76)	0,44	0
Malaise et al. 2005[87]	TAC+MMF	CsA+MMF	205[5]	36	RR (IV, EA)	1,65 (0,41 a 6,73)	0,48	0

Fonte: elaboração própria. Legenda: CsA: ciclosporina; EC-MPS: micofenolato de sódio; EVR: everolimo; MMF: micofenolato de mofetila; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo; R: risco relativo; IV: inverso da variância; EA: efeitos aleatórios; NA: não se aplica. Nota: (0) sem diferença de efeito entre as intervenções.

[1] Sem diferença entre as intervenções na mortalidade (Não houve morte).

[2] Pacientes com repetição da laparotomia.

[3] Pacientes sem repetição da laparotomia.

[4] Pacientes sem episódios de rejeição nos 36 meses de acompanhamento.

[5] Pacientes que tiveram complicações cirúrgicas.

9.4.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia

9.4.4.1 Existência de rejeição do enxerto pancreático

9.4.4.2 Rejeição aguda do enxerto pancreático

Os episódios de existência de rejeição aguda do pâncreas foram identificados em sete estudos [80-84,92,94] de dez publicações que avaliaram as intervenções de tacrolimo associado a micofenolato de mofetila [80,82,83,85], tacrolimo mais sirolimo [83,85], ciclosporina associado a micofenolato de mofetila [80,90], e sirolimo associado a micofenolato de mofetila e sirolimo mais micofenolato de mofetila [82], e de everolimo mais tacrolimo e de micofenolato de sódio mais tacrolimo [97].

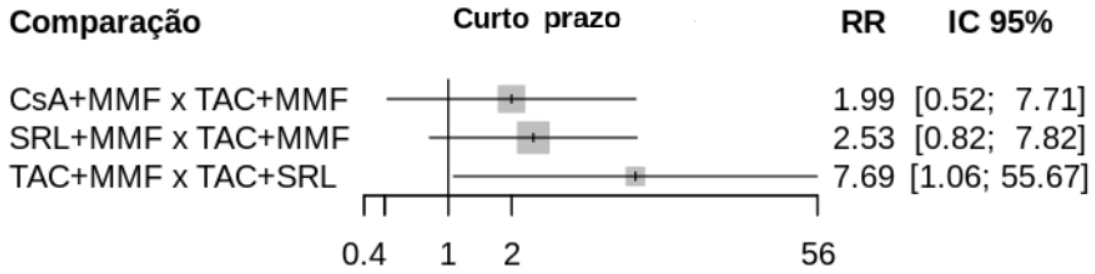
9.4.4.3 Análise comparativa de imunossupressores em metanálise em rede

Em curto prazo (Figura 112), na análise direta, tacrolimo mais micofenolato de mofetila apresentaram um risco 669% maior de rejeição do enxerto em comparação a tacrolimo mais sirolimo. No entanto, as demais comparações entre os esquemas com imunossupressores não demonstraram significância estatística, indicando incerteza quanto à diferença de efeito de um regime sobre o outro nesse período. Na análise indireta (Figura 113), ciclosporina mais micofenolato de

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

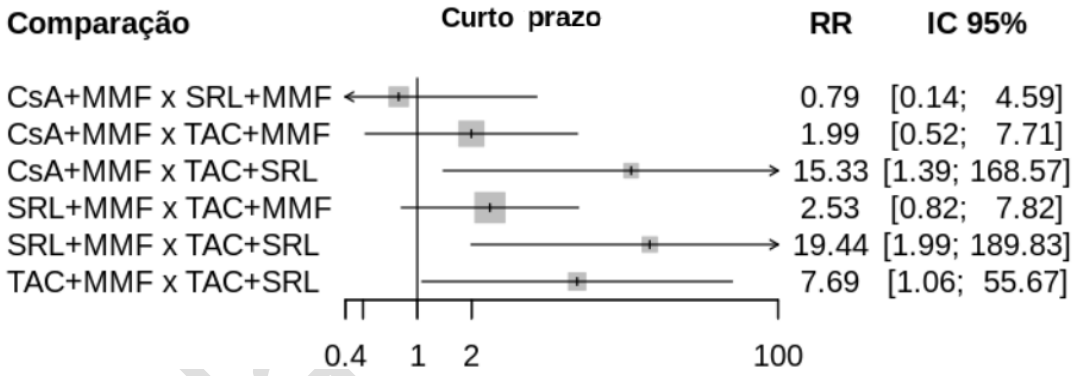
mofetila apresentou um risco 1433% maior de rejeição do enxerto em comparação com tacrolimo mais sirolimo, enquanto sirolimo mais micofenolato de mofetila aumentaram esse risco em 1844% na mesma comparação. Além disso, tacrolimo mais micofenolato de mofetila demonstraram um risco 669% maior de rejeição do enxerto em relação a tacrolimo mais sirolimo.

Figura 112. Resultados da comparação direta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na rejeição aguda no transplante pancreático.



Fonte: elaboração própria. Legenda: CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

Figura 113. Resultados da comparação indireta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na rejeição aguda no transplante pancreático.

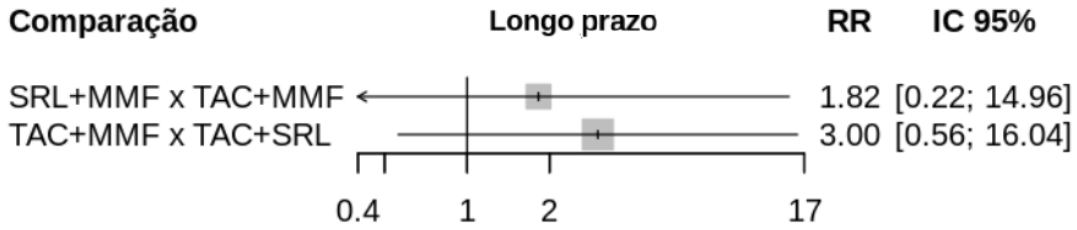


Fonte: elaboração própria. Legenda: CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

A longo prazo, as análises (Figura 114) e indiretas (Figura 115) mostraram que não houve mudança estatisticamente significantes da diferença de efeito dos esquemas de imunossupressão na rejeição do enxerto.

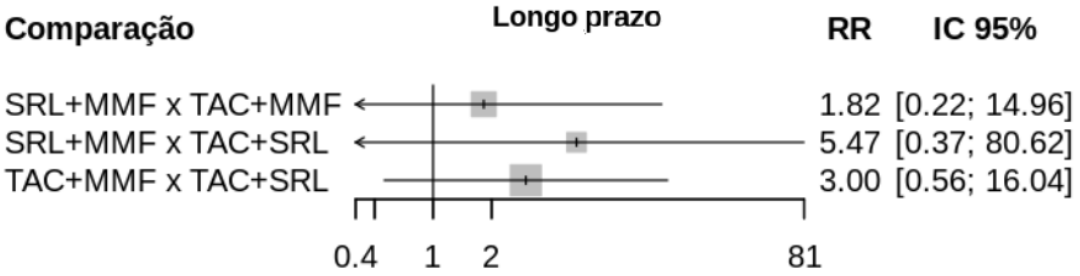
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 114. Resultados da comparação direta de longo prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na rejeição aguda no transplante pancreático.



Fonte: elaboração própria. Legenda: IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

Figura 115. Resultados da comparação indireta de longo prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na rejeição aguda no transplante pancreático.



Fonte: elaboração própria. Legenda: IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

9.4.4.4 Análise de comparações não agrupáveis

Cinco estudos [79-82,97] apresentaram resultados de populações que foram incluídas ou continham dois dados de um período de acompanhamento; por isso, utilizamos apenas um na análise de rede para evitar sobreposição (Quadro 26).

Os resultados individuais de três estudos [79-81] que compararam tacrolimo e ciclosporina associados ao micofenolato de mofetila. Não houve diferença de resultados entre os comparadores no período de curto prazo [79], médio prazo [79] e longo prazo [79,81]. Apenas um estudo [80] avaliou a rejeição em curto prazo, considerando como análise também a rejeição moderada ou grave. Para os resultados de rejeição aguda, os dois grupos tiveram a presença de duas rejeições, onde não houve diferença de efeito entre as tecnologias. Em contrapartida, na análise de apenas rejeição considerada moderada ou grave mostrou resultados favoráveis ao tacrolimo.

Um estudo retrospectivo [97] avaliou os efeitos do uso everolimo comparado a micofenolato de sódio associados ao tacrolimo na existência de rejeição do enxerto pancreático em acompanhamento de médio prazo. Os resultados mostraram que não houve diferença significativa na redução da rejeição do enxerto pancreático entre os grupos.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Quadro 26. Resultados de estudos individuais das comparações entre os esquemas de imunossupressão na rejeição aguda no transplante pancreático.

Autor et al. ano	Intervenção	Comparador	Nº amostra	Tempo de seguimento (meses)	Análise estatística	Estimativa de efeito (IC 95%)	valor de p	Direção do efeito
Cantarovich et al. 2020[82]	TAC+MMF	SRL+MMF	100	3	NA	NA	NA	0[1]
Arbogast et al. 2005[79]	TAC+MMF	CsA+MMF	92[2]	6	RR (IV, EA)	1,87 (0,33 a 10,64)	0,48	0
Arbogast et al. 2005[79]	TAC+MMF	CsA+MMF	92[3]	12-24	RR (IV, EA)	0,41 (0,02 a 9,87)	0,58	0
Arbogast et al. 2005[79]	TAC+MMF	CsA+MMF	92[4]	36	RR (IV, EA)	0,53 (0,15 a 1,93)	0,34	0
Bechstein et al. 2004[80]	TAC+MMF	CsA+MMF	205[5]	12	RR (IV, EA)	0,08 (0,01 a 0,62)	0,02	+
Boggi et al. 2005[81]	TAC+MMF	CsA+MMF	47	36	NA	NA	NA	0[6]
Sageshima et al. 2014[97]	EVR+TAC	EC-MPS+TAC	23	14	OR (IV, EA)	0,47 (0,02 a 12,93)	0,66	0

Fonte: elaboração própria. Legenda: CsA: ciclosporina; EC-MPS: micofenolato de sódio; EVR: everolimo; MMF: micofenolato de mofetila; OR: odds ratio (SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo; RR: risco relativo; IV: inverso da variância; EA: efeitos aleatórios; NA: não se aplica. Nota: (+) efeito favorável a intervenção; (0) sem diferença de efeito entre as intervenções.
[1] Sem diferença entre as intervenções na rejeição (Houve uma rejeição do enxerto em cada grupo).
[2] Pacientes que apresentaram o primeiro episódio de rejeição em 6 meses de acompanhamento.
[3] Pacientes que apresentaram o primeiro episódio de rejeição em 12-24 meses de acompanhamento.
[4] Pacientes com episódio de rejeição nos 36 meses de acompanhamento.
[5] Pacientes com grau de rejeição moderada ou grave.
[6] Sem diferença entre as intervenções na rejeição (Não houve rejeição do enxerto).

Rejeição crônica do enxerto pancreático

Dois estudos apresentaram resultados de ocorrência de rejeição crônica do enxerto nas comparações entre tacrolimo mais micofenolato de mofetila e ciclosporina mais micofenolato de mofetila. Um estudo não apresentou rejeição [81] e o outro estudo [79] não teve diferença na ocorrência de rejeição (Quadro 27).

Quadro 27. Resultados de estudos individuais das comparações entre os esquemas de imunossupressão na rejeição crônica do enxerto pancreático.

Autor (ano)	Intervenção	Comparador	Nº amostra	Tempo de seguimento (meses)	Análise estatística	Estimativa de efeito (IC 95%)	valor de p	Direção do efeito
Arbogast et al. 2005 [79]	TAC+MMF	CsA+MMF	205	36	RR (IV, EA)	0,50 (0,05 a 5,38)	0,56	0
Boggi et al. 2005[81]	TAC+MMF	CsA+MMF	47	24	NA	NA	NA	0[1]

Fonte: elaboração própria. Legenda: CsA: ciclosporina; EC-MPS: micofenolato de sódio; EVR: everolimo; MMF: micofenolato de mofetila; OR: odds ratio (SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo; RR: risco relativo; IV: inverso da variância; EA: efeitos aleatórios; NA: não se aplica. Nota: (0) sem diferença de efeito entre as intervenções.
[1] Sem diferença entre as intervenções na rejeição (Não houve rejeição do enxerto).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

9.4.4.5 Ocorrência de eventos adversos

9.4.4.6 Eventos adversos

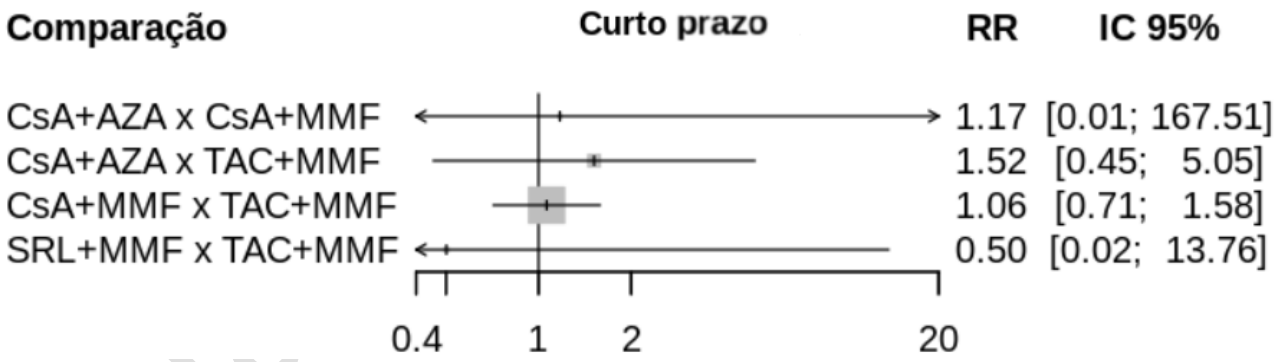
Os eventos adversos foram relatados em dez estudos, para comparações de tacrolimo e ciclosporina [80,81,86,90,92,94], tacrolimo e sirolimo [82], sirolimo e micofenolato de mofetila [83,85] e, micofenolato de mofetila a azatioprina [88], e de ciclosporina mais azatioprina comparado a tacrolimo mais micofenolato de mofetila [95,86,94], ciclosporina mais micofenolato de mofetila comparado a tacrolimo mais micofenolato de mofetila [80-82,90,92,93]. Os eventos adversos foram representados por meio de: eventos adversos totais; infecção viral; infecção por citomegalovírus (CMV); infecção bacteriana e infecção fúngica.

9.4.4.7 Infecção por CMV

9.4.4.8 Análise comparativa de imunossupressores em metanálise em rede

Foi possível realizar metanálise em rede dos dados de CMV no acompanhamento de curto prazo. Os resultados mostraram que as análises diretas (Figura 116) e indiretas (Figura 117) não apresentaram resultados estatisticamente significantes, o que sugere que as comparações entre os esquemas de imunossupressão não mostraram diferenças robustas na ocorrência de rejeição do enxerto pancreático.

Figura 116. Resultados da comparação direta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na ocorrência de infecção por CMV no transplante pancreático.

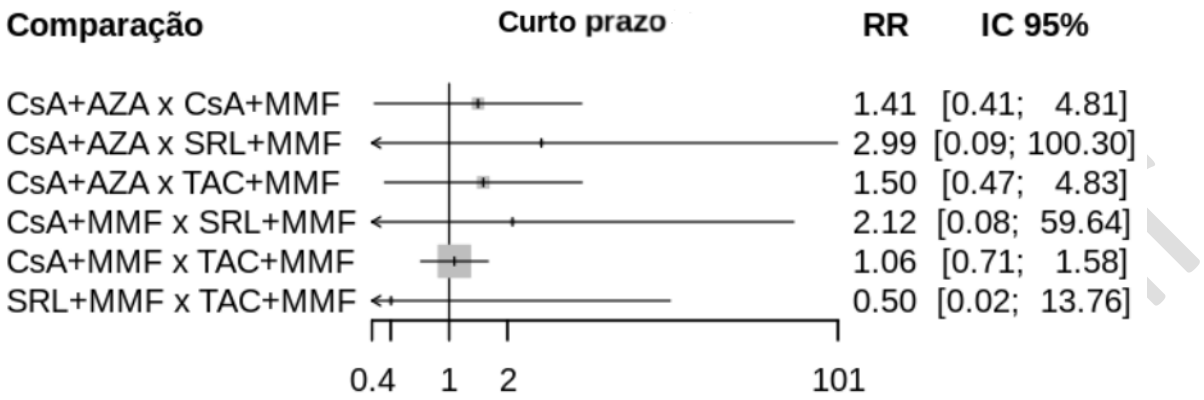


Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 117. Resultados da comparação indireta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na ocorrência de infecção por CMV no transplante pancreático.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

9.4.4.9 Análise de comparações não agrupáveis

Nove estudos [81-83,85,88,90,92,94,97] investigaram o uso de esquemas de imunossupressão na ocorrência de eventos adversos (Quadro 28).

Entre os eventos adversos totais relatados em um estudo [81], os resultados favoreceram o uso de ciclosporina na comparação com o tacrolimo em médio prazo associados ao micofenolato.

Para os demais eventos adversos relatados, como infecções virais [82,83,88,90,92], por CMV [82,83,88,90,92,94,97], infecções bacterianas [82,90,92,94] e infecções fúngicas [82,85,88] não houve diferença de efeito dos imunossupressores na ocorrência dessas infecções. Destaca-se que em um estudo [86] não foi possível afirmar a diferença de efeito entre as intervenções avaliadas, uma vez que os autores apontam que não houve diferença entre as comparações, mas não trazem os dados para serem avaliados.

Quadro 28. Resultados de estudos individuais das comparações entre os esquemas de imunossupressão na ocorrência de eventos adversos no transplante pancreático.

Autor et al. ano	Intervenção	Comparador	Nº amostra	Tempo de seguimento (meses)	Análise estatística	Estimativa de efeito (IC 95%)	valor de p	Direção do efeito
Eventos adversos totais								
Boggi et al. 2005[81]	TAC+MMF	CsA+MMF	47	24	RR (IV, EA)	2,89 (1,55 a 5,39)	0,0008	-
Infecção viral								
Merion et al. 2000[88]	MMF+CsA	AZA+CsA	150	6	RR (IV, EA)	1,17 (0,45 a 3,07)	0,74	0
Stegall et al. 1997[92]	TAC+MMF	CsA+MMF	36	12	RR (IV, EA)	0,67 (0,13 a 3,53)	0,63	0
Saudek et al. 2005[90]	TAC+MMF	CsA+MMF	205	36	RR (IV, EA)	0,99 (0,66 a 1,49)	0,96	0
Cantarovich et al. 2020[82]	TAC+MMF	AZA+MMF	100	60	RR (IV, EA)	1,57 (0,66 a 3,72)	0,30	0

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Ciancio et al. 2012[83]	TAC+SRL	TAC+MMF	170	120	RR (IV, EA)	2,05 (0,19 a 22,16)	0,56	0
Infecção por CMV								
Merion et al. 2000 [88]	MMF+CsA	AZA+CsA	150	6	RR (IV, EA)	1,03 (0,07 a 16,12)	0,98	0
Woeste et al. 2002[94]	TAC+MMF	CsA+AZA	30	6	RR (IV, EA)	0,60 (0,17 a 2,07)	0,42	0
Saudek et al. 2005[90]	TAC+MMF	CsA+MMF	205	36	RR (IV, EA)	0,99 (0,68 a 1,45)	0,96	0
Cantarovich et al. 2020[82]	TAC+MMF	AZA+MMF	100	60	RR (IV, EA)	2,00 (0,53 a 7,56)	0,31	0
Stegall et al. 1997[92]	TAC+MMF	CsA+MMF	36	12	RR (IV, EA)	2,00 (0,20 a 20,15)	0,56	0
Ciancio et al. 2012 [83]	TAC+SRL	TAC+MMF	170	120	RR (IV, EA)	2,05 (0,19 a 22,16)	0,56	0
Sageshima et al. 2014	EVR+TAC	EC-MPS+TAC	23	14	OR (IV, EA)	0,47 (0,02 a 12,93)	0,66	0
Infecção bacteriana								
Woeste et al. 2002[94]	TAC+MMF	CsA+AZA	30	6	RR (IV, EA)	6,00 (0,82 a 44,00)	0,08	0
Stegall et al. 1997[92]	TAC+MMF	CsA+MMF	36	12	RR (IV, EA)	6,00 (0,80 a 44,94)	0,08	0
Saudek et al. 2005[90]	TAC+MMF	CsA+MMF	205	36	RR (IV, EA)	0,95 (0,69 a 1,30)	0,73	0
Cantarovich et al. 2020[82]	TAC+MMF	AZA+MMF	100	60	RR (IV, EA)	2,05 (0,19 a 22,16)	0,56	0
Infecção fúngica								
Merion et al. 2000[88]	MMF+CsA	AZA+CsA	150	6	RR (IV, EA)	1,21 (0,69 a 2,12)	0,51	0
Cantarovich et al. 2020 [82]	TAC+MMF	AZA+MMF	100	60	RR (IV, EA)	1,40 (0,48 a 4,12)	0,54	0
Girman et al. 2010 [85]	TAC+SRL	TAC+MMF	170	84	NA	NA	NA	0[2]

Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EC-MPS: micofenolato de sódio; EVR: everolimo; MMF: micofenolato de mofetila; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo; RR: risco relativo; IV: inverso da variância; EA: efeitos aleatórios; NA: não se aplica. Nota: (-) efeito favorável ao comparador; (0) sem diferença de efeito entre as intervenções.

[1] Apesar dos autores informaram que as comparações não diferiram em relação a efeitos colaterais clinicamente relevantes, como infecções, ele não traz os dados numéricos.

[2] Sem diferença entre as intervenções na ocorrência de infecções fúngicas (Não houve infecções fúngicas em ambos os grupos).

9.4.4.10 Eventos adversos grave

Quatro estudos relataram resultados de eventos adversos graves (Quadro 29) que foram avaliados por meio de dias de internação [81,85,93,92] e reinternação [81] nas comparações de tacrolimo e ciclosporina nos acompanhamentos de curto a longo prazo.

Em relação a quantidade de reinternações em 30 dias, não houve diferença significativa entre pacientes que fizeram uso de tacrolimo e ciclosporina [81].

Nota-se que a respeito do tempo médio de internação em curto e médio prazo, não houve diferença média estatisticamente significativa entre as tecnologias avaliadas [86,93,92]. Em contrapartida, houve resultados positivos relacionados a ciclosporina no tempo médio de internação em médio prazo [81]. Um estudo [85] investigou o tempo médio de internação em longo prazo entre as comparações de tacrolimo e sirolimo. Os resultados mostraram que não foi

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

apresentada nenhuma diferença média significativa entre os grupos. Ressalta-se que Stegall e colaboradores [92] (1997) mostraram que o tempo médio de internação não foi diferente estatisticamente significante entre tacrolimo combinado a micofenolato de mofetila comparado a ciclosporina e azatioprina.

Quadro 29. Resultados de estudos individuais de tacrolimo comparado a ciclosporina na ocorrência de eventos adversos graves.

Autor et al. ano	Intervenção	Comparador	Nº amostra	Tempo de seguimento (meses)	Análise estatística	Estimativa de efeito (IC 95%)	valor de p	Direção do efeito
Reinternação (em 30 dias)								
Boggi et al. 2005[81]	TAC+MMF	CsA+MMF	47	24	DM (IV, EA)	-1,20 (-0,29 a 5,23)	0,18	0
Tempo de internação internação (dias)								
Steurer et al. 2005[93]	TAC+MMF	CsA+MMF	71[1]	3	DM (IV, EA)	-8,00 (-19,67 a 3,67)	0,18	0
Steurer et al. 2005[93]	TAC+MMF	CsA+MMF	134[2]	3	DM (IV, EA)	-2,00 (-7,81 a 3,81)	0,50	0
Stegall et al. 1997[92]	TAC+MMF	CsA+MMF	36	3	DM (IV, EA)	-1,00 (-7,78 a 5,78)	0,77	0
Boggi et al. 2005[81]	TAC+MMF	CsA+MMF	47	24	DM (IV, EA)	8,70 (0,75 a 16,65)	0,03	-
Girman et al. 2010[85]	SRL	MMF	229	84	DM (IV, EA)	-2,00 (-6,96 a 2,96)	0,43	0

Fonte: elaboração própria. Legenda: CsA: ciclosporina; MMF: micofenolato de mofetila; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo; DM: diferença média; IV: inverso da variância; EA: efeitos aleatórios; Nota: (-) efeito favorável ao comparador; (0) sem diferença de efeito entre as intervenções.
[1] Pacientes com repetição da laparotomia.
[2] Pacientes sem repetição da laparotomia.

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 e indiretas, quando possível. O desfecho considerado crítico foi a perda do enxerto.

Optou-se por apresentar a avaliação referente ao curto prazo, uma vez que essa análise contempla todas as comparações também avaliadas no longo prazo. Além disso, não foram observadas diferenças significativas entre as intervenções no médio e longo prazo, enquanto no curto prazo foram identificadas diferenças relevantes, tornando essa apresentação mais informativa.

Foram consideradas apenas as comparações agrupáveis, contemplando os desfechos de perda do enxerto em curto prazo, mortalidade em curto prazo e eventos adversos à infecção por CMV em curto prazo.

A avaliação da certeza da evidência indicou predominância de baixa ou muito baixa confiança nas estimativas. Para o desfecho perda do enxerto, a maioria das comparações apresentou certeza baixa ou muito baixa, principalmente devido à imprecisão das estimativas, inconsistência entre evidências diretas e indiretas e risco de viés dos estudos

Relatório Pr

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

incluídos (Tabela 11). Em relação à mortalidade em curto prazo, as comparações também apresentaram baixa ou muito baixa certeza da evidência, refletindo o pequeno número de eventos e intervalos de confiança amplos (Tabela 12). Para os eventos adversos relacionados à infecção por CMV, a certeza variou entre baixa e muito baixa, sendo o rebaixamento atribuído sobretudo à imprecisão, inconsistência na rede de evidências e limitações metodológicas (Tabela 13).

Tabela 11. Certeza geral da evidência para o tratamento de imunossupressão na fase de manutenção na diminuição da perda do enxerto em pacientes submetidos a transplante pancreático (curto prazo).

Comparação	Número de estudos	Número de indivíduos (controle/intervenção)	Número de eventos (controle/intervenção)	RR (IC 95%)	Efeitos absolutos	Certeza geral da evidência
CsA+AZA vs. CsA+MMF	1	76/74	11/11	0,88 (0,45 a 1,74)	17 a menos por 1000 (80 a menos a 107 a mais)	BAIXA[a,d]
CsA+AZA vs. SRL+MMF	*	*	*	2,70 (0,84 a 8,70)	*	MUITO BAIXA[b]
CsA+MMF vs. SRL+MMF	*	*	*	3,06 (1,07 a 8,71)	*	MUITO BAIXA[b]
CsA+AZA vs. TAC+MMF	2	30/30	5/3	1,88 (0,87 a 4,07)	147 a mais por 1000 (22 a menos a 512 a mais)	BAIXA[a,d]
CsA+MMF vs. TAC+MMF	4	158/168	28/13	2,13 (1,21 a 3,75)	200 a mais por 1000 (37 a mais a 487 a mais)	MUITO BAIXA[a,b,d]
SRL+MMF vs. TAC+MMF	1	50/50	7/10	0,70 (0,29 a 1,69)	42 a menos por 1000 (99 a menos a 97 a mais)	BAIXA[a,d]

Fonte: Elaboração própria. Nota: IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo; * - evidência indireta

a. Houve rebaixamento por imprecisão grave, devido à amplitude dos intervalos de confiança, os quais indicam elevada incerteza na estimativa do efeito.

b. Rebaixamento devido à discordância entre as estimativas diretas e indiretas na rede, indicando possível violação da consistência.

c. Houve rebaixamento por imprecisão muito grave, em razão de intervalos de confiança amplos, refletindo elevada incerteza na estimativa do efeito e baixa precisão dos resultados.

d. Risco de viés: a certeza da evidência foi rebaixada devido a limitações metodológicas identificadas nos estudos incluídos, que podem comprometer a confiabilidade da estimativa do efeito.

Tabela 12. Certeza geral da evidência para o tratamento de imunossupressão na fase de manutenção na mortalidade em pacientes submetidos a transplante pancreático (curto prazo).

Comparação	Número de estudos	Número de indivíduos (controle/intervenção)	Número de eventos (controle/intervenção	RR (IC 95%)	Efeitos absolutos	Certeza geral da evidência
CsA+AZA x CsA+MMF	1	76/74	4/5	0,79 (0,22 a 2,81)	11 a menos por 1000 (41 a menos a 95 a mais)	BAIXA[a]
CsA+AZA x SRL+MMF	*	*	*	1,04 (0,04 a 28,24)	*	MUITO BAIXA[b]

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

CsA+AZA x TAC+MMF	*	*	*	1,04 (0,18 a 6,12)	*	BAIXA[a]
CsA+MMF x SRL+MMF	*	*	*	1,33 (0,06 a 27,78)	*	MUITO BAIXA[b]
CsA+MMF x TAC+MMF	4	152/160	6/4	1,33 (0,39 a 4,53)	13 a mais por 1000 (24 a menos a 139 a mais)	MUITO BAIXA[b,c]
SRL+MMF x TAC+MMF	1	50/50	1/1	1,00 (0,06 a 16,17)	Nenhuma diferença (19 a menos a 303 a mais)	MUITO BAIXA[b,c]

Fonte: Elaboração própria. Nota: IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo; * - evidência indireta

a. Houve rebaixamento por imprecisão grave, devido à amplitude dos intervalos de confiança, os quais indicam elevada incerteza na estimativa do efeito.

b. Houve rebaixamento por imprecisão muito grave, em razão de intervalos de confiança amplos, refletindo elevada incerteza na estimativa do efeito e baixa precisão dos resultados.

c. Risco de viés: a certeza da evidência foi rebaixada devido a limitações metodológicas identificadas nos estudos incluídos, que podem comprometer a confiabilidade da estimativa do efeito.

Tabela 13. Certeza geral da evidência para o tratamento de imunossupressão na fase de manutenção na ocorrência de infecção por CMV no transplante pancreático (curto prazo).

Comparação	Número de estudos	Número de indivíduos (controle/intervenção)	Número de eventos (controle/intervenção	RR (IC 95%)	Efeitos absolutos	Certeza geral da evidência
CsA + AZA vs CsA + MMF	1	76/74	1/1	1,03 (0,07 a 16,2)	6 a mais por 1000 (8 a menos a 50 a mais)	MUITO BAIXA[a,b,d]
CsA + AZA vs SRL+MMF	*	*	*	2,99 (0,09 a 100,30)	*	MUITO BAIXA[C]
CsA + AZA vs. TAC+MMF	2	30/30	8/6	1,50 (0,47 a 4,83)	133 a mais por 1000 (142 a menos a 733 a mais)	BAIXA[a,d]
CsA + MMF vs. SRL+MMF	*	*	*	2,12 (0,08 a 59,64)	*	MUITO BAIXA[b]
CsA + MMF vs TAC + MMF	2	120/121	35/33	1,06 (0,71 a 1,58)	18 a mais por 1000 (85 a menos a 170 a mais)	BAIXA[a,d]
SRL + MMF vs TAC + MMF	1	50/50	5/10	0,50 (0,02 a 13,76)	50 a menos por 1000 (98 a menos a 1276 a mais)	MUITO BAIXA[C,d]

Fonte: Elaboração própria. Nota: IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo; * - evidência indireta

a. Houve rebaixamento por imprecisão grave, devido à amplitude dos intervalos de confiança, os quais indicam elevada incerteza na estimativa do efeito.

b. Rebaixamento devido à discordância entre as estimativas diretas e indiretas na rede, indicando possível violação da consistência.

c. Houve rebaixamento por imprecisão muito grave, em razão de intervalos de confiança amplos, refletindo elevada incerteza na estimativa do efeito e baixa precisão dos resultados.

d. Risco de viés: a certeza da evidência foi rebaixada devido a limitações metodológicas identificadas nos estudos incluídos, que podem comprometer a confiabilidade da estimativa do efeito.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

9.5 Síntese dos resultados da imunossupressão no transplante de intestino

9.5.1 Caracterização dos estudos incluídos - Transplante de intestino

Na análise dos imunossupressores relacionados ao transplante de intestino, foram incluídos 23 publicações para síntese de evidências, nos quais oito são do tipo relato de caso [98–105] e os 15 restantes do tipo séries de casos [106–120].

Todos os estudos foram realizados em um único centro, incluindo países como: Estados Unidos da América [108,112–115,117–120], Alemanha [98], Canadá [99,106], Coréia do Sul [102], França [101,109,110], Inglaterra [106], Portugal [100]. Alguns estudos não forneceram informações sobre o local de execução [103–105,107,111,116].

Os estudos incluídos avaliaram tanto o transplante de intestino isolado [98,99,101,102,110], quanto o transplante multivisceral, incluindo o transplante de fígado + intestino, rim + intestino e multivisceral [107], fígado + intestino delgado [103,105,108,112–114,116,117,119], fígado + estômago + pâncreas [120], fígado + intestino e multivisceral [106], intestino delgado mais fígado e multivisceral (incluindo estômago, duodeno e pâncreas) [111].

Em relação a intervenção, 16 estudos incluídos utilizaram o tacrolimo como intervenção [98–100,106–109,112–120], três utilizaram ciclosporina [99,101,110], um utilizou sirolimo em associação com tacrolimo [98], dois utilizaram azatioprina em associação com ciclosporina [101,110] e um utilizou azatioprina em associação com tacrolimo [109].

O tempo de duração dos estudos variou entre 10 dias[99], e 60 meses [106,107,112], sendo os estudos com maior frequência de duração.

Em relação a população, a idade dos pacientes incluídos nos estudos variaram de 6 meses [107,110] a 32 anos [120], com prevalência de Síndrome do Intestino Curto (SIC) [101,102,106,109,110,113–118], doenças vasculares, como trombose mesentérica [114,115,118–120], doenças inflamatórias intestinais graves, como casos extremos de Doença de Crohn ou colite ulcerativa [107,113,118,120], enterocolite necrosante [113–116,118–120], doenças congênitas, como atresia intestinal ou gastrosquise[99,100,106,107,113–116,118–120] e insuficiência intestinal crônica devido a complicações com nutrição parenteral [105,114–116,118]. Outras complicações como fístulas intestinais complexas [118]. Além disso, pacientes com pseudo-obstrução intestinal crônica e distúrbios de motilidade foram incluídos em diversos estudos [106,109,113,116,120]. Outras condições relatadas foram tumores intestinais, Síndrome de Gardner e tumor desmoide [99,120], lesões traumáticas decorrentes de acidentes de carro e ferimentos por arma de fogo [119,120]. Além da condição de saúde dos pacientes antes do transplante, foram relatadas condições não associadas a ele, como necrose do rim esquerdo [98], doença por adenovírus [108], osteoporose, osteopenia, vértebras lesionadas e desnutrido/colestase crônica, e fibrose hepática [100], insuficiência hepática [103,114,115,118,119], colestase [104] e hipertensão portal, lesão colestática, icterícia e cirrose [117]. Alguns estudos [108,111,112] não forneceram informações sobre a condição dos pacientes antes do transplante. A maior parte dos pacientes eram do sexo masculino [98,108,114,115,119] quando os artigos possuíam tal informação. Excluindo relatos de casos que envolvem apenas um paciente, nas séries de caso o número de pacientes variou de 4 [110] a 188 participantes [111].

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Em relação aos conflitos de interesse, todos os estudos incluídos na análise relataram a ausência de conflitos de interesse, embora fossem financiados por diferentes instituições [98–120].

Foram encontradas evidências para os desfechos de perda do enxerto intestinal [106,109,110,112,114,115,118–120], mortalidade [106–116,118–120], rejeição do intestino [107–113,116,119,120], eventos adversos [109,111,117] e eventos adversos graves [113,116,119,120].

Os desfechos de perda do enxerto e mortalidade foram majoritariamente expressos em taxas. A rejeição do enxerto intestinal foi diagnosticada com base em biópsias e critérios clínicos. Contudo, os estudos não descreveram os instrumentos específicos utilizados na avaliação dos eventos adversos.

A globulina antilinfocitária/antitimócito (ALG/ATG) foi empregada como agente de indução em um estudo[101], constituindo um dos poucos estudos que descrevem claramente o uso desse anticorpo no transplante intestinal. O uso de anticorpos anti-CD3 (OKT3) foi identificado em três publicações[104,106,111]. O basiliximabe foi utilizado em apenas dois estudos[105,108], assim como o daclizumabe[98,102]. Em contraste, a maioria dos estudos não relatou qualquer imunossupressor de indução baseado em anticorpos[99,100,103,107,109,110,112–120].

No Quadro 29 são apresentadas e caracterizadas as publicações selecionadas para o transplante de intestino para a análise conduzida neste PTC.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Quadro 29. 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
Allers et al. 2002[98] Relato de caso Alemanha	Necrose isquêmica do intestino delgado, incluindo o cólon ascendente e transverso e necrose rim esquerdo Idade (Média): NI Sexo masculino (N/%): 1/100 Duração: 12 meses	Tacrolimo [2,5 mg/dia; NI] + Sirolimo [2 mg/kg; NI] (1 - intestino isolado) + Micofenolato de mofetila [1,5 g/kg; NI]	Prednisolona [500 mg (intraoperatório); 20 mg/dia no dia 5 pós-tx; 1x/dia] Budesonida [9 mg/dia; NI] Daclizumabe [1 mg/kg (intraoperatório); quatro doses adicionais a cada semana] Ganciclovir [NI] IgG [NI]	Perda do enxerto intestinal Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	NI
Atkison et al. 1997[104] Relato de caso NI	Volvo do intestino médio e colestase Idade (Média): 5 anos (I) Sexo masculino (N/%): 1/100 (I) Duração: 3 semanas	Tacrolimo [0,05 mg/kg; NI] (1 - fígado + intestino)	Metilprednisolona [NI] Prednisona [NI] OKT3 [2,5 mg; 3x/dia] Prostaglandinas E [1 µg/kg/min; NI]	Perda do enxerto intestinal Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos Eventos adversos graves	NI
Atkison et al. 1998[106] Série de casos Inglaterra e Canadá	SIC, doenças congênitas, pseudo obstrução e doença de inclusão microvilosa Idade (Média): 20 meses a 10 anos (intestino isolado); 15 meses a 5 anos (fígado + intestino); 6 meses (multivisceral) Sexo masculino (N/%): NI	Tacrolimo [0,3 mg/kg/dia; NI] (6 - intestino isolado); (3 - fígado + Intestino); (1 - multivisceral) *vs.* Ciclosporina [NI] (3 - fígado + Intestino); (1 - multivisceral)	Metilprednisolona [10 mg/kg; NI] Prednisona [1 mg/kg/dia; NI] OKT3 [2,5 mg/dia; NI] Prostaglandina-E1 [0,05 mg/kg/min; NI]	Perda do enxerto intestinal Mortalidade	NI

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	Duração: 60 meses				
Cohen et al. 1986[99] Relato de caso Canadá	Síndrome de Gardner e câncer Idade (Absoluta): 26 anos Sexo masculino (N/%): 0/0 Duração: 10 dias	Ciclosporina [2 mg/kg (pré-operatório); 6 a 9 mg/kg/dia (pós-operatório); 4 mg/kg/dia (no 4º dia); NI] (1 - Intestino isolado)	Metilprednisolona (solumedrol) [30 mg (pré-operatório); 10 mg; 2x/dia no 6º dia pós-operatório]	Perda do enxerto intestinal Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos graves	Conselho de Pesquisa Médica do Canadá e da Fundação Lawrence e Elsie Pifko. NI
Finn et al. 1998[107] Série de casos NI	Doenças inflamatórias intestinais, enterocolite necrosante, doenças congênitas, volvulus, gastrosquise, pólipos múltiplos, doença de Hirschsprung e pseudo-obstrução intestinal Idade (Média): variação 6 meses a 9 anos e sete meses Sexo masculino (N/%): 2/25 (intestino isolado); 16/48,5 (fígado + intestino; rim + intestino; multivisceral) Duração: 60 meses	Tacrolimo [NI] (8 - intestino isolado) *vs.* Tacrolimo [NI] (26 - fígado + intestino); (1 - rim + intestino); (6 - multivisceral)	Esteroides [NI] OKT3 [pacientes considerados como tendo rejeição resistente a esteroides; NI] Ciclofosfamida [NI]	Mortalidade Rejeição aguda	NI
Florescu et al. 2010[108] Série de casos EUA	Doença por adenovírus Idade (Média): 1,42 (intestino delgado isolado); 1,42 (C) Sexo masculino (N/%): 52/53,06 (intestino delgado isolado); 52/53,06 (fígado + intestino delgado) Duração: NI	Tacrolimo [0,1 mg/kg (12 horas após tx se a produção de urina fosse >1 mL/kg por hora); 2x/dia] (NI - intestino delgado isolado) *vs.* Tacrolimo [0,1 mg/kg (12 horas após tx se a produção de urina fosse >1 mL/kg por hora); 2x/dia] (79 - fígado + intestino delgado)	Metilprednisolona [10 mg/kg/dia (dia 1); reduzida em 2 mg/kg para 1 mg/kg (até dia 6); NI] Prednisolona [0,25 mg/kg/dia; NI] Basiliximab [10 mg se peso <35 kg e 20 mg se peso >35 kg; NI] Fluconazol [NI] Piperacilina/tazobactam [NI]	Mortalidade	NI

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

			Ganciclovir [5 mg/kg a cada 12 horas por 2 semanas; receptores de CMV D+/R−: 14 mg/kg; 2x/dia - 3 meses; seguido por 1x/dia - 9 meses; receptores de CMV R+: 14 mg/kg; 1x/dia até 12 meses] Aciclovir [20 mg; 4x/dia por 1 mês; 2x/dia até 12 meses] Imunoglobulina CMV [150 mg/kg, 3º dia PO; 100 mg/kg] Trimetoprima/sulfametoxazol [0,5 ml/kg; NI]		
Furtado et al. 2000[100] Relato de caso Portugal	Doenças congênitas, Osteoporose, osteopenia, vértebras lesionadas e desnutrido/colestase crônica e fibrose hepática Idade (Absoluta): 18 (intestino isolado); 17 (fígado + intestino delgado) Sexo masculino (N/%): 1/100 (intestino isolado); 1/100 (fígado + intestino delgado) Duração: 32 meses	Tacrolimo [0,02 a 0,12 mg/Kg/dia; NI] + Azatioprina [2 mg/kg; NI] (1 - intestino isolado) *vs.* Tacrolimo [0,02 a 0,12 mg/Kg/dia; NI] + Azatioprina [2 mg/kg; NI] (1 - fígado + intestino delgado)	Anfotericina B [NI] Metilprednisolona [20 mg/dia; NI] Prostaglandina E [NI]	Perda do enxerto intestinal Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	NI
Giovanelli et al. 2008[105] Relato de caso NI	Insuficiência intestinal crônica (devido a complicações com nutrição parenteral) Idade (Média): 11 anos (fígado + intestino)	Tacrolimo [NI] (1 - fígado + intestino)	Sirolimo [NI] Prednisolona [2 mg/kg; máximo de 40 mg por dia; NI] Basiliximabe [20 mg; 2x/dia]	Perda do enxerto intestinal Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica	NI

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	Sexo masculino (N/%): 1/100 (fígado + intestino) Duração: 29 meses				
Goulet et al. 1998[109] Série de casos França	SIC, diarreia intratável, doença de inclusão microvilositária, displasia epitelial, distúrbios de motilidade, Doença de Hirschsprung extensa e Pseudo Obstrução intestinal Idade (Média): NI Sexo masculino (N/%): NI Duração: 37 meses	Tacrolimo [NI] + Azatioprina [1 a 2 mg/kg/dia (ínicio); 2 mg/kg/dia; 0,5 mg/kg/dia; NI] (6 - intestino isolado) *vs.* Tacrolimo [NI] + Azatioprina [1 a 2 mg/kg/dia (ínicio); 2 mg/kg/dia; 0,5 mg/kg/dia; NI] (7 - multivisceral)	Metilprednisolona [2 mg/kg/dia 1 mg/kg/dia; 0,5 mg/kg/dia; NI] Aciclovir [NI] Antibióticos [NI]	Perda do enxerto intestinal Mortalidade Eventos adversos	NI
Goulet et al. 1988[101] Relato de caso França	SIC Idade (Média): 9 anos (intestino isolado) Sexo masculino (N/%): 0/0 Duração: 6 meses	Ciclosporina [NI] + Azatioprina [1 mg/kg/dia; 40 mg/kg/dia; NI] (1 - intestino isolado)	Metilprednisolona [10 mg/kg/dia reduzido para 2 mg/kg/dia no 6º dia pós-operatório; dose de ataque durante a rejeição de 1 g/1,73ml/d (por 3 dias)] Antilinfoglobulina [5 mg/kg/dia; reduzido para 1 mg/kg/dia; NI] Nistatina [NI] Ceftazidime [100 mg/kg/dia; NI] Fosfomycin [200 mg/kg/dia; NI] Ornidazol [300 mg/kg/dia; NI] Mistura de Vancomicina, Colistina, Tobramicina e Nistatina [NI]	Perda do enxerto intestinal Mortalidade Rejeição aguda	NI
Goulet et al. 1994[110] Série de casos França	SIC Idade (Média): 6 meses a 10 anos (intestino isolado)	Ciclosporina [NI] + Azatioprina [1,5 mg/kg/dia; NI] (4 - intestino isolado)	Metilprednisolona [2 mg/kg/dia; NI] Antitimoglobulinas [5 mg/kg/dia; NI]	Perda do enxerto intestinal Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica Eventos adversos	NI

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	Sexo masculino (N/%): NI Duração: 44 meses		anticorpo monoclonal (anti-CD3 e R-IL2 MAb) [NI]		
Kim et al. 2012[102] Relato de caso Coreia do Sul	SIC Idade (Média): 8 anos (intestino isolado) Sexo masculino (N/%): 0/0) Duração: 48 meses	Tacrolimo [NI] (1 - intestino isolado)	Daclizumabe [NI]	Perda do enxerto intestinal Mortalidade Rejeição aguda	NI
McAlister et al. 1993[111] Série de casos NI	NI Idade (Média): NI Sexo masculino (N/%): NI Duração: NI	Ciclosporina [NI] (3 - Intestino delgado + Fígado) (2 - Multivisceral: estômago, duodeno e pâncreas)	Metilprednisolona [1 mg/kg; NI] Prednisona [0,15 mg/kg; NI] OKT3 [5 mg; NI] Globulina antitimócito [35 mg/kg; NI]	Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	NI
Reyes et al. 1996[112] Série de casos EUA	NI Idade (Média): NI Sexo masculino (N/%): NI Duração: 60 meses	Tacrolimo [0,1 a 0,15 mg/kg/dia; 1x/dia] (9 - intestino isolado) *vs.* Tacrolimo [0,1 a 0,15 mg/kg/dia; 1x/dia] (27 - fígado + intestino delgado) (5 - Multivisceral)	Azatioprina [NI] Hidrocortisona [1 g (intraoperatório); NI] Metilprednisolona [100 mg/dia; 1x/dia] Anfotericina B [100 mg (menor que 5 anos); 250 mg (5 a 12 anos); 500 mg (maiores que 12 anos); NI] Ampicilina + cefotaxima [25 mg/kg a cada 8 h EV; 3x/dia] Polimixina E / Tobramicina [25 mg (menor que 5 anos); 50 mg (5 a 12 anos); 100 mg (maiores que 12 anos); 10 mg (menor que 5 anos); 40 mg (5 a 12 anos); 80 mg em (maiores que 12 anos); NI]	Perda do enxerto intestinal Mortalidade	Auxiliado pelo projeto Grant No. DK 29961 do National Institutes of Health, Bethesda, Maryland NI

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

			Esteroides [20 mg/dia (>10 kg) ou 10 mg/dia (<10 kg); NI] Prostaglandina E1 [0,003 a 0,009 µg/kg/min (durante a cirurgia e por 5 dias); NI]		
Reyes et al. 1993[113] Série de casos EUA	SIC, Doenças inflamatórias graves, Enterocolite necrosante, Gastrosquise, Atresia intestinal, Volvulus do intestino médio, Pseudo Obstrução intestinal e Doença de inclusão microvilosa Idade (Média): 4,66 anos (intestino isolado), 2,36 (fígado + Intestino delgado) Sexo masculino (N/%): NI Duração: 30 meses	Tacrolimo [0,1 a 0,15 mg/kg/dia; 1x/dia] + Azatioprina [NI] (3 - intestino isolado) *vs.* Tacrolimo [0,1 a 0,15 mg/kg/dia; 1x/dia] + Azatioprina [NI] (8 - fígado + Intestino delgado)	Hidrocortisona [1 g (intraoperatório); NI] Metilprednisolona [100 mg/dia; 1x/dia] Anfotericina B [100 mg (menor que 5 anos); 250 mg (5 a 12 anos); 500 mg (maiores que 12 anos); NI] Ampicilina + cefotaxima [25 mg/kg a cada 8 h EV; 3x/dia] Polimixina E / Tobramicina [25 mg (menor que 5 anos); 50 mg (5-12 anos); 100 mg em maiores que 12 anos / 10 mg (menor que 5 anos); 40mg (5 a 12 anos); 80 mg (maiores que 12 anos); NI] Esteroides [20 mg/dia (>10 kg) ou 10 mg/dia (<10 kg); NI] Prostaglandina E1 [0,003 a 0,009 µg/kg/min (durante a cirurgia e por 5 dias); NI]	Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos graves	Apoiado por bolsas de pesquisa da Administração de Veteranos e pelo Projeto No. DK 29961 do National Institutes of Health, Bethesda, MD NI
Todo et al. 1991[114] Série de casos EUA	SIC, Doenças Vasculares trombose mesentérica, Enterocolite Necrosante, Doenças Congênitas Atresia intestinal, Gastrosquise, Insuficiência Intestinal Crônica devido a complicações com nutrição parenteral	Tacrolimo [0,3 mg/kg (0,1 mg/kg/dia (IV, infusão 4h a cada 12h até ingestão oral); 0,15 mg/kg (VO a cada 12h); 2x/dia] + Azatioprina [1 a 2 mg/kg; NI] (1 - intestino isolado) *vs.*	Metilprednisolona [20 mg; NI] Prednisona [10 mg; NI]	Perda do enxerto intestinal Mortalidade	Apoiado por bolsas de pesquisa da Administração de Veteranos e Subsídio de Projeto No. DK 29961 dos Institutos Nacionais de Saúde, Bethesda, Maryland

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	Idade (Média): 33,1 anos (intestino isolado); 7,51 (fígado + Intestino delgado) Sexo masculino (N/%): 1/100 (intestino isolado); 3/3,75 (fígado + Intestino delgado) Duração: 15 meses	Tacrolimo [0,3 mg/kg (0,1 mg/kg/dia (IV, infusão 4h a cada 12h até ingestão oral); 0,15 mg/kg (VO a cada 12h); 2x/dia] + Azatioprina [1 a 2 mg/kg; NI] (8 - fígado + Intestino delgado)			NI
Todo et al. 1993[115] Série de casos EUA	SIC, Doenças Vasculares trombose mesentérica, Enterocolite Necrosante, Doenças Congênitas Atresia intestinal, Gastrosquise, Insuficiência Intestinal Crônica devido a complicações com nutrição parenteral Idade (Média): 23,23 anos (intestino isolado); 10,09 anos (fígado + Intestino); 28 anos (multivisceral) Sexo masculino (N/%): 3 /33,3 (intestino isolado); 5/41,6 (fígado + Intestino); 2/100 (multivisceral) Duração: 25 meses	Tacrolimo [0,3 mg/kg (0,1 mg/kg/dia (IV, infusão 4h a cada 12h até ingestão oral); 0,15 mg/kg (VO a cada 12h); 2x/dia] + Azatioprina [1 a 2 mg/kg; NI] (9 - intestino isolado) *vs.* Tacrolimo [0,3 mg/kg (0,1 mg/kg/dia (IV, infusão 4h a cada 12h até ingestão oral); 0,15 mg/kg (VO a cada 12h); 2x/dia] + Azatioprina [1 a 2 mg/kg; NI] (12 - fígado + Intestino) (2 - Multivisceral)	Metilprednisolona [20 mg; NI] Prednisona [10 mg; NI]	Perda do enxerto intestinal Mortalidade	Apoiado por bolsas de pesquisa da Administração de Veteranos e Projeto Grant OK 29961 dos Institutos Nacionais de Saúde, Bethesda, Maryland NI
Tzakis et al. 1993[116] Série de casos NI	SIC, Enterocolite Necrosante, Doenças Congênitas, Insuficiência Intestinal Crônica. Insuficiência intestinal foi causada por Enterocolite Necrosante, Vólvulo do intestino médio, Gastrosquise, Atresia	Tacrolimo [0,15 mg/kg/dia (no momento do tx), aumentado para 0,3 mg/kg/dia (via enteral); 2x/dia] + Azatioprina [NI] (3 - Intestino isolado) *vs.*	Hidrocortisona [(intestino isolado) 1000 mg; NI; (fígado + intestino) 20 mg/dia (pacientes com mais de 10kg); 10 mg/dia (pacientes com menos de 10 kg); NI] Polimixina, tobramicina, anfotericina [NI]	Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	Apoiado em parte por bolsas de pesquisa da Veterans Administration e pelo Project Grant No. DK 29961 do National Institutes of Health, Bethesda, MD NI

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	intestinal, Doença de Inclusões de Microvilosidades e Pseudo Obstrução Intestinal Idade (Média): 56 meses (Intestino isolado); 25,57 meses (fígado + intestino) Sexo masculino (N/%): NI Duração: NI	Tacrolimo [0,15 mg/kg/dia (no momento do tx), aumentado para 0,3 mg/kg/dia (via enteral); 2x/dia + Azatioprina [NI] (7 - fígado + intestino)	Metilprednisolona [(intestino isolado) 100 mg/dia; NI; (fígado + intestino) 20 mg/dia (pacientes com mais de 10 kg); 10 mg/dia (pacientes com menos de 10 kg); NI] Ampicilina e cefotaxima [NI] Prostaglandina-E1 [0,6 a 0,8 ng/kg/hora; NI]		
Reyes et al. 1992[117] Série de casos EUA	SIC, hipertensão portal, lesão colestática, icterícia e cirrose Idade (Média): 28,9 anos (intestino isolado); 5 (fígado + Intestino delgado) Sexo masculino (N/%): 1/50 (intestino isolado); 3/42,85 (fígado + Intestino delgado) Duração: 23 meses	Tacrolimo [0,15 mg/kg/dia; 0,3 mg/kg/dia; 2x/dia] + Azatioprina [NI] (2 - intestino isolado) *vs.* Tacrolimo [0,15 mg/kg/dia; 0,3 mg/kg/dia; 2x/dia] + Azatioprina [NI] (7 - fígado + Intestino delgado)	Metilprednisolona [100 mg/d reduzido para 20 mg/dia (pacientes com mais de 10 kg); 10 mg/dia (pacientes com menos de 10 kg); 1x/dia] Hidrocortisona [1.000 mg; NI] Anfotericina [NI] Ampicilina [NI] Cefotaxima [NI] Polimixina, tobramicina [NI] Prostaglandina E1 [0,6 a 0,8 ng/kg/h EV; NI]	Eventos adversos	Apoiado por Subsídios de Pesquisa da Administração de Veteranos e Subsídio de Projeto No. DK 29961 dos Institutos Nacionais de Saúde, Bethesda, Maryland NI
Todo et al. 1995[118] Séries de caso EUA	SIC, Doenças Vasculares (trombose mesentérica), Doenças Inflamatórias Intestinais Graves, Enterocolite Necrosante, Doenças Congênitas (algumas malformações congênitas, como atresia intestinal (obstrução) ou gastrosquise), Fístulas Intestinais Complexas,	Tacrolimo [0,3 mg/kg (Iniciada Intraoperatória IV); 0,1 mg/kg/dia (infusão de 4 hs a cada 12 hs até a ingestão oral); 0,15 mg/kg (VO 12/12hs); 2x/dia] + Azatioprina [1 a 2 mg/kg; NI] (22 - intestino isolado) *vs.*	Metilprednisolona [20 mg; NI] Prednisona [0 a 10 mg; NI]	Perda do enxerto intestinal Mortalidade	Apoiado por Subsídios de Pesquisa da Administração de Veteranos e Subsídio de Projeto No. DK 29961 dos Institutos Nacionais de Saúde, Bethesda, Maryland NI

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	Insuficiência Intestinal Crônica (devido a complicações com NPT), complicações NPT (sepse e insuficiência hepática), duração NPT, intestino remanescente Idade (Média): NI Sexo masculino (N/%): NI Duração: 57 meses	Tacrolimo [0,3 mg/kg (Iniciada Intraoperatória IV); 0,1 mg/kg/dia (infusão de 4hs a cada 12hs até a ingestão oral); 0.15 mg/kg (VO 12/12hs); 2x/dia] + Azatioprina [1 a 2 mg/kg; NI] (30 - fígado + Intestino delgado) (11 - multivisceral)			
Todo et al. 1992[119] Série de casos EUA	Doenças vasculares, Enterocolite necrosante, Doenças congênitas, injúria por arma de fogo, complicações NPT (sepse e insuficiência hepática), duração NPT e intestino remanescente Idade (Média): 31,1 (intestino isolado); 9 (fígado + intestino delgado) Sexo masculino (N/%): 1/100 (intestino isolado); 2/50 (fígado + intestino delgado) Duração: 13 meses	Tacrolimo [0,3 mg/kg (Iniciada Intraoperatória IV); 0,1 mg/kg/dia (infusão de 4 hs a cada 12hs até a ingestão oral); 0,15 mg/kg (VO 12/12hs); 2x/dia] + Azatioprina [1 a 2 mg/kg; NI] + Azatioprina [1 a 2 mg/kg; NI] (1 - intestino isolado) *vs.* Tacrolimo [0,3 mg/kg (Iniciada Intraoperatória IV); 0,1 mg/kg/dia (infusão de 4 hs a cada 12 hs até a ingestão oral); 0,15 mg/kg (VO 12/12hs); 2x/dia] + Azatioprina [1 a 2 mg/kg; NI] + Azatioprina [1 a 2 mg/kg; NI] (4 - fígado + intestino delgado)	Metilprednisolona [bolus de 200 mg (intraoperatório); reduzindo para 40 mg/dia; 20 mg/dia (próximos 5 dias); NI] Prednisona [0 a 10 mg; NI]	Perda do enxerto intestinal Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos graves	Apoiado por Subsídios de Pesquisa da Administração de Veteranos e Subsídio de Projeto No. DK 29961 dos Institutos Nacionais de Saúde, Bethesda, Maryland NI
Todo et al. 1992[120] Séries de caso EUA	Doenças vasculares, doenças inflamatórias intestinais graves, enterocolite necrosante, doenças congênitas, injúria por arma de fogo, volvo intestinal, acidente de carro, doença inclusão de microvilosidades, Síndrome	Tacrolimo [0,3 mg/kg (Iniciada Intraoperatória IV); 0,1mg/kg/dia (infusão de 4 hs a cada 12 hs até a ingestão oral); 0,15 mg/kg (VO 12/12hs); 2x/dia] + Azatioprina [1 a 2 mg/kg; NI] + Azatioprina [1 a 2 mg/kg; NI] (8 - intestino isolado) *vs.*	Metilprednisolona [bolus de 200 mg (intraoperatório); reduzindo para 40 mg/dia; 20 mg/dia (próximos 5 dias); NI] Prednisona [0 a 10 mg; NI]	Perda do enxerto intestinal Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	Apoiado por Subsídios de Pesquisa da Administração de Veteranos e Subsídio de Projeto No. DK 29961 dos Institutos Nacionais de Saúde, Bethesda, Maryland

Versão Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	Gardner, tumor desmoide, pseudo-obstrução intestinal crônica, duração NPT preTx, complicações relacionadas à NPT (sepse, dano hepático) Idade (Média): 23,76 anos (intestino isolado); 7,7 anos (intestino + fígado); 32 anos (multivisceral) Sexo masculino (N/%): 3/37,5 (intestino isolado), 3/37,5 (intestino + fígado); 1/100 (multivisceral) Duração: 23 meses	Tacrolimo [0,3 mg/kg (Iniciada Intraoperatória IV); 0,1mg/kg/dia (infusão de 4 hs a cada 12 hs até a ingestão oral); 0,15 mg/kg (VO 12/12hs); 2x/dia] + Azatioprina [1 a 2 mg/kg; NI] + Azatioprina [1 a 2 mg/kg; NI] (8 - Fígado + intestino) (1 - multivisceral)	Prostaglandina-E [0,6 a 0,8 µg/kg/min; NI]		NI
Uknis et al. 1991[103] Relato de caso NI	Necrose do intestino delgado e insuficiência hepática Idade (Média): 27 anos (fígado + intestino) Sexo masculino (N/%): 0/0 Duração: 55 dias	Tacrolimo [NI] (1 - fígado + intestino)	-	Perda do enxerto intestinal Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica	Apoiado pelo subsídio do Projeto no. DK29961 dos Institutos Nacionais de Saúde, Bethesda, Maryland e do Fundo de Pesquisa em Educação em Patologia (PERF) NI

Fonte: elaboração própria. Legenda: %: porcentagem; ATG: Globulina Anti-timócito; C: controle; CMV= citomegalovírus; DM: diabetes mellitus; DPOC= Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; 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.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

9.5.2 Qualidade metodológica - Transplante de intestino

Na avaliação metodológica das séries de casos e dos estudos de casos, foi aplicado o *checklist* do Instituto Joanna Briggs [121] para este delineamento. A ferramenta contém oito perguntas que abordam a descrição das características demográficas, história clínica e condições clínicas dos pacientes ao início, assim como a descrição dos métodos de avaliação, tratamentos e condições clínicas após.

De maneira geral, a descrição demográfica e a análise estatística não foram consideradas adequadas em quase a totalidade dos estudos, com exceção de três estudos [108,118,120]. Além disso, não ficou claro se foi incluída amostra consecutiva de pacientes na maioria dos estudos (exceto em um estudo[119]). Alguns estudos não mencionaram se foram incluídos todos os pacientes que realizaram transplante de intestino na amostra [106,109,110,112,113] ou não descreveram adequadamente as características demográficas dos participantes[106,109-111,113,118,119]. Finalmente, não foram consideradas bem descritas as condições clínicas dos indivíduos em quatro estudos[107,110,111,117]. A avaliação dos estudos é encontrada na Figura 118.

Figura 118. Avaliação de série de casos, a partir do *checklist* do Instituto Joanna Briggs.



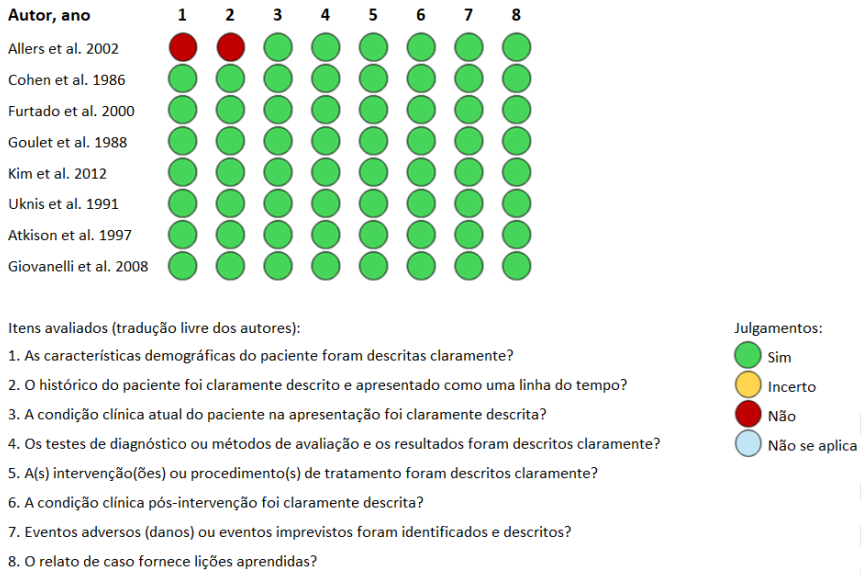
Fonte: elaboração própria.

eliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Em um estudo[98] as características demográficas, assim como o histórico do paciente não foram descritos adequadamente. Os demais estudos apresentaram informações adequadas para os itens avaliados. A avaliação dos estudos é encontrada na Figura 119.

Figura 119. Avaliação de estudos de casos, a partir do *checklist* do Instituto Joanna Briggs.



Fonte: elaboração própria.

9.5.3 Efeitos desejáveis da tecnologia

9.5.3.1 Diminuição da perda do enxerto intestino

9.5.3.2 Transplante de intestino

Cinco estudos [98,102,100,99,101] avaliaram a perda do enxerto em transplantes intestinais isolados, com acompanhamento de curto prazo. Allers et al.[98] relataram que não houve perda do enxerto com a combinação de tacrolimo e sirolimo e micofenolato de mofetila. De forma semelhante, Kim et al.[102] também registraram ausência de perda do enxerto com o uso isolado de tacrolimo. Furtado et al.[100] avaliaram a perda do enxerto em pacientes tratados com tacrolimo e observaram que não houve perda do enxerto. Goulet et al.[109] mostraram que não houve perda de enxerto com uso de ciclosporina associado a azatioprina. Em contraste, Cohen et al.[99] relataram uma taxa de perda do enxerto de 100% com o uso de ciclosporina. Por fim, Goulet et al.[101] observaram uma perda do enxerto de 33% com a combinação de tacrolimo e azatioprina.

No acompanhamento de médio prazo, dois estudos [119,114] relataram que não houve perda de enxerto com o uso de tacrolimo.

Em relação ao longo prazo, Atkison et al. [106] relataram uma perda do enxerto de 16,7% com o uso de tacrolimo. Todo et al. [120] observaram 12,5% de perda do enxerto com tacrolimo, enquanto Todo et al. [115] registraram uma perda do enxerto de 11,2%. Além disso, Todo et al. [118] relataram 31,8% de perda do enxerto com tacrolimo, enquanto Reyes et al.[112] observaram 33,2% de perda com o mesmo imunossupressor. Por outro lado, Goulet et al.[110] apresentaram uma perda de

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

enxerto de 75% com a combinação de tacrolimo e azatioprina. Os resultados sobre as perdas dos enxertos encontram-se no Quadro 30.

9.5.3.3 Transplante multivisceral

No acompanhamento de curto prazo do transplante multivisceral, quatro estudos mostraram que não houve perda do enxerto com uso de tacrolimo [100,105,115,103]. Um estudo[106] analisou pacientes tratados com ciclosporina e também não houve perda de enxerto com esse imunossupressor. Da mesma forma, outro estudo [109] avaliou pacientes que utilizaram a combinação de tacrolimo e azatioprina e relataram uma perda de enxerto de 14%.

Em médio prazo, quatro as publicações [114,115,119,120] mostraram que não houve perda de enxerto em pacientes tratados com tacrolimo.

No acompanhamento de longo prazo, um estudo[106] avaliou pacientes submetidos ao transplante multivisceral que receberam ciclosporina como terapia imunossupressora e observaram que não houve perda de enxerto. Os estudos que utilizaram tacrolimo mostraram que as perdas de enxerto foram de 6,7% [118], de 51,8% em pacientes submetidos a transplante de fígado mais intestino [112], e de 57,1% [112] em pacientes submetidos a transplante multivisceral, em contrapartida duas publicações não tiveram perda de enxerto [118,119]. Os resultados sobre as perdas dos enxertos encontram-se no Quadro 31.

Quadro 31. Resultados de estudos individuais dos esquemas de imunossupressão na perda do enxerto intestinal e multivisceral.

Autor et al. ano	Intervenção	Nº amostra	Tempo de seguimento (meses)	Nº Perda do enxerto	% Perda do enxerto
Transplante intestinal					
Cohen et al. 1986[99]	CsA	1	0,37	0	0
Furtado et al. 2000[100]	TAC	1	1,61	0	0
Goulet et al. 1988[101]	CsA+AZA	1	6	0	0
Goulet et al. 1998[109]	TAC+AZA	6	6	2	33,2
Allers et al. 2002[98]	TAC+SRL	1	12	0	0
Kim et al. 2012[102]	TAC	1	12	0	0
Todo et al. 1992[119]	TAC	1	13	0	0
Todo et al. 1991[114]	TAC	1	15	0	0
Atkison et al. 1998[106]	TAC	6	18 (3-47)	1	16,7
Todo et al. 1992[120]	TAC	8	23	1	12,5
Todo et al. 1993[115]	TAC	9	23	1	11,2
Goulet et al. 1994[110]	CsA+AZA	4	44	0	75
Todo et al. 1995[118]	TAC	22	57	7	31,8
Reyes et al. 1996[112]	TAC	9	60	3	33,2
Transplante multivisceral					
Furtado et al. 2000[100]	TAC	1	0,69	0	0
Uknis et al. 1991[103]	TAC	1	1,83	0	0
Giovanelli et al. 2008[105]	TAC	1	5	0	0
Atkison et al. 1998[106]	CsA	1	6	0	0
Goulet et al. 1998[109]	TAC+AZA	7	6	1	14

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Todo et al. 1993[115]	TAC	2	10	0	0
Todo et al. 1992[119]	TAC	4	13	0	0
Todo et al. 1991[114]	TAC	8	15	0	0
Todo et al. 1992[120]	TAC	8	23	0	0
Todo et al, 1992[120]	TAC	1	23	0	0
Todo et al. 1993[115]	TAC	12	25	0	0
Atkison et al. 1998[106]	CsA	2	46 e 58	0	0
Todo et al. 1995[118]	TAC	30	57	2	6,7
Todo et al. 1995[118]	TAC	11	57	0	0
Todo et al. 1992[119]	TAC	1	57	0	0
Reyes et al. 1996[112]	TAC	27	60	14	51,8
Reyes et al. 1996[112]	TAC	5	60	3	57,1

Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

9.5.3.4 Redução da mortalidade no transplante intestinal

9.5.3.5 Transplante de intestino

Em curto prazo, um estudo[98] utilizou a combinação de tacrolimo e sirolimo como terapia imunossupressora e os autores relataram uma taxa de sobrevida de 100%. Outro estudo[106] também utilizou tacrolimo e mostrou que a taxa de sobrevida dos pacientes, embora o valor não tenha sido especificado. Por outro lado, um terceiro [99] usou ciclosporina como terapia imunossupressora e observou uma taxa de sobrevida de 0%. Da mesma forma, um estudo [101] que avaliou pacientes que receberam a combinação de ciclosporina e azatioprina e também notou uma taxa de sobrevida de 0%. Um estudo[100] analisou pacientes submetidos ao transplante de intestino isolado tratados com tacrolimo e observou uma taxa de sobrevida de 100%. Goulet et al.[109] avaliaram pacientes que receberam a combinação de tacrolimo e azatioprina, registrando uma taxa de sobrevida de 66,67%. Além disso, Kim et al.[102] analisaram pacientes que receberam tacrolimo após o transplante de intestino isolado e relataram uma taxa de sobrevida de 100%. Por fim, um estudo[116] também utilizou tacrolimo como imunossupressor e relatou uma taxa de sobrevida de 100%, porém o período de seguimento não foi informado.

No acompanhamento de médio prazo, Reyes et al.[113] avaliaram pacientes que utilizaram tacrolimo como imunossupressor e relataram uma taxa de sobrevida de 100%. De forma semelhante, Todo et al.[114] também observaram uma taxa de sobrevida de 100% em pacientes tratados com tacrolimo. Todo et al.[115] relataram uma taxa de sobrevida de 88,8% em pacientes que utilizaram tacrolimo. No estudo de Giovanelli et al.[105], o tacrolimo foi utilizado, e a taxa de sobrevida relatada foi de 100%. Além disso, Todo et al.[119] relataram uma taxa de sobrevida de 100% em pacientes que receberam tacrolimo. Da mesma forma, Todo et al.[120] avaliaram pacientes tratados com tacrolimo e registraram uma taxa de sobrevida de 100%.

Em longo prazo, Reyes et al.[112] analisaram pacientes que utilizaram tacrolimo como imunossupressor e observaram uma taxa de sobrevida de 88,9%. Por outro lado, Todo et al.[118] avaliaram pacientes que receberam tacrolimo como terapia imunossupressora e relataram uma taxa de sobrevida de 54,5%. Os resultados relacionados à mortalidade do paciente encontram-se no Quadro 31.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

9.5.3.6 Transplante de multivisceral

A curto prazo, Atkison et al.[106] avaliaram pacientes que utilizaram ciclosporina como imunossupressor e relataram uma taxa de sobrevida de 100%. Florescu et al.[108] analisaram pacientes submetidos ao transplante multivisceral com o uso de tacrolimo, registrando uma taxa de sobrevida de 81,8%. Da mesma forma, Furtado et al.[100] avaliaram pacientes que realizaram o transplante multivisceral com tacrolimo e relataram uma taxa de sobrevida de 100%. Goulet et al.[109] investigaram pacientes que receberam a combinação de tacrolimo e azatioprina como terapia imunossupressora e observaram uma taxa de sobrevida de 85,71%. Todo et al.[115] avaliaram pacientes tratados com tacrolimo e relataram uma taxa de sobrevida de 100% em um período de dez meses. Já Tzakis et al.[116] utilizaram tacrolimo como imunossupressor e relataram uma taxa de sobrevida de 71,42%, referente a um paciente. Por outro lado, Atkison et al.[104] analisaram pacientes tratados com tacrolimo e relataram uma taxa de sobrevida de 0%. Finn et al. (1998)[107] investigaram três grupos de pacientes que receberam tacrolimo como imunossupressor: dois grupos submetidos ao transplante multivisceral e um grupo submetido ao transplante geral. As taxas de sobrevida relatadas foram de 76,9%, 83,3% e 51,2%, respectivamente, porém o tempo de seguimento não foi informado.

Em médio prazo, Reyes et al.[113] avaliaram pacientes que utilizaram tacrolimo como imunossupressor e relataram uma taxa de sobrevida de 65,5%. Todo et al.[114] analisaram pacientes tratados com tacrolimo e observaram uma taxa de sobrevida de 100% em um período de seguimento não especificado. Todo et al.[115] investigaram pacientes submetidos ao transplante e relataram uma taxa de sobrevida de 75% com o uso de tacrolimo. Em outro estudo, Todo et al.[119] relataram uma taxa de sobrevida de 100% em pacientes que receberam tacrolimo como imunossupressor. No estudo de Todo et al.[120], foram avaliados dois grupos de pacientes submetidos ao transplante multivisceral e tratados com tacrolimo. As taxas de sobrevida relatadas foram de 87,5% para o grupo que recebeu transplante de fígado e intestino delgado e 100% para o grupo submetido ao transplante multivisceral completo.

No acompanhamento de longo prazo, Atkison et al.[106] avaliaram pacientes que utilizaram ciclosporina como imunossupressor e relataram uma taxa de sobrevida de 100%. No estudo de Goulet et al.[110], foram avaliados pacientes que receberam a combinação de tacrolimo e azatioprina como terapia imunossupressora, com uma taxa de sobrevida de 50%. McAlister et al.[111] utilizaram ciclosporina como terapia imunossupressora e relataram uma taxa de sobrevida de 60%. No estudo de Reyes et al.[112], foram analisados dois grupos de pacientes submetidos ao transplante multivisceral e tratados com tacrolimo como imunossupressor. Em ambos os grupos, a taxa de sobrevida foi de 50%. Em outro estudo, Uknis et al.[103] avaliaram pacientes que receberam tacrolimo como terapia imunossupressora e relataram uma taxa de sobrevida de 100%. No estudo de Todo et al.[118], foram analisados dois grupos de pacientes submetidos ao transplante multivisceral e tratados com tacrolimo. As taxas de sobrevida relatadas foram de 50% para o grupo que recebeu transplante de intestino delgado e fígado e de 45,4% para o grupo submetido ao transplante multivisceral completo.

Os resultados relacionados à mortalidade do paciente encontram-se no Quadro 32.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Quadro 32. Resultados de estudos individuais dos esquemas de imunossupressão na mortalidade do paciente submetido a transplante intestinal e multivisceral.

Autor et al. ano	Intervenção	Nº amostra	Tempo de seguimento (meses)	Nº mortalidade do paciente	% morte
Transplante intestinal					
Cohen et al. 1986[99]	CsA	1	0,32	1	0
Furtado et al. 2000[100]	TAC	1	1,61	1	100
Goulet et al. 1988[101]	TAC+AZA	1	6	0	0
Goulet et al. 1998[109]	TAC+AZA	6	6	4	66,67
Allers et al. 2002[98]	TAC+SRL+MMF	1	12	1	100
Kim et al. 2012[102]	TAC	1	12	1	100
Todo et al. 1992[119]	TAC	1	13	1	100
Todo et al. 1991[114]	TAC	1	15	1	100
Atkison et al. 1998[106]	TAC	6	18 (3-47)	5	83,3
Todo et al. 1992[120]	TAC	8	23	0	0
Reyes et al. 1993[113]	TAC	3	30	3	100
Goulet et al. 1994[110]	TAC+AZA	4	44	2	50
Todo et al. 1995[118]	TAC	22	57	12	54,5
Reyes et al. 1996[112]	TAC	9	60	8	88,9
Tzakis et al. 1993[116]	TAC	3	NI	3	100
Finn et al. 1998[107]	TAC	41	NI	21	51,2
Todo et al. 1993[115]	TAC	9	23	1	11,2
Transplante multivisceral					
Furtado et al. 2000[100]	TAC	1	0,69	1	100
Atkison et al. 1998[106]	CsA	1	6	1	100
Goulet et al. 1998[109]	TAC+AZA	7	6	6	85,71
Todo et al. 1993[115]	TAC	2	10	2	100
Florescu et al. 2010[108]	TAC	98	12	78	81,8
Todo et al., 1992[119]	TAC	4	13	4	100
Todo et al. 1991[114]	TAC	8	15	8	100
Giovanelli et al. 2008[105]	TAC	1	18	1	100
Todo et al. 1993[115]	TAC	9	23	8	88,8
Todo et al. 1992[120]	TAC	8	23	7	87,5
Todo et al. 1992[120]	TAC	1	23	1	100
Todo et al. 1993[115]	TAC	12	25	9	75
Reyes et al. 1993[113]	TAC	8	30	5	65,5
McAlister et al. 1993[111]	CsA	5	33 e 45	3	60
Atkison et al. 1998[106]	CsA	2	46 e 58	2	100

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Tzakis et al. 1993[116]	TAC	10	NI	5	71,42
Uknis et al. 1991[103]	TAC	1	55	1	100
Todo et al. 1995[118]	TAC	30	57	15	50
Todo et al. 1995[118]	TAC	11	57	5	45,4
Reyes et al. 1996[112]	TAC	27	60	13	50
Reyes et al. 1996[112]	TAC	5	60	3	50
Finn et al. 1998[107]	TAC	26	NI	20	76,9
Finn et al. 1998[107]	TAC	6	NI	5	83,3

Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; NI: não informado; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

9.5.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia

9.5.4.1 Existência de rejeição do enxerto intestinal

9.5.4.2 Rejeição aguda do enxerto intestinal

No curto prazo, o estudo de Allers et al.[98] relatou que não houve rejeição aguda em paciente submetido ao transplante de intestino isolado que fez uso de tacrolimo associado a sirolimo e micofenolato de mofetila. Por outro lado, houve registros de rejeição aguda em todos os pacientes que usaram ciclosporina[99] e tacrolimo [100, 102]. Já Goulet et al.[109] mostrou que houve rejeição aguda de enxerto de 66,67% em pacientes que utilizaram tacrolimo associado a azatioprina. Em contrapartida, o estudo de Goulet et al.[101] não apresentou rejeição de enxerto com o uso de ciclosporina associado a azatioprina.

Em médio prazo, os estudos que avaliaram o uso de tacrolimo apresentaram rejeições agudas que variaram de 83,3% [106] a 100% [119, 114, 113].

No acompanhamento de longo prazo, Goulet et al.[110] relatou que metade das rejeições de enxerto ocorreram em quatro pacientes com intestino isolado que usaram tacrolimo associado a azatioprina. Os estudos que apresentaram pacientes em uso de tacrolimo apresentaram rejeições agudas que variaram de 54,5% [118] a 88,9% [112].

Tzakis et al.[116] relataram que todos os pacientes submetidos ao transplante de intestino isolado que usaram tacrolimo tiveram rejeição aguda de enxerto, embora o período de seguimento não tenha sido especificado. Outro estudo que também não especificou seu período de acompanhamento apresentou rejeição aguda do enxerto de 51,2%[107] com o uso de tacrolimo.

9.5.4.2 Rejeição aguda do enxerto multivisceral

A curto prazo, a rejeição aguda com o uso de tacrolimo variou de 81,8% a 100% de rejeição [100,115,108]. Houve rejeição aguda em um paciente que usou ciclosporina [106] e 85,71% dos pacientes tiveram rejeição aguda utilizando tacrolimo associado a azatioprina [109].

Em médio prazo, a rejeição aguda com o uso de tacrolimo variou de 65,5% [113] a 100% [105,119,114,120].

No período de longo prazo, a rejeição com uso de ciclosporina variou de 60% [111] a 100% [116], e de 45,4% [118] a 100% [103] com o uso de tacrolimo. Os resultados em detalhes são apresentados no Quadro 33.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

Quadro 33. Resultados de estudos individuais dos esquemas de imunossupressão na rejeição aguda do paciente submetido a transplante intestinal e multivisceral.

Autor et al. ano	Intervenção	Nº amostra	Tempo de seguimento (meses)	Nº Rejeição do enxerto	% Rejeição do enxerto
Transplante intestinal					
Cohen et al. 1986[99]	CsA	1	0,32	1	100
Furtado et al. 2000[100]	TAC	1	1,61	1	100
Goulet et al. 1988[101]	CsA+AZA	1	6	0	0
Goulet et al. 1998[109]	TAC+AZA	6	6	4	66,67
Allers et al. 2002[98]	TAC+SRL+MMF	1	12	0	0
Kim et al. 2012[102]	TAC	1	12	1	100
Todo et al. 1992[119]	TAC	1	13	1	100
Todo et al. 1992[120]					
Todo et al. 1991[114]	TAC	1	15	1	100
Atkison et al. 1998[106]	TAC	6	18 (3-47)	5	83,3
Reyes et al. 1993[113]	TAC	3	30	3	100
Goulet et al. 1994[110]	TAC+AZA	4	44	2	50
Todo et al. 1995[118]	TAC	22	57	12	54,5
Reyes et al. 1996[112]	TAC	9	60	8	88,9
Tzakis et al. 1993[116]	TAC	3	NI	3	100
Finn et al. 1998[107]	TAC	41	NI	21	51,2
Transplante multivisceral					
Furtado et al. 2000[100]	TAC	1	0,69	1	100
Atkison et al. 1998[106]	CsA	1	6	1	100
Goulet et al. 1998[109]	TAC+AZA	7	6	6	85,71
Todo et al. 1993[115]	TAC	2	10	2	100
Florescu et al. 2010[108]	TAC	98	12	78	81,8
Todo et al. 1992[119]	TAC	4	13	4	100
Todo et al. 1991[114]	TAC	8	15	8	100
Giovanelli et al. 2008[105]	TAC	1	18	1	100
Todo et al. 1992[120]	TAC	8	23	8	100
Todo et al. 1993[115]	TAC	9	23	8	88,8
Todo et al. 1992[120]	TAC	8	23	7	87,5
Todo et al. 1992[120]	TAC	1	23	1	100
Todo et al. 1993[115]	TAC	12	25	9	75
Reyes et al. 1993[113]	TAC	8	30	5	65,5
McAlister et al. 1993[111]	CsA	5	33 e 45	3	60
Atkison et al. 1998[106]	CsA	2	46 e 58	2	100
Tzakis et al. 1993[116]	TAC	10	NI	5	71,42
Uknis et al. 1991[103]	TAC	1	55	1	100

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Todo et al. 1995[118]	TAC	30	57	15	50
Todo et al. 1995[118]	TAC	11	57	5	45,4
Reyes et al. 1996[112]	TAC	27	60	13	50
Reyes et al. 1996[112]	TAC	5	60	3	50
Finn et al. 1998[107]	TAC	26	NI	20	76,9
Finn et al. 1998[107]	TAC	6	NI	5	83,3

Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; NI: não informado; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

9.5.4.3 Rejeição crônica do enxerto intestinal

No transplante intestinal, o estudo de Goulet et al.[110] relatou uma taxa de rejeição crônica de 25%, com um caso registrado entre quatro pacientes que receberam ciclosporina associado a sirolimo.

No transplante multivisceral, Uknis et al.[103] observou que não houve rejeição crônica em um paciente com transplante de fígado e intestino que usou tacrolimo. Em contraste, Giovanelli et al.[105] relatou rejeição crônica em um único paciente com transplante de fígado e intestino que recebeu tacrolimo.

Os resultados encontram-se no Quadro 34.

Quadro 34. Resultados de estudos individuais dos esquemas de imunossupressão na rejeição crônica no transplante intestinal e multivisceral.

Autor et al. ano	Intervenção	Nº amostra	Tempo de seguimento (meses)	Nº Rejeição	% Perda do enxerto
Transplante intestinal					
Goulet et al. 1994[110]	CsA+AZA	16	44	4	25
Transplante multivisceral					
Uknis et al. 1991[103]	TAC	1	1,81	0	0
Giovanelli et al. 2008[105]	TAC	1	20	1	100

Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; TAC: tacrolimo.

9.5.4.4 Ocorrência de eventos adversos

9.5.4.5 Eventos adversos do Transplante de intestinal

Os estudos sobre eventos adversos em transplantes intestinais isolados apresentaram diferentes achados, especialmente em relação a infecções (Quadro 35).

Um estudo [100] mostrou que houve eventos adversos totais em um paciente que utilizou tacrolimo.

O estudo de Allers et al.[98] analisou um paciente submetido a transplante de intestino isolado que usou tacrolimo associado a sirolimo e micofenolato de mofetila e não registrou casos de infecção viral. Um estudo[110] observou um caso de evento adverso com ciclosporina associado a azatioprina. O estudo de Reyes et al.[117] não apresentou ocorrência de infecção viral em dois pacientes que fizeram uso de tacrolimo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Com relação à ocorrência de infecção bacteriana, houve o relato de dois casos [117] e um caso de infecção fúngica com o uso de tacrolimo [117]. As infecções por citomegalovírus apresentaram variações entre os estudos. Goulet et al.[109] relatou dois casos em transplante isolado que utilizaram tacrolimo associado a azatioprina, enquanto McAlister et al.[111] descreveu dois casos em pacientes que usaram ciclosporina. Reyes et al.[117] não registrou ocorrência de infecção por citomegalovírus com o uso de tacrolimo.

Quadro 35. Resultados de estudos individuais dos esquemas de imunossupressão na ocorrência eventos adversos no transplante intestinal.

Autor et al. ano	Intervenção	Tempo de seguimento (meses)	Nº absoluto de eventos	Nº total de participantes
Eventos adversos totais				
Furtado et al. 2000[100]	TAC	1,61	1	1
Infecção viral				
Allers et al. 2002[98]	TAC+SRL+MMF	12	0	1
Reyes et al. 1992[117]	TAC	30	0	2
Goulet et al. 1994[110]	TAC+AZA	44	1	4
Infecção bacteriana				
Reyes et al. 1992[117]	TAC	30	2	2
Infecção fúngica				
Reyes et al. 1992[117]	TAC	30	1	2
Infecção por CMV				
Goulet et al. 1998[109]	TAC+AZA	37	2	6
Reyes et al. 1992[117]	TAC	30	0	2
McAlister et al. 1993[111]	CsA	NI	2	5

Fonte: elaboração própria. Legenda: Aza: azatioprina; CsA: ciclosporina; CMV: citomegalovírus; NI: não informado; TAC: tacrolimo.

Transplante de multivisceral

Nos transplantes multiviscerais (Quadro 36), os eventos adversos também foram observados, incluindo infecções e complicações pós-operatórias. Atkison et al.[106] informou que não houve infecção viral com o uso de ciclosporina. O estudo de Reyes et al.[117] relatou três infecções virais com uso de tacrolimo.

A infecção bacteriana foi observada em quatro pacientes do grupo de transplante multivisceral (4 eventos), enquanto no grupo de transplante de intestino isolado ocorreram dois eventos em dois pacientes que utilizaram tacrolimo [117]. Além disso, infecções fúngicas foram observadas em dois casos: um paciente com transplante isolado e outro com transplante multivisceral [117].

A infecção por citomegalovírus variou entre os estudos: Reyes et al.[117] reportou dois casos em transplante multivisceral e nenhum em transplante isolado no uso de tacrolimo, enquanto Goulet et al.[109] não observou casos em transplante multivisceral, mas relatou dois casos em transplante isolado com uso de tacrolimo associado a azatioprina.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Quadro 36. Resultados de estudos individuais dos esquemas de imunossupressão na ocorrência eventos adversos no transplante intestinal e multivisceral.

Autor et al. ano	Intervenção	Tempo de seguimento (meses)	Nº absoluto de eventos	Nº total de participantes
Infecção viral				
Atkinson et al. 1998[106]	CsA	12	0	1
Reyes et al. 1992[117]	TAC	30	3	7
Infecção bacteriana				
Reyes et al. 1992[117]	TAC	30	4	7
Infecção fúngica				
Reyes et al. 1992[117]	TAC	30	1	7
Infecção por CMV				
Goulet et al. 1998[109]	TAC+AZA	37	0	7
Reyes et al. 1992[117]	TAC	30	2	7
Eventos adversos gerais				
Atkinson et al. 1997[104]	TAC	0,69	1	1
Furtado et al. 2000[100]	TAC	0,69	1	1

Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CMV: citomegalovirus; CsA: ciclosporina; TAC: tacrolimo.

9.5.4.6 Eventos adversos graves

9.5.4.7 Transplante de intestinal

No estudo de Todo et al.[119], a média de internação para os pacientes submetidos ao transplante de intestino isolado que receberam tacrolimo foi de 252 dias. Em contraste, no estudo de Todo et al.[120], observou-se uma média de 117 dias, com um intervalo de 30 a 360 dias, o que evidencia uma significativa variabilidade na evolução clínica dos pacientes com uso de tacrolimo.

No estudo de Reyes et al.[113], o tempo médio de internação foi de 2,3 meses em pacientes que utilizaram tacrolimo. Já Tzakis et al.[116] relataram uma média de 60 dias de internação para os três pacientes submetidos ao transplante de intestino isolado e que fizeram uso de tacrolimo, sendo que dois permaneceram internados por esse período. Casos isolados, como os descritos por Cohen et al.[99] em pacientes que fizeram uso de ciclosporina, apresentaram tempos de internação mais curtos, de 22 e 10 dias, respectivamente, mas ambos relataram apenas um paciente.

9.5.4.8 Transplante de multivisceral

No estudo de Todo et al. [119], a média de internação para os pacientes submetidos ao transplante multivisceral que receberam tacrolimo foi de 203 dias. Em outro estudo da mesma equipe [120], que utilizou tacrolimo, observou-se uma média de 156 dias, com um intervalo de 90 a 300 dias.

Nos estudos de Reyes et al.[113], o tempo médio de internação foi de 4,5 meses em pacientes que utilizaram tacrolimo. Já Tzakis et al.[116] relataram uma média de 137 dias de internação para os cinco pacientes submetidos ao transplante multivisceral e fizeram uso de tacrolimo. Nesse estudo, todos os pacientes permaneceram internados durante

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

esse período médio, sendo que um ainda estava na UTI e outro continuava hospitalizado, recebendo nutrição parenteral. Atkison et al.[104] apresentou um período médio de internação de 22 dias de um paciente que utilizou tacrolimo.

Os resultados sobre transplante intestinal e transplante multivisceral encontram-se no Quadro 37.

Quadro 37. Resultados de estudos individuais dos esquemas de imunossupressão na ocorrência de eventos adversos graves no transplante intestinal e multivisceral.

Autor (ano)	Intervenção	Tempo de internação (dias/x̄ meses)	Nº de eventos	Nº total de participantes
Transplante intestinal				
Reyes et al. 1993[113]	TAC	2,3 (x̄)	NI	3
Cohen et al. 1986[99]	TAC	10	1	1
Tzakis et al. 1993[116]	TAC	60 (n=2)	NI	3
Todo et al. 1992[120]	TAC	117(30-360)	NI	8
Todo et al. 1992[119]	TAC	252	NI	1
Transplante multivisceral				
Reyes et al. 1993[113]	TAC	4,5 (x̄)	NI	8
Atkinson et al. 1997[104]	TAC	22	1	1
Todo et al. 1992[120]	TAC	60	NI	1
Tzakis et al. 1993[116]	TAC	137 (n=5)	NI	7
Todo et al. 1992[120]	TAC	156 (90-300)	NI	8
Todo et al. 1992[119]	TAC	203	NI	4

Fonte: elaboração própria. Legenda: NI: não informado; TAC: tacrolimo.

9.5.5 Avaliação da certeza na evidência - Transplante de intestino

Com o objetivo de avaliar a certeza da evidência disponível, foi utilizada a abordagem Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE), adaptada para análises sem grupo comparador. Nesses casos, a avaliação foi conduzida a partir de evidências provenientes de estudos de braço único, considerando as características do tipo de estudo e do dado disponível na síntese.

A certeza da evidência foi julgada com base nos domínios risco de viés, inconsistência, imprecisão e evidência indireta, levando em conta as particularidades de estudos sem comparação direta. Dessa forma, a qualidade inicial foi considerada como baixa, as decisões de julgamento foram realizadas de forma transparente e justificadas com base nas características metodológicas e nos resultados apresentados pelos estudos incluídos.

A avaliação da certeza da evidência demonstrou confiança muito baixa nas estimativas para todos os desfechos avaliados. Para perda do enxerto intestinal e mortalidade, a certeza da evidência foi rebaixada principalmente devido ao risco de viés dos estudos incluídos, à importante heterogeneidade entre os resultados e à imprecisão das estimativas, decorrente do pequeno número de participantes e da ausência de medidas precisas de efeito. Em relação aos desfechos de rejeição aguda e crônica do enxerto, além das limitações metodológicas e da imprecisão, observou-se evidência indireta relacionada à ausência de padronização dos critérios diagnósticos utilizados entre os estudos. Para eventos adversos e eventos adversos graves, a certeza também foi considerada muito baixa, sobretudo pela descrição

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

heterogênea dos desfechos, limitações metodológicas dos estudos observacionais e reduzido número de eventos reportados (Tabela 14).

Tabela 14. Certeza geral da evidência para o tratamento de imunossupressão na fase de manutenção em pacientes submetidos a transplante intestinal.

Risco de viés	Inconsistência	Imprecisão	Evidência indireta	Considerações	Certeza geral da evidência
Perda do enxerto					
Muito grave[a]	Grave[b]	Muito grave[c]	Sem penalização	Heterogeneidade clínica importante entre tipos de transplante, esquemas imunossupressores e tempo de seguimento	MUITO BAIXA
Mortalidade					
Muito grave[a]	Grave[b]	Muito grave[c]	Sem penalização	Grande variação das taxas de sobrevida entre os estudos incluídos	MUITO BAIXA
Rejeição aguda					
Muito grave[a]	Grave[b]	Muito grave[c]	Sem penalização	Ausência de padronização dos critérios diagnósticos de rejeição entre os estudos	MUITO BAIXA
Rejeição crônica					
Muito grave[a]	Grave[b]	Muito grave[c]	Sem penalização	Poucos estudos e reduzido número de participantes	MUITO BAIXA
Eventos adversos - Infecção viral					
Muito grave[a]	Grave[b]	Muito grave[c]	Sem penalização	Estudos observacionais (relatos e séries de casos), pequeno número de participantes, ausência de grupo comparador, heterogeneidade clínica entre os esquemas imunossupressores e imprecisão das estimativas.	MUITO BAIXA
Eventos adversos - Infecção bacteriana					
Muito grave[a]	Grave[b]	Muito grave[c]	Sem penalização	Elevada imprecisão, inconsistência entre os estudos, ausência de padronização na avaliação dos desfechos e limitações metodológicas importantes.	MUITO BAIXA
Eventos adversos - Infecção fúngica					
Muito grave[a]	Grave[b]	Muito grave[c]	Sem penalização	Evidências derivadas de estudos observacionais com amostras reduzidas, heterogeneidade entre intervenções e descrição limitada dos episódios infecciosos e métodos diagnósticos.	MUITO BAIXA
Eventos adversos - Infecção por CMV					

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Muito grave[a]	Grave[b]	Muito grave[c]	Sem penalização	Evidências provenientes de estudos observacionais com pequeno tamanho amostral, risco de viés, heterogeneidade clínica e relato incompleto dos desfechos.	MUITO BAIXA
Eventos adversos gerais					
Muito grave[a]	Grave[b]	Muito grave[c]	Sem penalização	Ausência de padronização na definição e mensuração dos eventos adversos, descrição insuficiente dos métodos de avaliação e elevado risco de viés.	MUITO BAIXA
Eventos adversos graves - tempo de internação					
Muito grave[a]	Grave[b]	Muito grave[c]	Sem penalização	Delineamento observacional dos estudos, pequeno número de eventos, relato incompleto dos desfechos e elevada imprecisão das estimativas.	MUITO BAIXA

Fonte: Elaboração própria.

a. Rebaixado devido ao delineamento observacional, ausência de grupo comparador, relatos/séries de casos e limitações metodológicas importantes.

b. Rebaixado devido à heterogeneidade clínica e metodológica entre tipos de transplante, esquemas imunossupressores, critérios diagnósticos e avaliação dos desfechos.

c. Rebaixado devido ao pequeno tamanho amostral, reduzido número de eventos e elevada imprecisão das estimativas.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

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 119 ensaios clínicos randomizados (ECR) de 144 publicações para a síntese de evidências[122-265]. Ressalta-se que algumas publicações referem-se aos mesmos estudos ou projetos de pesquisa, sendo agrupadas da seguinte forma: o estudo de Budde et al. inclui as publicações de Budde et al.[130,131,132] e Lehner et al.[133]; o projeto conduzido por Ciancio et al. reúne os estudos de Ciancio et al.[140-145]; o de El-Agroudy et al. engloba El-Agroudy et al.[148,149]; o de Filler et al.[152] e Trompeter et al.[153]; o estudo de Flechner et al. inclui Flechner et al.[154,155]; o registro de Gonwa[169], Ahsan et al.[167] e Johnson et al.[168]; a junção de Hazzan et al.[175] e Tabibzadeh et al.[176]; o liderado por Heilman et al. compreende Heilman et al.[177,178], ambos relacionados ao registro NCT00170053; o estudo de Isoniemi abrange Isoniemi[182,183], com referências cruzadas entre si; a união dos estudos Jensik[185], Pirsch et al.[186], Vincenti et al.[187] e Vincenti[188]; os estudos de Keown et al.[193] e Mathew[194]; as publicações de Mendez[211] e Miller[212]; os estudos de Ponticelli et al. reúne Ponticelli et al.[222,223]; os estudos Shihab et al.[235] e Waid et al.[236]; o estudo de Isoniemi et al.[269,261]; e os estudos de Silva et al. engloba Silva et al.[237,238], relacionados entre si.

Cinquenta e quatro ECR de 69 publicações [125–133,135,146,147,151–153,156,157,159–161,166–169,172,174,185–189,192–194,196,200,202,205,211,212,221–223,226–228,235–238,240,241] foram relatadas como estudos multicêntricos. Estes foram realizados em centros nos Estados Unidos [125,159,166–169,185–188,192,205,211,212,240], na Alemanha [126,147], na Europa [127,151–153,200,241], França [128,129,161,202], Brasil [135,205], Itália [222,223,228], Coreia do Sul [196], Canadá [189], Austrália [160,172], e Bélgica [221].

Além desses, alguns estudos envolveram mais de um país/local, entre eles: Alemanha e Suíça[130-133]; Austrália, Canadá e Europa[136]; Austrália, Canadá, Estados Unidos e Europa[156]; Europa, América Latina, América do Norte e Pacífico[246]; Canadá e Reino Unido[247]; Europa, América do Sul e Estados Unidos[249]; Irlanda, Hungria, Polônia e República Tcheca[254]; Bélgica e Holanda[265]; Brasil, Canadá e Estados Unidos[237,238]; Austrália, Áustria, Belarus, Bélgica, República Tcheca, França, Alemanha, Hong Kong, Hungria, Itália, Países Baixos, Polônia, Coreia do Sul, Rússia, Espanha, Taiwan e Turquia[229]; Alemanha, Reino Unido, Bélgica, Espanha, Áustria e Suécia[174]; Austrália, Canadá e Europa[193,194]; centros nos Estados Unidos, Canadá e Argentina[205]; e em 7 países (Áustria, Alemanha, Espanha, Itália, Bélgica, Suíça e Luxemburgo)[208].

Os países de estudos em centros únicos foram: Brasil[123,150,158,206,231], China[137,204], Coreia do Sul[203,219], Egito[162–164,173], Escócia[190,262], Estados Unidos[138–143,145,154,155,171,177,178,184,201,244,245,256,264], Finlândia[182,183,260,261], Holanda[199,239], Irã[217], Itália[251], Japão[180], Noruega[122], Reino Unido[191,224,252,263], Suíça[255] e Taiwan[136].

Por fim, alguns estudos não informaram a localidade de condução [124,134,144,148,149,157,165,170,175,176,179,181,195,197,198,207,213,216,218,220,225,227,232,235,236,242,243,253,257,258].

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

A amostra de participantes variou de 24 [180,251] a 850 participantes [229]. Foram incluídos pacientes com idade média mínima de 9,4 anos [125] e idade média máxima de 70 anos [265], com doença renal crônica em estágio terminal em 97 ECR de 119 publicações [123,124,126,128–133,135–146,148–176,180–190,192,196–210,213,214,217–224,226,228–232,234–247,249–251,253,255].

Em relação às intervenções, o tacrolimo foi incluído em 63 estudos correspondendo a 79 publicações[123,127,134–145,148–153,156,158,159,166–169,171,173,174,177,178,185–188,191,195–198,200,201,203,204,208–214,216,219,225,229,231–233,235–238,241,243,244,246,249–254,256–258,263,265]. A ciclosporina esteve presente em 88 estudos correspondendo a 107 publicações [122,124–143,146,147,151–155,157,159–168,170–172,174–176,179–184,189–195,197,199,200,202–209,213–228,230,233–242,244,245,247,248,252,253,255,256,259–262,26]. O micofenolato de mofetila foi utilizado em 59 estudos, correspondendo a 75 publicações[122,123,125,126,128,129,134,138–144,146–149,154–157,161,166–169,171,173,175–178,180,193–195,201–205,210–213,217,219,225–232,234,237–240,243,244,248–251,254–257,263,265]. A azatioprina foi utilizada em 57 estudos, correspondendo a 72 publicações[124,125,135,137,146,151–153,160,162–168,170,172,174,179,181–183,185–188,190–194,196,199,200,206–209,211–214,216,218,220,222–224,226–228,230,233,239–242,245,247,248,253–255,259–262,264]. O everolimo foi reportado em 11 estudos, correspondendo a 17 publicações [123,126,130–133,145,150,158,180,196,205,215,221,249,258,265]. O sirolimo foi avaliado em 32 estudos, correspondendo a 39 publicações [128,129,134,136,138–143,148,149,154–159,161,169,171,173,192,198,201,202,206,207,210,217,229,231,232,243,244,246,250,251,259]. O micofenolato de sódio foi incluído em 13 estudos, correspondendo a 14 publicações [130–133,144,145,150,158,196,198,215,221,257,258].

O tempo de duração dos estudos variou de 3 meses [127,225,252] a 240 meses [162], sendo que os acompanhamentos mais frequentes ocorreram em 12 meses [122,134–136,145,158,159,170,172,174,179,192,195–198,207,209–212,219,224,229–232,234,247,249,253,256–261]. Além disso, durações intermediárias de 24 meses foram bastante frequentes [125,147,151,156,165,177,178,200,218,245,246,265], assim como de 36 meses [123,126,130,148,149,166–168,193,194,199,205,228]. Outros estudos incluíram 60 meses [128–133,150,152–155,164,173,180,185–189,203,220–223,235,236] e 120 meses [163,175,176,181,244,248,262].

Com relação à presença de conflitos de interesse, diversos relataram que os autores não possuíam conflitos declarados, incluindo estudos de [122,140–143,148–150,158,177,178,180,196,198,208,215,217,221,226,228,240,244,248,265].

Foram financiados 68 estudos, correspondendo a 88 publicações [122,123,126–133,135,136,138,139,145,147,150–157,159–161,166–169,171,172,175–178,180,182,183,185–189,192,196,200–202,205,206,208–212,214,215,219–223,228–231,235–241,246–250,254,257–261,264,265].

A perda do enxerto renal foi avaliada em 111 estudos, correspondendo a 136 publicações [122–194,196–212,214–216,218–224,227–252,254,256–264]. No caso da mortalidade, 106 estudos, correspondendo a 130 publicações, trouxeram resultados sobre esse desfecho [122,124–133,135–179,181–190,192–194,196,198–212,214–216,219–223,226–242,244–251,254–262,264]. A rejeição aguda foi investigada em 99 estudos, correspondendo a 120 publicações [122–133,135–150,152–159,162,165–169,171,173–178,180,181,185–190,192–219,221–223,225–244,246–250,252–259,262]. A rejeição crônica foi evidenciada em 31 estudos, correspondendo a 39 publicações [122–125,138–145,147–149,152,153,162,173,177,178,180–184,191,199,200,205,208,209,228,235,236,239,244,248,264].

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

Eventos adversos foram analisados em 63 estudos, correspondendo a 83 publicações[126,128–133,138–145,148–150,152–155,157,158,162–164,166–169,171,177–181,185–188,192,198,201–205,207–209,215,216,221–223,225–227,229–240,244,247–250,255–259,264,265]. Eventos adversos graves foram estudados em quatro estudos, correspondendo a 8 publicações [130–133,145,152,153,264].

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

Foram utilizados como agendes de indução a globulina antitimócito (ATG)[123,124,128,129,144,145,150,158,160,161,170,175–179,184–188,196,198,205], basiliximabe [126,130-133,138,139,145,147-150,154-173,180,196,198,265], daclizumabe[134,140-144,171] e muromonabe-CD3 (OKT3)[184-188]. Em contraste, os demais estudos incluídos não relataram uso de qualquer imunossupressor de indução [122,125,127,135–137,146,151–153,159,162–169,172,174,181–183,189–195,197,199–204,206–264].

No **Quadro 38** são apresentadas e caracterizadas as publicações selecionadas para o transplante de rim para a análise conduzida neste relatório.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Quadro 38. 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
Asberg et al. 2013[122] ECR Noruega	NI Idade (Média): 63,0 (I); 56,4 (C) Sexo masculino (N/%): 12/60 (I); 14/74 (C) Duração: 12 meses	Micofenolato de mofetila (20) [2 g; 1x/dia] *vs.* Ciclosporina (19) [250 mg; 1x/dia]	Prednisolona [NI]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica	Roche Norway AS. Declaram ausência de conflito de interesse.
Assis et al. 2021[123] ECR aberto Brasil	Doença renal crônica em estágio terminal, nefropatia hipertensiva, DM, glomerulopatia, Doença renal policística autossômica, e doença multicística renal Idade (Média): 41,94 (I); 47,79 (C) Sexo masculino (N/%): 13/92,86 (I); 9/64,29 (C) Duração: 36 meses	Tacrolimo [0,25 a 0,3 mg/kg; NI; 10 a 12 ng/mL (1º mês)] + Micofenolato de mofetila [720 mg; 2x/dia] (16) *vs.* Everolimo [1 a 4 mg; 1x/dia] + Micofenolato de mofetila [720 mg; 2x/dia] (14)	Metilprednisolona oral [0,5 mg/kg (primeiros 2 meses); 5 mg (meses seguintes); 1x/dia] Metilprednisolona oral [1000 mg; 1x/dia; 3 dias] Timoglobulina (rATG) [7 mg/kg; 1 mg/kg (leucócitos <300/mm^3); 0,5 mg/kg (plaquetas <5×10^4/mm^3); 5 a 7 dias] Plasmaferese + Micofenolato de mofetila [720 mg; 2x/dia] + rATG [ajustado conforme leucócitos e plaquetas; 5 a 7 dias] - Pacientes com rejeição mediada por anticorpos	Perda do enxerto renal Rejeição aguda Rejeição crônica	IMUNOLAB Ltd. e Sistema Brasileiro de Transplante do Ministério da Saúde (SNT/MS). NI

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Bakker et al. 2003[124] ECR aberto NI	Doença renal crônica em estágio terminal e tabagismo Idade (Média): 43,1 (I); 46,1 (C) Sexo masculino (N/%): 44/64,7 (I); 35/58,33 (C) Duração: 180 meses	Ciclosporina (68) [16 mg/kg (após tx); 10 mg/kg (após 3 meses); 5 mg/kg (após 10 meses); 1x/dia] *vs.* Azatioprina (60) [1 mg/kg; 2,0 a 2,5 mg/kg; 1x/dia]	Prednisona [20 mg/dia; reduzida em etapas de 2 a 5 mg até 10 mg/dia; 40 mg/dia reduzida para 25 mg/dia e depois 10 mg/dia; 1x/dia] Globulina antitimócito de coelho [NI]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica	NI
Benfield et al. 1999[125] ECR aberto Multicêntrico (Estados Unidos)	Condições de saúde: NI Idade (Média): 10,7 (I); 9,4 (C) Sexo masculino (N/%): 20/55 (I); 19/61 (C) Duração: 24 meses	Micofenolato de mofetila [1000 mg/m²/d; NI] + Ciclosporina [NI] (36) *vs.* Azatioprina [2 mg/kg; NI] + Ciclosporina [NI] (31)	Prednisona [NI]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica	NI
Brakemeier et al. 2019[126] ECR aberto Multicêntrico (10 centros na Alemanha)	Doença renal crônica em estágio terminal, HAS, DM, citomegalovírus, glomerulonefrite, doença policística Idade (Média): 68,4 (I); 69,3 (C) Sexo masculino (N/%): 25/49,0 (I); 16/66,7 (C) Duração: 36 meses	Everolimo [3 mg (dia 1); 1,5 mg (dia 2); 1x/dia; 2x/dia] + Micofenolato de mofetila [2880 mg/dia (semana 1); 2160 mg/dia (semanas 2 a 6); 1x/dia] (51) *vs.* Ciclosporina [NI] + Micofenolato de mofetila [2880 mg/dia (semana 1); 2160 mg/dia (semanas 2 a 6); 1x/dia] (24)	Corticosteroides [5 mg; 1x/dia (2 semanas)] Basiliximabe [20 mg (dia 0 e 4 pós-Tx – pré-randomização); 2x/dia; semanas 7 e 12]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	Novartis Pharma GmbH. IK e MP são funcionários da Novartis. As instituições associadas aos locais de estudo de diversos autores (SB, WA, FL, OW, OV, CS, AM, TR, RS, BZ e KB) receberam honorários da Novartis. Vários autores receberam honorários ou financiamento de pesquisa de múltiplas empresas: SB (Astellas, Bristol-Myers Squibb, Chiesi, Novartis, Pfizer, Roche); WA (Alexion, Astellas, Chiesi, Novartis); FL (Astellas,

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

					Bristol-Myers Squibb, Chiesi, Fresenius, Hexal, Novartis, Pfizer, Roche); OW (Alexion, Astellas, Bristol-Myers Squibb, Chiesi, Janssen-Cilag, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Shire); CS (instituição financiada por Chiesi, Astellas, Novartis); RS (Astellas, Novartis, Roche). OV, AM e TR não têm conflitos de interesse. KB recebeu financiamento de pesquisa ou honorários de diversas empresas, incluindo Abbvie, Alexion, Astellas, Bristol-Myers Squibb, Chiesi, Fresenius, Genentech, Hexal, Novartis, Otsuka, Pfizer, Roche, Shire, Siemens e Veloxis Pharma.
Briggs et al. 2003[127] ECR aberto Multicêntrico (15 centros na Europa)	Nefropatia diabética, glomerulonefrite, pielonefrite, doença policística Idade (Média): 42,6 (I); 47,3 (C) Sexo masculino (N/%): 46/75,40 (I); 41/70,68 (C) Duração: 3 meses	Tacrolimo (61) [0,2 mg/kg; 2x/dia] *vs.* Ciclosporina (58) [NI]	Prednisolona [0,2 mg/kg; NI; 3 meses]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda	Fujisawa GmbH, Munich. NI
Büchler et al. 2007[128]; Lebranchu et al. 2012[129] ECR aberto	Doença renal crônica em estágio terminal	Sirolimo [10 mg/dia; 1x/dia] + Micofenolato de mofetila [2 g/dia; 2x/dia; 12 meses] (71) *vs.*	Metilprednisolona [500 mg; 1x/dia; 5 dias]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda	Wyeth, França. Y.L. recebeu honorários de Pfizer/Wyeth e Roche.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Multicêntrico (França)	Idade (Média): 45,6 (I); 45,1 (C) Sexo masculino (N/%): 44/62,0 (I); 45/60,8 (C) Duração: 60 meses	Ciclosporina [6 a 8 mg/kg/dia; 1x/dia] + Micofenolato de mofetila [2 g/dia; 2x/dia; 12 meses] (74)	Prednisolona [1 mg/kg/dia (dia 1 a 7); 0,5 mg/kg/dia (dia 8 a 14); 1x/dia; 5 dias] Globulina antitimócito [1,5 mg/kg/dia; 1x/dia; 5 dias] Sulfametoxazol + Trimetoprima [400 mg + 80 mg; 1x/dia; 3 meses] Valaciclovir [6 a 8 g/dia (ajustado); doses múltiplas; 4 meses] Valganciclovir [450 mg/dia; NI; durante 3 meses, suspenso em caso de supressão medular significativa]	Eventos adversos	
Budde et al. 2011[130] ; Budde et al. 2012[131] ; Budde et al. 2015[132] ; Lehner et al. 2014[133] ECR aberto Multicêntrico (15 centros na Alemanha)	Doença renal crônica em estágio terminal, glomerulonefrite, Doença renal policística, Nefropatia por IgA, HAS, nefroesclerose, pielonefrite/nefrite intersticial, DMs Idade (Média): 46,9 (I); 46,7 (C) Sexo masculino (N/%): 102/66 (I); 86/59 (C) Duração: 60 meses	Everolimo [0,75 mg; 6 mg; 2x/dia] + Micofenolato de sódio [1440 mg; 1x/dia] (155) *vs.* Ciclosporina [NI] + Micofenolato de sódio [1440 mg; 1x/dia] (145)	Prednisolona [≥ 5 mg; 1x/dia] Basiliximab [NI]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos Reinternação hospitalar	Novartis Pharma GmbH. WA recebeu honorários de consultoria e apoio para viagens da Novartis, Roche e Wyeth. TB recebeu honorários de consultoria, despesas de viagem e subsídios da Astellas, Roche e Novartis. KB possui contratos de consultoria e recebeu múltiplos tipos de pagamentos e subsídios da Bristol-Myers Squibb, LifeCycle Pharma, Novartis, Roche e Wyeth. UE recebeu honorários de consultoria e apoio para viagens da Novartis, Roche, Abbott e Amgen. WF, HG e SK são funcionários da Novartis e possuem opções de

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

					ações. CS recebeu bolsas de pesquisa da Novartis e Astellas. FP e PR não possuem conflitos de interesse.
Burke et al. 2002[134] ECR NI	Condições de saúde: NI Idade (Média): NI Sexo masculino (N/%): NI Duração: 12 meses	Tacrolimo [NI; 2x/dia] + Sirolimo [NI; 2x/dia] (50) *vs.* Tacrolimo [NI; 2x/dia] + Micofenolato de mofetila [1 g; 2x/dia] (50) *vs.* Ciclosporina [NI; 2x/dia] + Sirolimo [NI; 2x/dia] (50)	Metilprednisolona [NI] Daclizumabe [1 mg/kg; 5 doses; 1 a cada 2 semanas a partir da cirurgia]	Perda do enxerto renal	NI
Campos et al. 2002[135] ECR aberto Multicêntrico (15 centros no Brasil)	Doença renal crônica em estágio terminal, glomerulonefrite, HAS, nefrite intersticial, doença renal hereditária, nefropatia diabética e doença autoimune sistêmica Idade (Média): 40,5 (I); 40,9 (C) Sexo masculino (N/%): 41/48 (I); 45/56 (C) Duração: 12 meses	Tacrolimo [0,1 mg/kg; 2x/dia] + Azatioprina [1,5 a 2,0 mg/kg; 1x/dia] (85) *vs.* Ciclosporina [5 mg/kg; 2x/dia] + Azatioprina [1,5 a 2,0 mg/kg; 1x/dia] (81)	Metilprednisolona [500 mg; NI] Prednisona [0,8 a 0,5 mg/kg (30 dias); 0,3 mg/kg (dia 90); 0,15 a 0,20 mg/kg (180 dias); 1x/dia]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda	Janssen Cilag. NI
Chen et al. 2008[136] ECR Taiwan	Doença renal crônica em estágio terminal Idade (Média): 42,7 (I); 40,2 (C) Sexo masculino (N/%): 5/23,8 (I); 7/35 (C)	Tacrolimo [0,05 mg/kg; 2x/dia] + Sirolimo [Dose de carga (loading dose): 6 mg (no dia após o transplante); manutenção: 2 mg (2 dias após o transplante)] (21) *vs.* Ciclosporina [3 mg/kg; 2x/dia] + Sirolimo [Dose de carga (loading dose): 6 mg (no dia	Valganciclovir [450 mg/dia; 1x/dia; 3 meses] Insulina [NI]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda	Hospital da Universidade Nacional de Taiwan. NI

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	Duração: 12 meses	após o transplante); manutenção: 2 mg (2 dias após o transplante)] (20)			
Cheung et al. 2009[137] ECR aberto China	Doença renal crônica em estágio terminal, glomerulonefrite crônica, DM, doença do rim policístico Idade (Média): 41,8 (I); 40,2 (C) Sexo masculino (N/%): 21/55,2 (I); 25/65,8 (C) Duração: 84 meses	Tacrolimo [0,3 mg/kg (até 12h pós-tx); depois 0,15 mg/kg; 2x/dia] + Azatioprina [1,5 mg/kg; NI] (38) *vs.* Ciclosporina [10 mg/kg (até 12h pós-tx); depois 5 mg/kg; 2x/dia] + Azatioprina [1,5 mg/kg; NI] (38)	Prednisolona [5 mg/dia; NI]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda	NI
Chhabra et al. 2012[138] ; Gallon et al. 2006[139] ECR aberto Estados Unidos	Doença renal crônica em estágio terminal e DM Idade (Média): 46,3 (I); 42,3 (C) Sexo masculino (N/%): 22/59 (I); 29/63 (C) Duração: 102 meses	Tacrolimo [NI] + Sirolimo [1 a 3 mg/dia; 1x/di] (37) *vs.* Tacrolimo [NI] + Micofenolato de mofetila [1000 mg/dia; 1x/dia] (45)	Basiliximabe [20 mg; 1x/dia; 2 dias] Valganciclovir [NI]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica Eventos adversos	Astellas-USA. NI
Ciancio et al. 2004[140] ; Ciancio et al. 2006[141] ; Ciancio et al. 2004[142] ; Ciancio et al. 2020[143] ECR aberto Estados Unidos	Doença renal crônica em estágio terminal e DM Idade (Média): 50 (I); 47 (C) Sexo masculino (N/%): 35/70 (I); 32/64 (C) Duração: 216 meses	Tacrolimo [0,1 mg/kg; 2x/dia] + Sirolimo [4 mg; 1x/dia] (50) *vs.* Tacrolimo [0,1 mg/kg; 2x/dia] + Micofenolato de mofetila [1 g; 2x/dia] (50) *vs.* Ciclosporina [5 mg/kg; 2x/dia] + Sirolimo [4 mg; 1x/dia] (50)	Metilprednisolona [500 mg (3 dias); 0,3 mg/kg/dia (1º mês); 0,15 mg/kg/dia (3º mês)] Daclizumabe [1 mg/kg; 4 doses pós-op. a cada 2 semanas] Trimetoprima-sulfametoxazol [NI] Ganciclovir IV [NI; 3 dias] Valganciclovir [NI; 3 meses]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica Eventos adversos	Sem financiamento. Declaram ausência de conflito de interesse.
Ciancio et al. 2008[257] ECR aberto	Doença renal crônica em estágio terminal e DM	Tacrolimo [0,2 mg/kg/dia; 2x/dia] + Micofenolato de Mofetila [2 g/dia; 2x/dia] (75)	Metilprednisolona [500 mg/dia EV por 3 dias pós-operatório; NI]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	Novartis Pharmaceuticals, Inc., pela bolsa nº R01DK25243-25 do

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

NI	Idade (Média): 49,7 (I); 51,1 (C) Sexo masculino (N/%): 50/66,7 (I); 56/74,7 (C) Duração: 12 meses	*vs.* Tacrolimo [0,2 mg/kg/dia; 2x/dia] + Micofenolato de sódio [1.440 mg/dia; 2x/dia] (75)	Globulina antitimocitária [1 mg/kg; NI] Daclizumabe [1 mg/kg (2 doses); NI] Ganciclovir IV [NI] Valganciclovir VO [NI]		National Institutes of Health, pelo apoio à pesquisa do Miami Veterans Affairs Medical Center e pela South Florida Transplant Foundation. NI
Ciancio et al. 2011[144] ECR aberto NI	Doença renal crônica em estágio terminal e DM Idade (Média): 49,7 (I); 51,1 (C) Sexo masculino (N/%): 50/66,7 (I); 56/74,7 (C) Duração: 48 meses	Tacrolimo [0,1 mg/kg; 2x/dia] + Micofenolato de mofetila [1 g; 2x/dia] (75) *vs.* Tacrolimo [0,1 mg/kg; 2x/dia] + Micofenolato de sódio [720 mg/dia; 2x/dia] (75)	Metilprednisolona [500 mg/dia; NI; 7 dias] Globulina antitimócito de coelho [1 mg/kg intraop.; doses adicionais dias 3 e 5] Daclizumabe [1 mg/kg intraop.; dose adicional 14 dias após Tx]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica Eventos adversos	NI
Ciancio et al. 2016[145] ECR aberto Estados Unidos	Doença renal crônica em estágio terminal e DM Idade (Média): 49,9 (I); 48,5 (C) Sexo masculino (N/%): 12/80 (I); 11/73 (C) Duração: 12 meses	Tacrolimo [0,1 mg/kg; 2x/dia] + Everolimo [0,75 mg; 2x/dia] (15) *vs.* Tacrolimo [0,1 mg/kg; 2x/dia] + Micofenolato de sódio [1440 mg/dia (inicial); 945 mg/dia (final); 2x/dia] (15)	Metilprednisolona [500 mg/dia; 1x/dia; 3 dias] Basiliximabe [20 mg; 2x/dia; 24h e 4 dias após Tx] Timoglobulina [1 mg/kg; intraop. e dia 4 pós-Tx]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica Eventos adversos Eventos adversos graves	Novartis educational grant CRAD001AUS103T. NI
Clayton et al. 2012[146] ECR aberto Multicêntrico (Austrália, Canadá e Europa)	Doença renal crônica em estágio terminal e DM Idade (Média): 46,0 (I); 44,8 (C1); 46,7 (C2) Sexo masculino (N/%): 23/52,27 (I); 27/60 (C1); 27/61,36 (C2) Duração: 180 meses	Ciclosporina [5,5 mg/kg; 1º ano: 2,7 mg/kg; 5º ano: 2,5 mg/kg; 10º ano 2,3 mg/kg] + Azatioprina [100mg (se o peso < 75 kg); 150mg (acima de 75 kg)] (45) *vs.* Ciclosporina [5,5 mg/kg; 1º ano: 2,7 mg/kg; 5º ano: 2,5 mg/kg; 10º ano 2,3 mg/kg] + Micofenolato de mofetila [2g/dia; NI] (44) vs.	-	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda	NI

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

		Ciclosporina [5,5 mg/kg; 1º ano: 2,7 mg/kg; 5º ano: 2,5 mg/kg; 10º ano 2,3 mg/kg] + Micofenolato de mofetila [3 g/dia; NI] (44)			
Cransberg et al. 2007[147] ECR Multicêntrico (7 centros na Alemanha)	Doença renal primária urológica e doença glomerular Idade (Média): 11,9 (I); 10,9 (C) Sexo masculino (N/%): 8/44,4 (I); 14/77,7 (C) Duração: 24 meses	Micofenolato de mofetila (18) [600 mg/m²; 2x/dia] *vs.* Ciclosporina (18) [NI]	Metilprednisolona [300 mg/m² (pré-op.); 40 mg/m² (1ª semana); 7,5 mg/m² (6 semanas); 5 mg/m² (6 meses); Pré-op.; 2x/dia; 1x/dia; NI; duração: 6 meses] Prednisolona [NI] Basiliximabe [adicionado no dia 0 e 4; CsA não administrada até funcionamento do enxerto]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica	Fundação Alemã do Rim. NI
El-Agroudy et al. 2016[148]; El-Agroudy et al. 2017[149] ECR aberto NI	Doença renal crônica em estágio terminal, DM, nefrite intersticial, glomerulonefrite Idade (Média): 44,8 (I); 50,5 (C) Sexo masculino (N/%): 17/58,62 (I); 20/68,96 (C) Duração: 36 meses	Sirolimo [5 mg/dia; NI] + Micofenolato de mofetila [500 mg; uma dose máxima não superior a 1500 mg por dia; 2x/dia] (29) *vs.* Tacrolimo [0,075 mg/kg; 2x/dia] + Micofenolato de mofetila [500 mg; uma dose máxima não superior a 1500 mg por dia; 2x/dia] (29)	Metilprednisolona [500 mg; no dia da cirurgia] Prednisolona [1 mg/kg; 5 mg/dia (3º mês)] Basiliximabe [20 mg; durante a cirurgia e no 4º dia pós-Tx]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica	NI Declaram ausência de conflito de interesse.
Ferreira et al. 2019[258] ECR aberto NI	Doença renal crônica em estágio terminal, HAS, DM e **g**lomerulonefrite Idade (Média): 60,7 (I); 60,3 (C) Sexo masculino (N/%): 42/47,7 (I); 39/47,5 (C) Duração: 12 meses	Tacrolimo [0,05 mg/kg/dia; 2x/dia] + Everolimo [1,5 mg/dia; 2x/dia] (88) *vs.* Tacrolimo [0,05 mg/kg/dia; 2x/dia] + Micofenolato de sódio [720 mg/dia; 2x/dia] (81)	Metilprednisolona [1 g; NI] Prednisona [0,5 mg/kg/dia até 30 mg/kg. diminuído para 5 mg/dia no dia 45; NI] Globulina antitimócito [1,5 mg/kg em 4 doses fixas nos dias 1, 3, 5 e 7 pós-transplante; NI] Albendazole [NI] Nistatina [NI]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	Novartis e Sanofi. Helio Tedesco-Silva recebeu bolsas de pesquisa da Novartis e Sanofi.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

			Trimethoprim-Sulfamethoxazole [NI]		
Ficher et al. 2022[150] ECR aberto Brasil	Doença renal crônica em estágio terminal, HAS, DM e glomerulonefrite Idade (Média): 43,7 (I); 45,1 (C1); 44,8 (C2) Sexo masculino (N/%): 54/63 (I); 68/67 (C1); 68/67 (C2) Duração: 60 meses	Tacrolimo [0,05 mg/kg; 2x/dia] + Everolimo [1,5 mg; 2x/dia] (85) *vs.* Tacrolimo [0,1 mg/kg; 2x/dia] + Everolimo [1,5 mg; 2x/dia] (102) *vs.* Tacrolimo [0,1 mg/kg; 2x/dia] + Micofenolato de sódio [720 mg; 2x/dia] (101)	Prednisona [NI] Globulina antitimocitária de coelho [3 mg/kg; dose única; 1 dia] - Apenas na comparação Tacrolimo [0,05 mg/kg] + Everolimo Basiliximabe [20 mg; 2 doses (dia 0 e dia 4); 4 dias] - Apenas na comparação Tacrolimo [0,1 mg/kg] + Everolimo Basiliximabe [21 mg; 2 doses (dia 0 e dia 4); 4 dias] - Apenas na comparação Tacrolimo + Micofenolato de Sódio	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	Novartis. Declaram ausência de conflito de interesse.
Filler et al. 2002[151] ECR aberto Multicêntrico (18 centros em 9 países europeus)	Doença renal crônica em estágio terminal Idade (Média): NI Sexo masculino (N/%): NI Duração: 24 meses	Tacrolimo [0,3 mg/kg; 2x/dia] + Azatioprina [2 a 4 mg/kg (até 7º dia); após 2 mg/kg] (103) *vs.* Ciclosporina [300 mg/m²; 2x/dia] + Azatioprina [2 a 4 mg/kg (até 7º dia); após 2 mg/kg] (93)	Metilprednisolona [NI] Prednisolona [NI]	Perda do enxerto renal Mortalidade	Fujisawa GmbH. NI
Filler et al. 2005[152]; Trompeter et al. 2002[153] ECR aberto Multicêntrico (18 centros na Europa)	Doença renal crônica em estágio terminal, nefropatia congênita, uropatia, outras nefropatias hereditárias, glomerulonefrite, glomeruloesclerose segmentar focal, doença policística, vasculite sistêmica e tumor de Wilms Idade (Média): 10,5 (I); 10,1 (C) Sexo masculino (N/%): 64/62,1 (I); 56/60,2 (C)	Tacrolimo [0,3 mg/kg VO ou 0,06 mg/kg EV; 2x/dia] + Azatioprina [2 a 4 mg/kg (dias 0 a 7); 2 mg/kg após dia 8] (103) *vs.* Ciclosporina [300 mg/m²; 2x/dia] + Azatioprina [2 a 4 mg/kg (dias 0 a 7); 2 mg/kg após dia 8] (93)	Prednisolona [60 a 80 mg/m² (dia 1); 30 a 60 mg/m² (dias 2 a 7); 15 a 30 mg/m² (dia 14); 10 a 20 mg/m² (dia 28); 15 mg/m² (mês 6)] Metilprednisolona [300 a 600 mg/m²; NI]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica Eventos adversos Eventos adversos graves	Fujisawa GmbH (Munique). NI

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	Duração: 60 meses				
Flechner et al. 2002[154] ; Flechner et al, 2007[155] ECR aberto Estados Unidos	Doença renal crônica em estágio terminal Glomerulonefrite, DM, doença policística, HTN/nefroesclerose, obstrução Idade (Média): 48,4 (I); 46,7 (C) Sexo masculino (N/%): 21/67,7 (I); 19/63,3 (C) Duração: 60 meses	Sirolimo [15 mg dose de ataque; 5 mg/dia] + Micofenolato de mofetila [1 g; 2x/dia] (31) *vs.* Ciclosporina [6 a 8 mg/kg; 2x/dia] + Micofenolato de mofetila [1 g; 2x/dia] (30)	Metilprednisolona [500 mg; NI] Prednisona [120 mg para 30 mg (até dia 8); 27,5 mg (até o dia 21); 25 mg (até o dia 30); reduzindo 2,5 mg por mês até atingir uma dose de manutenção de 7,5 mg por dia] Basiliximabe [20 mg; 1x/dia] Profilaxia antiCMV: aciclovir ou ganciclovir [NI]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	Farmacêutica Wyeth-Ayerst. NI
Flechner et al. 2011[156] ECR aberto Multicêntrico (Austrália, Canadá, Estados Unidos e Europa)	Doença renal crônica em estágio terminal, DM, HAS, rins policísticos, uropatia obstrutiva, glomerulonefrite Idade (Média): 47,9 (I); 50,4 (C1); 48,4 (C2) Sexo masculino (N/%): 109/71,7 (I); 110/72,4 (C1); 81/58,3 (C2) Duração: 24 meses	Sirolimo [5 mg/dia; NI] + Tacrolimo [0,2 mg/kg/dia (até semana 13); depois 0,05 mg (por 1 semana); depois 0,0125 mg por 1 semana (redução de 25 por semana até eliminação); 1x/dia] (152) *vs.* Sirolimo [5 mg/dia; NI] + Micofenolato de mofetila [1 a 2 g/dia; NI] (152) *vs.* Tacrolimo [0,2 mg/kg/dia; 1x/dia] + Micofenolato de mofetila [1 a 2 g/dia; NI] (139)	Metilprednisolona [5 mg/dia; 1x/dia] Daclizumabe [2 doses de 2 mg/kg (máx. 100 mg); 2x/dia; no Tx e na alta (até 14 dias)] Profilaxia contra pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* e com inibidor de nucleosídeo se CMV negativo/doador CMV+	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda	Wyeth/Pfizer Inc. Flechner SM declarou conflitos com BMS, Novartis, TcL e Wyeth.
Flechner et al. 2013[157] ECR aberto Multicêntrico (NI localidade)	Doença renal crônica em estágio terminal, DM, doença autoimune sistêmica, hipertensão, nefropatia por IgA, nefrite intersticial/pielonefrite, uropatia obstrutiva/refluxo, doença renal policística, glomerulonefrite	Sirolimo [10 a 15 mg início; 4 a 8 mg manutenção] + Micofenolato de mofetila [2 g/dia ou 1 g 2x/dia] (314) *vs.* Ciclosporina [6 a 8 mg/kg; 2x/dia] + Micofenolato de mofetila [2 g/dia, reduzida para 1,5 g/dia] (161)	Metilprednisolona [500 mg IV por 2 dias; Manutenção: Reduzido até 7,5 mg/dia em 6 meses; 5 mg/dia após] Basiliximabe [20 mg IV; antes do Tx e 4 dias após]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	Wyeth Pharmaceuticals/Pfizer. Alguns autores possuem relações profissionais com a indústria farmacêutica: S.M.F. participou de conselhos consultivos da Novartis, Pfizer e Tolera, integra

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	Idade (Média): 42,9 (I); 42,7 (C) Sexo masculino (N/%): 218/69,4 (I); 116/72,1 (C) Duração: 6 meses				um programa de palestrantes da Novartis e recebeu apoio de pesquisa da Pfizer e Tolera. A.G. atuou em conselhos consultivos da Novartis, Roche e Wyeth. A.H. foi palestrante da Novartis e Roche e recebeu bolsas de pesquisa da Roche. C.M.L. foi palestrante da Alexion, Novartis, Pfizer e Roche. G.R.R. recebeu honorários da Astellas, Bristol-Myers Squibb, Novartis e Wyeth. J.M.C. não tem conflitos a relatar. F.P.S. participou de conselhos consultivos da Novartis e Wyeth e recebeu apoio de pesquisa da Astellas e Novartis. C.M.H., H.L., J.M.K.-B., S.S.T. e S.L.S. são funcionários da Pfizer (antiga Wyeth).
Freschi et al. 2024[158] ECR Brasil	Doença renal crônica em estágio terminal, dislipidemia, hipertensão, diabetes, glomerulonefrite, doença renal policística, urológica Idade (Média): 43,35 (I); 44,50 (C1); 44,15 (C2) Sexo masculino (N/%): 64/74,4 (I); 61/67,8 (C1); 67/74,4 (C2)	Sirolimo [3 mg; 1x/dia] + Tacrolimo [0.1 mg/kg; 2x/dia] (86) *vs.* Everolimo [1.5 mg; 2x/dia] + Tacrolimo [0.2 mg/kg; 2x/dia] (90) *vs.* Micofenolato de sódio [1440 mg; 2x/dia] + Tacrolimo [0,1 mg/kg; 2x/dia] (90)	Metilprednisolona [1g; 1x/dia] Prednisona [0.5 mg/kg; dose máxima de 30 mg a partir do PO1 com uma redução semanal para 5 mg até PO45] Globulina antimócitos de coelho [3 mg/kg; 1x/dia] Trimetoprima-sulfametoxazol [NI] Nistatina [NI]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	NI Declararam ausência de conflito de interesse.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	Duração: 12 meses		Albendazol [NI] Hidrocortisona [300 mg] Dipirona [1000 mg]		
Gaber et al. 2008[159] ECR aberto Multicêntrico (Estados Unidos)	Doença renal crônica em estágio terminal, DM, HAS, rins policísticos, uropatia obstrutiva, glomerulonefrite e falência de enxerto anterior Idade (Média): 46,4 (I); 44,4 (C) Sexo masculino (N/%): 120/53,6 (I); 127/56,3 (C) Duração: 12 meses	Sirolimo [10 mg por 2 dias, depois 5 mg/dia; 1x/dia] + Tacrolimo [0,2 mg/kg/dia; 2x/dia] (224) *vs.* Sirolimo [10 mg por 2 dias, depois 5 mg/dia; 1x/dia] + Ciclosporina [7 mg/kg/dia; 2x/dia] (224)	Prednisona [5 mg/dia; NI] ATG, Daclizumabe ou Basiliximabe [NI]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda	Wyeth Pharmaceuticals. NI
Gallagher et al. 2004[160] ECR aberto Multicêntrico (Austrália)	Doença renal crônica em estágio terminal e doença cardíaca isquêmica Idade (Média): 4,.6 (I); 43,1 (C) Sexo masculino (N/%): 92/55,7 (I); 93/59 (C) Duração: 180 meses	Azatioprina (158) [3 mg/kg (pré-op); 2 mg/kg] *vs.* Ciclosporina (166) [5 mg/kg (pré-op); 4 mg/kg (PO1); 12,5 mg/kg (3 semanas); 7.5 mg/kg (3 meses PO)]	Metilprednisolona [1000 mg (pré-op); 500 mg (PO1); 2 doses] Prednisolona [10 a 15 mg (PO2)] - apenas para o grupo que recebeu azatioprina Globulina antitimócito [5 mg/kg; dias alternados; 7 doses] - apenas grupo que recebeu azatioprina	Perda do enxerto renal Mortalidade	Sandoz Austrália (parcial). J. Craig é editor coordenador da Cochrane Renal Group, que recebe suporte irrestrito de infraestrutura da Novartis.
Gatault et al. 2016[161] ECR aberto Multicêntrico (França)	Doença renal crônica em estágio terminal Idade (Média): 45,6 (I); 45,1 (C) Sexo masculino (N/%): 62/87,3 (I); 61/82,4 (C) Duração: 96 meses	Sirolimo [15 mg por 2 dias, depois 10 mg/dia; 1x/dia] + Micofenolato de mofetila [2 g/dia por 5 meses] (71) *vs.* Ciclosporina [6 a 8 mg/kg/dia (primeiros 3 meses)] + Micofenolato de mofetila [2 g/dia por 5 meses] (74)	Metilprednisolona [500 mg; 1x/dia] Prednisolona [1 mg/kg/dia (dias 1 e 7); 0,5 mg/kg/dia (dias 8 e 14)] Globulina antitimócito [1,5 mg/kg/dia; NI]	Perda do enxerto renal Mortalidade	Pfizer/Wyeth. Y. Lebranchu recebeu honorários da Pfizer/Wyeth e Roche.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Gheith et al. 2007[162] ECR Egito	Doença renal crônica em estágio terminal. glomerulonefrite, pielonefrite e nefroesclerose Idade (Média): 29,8 (I); 28,1 (C) Sexo masculino (N/%): 231/77 (I); 116/66,2 (C) Duração: 240 meses	Azatioprina (300) [2 a 3 mg/kg; 1x/dia] *vs.* Ciclosporina (175) [12 mg/kg; 1x/dia]	Metilprednisolona [8,5 mg/Kg e redução até 0,15 mg/Kg] Terapia de indução de anticorpos [NI]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica	NI
Gheith et al. 2008[163] ECR Egito	Doença renal crônica em estágio terminal, glomerulonefrite, pielonefrite crônica, nefroesclerose e doença renal crônica em estágio final Idade (Média): 29,8 (I); 28,1 (C) Sexo masculino (N/%): 95/73 (I); 43/57,3 (C) Duração: 120 meses	Azatioprina (130) [3 mg/kg/dia] *vs.* Ciclosporina (75) [12 mg/kg; 1x/dia]	Prednisolona [8,5 mg/kg/dia até 9º mês; após 0,15 mg/kg/dia]	Perda do enxerto renal Mortalidade Eventos adversos	NI
Ghoneim et al. 1993[164] ECR Egito	Doença renal crônica em estágio terminal, glomerulonefrite, pielonefrite crônica, nefroesclerose e uropatia obstrutiva Idade (Média): 30 (I); 31 (C) Sexo masculino (N/%): 40/74 (I); 38/65,5 (C) Duração: 60 meses	Azatioprina (54) [1,5 a 2,5 mg/kg/dia] *vs.* Ciclosporina (58) [5 mg/kg IV até PO5; 12,5 mg/kg VO após]	Metilprednisolona [750 mg (5 doses (PO 1, 2, 3, 7 e 14)] - Grupo azatioprina Prednisolona [1,5 reduzida para 0.16 mg/kg ao longo de 1 ano] - Grupo azatioprina Metilprednisolona [250 mg] - Grupo ciclosporina	Perda do enxerto renal Mortalidade Eventos adversos	NI

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

			Prednisolona [0,6 (dose inicial), 0.3 mg/kg (2º mês) e 0,16 mg/kg (9º mês)] - Grupo ciclosporina Ciclofosfamida [400 mg; 5 doses (PO1, 2, 3, 7, 14)] - Grupo azatioprina		
Gianello et al. 1987[165] ECR NI	Doença renal crônica em estágio terminal, glomerulonefrite e DM Idade (Média): 33,3 (I); 33,1 (C) Sexo masculino (N/%): 49/74,2 (I); 44/75,9 (C) Duração: 24 meses	Ciclosporina (66) [3 mg/kg IV por 24h; 14 mg/kg VO por 1 semana; depois 12 mg/kg/dia; 1x/dia] *vs.* Azatioprina (58) [1,5 a 2,5 mg/kg]	Metilprednisolona [1 g] - Grupo ciclosporina Prednisolona [0,4mg/kg diminuindo até 0,1mg/kg] - Grupo ciclosporina Metilprednisolona [4,5 g] - Grupo azatioprina Prednisolona [0,7mg/kg diminuindo até 0,1mg/kg] - Grupo azatioprina Globulina antilinfócito [50 mg/kg (pré-Tx 3 dias); 25 mg/kg até PO11; 14 dias] - Grupo azatioprina	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda	NI
Gonwa et al. 2003[166] ; Ahsan et al. 2001[167] ; Johnson et al. 2000[168] ECR aberto Multicêntrico (15 centros nos Estados Unidos)	Doença renal crônica em estágio terminal, nefropatia DM, glomerulonefrite, HAS, doença renal hereditária, doença sistêmica autoimune e glomeruloesclerose Idade (Média): 46,5 (I); 45,9 (C1); 49,9 (C2) Sexo masculino (N/%): 44/57,9 (I); 44/58.7 (C1); 43/59,7 (C2) Duração: 36 meses	Tacrolimo [0,15 a 0,2 mg/kg/dia; 2x/dia] + Azatioprina [1,5 a 2 mg/kg/dia; 1x/dia] (76) *vs.* Tacrolimo [0,15 a 0,2 mg/kg/dia; 2x/dia] + Micofenolato de mofetila [2 g/dia; 2x/dia] (72) *vs.* Ciclosporina [8 a 10 mg/kg/dia; 2x/dia] + Micofenolato de mofetila [2 g/dia; 2x/dia] (75)	Metilprednisolona [200 mg (dia 1 pós-transplante); 1x/dia] Prednisona [20 mg (dia 15); 15 mg (dia 30); 10 mg (dose de manutenção)] Antilinfócitos (muromonab-CD3 ou globulina antitimócito) [NI; 1 (pós-Tx); 14 dias (máx.)]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	Fujisawa Healthcare, Inc. NI
Gonwa et al. 2003[166] ECR aberto	Doença renal crônica em estágio terminal, glomerulonefrite, HAS,	Sirolimo + Tacrolimo [0,15 a 0,2 mg/kg/dia; 2x/dia] [6 mg, depois 2 mg/dia; 1x/dia] (185) *vs.*	Metilprednisolona [500 mg ou 7 a 10 mg/kg]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	Fujisawa Healthcare, Inc. NI

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Multicêntrico (Estados Unidos)	nefropatia diabética e doença renal hereditária Idade (Média): 45,3 (I); 47,8 (C) Sexo masculino (N/%): 123/66,5 (I); 124/69,9 (C) Duração: 6 meses	Tacrolimo [0,15 a 0,2 mg/kg/dia; 2x/dia] + Micofenolato de mofetila [2 g/dia] (176)	Prednisona [200 mg por dia (ou 3 mg/kg/dia), foi reduzida para 5 a 10 mg por dia (ou 0,07 a 0,15 mg/kg/dia)]		
Groth et al. 1999[259] ECR aberto Multicêntrico (Europa)	Doença renal crônica em estágio terminal, HAS, DM e doenças autoimunes Idade (Média): 47,5 (I); 41,6 (C) Sexo masculino (N/%): 29/71 (I); 25/70 (C) Duração: 12 meses	Sirolimo (41) [16 a 24 mg/m²/dia (até dia 6); 8 a 12 mg/m²/dia (dias 7 a 10); NI] *vs.* Ciclosporina (42) [10 mg/kg/dia; NI]	Azatioprina [2 mg/kg; NI] - Apenas perioperatório Metilprednisolona [500 mg; NI] Prednisona [200 mg; reduzidos para 30 mg (até o dia 7); 10 mg (até o sexto mês); NI]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	Wyeth-Ayerst. NI
Grundmann et al. 1987[170] ECR aberto NI	Doença renal crônica em estágio terminal Idade (Média): 38,7 (I); 38,5 (C) Sexo masculino (N/%): NI Duração: 12 meses	Ciclosporina (50) [8 a 10 mg/kg] *vs.* Azatioprina (50) [3 mg/kg]	Prednisolona/Metilprednisolona [250 mg (1º dia pós-TX); reduzida diariamente de 250 mg até 100 mg e a cada dois dias em incrementos de 5 mg, até atingir uma dose permanente de 5 a 10 mg/dia. Em caso de rejeição do enxerto, foi administrada uma dose diária de 1 g de metilprednisolona por 3 a 5 vezes] Globulina antilinfócito [infusão contínua 5 mL/10 kg (máx. 30 mL/dia); até 7 dias pós-Tx] Cefuroxima [1,5 g; pré-operatório]	Perda do enxerto renal Mortalidade	NI
Guerra et al. 2011[171] ECR Estados Unidos	Doença renal crônica em estágio terminal e DM Idade (Média): 47,4 (I); 49,6 (C1); 43,9 (C2)	Tacrolimo [0,2 mg/kg; 2x/dia] + Micofenolato de mofetila [1g; 2x/dia] (50) *vs.*	Metilprednisolona [500 mg (3 dias por via intravenosa, com cronograma de desmame subsequente)]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	Astellas Pharma US, Inc. Astellas Pharma US, Inc. concedeu uma bolsa salarial parcial de US$

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	Sexo masculino (N/%): 32/64 (I); 35/70 (C1); 32/64 (C2) Duração: 96 meses	Tacrolimo [0,2 mg/kg; 2x/dia] + Sirolimo [4 mg inicial, depois 2 mg/dia] (50) *vs.* Ciclosporina [10 mg/kg; 2x/dia] + Sirolimo [4 mg inicial, depois 2 mg/dia] (50)	Daclizumabe [1 mg/kg; IV por 15 min; PO0 e a cada 2 sem.; 5 doses] Trimetoprima-sulfametoxazol [NI] Ganciclovir IV [5 mg/kg; 2x/dia; 14 dias] Ganciclovir VO [1 g; 3x/dia; 3 meses]		75.000 ao programa de Transplante de Rim e Rim/Pâncreas da University of Miami para apoiar a realização do estudo. A empresa não participou diretamente da pesquisa, e nenhum dos autores possui interesses financeiros relacionados à Astellas.
Hall et al. 1988[172] ECR aberto Multicêntrico (7 hospitais na Austrália)	Doença renal crônica em estágio terminal, glomerulonefrite, nefropatia, rins policísticos, pielonefrite e HAS Idade (Média): NI Sexo masculino (N/%): 76/55,07 (I); 79/57,2 (C) Duração: 12 meses	Azatioprina (138) [2 mg/kg; 1x/dia] *vs.* Ciclosporina (138) [12,5 mg/kg/dia (por 3 semanas); 10 mg/kg/dia (semanas 4 a 8); 7,5 mg/kg/dia (semana 9 em diante)]	Metilprednisolona [1000 mg (IV durante cirurgia); 500 mg (dia 1)] Prednisolona [200 mg (dia 2); 60 (até dia 7); 30 mg (mês 1); 20 mg (mês 4); 10 a 15 mg (após)] - Grupo azatioprina Globulina Antitimócito [15 mg/kg; 7 dias]	Perda do enxerto renal Mortalidade	Sandoz, Austrália (parcial). NI
Hamdy et al. 2008[173] ECR Egito	Doença renal crônica em estágio terminal, doença renal original, uropatia obstrutiva, pielonefrite crônica, rim policístico, nefrite hereditária, amiloidose renal e rim em estágio final Idade (Média): 32,3 (I); 31,8 (C) Sexo masculino (N/%): 52/80 (I); 47/70,1 (C) Duração: 60 meses	Tacrolimo [0,03 mg/kg; 2x/dia] + Sirolimo [10 mg/d (dose de ataque); 5 mg/d; 1x/dia] (65) *vs.* Micofenolato de mofetila [1 g/kg; 2x/dia] + Sirolimo [10 mg; 1x/dia] (67)	Metilprednisolona [500 mg (antes e no dia da cirurgia); 1x/dia] Prednisolona [1 mg/kg; reduzida para 0,1 mg/kg; 1x/dia] Basiliximabe [20 mg; na cirurgia e no dia 4 pós-op.]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica	NI

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Hauser et al. 1998[174] ECR aberto Multicêntrico (Alemanha, Reino Unido, Bélgica, Espanha, Áustria e Suécia)	Doença renal crônica em estágio terminal Idade (Média): 37,1 (I); 42,6 (C) Sexo masculino (N/%): 12/54,5 (I); 9/81,8 (C) Duração: 12 meses	Tacrolimo [0,3 mg/kg; 2x/dia] + Azatioprina [2 mg/kg (IV PO0), seguida por 1 a 2 mg/kg (VO)] (22) *vs.* Ciclosporina [8 mg/kg; 2x/dia] + Azatioprina [2 mg/kg (IV PO0), seguida por 1 a 2 mg/kg (VO)] (11)	Metilprednisolona [≤500 mg (PO0); 125 mg (PO1); 1x/dia] Prednisona [20 mg (PO2 a PO14) foi reduzida progressivamente durante 6 semanas; 5 mg a partir do PO43]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda	NI
Hazzan et al. 2005[175;] Tabibzadeh et al. 2016[176] ECR aberto NI	Doença renal crônica em estágio terminal, glomerulonefrite, nefrite intersticial e policistose Idade (Média): 45,1 (I); 42,5 (C) Sexo masculino (N/%): 32/59,2 (I); 36/66,7 (C) Duração: 120 meses	Micofenolato de Mofetila (54) [2 g; 1x/dia] *vs.* Ciclosporina (54) [4 a 6 mg/kg; 1x/dia]	Prednisona [1 mg/kg/dia (primeiras 2 semanas), reduzida gradualmente para 5 mg/semana até 0,10 a 0,15 mg/kg (por 6 meses); 1x/dia] Globulina antitimócito [3 mg/kg; 1x/dia por 5 a 10 dias]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda	Associação Santélys (Departamento de Pesquisa). NI
Heilman et al. 2011[177] ; Heilman et al. 2012[178] ECR aberto Estados Unidos	DM Idade (Média): 54,1 (I); 51,7 (C) Sexo masculino (N/%): 20/33,33 (I); 27/43,55 (C) Duração: 24 meses	Tacrolimo [NI] + Micofenolato de mofetila [2000 mg; 1x/dia] (60) *vs.* Sirolimo [10 mg (dose de ataque); 3 mg (dose inicial diária)] + Micofenolato de mofetila [2000 mg; 1x/dia] (62)	Metilprednisolona [250 mg no PO1; 125 mg no PO2; 1x/dia] Prednisona [60 mg; 30 mg] Globulina antitimócito de coelho [dose total 6 mg/kg (1,5 mg/kg/dose); 4x/dia] Trimetoprima-sulfametoxazol [80 mg/400 mg; 1x/dia] Valganciclovir [450 mg/dia]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica Eventos adversos	Pfizer (formerly Wyeth) e Genzyme Corporations. Declaram ausência de conflito de interesse.
Henny et al. 1986[179] ECR NI	Condições de saúde: NI Idade (Média): 43 (I); 43 (C) Sexo masculino (N/%): 18/45 (I); 24/60 (C)	Azatioprina (40) [2 a 2,5 mg/kg; 1x/dia] *vs.*	Prednisona [NI] - Grupo azatioprina Metilprednisolona [NI] - Grupo ciclosporina	Perda do enxerto renal Mortalidade Eventos adversos	NI

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	Duração: 12 meses	Ciclosporina (40) [16 mg/kg, reduzida para 10 mg/kg; 1x/dia]	Globulina antitimócito de coelho [4 mg/kg; NI]		
Hiramitsu et al. 2016[180] ECR Japão	Doença renal crônica em estágio terminal Idade (Média): 44,5 (I); 35,0 (C) Sexo masculino (N/%): 8/61,5 (I); 5/45,5 (C) Duração: 60 meses	Ciclosporina [3 mg/kg; 2x/dia] + Everolimo [1,5 mg; 2x/dia] (13) *vs.* Ciclosporina [4 mg/kg; 2x/dia] + Micofenolato de mofetila [1000 mg; 2x/dia] (11)	Basiliximabe [NI]	Perda do enxerto renal Rejeição aguda Rejeição crônica Eventos adversos	Financiado por um fundo de pesquisa (nº 3310198) da cooperação universidade-indústria entre a Aichi Medical University e Novartis Pharma K.K. Declaram ausência de conflito de interesse.
Hollander et al. 1995[181] ECR aberto NI	Doença renal crônica em estágio terminal Idade (Média): 43,1 (I); 46,2 (C) Sexo masculino (N/%): 44/64,7 (I); 35/58,33 (C) Duração: 120 meses	Ciclosporina (68) [16 mg/kg por dia; 10 mg/kg por dia; 5 mg/kg] *vs.* Azatioprina (60) [1 mg/kg; 2,0 a 2,5 mg/kg]	Prednisona [dose inicial: 20 a 40 mg/dia; reduzida para 25 mg/dia, depois para 10 mg/dia; 1x/dia ao longo de 10 meses]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica Eventos adversos	NI
Isoniemi et al. 1990[260] ; Isoniemi et al. 1990 [261] ECR Finlândia	Doença renal crônica em estágio terminal, **g**lomerulonefrite e **n**efropatia diabética Idade (Média): 45 (I); 43 (C) Sexo masculino (N/%): 17/53 (I); 17/53 (C) Duração: 12 meses	Azatioprina (32) [2 mg/kg/dia; 1 mg/kg/dia (no dia 14); NI] *vs.* Ciclosporina (32) [10 mg/kg/dia; NI]	Metilprednisolona [1 mg/kg/dia; seguido de 0,8 mg/kg/dia (dias 4-6); 0,5 mg/kg/dia (dias 7-9); 0,25 mg/kg/dia (a partir do 10º dia); NI]	Perda do enxerto renal Mortalidade	Fundação Sigrid Juseli. NI
Isoniemi, 1991[182] ; Isoniemi, 1993[183] ECR Finlândia	Doença renal crônica em estágio terminal, glomerulonefrite e nefropatia diabética Idade (Média): 45 (I); 43 (C)	Azatioprina (32) [2 mg/kg/dia (inicial); 1 mg/kg/dia (dia 14); média final 1,8 mg/kg/dia] *vs.*	Metilprednisolona [0,12 mg/kg/dia (1º ano), reduzida progressivamente até 0,05 mg/kg/dia no 4º ano]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição crônica	Jigrid Juselius Foundation. NI

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	Sexo masculino (N/%): 17/53,12 (I); 17/53,12 (C) Duração: 48 meses	Ciclosporina (32) [4 mg/kg/dia (ano 1); 3,2 mg/kg/dia (ano 2); 3.0 mg/kg/dia (ano 3); 2,8 mg/kg/dia (ano 4)]	Globulina antitimócito [3 mg/kg/dia; NI] – em caso de resistência a esteroide		
Jarzembowski et al. 2005[184] ECR aberto Estados Unidos	Doença renal crônica em estágio terminal Idade (Média): 44 (I); 46 (C) Sexo masculino (N/%): 8/57,14 (I); 16/76,19 (C) Duração: 78 meses	Tacrolimo (14) [NI] *vs.* Ciclosporina (21) [NI]	Metilprednisolona [500 mg; NI] Prednisona [1,0 mg/kg/dia reduzida para 0,2 mg/kg/dia em 6 meses] Muromonabe-CD3 (OKT3) [5 mg/dia; NI] Aciclovir [800 mg; 4x/dia por 3 semanas]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição crônica	NI
Jensik, 1998[185] ; Pirsch et al. 1997[186] ; Vincenti et al. 2002[187] ; Vincenti, 2001[188] ECR aberto Multicêntrico (19 centros nos Estados Unidos)	Doença renal crônica em estágio terminal, HAS, nefropatia diabética, glomerulonefrite, doença renal hereditária, rejeição do enxerto anterior, doença sistêmica autoimune e glomerulosclerose Idade (Média): 43,4 (I); 43,6 (C) Sexo masculino (N/%): 123/60 (I); 129/62,3 (C) Duração: 60 meses	Tacrolimo [0,1 mg/kg; 2x/dia] + Azatioprina [2 a 4 mg/kg (dia do transplante); 1,5 mg/kg (depois disso); 1x/dia] (205) *vs.* Ciclosporina [5 mg/kg; 2x/dia] + Azatioprina [2 a 4 mg/kg (dia do transplante); 1,5 mg/kg (depois disso); 1x/dia] (207)	Metilprednisolona [500 mg (no dia do transplante); 5,0 a 0,5 mg/kg (primeiros 14 dias pós-operatórios); 25 mg/dia (dia 30); 10 mg/dia (primeiros 180 dias); 7 mg/kg/dia (Episódios de rejeição)] Prednisona [10 mg/dia; 1x/dia por 180 dias] Anticorpo antilinfócito (OKT3 e ATGAM) [NI] Muromonab-CD3 (OKT3) ou globulina antitimocitária (ATGAM) [2,5 a 5,0 mg/dia; 10 a 20 mg/kg/dia] Muromonabe ou ATGAM [5 mg/dia ou 15 a 20 mg/kg/dia; 1x/dia por 7 a 14 dias] – para rejeição aguda resistente a esteróides e grave	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	Fujisawa USA, Inc. NI
Jevnikar et al. 2008[189] ECR aberto	Doença renal crônica em estágio terminal e DM Idade (Média): 47 (I); 44 (C)	Tacrolimo (70) [NI] *vs.*	-	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda	Astellas Pharma Canada. NI

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Multicêntrico (15 centros no Canadá) Duração: 60 meses	Sexo masculino (N/%): 49/70 (I); 29/81 (C)	Ciclosporina (36) [NI]			
Joss et al. 2007[190] ECR aberto Escócia	Doença renal crônica em estágio terminal Idade (Média): 41 (I); 39,5 (C) Sexo masculino (N/%): 58/56,8 (I); 70/61,4 (C) Duração: 180 meses	Azatioprina (102) [3 mg/kg/dia; NI] *vs.* Ciclosporina (114) [3 mg/kg/dia; NI]	Prednisolona [4,8 mg; 1x/dia] - grupo azatioprina Prednisolona [4,5 mg; 1x/dia] - grupo ciclosporina	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda	Sem financiamento. A unidade renal participou de ensaios financiados por empresas farmacêuticas, mas não recebeu recursos para este estudo. Stuart Rodger atua como consultor da Shire e recebeu prêmios de viagem da Astellas e da Shire.
Jurewicz, 2003[191] ECR Reino Unido	Condições de saúde: NI Idade (Média): NI Sexo masculino (N/%): NI Duração: 72 meses	Tacrolimo [0,2 mg/kg/dia; NI] + Azatioprina [1,5 mg/kg/dia; NI] (115) *vs.* Ciclosporina [8 mg/kg/dia; NI] + Azatioprina [1,5 mg/kg/dia; NI] (117)	Metilprednisolona [20 mg/dia (início); 5 mg/dia (após 12 semanas)]	Perda do enxerto renal Rejeição crônica	NI
Kahan et al. 2000[192] ECR Multicêntrico (Estados Unidos)	DM e doença renal crônica em estágio terminal e HAS Idade (Média): 44,9 (I); 45,6 (C1); 46,8 (C2) Sexo masculino (N/%): 208/73 (I); 91/57 (C1); 170/62 (C2) Duração: 12 meses	Sirolimo [2 mg; NI] + Ciclosporina [9 a 12 mg/kg; NI] (284) *vs.* Sirolimo [5 mg; NI] + Ciclosporina [9 a 12 mg/kg; NI] (274) *vs.* Azatioprina [2 a 3 mg/kg; NI] + Ciclosporina [9 a 12 mg/kg; NI] (161)	Metilprednisolona [500 mg no dia do Tx] Prednisona [30mg (dia 6); 10 mg (mês 6); 5 a 10mg (após)] Profilaxia contra pneumonia por *Pneumocystis carinii* +profilaxia com anti viral se paciente CMV negativo e doador CMV+	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases e Wyeth-Ayerst Research. NI
Keown et al. 1996[193]; Mathew, 1998[194] ECR aberto	Doença renal policística, glomerulonefrite e DM Idade (Média): 46 (I); 46 (C1); 47 (C2)	Ciclosporina [8 a 10 mg/kg/dia (VO); 3 mg/kg/dia (IV - iniciado no momento do transplante ou no primeiro dia de pós-operatório); 1x/dia] + Azatioprina [100 mg (peso corporal inferior a 75 kg); 150 mg (igual ou superior a 75 kg); 1x/dia] (166)	Metilprednisolona [1 g IV pré tx; 500 mg 12 h após] Prednisona [30 mg/dia - reduzido para 20 mg/dia em 2 semanas e depois 10 mg/dia]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda	NI

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Multicêntrico (Austrália, Canadá e Europa)	Sexo masculino (N/%): 93/53,7 (I); 98/59,7 (C1); 111/66.86 (C2) Duração: 36 meses	*vs.* Ciclosporina [8 a 10 mg/kg/dia (VO); 3 mg/kg/dia (IV - iniciado no momento do transplante ou no primeiro dia de pós-operatório); 1x/dia] + Micofenolato de mofetila [1,0 g; 2x/dia] (173) *vs.* Ciclosporina [8 a 10 mg/kg/dia (VO); 3 mg/kg/dia (IV - iniciado no momento do transplante ou no primeiro dia de pós-operatório); 1x/dia] + Micofenolato de mofetila [1,5 g; 2x/dia] (164)	Globulina antitimócito ou OKT3 em episódios de rejeição por mais 3 dias [NI]		
Kim et al. 2004[195] ECR aberto NI	Condições de saúde: NI Idade (Média):NI (I); NI (C) Sexo masculino (N/%): NI (I); NI (C) Duração: 12 meses	Tacrolimo [0,15 mg/kg/dia; NI] + Micofenolato de mofetila [1500 mg/dia; NI] (43) *vs.* Ciclosporina [4 mg/kg/dia; NI] + Micofenolato de mofetila [1500 mg/dia; NI] (44)	-	Rejeição aguda	NI
Kim et al. 2021[196] ECR aberto Multicêntrico (Coreia do Sul)	Doença renal crônica em estágio terminal, HAS, nefroesclerose, nefropatia IgA, glomerulonefrites e rins policísticos Idade (Média): 44,71 (I); 46,49 (C) Sexo masculino (N/%): 19/50 (I); 20/51,2 (C) Duração: 12 meses	Everolimo [0,75 mg; 2x/dia] + Tacrolimo [NI] (38) *vs.* Tacrolimo [NI] + Micofenolato de sódio [1500 mg (Cellcept) ou 1080 mg (Myfortic); NI] (39)	-	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda	Novartis Korea Ltd.; National Research Foundation of Korea (NRF) e governo da Coreia. Declaram ausência de conflito de interesse.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Kohnle et al. 2000[197] ECR aberto NI	Doença renal crônica em estágio terminal Idade (Média): 48 (I); 48 (C) Sexo masculino (N/%): 16/63 (I); 19/59 (C) Duração: 12 meses	Tacrolimo (27) [0,05 mg/kg/dia; NI] *vs.* Ciclosporina (30) [NI]	Prednisona [NI]	Perda do enxerto renal Rejeição aguda	NI
Kojima et al. 2018[198] ECR NI	Doença renal crônica em estágio terminal, Hipertensão, DM e glomerulonefrite Idade (Média): 66 (I); 65 (C) Sexo masculino (N/%): 16/76,2 (I); 18/78,3 (C) Duração: 12 meses	Tacrolimo [0,1 mg/kg; 2x/dia] + Sirolimo [2 mg; 1x/dia] (21) *vs.* Tacrolimo [0,1 mg/kg; 2x/dia] + Micofenolato de sódio [720 mg; 2x/dia] (23)	Prednisolona [30 mg (primeiro mês com reduções semanais); até 5 mg/dia (final do segundo mês; 1x/dia] Basiliximabe [NI] Globulina antitimocitária [NI; 1x/dia durante 5 dias]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	Sem financiamento. Declaram ausência de conflito de interesse.
Kootte et al. 1988[199] ECR aberto Holanda	Doença renal crônica em estágio terminal Idade (Média): 46 (I); 40 (C) Sexo masculino (N/%): 20/62,5 (I); 24/70,5 (C) Duração: 36 meses	Azatioprina (32) [2 a 2,5 mg/kg/dia; NI] *vs.* Ciclosporina (34) [16 mg/kg/dia; 10 mg/kg/dia; 3 mg/kg/dia; NI]	Prednisolona [40 mg/kg/dia; 25 mg/kg; 10 mg/kg; durante 5 dias e reduzido ao longo de 10 meses]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica	NI
Krämer et al. 2005[200] ECR aberto Multicêntrico (50 centros na Europa)	Doença renal crônica em estágio terminal Idade (Média): 43 (I); 43 (C) Sexo masculino (N/%): 170/71,7 (I); 138/62,2 (C) Duração: 24 meses	Tacrolimo [0,3 mg/kg; NI] + Azatioprina [1 a 2 mg/kg/dia; NI] (286) *vs.* Ciclosporina [4 a 5 mg/kg; 2x/dia] + Azatioprina [1 a 2 mg/kg/dia; NI] (271)	Metilprednisolona [Dia 0: 500 mg; Dia 1: 125 mg] Prednisona [dia 2: 20 mg; dia 43 e depois: 5 mg]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica	Fujisawa, Novartis e Wyeth. O autor BKK participou de ensaios clínicos patrocinados por Fujisawa, Novartis e Wyeth, recebeu honorários por palestras dessas empresas e obteve financiamentos

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

					de pesquisa da Fujisawa e Novartis.
Larson et al. 2006[201] ECR aberto Estados Unidos	Doença renal crônica em estágio terminal, trombose e DM Idade (Média): 48 (I); 50 (C) Sexo masculino (N/%): 44/52,3 (I); 45/55,6 (C) Duração: 47 meses	Tacrolimo [3 mg/kg; 2x/dia] + Micofenolato de mofetila [750 mg; 2x/dia] (84) *vs.* Sirolimo [10 mg no início (nos primeiros 2 dias), depois 5 mg por dia; 1x/dia] + Micofenolato de Mofetila [750 mg; 2x/dia] (81)	Metilprednisolona [500 mg administrados intraoperatório, com redução gradual até 20 mg de Prednisona por dia no 1º mês; NI] Prednisona [Iniciado com 20 mg/dia no 1º mês, reduzido para 5 mg/dia no 3º mês; NI] Timoglobulina [1,5 mg/kg/dia (dias 0, 1, 2, 4 e 6); NI]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	Wyeth Research, Filadélfia; Genzyme Corporation, Cambridge; e Roche Laboratories Inc., Nutley. NI
Lebranchu et al. 2009[202] ECR aberto Multicêntrico (16 centros na França)	Doença renal crônica em estágio terminal, rins policísticos, glomerulopatia, hereditariedade, nefrite intersticial, nefroangioesclerose, uropatia e DM Idade (Média): 46 (I); 47 (C) Sexo masculino (N/%): 67/70,5 (I); 70/70,2 (C) Duração: 47 meses	Sirolimo [10 mg por 2 dias consecutivos, 6 mg ajustados para manter níveis sanguíneos alvo; NI] + Micofenolato de mofetila [2 g; NI] (95) *vs.* Ciclosporina [NI] + Micofenolato de mofetila [2 g; NI] (97)	Profilaxia CMV para doadores com CMV+ [NI]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	Roche SAS, França. NI
Lee et al. 2010[203] ECR aberto Coreia do Sul	Doença renal crônica em estágio terminal e DM Idade (Média): 38,8 (I); 38,5 (C) Sexo masculino (N/%): 39/62,9 (I); 26/47,3 (C) Duração: 60 meses	Tacrolimo [0,15 mg/kg/dia; 2x/dia] + Micofenolato de mofetila [1500 mg/dia; 1x/dia] (62) *vs.* Ciclosporina [4 mg/kg IV no 1º dia, 12 mg/kg/dia a partir do 2º dia (VO); 2x/dia] + Micofenolato de mofetila [1500 mg/dia; 1x/dia] (55)	Prednisolona [30 mg/dia / 1x/dia] Metilprednisolona [500 mg/dia; 1x/dia; durante 3 meses]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	NI
Liu et al. 2003[204] ECR	Doença renal crônica em estágio terminal; necrose tubular aguda,	Tacrolimo [0,1 a 0,2 mg/kg; 1x/dia] + Micofenolato de mofetila [1,5 a 2 g/dia; reduzida para 1,0 a 1.5 g/dia após 3 meses; 1x/dia] (15)	Prednisolona [1mg/kg (2 semanas); 15 mg/dia (a partir dia 60); 1x/dia];	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	NI

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

China	nefrotoxicidade e obstrução uretral Idade (Média): NI (I); NI (C) Sexo masculino (N/%): NI (I); NI (C) Duração: 6 meses	*vs.* Ciclosporina [5 a 7 mg/kg; 1x/dia] + Micofenolato de mofetila [1,5 a 2 g/dia; reduzida para 1,0 a 1,5 g/dia após 3 meses; 1x/dia] (12)	Metilprednisolona [10 mg/kg (dias 0, 1 e 2); NI] Globulina Antilinfocitária [NI]		
Lorber et al. 2005[205] ECR aberto Multicêntrico [Estados Unidos (44 Centros), Canadá (7 Centros), Argentina (2 Centros), Brasil (2 centros)]	Doença renal crônica em estágio terminal; glomerulonefrite/doença glomerular, doença policística, HAS, nefrosclerose e DM Idade (Média): 43,3 (I); 43,7 (C1); 43,4 (C2) Sexo masculino (N/%): 110/57 (I); 123/63,4 (C1); 132/67,3 (C2) Duração: 36 meses	Everolimo [1,5 mg;NI] + Ciclosporina [6 a 12 mg/kg; NI] (193) *vs.* Everolimo [3 mg; NI] + Ciclosporina [6 a 12 mg/kg; NI] (194) *vs.* Ciclosporina [6 a 12 mg/kg; NI] + Micofenolato de mofetila [2 g/dia; NI] (196)	Metilprednisolona [1 g (após o Tx); 500 mg (12h após o Tx); NI] Prednisolona [20 mg/dia ou 0.25 mg/kg (até dia 30); 5 mg/dia (primeiros seis meses); 1x/dia]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica Eventos adversos	Novartis Pharmaceuticals AG, Basileia, Suíça. NI
Machado et al. 2001[206] ECR aberto Brasil	Doença renal crônica em estágio terminal Idade (Média): NI (I); NI (C) Sexo masculino (N/%): NI (I); NI (C) Duração: 6 meses	Sirolimo [2 mg; NI] + Ciclosporina [10 mg/kg/dia; NI] (17) *vs.* Azatioprina [2 mg/kg ou uma dose de ataque de 6 mg; NI] + Ciclosporina [10 mg/kg/dia; NI] (19)	Prednisolona [0,5 mg/kg; NI]	Mortalidade Rejeição aguda	Hospital do Rim e Hipertensão, Universidade Federal de São Paulo. NI
Machado et al. 2004[207] ECR aberto NI	Doença renal crônica em estágio terminal, DM, Glomerulonefrite e HAS Idade (Média): 35,8 (I); 32,7 (C)	Sirolimo [1 mg/mL; 6 mg; 2 mg; NI] + Ciclosporina [8 a 10 mg/kg; 2x/dia] (35) *vs.* Azatioprina [1,5 a 2 mg/kg/dia; NI] + Ciclosporina [8 a 10 mg/kg; 2x/dia] (35)	Metilprednisolona [1 g; NI] Prednisolona [0,5 mg/kg/dia (máximo 30 mg/dia) mês 1; 20 mg/dia mês 2; 10 mg/dia entre meses 3 e 6; NI] Trimetoprima-sulfametoxazol [NI]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	NI

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	Sexo masculino (N/%): 23/66 (I); 23/66 (C) Duração: 12 meses		Aciclovir (profilaxia CMV para pacientes com doador CMV+) [NI]		
MacPhee et al. 1998[262] ECR aberto Escócia	Doença renal crônica em estágio terminal, DM, HAS, doença cerebrovascular e doença cardíaca isquêmica Idade (Média): 39 (I); 41 (C) Sexo masculino (N/%): 70/61,4 (I); 58/56,8 (C) Duração: 120 meses	Ciclosporina (114) [2,5 a 3,0 mg/kg/dia; 1x/dia] *vs.* Azatioprina (102) [3 mg/kg/dia; 1x/dia]	Prednisona [10 mg; 1x/dia] OKT3 [5 mg/kg; 1x/dia]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda	NI
Margreiter et al. 2002[208] ECR aberto Multicêntrico [50 Centros em 7 Países (Áustria, Alemanha, Espanha, Itália, Bélgica, Suíça e Luxemburgo)]	Doença renal crônica em estágio terminal, glomerulonefrite, uropatia, nefroesclerose, doença policística, nefropatias hereditárias, nefropatia diabética e congênita e vasculite sistêmica Idade (Média): 42,4 (I); 43,8 (C) Sexo masculino (N/%): 200/69,7 (I); 171/62,6 (C) Duração: 6 meses	Tacrolimo [0,15 mg/kg (oral), 0,06 mg/kg (IV, se necessário); 2x/dia] + Azatioprina [2 mg/kg (dia 0, IV/oral), 1 a 2 mg/kg (dias 1 a 91, oral) - uso opcional após 3 meses (a partir do dia 92); 1x/dia] (286) *vs.* Ciclosporina [4 a 5 mg/kg; 2x/dia] + Azatioprina [2 mg/kg (dia 0, IV/oral), 1 a 2 mg/kg (dias 1 a 91, oral) - uso opcional após 3 meses (a partir do dia 92); 1x/dia] (271)	Metilprednisolona [Dia 0: 500 mg; Dia 1: 125 mg; 1x/dia durante 2 dias] Prednisolona [20 mg/dia (dias 2 a 14), 15 mg/dia (dias 15 a 28), 10 mg/dia (dias 29 a 42), 5 mg/dia (dia 43 em diante); 1x/dia durante 6 meses]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica Eventos adversos	Fujisawa GmbH, Munique, Alemanha. Declaram ausência de conflito de interesse.
Mayer et al. 1997[209] ECR aberto Multicêntrico (15 centros na Europa)	Doença renal crônica em estágio terminal Idade (Média): 46,6 (I); 45,8 (C) Sexo masculino (N/%): 196/64,7 (I); 92/63,4 (C) Duração: 12 meses	Tacrolimo [0,15 mg/kg; 2x/dia] + Azatioprina [1 a 2 mg/kg; 1x/dia nos primeiros 3 meses e se possível descontinuar] (303) *vs.* Ciclosporina [4,0 mg/kg; 1x/dia] + Azatioprina [1 a 2 mg/kg; 1x/dia nos primeiros 3 meses e se possível descontinuar] (145)	Prednisolona [20 mg/dia, do dia 2 ao dia 14; 5 mg/dia após 43º dia; 1x/dia] Metilprednisolona [≤500 mg no dia do tx seguida por uma 2ºdose IV 125 mg no dia 1 pós Tx; 1x/dia]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica Eventos adversos	Fujisawa GmbH, Munique. NI

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

McGrath et al. 2001[263] ECR Reino Unido	Doença renal crônica em estágio terminal Idade (Média): 42,6 (I); 50,4 (C) Sexo masculino (N/%): 10/66,6 (I); 10/66,6 (C) Duração: 15 meses	Tacrolimo (15) [0,15 mg/kg/dia; 1x/dia] *vs.* Micofenolato de mofetila (15) [500 mg. A dose foi aumentada no período de 2 a 4 semanas para dose final de 2 g/dia; 2x/dia]	Prednisona [5 a 10 mg (antes da conversão), 10mg (ponto da conversão); NI]	**Perda** do enxerto renal	NI
Mendez et al. 2005[210] ECR aberto Multicêntrico (27 centros nos Estados Unidos)	Doença renal crônica em estágio terminal, glomerulonefrite, nefropatia hereditária, pielonefrite, nefroesclerose, DM e nefrite intersticial Idade (Média): 45,3 (I); 47,8 (C) Sexo masculino (N/%): 123/66,5 (I); 123/69,9 (C) Duração: 12 meses	Tacrolimo [0,15 a 0,20 mg/kg/dia; 2x/dia] + Sirolimo [6 mg (até 48h PO), após 2 mg ; 1x/dia] (185) *vs.* Tacrolimo [0,15 a 0,20 mg/kg/dia; 2x/dia] + Micofenolato de Mofetila [2m/dia (2 doses de 1g); 2x/dia] (176)	Metilprednisolona [500 mg ou 7 a 10 mg/kg/IV; NI] Prednisona [200 mg ou 3 mg/kg (com uma meta de 10 mg/dia em 6 meses PO) Imunossupressor de indução (apenas para pacientes com disfunção do enxerto) [NI]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda	Fujisawa Healthcare. NI
Mendez, 1998[211]; Miller, 1999[212] ECR aberto Multicêntrico (Estados Unidos)	Doença renal hereditária congênita, nefropatia hipertensiva, nefropatia diabética, doença renal congênita/hereditária, glomerulonefrite e retransplante Idade (Média): 46,6 (I); 45,8 (I); 43,4 (C) Sexo masculino (N/%): 25/42 (I); 24/41 (C1); 22/30 (C2)	Tacrolimo [0,10 mg/kg (início entre os dias 2 e 15 após o transplante); 2x/dia] + Azatioprina [1,5 mg/kg/dia; 1x/dia] (59) *vs.* Tacrolimo [0,10 mg/kg (início entre os dias 2 e 15 após o transplante); 2x/dia] + Micofenolato de mofetila [1000 mg (iniciado dentro de 72h após o transplante); 2x/dia] (59) *vs.*	Corticosteroide [5 a 10 mg/dia; NI] Anticorpos antilinfocitários (OKT3 or AT GAM) [NI]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda	Fujisawa USA, Inc, Deerfield, III. NI

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	Duração: 12 meses	Tacrolimo [0,10 mg/kg (início entre os dias 2 e 15 após o transplante); 2x/dia] + Micofenolato de Mofetila [0,5 mg (iniciado dentro de 72h após o transplante); 2x/dia] (58)			
Metcalfe et al. 2002[213] ECR aberto NI	Doença renal crônica em estágio terminal Idade (Média): 49 (I); 54 (C1); 55 (C2); 52 (C3) Sexo masculino (N/%): NI Duração: 6 meses	Tacrolimo [NI] + Micofenolato de Mofetila [1 g/dia; 2x/dia] (12) *vs.* Tacrolimo [NI] + Azatioprina [1 mg/kg/dia; dose única] (10) *vs.* Ciclosporina [NI] + Micofenolato de Mofetila [1 g/dia; 2x/dia] (10) *vs.* Ciclosporina [NI] + Azatioprina [1 mg/kg/dia; dose única] (11)	NA	Rejeição aguda	NI
Miller et al. 1997[214] ECR aberto Multicêntrico (Estados Unidos)	Doença renal crônica em estágio terminal Idade (Média): NI Sexo masculino (N/%): NI Duração: 18 meses	Tacrolimo [0.1 mg/kg; 2x/dia] + Azatioprina [1.5 mg/kg/dia; 1x/dia] (205) *vs.* Ciclosporina [4.6 mg/kg; 2x/dia] + Azatioprina [1.5 mg/kg/dia; 1x/dia] (207)	Corticosteroide [7.5 a 10 mg/dia; NI] ATGAM ou OKT3 [NI; até 14 dias]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda	Fujisawa USA, Inc, Deerfield, III, USA. NI
Mjörnstedt et al. 2012[215] ECR aberto Multicêntrico (Suécia, Noruega e Dinamarca)	Glomerulonefrite/doença glomerular, Doença policística, Nefrite intersticial, DM, HAS e Nefroesclerose Idade (Média): 55,5 (I); 53,8 (C) Sexo masculino (N/%): 70/68,6 (I); 74/74 (C)	Everolimo [3 mg até 7ª semana; 2 mg posterior; NI] + Micofenolato de sódio [440 mg/dia (mínimo de 720 mg/dia); 1080 mg/dia (mínimo de 720 mg/dia)] (102) *vs.* Ciclosporina [NI] + Micofenolato de sódio [1440 mg/dia (mínimo de 720 mg/dia)] (100)	Prednisolona [10 mg; 5 mg/dia (ou 10 mg em dias alternados); NI] Basiliximabe [NI] Tratamento profilático para citomegalovírus (CMV) e pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* realizado de acordo com a prática local	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	Novartis Escandinávia. Declaram ausência de conflito de interesse.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	Duração: 18 meses				
Morris-Stiff et al. 1998[216] ECR aberto NI	Condições de saúde: NI Idade (Mediana): 44 (I); 48 (C) Sexo masculino (N/%): NI Duração: 14 meses	Tacrolimo (40) [0,2 mg/kg/dia; 2x/dia] *vs.* Ciclosporina (40) [8 mg/kg; 2x/dia]	Azatioprina [1,5 mg/kg/dia; NI] Prednisolona [20 mg/dia dose reduzida gradualmente em até 3 meses]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	NI
Nafar et al. 2012[217] ECR aberto Irã	Doença renal crônica em estágio terminal, HAS e DM Idade (Média): 38,5 (I); 42,5 (C) Sexo masculino (N/%): 27/58 (I); 23/52 (C) Duração: 48 meses	Sirolimo [6 mg/dia; NI] + Micofenolato de mofetila [1 g/dia a 2 g/dia; NI] (47) *vs.* Ciclosporina [NI] + Micofenolato de mofetila [1 g/dia a 2 g/dia; NI] (45)	NA	Rejeição aguda	NI Declaram ausência de conflito de interesse.
Najarian et al. 1985[264] ECR Estados Unidos	DM Idade (Média): 34,9 (I); 35 (C) Sexo masculino (N/%): 69/63 (I); 76/63 (C) Duração: 42 meses	Azatioprina (109) [5 mg/kg/dia (antes do transplante e até 3 dias pós transplante; 0,5 mg/kg/dia (intervalos de 3 dias até que uma dose de manutenção de 2,5 mg/kg/dia fosse atingida); 1x/dia] *vs.* Ciclosporina (121) [14 mg/kg/dia (antes do transplante), reduzindo para 0,12 mg/kg/dia; NI]	Metilprednisolona [500 mg; NI] - Grupo ciclosporina Prednisolona [2 mg/kg/dia, reduzida para 0,25 mg/kg/dia até alcançar 0,5 mg/kg/dia. Gradualmente diminuída para 0,2 mg/kg/dia. Rejeição: 2 mg/kg/dia; 1x/dia] Globulina antilinfócito [30 mg/kg/dia (total de 14 doses). Rejeição: 20 mg/kg/dia em 10 doses; NI] - Grupo azatioprina	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição crônica Eventos adversos Tempo de internação Taxa de reinternação	Apoiado em parte pelo NIH Grant AM 13083. NI
Norman et al. 1987[218] ECR NI	Doença renal crônica em estágio terminal Idade (Média): NI Sexo masculino (N/%): NI Duração: 24 meses	Ciclosporina (23) [17 mg/kg seguido por uma redução para 5 mg/kg (13 pacientes); 5 mg/kg + AZA (8 pacientes); NI] *vs.* Azatioprina (21) [2,5 mg/kg; NI]	Prednisona [2 mg/kg reduzindo até 0,15 mg/kg por 12 meses; NI] Azatioprina 2 mg/kg em 8 pacientes que receberam ciclosporina; NI]	Perda do enxerto renal Rejeição aguda	NI

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Park et al. 2006[219] ECR Coreia	Doença renal crônica em estágio terminal e glomerulonefrite Idade (Média): 38,8 (I); 38,5 (C) Sexo masculino (N/%): 39 (62,9) (I); 26 (47,3) (C) Duração: 12 meses	Tacrolimo [0,15 mg/kg; 1x/dia] + Micofenolato de mofetila [1500 mg; 1x/dia] (62) *vs.* Ciclosporina [4mg/kg EV e microemulsão. A dose foi triplicada, administrada VO no segundo dia pós-operatório; 1x/dia] + Micofenolato de mofetila [1500 mg; 1x/dia] (55)	Corticosteroide [NI]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda	Centro de Ensaios Clínicos, Samsung Medical Center. NI
Pedersen et al. 1993[220] ECR NI	Doença renal crônica em estágio terminal e Glomerulonefrite Idade (Média): 46 (I); 45 (C) Sexo masculino (N/%): 28/54,9 (I); 28/50,9 (C) Duração: 60 meses	Azatioprina (51) [2 mg/kg; NI] *vs.* Ciclosporina (55) [272 mg/dia (entre 100 a 450 mg); 150 mg/dia (durante as primeiras 2 semanas após a conversão); 2 mg/kg (após inclusão no estudo); NI]	Prednisolona [7,3 mg/dia (intervalo de 5 a 20 mg); 60 mg/dia; 5 a 10 mg/dia; 5 a 7,5 mg/dia (na inclusão do estudo); NI]	Perda do enxerto renal Mortalidade	Conselho Dinamarquês de Pesquisa Médica, Provinsbankens Gavefond, Vilhelm Kiers Fond e Fonden til Lægevidenskabens Fremme. NI
Pipeleers et al. 2021[221] ECR aberto Multicêntrico (5 centros na Bélgica)	Doença renal crônica em estágio terminal Idade (Média): 51 (I); 55 (C) Sexo masculino (N/%): 37/68,5 (I); 50/71,4 (C) Duração: 60 meses	Everolimo [NI; 2x/dia] + Micofenolato de sódio [720 mg; 2x/dia] (54) *vs.* Ciclosporina [NI] + Micofenolato de sódio [720 mg; 2x/dia] (70)	Metilprednisolona [250 mg EV, 125 mg EV, depois dose VO gradualmente reduzida para 12 mg; 8 mg; 4 mg; NI] Basiliximabe [NI]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	Novartis S.A. Declaram ausência de conflito de interesse.
Ponticelli et al. 1988[222]; Ponticelli et al. 1996[223] ECR aberto Multicêntrico (3 centros na Itália)	Doença renal crônica em estágio terminal, glomerulonefrite e Pielonefrite Idade (Média): 32 (I); 35 (C) Sexo masculino (N/%): 24/43,6 (I); 35/66 (C)	Ciclosporina (55) [5 mg/kg EV (Antes do Tx e por 2 a 4 dias); 15 mg/kg VO; reduzida para 2 mg/kg; 6 a 8 mg/kg (a cada 15 dias para dose de manutenção); NI] *vs.* Azatioprina (53) [3 mg/kg/dia; 1x/dia]	Metilprednisolona [216 mg/dia até 3 meses; 12 mg/dia do mês 3 até mês 6; 8 mg/dia após; NI] Prednisona [0,5mg/kg VO no Centro A, 0,7mg/kg no Centro B e 1 mg/kg no Centro C, depois a dose foi gradualmente reduzida para dose de manutenção 0,15 a 0,20mg/kg] - Grupo azatioprina	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	Bolsa educacional da Sandoz Prodotti Farmaceutici SpA, Milão, Itália. NI

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	Duração: 60 meses				
Raftery et al. 1988[224] ECR Reino Unido	Doença renal crônica em estágio terminal Idade (Média): NI Sexo masculino (N/%): NI Duração: 12 meses	Azatioprina (10) [1,5 a 2,0/kg/dia; NI] *vs.* Ciclosporina (14) [15 mg/kg/dia; NI]	NA	Perda do enxerto renal	NI
Rathi et al. 2015[225] ECR aberto NI	DM e HAS Idade (Média): 39,23 (I); 37,28 (C) Sexo masculino (N/%): 26/74,28 (I); 27/84,37 (C) Duração: 3 meses	Tacrolimo [NI] + Micofenolato de mofetila [NI] (35) *vs.* Ciclosporina [NI] + Micofenolato de mofetila [NI] (32)	NA	Rejeição aguda Eventos adversos	NI
Remuzzi et al. 2004[226] ECR aberto Multicêntrico (Itália, França e Bélgica)	Doença renal crônica em estágio terminal, DM, HAS, doença renovascular, glomerulonefrite, Doença Renal Policística, pielonefrite/nefrite intersticial Idade (Média): 42,3 (I); 45,7 (C) Sexo masculino (N/%): 119/71 (I); 101/60 (C) Duração: 21 meses	Micofenolato de mofetila [2 g; 2x/dia] + Ciclosporina [10 mg/kg; 2x/dia] (168) *vs.* Azatioprina [100 mg (peso <75 kg); 150 mg (peso ≥75 kg); 1x/dia] + Ciclosporina [10 mg/kg; 2x/dia] (168)	Metilprednisolona [500 mg (EV dia 0); 200 mg (EV dias 1 e 2); 150 mg (EV dia 3); 100 mg (EV dia 4); 20 mg/dia (VO dia 7 ao 11); 16 mg/dia (VO dia 12 ao 60); 12 mg/dia (VO dia 61 a 120); 8 mg/dia (até o final da fase A); NI] Prednisona [75 mg (VO dia 5); 50 mg (dia 6); NI]	Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	NI Declaram ausência de conflito de interesse.
Remuzzi et al. 2007[227] ECR Multicêntrico (NI localidade)	Condições de saúde: NI Idade (Média): 41,8 (I); 44,7 (C) Sexo masculino (N/%): 91/73,4 (I); 73/58,9 (C)	Micofenolato de mofetila [1 g; 2x/dia] + Ciclosporina [5 mg/kg/dia (dias 0 a 3); 10 mg/kg/dia (dia 4); 1x/dia, 2x/dia] (124) *vs.* Azatioprina [100 mg (peso <75 kg); 150 mg (peso ≥75 kg); 1x/dia] + Ciclosporina [5	Metilprednisolona [20 mg/dia (dias 7 a 11); 16 mg/dia (dias 12 a 60); 12 mg/dia (dias 61 a 120), 8 mg/dia até 6 meses; 8 mg (dias alternados: 181 a 225); 2 mg (dias alternados: 226 a 270); 1x/dia (fase A) e 2x/dia (fase B)]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	NI

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	Duração: 72 meses	mg/kg/dia (dias 0 a 3); 10 mg/kg/dia (dia 4); 1x/dia, 2x/dia] (124)	Prednisona [75 mg (dia 5), 50 mg (dia 6); NI]		
Ruggenenti et al. 2021[228] ECR aberto Multicêntrico (Itália)	Doença renal crônica em estágio terminal, DM, glomerulonefrite, HAS, doença renovascular, doença renal policística, pielonefrite/nefrite intersticial, doença sistêmica e alteração do trato urinário Idade (Média): 52,4 (I); 52,5 (C) Sexo masculino (N/%): 84/73,6 (I); 78/65,55 (C) Duração: 36 meses	Micofenolato de mofetila [750 mg; 2x/dia] + Ciclosporina [NI] (119) *vs.* Azatioprina [75 mg ou 125 mg (se peso >75 kg); 1x/dia] + Ciclosporina [NI] (114)	Metilprednisolona [500 mg; 250 mg e 125 mg; NI] Timoglobulina (RATG) [0.5 mg/kg desde o dia do transplante até o sexto dia; NI] Basiliximabe [20 mg antes da cirurgia e no quarto dia após o transplante; NI]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica	Agência Italiana de Medicamentos (AIFA). Declaram ausência de conflito de interesse.
Rummo et al. 2017[229] ECR aberto Multicêntrico (Austrália, Áustria, Belarus, Bélgica, República Tcheca, França, Alemanha, Hong Kong, Hungria, Itália, Países Baixos, Polônia, Coreia do Sul, Rússia, Espanha, Taiwan e Turquia)	Doença renal crônica em estágio terminal Idade (Média): 49,6 (I); 49,2 (C) Sexo masculino (N/%): 179/62,4 (I); 186/66 (C) Duração: 12 meses	Tacrolimo [0,2 mg/kg/dia; 1x/dia] + Micofenolato de mofetila [1 g (até o Dia 14); 0,5 g (Dia 15 ao Dia 27); 1 g/dia (Dia 28 até o fim do estudo); 2x/dia] (362) *vs.* Tacrolimo [0,2 mg/kg/dia; 1x/dia] + Sirolimo [1 mg (ajustado para nível mínimo - dose máxima de 2 mg); 1x/dia] (368)	Corticosteróide de acordo com o centro [PO 0: bolus intravenoso de ≤1.000mg / PO 1–13: 20 mg/ PO 14–28: 15 mg, PO 29–42: 10 mg, PO 43–60: 5 mg, PO 60–365: ≤5 mg; NI]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	Astellas Pharma. Alguns autores receberam honorários, apoio para viagens, bolsas de pesquisa ou atuaram como consultores para diferentes empresas farmacêuticas, especialmente a Astellas, que também patrocinou este estudo de Fase IV e financiou o suporte editorial. Alguns autores não relataram conflitos de interesse.
Sadek et al. 2002[230] ECR aberto	Doença renal crônica em estágio terminal, glomerulonefrite, rins policísticos, nefropatia diabética, nefrite intersticial	Ciclosporina [10 mg/kg/dia; 2x/dia] + Micofenolato de mofetila (até 3º mês)/Azatioprina (a partir 3º mês) [2 g/dia; 2x/dia] (158)	Prednisona [10 mg/dia; 1x/dia]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	Novartis Pharma. NI

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Multicêntrico (28 centros divididos na Bélgica, Brasil, Canadá, Itália, Noruega, Espanha, Suíça e Reino Unido)	Idade (Média): 44,7 (I); 43,9 (C1); 43,9 (C2) Sexo masculino (N/%): 102/64,6 (I); 94/59,9 (C1); 115/71 (C2) Duração: 12 meses	*vs.* Ciclosporina [10 mg/kg/dia; 2x/dia] + Azatioprina [1 a 2 mg (dose reduzida em 50% de acordo com contagem de glóbulos brancos); 1x/dia] (157) *vs.* Ciclosporina [10 mg/kg/dia; 2x/dia] + Micofenolato de mofetila [2 g/dia; 2x/dia] (162)			
Sampaio et al. 2008[231] ECR aberto Brasil	Doença renal crônica em estágio terminal, glomerulonefrite, HAS e DM Idade (Média): 42,6 (I); 37,4 (C) Sexo masculino (N/%): 38/76 (I); 31/62 (C) Duração: 12 meses	Tacrolimo [0,10 a 0,15 mg/kg; 2x/dia] + Micofenolato de mofetila [2 g/dia; 2x/dia] (50) *vs.* Tacrolimo [0,10 a 0,15 mg/kg; 2x/dia] + Sirolimo [15 mg (48h pós tx, dose de ataque); 5 mg/dia (até o 7º dia); 2 mg/dia (posteriormente); 1x/dia] (50)	Metilprednisolona [1 g no pré Tx, 1x/dia - dose única] Prednisona [30 mg/dia (inicial); 10 mg/dia (3 meses); 5 mg/dia (após 6 meses; dose única]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	Farmacêutica Janssen-Cilag. NI
Sanders et al. 2025[265] ECR aberto Multicêntrico (Bélgica e Holanda)	DM, HAS, doença policística, glomerulonefrite e glomeruloesclerose Idade (Média): 70 (I); 70 (C) Sexo masculino (N/%): 132/71 (I); 136/71 (C) Duração: 24 meses	Tacrolimo [NI; dose única ou 2x/dia] + Everolimo [1,5 mg (dose inicial); 2x/dia] (187) *vs.* Tacrolimo [NI; dose única ou 2x/dia] + Micofenolato de mofetila [500 mg; 2x/dia] (192)	Prednisolona [NI] Baxilisimabe [20 mg (dia 0 e 4 pós tx)]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	SP Berger: ZonMw (848042001) e Chiesi Farmaceutici. Declaram ausência de conflitos de interesse.
Schaefer et al. 2006[232] ECR aberto NI	Doença renal crônica em estágio terminal Idade (Média): NI Sexo masculino (N/%): NI Duração: 12 meses	Tacrolimo [0,15 mg/kg; 2x/dia] + Micofenolato de mofetila [2 g/dia; 2x/dia] (39) *vs.*	Metilprednisolona [500 mg; NI]; no grupo Tacrolimo + Micofenolato de mofetila (sem prednisona): 500 mg (PO); 250 mg (PO 1); 125 mg (PO 2) Prednisona [30 mg; reduzida para 5 a 10 mg em 3 a 6 meses; 1x/dia]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	NI

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

		Tacrolimo [0,15 mg/kg; 2x/dia] + Micofenolato de mofetila (sem prednisona) [2 g/dia; 2x/dia] (39) *vs.* Sirolimo [5 mg; 1x/dia] + Micofenolato de mofetila [2 g/dia; 2x/dia] (41)	Timoglobulina [1,5 mg/kg; NI] Trimetoprima-sulfametoxazol ou dapsona [NI] valganciclovir [NI]		
Schleibner et al. 1995[234] ECR aberto Multicêntrico (Europa)	Condições de saúde: NI Idade (Média): 46,1 (I); 45,1 (C) Sexo masculino (N/%): NI Duração: 1 e 2 semanas	Tacrolimo [0,30 mg/kg/dia; 2x/dia] + Azatioprina [2 mg/kg (dia do Tx), posteriormente 1 a 2 mg/kg; NI] (31) *vs.* Ciclosporina [150 a 300 mg (ensaio monoclonal) ou 300 a 600 mg (ensaio policlonal); NI] + Azatioprina [2 mg/kg (dia do Tx), posteriormente 1 a 2 mg/kg; NI] (16)	Metilprednisolona [500 mg (dia do tx, seguido de 125 mg; 1x/dia]; Prednisona [20 mg/dia (primeiras 2 semanas); 15 mg/dia (semanas 3 e 4); 10 mg/dia (semanas 5 e 6); 1x/dia] Anticorpos antilinfócitos foi permitido de acordo com a prática institucional para pacientes com rejeição de grau II ou III de Banff comprovada histologicamente ou rejeição resistente a esteroides.	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	NI
Schnuelle et al. 2002[234] ECR aberto Multicêntrico (Países Baixos e Alemanha)	Doença renal crônica em estágio terminal, HAS e DM Idade (Média): 44,7 (I); 51,3 (C) Sexo masculino (N/%): 32/72,7 (I); 22/52 (C) Duração: 12 meses	Micofenolato de mofetila (44) [1 g; 2x/dia] *vs.* Ciclosporina (40) [25 mg, 50 mg e 100 mg; NI]	Prednisona [25 mg/dia; 7,5 a 10 mg; 5 mg; NI] Antihipertensivos, estatinas, terapia antiviral (CMV) e antibióticos, se necessário: NI	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	NI
Shihab et al. 2008[235]; Waid et al. 2005 [236] ECR aberto Multicêntrico (NI localidade)	Doença renal crônica em estágio terminal Idade (Média): 44,7 (I); 51,3 (C) Sexo masculino (N/%): 77/61,1 (I); 39/65 (C)	Tacrolimo (126) [0,15 mg/kg/dia; NI] *vs.* Ciclosporina (60) [7,5 mg/kg/dia; NI]	-	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica Eventos adversos	Fujisawa Healthcare Inc. NI

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	Duração: 60 meses				
Silva et al. 200[237]; Silva et al. 2014[238] ECR aberto Multicêntrico (Brasil, Canadá e Estados Unidos)	Doença renal crônica em estágio terminal Idade (Média): 47,8 (I); 48,6 (C1); 47,6 (C2) Sexo masculino (N/%): 138/64,5 (I); 136/64,2 (C1); 130/61,3 (C2) Duração: 48 meses	Tacrolimo [0,15 a 0,20 mg/kg/dia; 1x/dia] + Micofenolato de mofetila [2 g/dia (3 g permitidos em pacientes negros); 2x/dia] (212) *vs.* Ciclosporina [8 a 10 mg/kg/dia; 2x/dia] + Micofenolato de mofetila [2 g/dia (3 g permitidos em pacientes negros); 2x/dia] (212)	Metilprednisolona [500 a 1000 mg (PO 0); 200 mg (PO 1); 5 a 10 mg (após PO90); NI] Prednisona [5 a 10 mg; NI] Basiliximabe [20 mg, intra-operatório e entre PO: 3 e 5, 2 doses; NI]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	Astellas Pharma US, Inc. HUMK, RC, JH, WEF e MRF são empregados da Astellas Pharma. Os demais autores declaram não possuir conflitos de interesse.
Smak Gregoor et al. 2000239 ECR aberto Holanda	Doença renal crônica em estágio terminal Idade (Média): 44 (I); 46 (C) Sexo masculino (N/%): 18/60 (I); 19/55,9 (C) Duração: 21 meses	Azatioprina (30) [2 mg/kg/dia; NI] *vs.* Micofenolato de mofetila (34) [2 g/dia; 2x/dia]	Prednisona [10 mg; 1x/dia]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica Eventos adversos	Dutch Kidney Foundation (bolsa C95.1472). NI
Sollinger, 1995[240] ECR Multicêntrico (Estados Unidos)	Doença renal crônica em estágio terminal, HAS, DM, glomerulonefrite e Rim policístico Idade (Média): 45.1 (I); 46.1 (C1); 45.9 (C2) Sexo masculino (N/%): 99/59 (I); 95/57 (C1); 95/57 (C2) Duração: 6 meses	Micofenolato de mofetila [2 g/dia; 2x/dia] + Ciclosporina [NI] (167) *vs.* Micofenolato de mofetila [3 g/dia; 2x/dia] + Ciclosporina [NI] (166) *vs.* Azatioprina [1 a 2 mg; NI] + Ciclosporina [NI] (166)	Prednisona [30 mg, reduzida para 10 mg (até PO 180); NI] Globulina antitimócito [15 mg/kg; EV mínimo 4hs] Globulina antilinfócito (ALG) [10 a 20 mg/kg; NI]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	Syntex Inc. Declaram ausência de conflito de interesse.
Sperschneider, 2001[241] ECR aberto Multicêntrico (50 centros na Europa)	Doença renal crônica em estágio terminal Idade (Média): 42.4 (I); 43.8 (C)	Tacrolimo [0.3 mg/kg/dia; NI] + Azatioprina [1 a 2 mg/kg/dia (podendo ser descontinuado a partir do dia 92 em diante); NI] (286) *vs.*	Prednisona [20 mg (até dia 43); 5 mg (dia 44 em diante); NI] Metilprednisolona [500mg (dia 0); 125 mg (dia 1); NI]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda	Fujisawa GmbH. NI

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	Sexo masculino (N/%): 200/69.9 (I); 171/63.1 (C) Duração: 6 meses	Ciclosporina [10 mg/kg/dia; NI] + Azatioprina [1 a 2 mg/kg/dia (podendo ser descontinuado a partir do dia 92 em diante); NI] (271)			
Spielberger, 1988[242] ECR NI	Doença renal crônica em estágio terminal, glomerulonefrite, pielonefrite e doença renal cística Idade (Média): 40.5 (I); 38.1 (C) Sexo masculino (N/%): 20/71.4 (I); 30/75 (C) Duração: 48 meses	Azatioprina (28) [2 mg/kg/dia; NI] *vs.* Ciclosporina (40) [15 mg/kg/dia; NI]	Prednisona [20 mg/dia (Inicialmente); reduzido a 2.5 mg a cada duas semanas; NI] Metilprednisolona [500 mg (Início); reduzido a 25 mg (10º dia); 1x/dia]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda	NI
Stegall et al. 2003[243] ECR aberto NI	Doença renal crônica em estágio terminal Idade (Média): N Sexo masculino (N/%): NI Duração: 4 meses	Tacrolimo [NI] + Micofenolato de mofetila [750 mg/dia; 2x/dia] (45) *vs.* Sirolimo [NI] + Micofenolato de mofetila [750 mg/dia; 2x/dia] (40)	Prednisona [10 mg/dia; NI] Timoglobulina [1.5 mg/kg; 1x/dia - dias 0, 1, 2, 4 e 6]	Perda do enxerto renal Rejeição aguda	NI
Suszynski et al. 2013[244] ECR Estados Unidos	Doença renal crônica em estágio terminal, DM tipo 1, DM 2, doença policística, HAS, nefropatia IgA, e esclerose glomerular segmentar focal Idade (Média): 48.1 (I); 48.6 (C1); 50.4 (C2) Sexo masculino (N/%): 88/59.1 (I); 83/59.3 (C1); 97/64.2 (C2) Duração: 120 meses	Tacrolimo [0.03 mg/kg/dia; 2x/dia] + Sirolimo [1 mg; 2 mg/dia; Pré-operatório; 1x/dia] (149) *vs.* Tacrolimo [0.015 mg/kg/dia; 2x/dia] + Sirolimo [1 mg; 5 mg/dia; Pré-operatório; 1x/dia] (140) *vs.* Ciclosporina [8 mg/kg/dia; 2x/dia] + Micofenolato de mofetila [1 g; 1 g a 1.5 g; Intraoperatório; 1 g 2x/dia para não afro-	Prednisona [1 mg/kg (dia 1); 0.5 mg/kg (dias 2 e 3); 0.25 mg/kg (dias 4 e 5); 1x/dia] Metilprednisolona [500 mg; 1x/dia] Timoglobulina [1.25 a 1.5 mg/kg/dose; 5 doses/dia; máximo de 10 doses]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica Eventos adversos	NI Declaram ausência de conflito de interesse.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

		americanos ou 1,5 g 2x/dia para afro-americanos)] (151)			
Sutherland et al. 1984[245] ECR Estados Unidos	Doença renal crônica em estágio terminal e DM Idade (Média): NI Sexo masculino (N/%): NI Duração: 24 meses	Ciclosporina (92) [14 mg/kg/dia; reduzindo gradualmente até 6.3mg/kg/dia em 1 ano; NI] *vs.* Azatioprina (90) [5 mg/kg; reduzindo gradualmente até 2.5 mg/kg/dia em 1 ano; NI]	Prednisona [2 mg/kg; reduzindo gradualmente até 0.2mg/kg/dia em 1 ano; NI] Globulina Antilinfocitária [30 mg/kg/dia; 1x/dia]	Perda do enxerto renal Mortalidade	NI
Tedesco-Silva et al. 2016[246] ECR aberto Multicêntrico (39 centros na Europa, América Latina, América do Norte e Pacífico)	Doença renal crônica em estágio terminal, HAS e DM Idade (Média): 50.7 (I); 54.2 (C) Sexo masculino (N/%): 89/67.9 (I); 77/62.6 (C) Duração: 24 meses	Sirolimo (131) [NI] *vs.* Tacrolimo (123) [NI]	Alemtuzumabe ou Globulina Antilinfocitária [NI] Corticosteróide [1000 mg (Dia 0); 20 mg/dia (Dia 1 a 13); 15 mg/dia (Dia 14 a 28); 10 mg/dia (Dia 29 a 42); 5 mg/dia (Dia 43 a 60); ≤ 5 mg/dia (Dia 60 a 365); NI]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda	Pfizer. HTS foi consultor remunerado para Novartis e Pfizer, recebeu bolsas de viagem da Novartis e sua instituição recebeu apoio de pesquisa de várias empresas. VR Peddi atuou como consultor e palestrante para Novartis e Astellas, e sua instituição recebeu múltiplas bolsas de pesquisa. ASF recebeu apoio financeiro da Novartis e é palestrante para Novartis e Pfizer. BAM não declarou conflitos financeiros. GRR recebeu honorários da Astellas, Novartis e Pfizer. FD recebeu apoio financeiro da Novartis e é palestrante para Novartis e Pfizer. AF, CMH, HL e SLS são funcionários da Pfizer, e MAST era

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

					funcionário da Pfizer à época do estudo.
The Canadian multicentre transplant study group, 1983[247] ECR aberto Multicêntrico (Canadá e Reino Unido)	Doença renal crônica em estágio terminal, HAS e DM Idade (Média): NI Sexo masculino (N/%): NI Duração: 12 meses	Ciclosporina (103) [20 mg/kg (12 horas antes da cirurgia); 2 mg/kg (após 30 dias); 2x/dia] *vs.* Azatioprina (106) [NI]	Metilprednisolona [4.5 g; NI] Prednisolona [1 mg/kg (início dia 14, em dias alternados); 0.3 mg/kg/dia (em condições clínicas); 0.25 mg/kg (após 3 meses, sem sinais de rejeição); 12.5 mg/kg (após 6 meses); NI] Globulina antitimócito [NI]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	Conselho de Pesquisa Médica do Canadá, Fundos do Richard e Ivey, Sandoz Ltda, Fundos do Michael Fung Endowment, Fundos de Pesquisa do Hospital Universitário de Transplantes. MI
Thierry et al. 2016[248] ECR Multicêntrico (5 centros na França)	DM, doença renal policística autossômica dominante e nefropatia Idade (Média): 45 (I); 48 (C) Sexo masculino (N/%): 32/60 (I); 44/83 (C) Duração: 120 meses	Ciclosporina [NI] + Azatioprina [1 a 2 mg/kg/dia; 1x/dia] (53) *vs.* Ciclosporina [NI] + Micofenolato de mofetila [2 g/dia; 1x/dia] (53)	Timoglobulina [NI; NI]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Rejeição crônica Eventos adversos	Programme Hospitalier de Recherche Clinique Régional (1997) CHU Poitiers and Association pour la Recherche et l'Enseignement en Néphrologie en Poitou-Charentes. Declaram ausência de conflito de interesse.
Tönshoff et al. 2019[249] ECR aberto Multicêntrico (Europa, América do Sul e Estados Unidos)	Doença renal crônica em estágio terminal, hipoplasia renal, doenças renais policísticas; e glomerulonefrite Idade (Média): 10.2 (I); 10.3 (C) Sexo masculino (N/%): 29/55.8 (I); 31/57.4 (C) Duração: 12 meses	Everolimo [2 mg/m²/dose; 2x/dia] + Tacrolimo [NI] (52) *vs.* Tacrolimo [NI] + Micofenolato de mofetila [1200 mg; 1x/dia] (54)	Metilprednisolona [10 mg/kg; 1x/dia] Prednisona [1.5 mg/kg (dia 1); 0.3 mg/kg (após o dia 22); 0.10 mg/kg (mês 3 em diante); 2x/dia, 1x/dia] Basiliximabe [10 mg (peso <35 kg); 20 mg (peso ≥35 kg); NI]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	Novartis Pharma AG, Basel, Suíça. Os autores declararam conflitos de interesse conforme as normas do *American Journal of Transplantation*. Alguns deles receberam bolsas de viagem, apoio para pesquisa, honorários ou atuaram como consultores para empresas como Novartis, Astellas, Roche, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Sanofi e outras. Outros

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

					autores são funcionários da Novartis.
Van Gurp et al. 2010[250] ECR aberto Multicêntrico (51 centros em 13 países na Europa)	Doença renal crônica em estágio terminal Idade (Média): 44.3 (I); 44.9 (C) Sexo masculino (N/%): 204/64.2 (I); 204/64.6 (C) Duração: 6 meses	Tacrolimo [0.2 mg/kg; NI] + Sirolimo [6 mg (dose de ataque); 2 mg/dia (por 28 dias); 1 mg/dia (após); NI] (318) *vs.* Tacrolimo [0.2 mg/kg; NI] + Micofenolato de mofetila [1 g (dose de ataque); 2 g (14 dias); 1 g (após); NI] (316)	Corticosteróides [100 a 500 mg (período perioperatório); 125 mg (dia 1); 20 mg (dia 2); 5 mg (até 90 dias); NI] Cotrimoxazol [NI, NI] Ganciclovir [NI, NI]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	Astellas Pharma Europe Ltd. Os departamentos dos autores receberam bolsas de estudo da Astellas Pharma GmbH (agora Astellas Pharma Europe Ltd.) para realizar o estudo. E. Van Gurp, L. Rostaing, T. Becker, E. Rondeau, Z. Czajkowski, A. Alarcon, LM Pallardo, B. Rutkowski e Z. Wlodarczyk. receberam honorários/patrocínio para falar/presidir reuniões em nome da Astellas. Todos outros autores declaram não ter conflito de interesses.
Veroux et al. 2010[251] ECR Itália	Doença renal crônica em estágio terminal e DM Idade (Média): 52.3 (I); 49.2 (C) Sexo masculino (N/%): NI Duração: 29 meses	Sirolimo [5 a 6 mg/dia; NI] + Tacrolimo [0.1 mg/kg/dia; NI] (13) *vs.* Sirolimo [5 a 6 mg/dia; NI] + Micofenolato de mofetila [1 a 2 g/dia; NI] (11)	Prednisolona [750 mg (no transplante); 1 mg/kg/dia reduzido para 5 mg/dia até o 6º mês; NI]	Perda do enxerto renal Mortalidade	NI
White et al. 2000[252] ECR Reino Unido	Condições de saúde: NI Idade (Média):NI Sexo masculino (N/%): NI Duração: 3 meses	Tacrolimo (29) [0.1 a 0.2 mg/kg/dia; 1x/dia] *vs.* Ciclosporina (24) [7 a 15 mg/kg/dia; 1x/dia]	Metilprednisolona [500 mg; NI] Prednisolona [NI; NI] Globulina antitimócito [2.5 a 5 mg; NI]	Rejeição aguda	NI
Williams et al. 2000[253]	Doença renal crônica em estágio terminal e DM	Tacrolimo [0.1 mg/kg/dia; NI] + Azatioprina [1 mg/kg/dia; NI] (14)	Prednisolona 20 mg/dia; 5 mg/dia; 10 mg; NI]	Rejeição aguda	NI

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

ECR NI	Idade (Média): NI (I) Sexo masculino (N/%): NI Duração: 12 meses	*vs.* Ciclosporina [7 mg/kg/dia; NI] + Azatioprina [1 mg/kg/dia; NI] (15)			
Włodarczyket et al. 2002[254] ECR aberto Multicêntrico (Irlanda, Hungria, Polônia e República Tcheca)	Condição de saúde: NI Idade (Média): 43.8 (I); 42.1 (C) Sexo masculino (N/%): 156/64.2 (I); 157/63.8 (C) Duração: 6 meses	Tacrolimo [0.2 mg/kg/dia; 1x/dia] + Micofenolato de mofetila [1 g/dia; 1x/dia] (243) *vs.* Tacrolimo [0.2 mg/kg/dia; 1x/dia] + Azatioprina [1 a 2 mg/kg/dia; 1x/dia] (246)	Metilprednisolona [500 mg ou menos (bolus intra-operatório); 125 mg (dia 1); NI] Prednisona [20 mg (dias 2-14); 15 mg (dias 15-28); 10 mg (dias 29-42); 5 mg (dias 43-91); 1x/dia]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda	Fujisawa GmbH, Munich, Alemanha. NI
Wüthrich et al. 2000[255] ECR aberto Suíça	Doença renal crônica em estágio terminal e DM Idade (Média): 45.3 (I); 41.1 (C) Sexo masculino (N/%): 15/68.1 (I); 14/53.8 (C) Duração: 6 meses	Micofenolato de mofetila [2 g; 1x/dia] + Ciclosporina [8 mg/kg; 1x/dia] (22) *vs.* Azatioprina [1 mg/kg/dia; 1x/dia] + Ciclosporina [8 mg/kg; 1x/dia] (26)	Globulina antitimócito [3 mg/kg; 1x/dia] Prednisona [0.5 mg/kg, dose gradualmente reduzida para 10 mg/dia em até 6 meses pós-Tx; 1x/dia]	Perda do paciente Mortalidade Eventos adversos	NI
Yang et al. 1999[256] ECR aberto Estados Unidos	DM, Glomerulonefrite, rins policísticos e HAS Idade (Média): 45 (I); 48 (C) Sexo masculino (N/%): 15/50 (I); 19/63 (C) Duração: 12 meses	Tacrolimo [0.08 mg/kg/dia; 2x/dia] + Micofenolato de mofetila [1500 mg - 500 mg/dia; 2x/dia] (30) *vs.* Ciclosporina [4 mg/kg/dia; 2x/dia] + Micofenolato de mofetila [1500 mg - 500 mg/dia; 2x/dia] (30)	Metilprednisolona [500 mg (antes do transplante); 2 a 0.15 mg/kg; 1x/dia] Antilinfócito com Muromonab-CD3 (OKT3) [5 mg/kg; 1x/dia] Ganciclovir [500 mg; 2x/dia] Trimetoprima-sulfametoxazol [NI; NI]	Perda do enxerto renal Mortalidade Rejeição aguda Eventos adversos	NI

Fonte: elaboração própria. Legenda%: porcentagem; ATG: globulina antitimócito; AZA: azatioprina; C: grupo comparador; CMV: citomegalovírus; CsA: ciclosporina; DM: diabetes mellitus; ECR: ensaio clínico randomizado; EV: via endovenosa; EVR: everolimo; HAS: hipertensão arterial sistêmica; I: grupo intervenção; IV: intravenoso; MMF: micofenolato de mofetila; MPS: micofenolato de sódio; N: número de participantes; NI: não informado; OKT3: muromonabe-CD3; PO: pós-operatório; PO1: primeiro dia pós-operatório; rATG: globulina antitimócito de coelho; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo; Tx: transplante; VO: via oral.

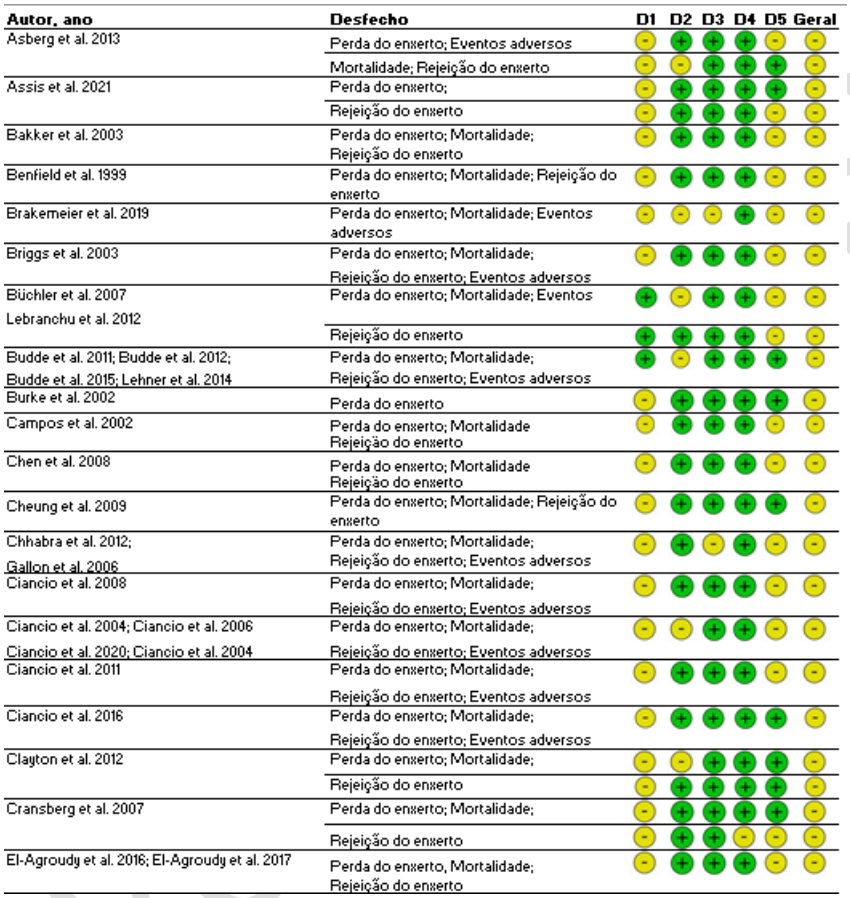
Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

9.6.2 Qualidade metodológica - Transplante de rim

Os estudos analisados levantaram certas preocupações relacionadas ao risco de viés, principalmente devido à escassez de informações sobre os métodos utilizados para randomização dos participantes, à presença de possíveis desvios não totalmente esclarecidos, à falta de dados detalhados sobre perdas durante o seguimento e sobre o manejo de dados ausentes, além da ausência de clareza quanto ao registro prévio dos protocolos e eventuais alterações nos desfechos ao longo da pesquisa. Ainda assim, observa-se que, para a maioria dos desfechos avaliados, a ausência de cegamento dos participantes e avaliadores provavelmente não comprometeu de forma significativa os resultados (Figura 120).

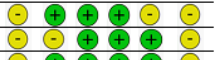
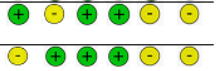
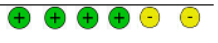
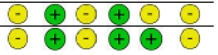
Figura 120. Avaliação do risco de viés dos ECR por desfecho, a partir da ferramenta RoB 2.0.



Autor, ano	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
Asberg et al. 2013	Perda do enxerto; Eventos adversos	-	+	+	+	-	-
	Mortalidade; Rejeição do enxerto	-	-	+	+	+	-
Assis et al. 2021	Perda do enxerto;	-	+	+	+	+	-
	Rejeição do enxerto	-	+	+	+	-	-
Bakker et al. 2003	Perda do enxerto; Mortalidade; Rejeição do enxerto	-	+	+	+	-	-
Benfield et al. 1999	Perda do enxerto; Mortalidade; Rejeição do enxerto	-	+	+	+	-	-
Brakemeier et al. 2019	Perda do enxerto; Mortalidade; Eventos adversos	-	-	-	+	-	-
Briggs et al. 2003	Perda do enxerto; Mortalidade; Rejeição do enxerto; Eventos adversos	-	+	+	+	-	-
Büchler et al. 2007 Lebranchu et al. 2012	Perda do enxerto; Mortalidade; Eventos	+	-	+	+	-	-
	Rejeição do enxerto	+	+	+	+	-	-
Budde et al. 2011; Budde et al. 2012; Budde et al. 2015; Lehner et al. 2014	Perda do enxerto; Mortalidade; Rejeição do enxerto; Eventos adversos	+	-	+	+	+	-
Burke et al. 2002	Perda do enxerto	-	+	+	+	+	-
Campos et al. 2002	Perda do enxerto; Mortalidade Rejeição do enxerto	-	+	+	+	-	-
Chen et al. 2008	Perda do enxerto; Mortalidade Rejeição do enxerto	-	+	+	+	-	-
Cheung et al. 2009	Perda do enxerto; Mortalidade; Rejeição do enxerto	-	+	+	+	+	-
Chhabra et al. 2012; Gallon et al. 2006	Perda do enxerto; Mortalidade; Rejeição do enxerto; Eventos adversos	-	+	-	+	-	-
Ciancio et al. 2008	Perda do enxerto; Mortalidade; Rejeição do enxerto; Eventos adversos	-	+	+	+	-	-
Ciancio et al. 2004; Ciancio et al. 2006 Ciancio et al. 2020; Ciancio et al. 2004	Perda do enxerto; Mortalidade; Rejeição do enxerto; Eventos adversos	-	-	+	+	-	-
Ciancio et al. 2011	Perda do enxerto; Mortalidade; Rejeição do enxerto; Eventos adversos	-	+	+	+	-	-
Ciancio et al. 2016	Perda do enxerto; Mortalidade; Rejeição do enxerto; Eventos adversos	-	+	+	+	+	-
Clayton et al. 2012	Perda do enxerto; Mortalidade;	-	-	+	+	+	-
	Rejeição do enxerto	-	+	+	+	+	-
Cransberg et al. 2007	Perda do enxerto; Mortalidade;	-	+	+	+	+	-
	Rejeição do enxerto	-	+	+	-	-	-
El-Agroudy et al. 2016; El-Agroudy et al. 2017	Perda do enxerto, Mortalidade; Rejeição do enxerto	-	+	+	+	-	-

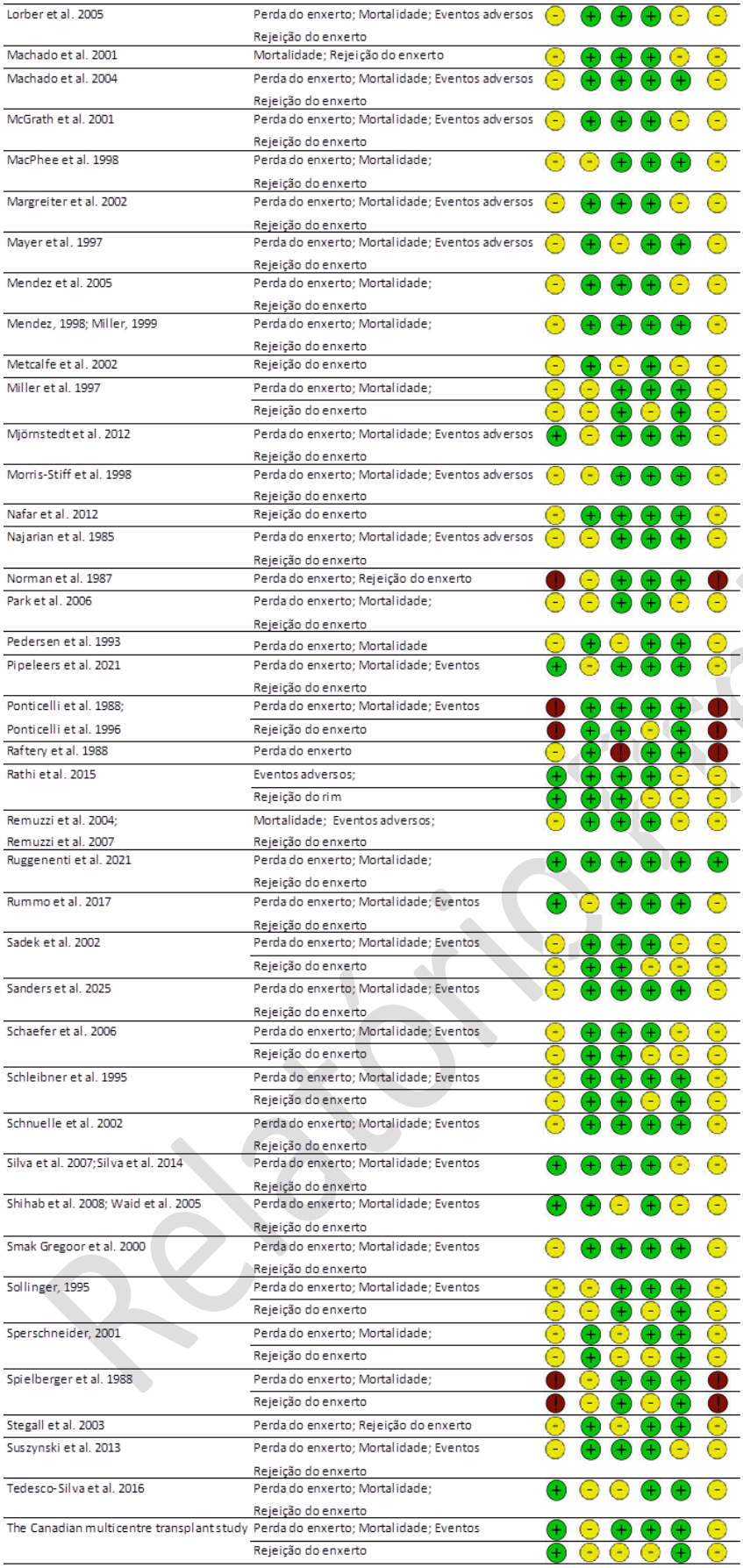
Versão preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Ficher et al. 2022	Perda do enxerto; Mortalidade; Eventos adversos	
Filler et al. 2002	Perda do enxerto; Mortalidade	
Filler et al. 2005;Trompeter et al. 2002	Perda do enxerto; Mortalidade; Eventos adversos	
	Rejeição do enxerto	
Ferreira et al. 2019	Perda do enxerto; Mortalidade; Eventos adversos	
	Rejeição do enxerto	
Flechner et al. 2002;	Perda do enxerto; Mortalidade; Eventos adversos	
Flechner et al. 2007	Rejeição do enxerto	
Flechner et al. 2011	Perda do enxerto; Mortalidade	
	Rejeição do enxerto; Eventos adversos	
Flechner et al. 2013	Perda do enxerto; Mortalidade;	
	Rejeição do enxerto; Eventos adversos	
Freschi et al. 2024	Perda do enxerto; Mortalidade, Eventos adversos	
	Rejeição do enxerto	
Gaber et al. 2008	Perda do enxerto; Mortalidade;	
	Rejeição do enxerto	
Gallagher et al. 2004	Perda do enxerto	
Gatault et al. 2016	Perda do enxerto	
Gheith et al. 2007	Perda do enxerto; Mortalidade;	
	Rejeição do enxerto	
Gheith et al. 2008	Perda do enxerto	
Ghoneim et al. 1993	Perda do enxerto; Eventos adversos	
Gianello et al. 1987	Perda do enxerto; Mortalidade;	
	Rejeição do enxerto	
Gonwa et al. 2003a ; Ahsan et al. 2001;	Perda do enxerto; Mortalidade; Eventos adversos	
Johnson et al. 2000	Rejeição do enxerto	
Gonwa et al. 2003b	Perda do enxerto; Mortalidade; Eventos adversos	
	Rejeição do enxerto	
Groth et al. 1999	Perda do enxerto; Mortalidade; Eventos adversos	
	Rejeição do enxerto	
Grundmann et al. 1987	Perda do enxerto; Mortalidade	
Guerra et al. 2011	Perda do enxerto; Mortalidade; Eventos adversos	
	Perda do enxerto	
Hall et al. 1988	Perda do enxerto; Mortalidade	
Hamdy et al. 2008	Perda do enxerto; Mortalidade; Eventos adversos	
	Rejeição do enxerto	
Hauser et al. 1998	Perda do enxerto;Mortalidade;	
	Rejeição do enxerto	
Hazzan et al. 2005;	Perda do enxerto; Mortalidade;	
Tabibzadeh et al. 2016	Rejeição do enxerto	
Heilman et al. 2011	Perda do enxerto; Mortalidade; Eventos adveros;	
Heilman et al. 2012	Rejeição do enxerto	
Henny et al. 1986	Perda do enxerto;Mortalidade	
Hiramitsu et al. 2016	Perda do enxerto; Mortalidade; Eventos adversos	
	Rejeição do enxerto	
Hollander et al. 1995	Perda do enxerto; Mortalidade; Eventos adversos	
	Rejeição do enxerto	
Isoniemi et al. 1990a Isoniemi et al. 1990b	Perda do enxerto; Mortalidade	
Isoniemi, 1991; Isoniemi, 1993	Perda do enxerto; Mortalidade;	
	Rejeição do enxerto	
Jarzembowski et al. 2005	Perda do enxerto; Mortalidade;	
	Rejeição do enxerto	
Jensik, 1998; Pirsch et al. 1997;	Perda do enxerto; Mortalidade;	
Vincenti et al. 2002; Vincenti, 2001	Rejeição do enxerto	
Jevnikar et al. 2008	Perda do enxerto; Mortalidade;	
	Rejeição do enxerto	
Joss et al. 2007	Perda do enxerto; Mortalidade;	
	Rejeição do enxerto	
Jurewicz, 2003	Perda do enxerto; Rejeição do enxerto	
Kahan, 2000	Perda do enxerto; Mortalidade; Eventos adversos	
	Rejeição do enxerto	
Keown et al. 1996;	Perda do enxerto; Mortalidade;	
Mathew, 1998	Rejeição do enxerto	
Kim et al. 2004	Perda do enxerto; Rejeição do enxerto	
Kim et al. 2021	Perda do enxerto; Mortalidade;	
	Rejeição do enxerto	
Kohnle et al. 2000	Perda do enxerto; Rejeição do enxerto	
Kojima et al. 2018	Perda do enxerto; Mortalidade; Eventos adversos	
	Rejeição do enxerto	
Kootte et al. 1988	Perda do enxerto; Mortalidade;	
	Rejeição do enxerto	
Krämer et al. 2005	Perda do enxerto; Mortalidade;	
	Rejeição do enxerto	
Larson et al. 2006	Perda do enxerto; Mortalidade; Eventos adversos	
	Rejeição do enxerto	
Lebranchu et al. 2009	Perda do enxerto; Mortalidade; Eventos adversos	
	Rejeição do enxerto	
Lee et al. 2010	Perda do enxerto; Mortalidade; Eventos adversos	
	Rejeição do enxerto	
Liu et al. 2003	Perda do enxerto; Mortalidade; Eventos adversos	
	Rejeição do enxerto	

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



Lorber et al. 2005	Perda do enxerto; Mortalidade; Eventos adversos	-	+	+	+	-	-
	Rejeição do enxerto						
Machado et al. 2001	Mortalidade; Rejeição do enxerto	-	+	+	+	-	-
Machado et al. 2004	Perda do enxerto; Mortalidade; Eventos adversos	-	+	+	+	+	-
	Rejeição do enxerto						
McGrath et al. 2001	Perda do enxerto; Mortalidade; Eventos adversos	-	+	+	+	-	-
	Rejeição do enxerto						
MacPhee et al. 1998	Perda do enxerto; Mortalidade;	-	-	+	+	+	-
	Rejeição do enxerto						
Margreiter et al. 2002	Perda do enxerto; Mortalidade; Eventos adversos	-	+	+	+	-	-
	Rejeição do enxerto						
Mayer et al. 1997	Perda do enxerto; Mortalidade; Eventos adversos	-	+	-	+	+	-
	Rejeição do enxerto						
Mendez et al. 2005	Perda do enxerto; Mortalidade;	-	+	+	+	-	-
	Rejeição do enxerto						
Mendez, 1998; Miller, 1999	Perda do enxerto; Mortalidade;	-	+	+	+	+	-
	Rejeição do enxerto						
Metcalfe et al. 2002	Rejeição do enxerto	-	+	-	+	-	-
Miller et al. 1997	Perda do enxerto; Mortalidade;	-	-	+	+	+	-
	Rejeição do enxerto	-	-	+	-	+	-
Mjörnstedt et al. 2012	Perda do enxerto; Mortalidade; Eventos adversos	+	-	+	+	+	-
	Rejeição do enxerto						
Morris-Stiff et al. 1998	Perda do enxerto; Mortalidade; Eventos adversos	-	-	+	+	+	-
	Rejeição do enxerto						
Nafar et al. 2012	Rejeição do enxerto	-	+	+	+	+	-
Najarian et al. 1985	Perda do enxerto; Mortalidade; Eventos adversos	-	-	+	+	+	-
	Rejeição do enxerto						
Norman et al. 1987	Perda do enxerto; Rejeição do enxerto	!	-	+	+	+	!
Park et al. 2006	Perda do enxerto; Mortalidade;	-	-	+	+	-	-
	Rejeição do enxerto						
Pedersen et al. 1993	Perda do enxerto; Mortalidade	-	+	-	+	+	-
Pipeleers et al. 2021	Perda do enxerto; Mortalidade; Eventos	+	-	+	+	+	-
	Rejeição do enxerto						
Ponticelli et al. 1988;	Perda do enxerto; Mortalidade; Eventos	!	+	+	+	+	!
Ponticelli et al. 1996	Rejeição do enxerto	!	+	+	-	+	!
Raftery et al. 1988	Perda do enxerto	-	+	!	+	+	!
Rathi et al. 2015	Eventos adversos;	+	+	+	+	-	-
	Rejeição do rim	+	+	+	-	-	-
Remuzzi et al. 2004;	Mortalidade; Eventos adversos;	-	+	+	+	-	-
Remuzzi et al. 2007	Rejeição do enxerto						
Ruggenenti et al. 2021	Perda do enxerto; Mortalidade;	+	+	+	+	+	+
	Rejeição do enxerto						
Rummo et al. 2017	Perda do enxerto; Mortalidade; Eventos	+	-	+	+	+	-
	Rejeição do enxerto						
Sadek et al. 2002	Perda do enxerto; Mortalidade; Eventos	-	+	+	+	-	-
	Rejeição do enxerto	-	+	+	-	-	-
Sanders et al. 2025	Perda do enxerto; Mortalidade; Eventos	-	+	+	+	+	-
	Rejeição do enxerto						
Schaefer et al. 2006	Perda do enxerto; Mortalidade; Eventos	-	+	+	+	-	-
	Rejeição do enxerto	-	+	+	-	-	-
Schleibner et al. 1995	Perda do enxerto; Mortalidade; Eventos	-	+	+	+	+	-
	Rejeição do enxerto	-	+	+	-	+	-
Schnuelle et al. 2002	Perda do enxerto; Mortalidade; Eventos	-	+	+	+	+	-
	Rejeição do enxerto						
Silva et al. 2007;Silva et al. 2014	Perda do enxerto; Mortalidade; Eventos	+	+	+	+	-	-
	Rejeição do enxerto						
Shihab et al. 2008; Waid et al. 2005	Perda do enxerto; Mortalidade; Eventos	+	+	-	+	-	-
	Rejeição do enxerto						
Smak Gregoor et al. 2000	Perda do enxerto; Mortalidade; Eventos	-	+	+	+	+	-
	Rejeição do enxerto						
Sollinger, 1995	Perda do enxerto; Mortalidade; Eventos	-	-	+	+	+	-
	Rejeição do enxerto	-	-	+	-	+	-
Sperschneider, 2001	Perda do enxerto; Mortalidade;	-	+	-	+	+	-
	Rejeição do enxerto	-	+	-	-	+	-
Spielberger et al. 1988	Perda do enxerto; Mortalidade;	!	-	+	+	+	!
	Rejeição do enxerto	!	-	+	-	+	!
Stegall et al. 2003	Perda do enxerto; Rejeição do enxerto	-	+	-	+	+	-
Suszynski et al. 2013	Perda do enxerto; Mortalidade; Eventos	-	+	+	+	-	-
	Rejeição do enxerto						
Tedesco-Silva et al. 2016	Perda do enxerto; Mortalidade;	+	-	-	+	+	-
	Rejeição do enxerto						
The Canadian multicentre transplant study	Perda do enxerto; Mortalidade; Eventos	+	-	+	+	+	-
	Rejeição do enxerto	+	-	-	-	+	-

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Thierry et al. 2016	Perda do enxerto; Mortalidade; Eventos	-	+	+	-	+	-
	Rejeição do enxerto						
Tönshoff et al. 2019	Perda do enxerto; Mortalidade; Eventos	+	+	+	+	+	+
	Rejeição do enxerto						
Van Gurp et al. 2010	Perda do enxerto; Mortalidade; Eventos	+	+	+	+	-	-
	Rejeição do enxerto	+	+	+	-	-	-
Veroux et al. 2010	Perda do enxerto; Mortalidade	-	+	+	+	-	-
White et al. 2000	Rejeição do enxerto	-	-	+	+	+	-
Williams et al. 2000	Rejeição do enxerto	-	+	+	-	+	-
Włodarczyk et al. 2002	Perda do enxerto; Mortalidade;	-	+	+	+	+	-
	Rejeição do enxerto	-	+	+	-	+	-
Wüthrich et al. 2000	Mortalidade; Eventos adversos;	-	+	+	+	+	-
	Rejeição do enxerto	-	+	+	-	+	-
Yang et al. 1999	Mortalidade; Eventos adversos;	-	+	+	+	+	-
	Rejeição do 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.

9.6.3 Efeitos desejáveis da tecnologia

9.6.3.1 Diminuição da perda do enxerto renal

A perda do enxerto foi investigada em 111 estudos, correspondendo a 136 publicações [122-194,196-218,219-224,227-252,254,256-264], que avaliaram monoterapias com azatioprina [124,160,162-165,170,172,179,181,260,261,182,183,190,199,262,264,218,220,222-224,239,242,245,247], ciclosporina [122,124,127,147,160,162-165,170,172,175,176,179,181,182,183,184,189,190,197,199,216,218,220,222-224,234-236,242,245,247,252,259-262,264], micofenolato de mofetila [122,147,175,176,234,239,263], sirolimo [259,246] e tacrolimo [127,184,189,197,216,235,236,246,252,263] e tratamentos combinados de imunossupressores envolvendo ciclosporina e azatioprina [125,127,135,137,146,151-153,174,184-189,191-194,197,200,206-209,214,216,227,228,230,233,235,236,240,241,246,248,252], ciclosporina mais everolimo [127,135,174,180,184-189,197,205,216,235,236,246,252,263], ciclosporina mais micofenolato de mofetila[125-129,135,146,154,155,157,161,166-168,174,180,184-189,193,194,197,202-205,216,219,227,228,230,235-238,240,244,246,248,252,256,263], ciclosporina mais micofenolato de sódio [130-133,158,215,221], ciclosporina mais sirolimo [134,135,140-143,159,171,192,206,207], everolimo mais micofenolato de mofetila [123,126], everolimo mais micofenolato de sódio [130,131,132,133,196,215,221], sirolimo mais micofenolato de mofetila [128,129,148,149,154-157,161,173,177,178,201,202,232,243,251], tacrolimo mais azatioprina [135,137,151-153,166-168,174,185-188,191,200,208,209,211,212,214,233,241,254], tacrolimo mais everolimo [145,150,158,249,258], tacrolimo mais micofenolato de mofetila [123,134,138-143,144,148,149,166-169,171,177,178,201,203,204,210-212,219,229,231,232,237,238,243,249,250,254,256,257], tacrolimo mais micofenolato de sódio [144,145,150,158,196,198,257,258], tacrolimo mais sirolimo [134,135,138-143,156,158,159,169,171,173,198,210,229,231,244,250,251].

9.6.3.2 Análise comparativa de imunossupressores em metanálise em rede

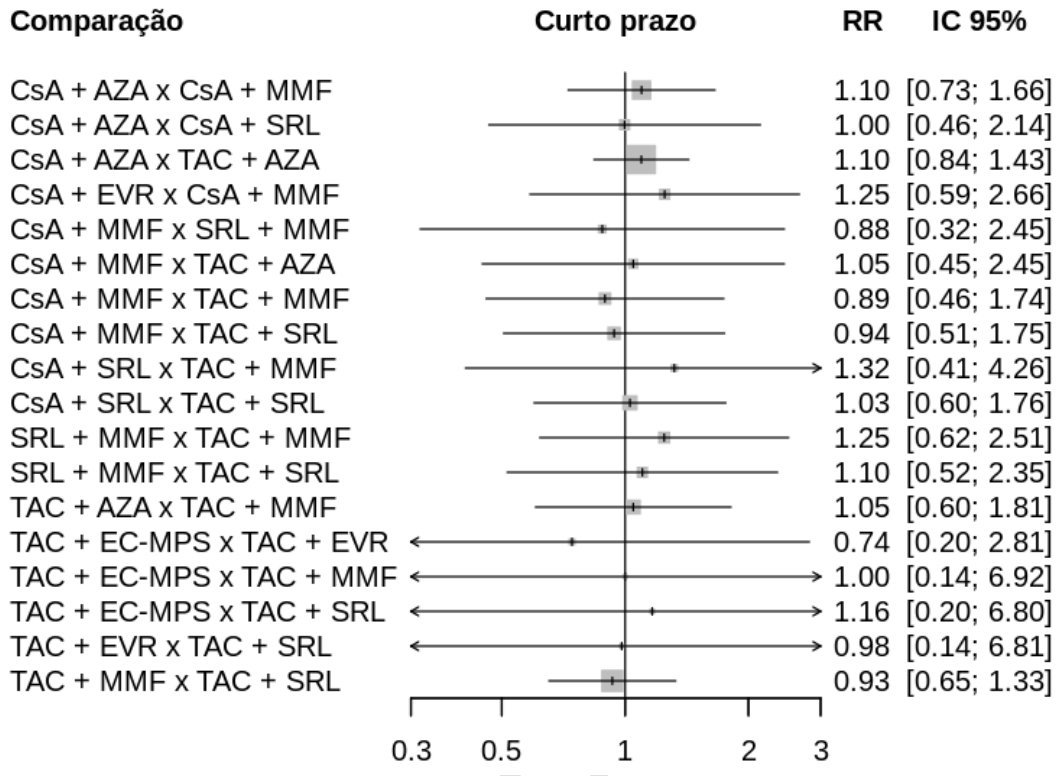
Nas análises de evidência direta (Figura 121) e indireta (Figura 122) no acompanhamento de curto prazo, observou-se que não houve diferença de efeito entre as entre os esquemas de imunossupressão na perda do enxerto renal. Na

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

comparação entre os imunossupressores utilizados isoladamente, também não foi observada diferença de efeito entre eles na sobrevida do enxerto renal nas análises diretas (Figura 123) e indiretas (Figura 124).

Figura 121. Resultados da comparação direta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na perda do enxerto renal.

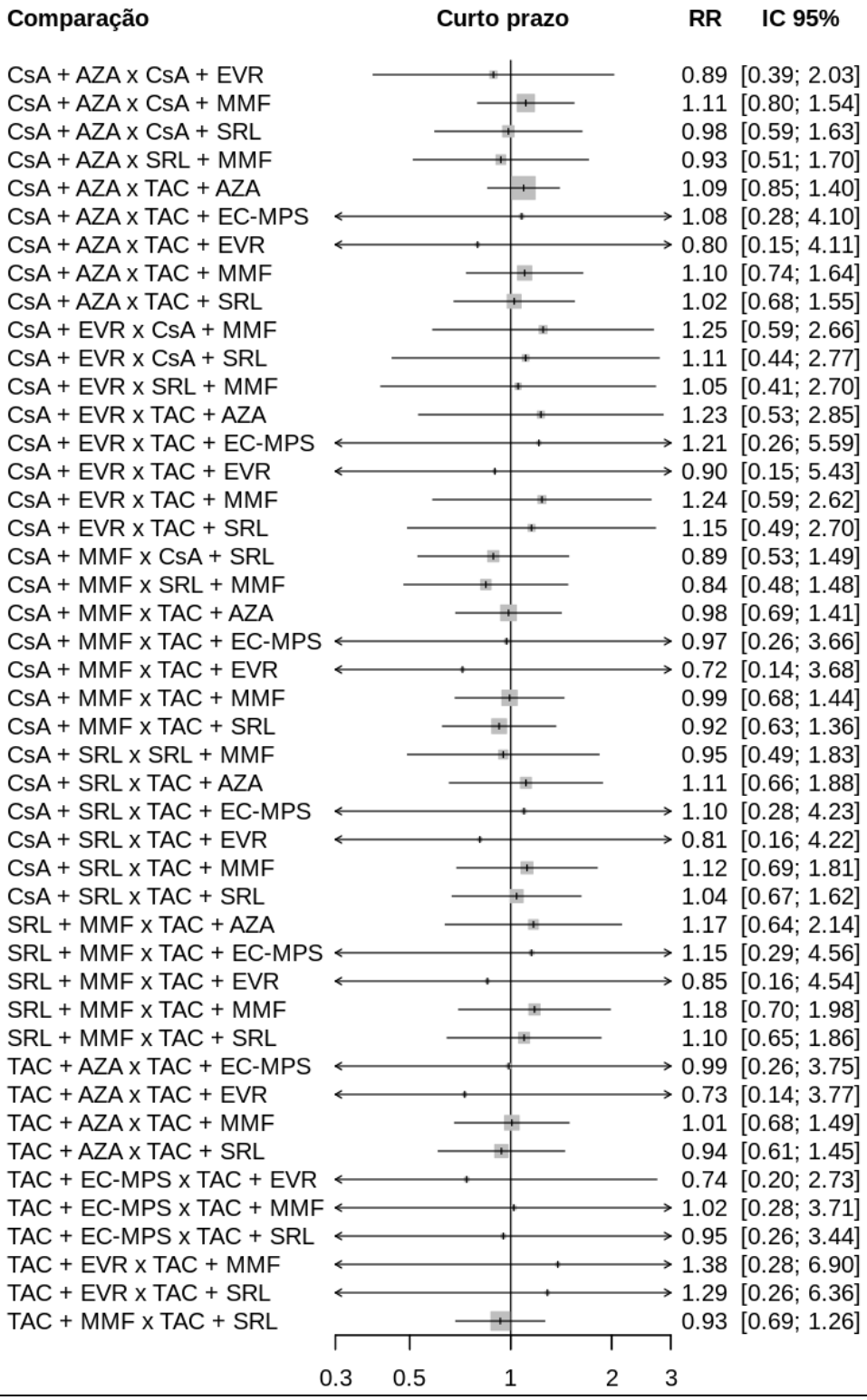


Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EC-MPS: micofenolato de sódio; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

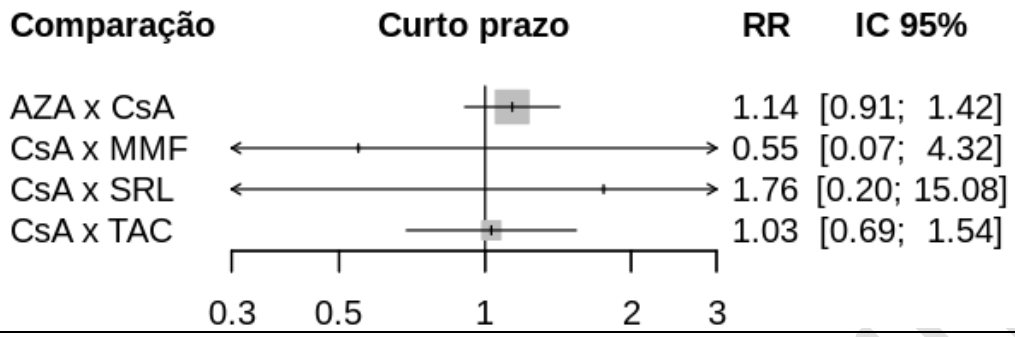
Figura 122. Resultados da comparação indireta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na perda do enxerto renal.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EC-MPS: micofenolato de sódio; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

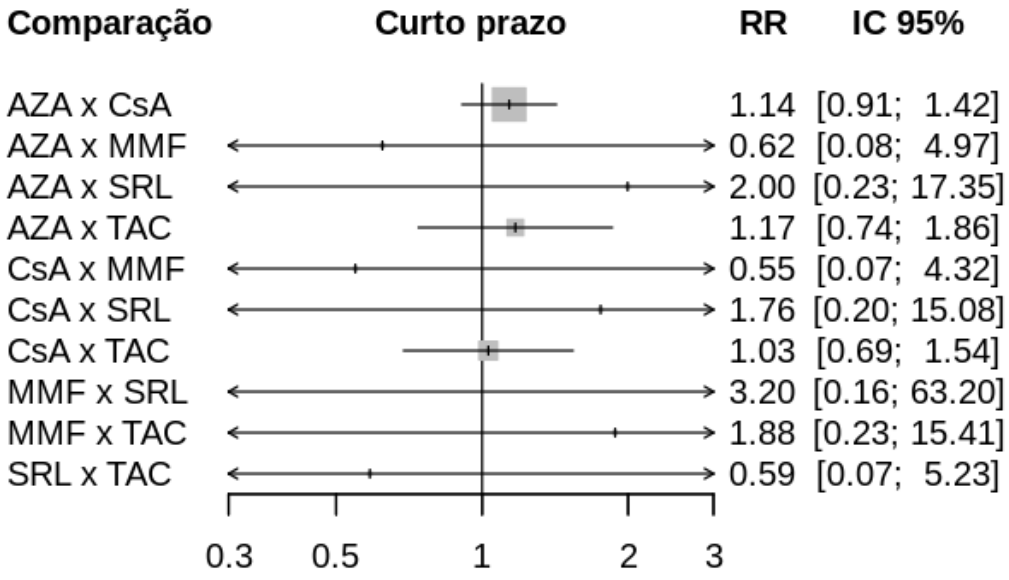
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 123. Resultados da comparação direta de curto prazo das comparações de imunossupressores isolados de manutenção na perda do enxerto renal.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

Figura 124. Resultados da comparação indireta de curto prazo das comparações de imunossupressores isolados de manutenção na perda do enxerto renal.

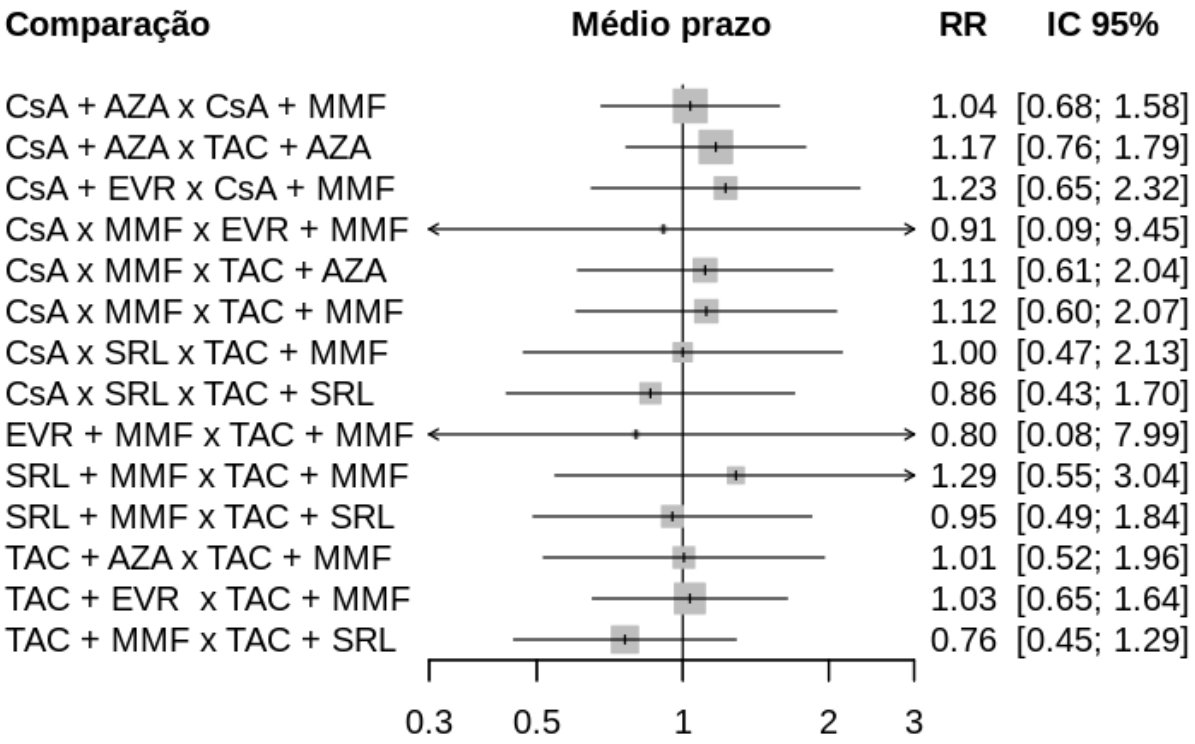


Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

Em relação ao médio prazo, as análises diretas e indiretas não apresentaram diferença de efeito tanto nos esquemas de imunossupressão (Figura 125 e Figura 126), quanto nas comparações entre as monoterapias (Figura 127 e Figura 128).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 125. Resultados da comparação direta de médio prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na perda do enxerto renal.

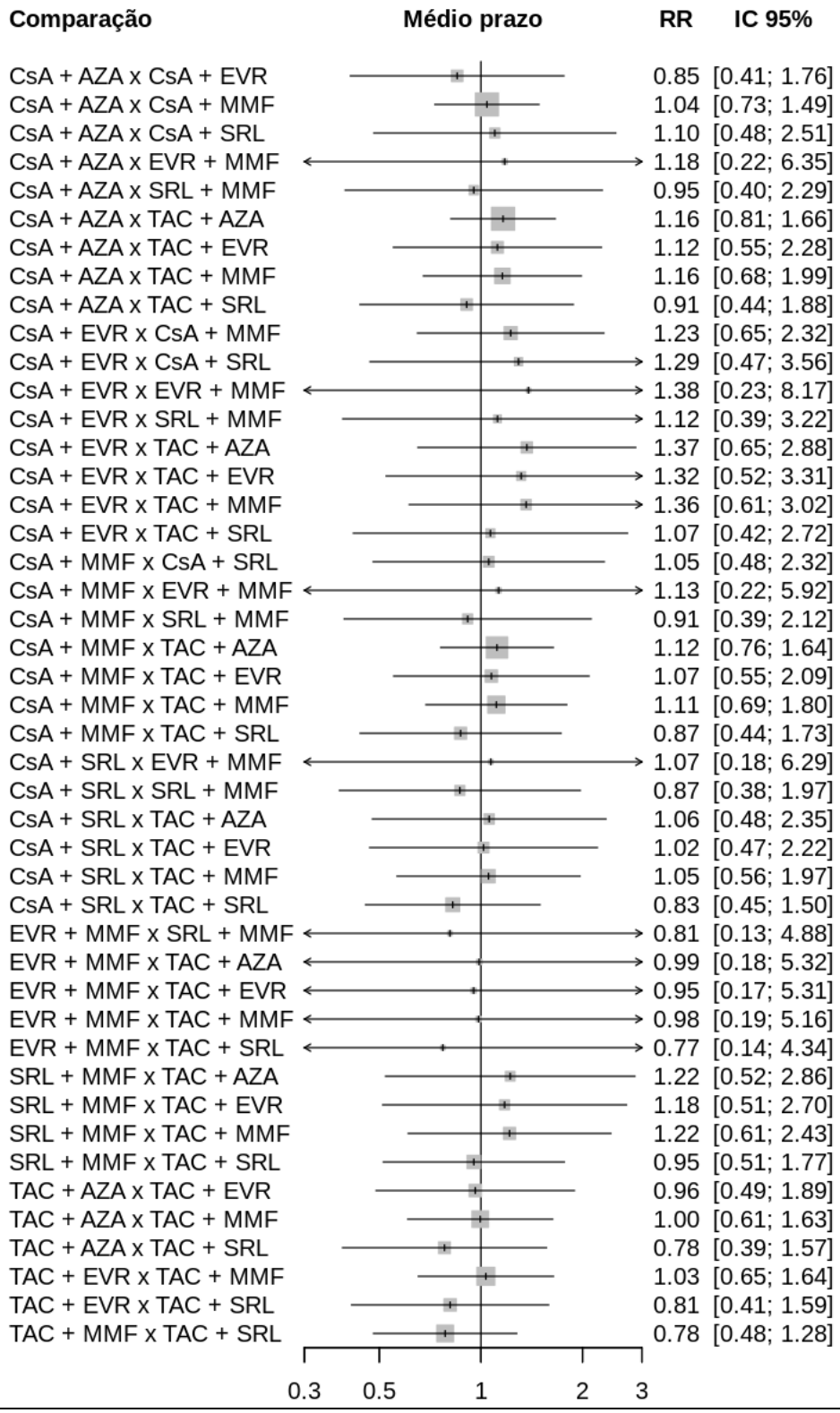


Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

Relatório P

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

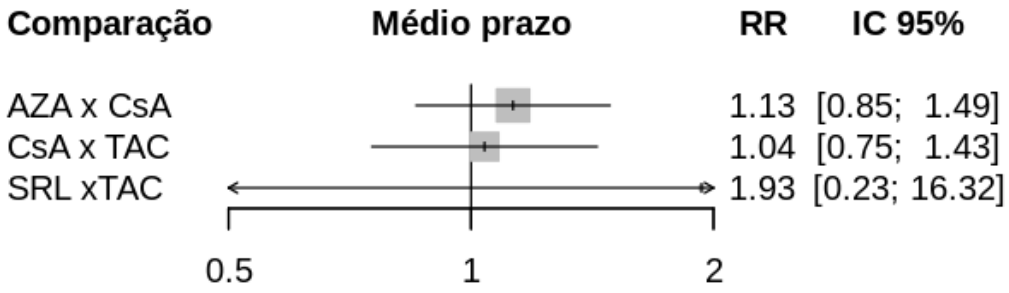
Figura 126. Resultados da comparação indireta de médio prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na perda do enxerto renal.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

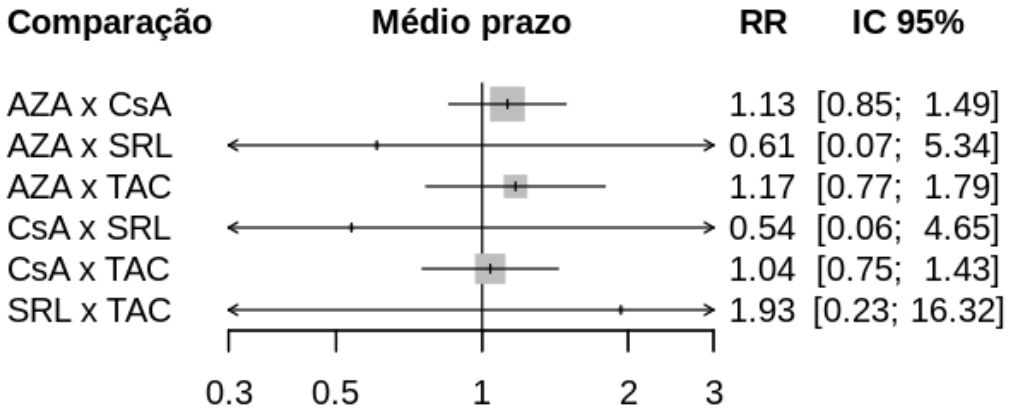
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 127. Resultados da comparação direta de médio prazo das comparações de imunossupressores isolados de manutenção na perda do enxerto renal.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

Figura 128. Resultados da comparação indireta de médio prazo das comparações de imunossupressores isolados de manutenção na perda do enxerto renal.

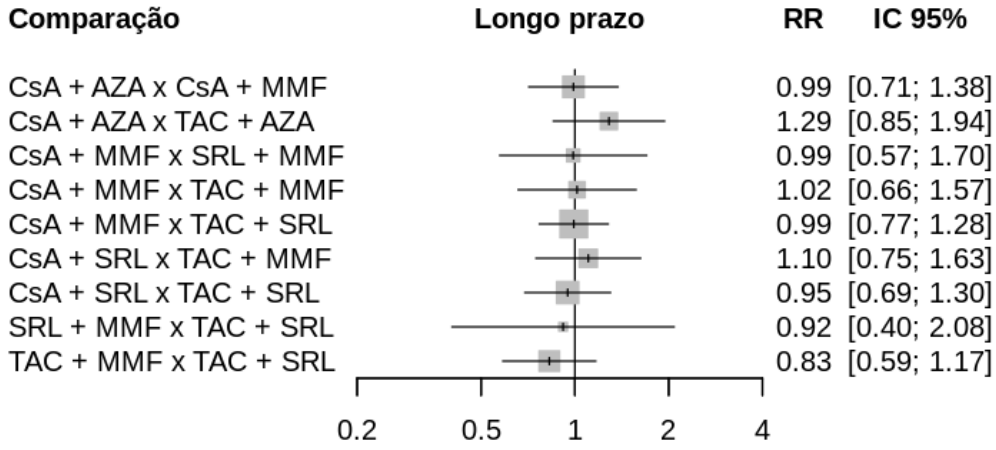


Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

No acompanhamento de longo prazo, foram analisadas as comparações diretas (Figura 129) e indiretas (Figura 130) dos esquemas de imunossupressão, que se mostraram semelhantes, não havendo diferença no efeito dos imunossupressores sobre a perda do enxerto renal. Identificou-se a mesma similaridade de efeito entre o tratamento realizado de forma isolada (Figura 131 e Figura 132).

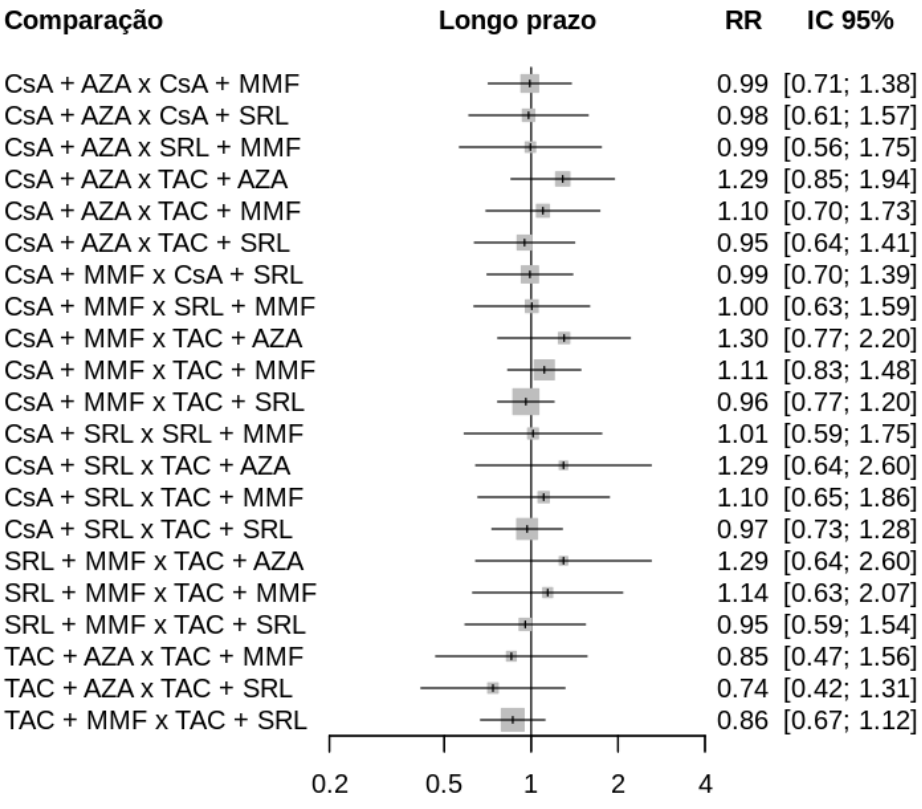
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 129. Resultados da comparação direta de longo prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na perda do enxerto renal.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

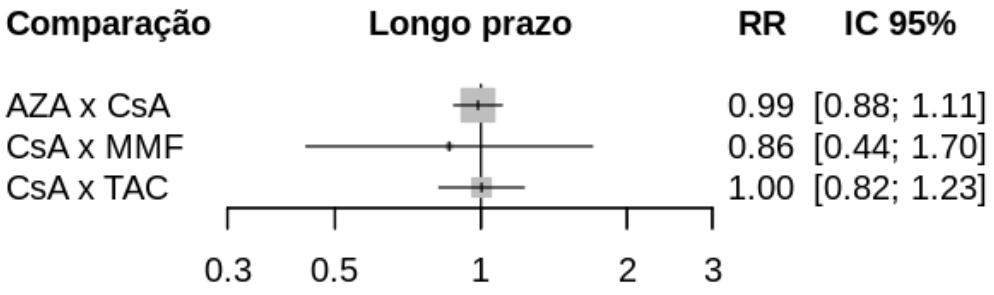
Figura 130. Resultados da comparação indireta de longo prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na perda do enxerto renal.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

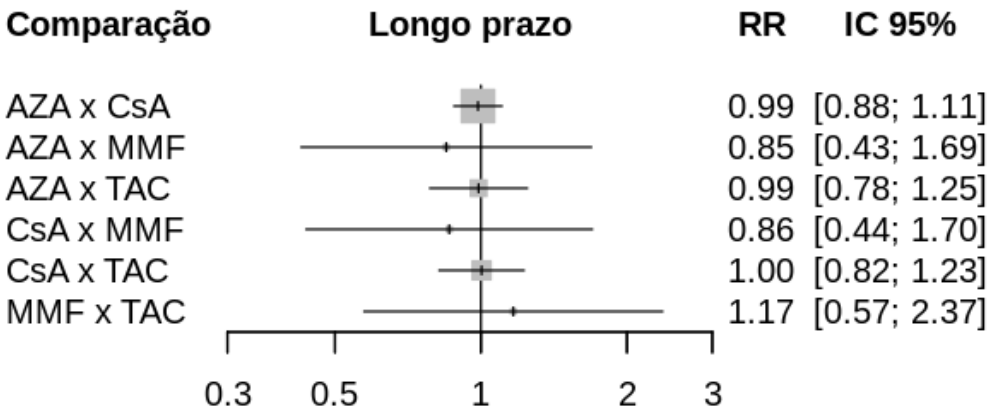
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 131. Resultados da comparação direta de longo prazo das comparações de imunossupressores isolados de manutenção na perda do enxerto renal.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

Figura 132. Resultados da comparação indireta de longo prazo das comparações de imunossupressores isolados de manutenção na perda do enxerto renal.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

9.6.3.3 Análise de comparações não agrupáveis

Cinquenta e dois estudos, correspondendo a 66 publicações [126,130-134,136,140-153,158,160,162,163,166-168,175-178,180,181,190,192-194,196-199,202,204,205,207,211,212,215,216,219-221,227,230,232-234,239,240,244,249,251,263] apresentaram resultados sobre a perda do enxerto renal que não puderam ser analisados de forma agrupada nos esquemas de imunossupressão de ciclosporina mais azatioprina, ciclosporina mais everolimo, ciclosporina mais micofenolato de sódio, ciclosporina mais micofenolato de mofetila, ciclosporina mais sirolimo, everolimo mais micofenolato de sódio, everolimo mais micofenolato de mofetila, sirolimo mais micofenolato de mofetila, tacrolimo mais azatioprina, tacrolimo mais everolimo, tacrolimo mais micofenolato de mofetila, tacrolimo mais micofenolato de sódio, tacrolimo mais sirolimo e de tratamentos monoterápicos como azatioprina, ciclosporina, micofenolato de mofetila e tacrolimo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Um estudo [162,163] que comparou azatioprina a ciclosporina demonstrou menor perda do enxerto em pacientes com transplantes haploidênticos que utilizaram azatioprina em 60 e 120 meses de acompanhamento. Outro estudo [152,153] que avaliou o uso de tacrolimo combinado a azatioprina comparado a ciclosporina mais azatioprina mostrou efeito estatisticamente positivo com o esquema associado a tacrolimo em 48 meses. Todos os outros estudos indicaram que não houve diferença de efeito entre os imunossupressores na perda do enxerto renal[126,130-134,136,140-151,158,160,166-168,175-178,180,181,190,192-194,196-199,202,204,205,207,211,212,215,216,219,220,221,227,233,234,239,240,244,249,251,263] (Quadro 39).

Quadro 39. Resultados de estudos individuais das comparações entre os esquemas de imunossupressão na perda do enxerto renal.

Autor et al. ano	Intervenção	Comparador	Nº amostra	Tempo de seguimento (meses)	Análise estatística	Estimativa de efeito (IC 95%)	valor de p	Direção do efeito
Burke et al. 2002[134]	TAC + SRL	TAC + MMF	100	1	RR (IV, EA)	1,00 (0,06 a 15,55)	1,00	0
Burke et al. 2002[134]	CsA + SRL	TAC + SRL	100	1	RR (IV, EA)	2,00 (0,19 a 21,36)	0,57	0
Burke et al. 2002[134]	CsA + SRL	TAC + MMF	100	1	RR (IV, EA)	2,00 (0,19 a 21,36)	0,57	0
Schleibner et al. 1995[233]	TAC + AZA	CsA + AZA	47	1,5	RR (IV, EA)	0,18 (0,01 a 4,12)	0,28	0
Burke et al. 2002[134]	TAC + SRL	TAC + MMF	100	2	RR (IV, EA)	0,50 (0,05 a 5,34)	0,57	0
Burke et al. 2002[134]	CsA + SRL	TAC + SRL	100	2	RR (IV, EA)	3,00 (0,32 a 27,87)	0,33	0
Burke et al. 2002[134]	CsA + SRL	TAC + MMF	100	2	RR (IV, EA)	1,50 (0,26 a 8,60)	0,65	0
Burke et al. 2002[134]	TAC + SRL	TAC + MMF	100	3	RR (IV, EA)	0,50 (0,05 a 5,34)	0,57	0
Burke et al. 2002[134]	CsA + SRL	TAC + SRL	100	3	RR (IV, EA)	3,00 (0,32 a 27,87)	0,33	0
Burke et al. 2002[134]	CsA + SRL	TAC + MMF	100	3	RR (IV, EA)	1,50 (0,26 a 8,60)	0,65	0
Freschi J et al. 2024[158]	TAC + SRL	TAC + EVR	176	3	RR (IV, EA)	2,09 (0,19 a 22,66)	0,54	0
Freschi J et al. 2024[158]	TAC + EC-MPS	TAC + EVR	180	3	RR (IV, EA)	0,33 (0,01 a 8,08)	0,50	0
Freschi J et al. 2024[158]	TAC + EC-MPS	TAC + SRL	176	3	RR (IV, EA)	0,19 (0,01 a 3,93)	0,28	0
Machado et al. 2004[207]	CsA + SRL	CsA + AZA	70	3	RR (IV, EA)	NA	NA	0
Morris-Stiff et al. 1998[216]	TAC	CsA	80	3	RR (IV, EA)	0,08 (0,00 a 1,32)	0,08	0
Burke et al. 2002[134]	TAC + MMF	CsA + SRL	100	4	RR (IV, EA)	5,00 (0,25 a 101,58)	0,29	0
Burke et al.	TAC + SRL	TAC + MMF	100	5	RR (IV, EA)	0,33 (0,04 a 3,10)	0,33	0

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

2002[134]								
Burke et al. 2002[134]	CsA + SRL	TAC + SRL	100	5	RR (IV, EA)	3,00 (0,32 a 27,87)	0,33	0
Burke et al. 2002[134]	CsA + SRL	TAC + MMF	100	5	RR (IV, EA)	1,00 (0,21 a 4,72)	1,00	0
Brakemeier et al. 2019[126]	EVR + MMF	CsA + MMF	75	6	RR (IV, EA)	NA	NA	0
Burke et al. 2002[134]	TAC + SRL	TAC + MMF	100	6	RR (IV, EA)	0,33 (0,04 a 3,10)	0,33	0
Burke et al. 2002	CsA + SRL	TAC + SRL	100	6	RR (IV, EA)	3,00 (0,32 a 27,87)	0,33	0
Burke et al. 2002[134]	CsA + SRL	TAC + MMF	100	6	RR (IV, EA)	1,00 (0,21 a 4,72)	1,00	0
Filler et al. 2005[152] ; Trompeter et al. 2002[153]	TAC + AZA	CsA + AZA	196	6	RR (IV, EA)	0,48 (0,21 a 1,08)	0,08	0
Freschi J et al. 2024[158]	TAC + SRL	TAC + EVR	176	6	RR (IV, EA)	2,09 (0,19 a 22,66)	0,54	0
Freschi J et al. 2024[158]	TAC + EC-MPS	TAC + EVR	180	6	RR (IV, EA)	1,00 (0,06 a 15,74)	1,00	0
Freschi J et al. 2024[158]	TAC + EC-MPS	TAC + SRL	176	6	RR (IV, EA)	0,48 (0,04 a 5,17)	0,54	0
Liu et al. 2003[204]	TAC + MMF	CsA + MMF	27	6	RR (IV, EA)	0,27 (0,01 a 6,11)	0,41	0
Machado et al. 2004[207]	CsA + SRL	CsA + AZA	70	6	RR (IV, EA)	1,00 (0,07 a 15,36)	1,00	0
Mendez, 1998[211] ; Miller, 1999[212]	TAC + AZA	TAC + MMF[1]	117	6	RR (IV, EA)	0,49 (0,05 a 5,27)	0,56	0
Sollinger, 1995[240]	AZA + CsA	MMF[2]+ CsA	332	6	RR (IV, EA)	3,00 (0,61 a 14,65)	0,17	0
Burke et al. 2002	TAC + SRL	TAC + MMF	100	7	RR (IV, EA)	0,33 (0,04 a 3,10)	0,33	0
Burke et al. 2002[134]	CsA + SRL	TAC + SRL	100	7	RR (IV, EA)	0,33 (0,01 a 7,99)	0,50	0
Burke et al. 2002[134]	TAC + SRL	TAC + MMF	100	8	RR (IV, EA)	0,33 (0,04 a 3,10)	0,33	0
Burke et al. 2002[134]	CsA + SRL	TAC + SRL	100	8	RR (IV, EA)	3,00 (0,32 a 27,87)	0,33	0
Burke et al. 2002[134]	CsA + SRL	TAC + MMF	100	8	RR (IV, EA)	1,00 (0,21 a 4,72)	1,00	0
Burke et al. 2002	TAC + SRL	TAC + MMF	100	9	RR (IV, EA)	0,33 (0,04 a 3,10)	0,33	0
Burke et al. 2002[134]	CsA + SRL	TAC + SRL	100	9	RR (IV, EA)	3,00 (0,32 a 27,87)	0,33	0
Burke et al. 2002[134]	CsA + SRL	TAC + MMF	100	9	RR (IV, EA)	1,00 (0,21 a 4,72)	1,00	0

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Freschi J et al. 2024[158]	TAC + SRL	TAC + EVR	176	9	RR (IV, EA)	2,09 (0,19 a 22,66)	0,54	0
Freschi J et al. 2024[158]	TAC + EC-MPS	TAC + EVR	180	9	RR (IV, EA)	3,00 (0,32 a 28,30)	0,34	0
Freschi J et al. 2024	TAC + EC-MPS	TAC + SRL	176	9	RR (IV, EA)	1,43 (0,25 a 8,37)	0,69	0
Burke et al. 2002	TAC + SRL	TAC + MMF	100	10	RR (IV, EA)	3,00 (0,13 a 71,92)	0,50	0
Burke et al. 2002[134]	CsA + SRL	TAC + SRL	100	10	RR (IV, EA)	0,33 (0,01 a 7,99)	0,50	0
Burke et al. 2002[134]	CsA + SRL	TAC + MMF	100	10	RR (IV, EA)	NA	NA	0
Schaefer et al. 2006[232]	TAC + MMF[3]	SRL + MMF	80	10	RR (IV, EA)	0,15 (0,01 a 2,81)	0,20	0
Burke et al. 2002[134]	TAC + SRL	TAC + MMF	100	11	RR (IV, EA)	0,33 (0,04 a 3,10)	0,33	0
Burke et al. 2002[134]	CsA + SRL	TAC + SRL	100	11	RR (IV, EA)	5,00 (0,61 a 41,28)	0,14	0
Burke et al. 2002[134]	CsA + SRL	TAC + MMF	100	11	RR (IV, EA)	1,67 (0,42 a 6,60)	0,47	0
Budde et al. 2011[130] ; Budde et al. 2012[131] ; Budde et al. 2015[132] ; Lehner et al. 2014[133]	EVR + EC-MPS	CsA + EC-MPS	300	12	RR (IV, EA)	NA	NA	0
Chen et al. 2008[136]	TAC + SRL	CsA + SRL	41	12	RR (IV, EA)	0,19 (0,01 a 3,75)	0,28	0
Ciancio et al. 2004[140]	TAC + SRL	TAC + MMF	100	12	RR (IV, EA)	0,33 (0,01 a 7,99)	0,50	0
Ciancio et al. 2004[140] ; Ciancio et al. 2006[141] ; Ciancio et al. 2004[142] ; Ciancio et al. 2020[143]	CsA + SRL	TAC + SRL	100	12	RR (IV, EA)	7,00 (0,37 a 132,10)	0,19	0
Ciancio et al. 2016[145]	TAC + EVR	TAC + EC-MPS	30	12	RR (IV, EA)	NA	NA	0
Filler et al. 2002[151]	TAC + AZA	CsA + AZA	196	12	RR (IV, EA)	0,53 (0,26 a 1,10)	0,09	0
Hazzan et al. 2005[175] ; Tabibzadeh et al. 2016[176]	MMF	CsA	108	12	RR (IV, EA)	NA	NA	0
Heilman et al.	TAC + MMF	SRL + MMF	122	12	RR (IV, EA)	NA	NA	0

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

2011[177] ; Heilman et al. 2012[178]								
Kahan, 2000	CsA + SRL[4]	CsA + AZA	435	12	RR (IV, EA)	1,31 (0,61 a 2,80)	0,49	0
Keown et al. 1996[192] ; Mathew, 1998[194]	CsA + AZA	CsA + MMF[2]	330	12	RR (IV, EA)	1,37 (0,69 a 2,70)	0,37	0
Kim et al. 2021[196]	EVR + EC-MPS	TAC + EC-MPS	77	12	RR (IV, EA)	NA	NA	0
Kohnle et al. 2000[197]	TAC	CsA	57	12	RR (IV, EA)	0,37 (0,02 a 8,69)	0,54	0
Kojima et al. 2018[198]	TAC + SRL	TAC + EC-MPS	44	12	RR (IV, EA)	5,45 (0,28 a 107,47)	0,26	0
Lorber et al. 2005[205]	CsA + EVR 3 mg	CsA + MMF	390	12	RR (IV, EA)	0,81 (0,33 a 2,00)	0,65	0
Mjörnstedt et al. 2012[215]	EVR + EC-MPS	CsA + EC-MPS	202	12	RR (IV, EA)	NA	NA	0
Park et al. 2006[219]	TAC + MMF	CsA + MMF	117	12	RR (IV, EA)	NA	NA	0
Schnuelle et al. 2002[234]	MMF	CsA	84	12	RR (IV, EA)	2,73 (0,11 a 65,24)	0,53	0
Suszynski et al. 2013[244]	TAC (0.03 mg) + SRL (2 mg)	CsA + MMF	300	12	RR (IV, EA)	0,68 (0,25 a 1,85)	0,45	0
Tönshoff et al. 2019[249]	EVR + TAC	TAC + MMF	106	12	RR (IV, EA)	NA	NA	0
McGrath et al. 2001[263]	TAC	MMF	30	15	RR (IV, EA)	5,00 (0,26 a 96,13)	0,29	0
Smak Gregoor et al. 2000[239]	AZA	MMF	64	21	RR (IV, EA)	0,38 (0,02 a 8,91)	0,54	0
Cransberg et al. 2007[147]	MMF	CsA	36	24	RR (IV, EA)	3,00 (0,13 a 69,09)	0,49	0
Gonwa et al. 2003[166] Ahsan et al. 2001[167] ; Johnson et al. 2000[168]	TAC + AZA	TAC + MMF	148	24	RR (IV, EA)	0,95 (0,46 a 1,97)	0,88	0
Gonwa et al. 2003[166] Ahsan et al. 2001[167]; Johnson et al. 2000[168]	TAC + MMF	CsA + MMF	147	24	RR (IV, EA)	0,69 (0,36 a 1,34)	0,28	0
Gonwa et al. 2003[166] Ahsan et al. 2001[167];	CsA + MMF	TAC + AZA	151	24	RR (IV, EA)	1,52 (0,79 a 2,93)	0,21	0

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Johnson et al. 2000[168]								
Veroux et al. 2010[251]	SRL + TAC	SRL + MMF	24	29	RR (IV, EA)	NA	NA	0
El-Agroudy et al. 2016[148], ; El-Agroudy et al. 2017[149]	SRL + MMF	TAC + MMF	58	36	RR (IV, EA)	7,00 (0,38 a 129,74)	0,19	0
Keown et al. 1996[193] ; Mathew, 1998[194]	CsA + AZA	CsA + MMF[5]	330	36	RR (IV, EA)	1,26 (0,79 a 2,04)	0,33	0
Kootte et al. 1988[199]	AZA	CsA	66	36	RR (IV, EA)	5,30 (0,26 a 106,40)	0,28	0
Lorber et al. 2005[205]	CsA + EVR[6]	CsA + MMF	390	36	RR (IV, EA)	1,08 (0,54 a 2,18)	0,82	0
Lebranchu et al. 2009[202]	SRL + MMF	CsA + MMF	192	47	RR (IV, EA)	0,34 (0,01 a 8,25)	0,51	0
Filler et al. 2005[152] ; Trompeter et al. 2002[153]	TAC + AZA	CsA + AZA	196	48	RR (IV, EA)	0,50 (0,25 a 0,98)	0,04	+
Ciancio et al. 2011[144]	TAC + MMF	TAC + EC-MPS	150	48	RR (IV, EA)	0,73 (0,31 a 1,71)	0,46	0
Ciancio et al. 2004[140] ; Ciancio et al. 2006[141] ; Ciancio et al. 2004[142] ; Ciancio et al. 2020[143]	TAC + SRL	TAC + MMF	100	60	RR (IV, EA)	0,63 (0,22 a 1,78)	0,38	0
Ciancio et al. 2004[140]; Ciancio et al. 2006[141]; Ciancio et al. 2004[142] ; Ciancio et al. 2020[143]	CsA + SRL	TAC + SRL	100	60	RR (IV, EA)	1,40 (0,48 a 4,12)	0,54	0
Ciancio et al. 2004[140]; Ciancio et al. 2006[141]; Ciancio et al. 2004[142] ; Ciancio et al. 2020[143]	CsA + SRL	TAC + MMF	100	60	RR (IV, EA)	0,88 (0,34 a 2,23)	0,78	0
Clayton et al. 2012[146]	CsA + AZA	CsA + MMF[2]	89	60	RR (IV, EA)	0,70 (0,35 a 1,40)	0,31	0
Clayton et al.	CsA + MMF[5]	CsA + AZA	89	60	RR (IV, EA)	0,82 (0,36 a 1,88)	0,64	0

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

2012[146]								
Ficher et al. 2022[150]	TAC [7]+ EVR	TAC + EC-MPS	186	60	RR (IV, EA)	0,87 (0,42 a 1,79)	0,71	0
Hiramitsu et al. 2016[180]	CsA + EVR	CsA + MMF	24	60	RR (IV, EA)	NA	NA	0
Pedersen et al. 1993[220]	AZA	CsA	106	60	RR (IV, EA)	1,29 (0,82 a 2,04)	0,27	0
Pipeleers et al. 2021[221]	EVR + EC-MPS	CsA + EC-MPS	124	60	RR (IV, EA)	1,17 (0,51 a 2,67)	0,72	0
Suszynski et al. 2013[244]	TAC[8] + SRL[4]	CsA + MMF	291	60	RR (IV, EA)	0,89 (0,57 a 1,38)	0,60	0
Ficher et al. 2022[150]	TAC[9] + EVR	TAC + EC-MPS	203	60	RR (IV, EA)	0,66 (0,31 a 1,40)	0,28	0
Gheith et al. 2007[162]	AZA	CsA	475	60	RR (IV, EA)	0,73 (0,58 a 0,93)	0,01	+
Gheith et al. 2008[163]	AZA	CsA	205	60	RR (IV, EA)	0,73 (0,50 a 1,06)	0,10	0
Remuzzi et al. 2007[227]	MMF + CsA	AZA + CsA	248	72	RR (IV, EA)	1,00 (0,39 a 2,58)	1,00	0
Hollander et al. 1995[181]	CsA	AZA	125	96	RR (IV, EA)	1,35 (0,63 a 2,88)	0,44	0
Ciancio et al. 2004[140]; Ciancio et al. 2006[141]; Ciancio et al. 2004[142] ; Ciancio et al. 2020[143]	TAC + SRL	TAC + MMF	100	120	RR (IV, EA)	1,09 (0,53 a 2,24)	0,81	0
Ciancio et al. 2004[140]; Ciancio et al. 2006[141]; Ciancio et al. 2004[142] ; Ciancio et al. 2020[143]	CsA + SRL	TAC + SRL	100	120	RR (IV, EA)	1,00 (0,50 a 2,01)	1,00	0
Ciancio et al. 2004[140]; Ciancio et al. 2006[141]; Ciancio et al. 2004[142] ; Ciancio et al. 2020[143]	CsA + SRL	TAC + MMF	100	120	RR (IV, EA)	1,09 (0,53 a 2,24)	0,81	0
Clayton et al. 2012[146]	CsA + AZA	CsA + MMF[1]	89	120	RR (IV, EA)	1,06 (0,72 a 1,56)	0,76	0
Clayton et al. 2012[146]	CsA + AZA	CsA + MMF[5]	89	120	RR (IV, EA)	1,44 (0,91 a 2,27)	0,12	0
Suszynski et al. 2013[244]	TAC[9] + SRL[4]	CsA + MMF	291	120	RR (IV, EA)	1,12 (0,84 a 1,49)	0,45	0
Joss et al.	AZA	CsA	216	120	RR (IV, EA)	1,09 (0,76 a 1,57)	0,65	0

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

2007[190]								
Gheith et al. 2007[162]	AZA	CsA	475	120	RR (IV, EA)	0,75 (0,64 a 0,88)	0,00	+
Gheith et al. 2008[163]	AZA	CsA	205	120	RR (IV, EA)	0,75 (0,58 a 0,95)	0,02	+
Clayton et al. 2012[146]	CsA + AZA	CsA + MMF[5]	89	180	RR (IV, EA)	1,15 (0,87 a 1,53)	0,33	0
Gallagher et al. 2004[160]	AZA	CsA	324	180	RR (IV, EA)	0,95 (0,78 a 1,16)	0,61	0

Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EC-MPS: micofenolato de sódio; EVR: everolimo; MMF: micofenolato de mofetila; TAC: tacrolimo; RR: risco relativo; IV: inverso da variância; EA: efeitos aleatórios; NA: não se aplica. Nota: (+) efeito favorável à intervenção; (0) sem diferença de efeito entre as intervenções.

[1] Pacientes que utilizaram micofenolato de mofetila 2g/dia

[2] Pacientes que utilizaram micofenolato de mofetila de 3 mg.

[3] Pacientes sem uso de prednisona.

[4] Pacientes que utilizaram sirolimo de 5 mg.

[5] Pacientes que utilizaram micofenolato de 3g/dia.

[6] Pacientes que utilizaram everolimo de 3 mg.

[7] Pacientes que utilizaram tacrolimo de 0,05 mg.

[8] Pacientes que utilizaram tacrolimo de 0,15 mg.

[9] Pacientes que utilizaram tacrolimo de 0,1 mg.

9.6.3.4 Redução da mortalidade no transplante renal

A mortalidade foi avaliada em 106 estudos, correspondendo a 130 publicações [122,124-133,135-179,181-190,192-194,196,198-212,214-216,219-223,226-242,244-251,254-262,264]. Os tratamentos isolados investigados foram de azatioprina [124,160,162-164,165,170,172,179,181,182,183,190,199,220,222,223,239,242,245,247,260,261,262,264], ciclosporina [122,124,127,147,160,162-165,170,172,175,176,179,181-184,189,190,199,216,220,222-234,235,236,242,245,247,259-262,264], micofenolato de mofetila [122,147,175,176,234,239], sirolimo [246,259] e tacrolimo [127,184,189,216,235,236,246].

Foram identificados esquemas terapêuticos de ciclosporina mais azatioprina [125,137,146,151,152,153,192,193,194,200,206,207,208,209,214,226,227,228,230,233,240,241,248,255,185,186,187,188,174,135], ciclosporina mais everolimo [205], ciclosporina mais micofenolato de mofetila [125,126,128,129,146,154,155,157,161,166,167,168,193,194,202,203,204,205,219,226,227,228,230,237,238,240,244,248,255,256], ciclosporina mais micofenolato de sódio [130,131,132,133,215,221], ciclosporina mais sirolimo [136,140,141,142,143,159,171,192,206,207], everolimo mais micofenolato de mofetila [126], everolimo mais micofenolato de sódio [130,131,132,133,196,215,221], sirolimo mais micofenolato de mofetila [128,129,148,149,154,155,156,157,161,173,177,178,201,202,232,243,251], tacrolimo mais azatioprina [137,151,152,153,166,167,168,200,208,209,211,212,214,233,241,254,185,186,187,188,174,135], tacrolimo mais everolimo [145,258,150,158,249], tacrolimo mais micofenolato de mofetila [138,139,140,141,142,143,257,144,148,149,156,166,167,168,169,171,177,178,201,203,204,210,211,212,219,229,231,232,237,238,243,249,250,254,256], tacrolimo mais micofenolato de sódio [257,144,145,258,150,158,196,198] e tacrolimo mais sirolimo [136,138,139,140,141,142,143,156,158,159,169,171,173,198,210,229,231,244,250,251].

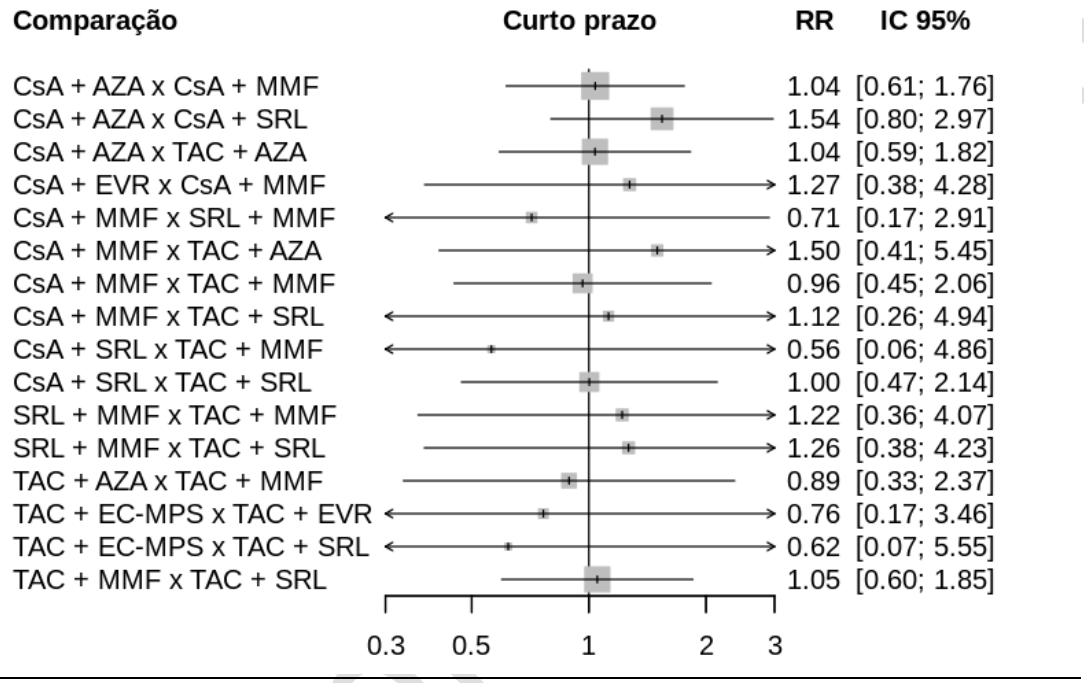
Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

9.6.3.5 Análise comparativa de imunossupressores em metanálise em rede

Observou-se que, no seguimento de curto prazo, tanto as análises diretas (Figura 133) quanto as indiretas (Figura 134) não evidenciaram significância estatística, indicando que as comparações entre os diferentes esquemas de imunossupressão não demonstraram diferenças consistentes na mortalidade dos pacientes. De forma similar, as comparações entre os imunossupressores utilizados isoladamente não mostraram diferença no impacto sobre o risco de morte dos pacientes, tanto nas análises diretas (Figura 135) quanto nas indiretas (Figura 136).

Figura 133. Resultados da comparação direta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na mortalidade do paciente submetido a transplante renal.

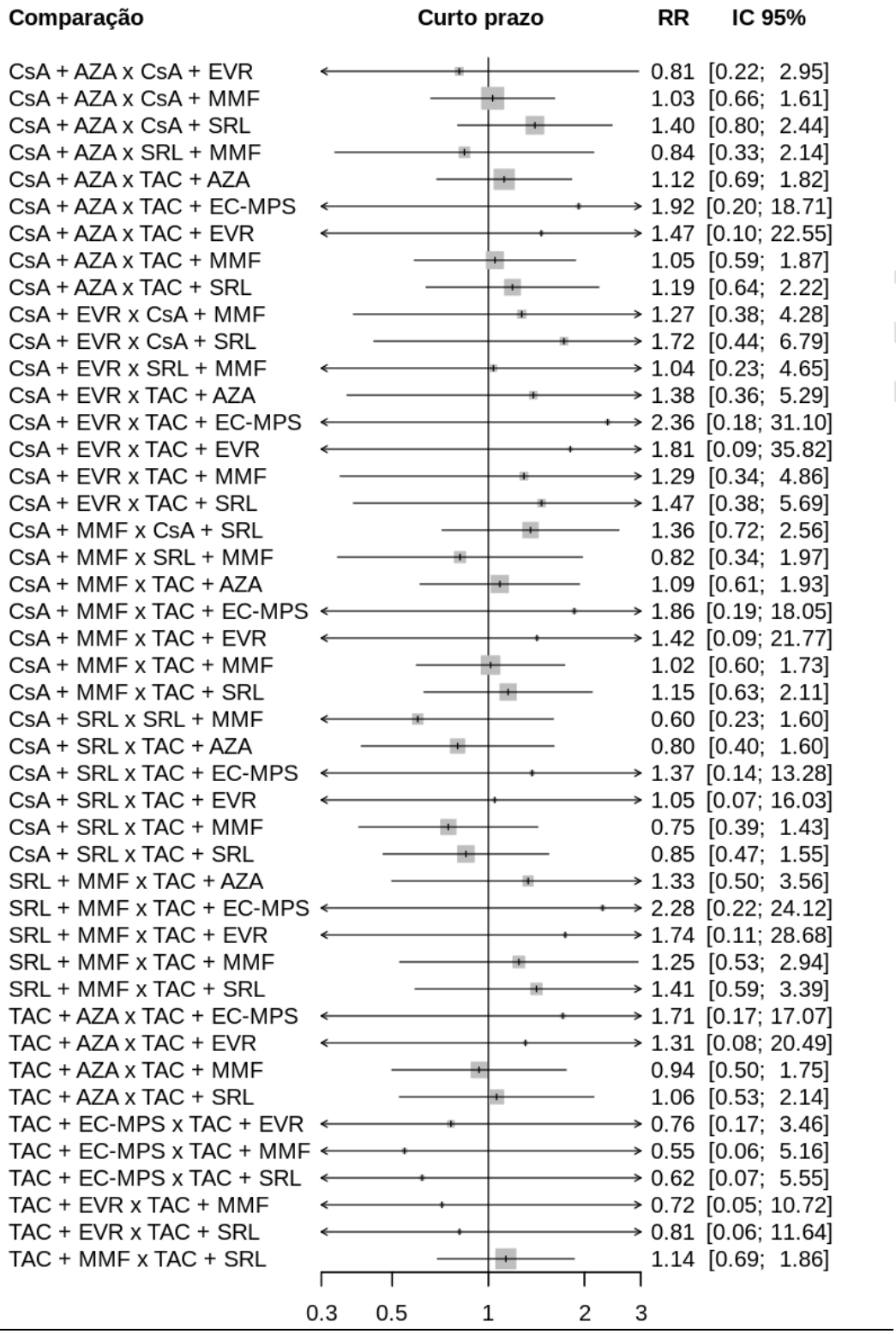


Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EC-MPS: micofenolato de sódio; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

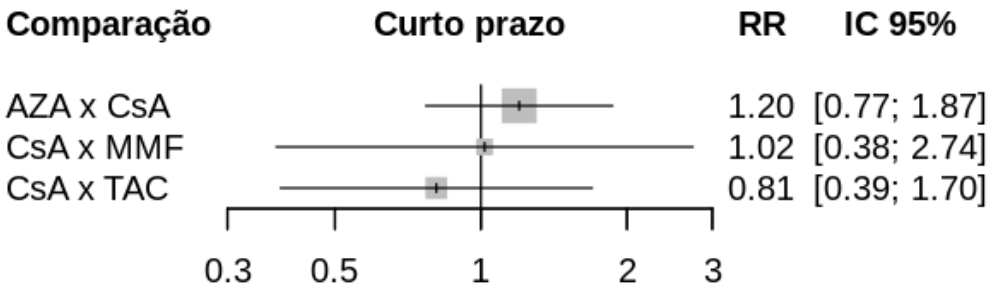
Figura 134. Resultados da comparação indireta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na mortalidade do paciente submetido a transplante renal.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EC-MPS: micofenolato de sódio; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

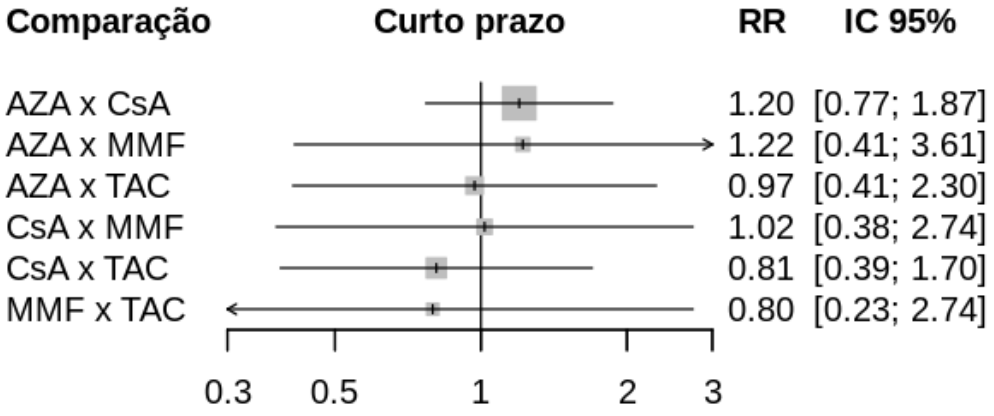
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 135. Resultados da comparação direta de curto prazo entre imunossupressores de manutenção em monoterapia na mortalidade do enxerto renal.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

Figura 136. Resultados da comparação indireta de curto prazo entre imunossupressores de manutenção em monoterapia na mortalidade do enxerto renal.

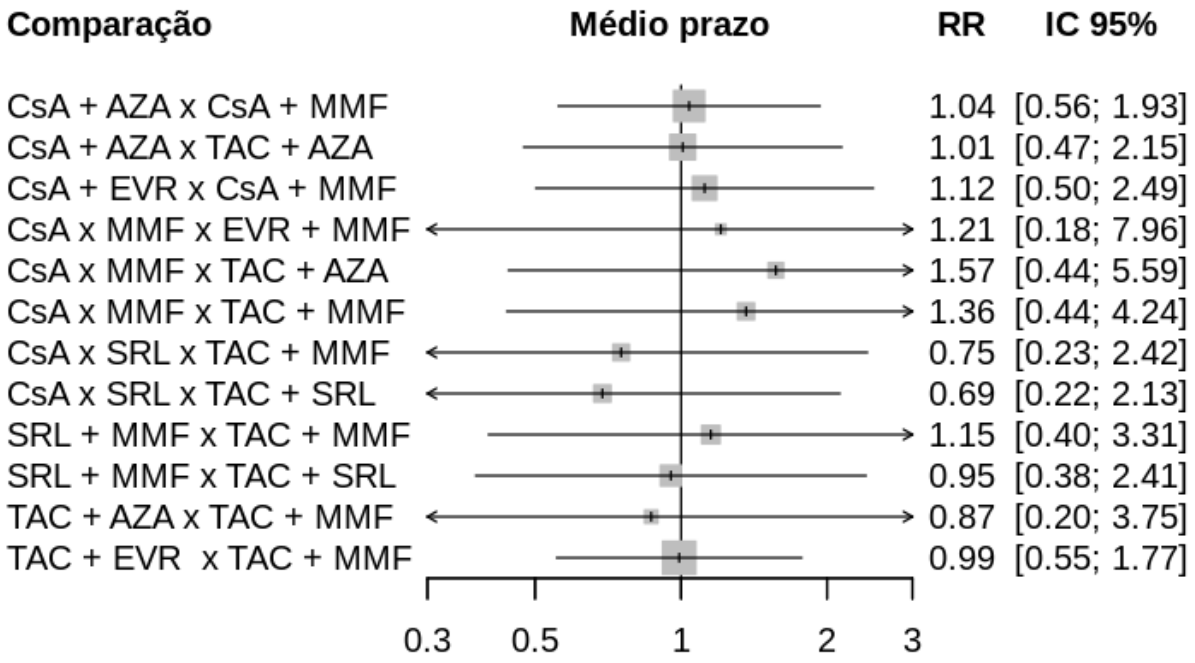


Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

No seguimento de médio prazo, não foram observadas diferenças no efeito sobre o risco de mortalidade entre os esquemas de imunossupressão, seja nas análises diretas (Figura 137) ou nas indiretas (Figura 138). O mesmo foi evidenciado nas comparações entre monoterapias (Figura 139 e Figura 140).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 137. Resultados da comparação direta de médio prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na mortalidade do paciente submetido a transplante renal.

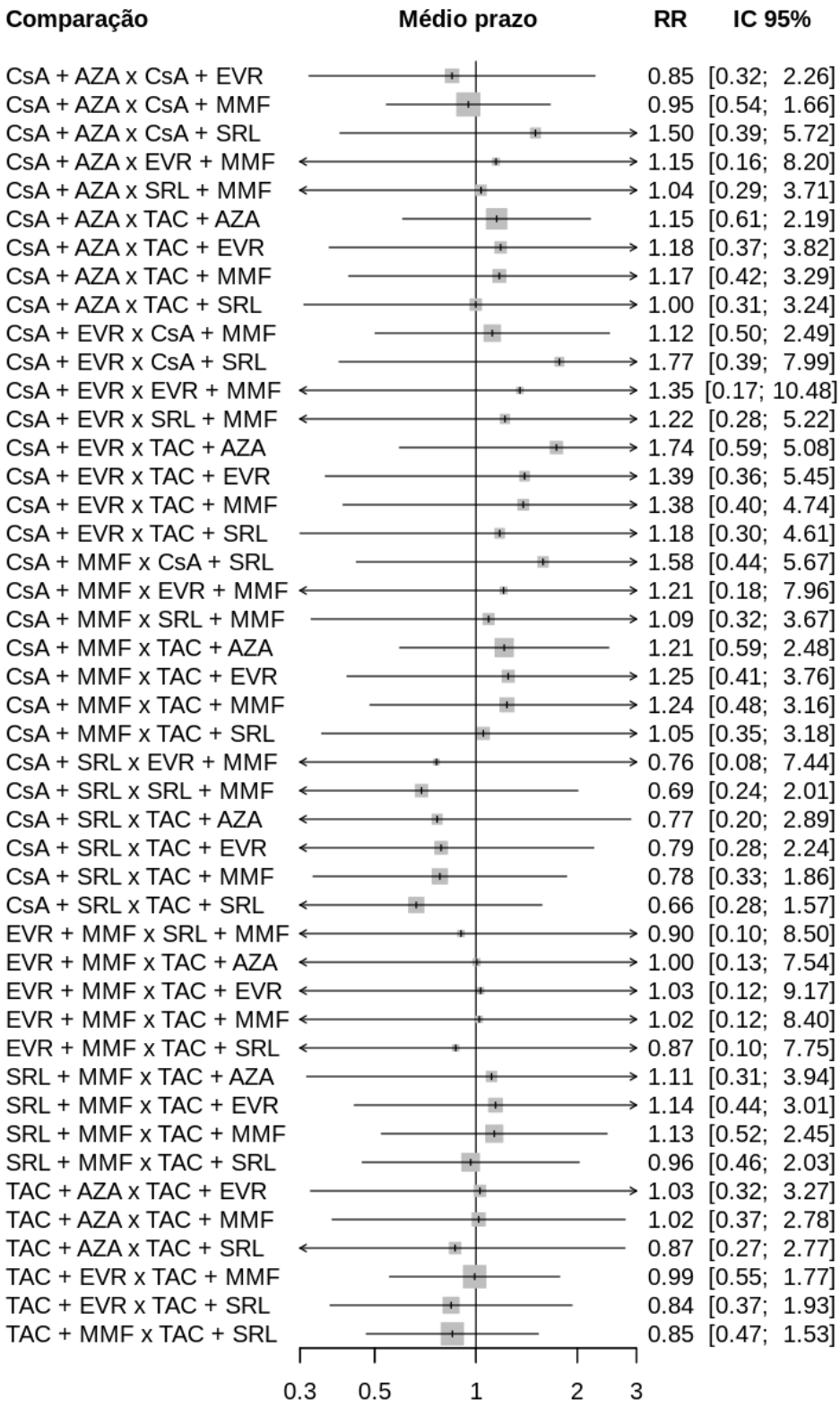


Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

Relatório Pre

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

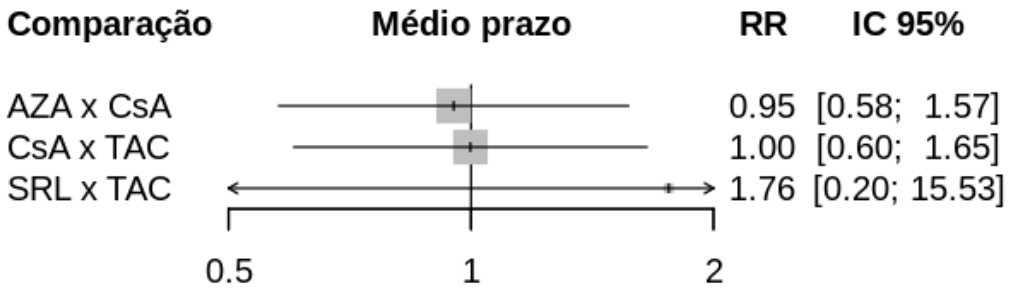
Figura 138. Resultados da comparação indireta de médio prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na mortalidade do paciente submetido a transplante renal.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

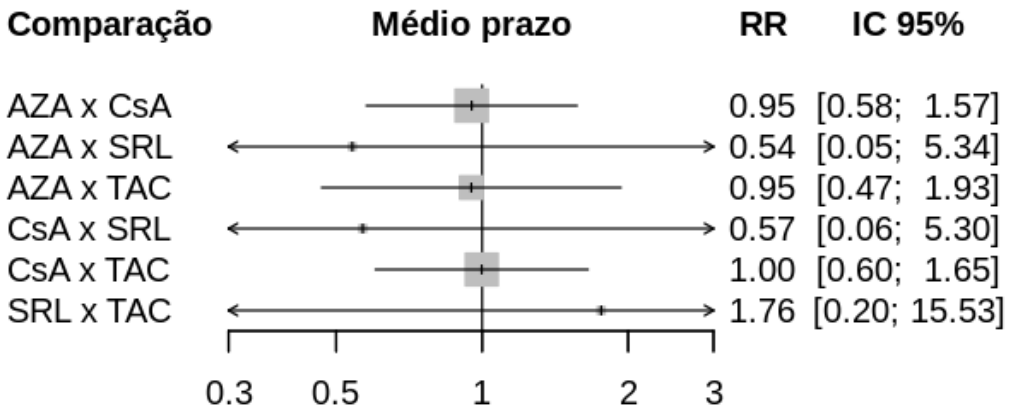
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 139. Resultados da comparação direta de médio prazo entre imunossupressores de manutenção em monoterapia na mortalidade do enxerto renal.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

Figura 140: Resultados da comparação indireta de médio prazo entre imunossupressores de manutenção em monoterapia na mortalidade do enxerto renal.



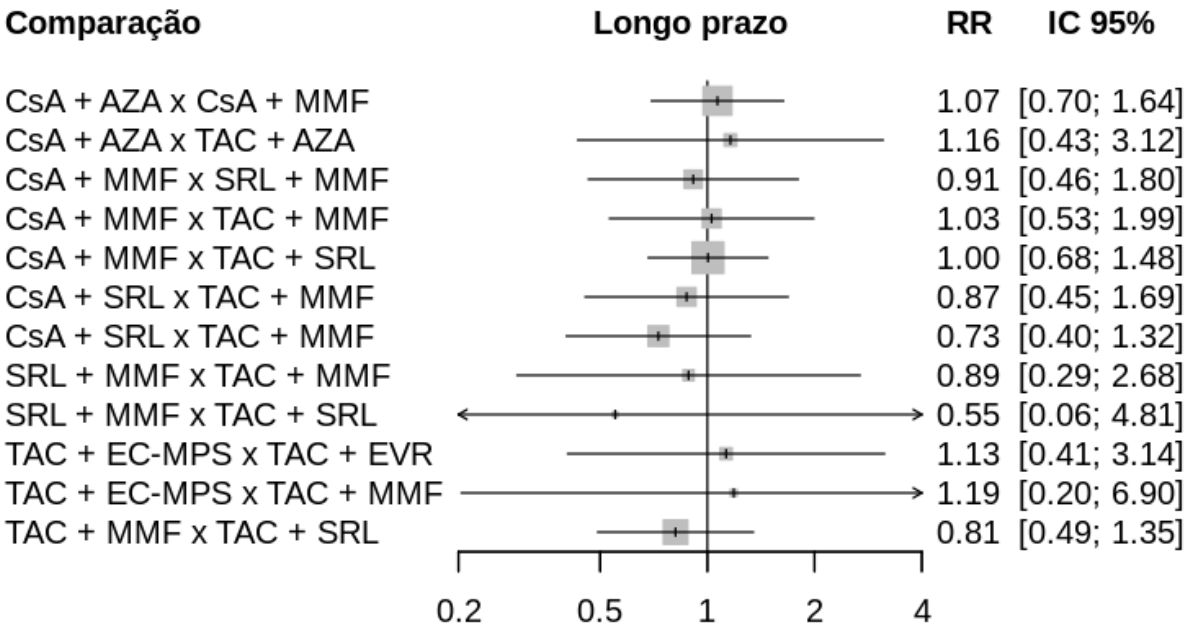
Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

No seguimento de longo prazo, as comparações diretas (Figura 141) e indiretas (Figura 142) entre os esquemas de imunossupressão apresentaram resultados similares, sem evidenciar diferenças no efeito dos imunossupressores sobre a mortalidade dos pacientes. Observou-se, essa semelhança de efeitos, entre o tratamento realizado de forma isolada (Figura 143 e Figura 144).

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 141. Resultados da comparação direta de longo prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na mortalidade do paciente submetido a transplante renal.



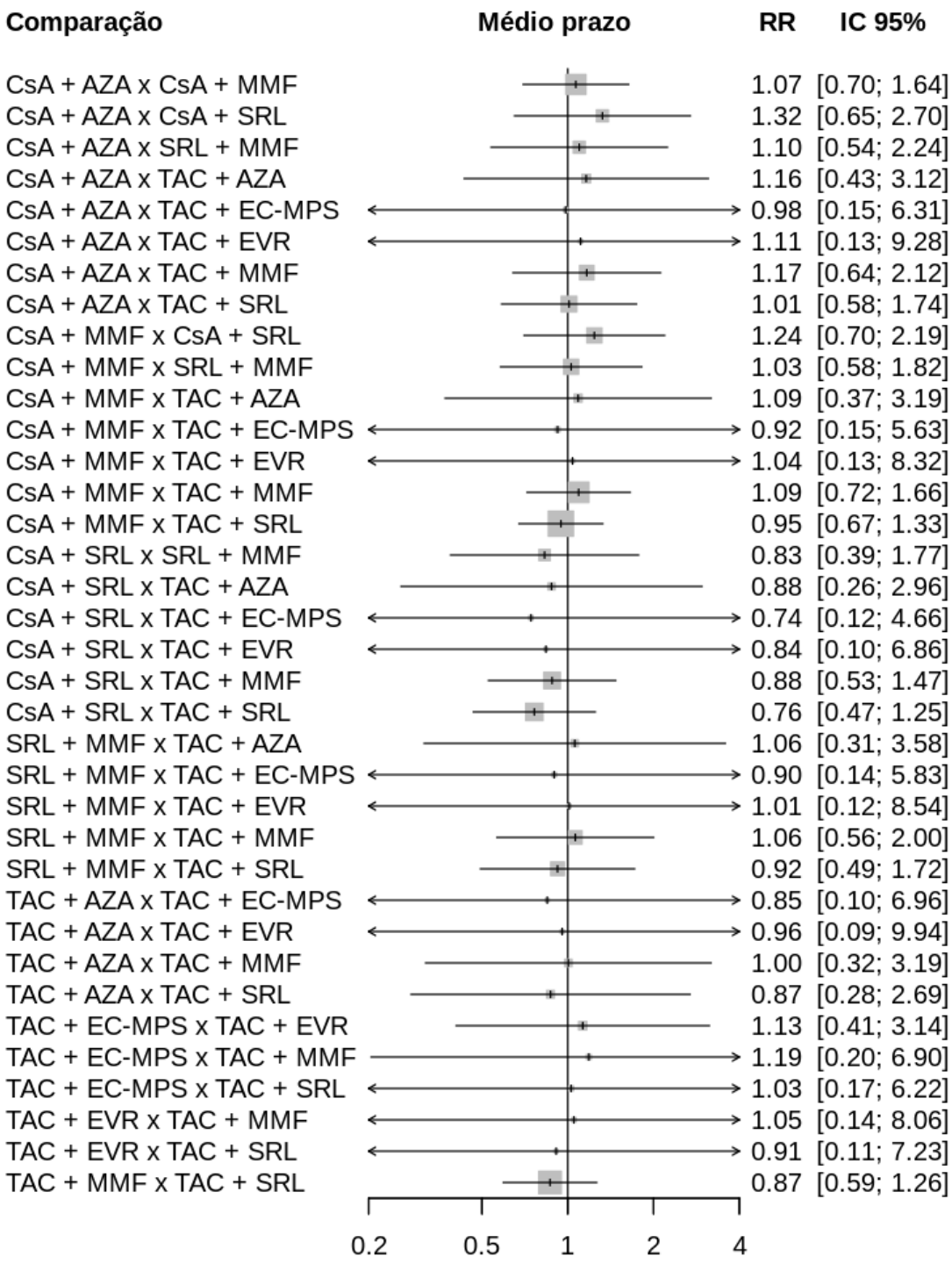
Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EC-MPS: micofenolato de sódio; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

Relatório Pre

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 142. Resultados da comparação indireta de [illegible]azo das comparações de imunossupressores de manutenção na mortalidade do paciente submetido a transplante renal.

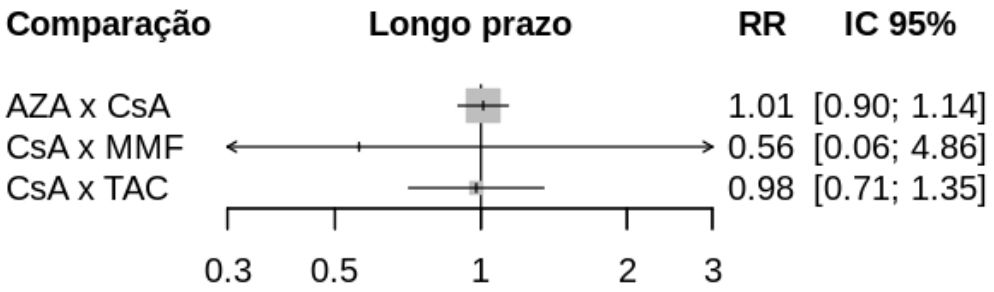
Longo



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EC-MPS: micofenolato de sódio; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

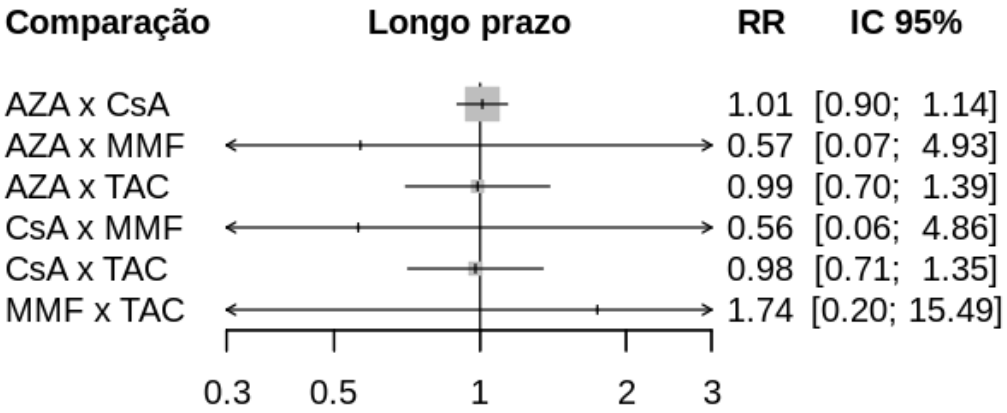
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 143. Resultados da comparação direta de longo prazo entre imunossupressores de manutenção em monoterapia na mortalidade do enxerto renal.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

Figura 144. Resultados da comparação indireta de longo prazo entre imunossupressores de manutenção em monoterapia na mortalidade do enxerto renal.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

9.6.3.5 Análise de comparações não agrupáveis

Cinquenta e três estudos, correspondendo 66 publicações [124,126,127,130,131,132,133,136,138,139,140,141,142,143,144,145,146,147,148,149,150,154,155,158,162,163,170,174,175,176,177,178,190,192,193,194,196,199,200,202,204,205,207,211,212,215,216,219,221,222,223,226,232,233,234,239,240,242,244,248,249,251,255,256,257,259] apresentaram resultados sobre a mortalidade de pacientes após transplante renal que não puderam ser analisados de forma agrupada nos esquemas de imunossupressão de azatioprina mais ciclosporina, ciclosporina mais sirolimo, micofenolato de sódio mais tacrolimo, everolimo mais micofenolato de sódio, everolimo mais micofenolato de mofetila, everolimo mais tacrolimo, everolimo mais ciclosporina, micofenolato de mofetila mais ciclosporina, sirolimo mais micofenolato de mofetila, sirolimo mais tacrolimo, tacrolimo mais micofenolato de sódio, tacrolimo mais azatioprina, tacrolimo mais micofenolato de mofetila e de tratamentos monoterápicos como azatioprina, ciclosporina, micofenolato de mofetila, sirolimo e tacrolimo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Um estudo [140,141,142,143], que comparou os esquemas ciclosporina associada ao sirolimo versus tacrolimo associado ao sirolimo, demonstrou menor mortalidade entre os pacientes submetidos a transplante renal que utilizaram ciclosporina aos 60 e 120 meses de acompanhamento. Os demais estudos indicaram que não houve diferença de efeito entre os imunossupressores na mortalidade de pacientes (Quadro 40).

Quadro 40. Resultados de estudos individuais das comparações entre os esquemas de imunossupressão na mortalidade do paciente.

Autor et al. ano	Intervenção	Comparador	Nº amostra	Tempo de seguimento (meses)	Análise estatística	Estimativa de efeito (IC 95%)	valor de p	Direção do efeito
Briggs et al. 2003[127]	TAC	CsA	119	3	RR (IV, EA)	4,76 (0,23 a 97,05)	0,31	0
Freschi J et al. 2024[158]	SRL + TAC	EVR + TAC	176	3	RR (IV, EA)	NA	NA	0
Freschi J et al. 2024[158]	TAC + EC-MPS	EVR + TAC	180	3	RR (IV, EA)	NA	NA	0
Freschi J et al. 2024[158]	EC-MPS + TAC	SRL + TAC	176	3	RR (IV, EA)	NA	NA	0
Kootte et al. 1988[199]	AZA	CsA	66	3	RR (IV, EA)	NA	NA	0
Machado et al. 2004[207]	SRL + CsA	AZA + CsA	70	3	RR (IV, EA)	NA	NA	0
Morris-Stiff et al. 1998[216]	TAC	CsA	80	3	RR (IV, EA)	0,14 (0,01 a 2,68)	0,19	0
Brakemeier et al. 2019[126]	EVR + MMF	CsA + MMF	75	6	RR (IV, EA)	NA	NA	0
Freschi J et al. 2024[158]	SRL + TAC	EVR + TAC	176	6	RR (IV, EA)	NA	NA	0
Freschi J et al. 2024[158]	EC-MPS + TAC	EVR + TAC	180	6	RR (IV, EA)	3,00 (0,12 a 72,68)	0,50	0
Freschi J et al. 2024[158]	EC-MPS + TAC	SRL + TAC	176	6	RR (IV, EA)	2,87 (0,12 a 69,46)	0,52	0
Liu et al. 2003	TAC + MMF	CsA + MMF	27	6	RR (IV, EA)	NA	NA	0
Machado et al. 2004[207]	SRL + CsA	AZA + CsA	70	6	RR (IV, EA)	1,00 (0,07 a 15,36)	1,00	0
Mendez[211] , 1998; Miller, 1999[21]	TAC + AZA	TAC + MMF[1]	117	6	RR (IV, EA)	0,49 (0,05 a 5,27)	0,56	0
Mendez[211] , 1998; Miller, 1999[212]	TAC + AZA	TAC + MMF[2]	118	6	RR (IV, EA)	0,20 (0,01 a 4,08)	0,30	0
Sollinger, 1995[240]	AZA + CsA	MMF[1] + CsA	333	6	RR (IV, EA)	0,67 (0,24 a 1,84)	0,44	0
Wüthrich et al. 2000[255]	MMF + CsA	AZA + CsA	48	6	RR (IV, EA)	NA	NA	0
Freschi J et al. 2024[158]	SRL + TAC	EVR + TAC	176	9	RR (IV, EA)	NA	NA	0
Freschi J et al. 2024[158]	EC-MPS + TAC	EVR + TAC	180	9	RR (IV, EA)	7,00 (0,37 a 133,60)	0,20	0
Freschi J et al. 2024[158]	EC-MPS + TAC	SRL + TAC	176	9	RR (IV, EA)	6,69 (0,35 a 127,68)	0,21	0

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Schaefer et al. 2006[232]	TAC + MMF[3]	SRL + MMF	80	10	RR (IV, EA)	0,15 (0,01 a 2,81)	0,20	0
Schaefer et al. 2006[232]	TAC + MMF[3]	SRL + MMF	80	10	RR (IV, EA)	0,21 (0,01 a 4,24)	0,31	0
Budde et al. 2011[130] ; Budde et al. 2012[131] ; Budde et al. 2015[132] ; Lehner et al. 2014[133]	EVR + EC-MPS	CsA + EC-MPS	300	12	RR (IV, EA)	0,31 (0,01 a 7,60)	0,47	0
Chen et al. 2008[136]	TAC + SRL	CsA + SRL	41	12	RR (IV, EA)	NA	NA	0
Ciancio et al. 2008[257]	TAC + MMF	TAC + EC-MPS	150	12	RR (IV, EA)	0,33 (0,01 a 8,05)	0,50	0
Ciancio et al. 2016[145]	TAC + EVR	TAC + EC-MPS	30	12	RR (IV, EA)	NA	NA	0
Flechner et al. 2002[154] ; Flechner et al. 2007[155]	SRL + MMF	CsA + MMF	61	12	RR (IV, EA)	2,91 (0,12 a 68,66)	0,51	0
Groth et al. 1999[259]	SRL	CsA	83	12	RR (IV, EA)	0,34 (0,01 a 8,14)	0,51	0
Grundmann et al. 1987[170]	CsA	AZA	100	12	RR (IV, EA)	NA	NA	0
Hauser et al. 1998[174]	TAC	CsA	33	12	RR (IV, EA)	0,17 (0,01 a 3,95)	0,27	0
Hazzan et al. 2005[175] ; Tabibzadeh et al. 2016[176]	MMF	CsA	108	12	RR (IV, EA)	NA	NA	0
Heilman et al. 2011; Heilman et al. 2012	TAC + MMF	SRL + MMF	122	12	RR (IV, EA)	NA	NA	0
Kahan, 2000	SRL[4] + CsA	AZA + CsA	445	12	RR (IV, EA)	0,21 (0,09 a 0,45)	< 0,0001	0
Keown et al. 1996; Mathew, 1998	CsA + AZA	CsA + MMF[1]	339	12	RR (IV, EA)	1,22 (0,42 a 3,54)	0,72	0
Kim et al. 2021[192]	EVR + EC-MPS	TAC + EC-MPS	77	12	RR (IV, EA)	NA	NA	0
Kootte et al. 1988[199]	AZA	CsA	66	12	RR (IV, EA)	3,18 (0,13 a 75,38)	0,47	0
Lorber et al. 2005[205]	EVR[5] + CsA	MMF + CsA	389	12	RR (IV, EA)	1,52 (0,44 a 5,31)	0,51	0
Mjörnstedt et al. 2012[215]	EVR + EC-MPS	CsA + EC-MPS	202	12	RR (IV, EA)	0,98 (0,14 a 6,83)	0,98	0
Park et al. 2006[219]	TAC + MMF	CsA + MMF	117	12	RR (IV, EA)	NA	NA	0
Ponticelli et al. 1988[222] ; Ponticelli et al. 1996[223]	CsA	AZA	108	12	RR (IV, EA)	2,89 (0,12 a 69,47)	0,51	0

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Schnuelle et al. 2002[234]	MMF	CsA	84	12	RR (IV, EA)	NA	NA	0
Suszynski et al. 2013[244]	TAC[6] + SRL[4]	CsA + MMF	300	12	RR (IV, EA)	0,68 (0,25 a 1,85)	0,45	0
Suszynski et al. 2013[244]	TAC[7]+ SRL[8]	CsA + MMF	291	12	RR (IV, EA)	1,35 (0,37 a 4,92)	0,65	0
Tönshoff et al. 2019[249]	EVR + TAC	TAC + MMF	106	12	RR (IV, EA)	NA	NA	0
Yang et al. 1999[256]	TAC + MMF	CsA + MMF	60	12	RR (IV, EA)	7,00 (0,38 a 129,93)	0,19	0
Schaefer et al. 2006[232]	TAC + MMF	SRL + MMF	80	18	RR (IV, EA)	0,21 (0,01 a 4,24)	0,31	0
Smak Gregoor et al. 2000[239]	AZA	MMF	64	21	RR (IV, EA)	7,90 (0,42 a 147,05)	0,17	0
Cransberg et al. 2007[147]	MMF	CsA	36	24	RR (IV, EA)	NA	NA	0
Veroux et al. 2010[251]	SRL + TAC	SRL + MMF	24	29	RR (IV, EA)	NA	NA	0
Chhabra et al. 2012[138] ; Gallon et al. 2006[139]	TAC + SRL	TAC + MMF	82	36	RR (IV, EA)	3,63 (0,15 a 86,60)	0,43	0
El-Agroudy et al. 2016[148] ; El-Agroudy et al. 2017[149]	SRL + MMF	TAC + MMF	58	36	RR (IV, EA)	5,00 (0,25 a 99,82)	0,29	0
Keown et al. 1996[193] ; Mathew, 1998[194]	CsA + AZA	CsA + MMF[1]	339	36	RR (IV, EA)	1,82 (0,79 a 4,23)	0,16	0
Kootte et al. 1988[199]	AZA	CsA	66	36	RR (IV, EA)	3,18 (0,13 a 75,38)	0,47	0
Lorber et al. 2005[205]	EVR[5] + CsA	MMF + CsA	389	36	RR (IV, EA)	1,22 (0,54 a 2,75)	0,63	0
Lebranchu et al. 2009[202]	SRL + MMF	CsA + MMF	192	47	RR (IV, EA)	NA	NA	0
Spielberger et al. 1988[242]	AZA	CsA	68	48	RR (IV, EA)	0,28 (0,01 a 5,67)	0,41	0
Ciancio et al. 2004[140]; Ciancio et al. 2006[141]; Ciancio et al. 2004[142] ; Ciancio et al. 2020[143]	TAC + SRL	TAC + MMF	100	60	RR (IV, EA)	1,80 (0,65 a 4,99)	0,26	0
Ciancio et al. 2004[140]; Ciancio et al. 2006[141]; Ciancio et al. 2004[142] ; Ciancio et al. 2020[143]	CsA + SRL	TAC + SRL	100	60	RR (IV, EA)	0,11 (0,01 a 0,84)	0,03	+

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Ciancio et al. 2004[140]; Ciancio et al. 2006[141]; Ciancio et al. 2004[142] ; Ciancio et al. 2020[143]	CsA + SRL	TAC + MMF	100	60	RR (IV, EA)	0,20 (0,02 a 1,65)	0,14	0
Clayton et al. 2012[146]	CsA + AZA	CsA + MMF[1]	89	60	RR (IV, EA)	0,98 (0,34 a 2,80)	0,97	0
Clayton et al. 2012[146]	CsA + AZA	CsA + MMF[9]	89	60	RR (IV, EA)	0,73 (0,28 a 1,94)	0,53	0
Ficher et al. 2022[150]	TAC + EVR	TAC + EC-MPS	186	60	RR (IV, EA)	0,89 (0,32 a 2,47)	0,82	0
Gheith et al. 2007[162]	AZA	CsA	475	60	RR (IV, EA)	0,86 (0,63 a 1,16)	0,32	0
Gheith et al. 2008[163]	AZA	CsA	205	60	RR (IV, EA)	1,09 (0,65 a 1,82)	0,75	0
Pipeleers et al. 2021[221]	EVR + EC-MPS	CsA + EC-MPS	124	60	RR (IV, EA)	1,30 (0,52 a 3,23)	0,58	0
Suszynski et al. 2013[244]	TAC[10] + SRL[4]	CsA + MMF	300	60	RR (IV, EA)	1,17 (0,58 a 2,37)	0,66	0
Suszynski et al. 2013[244]	TAC[7] + SRL[8]	CsA + MMF	291	60	RR (IV, EA)	1,58 (0,81 a 3,07)	0,18	0
Chhabra et al. 2012[138] ; Gallon et al. 2006[139]	TAC + SRL	TAC + MMF	82	102	RR (IV, EA)	8,47 (0,45 a 158,99)	0,15	0
Bakker et al. 2003[124]	CsA	AZA	128	120	RR (IV, EA)	1,05 (0,59 a 1,85)	0,87	0
Ciancio et al. 2004[140]; Ciancio et al. 2006[141]; Ciancio et al. 2004[142] ; Ciancio et al. 2020[143]	TAC + SRL	TAC + MMF	100	120	RR (IV, EA)	1,63 (0,74 a 3,58)	0,23	0
Ciancio et al. 2004[140]; Ciancio et al. 2006[141]; Ciancio et al. 2004[142] ; Ciancio et al. 2020[143]	CsA + SRL	TAC + SRL	100	120	RR (IV, EA)	0,23 (0,07 a 0,76)	0,02	+
Ciancio et al. 2004[140]; Ciancio et al. 2006[141]; Ciancio et al. 2004[142] ;	CsA + SRL	TAC + MMF	100	120	RR (IV, EA)	0,38 (0,11 a 1,33)	0,13	0

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

Ciancio et al. 2020[143]								
Clayton et al. 2012[146]	CsA + AZA	CsA + MMF[1]	89	120	RR (IV, EA)	0,98 (0,58 a 1,66)	0,93	0
Clayton et al. 2012[146]	CsA + AZA	CsA + MMF_9	89	120	RR (IV, EA)	1,28 (0,71 a 2,31)	0,42	0
Gheith et al. 2007[162]	AZA	CsA	475	120	RR (IV, EA)	0,95 (0,76 a 1,18)	0,62	0
Joss et al. 2007[190]	AZA	CsA	216	120	RR (IV, EA)	0,86 (0,51 a 1,44)	0,57	0
Suszynski et al. 2013[244]	TAC[7] + SRL[8]	CsA + MMF	291	120	RR (IV, EA)	1,21 (0,85 a 1,72)	0,29	0
Thierry et al. 2016[248]	CsA + AZA	CsA + MMF	106	120	RR (IV, EA)	0,14 (0,01 a 2,70)	0,19	0
Clayton et al. 2012[146]	CsA + AZA	CsA + MMF[1]	89	180	RR (IV, EA)	1,19 (0,83 a 1,71)	0,35	0
Schleibner et al. 1995[233]	TAC + AZA	CsA + AZA	47	1.5	RR (IV, EA)	NA	NA	0
Isoniemi et al. 1990[260] ; Isoniemi et al. 1990[261]	AZA	CsA	64	10 semanas	RR (IV, EA)	1,00 (0,07 a 15,30)	1,00	0
Krämer et al. 2005[200]	TAC + AZA	CsA + AZA	557	13-24 meses	RR (IV, EA)	0,95 (0,06 a 15,07)	0,97	0
Budde et al. 2011[130] ; Budde et al. 2012[131] ; Budde et al. 2015[132] ; Lehner et al. 2014[133]	EVR + EC-MPS	CsA + EC-MPS	300	4.5 - 36	RR (IV, EA)	0,95 (0,19 a 4,62)	0,95	0
Budde et al. 2011[130] ; Budde et al. 2012[131] ; Budde et al. 2015[132] ; Lehner et al. 2014[133]	EVR + EC-MPS	CsA + EC-MPS	300	4.5 - 60	RR (IV, EA)	1,25 (0,28 a 5,48)	0,77	0
Remuzzi et al. 2004[226]	MMF + CsA	AZA + CsA	177	7-21	RR (IV, EA)	NA	NA	0

Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EA: efeitos aleatórios; EC-MPS: micofenolato de sódio; EVR: everolimo; g: grama; IC: intervalo de confiança; IV: inverso da variância; mg: miligrama; MMF: micofenolato de mofetila;Nº: número; NA: não se aplica; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo; SRL: sirolimo. Nota: (+) efeito favorável à intervenção; (0) sem diferença de efeito entre as intervenções.

[1] Pacientes que utilizaram micofenolato de mofetila 2 g/dia.

[2] Pacientes que utilizaram micofenolato de mofetila de 1 g/dia.

[3] Pacientes sem uso de prednisona.

[4] Pacientes que utilizaram sirolimo de 2 g.

[5] Pacientes que utilizaram everolimo de 1,5 mg.

[6] Pacientes que utilizaram everolimo de 0,03 mg.

[7] Pacientes que utilizaram tacrolimo de 0,015 mg.

[8] Pacientes que utilizaram sirolimo de 5 mg.

[9] Pacientes que utilizaram micofenolato de mofetila de 3g/dia.

[10] Pacientes que utilizaram tacrolimo de 0,03 mg.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

9.6.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia

9.6.4.1 Existência de rejeição do enxerto renal

9.6.4.2 Rejeição aguda do enxerto renal

Foram incluídos 99 estudos, correspondendo a 120 publicações [122-133,135-150,152-159,162,165-169,171,173-178,180,181,185-190,192-219,221-223,225-244,246-250,252-259,262], que avaliaram a ocorrência de rejeição aguda do enxerto renal relacionados a tratamentos com azatioprina [124,162,165,181,190,199,218,222,223,239,242,247,262], ciclosporina [122,124,127,147,162,165,175,176,181,189,190,197,199,216,218,222,223,234,235,236,242,247,252,259,262], micofenolato de mofetila [122,147,175,176,234,239] sirolimo[246,259], tacrolimo[127,189,197,216,235,236,246,252], ciclosporina mais azatioprina [125,135,137,146,152,153,174,185,186,187,188,192-194,200,206-209,213,214,226-228,230,233,240,241,248,253,255], ciclosporina mais everolimo [180,205], ciclosporina mais micofenolato de mofetila [125,126,128,129,146,154,155,157,166-168,180,193-195,202-205,213,217,219,225-228,230,237,238,240,244,248,255,256], ciclosporina mais micofenolato de sódio [130-133,215,221], ciclosporina mais sirolimo [136,140-143,159,171,192,206,207], everolimo mais micofenolato de mofetila [123,126], everolimo mais micofenolato de sódio [130-133,196,215,221], sirolimo mais micofenolato de mofetila [128,129,148,149,154-157,173,177,178,201,202,217,232,243], tacrolimo mais azatioprina [135,137,152,153,166,167,174,168,185,186,187,188,200,208,209,211-214,233,241,253,254], tacrolimo mais everolimo [145,150,158,249,258], tacrolimo mais micofenolato de mofetila [123,138-143,257,144,148,149,156,166-169,171,177,178,195,201,203,204,210-213,219,225,229,231,232,237,238,243,249,250,254,256], tacrolimo mais micofenolato de sódio [257,144,145,258,150,158,196,198], tacrolimo mais sirolimo [136,138-143,156,158,159,169,171,173,198,210,229,231,244,250].

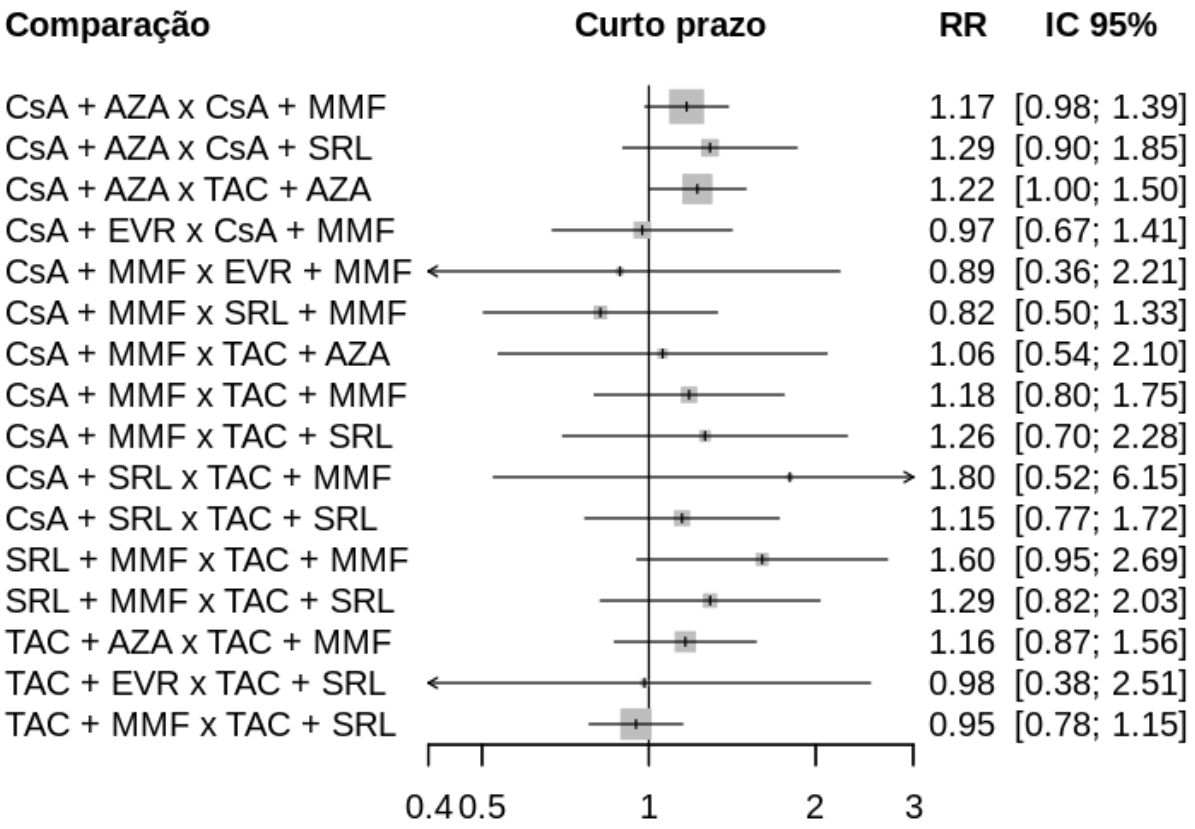
9.6.4.3 Análise comparativa de imunossupressores em metanálise em rede

Para o desfecho de rejeição aguda do enxerto renal em curto prazo, as análises diretas (Figura 145) e indiretas (Figura 146) não evidenciaram diferenças estatisticamente significativas entre os esquemas de imunossupressão avaliados. Apesar de algumas estimativas sugerirem um possível menor risco, a elevada imprecisão dos resultados impede a formulação de conclusões definitivas.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 145. Resultados da comparação direta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na rejeição aguda do enxerto renal.

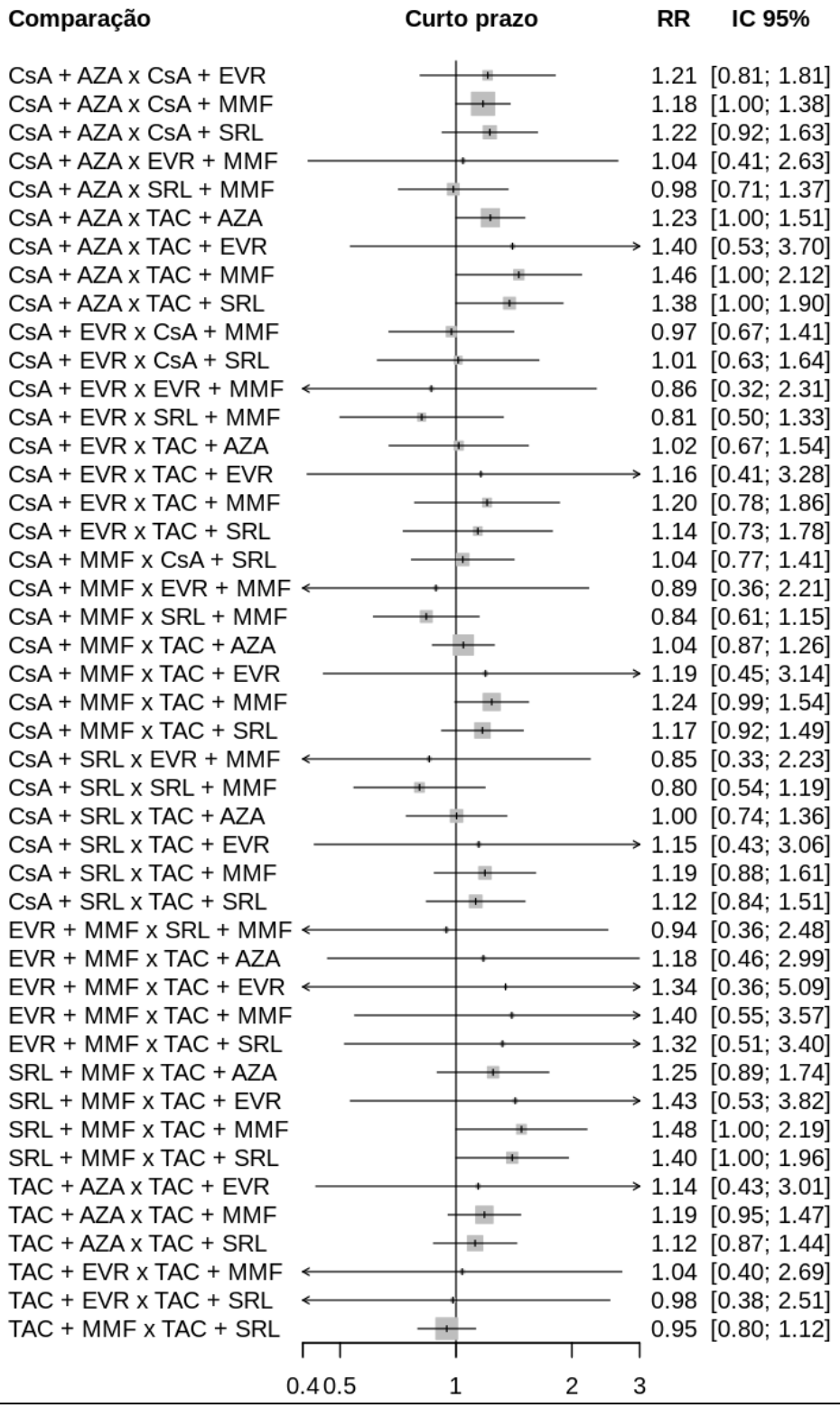


Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

Relatório

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 146. Resultados da comparação indireta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na rejeição aguda do enxerto renal.

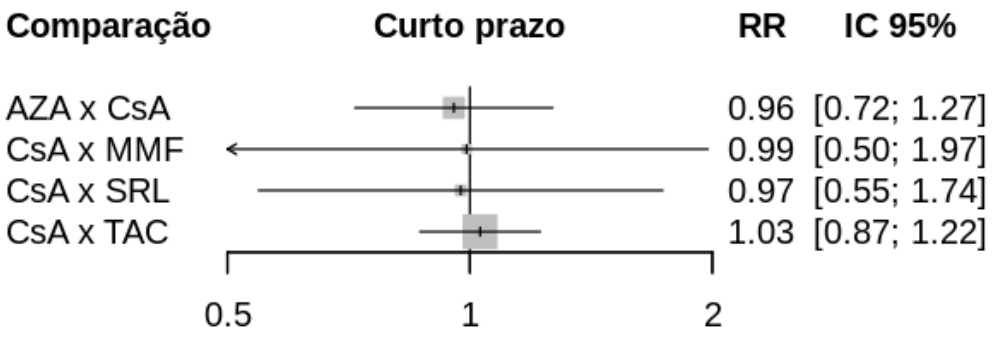


Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

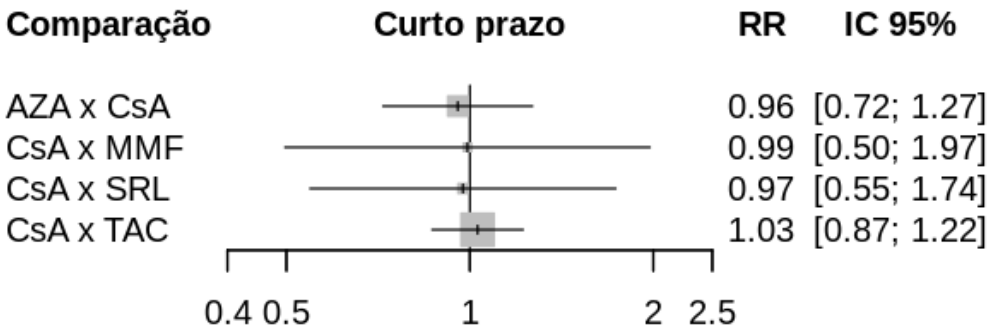
De maneira similar, às análises diretas (Figura 147) e indiretas (Figura 148) não apontaram diferenças no efeito entre as monoterapias avaliadas no acompanhamento de curto prazo.

Figura 147. Resultados da comparação direta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção em monoterapia na rejeição aguda do enxerto renal.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

Figura 148. Resultados da comparação indireta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção em monoterapia na rejeição aguda do enxerto renal.

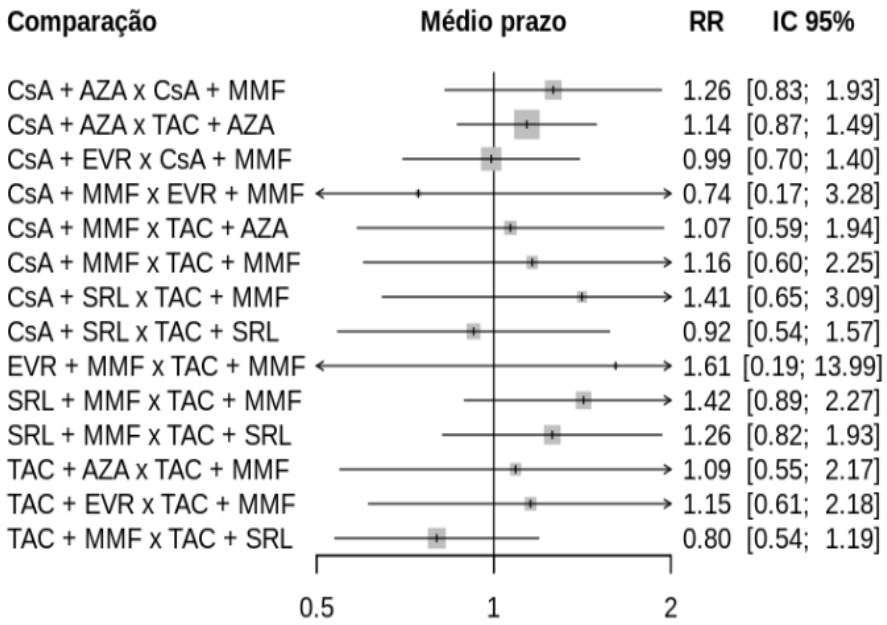


Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

No seguimento de médio prazo, tanto nas análises diretas (Figura 149) quanto nas indiretas (Figura 150), não foram identificadas diferenças no efeito sobre a rejeição aguda entre os esquemas de imunossupressão avaliados, não se observando superioridade de nenhuma estratégia terapêutica. O mesmo foi identificado nas avaliações diretas (Figura 151) e indiretas (Figura 152) nas comparações em monoterapia de médio prazo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 149. Resultados da comparação direta de médio prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na rejeição aguda do enxerto renal.

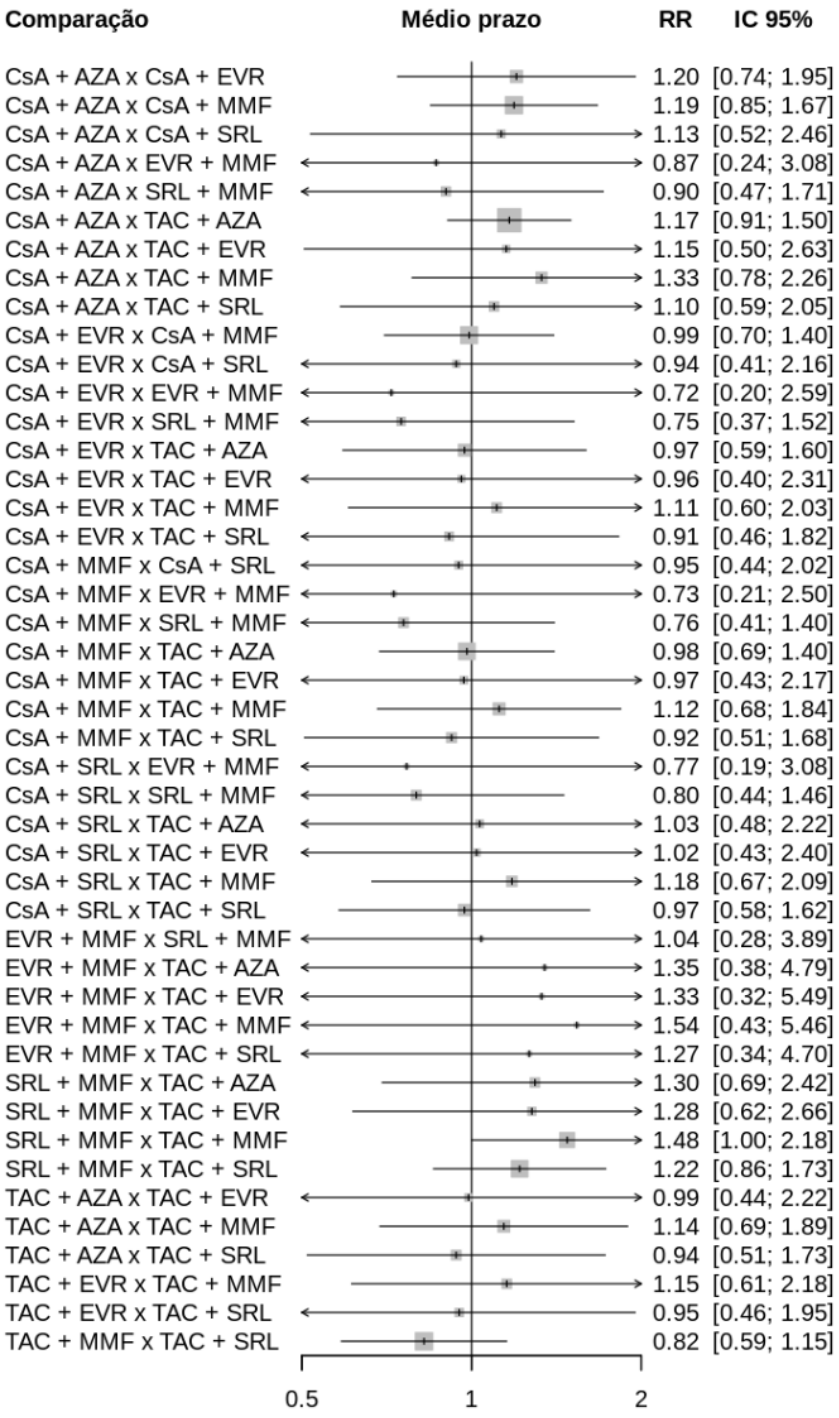


Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

Relatório Pre

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

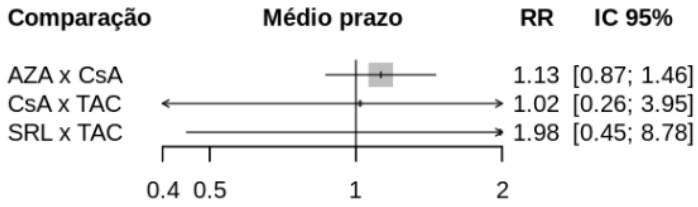
Figura 150. Resultados da comparação indireta de médio prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na rejeição aguda do enxerto renal.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

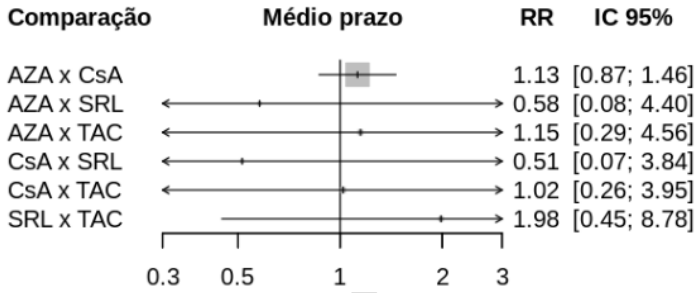
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 151. Resultados da comparação direta de médio prazo das comparações de imunossupressores de manutenção em monoterapia na rejeição aguda do enxerto renal.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

Figura 152. Resultados da comparação indireta de médio prazo das comparações de imunossupressores de manutenção em monoterapia na rejeição aguda do enxerto renal.



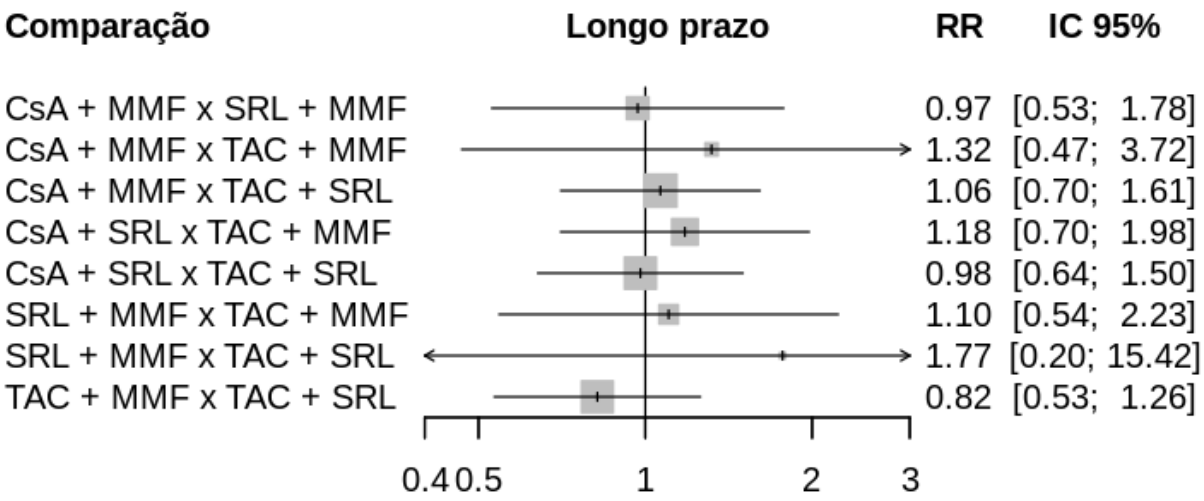
Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

No acompanhamento de longo prazo, as análises diretas (Figura 153) e indiretas (Figura 154) não evidenciaram diferenças no efeito sobre a rejeição aguda entre os esquemas de imunossupressão comparados. Resultados semelhantes foram observados nas comparações em monoterapia, tanto nas avaliações diretas quanto nas indiretas desse período (Figura 155 e Figura 156).

Relatório preliminar

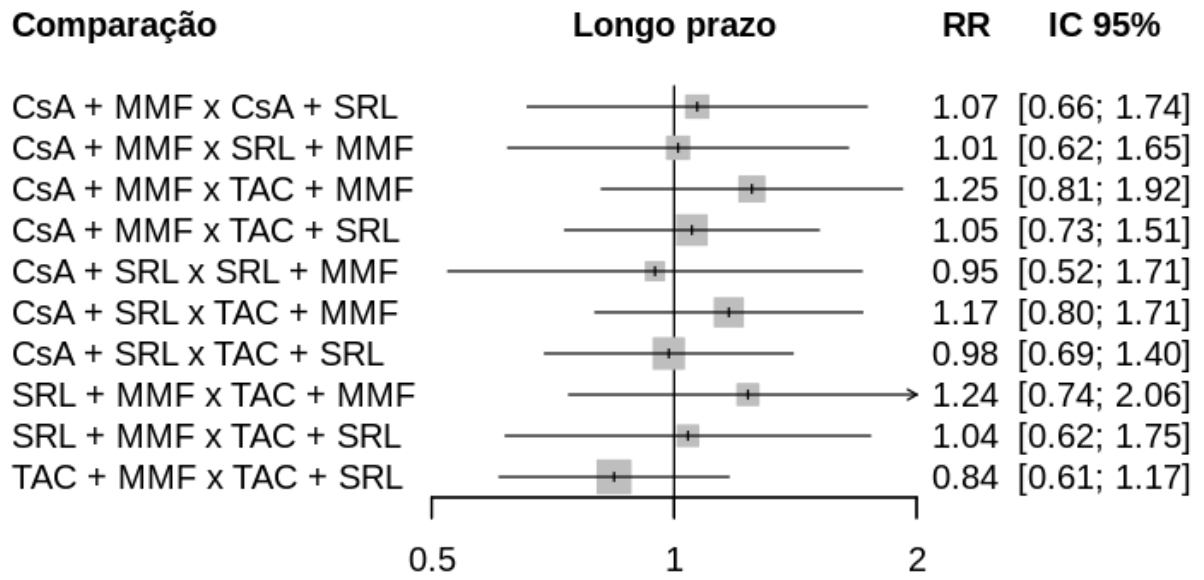
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 153. Resultados da comparação direta de longo prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na rejeição aguda do enxerto renal.



Fonte: elaboração própria. Legenda: CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

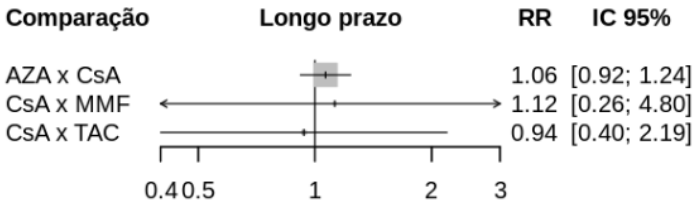
Figura 154. Resultados da comparação indireta de longo prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na rejeição aguda do enxerto renal.



Fonte: elaboração própria. Legenda: CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

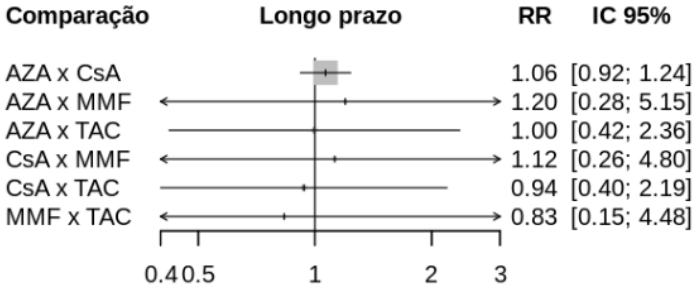
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 155. Resultados da comparação direta de longo prazo das comparações de imunossupressores de manutenção em monoterapia na rejeição aguda do enxerto renal.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

Figura 156. Resultados da comparação indireta de longo prazo das comparações de imunossupressores de manutenção em monoterapia na rejeição aguda do enxerto renal.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

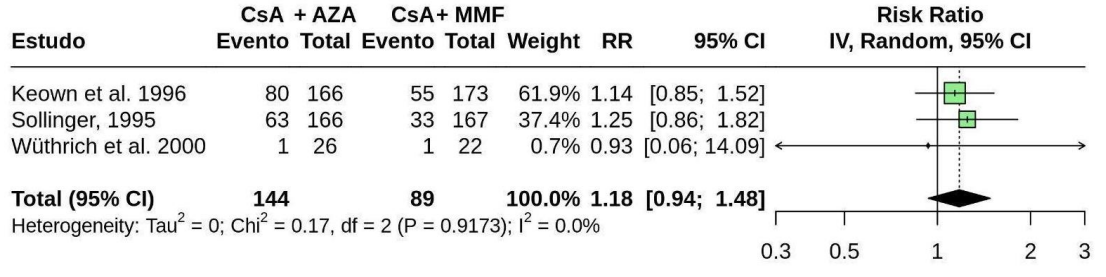
9.6.4.4 Análise comparativa de imunossupressores em metanálise de pares

No acompanhamento de curto prazo, estudos avaliaram esquemas de imunossupressão quanto à rejeição aguda de enxertos renais. Três estudos [193,194,240,255] avaliaram ciclosporina mais azatioprina comparado a ciclosporina mais micofenolato de mofetila (Figura 157). Outros dois [192,207] analisaram a comparação dos esquemas de ciclosporina mais sirolimo versos ciclosporina mais azatioprina (Figura 158). Além disso, a rejeição aguda do enxerto renal em curto prazo foi investigada em estudos que compararam everolimo mais micofenolato de sódio versos ciclosporina mais micofenolato de sódio [130,215] (Figura 159), bem como tacrolimo associado à azatioprina versus ciclosporina associada à azatioprina [213,153] (Figura 160).

As metanálises mostraram que não houve diferença de efeito entre as intervenções na rejeição aguda do enxerto renal no curto prazo.

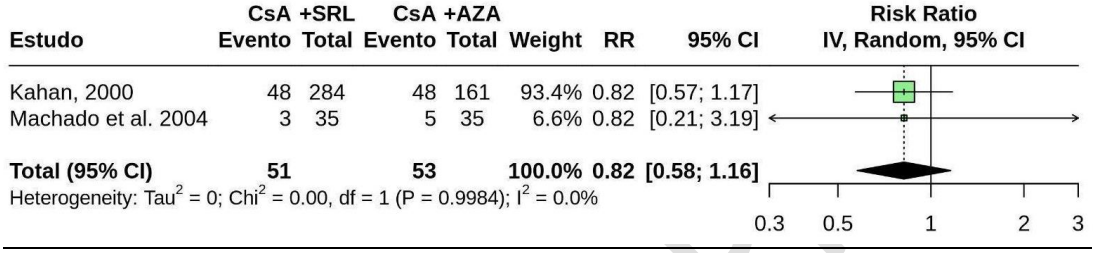
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 157. Gráfico de floresta de ciclosporina mais azatioprina vs. ciclosporina mais micofenolato de mofetila na rejeição aguda do enxerto renal em curto prazo.



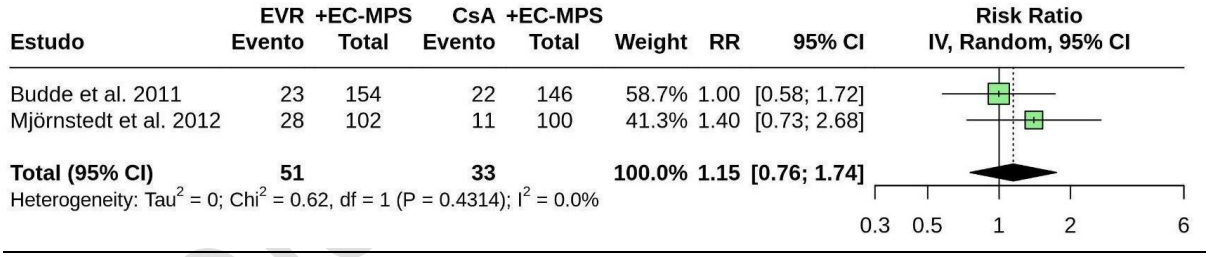
Fonte: elaboração própria.

Figura 158. Gráfico de floresta de ciclosporina mais sirolimo vs. ciclosporina mais azatioprina na rejeição aguda do enxerto renal em curto prazo.



Fonte: elaboração própria.

Figura 159. Gráfico de floresta de everolimo mais micofenolato de sódio vs. ciclosporina mais micofenolato de sódio na rejeição aguda do enxerto renal em curto prazo.

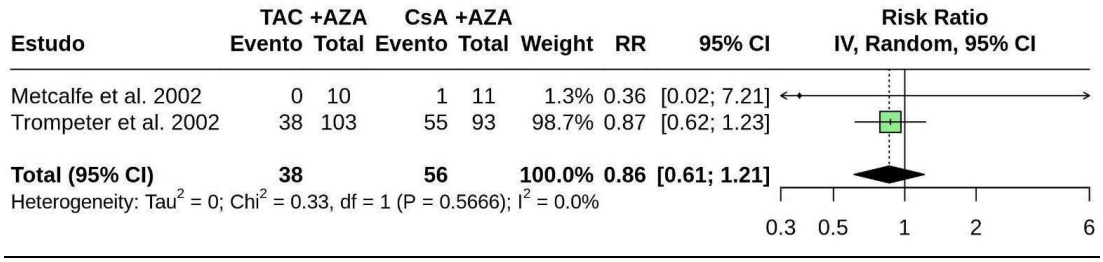


Fonte: elaboração própria.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

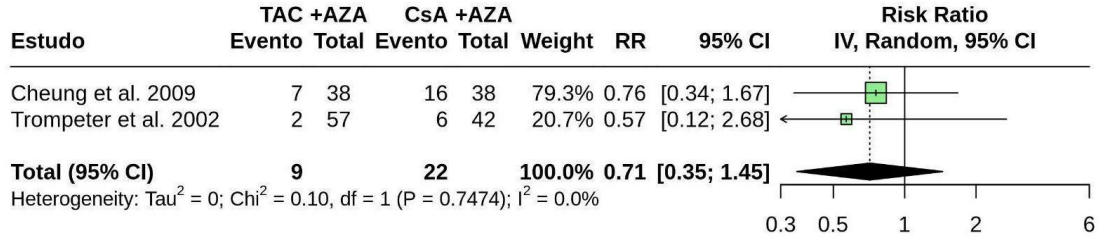
Figura 160. Gráfico de floresta de tacrolimo mais azatioprina vs. ciclosporina mais azatioprina na rejeição aguda do enxerto renal em curto prazo.



Fonte: elaboração própria.

Dois estudos [137,153] analisaram o uso de tacrolimo mais azatioprina comparado a ciclosporina mais azatioprina na ocorrência de rejeição aguda em longo prazo. Os resultados mostraram que não houve diferença de efeito entre os grupos de comparação (Figura 161).

Figura 161. Gráfico de floresta de tacrolimo mais azatioprina vs. ciclosporina mais azatioprina na rejeição aguda do enxerto renal em longo prazo.



Fonte: elaboração própria.

9.6.4.5 Análise de comparações não agrupáveis

Vinte e nove estudos avaliaram a rejeição aguda do enxerto renal em diferentes esquemas imunossupressores [122,123,130-133,137,140-143,144,147,150,152,153,158,166-168,177,178,180,192-196,200,205,206,211,212,217,221,225-227,232,233,237-240,244,255,249,258,257]. A maioria dos trabalhos não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos de comparação [122,123,140-144,147,150,152,153,158,166-168,177,178,180,195,196,200,205,206,217,221,225-227,232,233,244,249,255,257], indicando eficácia terapêutica equivalente entre os regimes analisados.

Alguns estudos apresentaram diferenças relevantes. Kahan et al.[192] observou menor risco de rejeição aguda nos pacientes tratados com ciclosporina associada ao sirolimo em comparação com ciclosporina associada à azatioprina, tanto em 6 quanto em 12 meses de seguimento, indicando benefício do uso de sirolimo nessa combinação. Resultados semelhantes foram encontrados por Cheung et al.[137], que identificaram menor taxa de rejeição com tacrolimo associado à azatioprina em relação a ciclosporina combinado com azatioprina.

Por outro lado, Keown et al.[193] e Mathew[194] relataram maior risco de rejeição aguda entre pacientes tratados com ciclosporina combinado com azatioprina em comparação com ciclosporina combinado com micofenolato, apontando

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório preliminar

vantagem para o micofenolato. Em sentido oposto, Budde et al.[130,131,132] e Lehner et al.[133] encontraram maior risco de rejeição aguda em pacientes tratados com everolimo combinado com micofenolato de sódio comparados àqueles com ciclosporina combinado com micofenolato de sódio, sugerindo pior desfecho associado ao uso de everolimo nesses esquemas.

Outros estudos confirmaram a equivalência entre os regimes. Ciancio et al.[140,141,142,143] não observaram diferença significativa na rejeição aguda entre tacrolimo combinado com sirolimo e tacrolimo combinado com micofenolato em diferentes tempos de seguimento (6, 60 e 120 meses). Da mesma forma, Suszynski et al.[244], comparando tacrolimo combinado com sirolimo com ciclosporina associado com micofenolato, e Heilman et al.[177,178], comparando tacrolimo combinado com micofenolato com sirolimo associado com micofenolato, não identificaram diferenças estatisticamente significativas, sugerindo desempenho semelhante entre os grupos.

Algumas análises pontuais mostraram benefício estatisticamente significativo, como em Silva et al.[237,238], que relataram menor risco de rejeição com tacrolimo combinado com micofenolato em comparação com ciclosporina combinado com micofenolato. Já Ferreira et al.[258] observaram maior risco de rejeição nos pacientes que receberam tacrolimo combinado com everolimo em relação a tacrolimo combinado com micofenolato de sódio.

Por fim, a maioria dos ensaios clínicos avaliados demonstrou ausência de diferença estatisticamente significativa entre as combinações imunossupressoras no controle da rejeição aguda do enxerto renal[122,123,140-144,147,150,152,153,158,166-168,177,178,180,195,196,200,205,206,217,221,225-227,232,233,244,249,255,257], indicando eficácia comparável entre tacrolimo, ciclosporina, micofenolato, sirolimo e everolimo na maior parte dos seguimentos avaliados. Entretanto, alguns resultados isolados sugerem vantagem de esquemas contendo micofenolato em relação à azatioprina em momentos específicos de seguimento[193,194,211,212,239,240] e pior desempenho de combinações com everolimo em determinados contextos clínicos[130,131,132,133,258].

Os resultados são apresentados no Quadro 41.

Quadro 41. Resultados de estudos individuais das comparações entre os esquemas de imunossupressão na rejeição aguda do enxerto de rim.

Autor et al. ano	Intervenção	Comparador	Nº amostra	Tempo de seguimento (meses)	Análise estatística	Estimativa de efeito (IC 95%)	valor de p	Direção do efeito
Åsberg et al. 2013[122]	MMF	CsA	39	12	RR (IV, EA)	12,38 (0,75 a 205,75)	0,08	0
Assis et al. 2021[123]	TAC+MMF	EVR+MMF	30	36	RR (IV, EA)	7,94 (0,46 a 135,65)	0,15	0
Budde et al. 2011[130]; Budde et al. 2012[131]; Budde et al. 2015[132]; Lehner et al. 2014[133]	EVR + EC-MPS	CsA + EC-MPS	300	4,5-12	RR (IV, EA)	2,84 (1,06 a 7,63)	0,04	-

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Budde et al. 2011[130] ; Budde et al. 2012[131] ; Budde et al. 2015[132] ; Lehner et al. 2014[133]	EVR + EC-MPS	CsA + EC-MPS	300	4.5 - 36	RR (IV, EA)	2,71 (1,18 a 6,21)	0,02	-
Budde et al. 2011[130] ; Budde et al. 2012[131] ; Budde et al. 2015[132] ; Lehner et al. 2014[133]	EVR + EC-MPS	CsA + EC-MPS	300	4.5 - 60	RR (IV, EA)	2,04 (1,04 a 4,02)	0,04	-
Cheung et al. 2009[137]	TAC + AZA	CsA + AZA	76	84	RR (IV, EA)	0,44 (0,20 a 0,94)	0,03	+
Ciancio et al. 2004[140]; Ciancio et al. 2006[141]; Ciancio et al. 2004[142] ; Ciancio et al. 2020[143]	TAC + SRL	TAC + MMF	100	6	RR (IV, EA)	1,00 (0,06 a 15,55)	1	0
Ciancio et al. 2004[140]; Ciancio et al. 2006[141]; Ciancio et al. 2004[142] ; Ciancio et al. 2020[143]	CsA + SRL	TAC + SRL	100	6	RR (IV, EA)	3,00 (0,32 a 27,87)	0,33	0
Ciancio et al. 2004[140]; Ciancio et al. 2006[141]; Ciancio et al. 2004[142] ; Ciancio et al. 2020[143]	CsA + SRL	TAC + MMF	100	6	RR (IV, EA)	3,00 (0,32 a 27,87)	0,33	0
Ciancio et al. 2004[140]; Ciancio et al. 2006[141]; Ciancio et al. 2004[142] ; Ciancio et al. 2020[143]	TAC + SRL	TAC + MMF	100	60	RR (IV, EA)	1,63 (0,74 a 3,58)	0,23	0
Ciancio et al. 2004[140]; Ciancio et al. 2006[141]; Ciancio et al. 2004[142] ;	CsA + SRL	TAC + SRL	100	60	RR (IV, EA)	1,00 (0,52 a 1,94)	1	0

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Ciancio et al. 2020[143]								
Ciancio et al. 2004[140]; Ciancio et al. 2006[141]; Ciancio et al. 2004[142] ; Ciancio et al. 2020[143]	CsA + SRL	TAC + MMF	100	60	RR (IV, EA)	1,63 (0,74 a 3,58)	0,23	0
Ciancio et al. 2004[140]; Ciancio et al. 2006[141]; Ciancio et al. 2004[142] ; Ciancio et al. 2020[143]	TAC + SRL	TAC + MMF	100	120	RR (IV, EA)	1,78 (0,87 a 3,64)	0,12	0
Ciancio et al. 2004[140]; Ciancio et al. 2006[141]; Ciancio et al. 2004[142] ; Ciancio et al. 2020[143]	CsA + SRL	TAC + SRL	100	120	RR (IV, EA)	0,94 (0,52 a 1,68)	0,83	0
Ciancio et al. 2004[140]; Ciancio et al. 2006[141]; Ciancio et al. 2004[142] ; Ciancio et al. 2020[143]	CsA + SRL	TAC + MMF	100	120	RR (IV, EA)	1,67 (0,81 a 3,45)	0,17	0
Ciancio et al. 2011[144]	TAC + MMF	TAC + EC-MPS	150	13 - 24	RR (IV, EA)	7,00 (0,37 a 133,22)	0,2	0
Ciancio et al. 2011[144]	TAC + MMF	TAC + EC-MPS	150	25 - 48	RR (IV, EA)	1,00 (0,34 a 2,96)	1	0
Ciancio et al. 2011[144]	TAC + MMF	TAC + EC-MPS	1504	12	RR (IV, EA)	0,71 (0,24 a 2,15)	0,55	0
Cransberg et al. 2007[147]	MMF	CsA	36	24	RR (IV, EA)	5,00 (0,26 a 97,37)	0,29	0
Ficher et al. 2022[150]	TAC[1]+ EVR	TAC + EC-MPS	186	60	RR (IV, EA)	0,74 (0,39 a 1,38)	0,34	0
Ficher et al. 2022[150]	TAC[2] + EVR	TAC + EC-MPS	203	60	RR (IV, EA)	1,32 (0,81 a 2,16)	0,27	0
Filler et al. 2005[152] ; Trompeter et al. 2002[153]	TAC + AZA	CsA + AZA	196	6 - 12	RR (IV, EA)	1,81 (0,34 a 9,63)	0,49	0
Filler et al. 2005[152] ; Trompeter et al. 2002[153]	TAC + AZA	CsA + AZA	148	12-24	RR (IV, EA)	0,72 (0,28 a 1,82)	0,49	0

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Filler et al. 2005[152] ; Trompeter et al. 2002[153]	TAC + AZA	CsA + AZA	127	24-36	RR (IV, EA)	0,27 (0,06 a 1,29)	0,1	0
Filler et al. 2005[152] ; Trompeter et al. 2002[153]	TAC + AZA	CsA + AZA	99	48	RR (IV, EA)	0,25 (0,05 a 1,16)	0,08	0
Freschi J et al. 2024[158]	EC-MPS + TAC	EVR + TAC	180	12	RR (IV, EA)	0,38 (0,10 a 1,37)	0,14	0
Freschi J et al. 2024[158]	EC-MPS + TAC	SRL + TAC	176	12	RR (IV, EA)	0,36 (0,10 a 1,31)	0,12	0
Gonwa et al. 2003[166] Ahsan et al. 2001[167] ; Johnson et al. 2000[168]	TAC + AZA	TAC + MMF	148	24	RR (IV, EA)	1,11 (0,55 a 2,23)	0,78	0
Gonwa et al. 2003[166] Ahsan et al. 2001[167] ; Johnson et al. 2000[168]	TAC + MMF	CsA + MMF	147	24	RR (IV, EA)	0,74 (0,38 a 1,43)	0,36	0
Gonwa et al. 2003[166] Ahsan et al. 2001[167] ; Johnson et al. 2000[168]	CsA + MMF	TAC + AZA	151	24	RR (IV, EA)	1,23 (0,65 a 2,31)	0,52	0
Heilman et al. 2011[177] ; Heilman et al. 2012[178]	TAC + MMF	SRL + MMF	122	1	RR (IV, EA)	1,03 (0,22 a 4,92)	0,97	0
Heilman et al. 2011[177] ; Heilman et al. 2012[178]	TAC + MMF	SRL + MMF	110	24	RR (IV, EA)	0,21 (0,01 a 4,22)	0,31	0
Hiramitsu et al. 2016[180]	CsA + EVR	CsA + MMF	24	60	RR (IV, EA)	0,85 (0,06 a 12,01)	0,9	0
Kahan, 2000[192]	CsA + SRL	CsA + AZA	435	6	RR (IV, EA)	0,40 (0,27 a 0,60)	<0,00001	+
Kahan, 2000[192]	CsA + SRL	CsA + AZA	445	12	RR (IV, EA)	0,71 (0,52 a 0,98)	0,04	+
Keown et al. 1996[193] ; Mathew, 1998[194]	CsA + AZA	CsA + MMF	339	12	RR (IV, EA)	1,52 (1,16 a 1,98)	0,002	-
Keown et al. 1996[193] ; Mathew, 1998[194]	CsA + AZA	CsA + MMF[3]	339	36	RR (IV, EA)	1,67 (0,78 a 3,57)	0,19	0
Kim et al. 2004[195]	TAC + MMF	CsA + MMF	87	12	RR (IV, EA)	0,09 (0,01 a 1,63)	0,1	0

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Kim et al. 2021[196]	EVR + EC-MPS	TAC + EC-MPS	77	12	RR (IV, EA)	3,08 (0,13 a 73,26)	0,49	0
Kohnle et al. 2000[197]	TAC	CsA	57	12	RR (IV, EA)	NA	NA	0[1]
Kojima et al. 2018[198]	TAC + SRL	TAC + EC-MPS	44	12	RR (IV, EA)	3,27 (0,14 a 76,21)	0,46	0
Kootte et al. 1988[199]	AZA	CsA	66	3	RR (IV, EA)	0,90 (0,47 a 1,71)	0,75	0
Kootte et al. 1988[199]	AZA	CsA	38	24	RR (IV, EA)	6,11 (0,31 a 119,33)	0,23	0
Krämer et al. 2005	TAC + AZA	CsA + AZA	557	7-12	RR (IV, EA)	0,95 (0,24 a 3,75)	0,94	0
Krämer et al. 2005[200 200]	TAC + AZA	CsA + AZA	557	13-24	RR (IV, EA)	0,95 (0,13 a 6,68)	0,96	0
Lorber et al. 2005	EVR + CsA	MMF + CsA	389	12	RR (IV, EA)	0,80 (0,55 a 1,17)	0,25	0
Lorber et al. 2005[205 205]	CsA + EVR	CsA + MMF	389	36	RR (IV, EA)	0,96 (0,68 a 1,34)	0,8	0
Machado et al. 2001[206]	CsA + SRL	CsA + AZA	36	6	RR (IV, EA)	0,10 (0,01 a 1,70)	0,11	0
Mendez, 1998[211] ; Miller, 1999[212]	TAC + AZA	TAC + MMF	118[2]	6	RR (IV, EA)	1,00 (0,59 a 1,69)	1	0
Mendez, 1998[211] ; Miller, 1999[212]	TAC + AZA	TAC + MMF	117[3]	6	RR (IV, EA)	3,11 (1,34 a 7,23)	0,008	-
Mendez, 1998[211] ; Miller, 1999[212]	TAC + AZA	TAC + MMF	118	12	RR (IV, EA)	1,05 (0,64 a 1,72)	0,85	0
Metcalfe et al. 2002	TAC + MMF	CsA + MMF	22	6	RR (IV, EA)	NA	NA	0[1]
Metcalfe et al. 2002[213 213]	CsA + AZA	CsA + MMF	21	6	RR (IV, EA)	2,75 (0,12 a 60,70)	0,52	0
Metcalfe et al. 2002[213]	TAC + MMF	CsA + AZA	23	6	RR (IV, EA)	0,31 (0,01 a 6,85)	0,46	0
Metcalfe et al. 2002[213]	TAC + AZA	CsA + MMF	20	6	RR (IV, EA)	NA	NA	0[1]
Metcalfe et al. 2002	CsA + MMF	CsA + AZA	21	6	RR (IV, EA)	0,36 (0,02 a 8,03)	0,52	0
Nafar et al. 2012[217]	SIR + MMF	CsA + MMF	92	6	RR (IV, EA)	0,93 (0,80 a 1,09)	0,37	0
Pipeleers et al. 2021[221]	EVR + EC-MPS	CsA + EC-MPS	124	60	RR (IV, EA)	1,18 (0,54 a 2,57)	0,68	0
Rathi et al. 2015[225]	TAC	CsA	67	3	RR (IV, EA)	0,13 (0,01 a 2,44)	0,17	0
Remuzzi et al. 2004[226]	MMF + CsA	AZA + CsA	177	7 - 21	RR (IV, EA)	1,01 (0,34 a 3,02)	0,98	0
Remuzzi et al. 2007[227]	CsA + MMF	CsA + AZA	248	72	RR (IV, EA)	0,88 (0,68 a 1,13)	0,31	0
Schaefer et al. 2006[232]	TAC + MMF	SRL + MMF	80	18	RR (IV, EA)	0,21 (0,03 a 1,72)	0,15	0
Schaefer et al. 2006[232]	TAC + MMF[4]	SRL + MMF	80	10	RR (IV, EA)	0,84 (0,24 a 2,90)	0,78	0
Schleibner et al. 1995[233]	TAC + AZA	CsA + AZA	47	1.5	RR (IV, EA)	0,62 (0,22 a 1,72)	0,36	0

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Smak Gregoor et al. 2000[239]	AZA	MMF	64	0 - 4	RR (IV, EA)	3,12 (1,11 a 8,76)	0,03	-
Smak Gregoor et al. 2000[239]	AZA	MMF	54	4 - 8	RR (IV, EA)	8,08 (0,44 a 149,20)	0,16	0
Smak Gregoor et al. 2000[239]	AZA	MMF	46	8 - 21	RR (IV, EA)	0,18 (0,01 a 3,36)	0,25	0
Sollinger, 1995[240]	CsA + AZA	CsA + MMF	333	6	RR (IV, EA)	1,92 (1,34 a 2,76)	0,0004	-
Suszynski et al. 2013[244]	TAC + SRL	CsA + MMF	291	12	RR (IV, EA)	0,58 (0,32 a 1,04)	0,07	0
Suszynski et al. 2013[244]	TAC[5] + SRL[6]	CsA + MMF	300	60	RR (IV, EA)	0,84 (0,55 a 1,30)	0,44	0
Suszynski et al. 2013[244]	TAC[7]+ SRL[8]	CsA + MMF	291	60	RR (IV, EA)	0,72 (0,45 a 1,14)	0,16	0
Suszynski et al. 2013[244]	TAC[7] + SRL[8]	CsA + MMF	291	120	RR (IV, EA)	0,67 (0,43 a 1,05)	0,08	0
Wüthrich et al. 2000[255]	CsA + MMF	CsA + AZA	48	6	RR (IV, EA)	1,18 (0,08 a 17,82)	0,9	0
Tönshoff et al. 2019[249]	EVR + TAC	TAC + MMF	106[5]	12	RR (IV, EA)	1,38 (0,33 a 5,89)	0,66	0
Tönshoff et al. 2019[249]	EVR + TAC	TAC + MMF	106[6]	12	RR (IV, EA)	1,04 (0,07 a 16,17)	0,98	0
Ciancio et al. 2008[257]	TAC + MMF	TAC + EC-MPS	150	12	RR (IV, EA)	0,29 (0,06 a 1,33)	0,11	0
Ferreira et al. 2019[258]	TAC + EVR	TAC + EC-MPS	169	12	RR (IV, EA)	3,22 (1,11 a 9,39)	0,03	-
Metcalfe et al. 2002[213]	TAC + MMF	TAC + AZA	22	6	RR (IV, EA)	NA	NA	0[9]
Silva et al. 2007[237] ; Silva et al. 2014,[238]	TAC + MMF	CsA + MMF	424	6	RR (IV, EA)	0,32 (0,15 a 0,69)	0,004	+

Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EA: efeitos aleatórios; EC-MPS: micofenolato de sódio; EVR: everolimo; g: grama; IC: intervalo de confiança; IV: inverso da variância; mg: miligrama; MMF: micofenolato de mofetila;Nº: número; NA: não se aplica; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo; SRL: sirolimo. Nota: (+) efeito favorável à intervenção; (-) efeito favorável ao comparador; (0) sem diferença de efeito entre as intervenções.

[1] Pacientes que utilizaram tacrolimo de 0,05 mg.

[2] Pacientes que utilizaram tacrolimo de 0,1 mg.

[3] Pacientes que utilizaram micofenolato de mofetila de 2g/dia.

[4] Pacientes sem uso de prednisona.

[5] Pacientes que utilizaram tacrolimo de 0,03 mg.

[6] Pacientes que utilizaram sirolimo de 2 mg.

[7] Pacientes que utilizaram tacrolimo de 0,015 mg.

[8] Pacientes que utilizaram sirolimo de 5 mg.

[9] Sem diferença entre as intervenções (Não houve rejeição).

9.6.4.6 Rejeição crônica do enxerto renal

A rejeição crônica do enxerto de rim foi avaliada em 31 estudos, correspondendo a 41 publicações [122-125,138-149,152,153,162,173,177,178,180-184,191,199,200,205,208,209,228,235,236,239,240,244,248,264]. As intervenções analisadas envolveram azatioprina [124,162,181-83,199,264,239], ciclosporina [122,124,147,162,181-184,199,264,235,236], micofenolato de mofetila [122,147,239], tacrolimo [184,235,236], ciclosporina mais azatioprina [125,146,152,153,191,200,208,209,228,248], ciclosporina mais everolimo [180,205], ciclosporina mais micofenolato de mofetila [125,146,180,205,228,244,248], ciclosporina mais sirolimo [140-143], everolimo mais micofenolato de mofetila

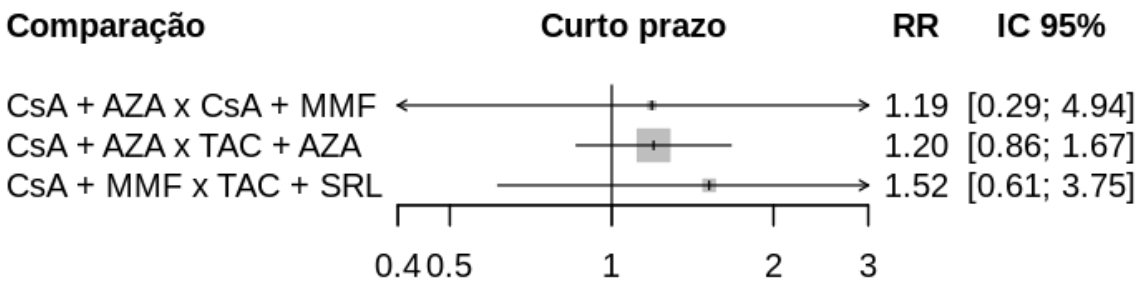
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

[123], sirolimo mais micofenolato de mofetila [148,149,173,177,178], tacrolimo mais azatioprina [152,153,191,200,208,209], tacrolimo mais everolimo [145], tacrolimo mais micofenolato de mofetila [123,138-144,148,149,177,178], tacrolimo mais micofenolato de sódio [144,145] e tacrolimo mais sirolimo [138-143,173,244].

9.6.4.7 Análise comparativa de imunossupressores em metanálise em rede

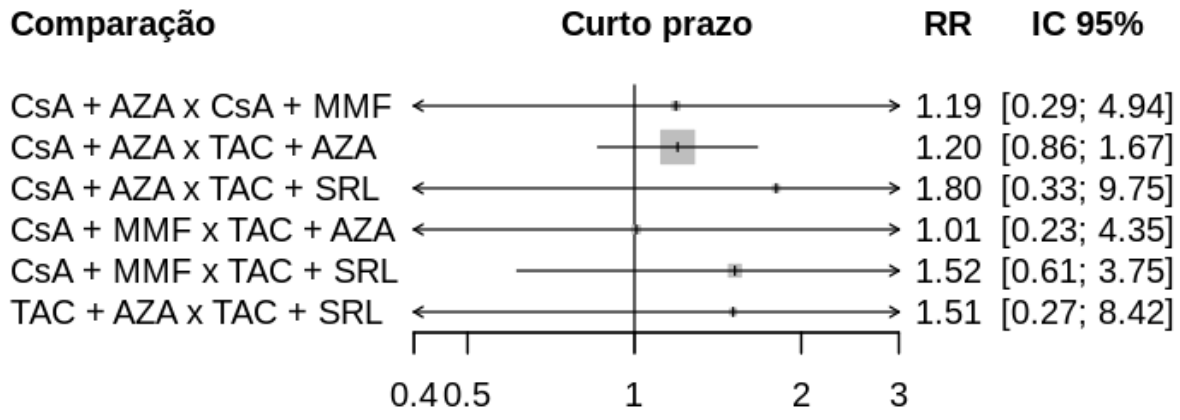
Os resultados de curto prazo das análises diretas (Figura 162) e indiretas (Figura 163) mostraram que não houve superioridade entre os esquemas de imunossupressores na ocorrência de rejeição crônica em pacientes submetidos a transplante de rim.

Figura 162. Resultados da comparação direta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na rejeição crônica do enxerto renal.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

Figura 163. Resultados da comparação indireta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na rejeição crônica do enxerto renal.

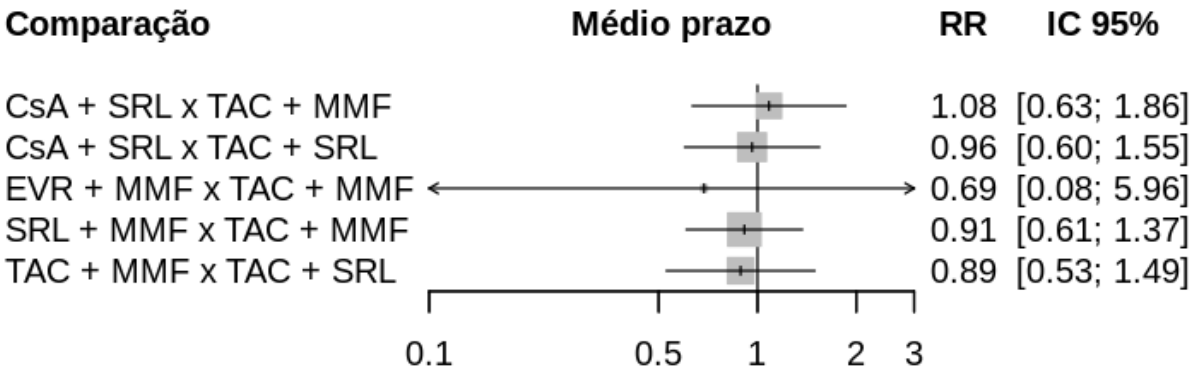


Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

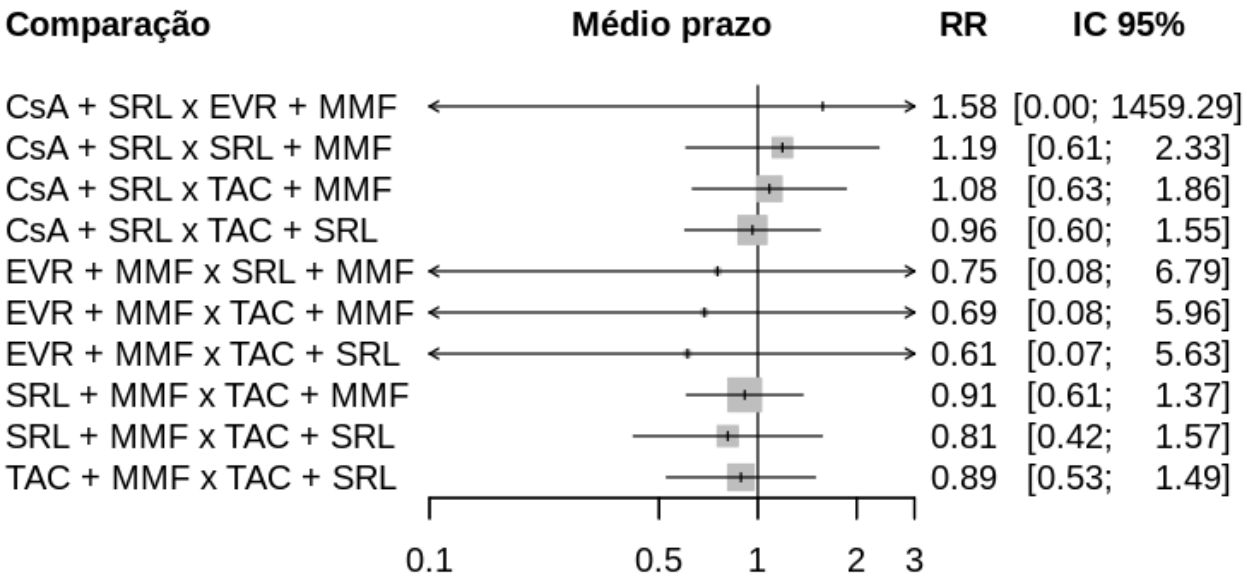
No acompanhamento de médio prazo, não se observaram diferenças de efeito entre os esquemas de imunossupressores na ocorrência de rejeição crônica, tanto na análise direta (Figura 164) quanto na indireta (Figura 165). As análises diretas (Figura 166) e indireta (Figura 167) em monoterapia, no acompanhamento de médio prazo, não mostraram diferença entre os imunossupressores quanto ao risco de rejeição crônica do enxerto renal.

Figura 164. Resultados da comparação direta de médio prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na rejeição crônica do enxerto renal.



Fonte: elaboração própria. Legenda: CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

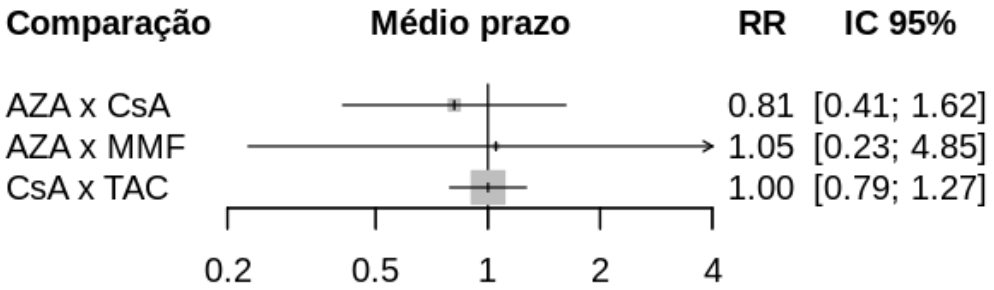
Figura 165. Resultados da comparação indireta de médio prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na rejeição crônica do enxerto renal.



Fonte: elaboração própria. Legenda: CsA: ciclosporina; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

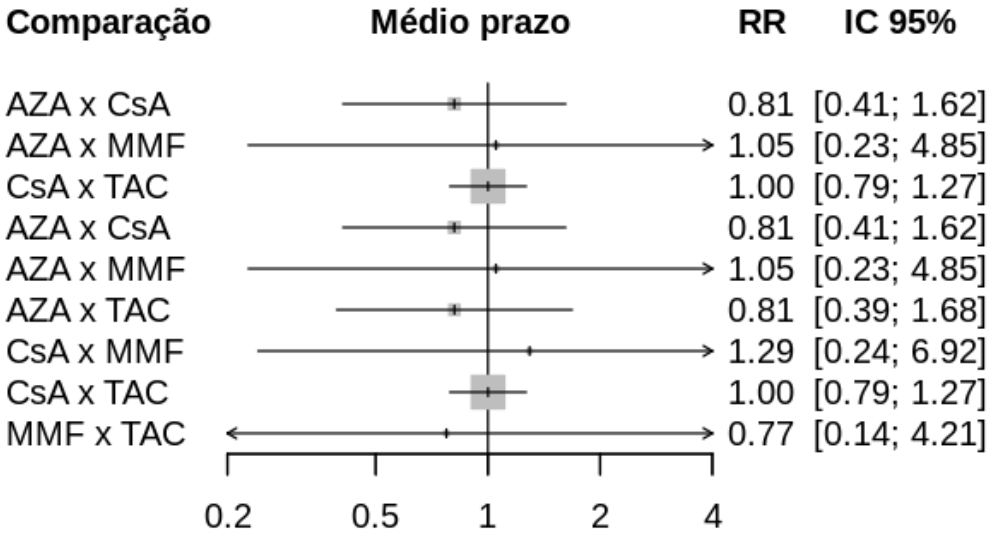
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 166. Resultados da comparação direta de médio prazo entre imunossupressores de manutenção em monoterapia na rejeição crônica do enxerto renal.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

Figura 167. Resultados da comparação indireta de médio prazo entre imunossupressores de manutenção em monoterapia na rejeição crônica do enxerto renal.

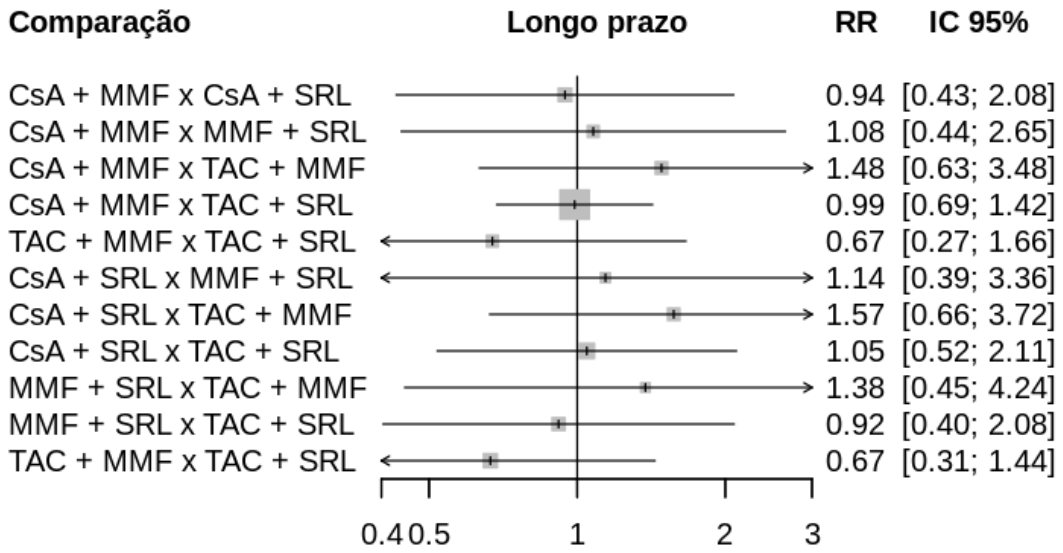


Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

No caso das análises diretas (Figura 168) e indiretas (Figura 169) em esquemas de associação, não foram observadas diferenças de efeito entre os tratamentos comparados no acompanhamento de longo prazo na rejeição crônica do enxerto renal. De forma semelhante, às análises diretas (Figura 170) e indiretas (Figura 171) não identificaram diferenças de efeito entre as monoterapias comparadas no seguimento de longo prazo.

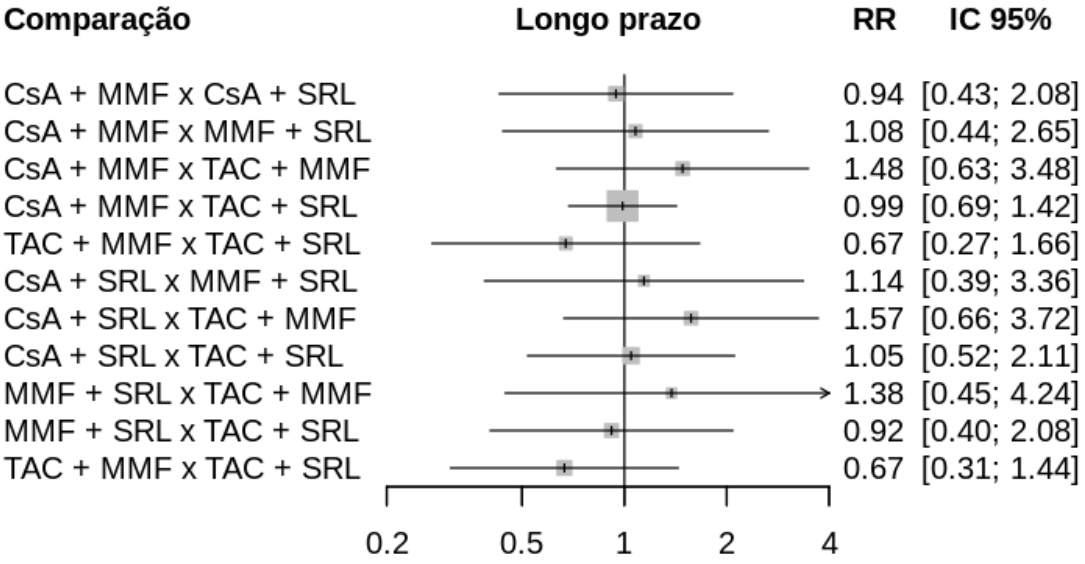
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 168. Resultados da comparação direta de longo prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na rejeição crônica do enxerto renal.



Fonte: elaboração própria. Legenda: CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

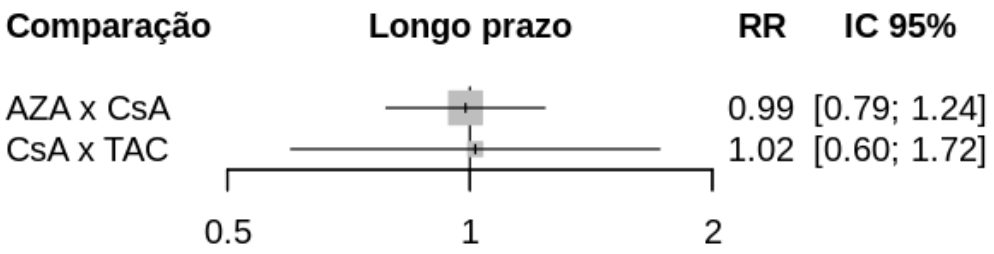
Figura 169. Resultados da comparação indireta de longo prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na rejeição crônica do enxerto renal.



Fonte: elaboração própria. Legenda: CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 170. Resultados da comparação direta de longo prazo entre imunossupressores de manutenção em monoterapia na rejeição crônica do enxerto renal.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

Figura 171. Resultados da comparação indireta de longo prazo entre imunossupressores de manutenção em monoterapia na rejeição crônica do enxerto renal.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

9.6.4.8 Análise de comparações não agrupáveis

Vinte e seis estudos [122-124,140-145,147-149,152,153,177,178,180-183,191,199,200,205,228,244,248] apresentaram dados que não puderam ser analisados por meio de metanálises e encontram-se abaixo (Quadro 42). A maioria das análises não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos[122,123,140-145,147-149,152,153,177,178,180-183,191,199,200,205,228,248], sugerindo equivalência terapêutica.

Um estudo identificou maior risco de rejeição crônica nos pacientes tratados com ciclosporina em relação àqueles que receberam azatioprina [124]. Outro estudo [244] identificou benefícios do regime tacrolimo associado com sirolimo em relação a ciclosporina associado com micofenolato.

Um estudo [140-143] avaliou os efeitos do uso de tacrolimo associado a sirolimo em comparação com tacrolimo associado a micofenolato por 12 meses. Os achados mostraram ausência de diferença significativa na rejeição crônica entre os esquemas. Outro estudo [200] comparou o uso de tacrolimo associado à azatioprina com ciclosporina associada à azatioprina, com seguimento de até 24 meses. Os resultados mostraram que não houve diferença significativa na ocorrência de rejeição crônica entre os grupos.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Quadro 42. Resultados de estudos individuais das comparações entre os esquemas de imunossupressão na rejeição crônica do enxerto de rim.

Autor et al. ano	Intervenção	Comparador	Nº amostra	Tempo de seguimento (meses)	Análise estatística	Estimativa de efeito (IC 95%)	valor de p	Direção do efeito
Åsberg et al. 2013[122]	MMF	CsA	39	12	RR (IV, EA)	10,48 (0,62 a 177,44)	0,1	0
Assis et al. 2021[123]	TAC + MMF	EVR + MMF	30	36	RR (IV, EA)	4,41 (0,23 a 84,79)	0,33	0
Bakker et al. 2003[124]	CsA	AZA	128	>6	RR (IV, EA)	3,53 (1,25 a 9,98)	0,02	+
Bakker et al. 2003[124]	CsA	AZA	128	>6	RR (IV, EA)	1,01 (0,39 a 2,62)	0,99	0
Ciancio et al. 2004[140]; Ciancio et al. 2006[141]; Ciancio et al. 2004[142] ; Ciancio et al. 2020[143]	TAC + SRL	TAC + MMF	100	12	NA	NA	NA	0[1]
Ciancio et al. 2004[140]; Ciancio et al. 2006[141]; Ciancio et al. 2004[142] ; Ciancio et al. 2020[143]	CsA + SRL	TAC + SRL	100	12	RR (IV, EA)	3,00 (0,13 a 71,92)	0,5	0
Ciancio et al. 2004[140]; Ciancio et al. 2006[141]; Ciancio et al. 2004[142] ; Ciancio et al. 2020[143]	CsA + SRL	TAC + MMF	100	12	RR (IV, EA)	3,00 (0,13 a 71,92)	0,50	0
Ciancio et al. 2004[140]; Ciancio et al. 2006[141]; Ciancio et al. 2004[142] ; Ciancio et al. 2020[143]	TAC + SRL	TAC + MMF	100	60	RR (IV, EA)	9,00 (0,50 a 162,89)	0,14	0
Ciancio et al. 2004[140]; Ciancio et al. 2006[141]; Ciancio et al.	CsA + SRL	TAC + SRL	100	60	RR (IV, EA)	0,50 (0,10 a 2,61)	0,41	0

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

2004[142] ; Ciancio et al. 2020[143]								
Ciancio et al. 2004[140]; Ciancio et al. 2006[141]; Ciancio et al. 2004[142] ; Ciancio et al. 2020[143]	CsA + SRL	TAC + MMF	100	60	RR (IV, EA)	5,00 (0,25 a 101,58)	0,29	0
Ciancio et al. 2004[140]; Ciancio et al. 2006[141]; Ciancio et al. 2004[142] ; Ciancio et al. 2020[143]	TAC + SRL	TAC + MMF	100	120	RR (IV, EA)	6,00 (0,75 a 48,05)	0,09	0
Ciancio et al. 2004[140]; Ciancio et al. 2006[141]; Ciancio et al. 2004[142] ; Ciancio et al. 2020[143]	CsA + SRL	TAC + SRL	100	120	RR (IV, EA)	0,50 (0,13 a 1,89)	0,31	0
Ciancio et al. 2004[140]; Ciancio et al. 2006[141]; Ciancio et al. 2004[142] ; Ciancio et al. 2020[143]	CsA + SRL	TAC + MMF	100	120	RR (IV, EA)	3,00 (0,32 a 27,87)	0,33	0
Ciancio et al. 2016[145]	TAC + EVR	TAC + EC-MPS	30	12	RR (IV, EA)	1,00 (0,31 a 3,28)	1,00	0
Ciancio et al. 2011[144]	TAC + MMF	TAC + EC-MPS	150	48	RR (IV, EA)	1,18 (0,57 a 2,47)	0,66	0
Cransberg et al. 2007[147]	MMF	CsA	36	24	RR (IV, EA)	3,00 (0,13 a 69,09)	0,49	0
El-Agroudy et al. 2016[148] ; El-Agroudy et al. 2017[149]	SRL + MMF	TAC + MMF	58	36	RR (IV, EA)	3,00 (0,13 a 70,74)	0,5	0
Filler et al. 2005[152] ; Trompeter et al. 2002[153]	TAC + AZA	CsA + AZA	196	12	RR (IV, EA)	2,71 (0,11 a 65,76)	0,54	0
Heilman et al. 2011[177] ;	TAC + MMF	SRL + MMF	122	1	RR (IV, EA)	9,30 (0,51 a 169,01)	0,13	0

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Heilman et al. 2012[178]								
Heilman et al. 2011[177] ; Heilman et al. 2012[178]	TAC + MMF	SRL + MMF	122	12	RR (IV, EA)	1,72 (0,82 a 3,63)	0,15	0
Hiramitsu et al. 2016[180]	CsA + EVR	CsA + MMF	24	60	RR (IV, EA)	0,17 (0,01 a 3,23)	0,24	0
Isoniemi, 1991[182] ; Isoniemi, 1993[183]	AZA	CsA	64	24	RR (IV, EA)	0,33 (0,01 a 7,89)	0,5	0
Jurewicz, 2003[191]	TAC + AZA	CsA + AZA	232	3	RR (IV, EA)	0,76 (0,44 a 1,33)	0,34	0
Kootte et al. 1988[199]	AZA	CsA	66	12	RR (IV, EA)	0,15 (0,01 a 2,82)	0,21	0
Kootte et al. 1988[199]	AZA	CsA	66	24	RR (IV, EA)	5,30 (0,26 a 106,40)	0,28	0
Krämer et al. 2005[200]	TAC + AZA	CsA + AZA	557	13-24 meses	RR (IV, EA)	0,47 (0,09 a 2,57)	0,39	0
Lorber et al. 2005[205]	EVR[2] + CsA	MMF + CsA	389	36	RR (IV, EA)	1,31 (0,72 a 2,40)	0,37	0
Lorber et al. 2005[205]	EVR[3] + CsA	MMF + CsA	390	36	RR (IV, EA)	1,72 (0,98 a 3,03)	0,06	0
Ruggenenti et al. 2021[228]	MMF + CsA	AZA + CsA	169	36	RR (IV, EA)	0,95 (0,63 a 1,43)	0,79	0
Suszynski et al. 2013[244]	TAC + SRL	CsA + MMF	291	12	RR (IV, EA)	0,38 (0,15 a 0,94)	0,04	+
Suszynski et al. 2013[244]	TAC[4] + SRL[5]	CsA + MMF	300	60	RR (IV, EA)	1,04 (0,70 a 1,54)	0,84	0
Suszynski et al. 2013[244]	TAC[6] + SRL[7]	CsA + MMF	291	60	RR (IV, EA)	0,70 (0,44 a 1,11)	0,13	0
Suszynski et al. 2013[244]	TAC[6] + SRL[7]	CsA + MMF	291	120	RR (IV, EA)	0,81 (0,55 a 1,19)	0,28	0
Thierry et al. 2016[248]	CsA + AZA	CsA + MMF	106	120	RR (IV, EA)	3,00 (0,12 a 72,02)	0,5	0
Jurewicz, 2003[191]	TAC + AZA	CsA + AZA	232	6	RR (IV, EA)	0,63 (0,42 a 0,95)	0,03	0
Krämer et al. 2005[200]	TAC + AZA	CsA + AZA	557	12	NA	NA	NA	0[1]

Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EA: efeitos aleatórios; EC-MPS: micofenolato de sódio; EVR: everolimo; g: grama; IC: intervalo de confiança; IV: inverso da variância; mg: miligrama; MMF: micofenolato de mofetila;Nº: número; NA: não se aplica; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo; SRL: sirolimo. Nota: (+) efeito favorável à intervenção; (-) efeito favorável ao comparador; (0) sem diferença de efeito entre as intervenções.

[1] Sem diferença entre as intervenções (Não houve rejeição)

[2] Pacientes que utilizaram everolimo de 1,5 mg.

[3] Pacientes que utilizaram everolimo de 3 mg.

[4] Pacientes que utilizaram tacrolimo de 0,03 mg.

[5] Pacientes que utilizaram sirolimo de 2 mg.

[6] Pacientes que utilizaram tacrolimo de 0,015 mg.

[7] Pacientes que utilizaram sirolimo de 5 mg.

9.6.4.9 Ocorrência de eventos adversos

Os esquemas de imunossupressão foram avaliados em 63 estudos, correspondendo a 83 publicações [126,128-133,138-145,148-150,152-155,157,158,162-164,166-169,171,177-181,185-188,192,198,201-205,207-209,215,216,221-223,225-227,229-240,244,247-250,255-259,264,265] que

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

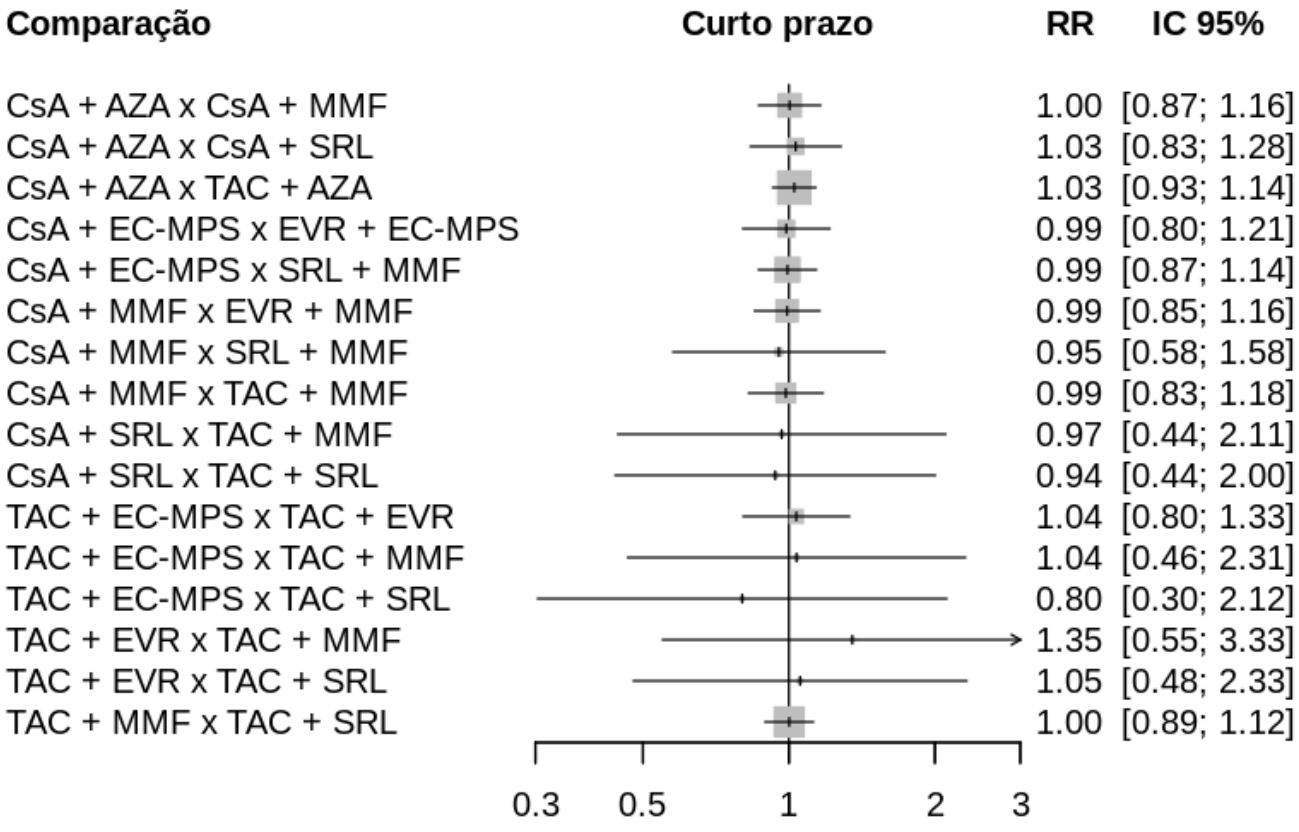
investigaram as intervenções de azatioprina[162-164,179,181,222,223,239,247,264], ciclosporina[162-164,179,216,222-236,247,259,264], sirolimo[259], tacrolimo[216,235,236], ciclosporina mais azatioprina [185-188,152,153,192,207-209,226,227,230,233,240,248,255], ciclosporina mais everolimo [180,205], ciclosporina mais micofenolato de mofetila [126,128,129,154,155,157,166-168,180,202-205,225-227,230,237,238,240,244,248,255,256], ciclosporina mais micofenolato de sódio [130,131,132,133,215,221], ciclosporina mais sirolimo [140-143,171,192,207], everolimo mais micofenolato de mofetila [126], everolimo mais micofenolato de sódio[130-133,215,221], sirolimo mais micofenolato de mofetila [128,129,148,149,154,155,157,177,178,201,202,232], tacrolimo mais azatioprina[152,153,166-168,208,209,185-188,233], tacrolimo mais everolimo[145,150,158,265,249,258], tacrolimo mais micofenolato de mofetila [138-144,148,149,166,-169,171,177,178,201,203,204,225,229,231,232,237,238,249,250,256,257,265], tacrolimo mais micofenolato de sódio [144,145,148,149,158,198,257,258] e tacrolimo mais sirolimo [138-143,158,169,171,198,229,231,244,250].

9.6.4.10 Eventos adversos totais

9.6.4.11 Análise comparativa de imunossupressores em metanálise em rede

Em relação ao curto prazo, não houve diferença de efeito entre os esquemas de imunossupressores na ocorrência de eventos adversos totais, tanto na análise direta (Figura 172) quanto na análise indireta (Figura 173).

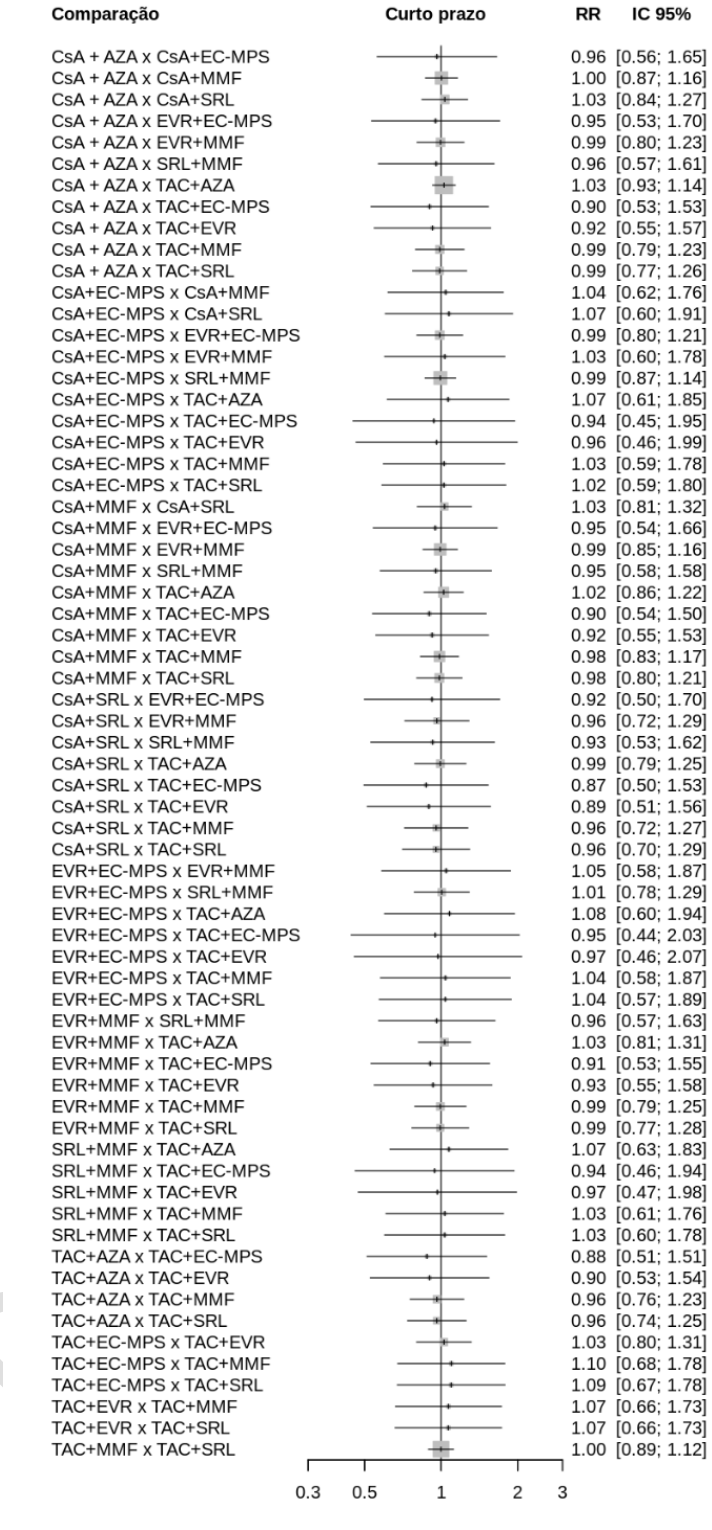
Figura 172. Resultados da comparação direta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na ocorrência de eventos adversos totais no transplante renal.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EC-MPS: micofenolato de sódio; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 173. Resultados da comparação indireta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na ocorrência de eventos adversos totais no transplante renal.

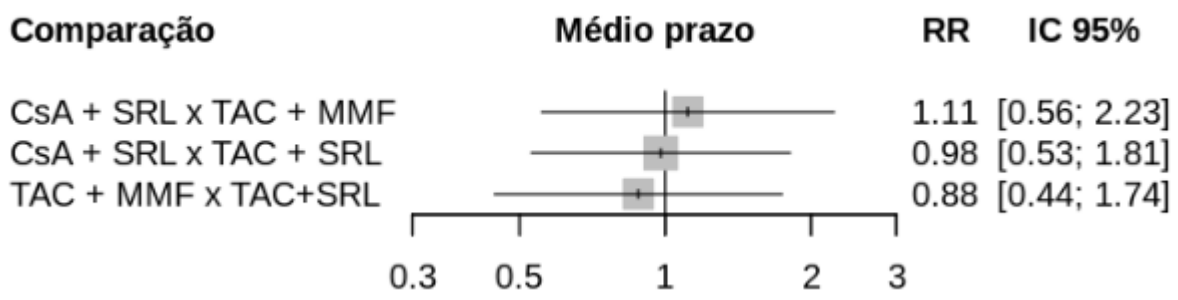


Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EC-MPS: micofenolato de sódio; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

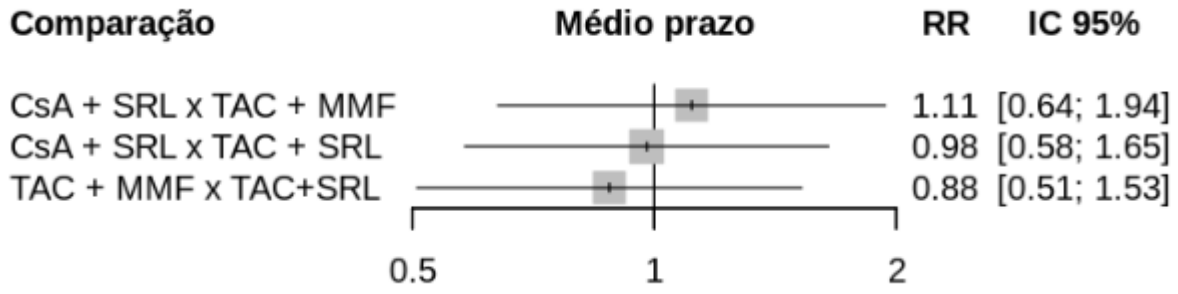
No acompanhamento de médio prazo, não foram observadas diferenças de efeito entre os esquemas de imunossupressão quanto à ocorrência de eventos adversos totais, tanto nas análises diretas (Figura 174) quanto nas indiretas (Figura 175).

Figura 174. Resultados da comparação direta de médio prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na ocorrência de eventos adversos totais no transplante renal.



Fonte: elaboração própria. Legenda: CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

Figura 175. Resultados da comparação indireta de médio prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na ocorrência de eventos adversos totais no transplante renal.

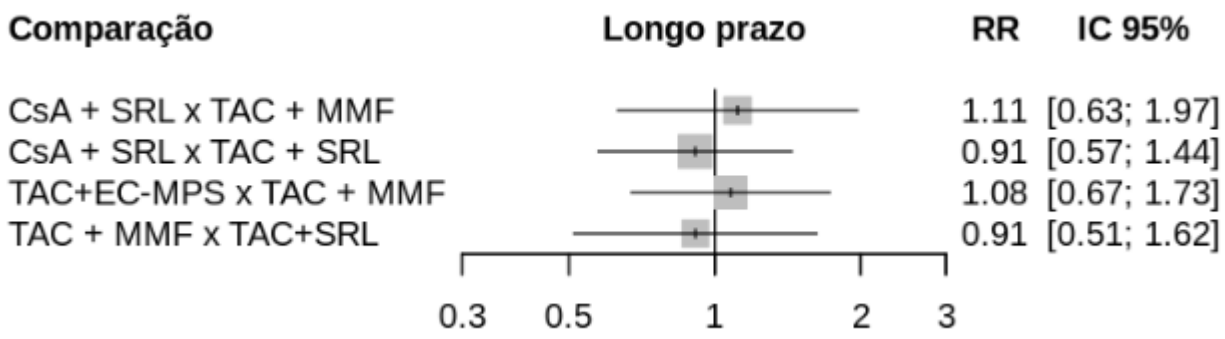


Fonte: elaboração própria. Legenda: CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

De forma semelhante, às análises diretas (Figura 176 e Figura 178) e indiretas (Figura 177 e Figura 179) não identificaram diferenças de efeito entre os esquemas de imunossupressão em relação à ocorrência de eventos adversos totais no seguimento de longo prazo.

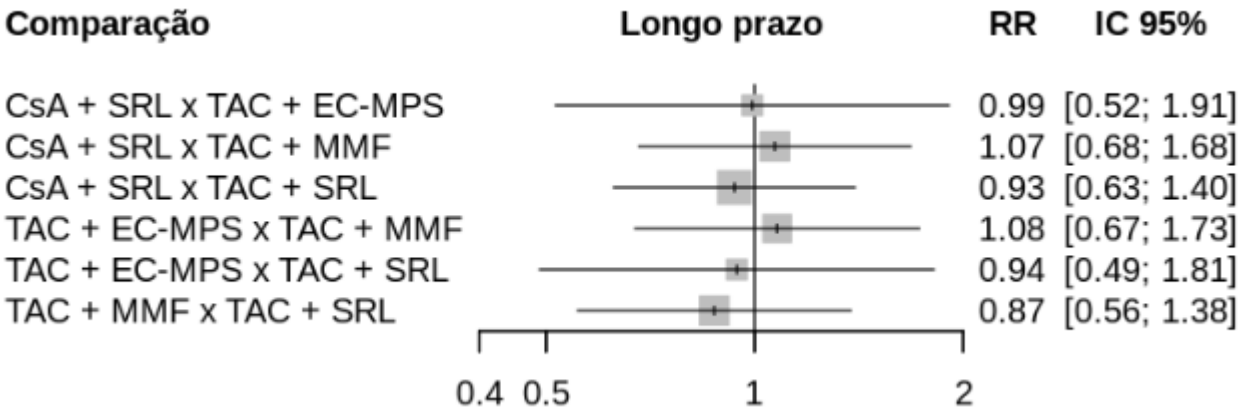
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 176. Resultados da comparação direta de longo prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na ocorrência de eventos adversos totais no transplante renal.



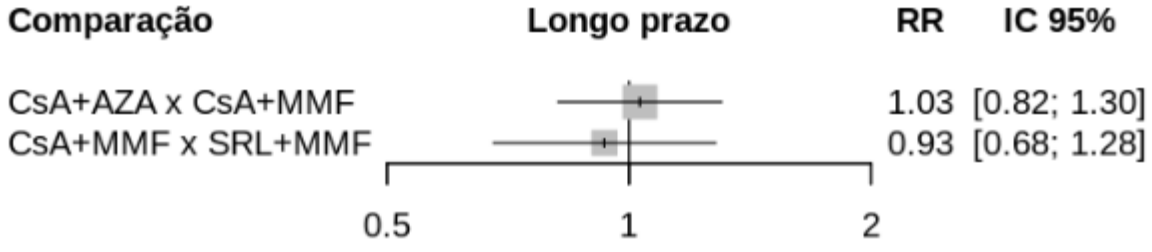
Fonte: elaboração própria. Legenda: CsA: ciclosporina; EC-MPS: micofenolato de sódio;IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

Figura 177. Resultados da comparação indireta de longo prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na ocorrência de eventos adversos totais no transplante renal.



Fonte: elaboração própria. Legenda: CsA: ciclosporina; EC-MPS: micofenolato de sódio; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

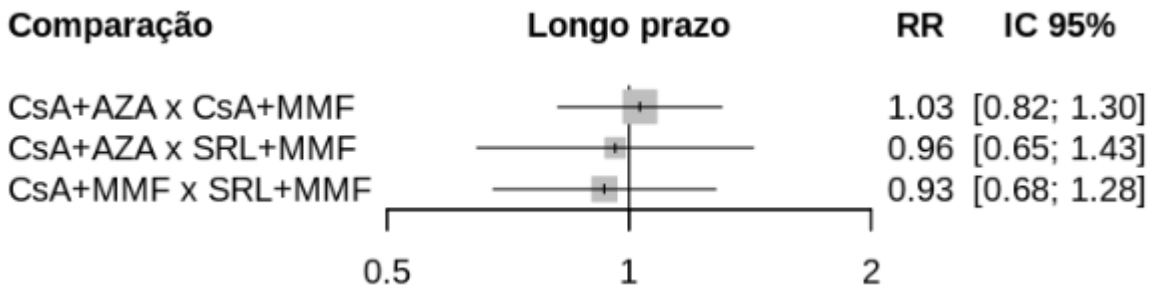
Figura 178. Resultados da comparação direta de longo prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na ocorrência de eventos adversos totais no transplante renal.



Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo.

Figura 179. Resultados da comparação indireta de longo prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na ocorrência de eventos adversos totais no transplante renal.

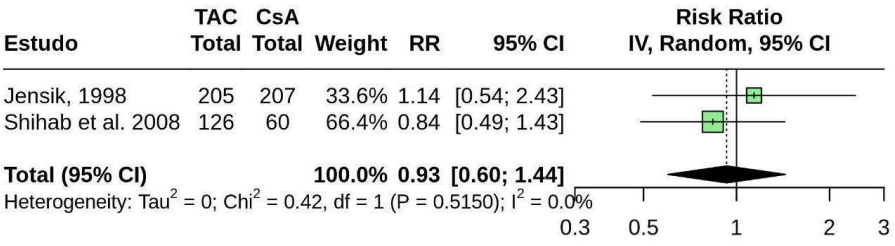


Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo.

9.6.4.12 Análise comparativa de imunossupressores em metanálise de pares

Dois estudos (Jensik, 1998; Shihab et al. 2008) avaliaram o uso de tacrolimo comparado a ciclosporina em acompanhamento de longo prazo (Figura 180). A metanálise desses estudos mostrou que não houve diferença de efeito entre as comparações.

Figura 180. Gráfico de floresta de tacrolimo vs. ciclosporina nos eventos adversos totais no transplante renal em longo prazo.



Fonte: elaboração própria.

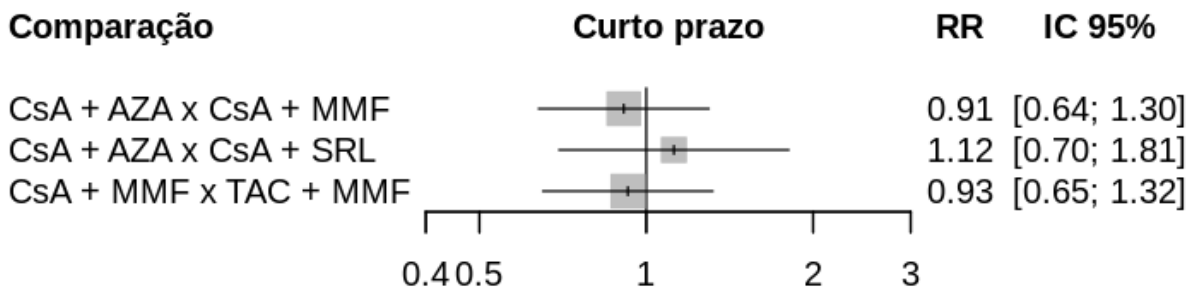
9.6.4.13 Infecção viral

9.6.4.14 Análise comparativa de imunossupressores em metanálise em rede

No acompanhamento de curto prazo, os esquemas de imunossupressão demonstraram comportamento equivalente quanto à ocorrência de infecções virais, tanto nas análises diretas (Figura 181) quanto nas indiretas (Figura 182). Dessa forma, para o desfecho de eventos adversos virais no transplante renal, não foram observadas diferenças entre os regimes avaliados.

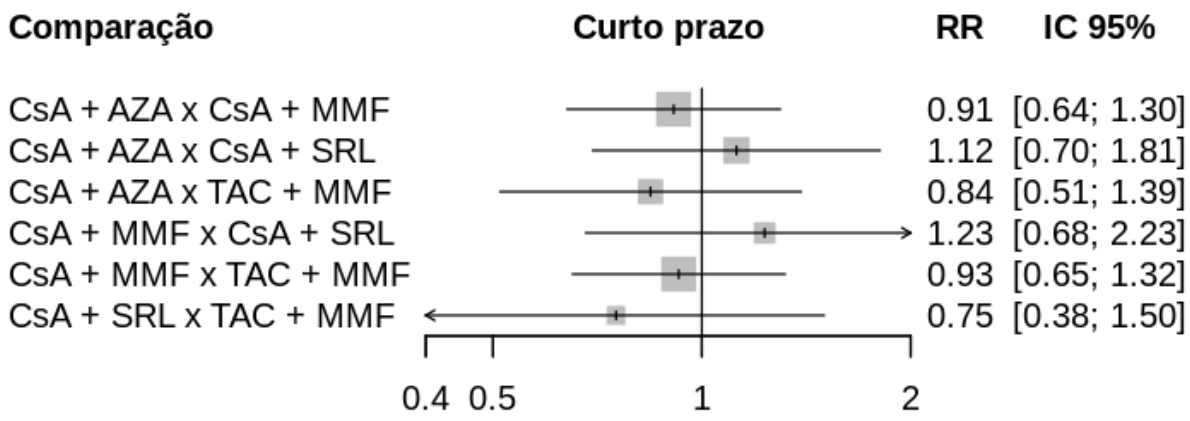
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 181. Resultados da comparação direta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na ocorrência de infecção viral no transplante renal.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

Figura 182. Resultados da comparação indireta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na ocorrência de infecção viral no transplante renal.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

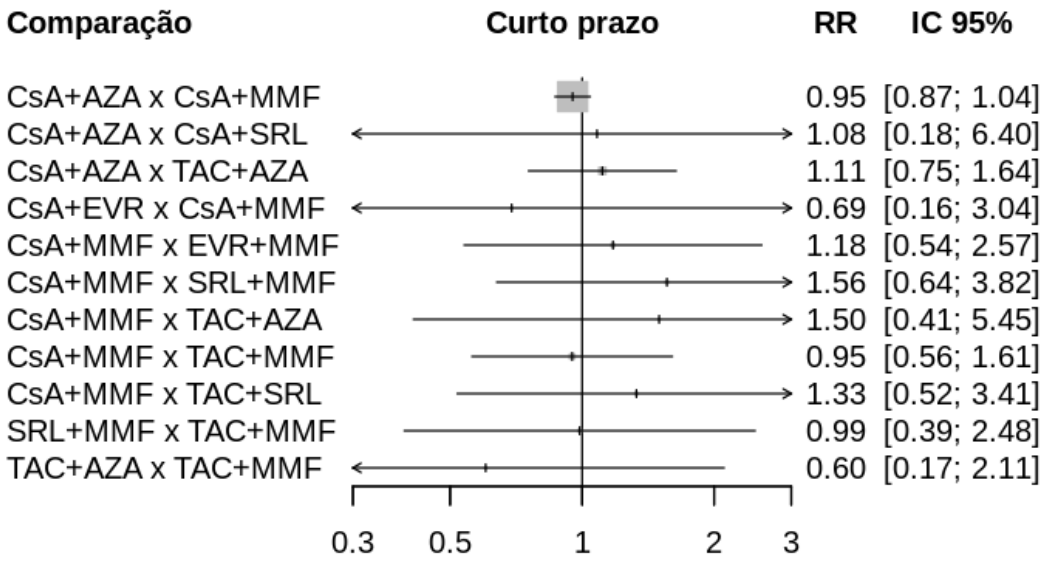
9.6.4.15 Infecção por CMV

9.6.4.16 Análise comparativa de imunossupressores em metanálise em rede

No acompanhamento de curto prazo das infecções por CMV, as análises diretas (Figura 183) e indiretas (Figura 184) mostram que não houve diferença na ocorrência de CMV entre os esquemas de imunossupressão, bem como, não entre os tratamentos isolados na comparação direta (Figura 185) e indireta (Figura 186).

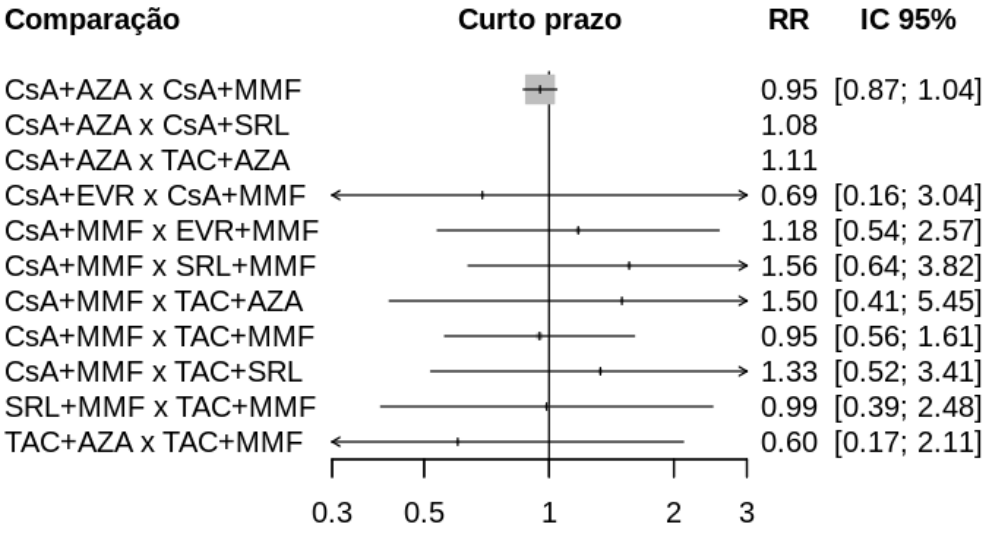
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 183. Resultados da comparação direta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na ocorrência de CMV no transplante renal.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

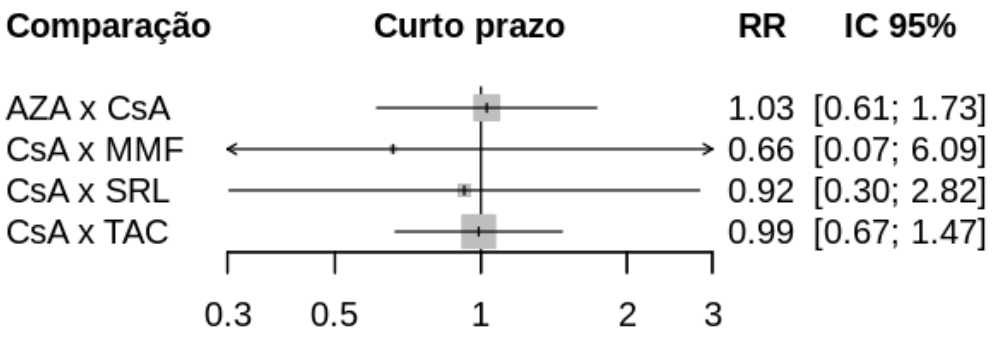
Figura 184. Resultados da comparação indireta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na ocorrência de CMV no transplante renal.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

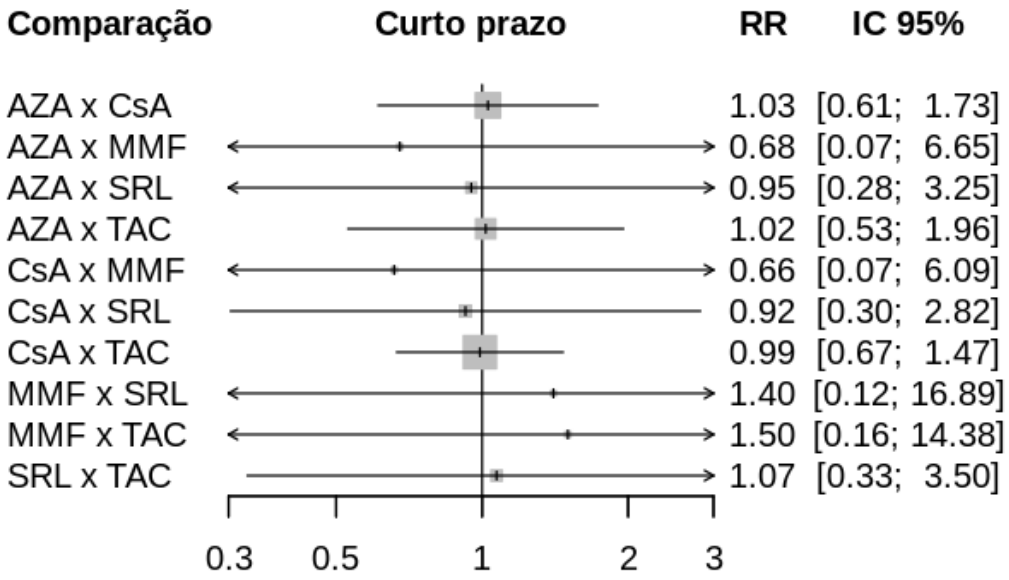
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 185. Resultados da comparação direta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção em monoterapia na ocorrência de CMV no transplante renal.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

Figura 186. Resultados da comparação indireta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção em monoterapia na ocorrência de CMV no transplante renal.

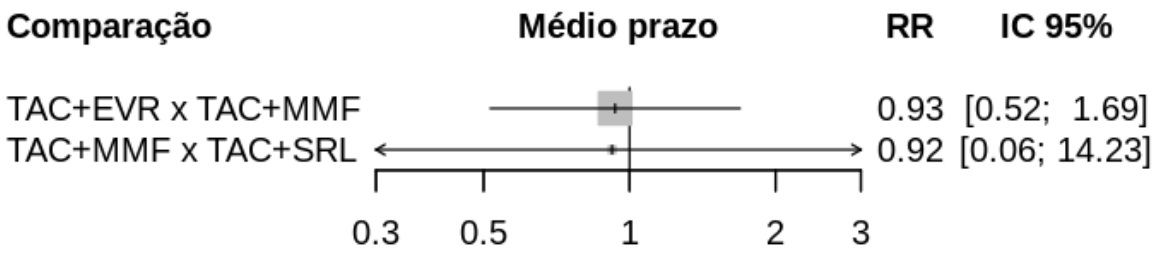


Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

As análises diretas (Figura 187) e indiretas (Figura 188) realizadas no acompanhamento de médio prazo também mostraram que não houve diferença de efeito entre os esquemas de imunossupressão na ocorrência de infecção por CMV. O mesmo foi observado nas análises diretas (Figura 189) e indiretas (Figura 190) de comparações em monoterapia.

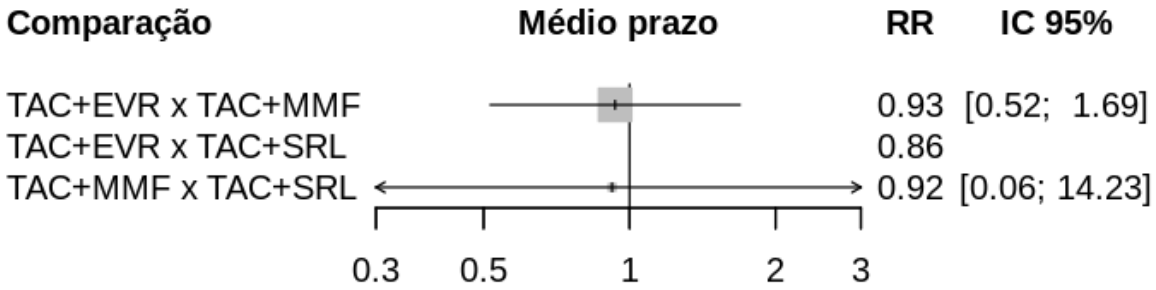
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 187. Resultados da comparação direta de médio prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na ocorrência de CMV no transplante renal.



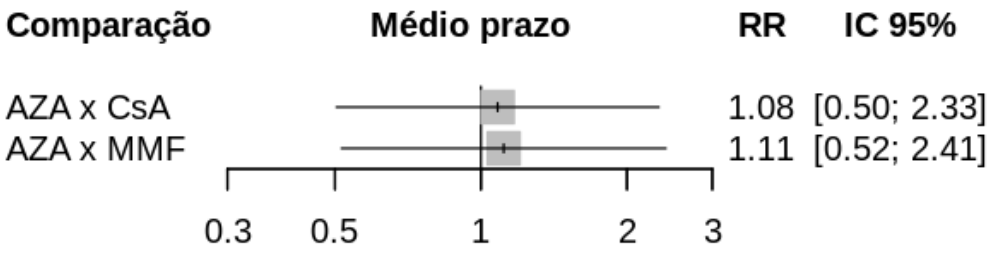
Fonte: elaboração própria. Legenda: EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

Figura 188. Resultados da comparação indireta de médio prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na ocorrência de CMV no transplante renal.



Fonte: elaboração própria. Legenda: EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

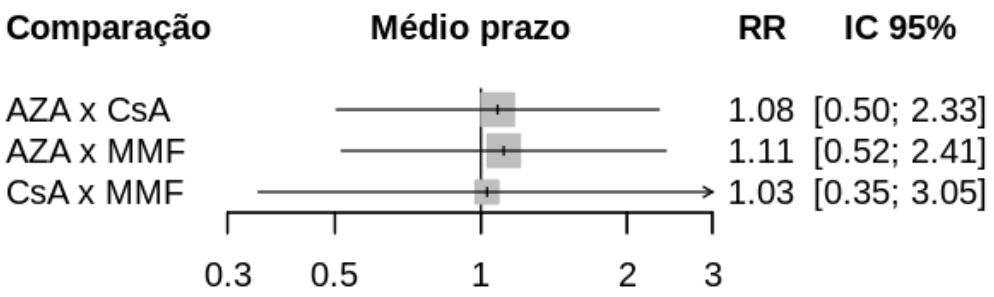
Figura 189. Resultados da comparação direta de médio prazo das comparações de imunossupressores de manutenção em monoterapia na ocorrência de CMV no transplante renal.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

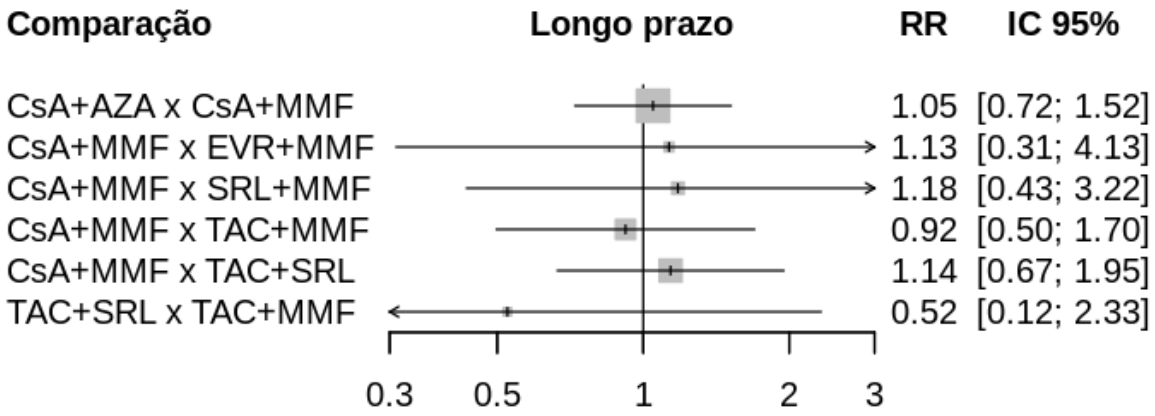
Figura 190. Resultados da comparação indireta de médio prazo das comparações de imunossupressores de manutenção em monoterapia na ocorrência de CMV no transplante renal.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo.

De modo semelhante, as análises diretas (Figura 191) e indiretas (Figura 192) indicaram que não houve diferença de efeito entre os esquemas de imunossupressão na ocorrência de infecção por CMV no acompanhamento de longo prazo.

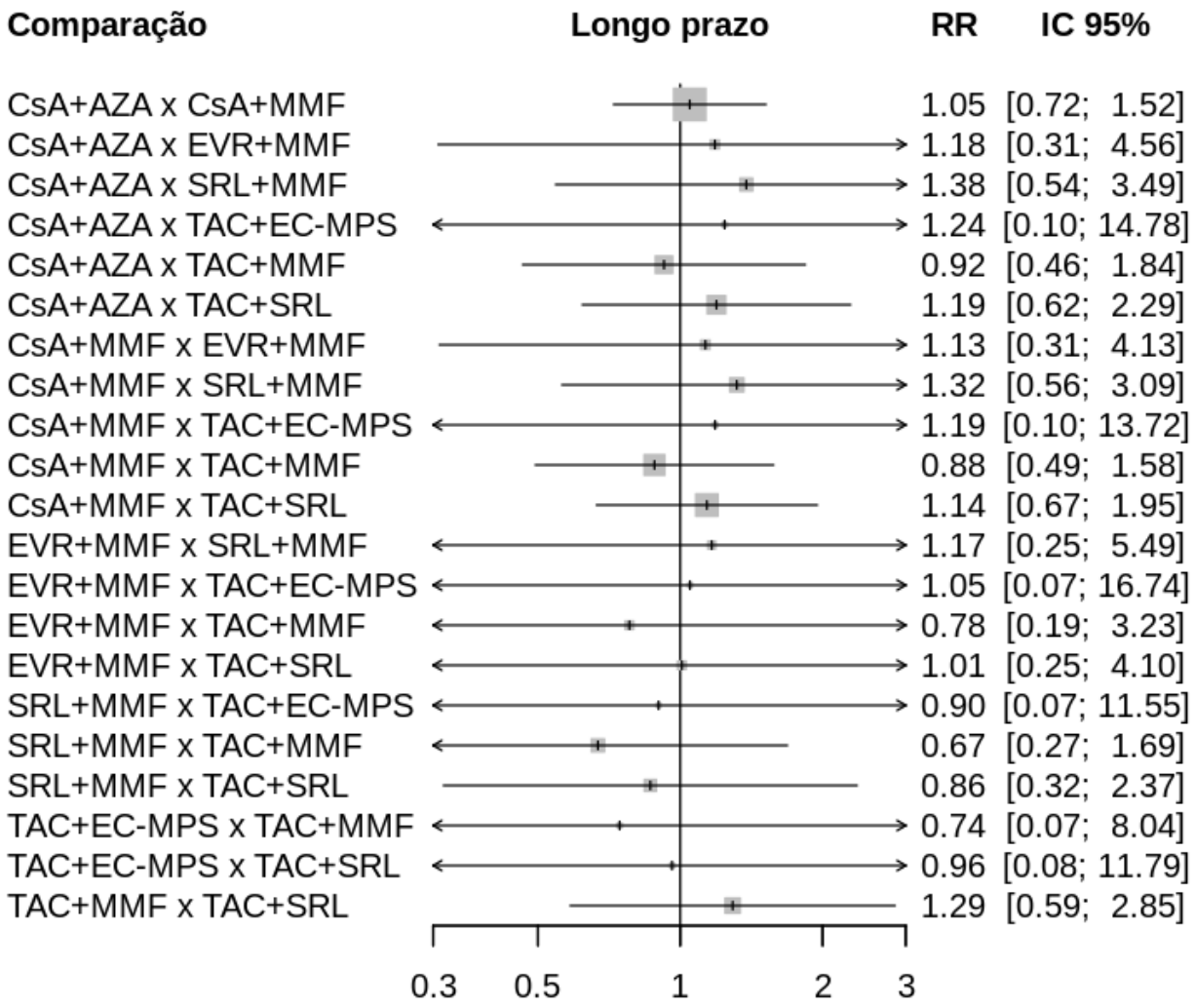
Figura 191. Resultados da comparação direta de longo prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na ocorrência de CMV no transplante renal.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 192. Resultados da comparação indireta de longo prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na ocorrência de CMV no transplante renal.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EC-MPS: micofenolato de sódio; EVR: everolimo; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

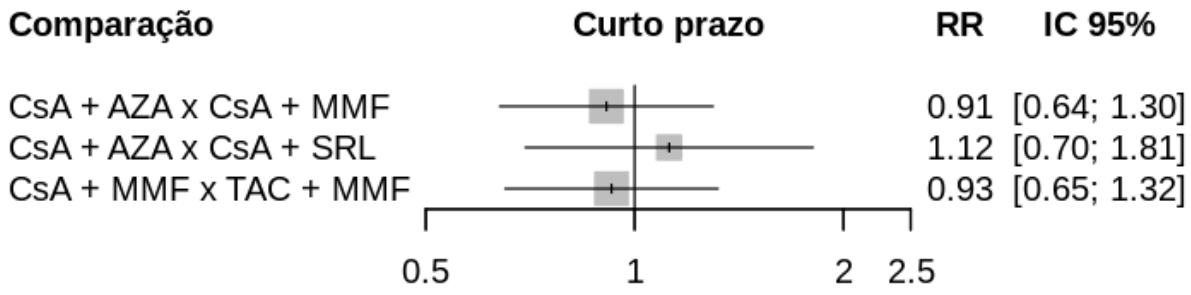
9.6.4.17 Infecção bacteriana

9.6.4.18 Análise comparativa de imunossupressores em metanálise em rede

Os resultados de curto prazo, obtidos a partir das análises diretas (Figura 193) e indiretas (Figura 194), não evidenciaram diferenças significativas entre os esquemas de imunossupressão quanto à ocorrência de infecção bacteriana em pacientes submetidos a transplante renal.

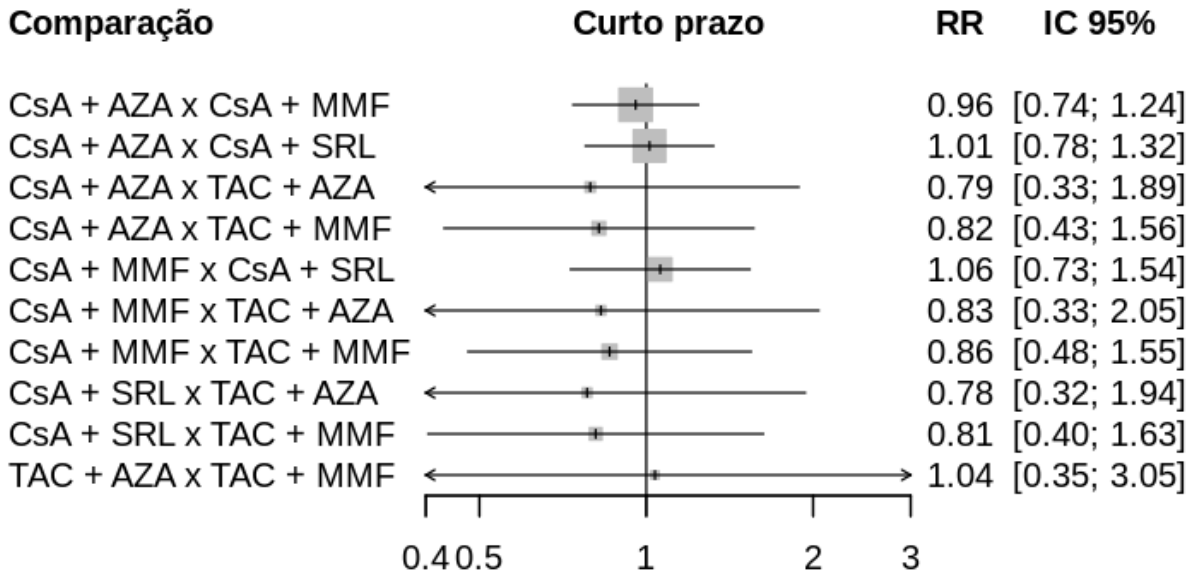
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 193. Resultados da comparação direta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na ocorrência de infecção bacteriana no transplante renal.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

Figura 194. Resultados da comparação indireta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na ocorrência de infecção bacteriana no transplante cardíaco.

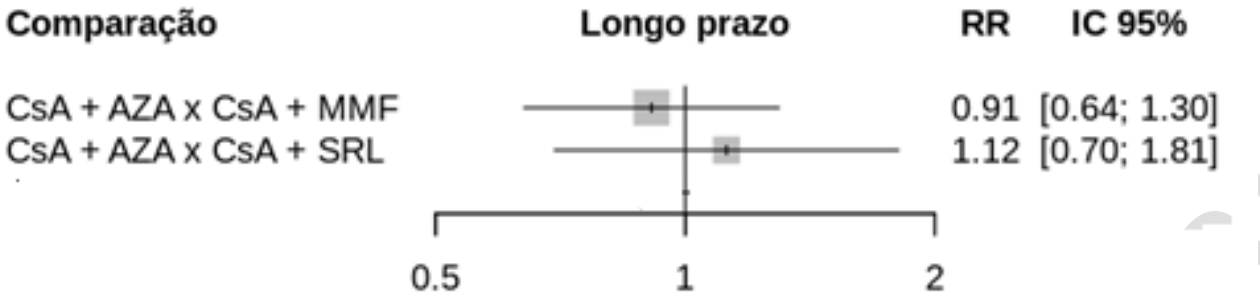


Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

As análises diretas (Figura 195) e indiretas (Figura 196) do acompanhamento de longo prazo não evidenciaram diferença de efeito entre os esquemas de imunossupressores na ocorrência de infecção bacteriana em pacientes transplantados de rim.

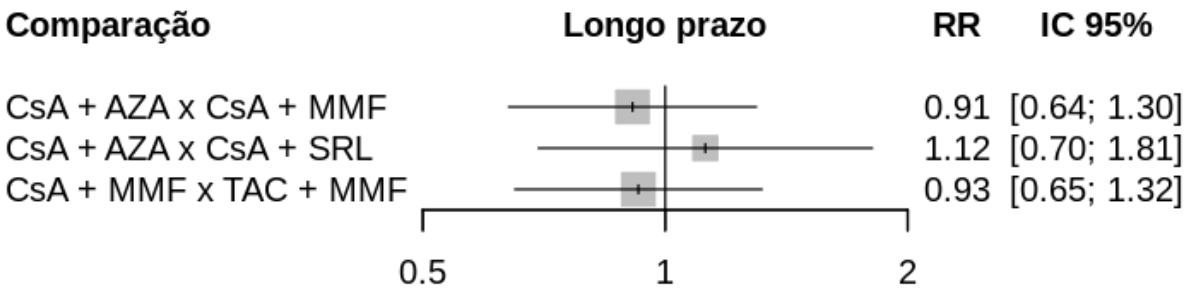
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 195. Resultados da comparação direta de longo prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na ocorrência de infecção bacteriana no transplante renal.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo.

Figura 196. Resultados da comparação indireta de longo prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na ocorrência de infecção bacteriana no transplante renal.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

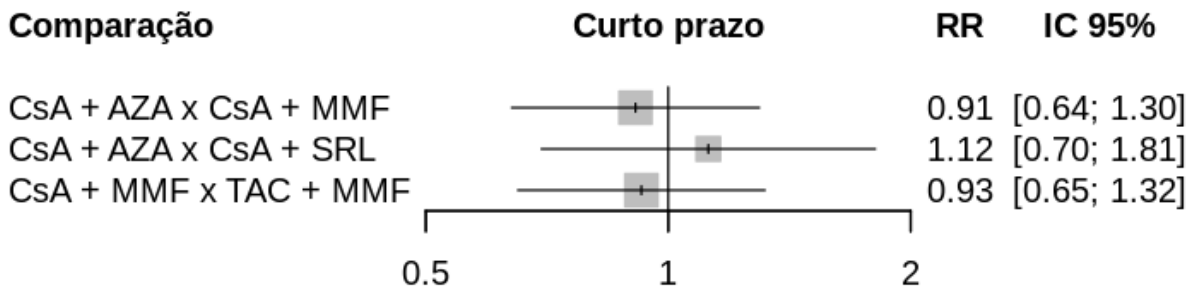
9.6.4.19 Infecção fúngica

9.6.4.20 Análise comparativa de imunossupressores em metanálise em rede

Nas comparações de curto prazo, tanto as análises diretas (Figura 197) quanto as indiretas (Figura 198) não identificaram diferenças estatisticamente significativas no efeito dos esquemas de imunossupressão sobre a ocorrência de infecções fúngicas após o transplante renal.

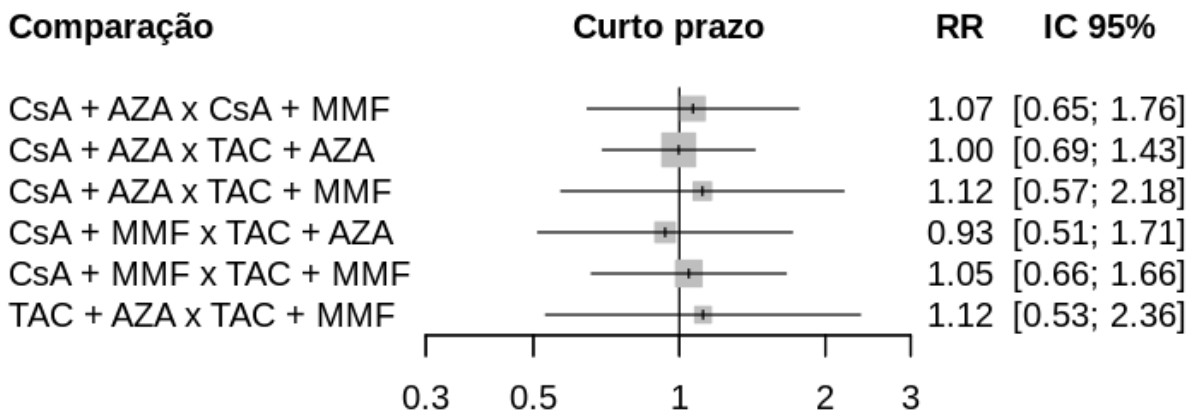
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 197. Resultados da comparação direta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na ocorrência de infecção fúngica no transplante renal.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

Figura 198. Resultados da comparação indireta de curto prazo das comparações de imunossupressores de manutenção na ocorrência de infecção fúngica no transplante renal.



Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; IC: intervalo de confiança; MMF: micofenolato de mofetila; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo.

9.6.4.21 Análise de comparações não agrupáveis

Trinta e dois estudos, correspondendo a 40 publicações [130-133,140-145,148-150,154,155,157,158,162-164,171,192,205,207,215,216,221,226,234-236,240,244,247-249,256,257,264,265] apresentaram resultados que não puderam ser agrupados, uma vez que envolveram subgrupos populacionais distintos. De modo geral, as comparações realizadas indicaram ausência de diferenças estatisticamente significativas entre os imunossupressores quanto à ocorrência de eventos em pacientes submetidos a transplante renal nos acompanhamentos de curto, médio e longo prazo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Contudo, observaram-se algumas exceções para os desfechos de eventos adversos totais no curto prazo[192], infecção viral no longo prazo[171,264], bem como infecção por CMV[150,158] e infecção bacteriana no acompanhamento de curto prazo[234] (Quadro 43).

Quadro 43. Resultados de estudos individuais das comparações entre os esquemas de imunossupressão na ocorrência de eventos adversos no transplante renal.

Autor et al. ano	Intervenção	Comparador	Nº amostra	Tempo de seguimento (meses)	Análise estatística	Estimativa de efeito (IC 95%)	valor de p	Direção do efeito
Eventos adversos totais								
Sollinger, 1995[240]	AZA + CsA	MMF[1] + CsA	330	6	RR (IV, EA)	0,97 (0,77 a 1,23)	0,82	0
Kahan, 2000[192]	SRL[2] + CsA	AZA + CsA	428	12	RR (IV, EA)	1,18 (1,00 a 1,39)	0,05	+
Lorber et al. 2005	EVr[3] + CsA	MMF + CsA	390	36	RR (IV, EA)	1,00 (0,99 a 1,01)	1,00	0
Lorber et al. 2005[205 205]	EVR[4] + CsA	MMF + CsA	390	36	RR (IV, EA)	0,99 (0,97 a 1,01)	0,24	0
Budde et al. 2011[130] ; Budde et al. 2012[131] ; Budde et al. 2015[132] ;Lehner et al. 2014[133]	EVR+MMF	CsA+MMF	300	12-60	RR (IV, EA)	1,01 (0,93 a 1,09)	0,84	0
Infecção viral								
Schaefer et al. 2006[232]	TAC + MMF	SRL + MMF	80	10	RR (IV, EA)	NA	NA	0[5]
Schaefer et al. 2006[232]	TAC + MMF	SRL + MMF	80	10	RR (IV, EA)	NA	NA	0[5]
Kahan, 2000[192]	CsA + SRL	AZA + CsA	428	12	RR (IV, EA)	1,18 (0,77 a 1,81)	0,44	0
Schnuelle et al. 2002[234]	MMF	CsA	84	12	RR (IV, EA)	0,91 (0,32 a 2,59)	0,86	0
The Canadian multicentre transplant study group, 1983[247]	CsA	AZA	209	12	RR (IV, EA)	0,91 (0,49 a 1,69)	0,78	0
Schaefer et al. 2006[232]	TAC + MMF	SRL + MMF	80	18	RR (IV, EA)	NA	NA	0[5]
Schaefer et al. 2006[232]	TAC + MMF	SRL + MMF	80	18	RR (IV, EA)	NA	NA	0[5]
Schaefer et al. 2006[232]	TAC + MMF	SRL + MMF	80	18	RR (IV, EA)	NA	NA	0[5]
Schaefer et al. 2006[232]	TAC + MMF	SRL + MMF	80	18	RR (IV, EA)	NA	NA	0[5]

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Sanders et al. 2025[265]	TAC + EVR	TAC + MMF	379	24	RR (IV, EA)	1,00 (0,83 a 1,20)	0,98	0
Flechner et al. 2002[154] ; Flechner et al. 2007[155]	SRL + MMF	CsA + MMF	61	60	RR (IV, EA)	0,77 (0,23 a 2,61)	0,68	0
Guerra et al. 2011	CsA + SRL	TAC + SRL	100	96	RR (IV, EA)	1,00 (0,46 a 2,19)	1	0
Guerra et al. 2011[171 171]	TAC + MMF	TAC + SRL	100	96	RR (IV, EA)	0,30 (0,09 a 1,03)	0,05	+
Guerra et al. 2011[171]	TAC + MMF	CsA + SRL	100	96	RR (IV, EA)	0,30 (0,09 a 1,03)	0,05	+
Najarian et al. 1985[264]	CsA	AZA	230	3 a 42	RR (IV, EA)	0,38 (0,26 a 0,56)	< 0.00001	+
Infecção por CMV								
Morris-Stiff et al. 1998[216]	TAC	CsA	80	3	RR (IV, EA)	0,11 (0,01 a 2,00)	0,14	0
Freschi J et al. 2024[158]	SRL+TAC	EVR + TAC	176	3	RR (IV, EA)	1,83 (0,56 a 6,03)	0,32	0
Freschi J et al. 2024[158]	EC-MPS + TAC	EVR + TAC	180	3	RR (IV, EA)	8,75 (3,24 a 23,60)	< 0,0001)	+
Freschi J et al. 2024[158]	EC-MPS + TAC	SRL + TAC	176	3	RR (IV, EA)	4,78 (2,24 a 10,17)	< 0,0001)	+
Sollinger, 1995[240]	AZA + CsA	MMF[1]+ CsA	330	6	RR (IV, EA)	1,15 (0,68 a 1,96)	0,61	0
Freschi J et al. 2024[158]	SRL+TAC	EVR + TAC	176	6	RR (IV, EA)	1,05 (0,38 a 2,86)	0,93	0
Freschi J et al. 2024[158]	EC-MPS + TAC	EVR + TAC	180	6	RR (IV, EA)	5,43 (2,56 a 11,51)	< 0,0001)	+
Freschi J et al. 2024[158]	EC-MPS + TAC	SRL + TAC	176	6	RR (IV, EA)	5,19 (2,45 a 10,98)	< 0,0001)	+
Freschi J et al. 2024[158]	SRL+TAC	EVR + TAC	176	9	RR (IV, EA)	1,20 (0,45 a 3,16)	0,72	0
Freschi J et al. 2024[158]	EC-MPS + TAC	EVR + TAC	180	9	RR (IV, EA)	5,57 (2,63 a 11,79)	< 0,0001)	+
Freschi J et al. 2024[158]	EC-MPS + TAC	SRL + TAC	176	9	RR (IV, EA)	4,54 (2,25 a 9,17)	< 0,0001)	+
Ciancio et al. 2016[145]	TAC+EVR	TAC+EC-MPS	30	12	RR (IV, EA)	0,33 (0,01 a 7,58)	0,49	0
Kahan, 2000[192]	SRL[2] + CsA	AZA + CsA	425	12	RR (IV, EA)	0,87 (0,15 a 5,15)	0,88	0
Machado et al. 2004[207]	SRL+CsA	AZA+CsA	70	12	RR (IV, EA)	0,33 (0,01 a 7,91)	0,50	0
Tönshoff et al. 2019[249]	EVR+TAC	TAC+MMF	106	12	RR (IV, EA)	0,35 (0,01 a 8,30)	0,51	0
Yang et al. 1999[256]	TAC+MMF	CsA+MMF	60	12	RR (IV, EA)	7,00 (0,38 a 129,93)	0,19	0

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Ciancio et al. 2008[257]	TAC + MMF	TAC + EC-MPS	150	12	RR (IV, EA)	3,00 (0,12 a 72,49)	0,50	0
Suszynski et al. 2013[244]	TAC[6] + SRL[7]	CsA+MMF	300	12	RR (IV, EA)	0,78 (0,35 a 1,72)	0,54	0
Mjörnstedt et al. 2012[215]	EVR + EC-MPS	CsA + EC-MPS	202	12	RR (IV, EA)	0,68 (0,30 a 1,52)	0,34	0
Ciancio et al. 2004[140]; Ciancio et al. 2006[141]; Ciancio et al. 2004[142] ; Ciancio et al. 2020[143]	TAC + SRL	TAC + MMF	100	36	RR (IV, EA)	0,33 (0,01 a 7,99)	0,50	0
Ciancio et al. 2004[140]; Ciancio et al. 2006[141]; Ciancio et al. 2004[142] ; Ciancio et al. 2020[143]	CsA + SRL	TAC + SRL	100	36	RR (IV, EA)	3,00 (0,13 a 71,92)	0,50	0
Ciancio et al. 2004[140]; Ciancio et al. 2006[141]; Ciancio et al. 2004[142] ; Ciancio et al. 2020[143]	CsA + SRL	TAC + MMF	100	36	RR (IV, EA)	1,00 (0,06 a 15,55)	1,00	0
El-Agroudy et al. 2016[148] ;El-Agroudy et al. 2017[149]	SRL+MMF	TAC+MMF	58	36	RR (IV, EA)	3,00 (0,13 a 70,74)	0,50	0
Suszynski et al. 2013[244]	TAC[8]+ SRL[2]	CsA+MMF	291	60	RR (IV, EA)	0,56 (0,31 a 1,02)	0,06	0
Shihab et al. 2008[235] ; Waid et al. 2005[236]	TAC	CsA	186	60	RR (IV, EA)	0,88 (0,48 a 1,60)	0,67	0
Ficher et al. 2022[150]	TAC[9] + EVR	TAC + EC-MPS	186	60	RR (IV, EA)	0,04 (0,00 a 0,73)	0,03	+
Ficher et al. 2022[150]	TAC[10] + EVR	TAC + EC-MPS	203	60	RR (IV, EA)	0,04 (0,00 a 0,61)	0,02	+
Ghoneim et al. 1993[164]	AZA	CsA	112	60	RR (IV, EA)	0,15 (0,01 a 2,90)	0,21	0
Suszynski et al. 2013[244]	TAC[6] + SRL[7]	CsA+MMF	300	60	RR (IV, EA)	0,64 (0,36 a 1,12)	0,12	0
Pipeleers et al. 2021[221]	EVR + EC-MPS	CsA + EC-MPS	124	60	RR (IV, EA)	1,30 (0,75 a 2,24)	0,35	0
Suszynski et al. 2013[244]	TAC[6] + SRL[7]	CsA+MMF	300	120	RR (IV, EA)	0,84 (0,51 a 1,37)	0,48	0

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Remuzzi et al. 2004[226]	MMF+CsA	AZA+CsA	177	21 (7 a 21)	RR (IV, EA)	1,35 (0,31 a 5,85)	0,69	0
Infecção bacteriana								
Kahan, 2000[192]	CsA+SRL[2]	CsA+AZA	428	12	RR (IV, EA)	1,17 (0,93 a 1,48)	0,180	0
Yang et al. 1999[256]	TAC+MMF	CsA+MMF	60	12	RR (IV, EA)	1,00 (0,28 a 3,63)	1,000	0
Schnuelle et al. 2002[234]	MMF	CsA	84	12	RR (IV, EA)	0,43 (0,23 a 0,80)	0,008	+
Sanders et al. 2025[265]	TAC+EVR	TAC+MMF	379	24	RR (IV, EA)	1,00 (0,84 a 1,19)	0,99	0
Gheith et al. 2008[163]	AZA	CsA	205	120	RR (IV, EA)	0,71 (0,31 a 1,62)	0,41	0
Gheith et al. 2007[162]	AZA	CsA	475	240	RR (IV, EA)	1,03 (0,59 a 1,81)	0,92	0
Thierry et al. 2016[248]	CsA+AZA	CsA+MMF	106	12 a 136	RR (IV, EA)	0,96 (0,67 a 1,39)	0,85	0
Najarian et al. 1985[264]	AZA	CsA	230	3 a 42	RR (IV, EA)	1,35 (0,88 a 2,07)	0,17	0
Infecção fúngica								
Flechner et al. 2013[157]	SRL+MMF	CsA+EC-MPS	471	6	RR (IV, EA)	0,39 (0,09 a 1,72)	0,21	0
Yang et al. 1999[256]	TAC+MMF	CsA+MMF	60	12	RR (IV, EA)	5,00 (0,25 a 99,95)	0,29	0
The Canadian multicentre transplant study group, 1983[247]	CsA	AZA	209	12	RR (IV, EA)	3,00 (0,13 a 70,83)	0,5	0
Najarian et al. 1985[264]	AZA	CsA	230	3 a 42	RR (IV, EA)	1,11 (0,63 a 1,95)	0,72	0

Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EA: efeitos aleatórios; EC-MPS: micofenolato de sódio; EVR: everolimo; g: grama; IC: intervalo de confiança; IV: inverso da variância; mg: miligrama; MMF: micofenolato de mofetila;Nº: número; NA: não se aplica; RR: risco relativo; TAC: tacrolimo; SRL: sirolimo. Nota: (+) efeito favorável à intervenção; (-) efeito favorável ao comparador; (0) sem diferença de efeito entre as intervenções.

[1] Pacientes que utilizaram micofenolato de 3 g.
[2] Pacientes que utilizaram sirolimo de 5 mg.
[3] Pacientes que utilizaram everolimo de 3 mg.
[4] Pacientes que utilizaram everolimo de 1,5 mg.
[5] Sem diferença entre as intervenções (Não houve rejeição)
[6] Pacientes que utilizaram tacrolimo de 0,03 mg.
[7] Pacientes que utilizaram sirolimo de 2 mg.
[8] Pacientes que utilizaram tacrolimo de 0,015 mg.
[9] Pacientes que utilizaram tacrolimo de 0,05 mg.
[10] Pacientes que utilizaram tacrolimo de 0,01 mg.

9.6.4.22 Eventos adversos graves

Quatro estudos, referente a sete publicações [152,153,145,130-133,264], relataram resultados de eventos adversos graves (Quadro 44) das intervenções de azatioprina [264], ciclosporina [264], ciclosporina mais azatioprina [152,153], ciclosporina mais

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

micofenolato de sódio [130-133], everolimo mais micofenolato de sódio [130-133], tacrolimo mais azatioprina [152,153] e tacrolimo mais everolimo [145].

9.6.4.23 Análise de comparações não agrupáveis

Em relação ao tempo de internação, foi encontrado maior tempo de internação com o uso de azatioprina comparado a ciclosporina[264], contudo quando azatioprina foi associada a tacrolimo ou a ciclosporina[152,153], não foi possível estimar o efeito das intervenções (Quadro 44). Para o desfecho de reinternação não foi encontrada diferença de efeito entre as comparações de azatioprina e ciclosporina [264], e de ciclosporina mais micofenolato de sódio a everolimo mais micofenolato de sódio [130-133] (Quadro 44).

Quadro 44. Resultados de estudos individuais das comparações entre os esquemas de imunossupressão na ocorrência de eventos adversos graves no transplante renal.

Autor et al. ano	Intervenção	Comparador	Nº amostra	Tempo de seguimento (meses)	Análise estatística	Estimativa de efeito (IC 95%)	valor de p	Direção do efeito
Tempo de internação (dias)								
Filler et al. 2005[152] ; Trompeter et al. 2002[153]	TAC+ AZA	CsA + AZA	196	6	DM (IV, EA)	NA	NA	0[1]
Najarian et al. 1985[264]	AZA	CsA	230	24	DM (IV, EA)	4,20 (1,57 a 6,83)	0,002	+
Reinternação								
Ciancio et al. 2016[145]	TAC + EVR	TAC + EC-MPS	30	12	RR (IV, EA)	1,00 (0,31 a 3,28)	1,00	0
Budde et al. 2011[130] ; Budde et al. 2012[131] ; Budde et al. 201[132] ; Lehner et al. 2014[133]	EVR + EC-MPS	CsA + EC-MPS	300	12 - 24	RR (IV, EA)	0,79 (0,56 a 1,10)	0,17	0
Budde et al. 2011[130] ; Budde et al. 2012[131] ; Budde et al. 201[132] ; Lehner et al. 2014[133]	EVR + EC-MPS	CsA + EC-MPS	300	24 - 36	RR (IV, EA)	1,10 (0,77 a 1,55)	0,61	0
Budde et al. 2011[130] ; Budde et al. 2012[131] ; Budde et al. 201[132] ;	EVR + EC-MPS	CsA + EC-MPS	300	36	RR (IV, EA)	0,96 (0,76 a 1,22)	0,75	0

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Lehner et al. 2014[133]								
Budde et al. 2011[130] ; Budde et al. 2012[131] ; Budde et al. 201[132] ; Lehner et al. 2014[133]	EVR + EC-MPS	CsA + EC-MPS	300	12 - 60	RR (IV, EA)	0,94 (0,77 a 1,13)	0,49	0
Najarian et al. 1985[264]	AZA	CsA	230	3 a 42	RR (IV, EA)	1,12 (0,97 a 1,30)	0,12	0

Fonte: elaboração própria. Legenda: CsA: ciclosporina; DM: diferença média; MMF: micofenolato de mofetila; TAC: tacrolimo; R: risco relativo; IV: inverso da variância; EA: efeitos aleatórios. Nota: (0) sem diferença de efeito entre as intervenções.

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 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 e a mortalidade do paciente, e desfecho considerado importante foi eventos adversos totais.

A análise da certeza da evidência para imunossupressores no transplante renal demonstra, de forma geral, baixo nível de confiança nas estimativas dos efeitos. Para perda do enxerto, tanto em monoterapia quanto em terapia combinada, predominam evidências de muito baixa certeza (Tabela 15; Tabela 16), com estimativas imprecisas e amplos intervalos de confiança, limitando conclusões sobre superioridade entre esquemas. Para mortalidade em longo prazo, observa-se certeza moderada apenas em comparações específicas, como ciclosporina combinada a azatioprina comparada a ciclosporina mais micofenolato de mofetila (Tabela 17), enquanto as demais comparações apresentam certeza baixa ou muito baixa. Já para eventos adversos, a evidência é consistentemente baixa (Tabela 18), com resultados semelhantes entre os diferentes regimes.

Tabela 15. Certeza geral da evidência para o tratamento de imunossupressão na fase de manutenção na perda do enxerto de pacientes submetidos a transplante de rim (monoterapia - curto prazo).

Comparação	Número de estudos	Número de indivíduos (controle/intervenção)	Número de eventos (controle/intervenção)	RR (IC 95%)	Efeitos absolutos	Certeza geral da evidência
AZA vs. CsA	11	752/780	165/113	1,14 (0,91 a 1,42)	31 a mais por 1000 (20 a menos a 92 a mais)	MUITO BAIXA[a,d]
CsA vs. TAC	2	79/75	5/7	1,03 (0,69 a 1,54)	2 a mais por 1000 (de 20 a menos a 34 a mais)	BAIXA[a,c]

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

CsA vs. MMF	1	19/20	1/5	0,55 (0,07 a 4,32)	24 a menos por 1000 (49 a menos a 174 a mais)	BAIXA[a,c]
CsA vs. SRL	1	42/41	4/1	1,76 (0,20 a 15,08)	73 a mais por 1000 (76 a menos a 1341 a mais)	MUITO BAIXA[b,d]
AZA vs. MMF	*	*	*	0,62 (0,08 a 4,97)	*	MUITO BAIXA[a,d]
AZA vs. SRL	*	*	*	2,00 (0,23 a 17,35)	*	MUITO BAIXA[b,d]
AZA vs. TAC	*	*	*	1,17(0,74 a 1,86)	*	MUITO BAIXA[a,d]
MMF vs. SRL	*	*	*	3,20 (0,16 a 63,20)	*	MUITO BAIXA[b,d]
MMF vs. TAC	*	*	*	1,88 (0,23 a 15,41)	*	MUITO BAIXA[b,d]
SRL vs. TAC	*	*	*	9,59 (0,07 a 5,23)	*	MUITO BAIXA[a,d]

Fonte: Elaboração própria. Nota: IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo; * - evidência indireta

a. Houve rebaixamento por imprecisão grave, devido à amplitude dos intervalos de confiança, os quais indicam incerteza na estimativa do efeito.
b. Houve rebaixamento por imprecisão muito grave, em razão de intervalos de confiança amplos, refletindo elevada incerteza na estimativa do efeito e baixa precisão dos resultados.
c. Risco de viés: a certeza da evidência foi rebaixada devido a limitações metodológicas identificadas nos estudos incluídos, que podem comprometer a confiabilidade da estimativa do efeito.
d. Risco de viés: a certeza da evidência foi rebaixada devido a muito grave limitações metodológicas identificadas nos estudos incluídos, que podem comprometer a confiabilidade da estimativa do efeito.

Tabela 16. Certeza geral da evidência para o tratamento de imunossupressão na fase de manutenção na perda do enxerto de pacientes submetidos a transplante de rim (terapia combinada - curto prazo).

Comparação	Número de estudos	Número de indivíduos (controle/intervenção)	Número de eventos (controle/intervenção)	RR (IC 95%)	Efeitos absolutos	Certeza geral da evidência
CsA + AZA x CsA + EVR	0	*	*	0.89 (0,39 a 2,03)	*	MUITO BAIXA[a,d]
CsA + AZA x CsA + MMF	4	520 / 538	46/37	1,11 (0,80 a 1,54)	10 a mais por 1000 (de 18 a menos a 48 a mais)	MUITO BAIXA[a,e]
CsA + AZA x CsA + SRL	2	196 / 319	10/17	0.98 (0,59 a 1,63)	1 a menos por 1000 (de 21 a menos a 32 a mais)	BAIXA
CsA + AZA x SRL + MMF	0	*	*	0.93 (0,51 a 1,70)	*	MUITO BAIXA[a,d]
CsA + AZA x TAC + AZA	8	1563 / 1363	142/146	1.09 (0,85 a 1,40)	8 a mais por 1000 (de 14 a menos a 36 a mais)	MUITO BAIXA[a,d]
CsA + AZA x TAC + EC-MPS	0	*	*	1.08 (0,28 a 4,10)	*	MUITO BAIXA[b,d]
CsA + AZA x TAC + EVR	0	*	*	0.80 (0,15 a 4,11)	*	MUITO BAIXA[b,d]
CsA + AZA x TAC + MMF	0	*	*	1.10 (0,74 a 1,64)	*	MUITO BAIXA[a,d]

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

CsA + AZA x TAC + SRL	0	*	*	1.02 (0,68 a 1,55)	*	MUITO BAIXA[a,d]
CsA + EVR x CsA + MMF	1	193 / 196	17/10	1.25 (0,59 a 2,66)	22 a mais por 1000 (de 36 a menos a 145 a mais)	MUITO BAIXA[a,d]
CsA + EVR x CsA + SRL	0	*	*	1.11 (0,44 a 2,77)	*	MUITO BAIXA[a,d]
CsA + EVR x SRL + MMF	0	*	*	1.05 (0,41 a 2,70)	*	MUITO BAIXA[a,d]
CsA + EVR x TAC + AZA	0	*	*	1.23 (0,53 a 2,85)	*	MUITO BAIXA[a,d]
CsA + EVR x TAC + EC-MPS	0	*	*	1.21 (0,26 a 5,59)	*	MUITO BAIXA[a,d]
CsA + EVR x TAC + EVR	0	*	*	0.90 (0,15 a 5,43)	*	MUITO BAIXA[b,d]
CsA + EVR x TAC + MMF	0	*	*	1.24 (0,59 a 2,62)	*	MUITO BAIXA[a,d]
CsA + EVR x TAC + SRL	0	*	*	1.15 (0,49 a 2,70)	*	MUITO BAIXA[a,d]
CsA + MMF x CsA + SRL	0	*	*	0.89 (0,53 a 1,49)	*	MUITO BAIXA[a,d]
CsA + MMF x SRL + MMF	2	104 / 102	6/8	0.84 (0,48 a 1,48)	9 a menos por 1000 (de 30 a menos a 28 a mais)	MUITO BAIXA[a,d]
CsA + MMF x TAC + AZA	1	75 / 76	10/9	0,89 (0,38 a 2,06)	3 a menos por 1000 (de 41 a menos a 55 a mais)	MUITO BAIXA[a,d]
CsA + MMF x TAC + EC-MPS	0	*	*	0.97 (0,26 a 3,66)	*	MUITO BAIXA[b,d]
CsA + MMF x TAC + EVR	0	*	*	0.72 (0,14 a 3,68)	*	MUITO BAIXA[b,d]
CsA + MMF x TAC + MMF	3	317 / 314	15/20	0.99 (0,68 a 1,44)	0 a mais por 1000 (de 15 a menos a 21 a mais)	MUITO BAIXA[a,d]
CsA + MMF x TAC + SRL	2	312 / 454	16/26	0.92 (0,63 a 1,36)	4 a menos por 1000 (de 19 a menos a 18 a mais)	MUITO BAIXA[a,d]
CsA + SRL x SRL + MMF	0	*	*	0.95 (0,49 a 1,83)	*	MUITO BAIXA[a,d]
CsA + SRL x TAC + AZA	0	*	*	1.11 (0,66 a 1,88)	*	MUITO BAIXA[a,d]
CsA + SRL x TAC + EC-MPS	0	*	*	1.10 (0,28 a 4,23)	*	MUITO BAIXA[b,d]
CsA + SRL x TAC + EVR	0	*	*	0.81 (0,16 a 4,22)	*	MUITO BAIXA[b,d]
CsA + SRL x TAC + MMF	2	100 / 100	8/4	1.12 (0,69 a 1,81)	10 a mais por 1000 (de 25 a menos a 65 a mais)	MUITO BAIXA[a,d]
CsA + SRL x TAC + SRL	2	274 / 274	27/24	0,89 (0,53 a 1,50)	4 a mais por 1000 (de 33 a menos a 61 a mais)	MUITO BAIXA[a,d]
SRL + MMF x TAC + AZA	0	*	*	1.17 (0,64 a 2,14)	*	MUITO BAIXA[a,d]

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

SRL + MMF x TAC + EC-MPS	0	*	*	1.15 (0,29 a 4,56)	*	MUITO BAIXA[b,d]
SRL + MMF x TAC + EVR	0	*	*	0.85 (0,16 a 4,54)	*	MUITO BAIXA[b,d]
SRL + MMF x TAC + MMF	3	273 / 268	24/13	1.18 (0,70 a 1,98)	16 a mais por 1000 (de 26 a menos a 86 a mais)	MUITO BAIXA[a,d]
SRL + MMF x TAC + SRL	1	152 / 152	14/11	1.10 (0,65 a 1,86)	9 a mais por 1000 (de 32 a menos a 79 a mais)	MUITO BAIXA[a,d]
TAC + AZA x TAC + EC-MPS	0	*	*	0.99 (0,26 a 3,75)	*	MUITO BAIXA[b,d]
TAC + AZA x TAC + EVR	0	*	*	0.73 (0,14 a 3,77)	*	MUITO BAIXA[a,d]
TAC + AZA x TAC + MMF	3	381 / 377	26/23	1.01 (0,68 a 1,49)	1 a mais por 1000 (de 22 a menos a 33 a mais)	MUITO BAIXA[a,d]
TAC + AZA x TAC + SRL	0	*	*	0.94 (0,61 a 1,45)	*	MUITO BAIXA[a,d]
TAC + EC-MPS x TAC + EVR	2	171 / 178	3/12	0.74 (0,20 a 2,73)	5 a menos por 1000 (de 14 a menos a 31 a mais)	MUITO BAIXA[a,d]
TAC + EC-MPS x TAC + MMF	1	75 / 75	2/2	1,00 (0,15 a 6,89)	1 a mais por 1000 (de 20 a menos a 73 a mais)	MUITO BAIXA[a,d]
TAC + EC-MPS x TAC + SRL	1	90 / 86	3/2	0.95 (0,26 a 3,44)	1 a menos por 1000 (de 24 a menos a 81 a mais)	MUITO BAIXA[a,d]
TAC + EVR x TAC + MMF	0	*	*	1.38 (0,28 a 6,90)	*	MUITO BAIXA[b,d]
TAC + EVR x TAC + SRL	1	90 / 86	2/2	1.29 (0,26 a 6,36)	7 a mais por 1000 (de 16 a menos a 119 a mais)	MUITO BAIXA[b,c,d]
TAC + MMF x TAC + SRL	7	1269 / 1308	57/74	1,26 (0,90 a 1,76)	3 a menos por 1000 (de 14 a menos a 12 a mais)	MUITO BAIXA[a,d]

Fonte: Elaboração própria. Nota: IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo; * - evidência indireta

a. Houve rebaixamento por imprecisão grave, devido à amplitude dos intervalos de confiança, os quais indicam incerteza na estimativa do efeito.
b. Houve rebaixamento por imprecisão muito grave, em razão de intervalos de confiança amplos, refletindo elevada incerteza na estimativa do efeito e baixa precisão dos resultados.
c. Rebaixamento devido à discordância entre as estimativas diretas e indiretas na rede, indicando possível violação da consistência.
d. Risco de viés: a certeza da evidência foi rebaixada devido a limitações metodológicas identificadas nos estudos incluídos, que podem comprometer a confiabilidade da estimativa do efeito.
e. Risco de viés: a certeza da evidência foi rebaixada devido a muito grave limitações metodológicas identificadas nos estudos incluídos, que podem comprometer a confiabilidade da estimativa do efeito.

Tabela 17. Certeza geral da evidência para o tratamento de imunossupressores de manutenção na mortalidade do paciente submetido a transplante renal (longo prazo).

Comparação	Número de	Número de indivíduos (controle/intervenção)	Número de eventos (controle/intervenção)	RR (IC 95%)	Efeitos absolutos	Certeza geral da evidência

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	estudos					
CsA + AZA x CsA + MMF	2	169 / 168	33/28	1,07 (0,70 a 1,64)	12 a mais por 1000 (de 50 a menos a 107 a mais)	MODERADO[c]
CsA + AZA x CsA + SRL	0	*	*	1,32 (0,65 a 2,70)	*	BAIXO[a]
CsA + AZA x SRL + MMF	0	*	*	1,10 (0,54 a 2,24)	*	BAIXO[a]
CsA + AZA x TAC + AZA	3	338 / 346	49/50	1,16 (0,43 a 3,12)	23 a mais por 1000 (de 83 a menos a 307 a mais)	MUITO BAIXO[b,c]
CsA + AZA x TAC + EC-MPS	0	*	*	0,98 (0,15 a 6,31)	*	MUITO BAIXO[b,c]
CsA + AZA x TAC + EVR	0	*	*	1,11 (0,13 a 9,28)	*	MUITO BAIXO[b,c]
CsA + AZA x TAC + MMF	0	*	*	1,17 (0,64 a 2,12)	*	MUITO BAIXO[b,c]
CsA + AZA x TAC + SRL	0	*	*	1,01 (0,58 a 1,74)	*	MUITO BAIXO[b,c]
CsA + MMF x CsA + SRL	0	*	*	1,24 (0,70 a 2,19)	*	MUITO BAIXO[b,c]
CsA + MMF x SRL + MMF	3	172/165	14/17	0,91 (0,46 a 1,79)	9 a menos por 1000 (de 56 a menos a 81 a mais)	MUITO BAIXO[b,c]
CsA + MMF x TAC + AZA	0	*	*	1,09 (0,37 a 3,19)	*	MUITO BAIXO[b,c]
CsA + MMF x TAC + EC-MPS	0	*	*	0,92 (0,15 a 5,63)	*	MUITO BAIXO[b,c]
CsA + MMF x TAC + EVR	0	*	*	1,04 (0,13 a 8,32)	*	MUITO BAIXO[b,c]
CsA + MMF x TAC + MMF	2	267 / 274	17/16	1,02 (0,53 a 1,98)	1 a mais por 1000 (de 27 a menos a 57 a mais)	MUITO BAIXO[b,c]
CsA + MMF x TAC + SRL	1	151 / 149	41 / 40	1 (0,68 a 1,47)	0 a mais por 1000 (de 86 a menos a 126 a mais)	MUITO BAIXO[b,c]
CsA + SRL x SRL + MMF	0	*	*	0,83 (0,39 a 1,77)	*	BAIXO[a]
CsA + SRL x TAC + AZA	0	*	*	0,88 (0,26 a 2,96)	*	MUITO BAIXO[b,c]
CsA + SRL x TAC + EC-MPS	0	*	*	0,74 (0,12 a 4,66)	*	MUITO BAIXO[b,c]
CsA + SRL x TAC + EVR	0	*	*	0,84 (0,10 a 6,86)	*	MUITO BAIXO[b,c]

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

CsA + SRL x TAC + MMF	2	100 / 100	13/19	0,87 (0,45 a 1,68)	25 a menos por 1000 (de 104 a menos a 129 a mais)	BAIXO[a]
CsA + SRL x TAC + SRL	2	100 / 100	13/35	0,72 (0,40 a 1,32)	98 a menos por 1000 (de 210 a menos a 112 a mais)	BAIXO[a]
SRL + MMF x TAC + AZA	0	*	*	1,06 (0,31 a 3,58)	*	MUITO BAIXO[b,c]
SRL + MMF x TAC + EC-MPS	0	*	*	0,90 (0,14 a 5,83)	*	MUITO BAIXO[b,c]
SRL + MMF x TAC + EVR	0	*	*	1,01 (0,12 a 8,54)	*	MUITO BAIXO[b,c]
SRL + MMF x TAC + MMF	1	81 / 84	5/7	0,88 (0,29 a 2,68)	10 a menos por 1000 (de 59 a menos a 139 a mais)	BAIXO[a]
SRL + MMF x TAC + SRL	1	67 / 65	1/4	0,55 (0,06 a 4,80)	28 a menos por 1000 (de 58 a menos a 236 a mais)	BAIXO[a]
TAC + AZA x TAC + EC-MPS	0	*	*	0,85 (0,10 a 6,96)	*	MUITO BAIXO[b,c]
TAC + AZA x TAC + EVR	0	*	*	0,96 (0,09 a 9,94)	*	MUITO BAIXO[b,c]
TAC + AZA x TAC + MMF	0	*	*	1,00 (0,32 a 3,19)	*	MUITO BAIXO[b,c]
TAC + AZA x TAC + SRL	0	*	*	0,87 (0,28 a 2,69)	*	MUITO BAIXO[b,c]
TAC + EC-MPS x TAC + EVR	1	101 / 102	8/6	1,13 (0,41 a 3,14)	8 a mais por 1000 (de 35 a menos a 126 a mais)	MUITO BAIXO[b,c]
TAC + EC-MPS x TAC + MMF	1	75 / 75	3/2	1,19 (0,20 a 6,90)	5 a mais por 1000 (de 22 a menos a 159 a mais)	MUITO BAIXO[b,c]
TAC + EC-MPS x TAC + SRL	0	*	*	1,03 (0,17 a 6,22)	*	MUITO BAIXO[b,c]
TAC + EVR x TAC + MMF	0	*	*	1,05 (0,14 a 8,06)	*	MUITO BAIXO[b,c]
TAC + EVR x TAC + SRL	0	*	*	0,91 (0,11 a 7,23)	*	MUITO BAIXO[b,c]
TAC + MMF x TAC + SRL	2	100 / 100	19/35	0,81 (0,49 a 1,34)	66 a menos por 1000 (de 178 a menos a 119 a mais)	BAIXO[a]

Fonte: Elaboração própria. Nota: IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo; * - evidência indireta

a. Houve rebaixamento por imprecisão grave, devido à amplitude dos intervalos de confiança, os quais indicam elevada incerteza na estimativa do efeito.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

b. Houve rebaixamento por imprecisão muito grave ou muitíssimo grave, em razão de intervalos de confiança amplos, refletindo elevada incerteza na estimativa do efeito e baixa precisão dos resultados.
c. Risco de viés: a certeza da evidência foi rebaixada devido a limitações metodológicas identificadas nos estudos incluídos, que podem comprometer a confiabilidade da estimativa do efeito.

Tabela 18. Certeza geral da evidência para o tratamento de imunossupressores de manutenção na ocorrência de eventos adversos totais no transplante renal (curto prazo).

Comparação	Número de estudos	Número de indivíduos (controle / intervenção)	Número de eventos (controle / intervenção)	RR (IC 95%)	Efeitos absolutos	Certeza geral da evidência
CsA + AZA x CsA+EC-MPS	*	*	*	0.96 (0,56 a 1,65)	*	BAIXA[a,b]
CsA + AZA x CsA+MMF	2	321/327	207/209	1.00 (0,87 a 1,16)	0 a mais por 1000 (de 83 a menos a 102 a mais)	BAIXA[a,b]
CsA + AZA x CsA+SRL	1	159/281	88/139	1.03 (0,84 a 1,27)	15 a mais por 1000 (de 79 a menos a 134 a mais)	BAIXA[a,b]
CsA + AZA x EVR+EC-MPS	*	*	*	0.95 (0,53 a 1,70)	*	BAIXA[a,b]
CsA + AZA x EVR+MMF	*	*	*	0.99 (0,80 a 1,23)	*	BAIXA[a,b]
CsA + AZA x SRL+MMF	*	*	*	0.96 (0,57 a 1,61)	*	BAIXA[a,b]
CsA + AZA x TAC+AZA	5	732/928	401/509	1.03 (0,93 a 1,14)	16 a mais por 1000 (de 38 a menos a 77 a mais)	BAIXA[a,b]
CsA + AZA x TAC+EC-MPS	*	*	*	0.90 (0,53 a 1,53)	*	BAIXA[a,b]
CsA + AZA x TAC+EVR	*	*	*	0.92 (0,55 a 1,57)	*	BAIXA[a,b]
CsA + AZA x TAC+MMF	*	*	*	0.99 (0,79 a 1,23)	*	BAIXA[a,b]
CsA + AZA x TAC+SRL	*	*	*	0.99 (0,77 a 1,26)	*	BAIXA[a,b]
CsA+EC-MPS x CsA+MMF	*	*	*	1.04 (0,62 a 1,76)	*	BAIXA[a,b]
CsA+EC-MPS x CsA+SRL	*	*	*	1.07 (0,60 a 1,91)	*	BAIXA[a,b]
CsA+EC-MPS x EVR+EC-MPS	1	100/102	90/97	0.99 (0,80 a 1,21)	10 a menos por 1000 (de 190 a menos a 200 a mais)	BAIXA[a,b]
CsA+EC-MPS x EVR+MMF	*	*	*	1.03 (0,60 a 1,78)	*	BAIXA[a,b]
CsA+EC-MPS x SRL+MMF	1	161/310	154/306	0.99 (0,87 a 1,14)	5 a menos por 1000 (de 65 a menos a 70 a mais)	BAIXA[a,b]
CsA+EC-MPS x TAC+AZA	*	*	*	1.07 (0,61 a 1,85)	*	BAIXA[a,b]
CsA+EC-MPS x TAC+EC-MPS	*	*	*	0.94 (0,45 a 1,95)	*	BAIXA[a,b]
CsA+EC-MPS x TAC+EVR	*	*	*	0.96 (0,46 a 1,99)	*	BAIXA[a,b]
CsA+EC-MPS x TAC+MMF	*	*	*	1.03 (0,59 a 1,78)	*	BAIXA[a,b]

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

CsA+EC-MPS x TAC+SRL	*	*	*	1.02 (0,59 a 1,80)	*	BAIXA[a,b]
CsA+MMF x CsA+SRL	*	*	*	1.03 (0,81 a 1,32)	*	BAIXA[a,b]
CsA+MMF x EVR+EC-MPS	*	*	*	0.95 (0,54 a 1,66)	*	BAIXA[a,b]
CsA+MMF x EVR+MMF	2	169/206	152/193	0.99 (0,85 a 1,16)	9 a menos por 1000 (de 141 a menos a 150 a mais)	BAIXA[a,b]
CsA+MMF x SRL+MMF	1	30/31	17/21	0.95 (0,58 a 1,58)	34 a menos por 1000 (de 284 a menos a 392 a mais)	BAIXA[a,b]
CsA+MMF x TAC+AZA	*	*	*	1.02 (0,86 a 1,22)	*	BAIXA[a,b]
CsA+MMF x TAC+EC-MPS	*	*	*	0.90 (0,54 a 1,50)	*	BAIXA[a,b]
CsA+MMF x TAC+EVR	*	*	*	0.92 (0,55 a 1,53)	*	BAIXA[a,b]
CsA+MMF x TAC+MMF	2	224/227	34/31	0.98 (0,83 a 1,17)	3 a menos por 1000 (de 23 a menos a 23 a mais)	BAIXA[a,b]
CsA+MMF x TAC+SRL	*	*	*	0.98 (0,80 a 1,21)	*	BAIXA[a,b]
CsA+SRL x EVR+EC-MPS	*	*	*	0.92 (0,50 a 1,70)	*	BAIXA[a,b]
CsA+SRL x EVR+MMF	*	*	*	0.96 (0,72 a 1,29)	*	BAIXA[a,b]
CsA+SRL x SRL+MMF	*	*	*	0.93 (0,53 a 1,62)	*	BAIXA[a,b]
CsA+SRL x TAC+AZA	*	*	*	0.99 (0,79 a 1,25)	*	BAIXA[a,b]
CsA+SRL x TAC+EC-MPS	*	*	*	0.87 (0,50 a 1,53)	*	BAIXA[a,b]
CsA+SRL x TAC+EVR	*	*	*	0.89 (0,51 a 1,56)	*	BAIXA[a,b]
CsA+SRL x TAC+MMF	1	50/50	10/11	0.96 (0,72 a 1,27)	9 a menos por 1000 (de 62 a menos a 59 a mais)	BAIXA[a,b]
CsA+SRL x TAC+SRL	1	50/50	10/12	0.96 (0,70 a 1,29)	10 a menos por 1000 (de 72 a menos a 70 a mais)	BAIXA[a,b]
EVR+EC-MPS x EVR+MMF	*	*	*	1.05 (0,58 a 1,87)	*	BAIXA[a,b]
EVR+EC-MPS x SRL+MMF	*	*	*	1.01 (0,78 a 1,29)	*	BAIXA[a,b]
EVR+EC-MPS x TAC+AZA	*	*	*	1.08 (0,60 a 1,94)	*	BAIXA[a,b]
EVR+EC-MPS x TAC+EC-MPS	*	*	*	0.95 (0,44 a 2,03)	*	BAIXA[a,b]
EVR+EC-MPS x TAC+EVR	*	*	*	0.97 (0,46 a 2,07)	*	BAIXA[a,b]
EVR+EC-MPS x TAC+MMF	*	*	*	1.04 (0,58 a 1,87)	*	BAIXA[a,b]
EVR+EC-MPS x TAC+SRL	*	*	*	1.04 (0,57 a 1,89)	*	BAIXA[a,b]

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

EVR+MMF x SRL+MMF	*	*	*	0.96 (0,57 a 1,63)	*	BAIXA[a,b]
EVR+MMF x TAC+AZA	*	*	*	1.03 (0,81 a 1,31)	*	BAIXA[a,b]
EVR+MMF x TAC+EC-MPS	*	*	*	0.91 (0,53 a 1,55)	*	BAIXA[a,b]
EVR+MMF x TAC+EVR	*	*	*	0.93 (0,55 a 1,58)	*	BAIXA[a,b]
EVR+MMF x TAC+MMF	*	*	*	0.99 (0,79 a 1,25)	*	BAIXA[a,b]
EVR+MMF x TAC+SRL	*	*	*	0.99 (0,77 a 1,28)	*	BAIXA[a,b]
SRL+MMF x TAC+AZA	*	*	*	1.07 (0,63 a 1,83)	*	BAIXA[a,b]
SRL+MMF x TAC+EC-MPS	*	*	*	0.94 (0,46 a 1,94)	*	BAIXA[a,b]
SRL+MMF x TAC+EVR	*	*	*	0.97 (0,47 a 1,98)	*	BAIXA[a,b]
SRL+MMF x TAC+MMF	*	*	*	1.03 (0,61 a 1,76)	*	BAIXA[a,b]
SRL+MMF x TAC+SRL	*	*	*	1.03 (0,60 a 1,78)	*	BAIXA[a,b]
TAC+AZA x TAC+EC-MPS	*	*	*	0.88 (0,51 a 1,51)	*	BAIXA[a,b]
TAC+AZA x TAC+EVR	*	*	*	0.90 (0,53 a 1,54)	*	BAIXA[a,b]
TAC+AZA x TAC+MMF	*	*	*	0.96 (0,76 a 1,23)	*	BAIXA[a,b]
TAC+AZA x TAC+SRL	*	*	*	0.96 (0,74 a 1,25)	*	BAIXA[a,b]
TAC+EC-MPS x TAC+EVR	2	171/178	75/71	1.03 (0,80 a 1,31)	12 a mais por 1000 (de 80 a menos a 124 a mais)	BAIXA[a,b]
TAC+EC-MPS x TAC+MMF	1	75/75	11/10	1.10 (0,68 a 1,78)	13 a mais por 1000 (de 43 a menos a 104 a mais)	BAIXA[a,b]
TAC+EC-MPS x TAC+SRL	1	90/86	6/10	1.09 (0,67 a 1,78)	10 a mais por 1000 (de 38 a menos a 91 a mais)	BAIXA[a,b]
TAC+EVR x TAC+MMF	1	52/54	13/6	1.07 (0,66 a 1,73)	8 a mais por 1000 (de 38 a menos a 81 a mais)	BAIXA[a,b]
TAC+EVR x TAC+SRL	1	90/86	12/10	1.07 (0,66 a 1,73)	8 a mais por 1000 (de 39 a menos a 85 a mais)	MUITO BAIXA[a,b,c]
TAC+MMF x TAC+SRL	2	412/418	318/321	1.00 (0,89 a 1,12)	0 a mais por 1000 (de 84 a menos a 92 a mais)	BAIXA[a,b]

Fonte: Elaboração própria. IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo; * - evidência indireta

a. Houve rebaixamento por imprecisão grave, devido à amplitude dos intervalos de confiança, os quais indicam incerteza na estimativa do efeito.
b. Rebaixamento devido à discordância entre as estimativas diretas e indiretas na rede, indicando possível violação da consistência.
c. Risco de viés: a certeza da evidência foi rebaixada devido a limitações metodológicas identificadas nos estudos incluídos, que podem comprometer a confiabilidade da estimativa do efeito.

REFERÊNCIAS

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2024. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2025. 265 p. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/rename/rename-2024
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
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. The Cochrane Collaboration. RevMan [software]. Version 5.4. Copenhagen: The Cochrane Collaboration; 2020.
5. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna (AT): R Foundation for Statistical Computing; 2023. Available from: https://www.R-project.org/
6. Brasil. Ministério da Saúde.Diretrizes metodológicas : revisão sistemática com meta-análise em rede de ensaios clínicos randomizados [recurso eletrônico]Brasília : Ministério da Saúde, 2025. 104 p. : il. Disponível em:https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretriz_metodologica_revisao_meta-analise_ensaios.pdf
7. 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.
8. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, Henry D, Altman DG, Ansari MT, Boutron I, Carpenter JR, Chan AW, Churchill R, Deeks JJ, Hróbjartsson A, Kirkham J, Jüni P, Loke YK, Pigott TD, Ramsay CR, Regidor D, Rothstein HR, Sandhu L, Santaguida PL, Schünemann HJ, Shea B, Shrier I, Tugwell P, Turner L, Valentine JC, Waddington H, Waters E, Wells GA, Whiting PF, Higgins JP. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ. 2016;355:i4919.
9. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, et al. Systematic reviews of etiology and risk. In: Aromataris E, Munn Z, editors. JBI Manual for Evidence Synthesis [Internet]. Adelaide: Joanna Briggs Institute; 2017 [updated 2020]. Available from: https://synthesismanual.jbi.global
10. 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.
11. Puhan MA, Schünemann HJ, Murad MH, Li T, Brignardello-Petersen R, Singh JA, et al. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. BMJ. 2014;349:g5630. doi:10.1136/bmj.g5630
12. Almond CS, Daly KP, Albers EL, Alejos JC, Ameduri R, Auerbach SR, Barkoff L, Barnes AP, Bock MJ, Butto A, Carlo WF, Castleberry CD, Chrisant MR, Deshpande SR, Dreyer WJ, Everitt MD, Feingold B, Gonzales S, Hollander SA, Kindel SJ, Klein GL, Lal AK, Lamour JM, Lee J, Lu M, Lytrivi ID, Miyamoto SD, Pahl E, Peng DM, Ryan TD, Singh TP, Su JA, Sutcliffe DL, Ybarra AM, Zangwill S, Rossano JW, Sleeper LA; TEAMMATE Trial Investigators. Everolimus and Low-Dose Tacrolimus After Heart Transplant in Children: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2025 Oct 21;334(15):1339-1348. doi: 10.1001/jama.2025.14338.
13. Andreassen A, Andersson B, Gustafsson F, Eiskjaer H, Rådegran G, Gude E, et al. Everolimus Initiation With Early Calcineurin Inhibitor Withdrawal in De Novo Heart Transplant Recipients: three-Year Results From the Randomized SCHEDULE Study. American journal of transplantation. 2016;16(4):1238-1247.
14. Andreassen AK, Andersson B, Gustafsson F, Eiskjaer H, Radegran G, Gude E, et al. Everolimus initiation and early calcineurin inhibitor withdrawal in heart transplant recipients: a randomized trial. Am J Transplant. 2014;14(8):1828–38.
15. Arora S, Andreassen AK, Karason K, Gustafsson F, Eiskjær H, Bøtker HE, et al. Effect of Everolimus Initiation and Calcineurin Inhibitor Elimination on Cardiac Allograft Vasculopathy in De Novo Heart Transplant Recipients. Circ Heart Fail. 2018;11(9):e004050.
16. Bollano E, Andreassen AK, Eiskjaer H, Gustafsson F, Rådegran G, Gude E, Gullestad L, Broch K, Halden TAS, Karason K, Bartfay SE, Bergh N; SCHEDULE investigators. Long-term follow-up of the randomized, prospective Scandinavian heart transplant everolimus de novo study with early calcineurin inhibitors avoidance (SCHEDULE) trial. J Heart Lung Transplant. 2024 Dec;43(12):1948-1959. doi: 10.1016/j.healun.2024.07.002.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

17. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valantine-von Kaeppler HA, Starling RC, Sørensen K, Hummel M, Lind JM, Abeywickrama KH, Bernhardt P; RAD B253 Study Group. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. N Engl J Med. 2003;349(9):847–858. doi: 10.1056/NEJMoa022171.
18. Eisen HJ, Kobashigawa J, Keogh A, Bourge R, Renlund D, Mentzer R, et al. Three-year results of a randomized, double-blind, controlled trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in cardiac transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 2005;24(5):517–25.
19. Eisen H, Kobashigawa J, Starling R, Pauly D, Kfoury A, Ross H, et al. Everolimus versus mycophenolate mofetil in heart transplantation: a randomized, multicenter trial. American journal of transplantation. 2013;13(5):1203-1216.
20. Grimm M, Rinaldi M, Yonan N, Arpesella G, Arizón Del Prado J, Pulpón L, et al. Superior prevention of acute rejection by tacrolimus vs. cyclosporine in heart transplant recipients--a large European trial. American journal of transplantation. 2006;6(6):1387-1397.
21. Groetzner J, Meiser BM, Schirmer J, Koglin J, vScheidt W, Klauss V, et al. Tacrolimus or cyclosporine for immunosuppression after cardiac transplantation: which treatment reveals more side effects during long-term follow-up? Transplant Proc. 2001;33(1):1461–4.
22. Guethoff S, Meiser B, Groetzner J, Eifert S, Grinninger C, Ueberfuhr P, et al. Ten-year results of a randomized trial comparing tacrolimus versus cyclosporine a in combination with mycophenolate mofetil after heart transplantation. Transplantation. 2013;95(4):629-634.
23. Gustafsson F, Andreassen AK, Andersson B, Eiskjær H, Rådegran G, Gude E, et al. Everolimus Initiation With Early Calcineurin Inhibitor Withdrawal in De Novo Heart Transplant Recipients: Long-term Follow-up From the Randomized SCHEDULE Study. Transplantation. 2020;104(1):154–64.
24. Hill JA, Hummel M, Starling RC, Kobashigawa JA, Perrone SV, Arizón JM, Simonsen S, Abeywickrama KH, Bara C. A lower incidence of cytomegalovirus infection in de novo heart transplant recipients randomized to everolimus. Transplantation. 2007;84(11):1436–1442. doi: 10.1097/01.tp.0000290686.68910.bd.
25. Kaczmarek I, Zaruba MM, Beiras-Fernandez A, Reimann R, Nickel T, Grinninger C, et al. Tacrolimus with mycophenolate mofetil or sirolimus compared with calcineurin inhibitor-free immunosuppression (sirolimus/mycophenolate mofetil) after heart transplantation: 5-year results. J Heart Lung Transplant. 2013;32(3):277–84.
26. Keogh A, Richardson M, Ruygrok P, Spratt P, Galbraith A, O'Driscoll G, et al. Sirolimus in de novo heart transplant recipients reduces acute rejection and prevents coronary artery disease at 2 years: a randomized clinical trial. Circulation. 2004;110(17):2694-2700.
27. Kobashigawa J, Miller L, Renlund D, Mentzer R, Alderman E, Bourge R, et al. A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. Mycophenolate Mofetil Investigators. Transplantation. 1998;66(4):507-515.
28. Kobashigawa J, Patel J, Furukawa H, Moriguchi J, Yeatman L, Takemoto S, et al. Five-year results of a randomized, single-center study of tacrolimus vs microemulsion cyclosporine in heart transplant patients. Journal of heart and lung transplantation. 2006;25(4):434-439.
29. Kobashigawa JA, Miller LW, Russell SD, Ewald GA, Zucker MJ, Goldberg LR, et al. Tacrolimus with mycophenolate mofetil (MMF) or sirolimus vs. cyclosporine with MMF in cardiac transplant patients: 1-year report. Am J Transplant. 2006;6(6):1377–86.
30. Kobashigawa JA, Renlund DG, Gerosa G, Almenar L, Eisen HJ, Keogh AM, Lehmkuhl HB, Livi U, Ross H, Segovia J, Yonan N; ERL2401 Heart Study Investigators. Similar efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS, myfortic) compared with mycophenolate mofetil (MMF) in de novo heart transplant recipients: results of a 12-month, single-blind, randomized, parallel-group, multicenter study. J Heart Lung Transplant. 2006;25(8):935-41. doi: 10.1016/j.healun.2006.04.005.
31. Lehmkuhl HB, Arizon J, Viganò M, Almenar L, Gerosa G, Maccherini M, et al. Everolimus with reduced cyclosporine versus MMF with standard cyclosporine in de novo heart transplant recipients. Transplantation. 2009;88(1):115–22.
32. Meiser B, Groetzner J, Kaczmarek I, Landwehr P, Müller M, Jung S, et al. Tacrolimus or cyclosporine: which is the better partner for mycophenolate mofetil in heart transplant recipients? Transplantation. 2004;78(4):591-598.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

33. Pollock-Barziv SM, Dipchand AI, McCrindle BW, Nalli N, West LJ. Randomized clinical trial of tacrolimus- vs cyclosporine-based immunosuppression in pediatric heart transplantation: preliminary results at 15-month follow-up. J Heart Lung Transplant. 2005;24(2):190–4.
34. Potena L, Prestinenzi P, Bianchi IG, Masetti M, Romani P, Magnani G, Fallani F, Coccolo F, Russo A, Ponticelli C, Rapezzi C, Grigioni F, Branzi A. Cyclosporine lowering with everolimus versus mycophenolate mofetil in heart transplant recipients: long-term follow-up of the SHIRAKISS randomized, prospective study. J Heart Lung Transplant. 2012;31(6):565–570. doi: 10.1016/j.healun.2012.01.002.
35. Sánchez-Lázaro I, Almenar L, Martínez-Dolz L, Buendía-Fuentes F, Agüero J, Navarro-Manchón J, et al. A prospective randomized study comparing cyclosporine versus tacrolimus combined with daclizumab, mycophenolate mofetil, and steroids in heart transplantation. Clinical transplantation. 2011;25(4):606-613.
36. Seebacher G, Weigel G, Griesmacher A, Mallinger R, Zuckermann A, Grimm M, et al. One and a half years of experience with mycophenolate mofetil (Cellcept) in cardiac transplantation: a prospective, randomized study. Transplant Proc. 1999;31(8):3291–3.
37. Taylor DO, Barr ML, Radovancevic B, et al. A randomized, multicenter comparison of tacrolimus and cyclosporine immunosuppressive regimens in cardiac transplantation: decreased hyperlipidemia and hypertension with tacrolimus. J Heart Lung Transplant. 1999;18:336–45.
38. Viganò M, Tuzcu M, Benza R, Boissonnat P, Haverich A, Hill J, et al. Prevention of acute rejection and allograft vasculopathy by everolimus in cardiac transplants recipients: a 24-month analysis. J Heart Lung Transplant. 2007;26(6):584–92.
39. Viganò M, Dengler T, Mattei MF, Poncelet A, Vanhaecke J, Vermes E, Kleinloog R, Li Y, Gezahegen Y, Delgado JF; RAD A2411 Study Investigators. Lower incidence of cytomegalovirus infection with everolimus versus mycophenolate mofetil in de novo cardiac transplant recipients: a randomized, multicenter study. Transpl Infect Dis. 2010;12(1):23-30. doi: 10.1111/j.1399-3062.2009.00448.x.
40. Wang CH, Ko WJ, Chou NK, Wang SS. Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine microemulsion in primary cardiac transplant recipients: 6-month results in Taiwan. Transplant Proc. 2004;36(8):2384–5.
41. Wang SS, Chou NK, Chi NH, Wu IH, Chen YS, Yu HY, et al. Heart transplantation under cyclosporine or tacrolimus combined with mycophenolate mofetil or everolimus. Transplant Proc. 2008;40(8):2607–8.
42. Bhorade S, Ahya VN, Baz MA, Valentine VG, Arcasoy SM, Love RB, et al. Comparison of sirolimus with azathioprine in a tacrolimus-based immunosuppressive regimen in lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(3):379–87.
43. Dellgren G, Lund TK, Raivio P, Leuckfeld I, Svahn J, Holmberg EC, Magnusson J. Effect of once-per-day tacrolimus versus twice-per-day ciclosporin on 3-year incidence of chronic lung allograft dysfunction after lung transplantation in Scandinavia (ScanCLAD): a multicentre randomised controlled trial. The Lancet Respiratory Medicine. 2024;12(1):34–44.
44. Glanville A, Aboyoun C, Klepetko W, Reichenspurner H, Treede H, Verschuuren E, et al. Three-year results of an investigator-driven multicenter, international, randomized open-label de novo trial to prevent BOS after lung transplantation. Journal of Heart and Lung Transplantation. 2015;34(1):16–25.
45. Griffith BP, Bando K, Hardesty RL, Armitage JM, Keenan RJ, Pham SM, et al. A prospective randomized trial of FK506 versus cyclosporine after human pulmonary transplantation. Transplantation. 1994;57(6):848–51.
46. Hachem RR, Yusen RD, Chakinala MM, Meyers BF, Lynch JP, Aloush AA, et al. A randomized controlled trial of tacrolimus versus cyclosporine after lung transplantation. J Heart Lung Transplant. 2007;26(10):1012–8.
47. Keenan RJ, Konishi H, Kawai A, Paradis IL, Nunley DR, Iacono AT, et al. Clinical trial of tacrolimus versus cyclosporine in lung transplantation. Ann Thorac Surg. 1995;60(3):580–4; discussion 584-5.
48. McNeil K, Glanville AR, Wahlers T, Knoop C, Speich R, Mamelok RD, et al. Comparison of mycophenolate mofetil and azathioprine for prevention of bronchiolitis obliterans syndrome in de novo lung transplant recipients. Transplantation. 2006;81(7):998–1003.
49. Palmer SM, Baz MA, Sanders L, Miralles AP, Lawrence CM, Rea JB, et al. Results of a randomized, prospective, multicenter trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in the prevention of acute lung allograft rejection. Transplantation. 2001;71(12):1772–6.
50. Strueber M, Warnecke G, Fuge J, Simon AR, Zhang R, Welte T, et al. Everolimus Versus Mycophenolate Mofetil De Novo After Lung Transplantation: A Prospective, Randomized, Open-Label Trial. Am J Transplant. 2016;16(11):3171–80.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

51. Treede H, Glanville AR, Klepetko W, Aboyoun C, Vettorazzi E, Lama R, et al. Tacrolimus and cyclosporine have differential effects on the risk of development of bronchiolitis obliterans syndrome: results of a prospective, randomized international trial in lung transplantation. J Heart Lung Transplant. 2012;31(8):797–804.
52. Treede H, Klepetko W, Reichenspurner H, Zuckermann A, Meiser B, Birsan T, et al. Tacrolimus versus cyclosporine after lung transplantation: a prospective, open, randomized two-center trial comparing two different immunosuppressive protocols. J Heart Lung Transplant. 2001;20(5):511–7.
53. Zuckermann A, Reichenspurner H, Birsan T, Treede H, Deviatko E, Reichart B, et al. Cyclosporine A versus tacrolimus in combination with mycophenolate mofetil and steroids as primary immunosuppression after lung transplantation: one-year results of a 2-center prospective randomized trial. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003;125(4):891–900.
54. Ghassemieh B, Ahya VN, Baz MA, Valentine VG, Arcasoy SM, Love RB, Seethamraju H, Alex CG, Bag R, DeOliveira NC, Vigneswaran WT, Charbeneau J, Garrity ER, Bhorade SM. Decreased incidence of cytomegalovirus infection with sirolimus in a post hoc randomized, multicenter study in lung transplantation. J Heart Lung Transplant. 2013;32(7):701–6.
55. Kovarik JM, Snell GI, Valentine V, Aris R, Chan CK, Schmidli H, et al. Everolimus in pulmonary transplantation: pharmacokinetics and exposure-response relationships. J Heart Lung Transplant. 2006;25(4):440–6.
56. Snell GI, Valentine VG, Vitulo P, Glanville AR, McGiffin DC, Loyd JE, et al. Everolimus versus azathioprine in maintenance lung transplant recipients: an international, randomized, double-blind clinical trial. Am J Transplant. 2006;6(1):169–77.
57. De Simone P, Nevens F, De Carlis L, Metselaar H, Beckebaum S, Saliba F, et al. Everolimus with reduced tacrolimus improves renal function in de novo liver transplant recipients: a randomized controlled trial. American Journal of Transplantation. 2012;12(11):3008–3020.
58. Fischer L, Sterneck M, Gahlemann CG, Malago M, Rogiers X, Broelsch CE. A prospective study comparing safety and efficacy of mycophenolate mofetil versus azathioprine in primary liver transplant recipients. Transplant Proc. 2000;32(7):2125–7.
59. Fisher RA, Ham JM, Marcos A, Shiffman ML, Luketic VA, Kimball PM, et al. A prospective randomized trial of mycophenolate mofetil with neoral or tacrolimus after orthotopic liver transplantation. Transplantation. 1998;66(12):1616–21.
60. Fisher R, Stone J, Wolfe L, Rodgers C, Anderson M, Sterling R, et al. Four-year follow-up of a prospective randomized trial of mycophenolate mofetil with cyclosporine microemulsion or tacrolimus following liver transplantation. Clinical Transplantation. 2004;18(4):463–472.
61. Fung J, Abu-Elmagd K, Jain A, et al. A randomized trial of primary liver transplantation under immunosuppression with FK 506 vs cyclosporine. Transplant Proc. 1991;23:2977–2983.
62. Fung J, Todo S, Abu-Elmagd K, Jain A, Tzakis A, Martin M, et al. Randomized trial in primary liver transplantation under immunosuppression with FK 506 or cyclosporine. Transplantation Proceedings. 1993;25(1):1130.
63. Fung J, Eliasziw M, Todo S, Jain A, Demetris A, McMichael J, et al. The Pittsburgh randomized trial of tacrolimus compared to cyclosporine for hepatic transplantation. Journal of the American College of Surgeons. 1996;183(2):117–125.
64. Herlenius G, Felldin M, Nordén G, Olausson M, Bäckman L, Gustafsson B, et al. Conversion from calcineurin inhibitor to either mycophenolate mofetil or sirolimus improves renal function in liver transplant recipients with chronic kidney disease: results of a prospective randomized trial. Transplantation Proceedings. 2010;42(10):4441–8.
65. Jonas S, Guckelberger O, Bechstein WO, Berg T, Müller AR, Platz KP, et al. Five-year follow-up of tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation. Transplantation Proceedings. 1998;30(5):2179–81.
66. Kusne S, Fung J, Alessiani M, Martin M, Torre-Cisneros J, Irish W, et al. Infections during a randomized trial comparing cyclosporine to FK 506 immunosuppression in liver transplantation. Transplantation Proceedings. 1992;24(1):429–430.
67. Levy G, Villamil F, Samuel D, Sanjuan F, Grazi G, Wu Y, et al. Results of lis2t, a multicenter, randomized study comparing cyclosporine microemulsion with C2 monitoring and tacrolimus with C0 monitoring in de novo liver transplantation. Transplantation. 2004;77(11):1632–1638.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

68. Martin P, Busuttil R, Goldstein R, Crippin J, Klintmalm G, Fitzsimmons W, et al. Impact of tacrolimus versus cyclosporine in hepatitis C virus-infected liver transplant recipients on recurrent hepatitis: a prospective, randomized trial. Liver Transplantation. 2004;10(10):1258–1262.
69. McMaster P. Patient and graft survival in the European Multicentre Liver Study: FK 506 vs cyclosporin A. Transplant International. 1994;7:S32–6.
70. Mueller A, Platz K, Blumhardt G, Bechstein W, Steinmüller T, Christe W, et al. The optimal immunosuppressant after liver transplantation according to diagnosis: cyclosporine A or FK506? Clinical Transplantation. 1995;9(3):176–184.
71. Mühlbacher F. Tacrolimus versus cyclosporin microemulsion in liver transplantation: results of a 3-month study. Transplantation Proceedings. 2001;33(1):1339–1340.
72. O'Grady J, Burroughs A, Hardy P, Elbourne D, Truesdale A. Tacrolimus versus microemulsified ciclosporin in liver transplantation: the TMC randomised controlled trial. Lancet. 2002;360(9340):1119–1125.
73. O'Grady J, Hardy P, Burroughs A, Elbourne D. Randomized controlled trial of tacrolimus versus microemulsified cyclosporin (TMC) in liver transplantation: poststudy surveillance to 3 years. American Journal of Transplantation. 2007;7(1):137–141.
74. Shenoy S, Hardinger K, Crippin J, Korenblat K, Lisker-Melman M, Lowell J, et al. A randomized, prospective, pharmacoeconomic trial of neoral 2-hour postdose concentration monitoring versus tacrolimus trough concentration monitoring in de novo liver transplant recipients. Liver Transplantation. 2008;14(2):173–180.
75. Timmermann W, Erhard J, Lange R, Reck T, Köckerling F, Müller A, et al. A randomised trial comparing the efficacy and safety of tacrolimus with microemulsified cyclosporine after liver transplantation. Transplant Proc. 2002;34(5):1516–8.
76. Wang Z, He JJ, Liu XY, Lin B, Zhang L, Geng L, Zheng S. The evaluation of enteric-coated mycophenolate sodium in cardiac deceased donor liver transplant patients in China. Immunopharmacol Immunotoxicol. 2015;37(6):508–12.
77. Wiesner R, Rabkin J, Klintmalm G, McDiarmid S, Langnas A, Punch J, et al. A randomized double-blind comparative study of mycophenolate mofetil and azathioprine in combination with cyclosporine and corticosteroids in primary liver transplant recipients. Liver Transplantation. 2001;7(5):442–450.
78. Zervos X, Weppler D, Fragulidis G, Torres M, Nery J, Khan M, et al. Comparison of tacrolimus with microemulsion cyclosporine as primary immunosuppression in hepatitis C patients after liver transplantation. Transplantation. 1998;65(8):1044–1046.
79. Arbogast H, Malaise J, Illner WD, Tarabichi A, Dieterle C, Landgraf R, et al. Rejection after simultaneous pancreas-kidney transplantation. Nephrol Dial Transplant. 2005;20 Suppl 2:ii11-17, ii62.
80. Bechstein WO, Malaise J, Saudek F, Land W, Fernandez-Cruz L, Margreiter R, et al. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporine microemulsion in primary simultaneous pancreas-kidney transplantation: 1-year results of a large multicenter trial. Transplantation. 2004;77(8):1221–8.
81. Boggi U, Vistoli F, Del Chiaro M, Signori S, Amorese G, Vahadia Bartolo T, et al. Neoral versus prograf in simultaneous pancreas-kidney transplantation with portal venous drainage: three-year results of a single-center, open-label, prospective, randomized pilot study. Transplant Proc. 2005;37(6):2641–3.
82. Cantarovich D, Kervella D, Karam G, Dantal J, Blancho G, Giral M, et al. Tacrolimus- versus sirolimus-based immunosuppression after simultaneous pancreas and kidney transplantation: 5-year results of a randomized trial. Am J Transplant. 2020;20(6):1679–90.
83. Ciancio G, Sageshima J, Chen L, Gaynor JJ, Hanson L, Tueros L, et al. Advantage of rapamycin over mycophenolate mofetil when used with tacrolimus for simultaneous pancreas kidney transplants: randomized, single-center trial at 10 years. Am J Transplant. 2012;12(12):3363–76.
84. Girman P, Lipár K, Kočík M, Voska L, Kožnarová R, Marada T, et al. Sirolimus vs mycophenolate mofetil (MMF) in primary combined pancreas and kidney transplantation. Results of a long-term prospective randomized study. Am J Transplant. 2020;20(3):779–87.
85. Girman P, Lipar K, Koznarova R, Boucek P, Kriz J, Kocik M, et al. Similar early complication rate in simultaneous pancreas and kidney recipients on tacrolimus/mycophenolate mofetil versus tacrolimus/sirolimus immunosuppressive regimens. Transplant Proc. 2010;42(6):1999–2002.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

86. Malaise J, Saudek F, Boucek P, Adamec M, Van Ophem D, Squifflet JP. Tacrolimus compared with cyclosporine microemulsion in primary simultaneous pancreas-kidney transplantation: the EURO-SPK 3-year results. Transplant Proc. 2005;37(6):2843–5.
87. Malaise J, Steurer W, Koenigsrainer A, Mark W, Margreiter R, Van Ophem D, et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation in a large multicenter study:surgical complications. Transplant Proc. 2005;37(6):2859–60.
88. Merion RM, Henry ML, Melzer JS, Sollinger HW, Sutherland DE, Taylor RJ. Randomized, prospective trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of acute renal allograft rejection after simultaneous kidney-pancreas transplantation. Transplantation. 2000;70(1):105–11.
89. Nakache R, Malaise J, Van Ophem D. A large, prospective, randomized, open-label, multicentre study of corticosteroid withdrawal in SPK transplantation: a 3-year report. Nephrol Dial Transplant. 2005;20:ii40-7, ii62.
90. Saudek F, Malaise J, Boucek P, Adamec M. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin microemulsion in primary SPK transplantation: 3-year results of the Euro-SPK 001 trial. Nephrol Dial Transplant. 2005;20:ii3-10, ii62.
91. Schulz T, Konzack J, Büsing M. Mycophenolate mofetil/prednisolone/single-shot ATG with tacrolimus or cyclosporine in pancreas/kidney transplantation: first results of an ongoing prospective randomized trial. Transplant Proc. 1999;31(1–2):591–2.
92. Stegall MD, Simon M, Wachs ME, Chan L, Nolan C, Kam I. Mycophenolate mofetil decreases rejection in simultaneous pancreas-kidney transplantation when combined with tacrolimus or cyclosporine. Transplantation. 1997;64(12):1695–700.
93. Steurer W, Malaise J, Mark W, Koenigsrainer A, Margreiter R. Spectrum of surgical complications after simultaneous pancreas-kidney transplantation in a prospectively randomized study of two immunosuppressive protocols. Nephrol Dial Transplant. 2005;20:ii54-62.
94. Woeste G, Wullstein C, Dette K, Pridöhl O, Lübke P, Bechstein WO. Tacrolimus/mycophenolate mofetil vs cyclosporine A/azathioprine after simultaneous pancreas and kidney transplantation: five-year results of a randomized study. Transplant Proc. 2002;34(5):1920–1.
95. Büsing M, Martin D, Schulz T, Heimes M, Klempnauer J, Kozuschek W. Mycophenolate mofetil/tacrolimus/single-shot versus azathioprine/cyclosporine/ATG in pancreas-kidney transplantation: results of a prospective randomized single-center study. Transplant Proc. 1998;30(2):516–7.
96. Rangel EB, Melaragno CS, Sá JR, Gonzalez AM, Linhares MM, Salzedas A, et al. Mycophenolate mofetil versus enteric-coated mycophenolate sodium after simultaneous pancreas-kidney transplantation. Transplant Proc. 2009;41(10):4265–9.
97. Sageshima J, Ciancio G, Chen L, Dohi T, El-Hinnawi A, Paloyo S, et al. Everolimus with low-dose tacrolimus in simultaneous pancreas and kidney transplantation. Clin Transplant. 2014;28(7):797–801.
98. Allers C, Eichhorn J, Leckel K, Brinkmann L, Schmitz-Rixen T, Hanisch E, et al. Tacrolimus, daclizumab, sirolimus, and budesonide after small bowel transplantation in order to reduce nephrotoxicity. Transplant Proc. 2002;34(3):942.
99. Cohen Z, Silverman RE, Wassef R, Levy GA, Burnstein M, Cullen J, et al. Small intestinal transplantation using cyclosporine. Report of a case. Transplantation. 1986;42(6):613–21.
100. Furtado A, Perdigoto R, Oliveira F, Geraldes B, Furtado E, Tomé L, et al. Local immunosuppression in clinical small bowel transplantation (report of two cases). Transplant Proc. 2000;32(6):1206–8.
101. Goulet OJ, Révillon Y, Cerf-Bensussan N, Nezelof C, Fischer A, Buisson C, et al. Small intestinal transplantation in a child using cyclosporine. Transplant Proc. 1988;20(3):288–96.
102. Kim SY, Kim DG, Moon IS, Kim SI, Kim JI, Im SA, et al. Chronic rejection in a small bowel transplant with successful revision of the allograft by segmental resection: case report. Transplant Proc. 2012;44(4):1180–2.
103. Uknis ME, Abu-Elmagd K, Suwan S, Block G, Van Thiel D, Reyes J, et al. Functional analysis of graft lamina propria associated lymphocytes from a recipient of a human cadaveric small bowel allograft primarily immunosuppressed with FK 506. Transplant Proc. 1991;23(6):2943–4.
104. Atkison PR, Joubert GI, Guiraudon C, Armstrong R, Wall W, Asfar S, Grant D. Arteritis and increased intracellular calcium as a possible mechanism for tacrolimus-related cardiac toxicity in a pediatric transplant recipient. Transplantation. 1997;64(5):773–5.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

105. Giovanelli M, Gupte GL, Sharif K, Mayer DA, Mirza DF. Chronic rejection after combined liver and small bowel transplantation in a child with chronic intestinal pseudo-obstruction: a case report. Transplant Proc. 2008;40(5):1763–7.
106. Atkison P, Williams S, Howard J, Wall W, Paradis K, Seidman E, et al. Neoral cyclosporine as maintenance immunosuppression in pediatric small bowel transplantation. Transplant Proc. 1998;30(5):1973–4.
107. Finn L, Reyes J, Bueno J, Yunis E. Epstein-Barr virus infections in children after transplantation of the small intestine. Am J Surg Pathol. 1998;22(3):299–309.
108. Florescu DF, Islam MK, Mercer DF, Grant W, Langnas AN, Freifeld AG, et al. Adenovirus infections in pediatric small bowel transplant recipients. Transplantation. 2010;90(2):198–204.
109. Goulet O, Michel JL, Jobert A, Damotte D, Colomb V, Cezard JP, et al. Small bowel transplantation alone or with the liver in children: changes by using FK506. Transplant Proc. 1998;30(4):1569–70.
110. Goulet OJ, Revillon Y, Gubler MC, Kassis B, Jan D, Colomb V, et al. Renal function and histomorphology after long-term intravenous administration of cyclosporine for small bowel transplantation in pediatric patients. Transplant Proc. 1994;26(3):1428.
111. McAlister V, Grant D, Wall W, Roy A, Ghent C, Zhong R, et al. Immunosuppressive requirements for small bowel/liver transplantation. Transplant Proc. 1993;25(1):1204–5.
112. Reyes J, Todo S, Bueno J, Furukawa H, Abu-Elmaged K, Green M, et al. Intestinal transplantation in children: five-year experience. Transplant Proc. 1996;28(5):2755–6.
113. Reyes J, Tzakis AG, Todo S, Nour B, Starzl TE. Small bowel and liver/small bowel transplantation in children. Semin Pediatr Surg. 1993;2(4):289–300.
114. Todo S, Tzakis A, Reyes J, Abu-Elmagd K, Casavilla A, Nour BM, et al. Clinical small bowel or small bowel plus liver transplantation under FK 506. Transplant Proc. 1991;23(6):3093–5.
115. Todo S, Tzakis A, Reyes J, Abu-Elmagd K, Casavilla A, Fung JJ, et al. Intestinal transplantation in humans under FK 506. Transplant Proc. 1993;25(1):1198–9.
116. Tzakis AG, Todo S, Reyes J, Nour B, Abu-Elmagd K, Selby R, et al. Intestinal transplantation in children under FK 506 immunosuppression. J Pediatr Surg. 1993;28(8):1040–3.
117. Reyes J, Abu-Elmagd K, Tzakis A, Nour B, Casavilla A, Kusne S, et al. Infectious complications after human small bowel transplantation. Transplant Proc. 1992;24(3):1249–50.
118. Todo S, Reyes J, Furukawa H, Abu-Elmagd K, Lee RG, Tzakis A, et al. Outcome analysis of 71 clinical intestinal transplantations. Ann Surg. 1995;222(3):270–80.
119. Todo S, Tzakis AG, Abu-Elmagd K, Reyes J, Fung JJ, Casavilla A, et al. Cadaveric small bowel and small bowel-liver transplantation in humans. Transplantation. 1992;53(2):369–76.
120. Todo S, Tzakis AG, Abu-Elmagd K, Reyes J, Nakamura K, Casavilla A, et al. Intestinal transplantation in composite visceral grafts or alone. Ann Surg. 1992;216(3):223–33.
121. Joanna Briggs Institute. Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual. Adelaide: Joanna Briggs Institute; 2017. Available from: https://reviewersmanual.joannabriggs.org/
122. Åsberg A, Apeland T, Reisaeter AV, Foss A, Leivestad T, Heldal K, et al. Long-term outcomes after cyclosporine or mycophenolate withdrawal in kidney transplantation - results from an aborted trial. Clin Transplant. 2013;27(2):E151-6.
123. Assis B, Lasmar M, Fabreti-Oliveira R, Araujo S, Oliveira J, Wanderley D, et al. An open-label randomized clinical trial to evaluate the efficacy of everolimus versus tacrolimus in triple maintenance immunosuppressive therapy for kidney transplant patients. Brazilian journal of medical and biological research = revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas. 2021;54(4):e9369.
124. Bakker RC, Hollander AA, Mallat MJ, Bruijn JA, Paul LC, de Fijter JW. Conversion from cyclosporine to azathioprine at three months reduces the incidence of chronic allograft nephropathy. Kidney Int. 2003;64(3):1027–34.
125. Benfield MR, Symons JM, Bynon S, Eckhoff D, Herrin J, Harmon W, et al. Mycophenolate mofetil in pediatric renal transplantation. Pediatr Transplant. 1999;3(1):33–7.
126. Brakemeier S, Arns W, Lehner F, Witzke O, Vonend O, Sommerer C, et al. Everolimus in de novo kidney transplant recipients participating in the Eurotransplant senior program: Results of a prospective randomized multicenter study (SENATOR). PLoS One. 2019;14(9):e0222730.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

127. Briggs D, Dudley C, Pattison J, Pfeffer P, Salmela K, Rowe P, et al. Effects of immediate switch from cyclosporine microemulsion to tacrolimus at first acute rejection in renal allograft recipients. Transplantation. 2003;75(12):2058–63.
128. Büchler M, Caillard S, Barbier S, Thervet E, Toupance O, Mazouz H, et al. Sirolimus versus cyclosporine in kidney recipients receiving thymoglobulin, mycophenolate mofetil and a 6-month course of steroids. Am J Transplant. 2007;7(11):2522–31.
129. Lebranchu Y, Snanoudj R, Toupance O, Weestel PF, Hurault de Ligny B, Buchler M, et al. Five-year results of a randomized trial comparing de novo sirolimus and cyclosporine in renal transplantation: the SPIESSER study. Am J Transplant. 2012;12(7):1801–10.
130. Budde K, Becker T, Arns W, et al.; ZEUS Study Investigators. Everolimus-based, calcineurin-inhibitor-free regimen in recipients of de-novo kidney transplants: an open-label, randomised, controlled trial. Lancet. 2011;377:837–847.
131. Budde K, Lehner F, Sommerer C, Arns W, Reinke P, Eisenberger U, et al. Conversion from cyclosporine to everolimus at 4.5 months posttransplant: 3-year results from the randomized ZEUS study. American journal of transplantation. 2012;12(6):1528–1540.
132. Budde K, Lehner F, Sommerer C, Reinke P, Arns W, Eisenberger U, et al. Five-year outcomes in kidney transplant patients converted from cyclosporine to everolimus: the randomized ZEUS study. Am J Transplant. 2015;15(1):119–28.
133. Lehner F, Budde K, Zeier M, Wüthrich RP, Reinke P, Eisenberger U, et al. Efficacy and safety of conversion from cyclosporine to everolimus in living-donor kidney transplant recipients: An analysis from the ZEUS study. Transplant Int. 2014.
134. Burke GW, Ciancio C, Blomberg BB, Rosen A, Suzart K, Roth D, et al. Randomized trial of three different immunosuppressive regimens to prevent chronic renal allograft rejection. Transplant Proc. 2002;34(5):1610–1.
135. Campos HH, Abbud Filho M. One-year follow-up of a Brazilian randomized multicenter study comparing tacrolimus versus cyclosporine in kidney transplantation. Transplant Proc. 2002;34(5):1656–8.
136. Chen KH, Tsai MK, Lai IR, Lin Wu FL, Hu RH, Lee PH. Favorable results of concomitant tacrolimus and sirolimus therapy in Taiwanese renal transplant recipients at 12 months. J Formos Med Assoc. 2008;107(7):533–9.
137. Cheung CY, Chan HW, Liu YL, Chau KF, Li CS. Long-term graft function with tacrolimus and cyclosporine in renal transplantation: paired kidney analysis. Nephrology (Carlton). 2009;14(8):758–63.
138. Chhabra D, Skaro AI, Leventhal JR, Dalal P, Shah G, Wang E, et al. Long-term kidney allograft function and survival in prednisone-free regimens: tacrolimus/mycophenolate mofetil versus tacrolimus/sirolimus. Clin J Am Soc Nephrol. 2012;7(3):504–12.
139. Gallon L, Perico N, Dimitrov BD, Winoto J, Remuzzi G, Leventhal J, et al. Long-term renal allograft function on a tacrolimus-based, pred-free maintenance immunosuppression comparing sirolimus vs. MMF. Am J Transplant. 2006;6(7):1617–23.
140. Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ, Mattiazzi A, Roth D, Kupin W, et al. A randomized long-term trial of tacrolimus and sirolimus versus tacrolimus and mycophenolate mofetil versus cyclosporine (NEORAL) and sirolimus in renal transplantation. I. Drug interactions and rejection at one year. Transplantation. 2004;77(2):244–51.
141. Ciancio G, Burke G, Gaynor J, Ruiz P, Roth D, Kupin W, et al. A randomized long-term trial of tacrolimus/sirolimus versus tacrolimus/mycophenolate versus cyclosporine/sirolimus in renal transplantation: three-year analysis. Transplantation. 2006;81(6):845–852.
142. Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ, Mattiazzi A, Roth D, Kupin W, et al. A randomized long-term trial of tacrolimus/sirolimus versus tacrolimus/mycophenolate mofetil versus cyclosporine (NEORAL)/sirolimus in renal transplantation. II. Survival, function, and protocol compliance at 1 year. Transplantation. 2004;77(2):252–8.
143. Ciancio G, Gaynor JJ, Guerra G, Roth D, Chen L, Kupin W, Mattiazzi A, Ortigosa-Goggins M, Moni L, Burke GW 3rd. Randomized trial of 3 maintenance regimens (TAC/SRL vs. TAC/MMF vs. CSA/SRL) with low-dose corticosteroids in primary kidney transplantation: 18-year results. Clin Transplant. 2020;34(12):e14123.
144. Ciancio G, Gaynor JJ, Zarak A, Sageshima J, Guerra G, Roth D, et al. Randomized trial of mycophenolate mofetil versus enteric-coated mycophenolate sodium in primary renal transplantation with tacrolimus and steroid avoidance: four-year analysis. Transplantation. 2011;91(11):1198–205.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

145. Ciancio G, Tryphonopoulos P, Gaynor JJ, Guerra G, Sageshima J, Roth D, et al. Pilot Randomized Trial of Tacrolimus/Everolimus vs Tacrolimus/Enteric-Coated Mycophenolate Sodium in Adult, Primary Kidney Transplant Recipients at a Single Center. Transplant Proc. 2016;48(6):2006–10.
146. Clayton PA, McDonald SP, Chapman JR, Chadban SJ. Mycophenolate versus azathioprine for kidney transplantation: a 15-year follow-up of a randomized trial. Transplantation. 2012;94(2):152–8.
147. Cransberg K, Cornelissen M, Lilien M, Van Hoeck K, Davin JC, Nauta J. Maintenance immunosuppression with mycophenolate mofetil and corticosteroids in pediatric kidney transplantation: temporary benefit but not without risk. Transplantation. 2007;83(8):1041–7.
148. El-Agroudy AE, Al Arrayed SM, Al-Ghareeb SM, Farid E, Alhelow H, Abdulla S. Sirolimus-based, calcineurin inhibitor-free regimen in kidney transplant patients: An open-label, randomized, controlled trial. Eur J Gen Med. 2016;13(3):16–22.
149. El-Agroudy AE, Alarrayed SM, Al-Ghareeb SM, Farid E, Alhelow H, Abdulla S. Efficacy and safety of early tacrolimus conversion to sirolimus after kidney transplantation: Long-term results of a prospective randomized study. Indian J Nephrol. 2017;27(1):28–36.
150. Ficher KN, Dreige Y, Gessolo Lins P, Nicolau Ferreira A, Toniato de Rezende Freschi J, Linhares K, et al. Long-term Efficacy and Safety of Everolimus Versus Mycophenolate in Kidney Transplant Recipients Receiving Tacrolimus. Transplantation. 2022;106(2):381–390.
151. Filler G, Trompeter R, Webb NJ, Watson AR, Milford DV, Tyden G, et al. One-year glomerular filtration rate predicts graft survival in pediatric renal recipients: a randomized trial of tacrolimus vs cyclosporine microemulsion. Transplant Proc. 2002;34(5):1935–8.
152. Filler G, Webb NJ, Milford DV, Watson AR, Gellermann J, Tyden G, et al. Four-year data after pediatric renal transplantation: a randomized trial of tacrolimus vs. cyclosporin microemulsion. Pediatr Transplant. 2005;9(4):498–503.
153. Trompeter R, Filler G, Webb NJ, Watson AR, Milford DV, Tyden G, et al. Randomized trial of tacrolimus versus cyclosporin microemulsion in renal transplantation. Pediatr Nephrol. 2002;17(3):141–9.
154. Flechner SM, Goldfarb D, Modlin C, Feng J, Krishnamurthi V, Mastroianni B, et al. Kidney transplantation without calcineurin inhibitor drugs: a prospective, randomized trial of sirolimus versus cyclosporine. Transplantation. 2002;74(8):1070–6.
155. Flechner SM, Goldfarb D, Solez K, Modlin CS, Mastroianni B, Savas K, Babineau D, Kurian S, Salomon D, Novick AC, Cook DJ. Kidney transplantation with sirolimus and mycophenolate mofetil-based immunosuppression: 5-year results of a randomized prospective trial compared to calcineurin inhibitor drugs. Transplantation. 2007;83(7):883-92.
156. Flechner SM, Glyda M, Cockfield S, Grinyó J, Legendre Ch, Russ G, et al. The ORION study: comparison of two sirolimus-based regimens versus tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients. Am J Transplant. 2011;11(8):1633–44.
157. Flechner SM, Gurkan A, Hartmann A, Legendre CM, Russ GR, Campistol JM, et al. A randomized, open-label study of sirolimus versus cyclosporine in primary de novo renal allograft recipients. Transplantation. 2013;95(10):1233–41.
158. Freschi JTR, Cristelli M, Viana L, Ficher K, Nakamura M, Proenca H, et al. A Head-to-head Comparison of De Novo Sirolimus or Everolimus Plus Reduced-dose Tacrolimus in Kidney Transplant Recipients: a Prospective and Randomized Trial. Transplantation. 2024;108(1):261–275.
159. Gaber AO, Kahan BD, Van Buren C, Schulman SL, Scarola J, Neylan JF. Comparison of sirolimus plus tacrolimus versus sirolimus plus cyclosporine in high-risk renal allograft recipients: results from an open-label, randomized trial. Transplantation. 2008;86(9):1187–95.
160. Gallagher MP, Hall B, Craig J, Berry G, Tiller DJ, Eris J. A randomized controlled trial of cyclosporine withdrawal in renal-transplant recipients: 15-year results. Transplantation. 2004;78(11):1653–60.
161. Gatault P, Bertrand D, Büchler M, Colosio C, Hurault de Ligny B, Weestel P, et al. Eight-year results of the Spiesser study, a randomized trial comparing de novo sirolimus and cyclosporine in renal transplantation. Transplant international. 2016;29(1):41–50.
162. Gheith OA, Bakr MA, Fouda MA, Shokeir AA, Sobh M, Ghoneim M. Prospective randomized study of azathioprine vs cyclosporine based therapy in primary haplo-identical living-donor kidney transplantation: 20-year experience. Clin Exp Nephrol. 2007;11(2):151–5.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

163. Gheith OA, Bakr MA, Fouda MA, Shokeir AA, Sobh M, Ghoneim M. Comparative analysis of azathioprine versus cyclosporine-based therapy in primary haplo-identical live-donor kidney transplantation: a 20-year experience. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2008;19(4):564–70.
164. Ghoneim MA, Sobh MA, Shokeir AA, Bakr MA, el-Sherif AK, Fouda MA. Prospective randomized study of azathioprine versus cyclosporin in live-donor kidney transplantation. Am J Nephrol. 1993;13(6):437–41.
165. Gianello P, Squifflet JP, Pirson Y, Stoffel M, Dereme T, Alexandre GP. Cyclosporine-steroids versus conventional therapy in cadaver kidney transplantation: analysis of a randomized trial at two years. Transplant Proc. 1987;19(1):1867–72.
166. Gonwa T, Johnson C, Ahsan N, Alfrey EJ, Halloran P, Stegall M, et al. Randomized trial of tacrolimus + mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine + mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation: results at three years. Transplantation. 2003;75(12):2048–53.
167. Ahsan N, Johnson C, Gonwa TK, et al. Randomized trial of tacrolimus plus mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine oral solution (modified) plus mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation: results at 2 years. Transplantation. 2001;72:245.
168. Johnson C, Ahsan N, Gonwa T, et al. Randomized trial of tacrolimus (Prograf) in combination with azathioprine or mycophenolate mofetil versus cyclosporine (Neoral) with mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation. Transplantation. 2000;69:834.
169. Gonwa T, Mendez R, Yang HC, Weinstein S, Jensik S, Steinberg S. Randomized trial of tacrolimus in combination with sirolimus or mycophenolate mofetil in kidney transplantation: results at 6 months. Transplantation. 2003;75(8):1213–20.
170. Grundmann R, Wienand P, Hesse U. Sequential conventional and cyclosporine therapy in cadaver renal transplantation--a prospective randomized trial. Transplant Proc. 1987;19(5):4033–4.
171. Guerra G, Ciancio G, Gaynor JJ, Zarak A, Brown R, Hanson L, et al. Randomized trial of immunosuppressive regimens in renal transplantation. J Am Soc Nephrol. 2011;22(9):1758–68.
172. Hall BM, Tiller DJ, Hardie I, Mahony J, Mathew T, Thatcher G, et al. Comparison of three immunosuppressive regimens in cadaver renal transplantation: long-term cyclosporine, short-term cyclosporine followed by azathioprine and prednisolone, and azathioprine and prednisolone without cyclosporine. N Engl J Med. 1988;318(23):1499–507.
173. Hamdy AF, Bakr MA, Ghoneim MA. Long-term efficacy and safety of a calcineurin inhibitor-free regimen in live-donor renal transplant recipients. J Am Soc Nephrol. 2008;19(6):1225–32.
174. Hauser IA, Neumayer HN. Tacrolimus and cyclosporine efficacy in high-risk kidney transplantation. European Multicentre Tacrolimus (FK506) Renal Study Group. Transpl Int. 1998;11:S73-7.
175. Hazzan M, Labalette M, Copin MC, Glowacki F, Provôt F, Pruv FR, et al. Predictive factors of acute rejection after early cyclosporine withdrawal in renal transplant recipients who receive mycophenolate mofetil: results from a prospective, randomized trial. J Am Soc Nephrol. 2005;16(8):2509–16.
176. Tabibzadeh N, Glowacki F, Frimat M, Elsermans V, Provôt F, Lionet A, et al. Long-term outcome after early cyclosporine withdrawal in kidney transplantation: ten years after. Clin Transplant. 2016;30(11):1480–7.
177. Heilman RL, Younan K, Wadei HM, Mai ML, Reddy KS, Chakkera HA, et al. Results of a prospective randomized trial of sirolimus conversion in kidney transplant recipients on early corticosteroid withdrawal. Transplantation. 2011;92(7):767–73.
178. Heilman RL, Cortese C, Geiger XJ, Younan K, Wadei HM, Mai ML, et al. Impact of early conversion from tacrolimus to sirolimus on chronic allograft changes in kidney recipients on rapid steroid withdrawal. Transplantation. 2012;93(1):47–53.
179. Henny FC, Kootte AM, Van Bockel JH, Baldwin WM, Hermans J, Bos B, et al. A prospective randomised comparative study on the influence of cyclosporin and azathioprine on renal allograft survival and function. Nephrol Dial Transplant. 1986;1(1):44–9.
180. Hiramitsu T, Okada M, Futamura K, Yamamoto T, Tsujita M, Goto N, et al. 5-year follow-up of a randomized clinical study comparing everolimus plus reduced-dose cyclosporine with mycophenolate mofetil plus standard-dose cyclosporine in de novo kidney transplantation: retrospective single center assessment. International immunopharmacology. 2016;39:192–198.
181. Hollander AA, van Saase JL, Kootte AM, van Dorp WT, van Bockel HJ, van Es LA, et al. Beneficial effects of conversion from cyclosporin to azathioprine after kidney transplantation. Lancet. 1995;345(8950):610–4.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

182. Isoniemi H. Renal allograft immunosuppression. III. Triple therapy versus three different combinations of double drug treatment: two year results in kidney transplant patients. Transpl Int. 1991;4(1):31–7.
183. Isoniemi HM, Ahonen J, Tikkanen MJ, von Willebrand EO, Krogerus L, Eklund BH, et al. Long-term consequences of different immunosuppressive regimens for renal allografts. Transplantation. 1993;55(3):494–9.
184. Jarzembowski T, Panaro F, Raofi V, Dong G, Testa G, Sankary H, et al. Long-term results of a prospective randomized trial comparing tacrolimus versus cyclosporine in African-American recipients of primary cadaver renal transplant. Transpl Int. 2005;18(4):419–22.
185. Jensik SC. Tacrolimus (FK 506) in kidney transplantation: three-year survival results of the US multicenter, randomized, comparative trial. FK 506 Kidney Transplant Study Group. Transplant Proc. 1998;30(4):1216–8.
186. Pirsch J, Miller J, Deierhoi M, Vincenti F, Filo R. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group. Transplantation. 1997;63(7):977–983.
187. Vincenti F, Jensik SC, Filo RS, Miller J, Pirsch J. A long-term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in kidney transplantation: evidence for improved allograft survival at five years. Transplantation. 2002;73(5):775–82.
188. Vincenti F. Tacrolimus (FK 506) in kidney transplantation: five-year survival results of the U.S. multicenter, randomized, comparative trial. Transplant Proc. 2001;33(1):1019–20.
189. Jevnikar A, Arlen D, Barrett B, Boucher A, Cardella C, Cockfield SM, et al. Five-year study of tacrolimus as secondary intervention versus continuation of cyclosporine in renal transplant patients at risk for chronic renal allograft failure. Transplantation. 2008;86(7):953–60.
190. Joss N, Rodger RS, McMillan MA, Junor BJ. Randomized study comparing cyclosporine with azathioprine one year after renal transplantation-15-year outcome data. Transplantation. 2007;83(5):582–7.
191. Jurewicz WA. Tacrolimus versus cyclosporin immunosuppression: long-term outcome in renal transplantation. Nephrol Dial Transplant. 2003;18:i7-11.
192. Kahan BD. Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomised multicentre study. The Rapamune US Study Group. Lancet. 2000;356(9225):194–202.
193. Keown P, Hayry P, Mathew T, Morris P, Stiller C, Barker C. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. Transplantation. 1996;61(7):1029–1037.
194. Mathew TH. A blinded, long-term, randomized multicenter study of mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplantation: results at three years. Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. Transplantation. 1998;65(11):1450–4.
195. Kim SJ, Lee KW, Lee DS, Lee HH, Lee SK, Kim B, et al. Randomized trial of tacrolimus versus cyclosporine in steroid withdrawal in living donor renal transplant recipients. Transplant Proc. 2004;36(7):2098–100.
196. Kim H, Chang J, Chung B, Kim C, Lee S, Kim Y, et al. Effect of Everolimus with Low-Dose Tacrolimus on Development of New-Onset Diabetes After Transplantation and Allograft Function in Kidney Transplantation: a Multicenter, Open-Label, Randomized Trial. Annals of transplantation. 2021;26:e927984.
197. Kohnle M, Zimmermann U, Lütkes P, Albrecht K, Philipp T, Heemann U. Conversion from cyclosporine A to tacrolimus after kidney transplantation due to hyperlipidemia. Transplant international. 2000;13:S345–8.
198. Kojima CA, Nga HS, Takase HM, Bravin AM, Martinez Garcia MFF, Garcia PD, et al. Sirolimus Associated with Tacrolimus at Low Doses in Elderly Kidney Transplant Patients: A Prospective Randomized Controlled Trial. Exp Clin Transplant. 2018;16(3):301–6.
199. Kootte AM, Lensen LM, van Es LA, Paul LC. Controlled cyclosporine conversion at three months after renal transplantation. Long-term results. Transplantation. 1988;46(5):677–80.
200. Krämer BK, Montagnino G, Del Castillo D, Margreiter R, Sperschneider H, Olbricht CJ, et al. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin A microemulsion in renal transplantation: 2 year follow-up results. Nephrol Dial Transplant. 2005;20(5):968–73.
201. Larson TS, Dean PG, Stegall MD, Griffin MD, Textor SC, Schwab TR, et al. Complete avoidance of calcineurin inhibitors in renal transplantation: a randomized trial comparing sirolimus and tacrolimus. Am J Transplant. 2006;6(3):514–22.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

202. Lebranchu Y, Thierry A, Toupance O, Westeel PF, Etienne I, Thervet E, et al. Efficacy on renal function of early conversion from cyclosporine to sirolimus 3 months after renal transplantation: concept study. Am J Transplant. 2009;9(5):1115–23.
203. Lee YJ, Kim B, Lee JE, Kim YG, Kim DJ, Kim SJ, et al. Randomized trial of cyclosporine and tacrolimus therapy with steroid withdrawal in living-donor renal transplantation: 5-year follow-up. Transpl Int. 2010;23(2):147–54.
204. Liu B, Lin ZB, Ming CS, Zhang WJ, Chen ZS, Sha B, et al. Randomized trial of tacrolimus in combination with mycophenolate mofetil versus cyclosporine with mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplant recipients with delayed graft function. Transplant Proc. 2003;35(1):87–8.
205. Lorber MI, Mulgaonkar S, Butt KM, Elkhammas E, Mendez R, Rajagopalan PR, et al. Everolimus versus mycophenolate mofetil in the prevention of rejection in de novo renal transplant recipients: a 3-year randomized, multicenter, phase III study. Transplantation. 2005;80(2):244–52.
206. Machado PG, Garcia C, Felipe CR, Garcia R, Franco M, Delcelo R, et al. A single-center open label randomized trial of the safety and efficacy of the use of sirolimus versus azathioprine in one-haplotype living related kidney transplant recipients-preliminary results. Transplant Proc. 2001;33(1):1074–5.
207. Machado P, Felipe C, Hanzawa N, Park S, Garcia R, Alfieri F, et al. An open-label randomized trial of the safety and efficacy of sirolimus vs. azathioprine in living related renal allograft recipients receiving cyclosporine and prednisone combination. Clinical transplantation. 2004;18(1):28–38.
208. Margreiter R. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study. Lancet. 2002;359(9308):741–6.
209. Mayer AD, Dmitrewski J, Squifflet JP, Besse T, Grabensee B, Klein B, et al. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. Transplantation. 1997;64(3):436–43.
210. Mendez R, Gonwa T, Yang H, Weinstein S, Jensik S, Steinberg S. A prospective, randomized trial of tacrolimus in combination with sirolimus or mycophenolate mofetil in kidney transplantation: results at 1 year. Transplantation. 2005;80(3):303–309.
211. Mendez R. FK 506 and mycophenolate mofetil in renal transplant recipients: six-month results of a multicenter, randomized dose ranging trial. FK 506 MMF Dose-Ranging Kidney Transplant Study Group. Transplant Proc. 1998;30(4):1287–9.
212. Miller J. Tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal transplant recipients: one year results of a multicenter, randomized dose ranging trial. FK506/MMF Dose-Ranging Kidney Transplant Study Group. Transplant Proc. 1999;31(1):276–7.
213. Metcalfe MS, Jain S, Waller JR, Saunders RN, Bicknell GR, Nicholson ML. A randomized trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine as calcineurin inhibitor sparing agents in the treatment of chronic allograft nephropathy. Transplant Proc. 2002;34(5):1812–4.
214. Miller J, Pirsch JD, Deierhoi M, Vincenti F, Filo RS. FK 506 in kidney transplantation: results of the U.S.A. randomized comparative phase III study. The FK 506 Kidney Transplant Study Group. Transplant Proc. 1997;29(1):304–5.
215. Mjörnstedt L, Sørensen SS, von Zur Mühlen B, Jespersen B, Hansen JM, Bistrup C, et al. Improved renal function after early conversion from a calcineurin inhibitor to everolimus: a randomized trial in kidney transplantation. Am J Transplant. 2012;12(10):2744–53.
216. Morris-Stiff G, Ostrowski K, Balaji V, Moore R, Darby C, Lord R, et al. Prospective randomised study comparing tacrolimus (Prograf) and cyclosporin (Neoral) as primary immunosuppression in cadaveric renal transplants at a single institution: interim report of the first 80 cases. Transpl Int. 1998;11:S334-6.
217. Nafar M, Alipour B, Ahmadpoor P, Pour-Reza-Gholi F, Samadian F, Samavat S, et al. Sirolimus versus calcineurin inhibitor-based immunosuppressive therapy in kidney transplantation: a 4-year follow-up. Iran J Kidney Dis. 2012;6(4):300–6.
218. Norman DJ, Wetzsteon P, Barry JM, Bennett WM. Cyclosporine versus azathioprine in high risk cadaver kidney transplant recipients: a prospective randomized study. Transplant Proc. 1987;19(1):1845.
219. Park JB, Kim SJ, Oh HY, Han YS, Kim DJ, Park JW, et al. Steroid withdrawal in living donor renal transplant recipients using tacrolimus and cyclosporine: a randomized prospective study. Transpl Int. 2006;19(6):478–84.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

220. Pedersen EB, Hansen HE, Kornerup HJ, Madsen S, Sørensen AW. Long-term graft survival after conversion from cyclosporin to azathioprine 1 year after renal transplantation. A prospective, randomized study from 1 to 6 years after transplantation. Nephrol Dial Transplant. 1993;8(3):250–4.
221. Pipeleers L, Abramowicz D, Broeders N, Lemoine A, Peeters P, Van Laecke S, Weekers LE, Sennesael J, Wissing KM, Geers C, Bosmans JL. 5-Year outcomes of the prospective and randomized CISTCERT study comparing steroid withdrawal to replacement of cyclosporine with everolimus in de novo kidney transplant patients. Transpl Int. 2021;34(2):313-326.
222. Ponticelli C, Minetti L, Di Palo FQ, Vegeto A, Belli L, Corbetta G, et al. The Milan clinical trial with cyclosporine in cadaveric renal transplantation. A three-year follow-up. Transplantation. 1988;45(5):908–13.
223. Ponticelli C, Civati G, Tarantino A, Quarto di Palo F, Corbetta G, Minetti L, et al. Randomized study with cyclosporine in kidney transplantation: 10-year follow-up. J Am Soc Nephrol. 1996;7(5):792–7.
224. Raftery MJ, Lang CJ, O'Shea JM, Varghese Z, Sweny P, Fernando ON, et al. Controlled trial of azathioprine and cyclosporin to prevent anti-HLA antibodies due to third-party transfusion. Nephrol Dial Transplant. 1988;3(5):671–6.
225. Rathi M, Rajkumar V, Rao N, Sharma A, Kumar S, Ramachandran R, et al. Conversion from tacrolimus to cyclosporine in patients with new-onset diabetes after renal transplant: an open-label randomized prospective pilot study. Transplantation proceedings. 2015;47(4):1158–1161.
226. Remuzzi G, Lesti M, Gotti E, Ganeva M, Dimitrov BD, Ene-Iordache B, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of acute rejection in renal transplantation (MYSS): a randomised trial. Lancet. 2004;364(9433):503–12.
227. Remuzzi G, Cravedi P, Costantini M, Lesti M, Ganeva M, Gherardi G, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of chronic allograft dysfunction in renal transplantation: the MYSS follow-up randomized, controlled clinical trial. J Am Soc Nephrol. 2007;18(6):1973–85.
228. Ruggenenti P, Cravedi P, Gotti E, Plati A, Marasà M, Sandrini S, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine in kidney transplant recipients on steroid-free, low-dose cyclosporine immunosuppression (ATHENA): A pragmatic randomized trial. PLoS Med. 2021;18(6):e1003668.
229. Rummo O, Carmellini M, Rostaing L, Oberbauer R, Christiaans M, Mousson C, et al. ADHERE: randomized controlled trial comparing renal function in de novo kidney transplant recipients receiving prolonged-release tacrolimus plus mycophenolate mofetil or sirolimus. Transplant international. 2017;30(1):83–95.
230. Sadek S, Medina J, Arias M, Sennesael J, Squifflet JP, Vogt B. Short-term combination of mycophenolate mofetil with cyclosporine as a therapeutic option for renal transplant recipients: A prospective, multicenter, randomized study. Transplantation. 2002;74(4):511–7.
231. Sampaio EL, Pinheiro-Machado PG, Garcia R, Felipe CR, Park SI, Casarini DE, et al. Mycophenolate mofetil vs. sirolimus in kidney transplant recipients receiving tacrolimus-based immunosuppressive regimen. Clin Transplant. 2008;22(2):141–9.
232. Schaefer HM, Kizilisik AT, Feurer I, Nylander WA, Langone AJ, Helderman JH, et al. Short-term results under three different immunosuppressive regimens at one center. Transplant Proc. 2006;38(10):3466–7.
233. Schleibner S, Krauss M, Wagner K, Erhard J, Christiaans M, van Hooff J, et al. FK 506 versus cyclosporin in the prevention of renal allograft rejection--European pilot study: six-week results. Transpl Int. 1995;8(2):86–90.
234. Schnuelle P, van der Heide JH, Tegzess A, Verburgh CA, Paul LC, van der Woude FJ, et al. Open randomized trial comparing early withdrawal of either cyclosporine or mycophenolate mofetil in stable renal transplant recipients initially treated with a triple drug regimen. J Am Soc Nephrol. 2002;13(2):536–43.
235. Shihab FS, Waid TH, Conti DJ, Yang H, Holman MJ, Mulloy LC, et al. Conversion from cyclosporine to tacrolimus in patients at risk for chronic renal allograft failure: 60-month results of the CRAF Study. Transplantation. 2008;85(9):1261–9.
236. Waid T; CRAF Study Group. Tacrolimus as secondary intervention vs. cyclosporine continuation in patients at risk for chronic renal allograft failure. Clin Transplant. 2005;19(5):573-80.
237. Silva HT Jr, Yang HC, Abouljoud M, Kuo PC, Wisemandle K, Bhattacharya P, et al. One-year results with extended-release tacrolimus/MMF, tacrolimus/MMF and cyclosporine/MMF in de novo kidney transplant recipients. Am J Transplant. 2007;7(3):595–608.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

238. Silva HT Jr, Yang HC, Meier-Kriesche HU, Croy R, Holman J, Fitzsimmons WE, et al. Long-term follow-up of a phase III clinical trial comparing tacrolimus extended-release/MMF, tacrolimus/MMF, and cyclosporine/MMF in de novo kidney transplant recipients. Transplantation. 2014;97(6):636–41.
239. Smak Gregoor PJ, van Gelder T, van Besouw NM, van der Mast BJ, IJzermans JN, Weimar W. Randomized study on the conversion of treatment with cyclosporine to azathioprine or mycophenolate mofetil followed by dose reduction. Transplantation. 2000;70(1):143–8.
240. Sollinger HW. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. Transplantation. 1995;60(3):225–32.
241. Sperschneider H. A large, multicentre trial to compare the efficacy and safety of tacrolimus with cyclosporine microemulsion following renal transplantation. Transplant Proc. 2001;33(1):1279–81.
242. Spielberger M, Aigner F, Schmid T, Bösmüller C, Königsrainer A, Margreiter R. Long-term results of cadaveric renal transplantation after conversion from cyclosporine to azathioprine: a controlled randomized trial. Transplant Proc. 1988;20(3):169–70.
243. Stegall MD, Larson TS, Prieto M, Gloor J, Textor S, Nyberg S, et al. Kidney transplantation without calcineurin inhibitors using sirolimus. Transplant Proc. 2003;35(3):125S-127S.
244. Suszynski TM, Gillingham KJ, Rizzari MD, Dunn TB, Payne WD, Chinnakotla S, et al. Prospective randomized trial of maintenance immunosuppression with rapid discontinuation of prednisone in adult kidney transplantation. Am J Transplant. 2013;13(4):961–70.
245. Sutherland DE, Fryd DS, Strand M, Ascher N, Simmons RL, Najarian JS. Results of renal transplantation in diabetics at the University of Minnesota since 1979, including a comparison of outcome in diabetic and nondiabetic recipients randomized to cyclosporine versus azathioprine for immunosuppression. Transplant Proc. 1984;16(3):629–32.
246. Tedesco-Silva H, Peddi VR, Sánchez-Fructuoso A, Marder BA, Russ GR, Diekmann F, et al. Open-Label, Randomized Study of Transition From Tacrolimus to Sirolimus Immunosuppression in Renal Allograft Recipients. Transplant Direct. 2016;2(4):e69.
247. The Canadian multicentre transplant study group. A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. N Engl J Med. 1983;309(14):809–15.
248. Thierry A, Le Meur Y, Ecotière L, Abou-Ayache R, Etienne I, Laurent C, et al. Minimization of maintenance immunosuppressive therapy after renal transplantation comparing cyclosporine A/azathioprine or cyclosporine A/mycophenolate mofetil bitherapy to cyclosporine A monotherapy: a 10-year postrandomization follow-up study. Transpl Int. 2016;29(1):23–33.
249. Tönshoff B, Ettenger R, Dello Strologo L, Marks SD, Pape L, Tedesco-Silva H Jr, et al. Early conversion of pediatric kidney transplant patients to everolimus with reduced tacrolimus and steroid elimination: Results of a randomized trial. Am J Transplant. 2019;19(3):811–22.
250. Van Gurp E, Bustamante J, Franco A, Rostaing L, Becker T, Rondeau E, et al. Comparable Renal Function at 6 Months with Tacrolimus Combined with Fixed-Dose Sirolimus or MMF: Results of a Randomized Multicenter Trial in Renal Transplantation. J Transplant. 2010.
251. Veroux M, Corona D, Giuffrida G, Gagliano M, Vizcarra D, Tallarita T, et al. Sirolimus-based immunosuppression in kidney transplantation for type 2 diabetic nephropathy. Urol Int. 2010;84(3):301–4.
252. White SA, Jain S, Williams ST, Doughman T, Hayes P, Murphy G, et al. Randomized trial comparing neoral and tacrolimus immunosuppression for recipients of renal transplants procured from different donor groups. Transplant Proc. 2000;32(3):600.
253. Williams ST, Knight AL, White SA, Doughman TM, Nicholson ML. Preliminary analysis of a randomized trial comparing microemulsion cyclosporine and tacrolimus for recipients of renal transplants from non-heart-beating donors. Transplant Proc. 2000;32(1):196.
254. Włodarczyk Z, Wałaszewski J, Perner F, Vitko S, Ostrowski M, Bachleda P, et al. Freedom from rejection and stable kidney function are excellent criteria for steroid withdrawal in tacrolimus-treated kidney transplant recipients. Ann Transplant. 2002;7(3):28–31.
255. Wüthrich RP, Cicvara S, Ambühl PM, Binswanger U. Randomized trial of conversion from mycophenolate mofetil to azathioprine 6 months after renal allograft transplantation. Nephrol Dial Transplant. 2000;15(8):1228–31.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

256. Yang HC, Holman MJ, Langhoff E, Ulsh PJ, Dellock CA, Gupta M, et al. Tacrolimus/"low-dose" mycophenolate mofetil versus microemulsion cyclosporine/"low-dose" mycophenolate mofetil after kidney transplantation--1-year follow-up of a prospective, randomized clinical trial. Transplant Proc. 1999;31(1):1121–4.
257. Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ, et al. Randomized trial of mycophenolate mofetil versus enteric-coated mycophenolate sodium in primary renal transplant recipients given tacrolimus and daclizumab/thymoglobulin: One year follow-up. Transplantation. 2008;86:67.
258. Ferreira AN, Felipe CR, Cristelli M, et al. Prospective randomized study comparing everolimus and mycophenolate sodium in de novo kidney transplant recipients from expanded criteria deceased donor. Transpl Int. 2019;32:1127–1143.
259. Groth CG, Bäckman L, Morales JM, Calne R, Kreis H, Lang P, Touraine JL, Claesson K, Campistol JM, Durand D, Wramner L, Brattström C, Charpentier B. Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation: similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. Sirolimus European Renal Transplant Study Group. Transplantation. 1999;67(7):1036-42.
260. Isoniemi H, Ahonen J, Eklund B, Höckerstedt K, Salmela K, Willebrand E von, Häyry P. Renal allograft immunosuppression I. Early inflammatory and rejection episodes in triple drug treatment compared to double drug combinations or cyclosporin monotherapy. Transplant Int. 1990;3:92–97.
261. Isoniemi H, Ahonen J, Eklund B, Höckerstedt K, Salmela K, Willebrand E von, Häyry P. Renal allograft immunosuppression II. A randomized trial of withdrawal of one drug in triple-drug immunosuppression. Transplant Int. 1990;3:121–127.
262. MacPhee IA, Bradley JA, Briggs JD, et al. Long-term outcome of a prospective randomised trial of conversion from cyclosporine to azathioprine treatment one year after renal transplantation. Transplantation. 1998;66:1186.
263. McGrath JS, Shehata M. Chronic allograft nephropathy: Prospective randomised trial of cyclosporin withdrawal and mycophenolate mofetil or tacrolimus substitution. Transplant Proc. 2001;33:2193.
264. Najarian JS, Fryd DS, Strand M, et al. A single, randomized, prospective trial of cyclosporine versus azathioprine-antilymphocyte globulin for immunosuppression in renal allograft recipients. Ann Surg. 1985;201:142.
265. Sanders JF, de Boer SE, Jonker J, Bemelman FJ, Betjes MGH, de Vries APJ, Hilbrands L, Hilhorst M, Kuypers DRJ, Vart P, van Zuilen AD, Hesselink DA, Berger SP. Immunosuppression in Older Kidney Transplant Recipients: A Randomized Controlled Trial. J Am Soc Nephrol. 2025 Nov 7. doi: 10.1681/ASN.0000000924.

Relatório

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Apêndice 1 - Estratégias de buscas

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

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas em 2024	Publicações encontradas em 2025
PubMed	#1 ((((((((((((((((((((((((((((((Tacrolimus[MeSH Terms]) OR (Tacrolimus[Title/Abstract])) OR (Prograf[Title/Abstract])) OR (Prograft[Title/Abstract])) OR (FR-900506[Title/Abstract])) OR (FR 900506[Title/Abstract])) OR (FR900506[Title/Abstract])) OR (Anhydrous Tacrolimus[Title/Abstract])) OR (Tacrolimus, Anhydrous[Title/Abstract])) OR (Tacrolimus Anhydrous[Title/Abstract])) OR (Anhydrous, Tacrolimus[Title/Abstract])) OR (FK-506[Title/Abstract])) OR (FK 506[Title/Abstract])) OR (FK506[Title/Abstract])) OR (Cyclosporine[MeSH Terms])) OR (Cyclosporine[Title/Abstract])) OR (Cyclosporine A[Title/Abstract])) OR (Cyclosporin A[Title/Abstract])) OR (Ciclosporin[Title/Abstract])) OR (Cyclosporin[Title/Abstract])) OR (Neoral[Title/Abstract])) OR (Sandimmun Neoral[Title/Abstract])) OR (CyA-NOF[Title/Abstract])) OR (CyA NOF[Title/Abstract])) OR (Sandimmune[Title/Abstract])) OR (Sandimmun[Title/Abstract])) OR (CsA-Neoral[Title/Abstract])) OR (CsA Neoral[Title/Abstract])) OR (CsANeoral[Title/Abstract])) OR (OL 27-400[Title/Abstract])) OR (OL 27 400[Title/Abstract])) OR (OL 27400[Title/Abstract]) #2 ((((((((((((((((((((((((((Mycophenolic Acid[MeSH Terms])) OR (Mycophenolic Acid[Title/Abstract])) OR (Mycophenolate Mofetil[Title/Abstract])) OR (Mofetil, Mycophenolate[Title/Abstract])) OR (Mycophenolic Acid Morpholinoethyl Ester[Title/Abstract])) OR (Cellcept[Title/Abstract])) OR (Mycophenolate Sodium[Title/Abstract])) OR (Sodium Mycophenolate[Title/Abstract])) OR (Mycophenolate, Sodium[Title/Abstract])) OR (Myfortic[Title/Abstract])) OR (Mycophenolate Mofetil Hydrochloride[Title/Abstract])) OR (Mofetil Hydrochloride, Mycophenolate[Title/Abstract])) OR (RS 61443[Title/Abstract])) OR (RS-61443[Title/Abstract])) OR (RS61443[Title/Abstract])) OR (Azathioprine[MeSH Terms])) OR (Azathioprine[Title/Abstract])) OR (Azothioprine[Title/Abstract])) OR (Imurel[Title/Abstract])) OR (Imuran[Title/Abstract])) OR (Immuran[Title/Abstract])) OR (Azathioprine Sodium[Title/Abstract])) OR (Sodium, Azathioprine[Title/Abstract])) OR (Azathioprine Sodium Salt[Title/Abstract])) OR (Azathioprine Sulfate[Title/Abstract]) #3 ("Sirolimus"[MeSH Terms]) OR (Sirolimus[Title/Abstract]) OR (Rapamycin[Title/Abstract]) OR (I-2190A[Title/Abstract]) OR (I 2190A[Title/Abstract]) OR (I2190A[Title/Abstract]) OR (AY 22-989[Title/Abstract]) OR (AY 22 989[Title/Abstract]) OR (AY 22989[Title/Abstract]) OR (Rapamune[Title/Abstract]) OR ("Everolimus"[MeSH Terms]) OR (Everolimus[Title/Abstract]) OR (SDZ RAD[Title/Abstract]) OR (RAD, SDZ[Title/Abstract]) OR (SDZ-RAD[Title/Abstract]) OR (40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin[Title/Abstract]) OR (Certican[Title/Abstract]) OR (Zortress[Title/Abstract]) OR (RAD 001[Title/Abstract]) OR (001, RAD[Title/Abstract]) OR (RAD001[Title/Abstract]) OR (Afinitor[Title/Abstract]) OR (m-TOR[Title/Abstract]) OR (m-TOR inhibitors[Title/Abstract]) #4 ((((((((((((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]) #5 #1 OR #2 OR #3 #6 #5 AND #4	6.555	159
EMBASE	#1 'tacrolimus'/de OR 'adoport':ti,ab OR 'advagraf':ti,ab OR 'astagraf':ti,ab OR 'astagraf xl':ti,ab OR 'capexion':ti,ab OR 'cellmune (tacrolimus)':ti,ab OR 'cidimus':ti,ab	3.780	324

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	OR 'conferoport':ti,ab OR 'crilomus':ti,ab OR 'dailiport':ti,ab OR 'dermitopic':ti,ab OR 'envarsus':ti,ab OR 'envarsus xr':ti,ab OR 'fk 506':ti,ab OR 'fk-506':ti,ab OR 'fk506':ti,ab OR 'fr 900506':ti,ab OR 'fr900506':ti,ab OR 'fujimycin':ti,ab OR 'gecrol':ti,ab OR 'graceptor':ti,ab OR 'hecoria':ti,ab OR 'l 679934':ti,ab OR 'l679934':ti,ab OR 'mld 987':ti,ab OR 'mld987':ti,ab OR 'modigraf':ti,ab OR 'mr 4':ti,ab OR 'mr4':ti,ab OR 'mtd 219':ti,ab OR 'mtd219':ti,ab OR 'mustopic oint':ti,ab OR 'prograf':ti,ab OR 'prograft':ti,ab OR 'protopic':ti,ab OR 'protopic ointment':ti,ab OR 'protopy':ti,ab OR 'rtu 007':ti,ab OR 'rtu007':ti,ab OR 'tac-lac (drug)':ti,ab OR 'tacforius':ti,ab OR 'tacni':ti,ab OR 'tacro-cell':ti,ab OR 'tacrocel':ti,ab OR 'tacrolimus':ti,ab OR 'tacrolimus hydrate':ti,ab OR 'tacrosolv':ti,ab OR 'takrozem':ti,ab OR 'talymus':ti,ab OR 'tsukubaenolide':ti,ab OR 'cyclosporine'/de OR '30 ethyl 33 (1 hydroxy 2 methyl 4 hexen 1 yl) 6, 9, 18, 24 tetraisobutyl 3, 21 diisopropyl 1, 4, 7, 10, 12, 15, 19, 25, 28 nonamethyl 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31 undecaazacyclotritriacontane 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32 undecone':ti,ab OR 'adi 628':ti,ab OR 'adi628':ti,ab OR 'atopica':ti,ab OR 'capimune':ti,ab OR 'capsorin':ti,ab OR 'cequa':ti,ab OR 'cgc 1072':ti,ab OR 'cgc1072':ti,ab OR 'ciclograft':ti,ab OR 'ciclomulsion':ti,ab OR 'cicloral':ti,ab OR 'ciclosporin':ti,ab OR 'ciclosporin a':ti,ab OR 'ciclosporine':ti,ab OR 'cipol':ti,ab OR 'cipol-n':ti,ab OR 'ciqorin':ti,ab OR 'consupren':ti,ab OR 'cyclaid':ti,ab OR 'cyclasol':ti,ab OR 'cyclic [alanyl dextro alanyl n methylleucyl n methylleucyl n methylvalyl (6, 7 didehydro 3 hydroxy n, 4 dimethyl 2 aminooctanoyl) 2 aminobutanoyl n methylglycyl n methylleucylvalyl n methylleucyl]':ti,ab OR 'cyclo [[3 hydroxy 4 methyl 2 (methylamino) 6 octenoyl] 2 aminobutyryl n methylglycyl n methylleucylvalyl n methylleucylalanyl dextro alanyl n methylleucyl n methylleucyl n methylvalyl]':ti,ab OR 'cyclo [alanyl dextro alanyl n methylleucyl n methylleucyl n methylvalyl (6, 7 didehydro 3 hydroxy n, 4 dimethyl 2 aminooctanoyl) 2 aminobutanoyl n methylglycyl n methylleucylvalyl n methylleucyl]':ti,ab OR 'cyclokat':ti,ab OR 'cyclosporin':ti,ab OR 'cyclosporin a':ti,ab OR 'cyclosporin neoral':ti,ab OR 'cyclosporine':ti,ab OR 'cyclosporine a':ti,ab OR 'de 076':ti,ab OR 'de076':ti,ab OR 'deximune':ti,ab OR 'equoral':ti,ab OR 'gengraf':ti,ab OR 'ikervis':ti,ab OR 'iminoral':ti,ab OR 'immunosporin':ti,ab OR 'implanta':ti,ab OR 'imunofar':ti,ab OR 'imusporin':ti,ab OR 'lx 201':ti,ab OR 'lx201':ti,ab OR 'mc2 03':ti,ab OR 'mc203':ti,ab OR 'menelri':ti,ab OR 'mitogard':ti,ab OR 'mtd 202':ti,ab OR 'mtd202':ti,ab OR 'neciclopin':ti,ab OR 'neoimmun':ti,ab OR 'neoplanta (drug)':ti,ab OR 'neoral':ti,ab OR 'neoral-sandimmun':ti,ab OR 'neuro-stat (drug)':ti,ab OR 'neurostat (drug)':ti,ab OR 'nm 0133':ti,ab OR 'nm 133':ti,ab OR 'nm0133':ti,ab OR 'nm133':ti,ab OR 'nova 22007':ti,ab OR 'nova22007':ti,ab OR 'ol 27400':ti,ab OR 'ol27400':ti,ab OR 'olo 400':ti,ab OR 'olo500':ti,ab OR 'opph 088':ti,ab OR 'opph088':ti,ab OR 'opsisporin':ti,ab OR 'optimmune':ti,ab OR 'otx 101':ti,ab OR 'otx101':ti,ab OR 'p 3072':ti,ab OR 'p3072':ti,ab OR 'padciclo':ti,ab OR 'papilock':ti,ab OR 'pulminiq':ti,ab OR 'ramihyphin a':ti,ab OR 'restasis':ti,ab OR 'restaysis':ti,ab OR 'sanciclo':ti,ab OR 'sandimmun':ti,ab OR 'sandimmun neoral':ti,ab OR 'sandimmun optoral':ti,ab OR 'sandimmune':ti,ab OR 'sandimmune neoral':ti,ab OR 'sandimun':ti,ab OR 'sandimun neoral':ti,ab OR 'sandimune':ti,ab OR 'sang 35':ti,ab OR 'sang35':ti,ab OR 'sangcya':ti,ab OR 'seciera':ti,ab OR 'sp 14019':ti,ab OR 'sp14019':ti,ab OR 'sporilen':ti,ab OR 'sti 0529':ti,ab OR 'sti0529':ti,ab OR 't 1580':ti,ab OR 't1580':ti,ab OR 'vanquoral':ti,ab OR 'vekacia':ti,ab OR 'verkazia':ti,ab OR 'vevye':ti,ab OR 'zinograf me':ti,ab #2 'mycophenolic acid'/de OR '6 (4 hydroxy 6 methoxy 7 methyl 3 oxo 1, 3 dihydro 2 benzofuran 5 yl) 4 methylhex 4 enoic acid':ti,ab OR '6 (4 hydroxy 6 methoxy 7 methyl 3 oxo 1, 3 dihydroisobenzofuran 5 yl) 4 methylhex 4 enoic acid':ti,ab OR '6 (4 hydroxy 6 methoxy 7 methyl 3 oxo 5 phthalanyl) 4 methyl 4 hexenoic acid':ti,ab OR 'ceptava':ti,ab OR 'erl 080':ti,ab OR 'erl 080a':ti,ab OR 'erl080':ti,ab OR 'erl080a':ti,ab OR 'lilly 68618':ti,ab OR 'lilly68618':ti,ab OR 'ly 68618':ti,ab OR 'ly68618':ti,ab OR 'marelim':ti,ab OR 'melbex':ti,ab OR 'myastad':ti,ab OR 'mycophenolate':ti,ab OR 'mycophenolate sodium':ti,ab OR 'mycophenolic acid':ti,ab OR 'mycophenolic acid disodium salt':ti,ab OR 'mycophenolic sodium':ti,ab OR 'myfortic':ti,ab OR 'nsc 129185':ti,ab OR 'nsc129185':ti,ab OR 'sodium mycophenolate':ti,ab OR 'azathioprine'/de OR '6 (1 methyl 4 nitro 5 imidazolyl) mercaptopurine':ti,ab OR '6 (1 methyl 4 nitroimidazol 5 yl) thiopurine':ti,ab OR '6 (3 methyl 5 nitroimidazol 4 yl) sulfanyl 7h purine':ti,ab OR '6 [(1 methyl 4 nitro 1h imidazol 5 yl) thio] 1h purine':ti,ab OR '6 [(1 methyl 4 nitro 5 (1h) imidazolyl) thio] 1h purine':ti,ab OR 'arathioprin':ti,ab OR 'arathioprine':ti,ab OR 'aza-q':ti,ab OR 'azafalk':ti,ab OR 'azafor':ti,ab OR		

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	'azahexal':ti,ab OR 'azamedac':ti,ab OR 'azamun':ti,ab OR 'azamune':ti,ab OR 'azanin':ti,ab OR 'azapin':ti,ab OR 'azapress':ti,ab OR 'azaprine':ti,ab OR 'azarex':ti,ab OR 'azasan':ti,ab OR 'azathiodura':ti,ab OR 'azathiopine':ti,ab OR 'azathioprim':ti,ab OR 'azathioprin':ti,ab OR 'azathioprine':ti,ab OR 'azathioprine sodium':ti,ab OR 'azathiopurine':ti,ab OR 'azathropsin':ti,ab OR 'azatioprina':ti,ab OR 'azatox':ti,ab OR 'azatrilem':ti,ab OR 'azopi':ti,ab OR 'azoran':ti,ab OR 'azothioprin':ti,ab OR 'azothioprine':ti,ab OR 'bw 57 322':ti,ab OR 'bw 57-322':ti,ab OR 'bw 57322':ti,ab OR 'bw57-322':ti,ab OR 'bw57322':ti,ab OR 'colinsan':ti,ab OR 'immuran':ti,ab OR 'immurel':ti,ab OR 'immuthera':ti,ab OR 'imunen':ti,ab OR 'imuprin':ti,ab OR 'imuran':ti,ab OR 'imurane':ti,ab OR 'imurek':ti,ab OR 'imurel':ti,ab OR 'imuren':ti,ab OR 'jayempi':ti,ab OR 'methylnitroimidazolylmercaptopurine':ti,ab OR 'nsc 39084':ti,ab OR 'nsc39084':ti,ab OR 'oraprine':ti,ab OR 'ozathuia':ti,ab OR 'thioazeprine':ti,ab OR 'thioprine':ti,ab OR 'transimune':ti,ab OR 'zytrim':ti,ab #3 'sirolimus'/de OR '1, 18 dihydroxy 12 [1 (4 hydroxy 3 methoxycyclohexyl) 2 propanyl] 19, 30 dimethoxy 15, 17, 21, 23, 29, 35 hexamethyl 11, 36 dioxa 4 azatricyclo [30.3.1.0 (4, 9)] hexatriaconta 16, 24, 26, 28 tetraene 2, 3, 10, 14, 20 pentone':ti,ab OR '1, 18 dihydroxy 12 [1 (4 hydroxy 3 methoxycyclohexyl) 2 propyl] 19, 30 dimethoxy 15, 17, 21, 23, 29, 35 hexamethyl 11, 36 dioxa 4 azatricyclo [30.3.1.0 (4, 9)] hexatriaconta 16, 24, 26, 28 tetraene 2, 3, 10, 14, 20 pentone':ti,ab OR '1, 18 dihydroxy 12 [1 (4 hydroxy 3 methoxycyclohexyl) isopropyl] 19, 30 dimethoxy 15, 17, 21, 23, 29, 35 hexamethyl 11, 36 dioxa 4 azatricyclo [30.3.1.0 (4, 9)] hexatriaconta 16, 24, 26, 28 tetraene 2, 3, 10, 14, 20 pentone':ti,ab OR '1, 18 dihydroxy 12 [1 (4 hydroxy 3 methoxycyclohexyl) propan 2 yl] 19, 30 dimethoxy 15, 17, 21, 23, 29, 35 hexamethyl 11, 36 dioxa 4 azatricyclo [30.3.1.0 (4, 9)] hexatriaconta 16, 24, 26, 28 tetraene 2, 3, 10, 14, 20 pentone':ti,ab OR 'abi 009':ti,ab OR 'abi009':ti,ab OR 'albumin bound rapamycin':ti,ab OR 'ay 22989':ti,ab OR 'ay22989':ti,ab OR 'coll-r':ti,ab OR 'cypher (drug)':ti,ab OR 'de 109':ti,ab OR 'de109':ti,ab OR 'drgt18 2':ti,ab OR 'drgt182':ti,ab OR 'fyarro':ti,ab OR 'hyftor':ti,ab OR 'ms r001':ti,ab OR 'msr001':ti,ab OR 'nab-rapamycin':ti,ab OR 'nab-sirolimus':ti,ab OR 'npc 12':ti,ab OR 'npc 12g':ti,ab OR 'npc 12t':ti,ab OR 'npc 12y':ti,ab OR 'npc12':ti,ab OR 'npc12g':ti,ab OR 'npc12t':ti,ab OR 'npc12y':ti,ab OR 'opsiria':ti,ab OR 'pascomer':ti,ab OR 'perceiva':ti,ab OR 'ptx 001':ti,ab OR 'ptx 367':ti,ab OR 'ptx001':ti,ab OR 'ptx367':ti,ab OR 'rapalimus':ti,ab OR 'rapammune':ti,ab OR 'rapamune':ti,ab OR 'rapamycin':ti,ab OR 'sila 9268a':ti,ab OR 'sila9268a':ti,ab OR 'sirogen':ti,ab OR 'sirolimus':ti,ab OR 'stn 10109':ti,ab OR 'stn 1010900':ti,ab OR 'stn 1010905':ti,ab OR 'stn10109':ti,ab OR 'stn1010900':ti,ab OR 'stn1010905':ti,ab OR 'tarzifyx':ti,ab OR 'tavt 18':ti,ab OR 'tavt18':ti,ab OR 'tmb 002':ti,ab OR 'tmb002':ti,ab OR 'wy 090217':ti,ab OR 'wy090217':ti,ab OR 'everolimus'/de OR '40 o (2 hydroxyethyl) rapamycin':ti,ab OR 'aderolio':ti,ab OR 'affinitor':ti,ab OR 'afinitor':ti,ab OR 'afinitor disperz':ti,ab OR 'certican':ti,ab OR 'everofin':ti,ab OR 'everolimus':ti,ab OR 'nvp rad 001':ti,ab OR 'nvp rad001':ti,ab OR 'rad 001':ti,ab OR 'rad 001a':ti,ab OR 'rad 666':ti,ab OR 'rad001':ti,ab OR 'rad001a':ti,ab OR 'rad666':ti,ab OR 'sdz rad':ti,ab OR 'verimmus':ti,ab OR 'votubia':ti,ab OR 'zortress':ti,ab #4 'heart transplantation'/exp OR 'cardiac transplantation' OR 'heart allograft' OR 'heart allotransplantation' OR 'heart heterograft' OR 'heart heterotransplantation' OR 'heart homograft' OR 'heart homotransplantation' OR 'heart orthotopic transplantation' OR 'heart tissue transplantation' OR 'heart transplantation' OR 'heart ventricle transplantation' OR 'human heart transplantation' OR 'transplantation, heart' #5 #1 OR #2 OR #3 #6 #4 AND #5 #7 #6 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)		
Cochrane Library	ID Search Hits #1 MeSH descriptor: [Tacrolimus] explode all trees 2509 #2 tacrolimus 5943 #3 FR 900506 6 #4 FR900506 2	63 reviews 1030 trials 4 protocols	12 reviews 42 trials 2 protocols

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	#5	FR-900506	6				
	#6	Prograf	363				
	#7	Prograft	33				
	#8	Anhydrous, Tacrolimus	3				
	#9	Tacrolimus Anhydrous	3				
	#10	Anhydrous Tacrolimus	3				
	#11	Tacrolimus, Anhydrous	3				
	#12	FK506	351				
	#13	FK 506	190				
	#14	FK-506	178				
	#15	MeSH descriptor: [Cyclosporins] explode all trees	3818				
	#16	Cyclosporins	944				
	#17	Cyclosporines	1				
	#18	Cyclosporine	6518				
	#19	Neoral	677				
	#20	Sandimmun	178				
	#21	Sandimmune	115				
	#22	CsA Neoral	110				
	#23	CsA-Neoral	23				
	#24	CsANeoral	4				
	#25	Cyclosporin	2413				
	#26	Cyclosporin A	2236				
	#27	Cyclosporine A	5818				
	#28	Ciclosporin	637				
	#29	OL 27400	2				
	#30	OL 27 400	16				
	#31	"OL 27-400"	2				
	#32	CyA-NOF	2				
	#33	CyA NOF	2				
	#34	Sandimmun Neoral	120				
	#35	{OR #1-#34}	12593				
	#36	MeSH descriptor: [Mycophenolic Acid] explode all trees	1755				
	#37	Mycophenolic Acid	2381				
	#38	Sodium Mycophenolate	571				
	#39	Mycophenolate, Sodium	571				
	#40	Mycophenolate Sodium	571				
	#41	Mycophenolate Mofetil Hydrochloride	21				
	#42	Mofetil Hydrochloride, Mycophenolate	21				
	#43	Mycophenolate Mofetil	3306				
	#44	Mofetil, Mycophenolate	3306				
	#45	Mycophenolic Acid Morpholinoethyl Ester	312				
	#46	RS61443	5				
	#47	RS 61443	7				
	#48	RS-61443	7				
	#49	Cellcept	264				
	#50	Myfortic	196				
	#51	MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees	1452				
	#52	Azathioprine	3789				
	#53	Azothioprine	8				
	#54	Sodium, Azathioprine	111				
	#55	Azathioprine Sodium Salt	6				
	#56	Azathioprine Sodium	111				
	#57	Azathioprine Sulfate	22				
	#58	Imuran	51				
	#59	Immuran	9				
	#60	Imurel	27				
	#61	{OR #36-#60}	7643				
	#62	MeSH descriptor: [Sirolimus] explode all trees	3489				
	#63	Sirolimus	4470				
	#64	AY 22 989	7				
	#65	AY 22989	6				
	#66	"AY 22-989"	3				
	#67	I2190A	2				

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	#68 I 2190A 2 #69 I-2190A 2 #70 Rapamycin 1449 #71 Rapamune 203 #72 MeSH descriptor: [Everolimus] explode all trees 1911 #73 Everolimus 4542 #74 RAD, SDZ 12 #75 "40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin" 2 #76 SDZ-RAD 12 #77 SDZ RAD 12 #78 Afinitor 80 #79 Zortress 14 #80 Certican 170 #81 RAD 001 359 #82 001, RAD 359 #83 RAD001 211 #84 {OR #62-#83} 8331 #85 #35 OR #61 OR #84 22197 #86 MeSH descriptor: [Heart Transplantation] explode all trees 857 #87 Heart Transplantation 5473 #88 Transplantations, Heart 77 #89 Heart Graftings 5 #90 Heart Grafting 3489 #91 Transplantation, Cardiac 3165 #92 Transplantations, Cardiac 46 #93 Cardiac Transplantations 46 #94 Transplantation, Heart 5473 #95 Graftings, Heart 5 #96 Heart Transplantations 77 #97 Cardiac Transplantation 3165 #98 Grafting, Heart 3489 #99 {OR #86-#98} 9631 #100 #85 AND #99 1097		
Total		**11.432**	**539**

Fonte: elaboração própria.

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

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas em 2024	Publicações encontradas em 2025
PubMed	#1 ((((((((((((((((((((((((((((Tacrolimus[MeSH Terms]) OR (Tacrolimus[Title/Abstract])) OR (Prograf[Title/Abstract])) OR (Prograft[Title/Abstract])) OR (FR-900506[Title/Abstract])) OR (FR 900506[Title/Abstract])) OR (FR900506[Title/Abstract])) OR (Anhydrous Tacrolimus[Title/Abstract])) OR (Tacrolimus, Anhydrous[Title/Abstract])) OR (Tacrolimus Anhydrous[Title/Abstract])) OR (Anhydrous, Tacrolimus[Title/Abstract])) OR (FK-506[Title/Abstract])) OR (FK 506[Title/Abstract])) OR (FK506[Title/Abstract])) OR (Cyclosporine[MeSH Terms])) OR (Cyclosporine[Title/Abstract])) OR (Cyclosporine A[Title/Abstract])) OR (Cyclosporin A[Title/Abstract])) OR (Ciclosporin[Title/Abstract])) OR (Cyclosporin[Title/Abstract])) OR (Neoral[Title/Abstract])) OR (Sandimmun Neoral[Title/Abstract])) OR (CyA-NOF[Title/Abstract])) OR (CyA NOF[Title/Abstract])) OR (Sandimmune[Title/Abstract])) OR (Sandimmun[Title/Abstract])) OR (CsA-Neoral[Title/Abstract])) OR (CsA Neoral[Title/Abstract])) OR (CsANeoral[Title/Abstract])) OR (OL 27-400[Title/Abstract])) OR (OL 27 400[Title/Abstract])) OR (OL 27400[Title/Abstract]) #2 ((((((((((((((((((((((((Mycophenolic Acid[MeSH Terms])) OR (Mycophenolic Acid[Title/Abstract])) OR (Mycophenolate Mofetil[Title/Abstract])) OR (Mofetil, Mycophenolate[Title/Abstract])) OR (Mycophenolic Acid Morpholinoethyl Ester[Title/Abstract])) OR (Cellcept[Title/Abstract])) OR (Mycophenolate Sodium[Title/Abstract])) OR (Sodium Mycophenolate[Title/Abstract])) OR (Mycophenolate, Sodium[Title/Abstract])) OR (Myfortic[Title/Abstract])) OR	2.502	132

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

	(Mycophenolate Mofetil Hydrochloride[Title/Abstract])) OR (Mofetil Hydrochloride, Mycophenolate[Title/Abstract])) OR (RS 61443[Title/Abstract])) OR (RS-61443[Title/Abstract])) OR (RS61443[Title/Abstract])) OR (Azathioprine[MeSH Terms])) OR (Azathioprine[Title/Abstract])) OR (Azothioprine[Title/Abstract])) OR (Imurel[Title/Abstract])) OR (Imuran[Title/Abstract])) OR (Immuran[Title/Abstract])) OR (Azathioprine Sodium[Title/Abstract])) OR (Sodium, Azathioprine[Title/Abstract])) OR (Azathioprine Sodium Salt[Title/Abstract])) OR (Azathioprine Sulfate[Title/Abstract]) #3 ("Sirolimus"[MeSH Terms]) OR (Sirolimus[Title/Abstract]) OR (Rapamycin[Title/Abstract]) OR (I-2190A[Title/Abstract]) OR (I 2190A[Title/Abstract]) OR (I2190A[Title/Abstract]) OR (AY 22-989[Title/Abstract]) OR (AY 22 989[Title/Abstract]) OR (AY 22989[Title/Abstract]) OR (Rapamune[Title/Abstract]) OR ("Everolimus"[MeSH Terms]) OR (Everolimus[Title/Abstract]) OR (SDZ RAD[Title/Abstract]) OR (RAD, SDZ[Title/Abstract]) OR (SDZ-RAD[Title/Abstract]) OR (40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin[Title/Abstract]) OR (Certican[Title/Abstract]) OR (Zortress[Title/Abstract]) OR (RAD 001[Title/Abstract]) OR (001, RAD[Title/Abstract]) OR (RAD001[Title/Abstract]) OR (Afinitor[Title/Abstract]) OR (m-TOR[Title/Abstract]) OR (m-TOR inhibitors[Title/Abstract]) #4 (((((((((Lung Transplantation[MeSH Terms]) OR (Lung Transplantation[Title/Abstract])) OR (Grafting, Lung[Title/Abstract])) OR (Graftings, Lung[Title/Abstract])) OR (Lung Grafting[Title/Abstract])) OR (Lung Graftings[Title/Abstract])) OR (Transplantation, Lung[Title/Abstract])) OR (Lung Transplantations[Title/Abstract])) OR (Transplantations, Lung[Title/Abstract])) #5 #1 OR #2 OR #3 #6 #4 AND #5		
EMBASE	#1 'tacrolimus'/de OR 'adoport':ti,ab OR 'advagraf':ti,ab OR 'astagraf':ti,ab OR 'astagraf xl':ti,ab OR 'capexion':ti,ab OR 'cellmune (tacrolimus)':ti,ab OR 'cidimus':ti,ab OR 'conferoport':ti,ab OR 'crilomus':ti,ab OR 'dailiport':ti,ab OR 'dermitopic':ti,ab OR 'envarsus':ti,ab OR 'envarsus xr':ti,ab OR 'fk 506':ti,ab OR 'fk-506':ti,ab OR 'fk506':ti,ab OR 'fr 900506':ti,ab OR 'fr900506':ti,ab OR 'fujimycin':ti,ab OR 'gecrol':ti,ab OR 'graceptor':ti,ab OR 'hecoria':ti,ab OR 'l 679934':ti,ab OR 'l679934':ti,ab OR 'mld 987':ti,ab OR 'mld987':ti,ab OR 'modigraf':ti,ab OR 'mr 4':ti,ab OR 'mr4':ti,ab OR 'mtd 219':ti,ab OR 'mtd219':ti,ab OR 'mustopic oint':ti,ab OR 'prograf':ti,ab OR 'prograft':ti,ab OR 'protopic':ti,ab OR 'protopic ointment':ti,ab OR 'protopy':ti,ab OR 'rtu 007':ti,ab OR 'rtu007':ti,ab OR 'tac-lac (drug)':ti,ab OR 'tacforius':ti,ab OR 'tacni':ti,ab OR 'tacro-cell':ti,ab OR 'tacrocel':ti,ab OR 'tacrolimus':ti,ab OR 'tacrolimus hydrate':ti,ab OR 'tacrosolv':ti,ab OR 'takrozem':ti,ab OR 'talymus':ti,ab OR 'tsukubaenolide':ti,ab OR 'cyclosporine'/de OR '30 ethyl 33 (1 hydroxy 2 methyl 4 hexen 1 yl) 6, 9, 18, 24 tetraisobutyl 3, 21 diisopropyl 1, 4, 7, 10, 12, 15, 19, 25, 28 nonamethyl 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31 undecaazacyclotritriacontane 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32 undecone':ti,ab OR 'adi 628':ti,ab OR 'adi628':ti,ab OR 'atopica':ti,ab OR 'capimune':ti,ab OR 'capsorin':ti,ab OR 'cequa':ti,ab OR 'cgc 1072':ti,ab OR 'cgc1072':ti,ab OR 'ciclograft':ti,ab OR 'ciclomulsion':ti,ab OR 'cicloral':ti,ab OR 'ciclosporin':ti,ab OR 'ciclosporin a':ti,ab OR 'ciclosporine':ti,ab OR 'cipol':ti,ab OR 'cipol-n':ti,ab OR 'ciqorin':ti,ab OR 'consupren':ti,ab OR 'cyclaid':ti,ab OR 'cyclasol':ti,ab OR 'cyclic [alanyl dextro alanyl n methylleucyl n methylleucyl n methylvalyl (6, 7 didehydro 3 hydroxy n, 4 dimethyl 2 aminooctanoyl) 2 aminobutanoyl n methylglycyl n methylleucylvalyl n methylleucyl]':ti,ab OR 'cyclo [[3 hydroxy 4 methyl 2 (methylamino) 6 octenoyl] 2 aminobutyryl n methylglycyl n methylleucylvalyl n methylleucylalanyl dextro alanyl n methylleucyl n methylleucyl n methylvalyl]':ti,ab OR 'cyclo [alanyl dextro alanyl n methylleucyl n methylleucyl n methylvalyl (6, 7 didehydro 3 hydroxy n, 4 dimethyl 2 aminooctanoyl) 2 aminobutanoyl n methylglycyl n methylleucylvalyl n methylleucyl]':ti,ab OR 'cyclokat':ti,ab OR 'cyclosporin':ti,ab OR 'cyclosporin a':ti,ab OR 'cyclosporin neoral':ti,ab OR 'cyclosporine':ti,ab OR 'cyclosporine a':ti,ab OR 'de 076':ti,ab OR 'de076':ti,ab OR 'deximune':ti,ab OR 'equoral':ti,ab OR 'gengraf':ti,ab OR 'ikervis':ti,ab OR 'iminoral':ti,ab OR 'immunosporin':ti,ab OR 'implanta':ti,ab OR 'imunofar':ti,ab OR 'imusporin':ti,ab OR 'lx 201':ti,ab OR 'lx201':ti,ab OR 'mc2 03':ti,ab	2.729	318

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

	OR 'mc203':ti,ab OR 'menelri':ti,ab OR 'mitogard':ti,ab OR 'mtd 202':ti,ab OR 'mtd202':ti,ab OR 'neciclopin':ti,ab OR 'neoimmun':ti,ab OR 'neoplanta (drug)':ti,ab OR 'neoral':ti,ab OR 'neoral-sandimmun':ti,ab OR 'neuro-stat (drug)':ti,ab OR 'neurostat (drug)':ti,ab OR 'nm 0133':ti,ab OR 'nm 133':ti,ab OR 'nm0133':ti,ab OR 'nm133':ti,ab OR 'nova 22007':ti,ab OR 'nova22007':ti,ab OR 'ol 27400':ti,ab OR 'ol27400':ti,ab OR 'olo 400':ti,ab OR 'olo500':ti,ab OR 'opph 088':ti,ab OR 'opph088':ti,ab OR 'opsisporin':ti,ab OR 'optimmune':ti,ab OR 'otx 101':ti,ab OR 'otx101':ti,ab OR 'p 3072':ti,ab OR 'p3072':ti,ab OR 'padciclo':ti,ab OR 'papilock':ti,ab OR 'pulminiq':ti,ab OR 'ramihyphin a':ti,ab OR 'restasis':ti,ab OR 'restaysis':ti,ab OR 'sanciclo':ti,ab OR 'sandimmun':ti,ab OR 'sandimmun neoral':ti,ab OR 'sandimmun optoral':ti,ab OR 'sandimmune':ti,ab OR 'sandimmune neoral':ti,ab OR 'sandimun':ti,ab OR 'sandimun neoral':ti,ab OR 'sandimune':ti,ab OR 'sang 35':ti,ab OR 'sang35':ti,ab OR 'sangcya':ti,ab OR 'seciera':ti,ab OR 'sp 14019':ti,ab OR 'sp14019':ti,ab OR 'sporilen':ti,ab OR 'sti 0529':ti,ab OR 'sti0529':ti,ab OR 't 1580':ti,ab OR 't1580':ti,ab OR 'vanquoral':ti,ab OR 'vekacia':ti,ab OR 'verkazia':ti,ab OR 'vevye':ti,ab OR 'zinograf me':ti,ab #2 'mycophenolic acid'/de OR '6 (4 hydroxy 6 methoxy 7 methyl 3 oxo 1, 3 dihydro 2 benzofuran 5 yl) 4 methylhex 4 enoic acid':ti,ab OR '6 (4 hydroxy 6 methoxy 7 methyl 3 oxo 1, 3 dihydroisobenzofuran 5 yl) 4 methylhex 4 enoic acid':ti,ab OR '6 (4 hydroxy 6 methoxy 7 methyl 3 oxo 5 phthalanyl) 4 methyl 4 hexenoic acid':ti,ab OR 'ceptava':ti,ab OR 'erl 080':ti,ab OR 'erl 080a':ti,ab OR 'erl080':ti,ab OR 'erl080a':ti,ab OR 'lilly 68618':ti,ab OR 'lilly68618':ti,ab OR 'ly 68618':ti,ab OR 'ly68618':ti,ab OR 'marelim':ti,ab OR 'melbex':ti,ab OR 'myastad':ti,ab OR 'mycophenolate':ti,ab OR 'mycophenolate sodium':ti,ab OR 'mycophenolic acid':ti,ab OR 'mycophenolic acid disodium salt':ti,ab OR 'mycophenolic sodium':ti,ab OR 'myfortic':ti,ab OR 'nsc 129185':ti,ab OR 'nsc129185':ti,ab OR 'sodium mycophenolate':ti,ab OR 'azathioprine'/de OR '6 (1 methyl 4 nitro 5 imidazolyl) mercaptopurine':ti,ab OR '6 (1 methyl 4 nitroimidazol 5 yl) thiopurine':ti,ab OR '6 (3 methyl 5 nitroimidazol 4 yl) sulfanyl 7h purine':ti,ab OR '6 [(1 methyl 4 nitro 1h imidazol 5 yl) thio] 1h purine':ti,ab OR '6 [(1 methyl 4 nitro 5 (1h) imidazolyl) thio] 1h purine':ti,ab OR 'arathioprin':ti,ab OR 'arathioprine':ti,ab OR 'aza-q':ti,ab OR 'azafalk':ti,ab OR 'azafor':ti,ab OR 'azahexal':ti,ab OR 'azamedac':ti,ab OR 'azamun':ti,ab OR 'azamune':ti,ab OR 'azanin':ti,ab OR 'azapin':ti,ab OR 'azapress':ti,ab OR 'azaprine':ti,ab OR 'azarex':ti,ab OR 'azasan':ti,ab OR 'azathiodura':ti,ab OR 'azathiopine':ti,ab OR 'azathioprim':ti,ab OR 'azathioprin':ti,ab OR 'azathioprine':ti,ab OR 'azathioprine sodium':ti,ab OR 'azathiopurine':ti,ab OR 'azathropsin':ti,ab OR 'azatioprina':ti,ab OR 'azatox':ti,ab OR 'azatrilem':ti,ab OR 'azopi':ti,ab OR 'azoran':ti,ab OR 'azothioprin':ti,ab OR 'azothioprine':ti,ab OR 'bw 57 322':ti,ab OR 'bw 57-322':ti,ab OR 'bw 57322':ti,ab OR 'bw57-322':ti,ab OR 'bw57322':ti,ab OR 'colinsan':ti,ab OR 'immuran':ti,ab OR 'immurel':ti,ab OR 'immuthera':ti,ab OR 'imunen':ti,ab OR 'imuprin':ti,ab OR 'imuran':ti,ab OR 'imurane':ti,ab OR 'imurek':ti,ab OR 'imurel':ti,ab OR 'imuren':ti,ab OR 'jayempi':ti,ab OR 'methylnitroimidazolylmercaptopurine':ti,ab OR 'nsc 39084':ti,ab OR 'nsc39084':ti,ab OR 'oraprine':ti,ab OR 'ozathuia':ti,ab OR 'thioazeprine':ti,ab OR 'thioprine':ti,ab OR 'transimune':ti,ab OR 'zytrim':ti,ab #3 'sirolimus'/de OR '1, 18 dihydroxy 12 [1 (4 hydroxy 3 methoxycyclohexyl) 2 propanyl] 19, 30 dimethoxy 15, 17, 21, 23, 29, 35 hexamethyl 11, 36 dioxa 4 azatricyclo [30.3.1.0 (4, 9)] hexatriaconta 16, 24, 26, 28 tetraene 2, 3, 10, 14, 20 pentone':ti,ab OR '1, 18 dihydroxy 12 [1 (4 hydroxy 3 methoxycyclohexyl) 2 propyl] 19, 30 dimethoxy 15, 17, 21, 23, 29, 35 hexamethyl 11, 36 dioxa 4 azatricyclo [30.3.1.0 (4, 9)] hexatriaconta 16, 24, 26, 28 tetraene 2, 3, 10, 14, 20 pentone':ti,ab OR '1, 18 dihydroxy 12 [1 (4 hydroxy 3 methoxycyclohexyl) isopropyl] 19, 30 dimethoxy 15, 17, 21, 23, 29, 35 hexamethyl 11, 36 dioxa 4 azatricyclo [30.3.1.0 (4, 9)] hexatriaconta 16, 24, 26, 28 tetraene 2, 3, 10, 14, 20 pentone':ti,ab OR '1, 18 dihydroxy 12 [1 (4 hydroxy 3 methoxycyclohexyl) propan 2 yl] 19, 30 dimethoxy 15, 17, 21, 23, 29, 35 hexamethyl 11, 36 dioxa 4 azatricyclo [30.3.1.0 (4, 9)] hexatriaconta 16, 24, 26, 28 tetraene 2, 3, 10, 14, 20 pentone':ti,ab OR 'abi 009':ti,ab OR 'abi009':ti,ab OR 'albumin bound rapamycin':ti,ab OR 'ay 22989':ti,ab OR 'ay22989':ti,ab OR 'coll-r':ti,ab OR 'cypher (drug)':ti,ab OR 'de 109':ti,ab OR 'de109':ti,ab OR 'drgt18 2':ti,ab OR 'drgt182':ti,ab OR 'fyarro':ti,ab OR 'hyftor':ti,ab OR 'ms r001':ti,ab OR 'msr001':ti,ab OR 'nab-rapamycin':ti,ab OR 'nab-sirolimus':ti,ab OR 'npc 12':ti,ab OR 'npc 12g':ti,ab OR 'npc 12t':ti,ab OR 'npc 12y':ti,ab OR 'npc12':ti,ab OR 'npc12g':ti,ab OR 'npc12t':ti,ab OR 'npc12y':ti,ab OR 'opsiria':ti,ab OR 'pascomer':ti,ab OR 'perceiva':ti,ab OR 'ptx 001':ti,ab OR 'ptx 367':ti,ab OR 'ptx001':ti,ab OR 'ptx367':ti,ab OR 'rapalimus':ti,ab OR 'rapammune':ti,ab OR 'rapamune':ti,ab OR 'rapamycin':ti,ab OR 'sila		

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	9268a':ti,ab OR 'sila9268a':ti,ab OR 'sirogen':ti,ab OR 'sirolimus':ti,ab OR 'stn 10109':ti,ab OR 'stn 1010900':ti,ab OR 'stn 1010905':ti,ab OR 'stn10109':ti,ab OR 'stn1010900':ti,ab OR 'stn1010905':ti,ab OR 'tarzifyx':ti,ab OR 'tavt 18':ti,ab OR 'tavt18':ti,ab OR 'tmb 002':ti,ab OR 'tmb002':ti,ab OR 'wy 090217':ti,ab OR 'wy090217':ti,ab OR 'everolimus'/de OR '40 o (2 hydroxyethyl) rapamycin':ti,ab OR 'aderolio':ti,ab OR 'affinitor':ti,ab OR 'afinitor':ti,ab OR 'afinitor disperz':ti,ab OR 'certican':ti,ab OR 'everofin':ti,ab OR 'everolimus':ti,ab OR 'nvp rad 001':ti,ab OR 'nvp rad001':ti,ab OR 'rad 001':ti,ab OR 'rad 001a':ti,ab OR 'rad 666':ti,ab OR 'rad001':ti,ab OR 'rad001a':ti,ab OR 'rad666':ti,ab OR 'sdz rad':ti,ab OR 'verimmus':ti,ab OR 'votubia':ti,ab OR 'zortress':ti,ab #4 'lung transplantation'/exp OR 'lung allotransplantation' OR 'lung orthotopic transplantation' OR 'lung tissue transplantation' OR 'lung transplantation' OR 'pulmonary transplantation' OR 'transplantation, lung' #5 #1 OR #2 OR #3 #6 #4 AND #5 #7 #6 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)		
Cochrane Library	ID Search Hits #1 MeSH descriptor: [Tacrolimus] explode all trees 2509 #2 tacrolimus 5943 #3 FR 900506 6 #4 FR900506 2 #5 FR-900506 6 #6 Prograf 363 #7 Prograft 33 #8 Anhydrous, Tacrolimus 3 #9 Tacrolimus Anhydrous 3 #10 Anhydrous Tacrolimus 3 #11 Tacrolimus, Anhydrous 3 #12 FK506 351 #13 FK 506 190 #14 FK-506 178 #15 MeSH descriptor: [Cyclosporins] explode all trees 3818 #16 Cyclosporins 944 #17 Cyclosporines 1 #18 Cyclosporine 6518 #19 Neoral 677 #20 Sandimmun 178 #21 Sandimmune 115 #22 CsA Neoral 110 #23 CsA-Neoral 23 #24 CsANeoral 4 #25 Cyclosporin 2413 #26 Cyclosporin A 2236 #27 Cyclosporine A 5818 #28 Ciclosporin 637 #29 OL 27400 2 #30 OL 27 400 16 #31 "OL 27-400" 2 #32 CyA-NOF 2 #33 CyA NOF 2 #34 Sandimmun Neoral 120 #35 {OR #1-#34} 12593 #36 MeSH descriptor: [Mycophenolic Acid] explode all trees 1755 #37 Mycophenolic Acid 2381 #38 Sodium Mycophenolate 571 #39 Mycophenolate, Sodium 571 #40 Mycophenolate Sodium 571 #41 Mycophenolate Mofetil Hydrochloride 21	34 reviews 472 trials 1 protocols	7 reviews 28 trials 1 protocols

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	#42 Mofetil Hydrochloride, Mycophenolate 21 #43 Mycophenolate Mofetil 3306 #44 Mofetil, Mycophenolate 3306 #45 Mycophenolic Acid Morpholinoethyl Ester 312 #46 RS61443 5 #47 RS 61443 7 #48 RS-61443 7 #49 Cellcept 264 #50 Myfortic 196 #51 MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees 1452 #52 Azathioprine 3789 #53 Azothioprine 8 #54 Sodium, Azathioprine 111 #55 Azathioprine Sodium Salt 6 #56 Azathioprine Sodium 111 #57 Azathioprine Sulfate 22 #58 Imuran 51 #59 Immuran 9 #60 Imurel 27 #61 {OR #36-#60} 7643 #62 MeSH descriptor: [Sirolimus] explode all trees 3489 #63 Sirolimus 4470 #64 AY 22 989 7 #65 AY 22989 6 #66 "AY 22-989" 3 #67 I2190A 2 #68 I 2190A 2 #69 I-2190A 2 #70 Rapamycin 1449 #71 Rapamune 203 #72 MeSH descriptor: [Everolimus] explode all trees 1911 #73 Everolimus 4542 #74 RAD, SDZ 12 #75 "40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin" 2 #76 SDZ-RAD 12 #77 SDZ RAD 12 #78 Afinitor 80 #79 Zortress 14 #80 Certican 170 #81 RAD 001 359 #82 001, RAD 359 #83 RAD001 211 #84 {OR #62-#83} 8331 #85 #35 OR #61 OR #84 22197 #86 MeSH descriptor: [Lung Transplantation] explode all trees 346 #87 Lung Transplantation 3004 #88 Lung Transplantations 51 #89 Graftings, Lung 1 #90 Lung Grafting 488 #91 Lung Graftings 1 #92 Transplantation, Lung 3004 #93 Transplantations, Lung 51 #94 Grafting, Lung 488 #95 {OR #86-#94} 3447 #96 #85 AND #95 507		
Total		**5.738**	**486**

Fonte: elaboração própria.

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

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontrad	Publicações encontrad

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

		as em 2024	as em 2025
PubMed	#1 ((((((((((((((((((((((((((((((Tacrolimus[MeSH Terms]) OR (Tacrolimus[Title/Abstract])) OR (Prograf[Title/Abstract])) OR (Prograft[Title/Abstract])) OR (FR-900506[Title/Abstract])) OR (FR 900506[Title/Abstract])) OR (FR900506[Title/Abstract])) OR (Anhydrous Tacrolimus[Title/Abstract])) OR (Tacrolimus, Anhydrous[Title/Abstract])) OR (Tacrolimus Anhydrous[Title/Abstract])) OR (Anhydrous, Tacrolimus[Title/Abstract])) OR (FK-506[Title/Abstract])) OR (FK 506[Title/Abstract])) OR (FK506[Title/Abstract])) OR (Cyclosporine[MeSH Terms])) OR (Cyclosporine[Title/Abstract])) OR (Cyclosporine A[Title/Abstract])) OR (Cyclosporin A[Title/Abstract])) OR (Ciclosporin[Title/Abstract])) OR (Cyclosporin[Title/Abstract])) OR (Neoral[Title/Abstract])) OR (Sandimmun Neoral[Title/Abstract])) OR (CyA-NOF[Title/Abstract])) OR (CyA NOF[Title/Abstract])) OR (Sandimmune[Title/Abstract])) OR (Sandimmun[Title/Abstract])) OR (CsA-Neoral[Title/Abstract])) OR (CsA Neoral[Title/Abstract])) OR (CsANeoral[Title/Abstract])) OR (OL 27-400[Title/Abstract])) OR (OL 27 400[Title/Abstract])) OR (OL 27400[Title/Abstract]) #2 ((((((((((((((((((((((((((Mycophenolic Acid[MeSH Terms])) OR (Mycophenolic Acid[Title/Abstract])) OR (Mycophenolate Mofetil[Title/Abstract])) OR (Mofetil, Mycophenolate[Title/Abstract])) OR (Mycophenolic Acid Morpholinoethyl Ester[Title/Abstract])) OR (Cellcept[Title/Abstract])) OR (Mycophenolate Sodium[Title/Abstract])) OR (Sodium Mycophenolate[Title/Abstract])) OR (Mycophenolate, Sodium[Title/Abstract])) OR (Myfortic[Title/Abstract])) OR (Mycophenolate Mofetil Hydrochloride[Title/Abstract])) OR (Mofetil Hydrochloride, Mycophenolate[Title/Abstract])) OR (RS 61443[Title/Abstract])) OR (RS-61443[Title/Abstract])) OR (RS61443[Title/Abstract])) OR (Azathioprine[MeSH Terms])) OR (Azathioprine[Title/Abstract])) OR (Azothioprine[Title/Abstract])) OR (Imurel[Title/Abstract])) OR (Imuran[Title/Abstract])) OR (Immuran[Title/Abstract])) OR (Azathioprine Sodium[Title/Abstract])) OR (Sodium, Azathioprine[Title/Abstract])) OR (Azathioprine Sodium Salt[Title/Abstract])) OR (Azathioprine Sulfate[Title/Abstract]) #3 ("Sirolimus"[MeSH Terms]) OR (Sirolimus[Title/Abstract]) OR (Rapamycin[Title/Abstract]) OR (I-2190A[Title/Abstract]) OR (I 2190A[Title/Abstract]) OR (I2190A[Title/Abstract]) OR (AY 22-989[Title/Abstract]) OR (AY 22 989[Title/Abstract]) OR (AY 22989[Title/Abstract]) OR (Rapamune[Title/Abstract]) OR ("Everolimus"[MeSH Terms]) OR (Everolimus[Title/Abstract]) OR (SDZ RAD[Title/Abstract]) OR (RAD, SDZ[Title/Abstract]) OR (SDZ-RAD[Title/Abstract]) OR (40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin[Title/Abstract]) OR (Certican[Title/Abstract]) OR (Zortress[Title/Abstract]) OR (RAD 001[Title/Abstract]) OR (001, RAD[Title/Abstract]) OR (RAD001[Title/Abstract]) OR (Afinitor[Title/Abstract]) OR (m-TOR[Title/Abstract]) OR (m-TOR inhibitors[Title/Abstract]) #4 ((((((((((((Liver Transplantation[MeSH Terms]) OR (Liver Transplantation[Title/Abstract])) OR (Grafting, Liver[Title/Abstract])) OR (Liver Grafting[Title/Abstract])) OR (Transplantation, Liver[Title/Abstract])) OR (Liver Transplantations[Title/Abstract])) OR (Liver Transplant[Title/Abstract])) OR (Liver Transplants[Title/Abstract])) OR (Transplant, Liver[Title/Abstract])) OR (Hepatic Transplantation[Title/Abstract])) OR (Hepatic Transplantations[Title/Abstract])) OR (Transplantation, Hepatic[Title/Abstract])) #5 #1 OR #2 OR #3 #6 #4 AND #5	7.371	228
EMBASE	#1 'tacrolimus'/de OR 'adoport':ti,ab OR 'advagraf':ti,ab OR 'astagraf':ti,ab OR 'astagraf xl':ti,ab OR 'capexion':ti,ab OR 'cellmune (tacrolimus)':ti,ab OR 'cidimus':ti,ab OR 'conferoport':ti,ab OR 'crilomus':ti,ab OR 'dailiport':ti,ab OR 'dermitopic':ti,ab OR 'envarsus':ti,ab OR 'envarsus xr':ti,ab OR 'fk 506':ti,ab OR 'fk-506':ti,ab OR 'fk506':ti,ab OR 'fr 900506':ti,ab OR 'fr900506':ti,ab OR 'fujimycin':ti,ab OR 'gecrol':ti,ab OR 'graceptor':ti,ab OR 'hecoria':ti,ab OR 'l 679934':ti,ab OR 'l679934':ti,ab OR 'mld 987':ti,ab OR 'mld987':ti,ab OR 'modigraf':ti,ab OR 'mr 4':ti,ab OR 'mr4':ti,ab OR 'mtd	7.763	684

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	219':ti,ab OR 'mtd219':ti,ab OR 'mustopic oint':ti,ab OR 'prograf':ti,ab OR 'prograft':ti,ab OR 'protopic':ti,ab OR 'protopic ointment':ti,ab OR 'protopy':ti,ab OR 'rtu 007':ti,ab OR 'rtu007':ti,ab OR 'tac-lac (drug)':ti,ab OR 'tacforius':ti,ab OR 'tacni':ti,ab OR 'tacro-cell':ti,ab OR 'tacrocel':ti,ab OR 'tacrolimus':ti,ab OR 'tacrolimus hydrate':ti,ab OR 'tacrosolv':ti,ab OR 'takrozem':ti,ab OR 'talymus':ti,ab OR 'tsukubaenolide':ti,ab OR 'cyclosporine'/de OR '30 ethyl 33 (1 hydroxy 2 methyl 4 hexen 1 yl) 6, 9, 18, 24 tetraisobutyl 3, 21 diisopropyl 1, 4, 7, 10, 12, 15, 19, 25, 28 nonamethyl 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31 undecaazacyclotritriacontane 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32 undecone':ti,ab OR 'adi 628':ti,ab OR 'adi628':ti,ab OR 'atopica':ti,ab OR 'capimune':ti,ab OR 'capsorin':ti,ab OR 'cequa':ti,ab OR 'cgc 1072':ti,ab OR 'cgc1072':ti,ab OR 'ciclograft':ti,ab OR 'ciclomulsion':ti,ab OR 'cicloral':ti,ab OR 'ciclosporin':ti,ab OR 'ciclosporin a':ti,ab OR 'ciclosporine':ti,ab OR 'cipol':ti,ab OR 'cipol-n':ti,ab OR 'ciqorin':ti,ab OR 'consupren':ti,ab OR 'cyclaid':ti,ab OR 'cyclasol':ti,ab OR 'cyclic [alanyl dextro alanyl n methylleucyl n methylleucyl n methylvalyl (6, 7 didehydro 3 hydroxy n, 4 dimethyl 2 aminooctanoyl) 2 aminobutanoyl n methylglycyl n methylleucylvalyl n methylleucyl]':ti,ab OR 'cyclo [[3 hydroxy 4 methyl 2 (methylamino) 6 octenoyl] 2 aminobutyryl n methylglycyl n methylleucylvalyl n methylleucylalanyl dextro alanyl n methylleucyl n methylleucyl n methylvalyl]':ti,ab OR 'cyclo [alanyl dextro alanyl n methylleucyl n methylleucyl n methylvalyl (6, 7 didehydro 3 hydroxy n, 4 dimethyl 2 aminooctanoyl) 2 aminobutanoyl n methylglycyl n methylleucylvalyl n methylleucyl]':ti,ab OR 'cyclokat':ti,ab OR 'cyclosporin':ti,ab OR 'cyclosporin a':ti,ab OR 'cyclosporin neoral':ti,ab OR 'cyclosporine':ti,ab OR 'cyclosporine a':ti,ab OR 'de 076':ti,ab OR 'de076':ti,ab OR 'deximune':ti,ab OR 'equoral':ti,ab OR 'gengraf':ti,ab OR 'ikervis':ti,ab OR 'iminoral':ti,ab OR 'immunosporin':ti,ab OR 'implanta':ti,ab OR 'imunofar':ti,ab OR 'imusporin':ti,ab OR 'lx 201':ti,ab OR 'lx201':ti,ab OR 'mc2 03':ti,ab OR 'mc203':ti,ab OR 'menelri':ti,ab OR 'mitogard':ti,ab OR 'mtd 202':ti,ab OR 'mtd202':ti,ab OR 'neciclopin':ti,ab OR 'neoimmun':ti,ab OR 'neoplanta (drug)':ti,ab OR 'neoral':ti,ab OR 'neoral-sandimmun':ti,ab OR 'neuro-stat (drug)':ti,ab OR 'neurostat (drug)':ti,ab OR 'nm 0133':ti,ab OR 'nm 133':ti,ab OR 'nm0133':ti,ab OR 'nm133':ti,ab OR 'nova 22007':ti,ab OR 'nova22007':ti,ab OR 'ol 27400':ti,ab OR 'ol27400':ti,ab OR 'olo 400':ti,ab OR 'olo500':ti,ab OR 'opph 088':ti,ab OR 'opph088':ti,ab OR 'opsisporin':ti,ab OR 'optimmune':ti,ab OR 'otx 101':ti,ab OR 'otx101':ti,ab OR 'p 3072':ti,ab OR 'p3072':ti,ab OR 'padciclo':ti,ab OR 'papilock':ti,ab OR 'pulminiq':ti,ab OR 'ramihyphin a':ti,ab OR 'restasis':ti,ab OR 'restaysis':ti,ab OR 'sanciclo':ti,ab OR 'sandimmun':ti,ab OR 'sandimmun neoral':ti,ab OR 'sandimmun optoral':ti,ab OR 'sandimmune':ti,ab OR 'sandimmune neoral':ti,ab OR 'sandimun':ti,ab OR 'sandimun neoral':ti,ab OR 'sandimune':ti,ab OR 'sang 35':ti,ab OR 'sang35':ti,ab OR 'sangcya':ti,ab OR 'seciera':ti,ab OR 'sp 14019':ti,ab OR 'sp14019':ti,ab OR 'sporilen':ti,ab OR 'sti 0529':ti,ab OR 'sti0529':ti,ab OR 't 1580':ti,ab OR 't1580':ti,ab OR 'vanquoral':ti,ab OR 'vekacia':ti,ab OR 'verkazia':ti,ab OR 'vevye':ti,ab OR 'zinograf me':ti,ab #2 'mycophenolic acid'/de OR '6 (4 hydroxy 6 methoxy 7 methyl 3 oxo 1, 3 dihydro 2 benzofuran 5 yl) 4 methylhex 4 enoic acid':ti,ab OR '6 (4 hydroxy 6 methoxy 7 methyl 3 oxo 1, 3 dihydroisobenzofuran 5 yl) 4 methylhex 4 enoic acid':ti,ab OR '6 (4 hydroxy 6 methoxy 7 methyl 3 oxo 5 phthalanyl) 4 methyl 4 hexenoic acid':ti,ab OR 'ceptava':ti,ab OR 'erl 080':ti,ab OR 'erl 080a':ti,ab OR 'erl080':ti,ab OR 'erl080a':ti,ab OR 'lilly 68618':ti,ab OR 'lilly68618':ti,ab OR 'ly 68618':ti,ab OR 'ly68618':ti,ab OR 'marelim':ti,ab OR 'melbex':ti,ab OR 'myastad':ti,ab OR 'mycophenolate':ti,ab OR 'mycophenolate sodium':ti,ab OR 'mycophenolic acid':ti,ab OR 'mycophenolic acid disodium salt':ti,ab OR 'mycophenolic sodium':ti,ab OR 'myfortic':ti,ab OR 'nsc 129185':ti,ab OR 'nsc129185':ti,ab OR 'sodium mycophenolate':ti,ab OR 'azathioprine'/de OR '6 (1 methyl 4 nitro 5 imidazolyl) mercaptopurine':ti,ab OR '6 (1 methyl 4 nitroimidazol 5 yl) thiopurine':ti,ab OR '6 (3 methyl 5 nitroimidazol 4 yl) sulfanyl 7h purine':ti,ab OR '6 [(1 methyl 4 nitro 1h imidazol 5 yl) thio] 1h purine':ti,ab OR '6 [(1 methyl 4 nitro 5 (1h) imidazolyl) thio] 1h purine':ti,ab OR 'arathioprin':ti,ab OR 'arathioprine':ti,ab OR 'aza-q':ti,ab OR 'azafalk':ti,ab OR 'azafor':ti,ab OR 'azahexal':ti,ab OR 'azamedac':ti,ab OR 'azamun':ti,ab OR 'azamune':ti,ab OR 'azanin':ti,ab OR 'azapin':ti,ab OR 'azapress':ti,ab OR 'azaprine':ti,ab OR 'azarex':ti,ab OR 'azasan':ti,ab OR 'azathiodura':ti,ab OR 'azathiopine':ti,ab OR 'azathioprim':ti,ab OR 'azathioprin':ti,ab OR 'azathioprine':ti,ab OR 'azathioprine sodium':ti,ab OR 'azathiopurine':ti,ab OR 'azathropsin':ti,ab OR 'azatioprina':ti,ab OR 'azatox':ti,ab OR 'azatrilem':ti,ab OR 'azopi':ti,ab OR 'azoran':ti,ab OR 'azothioprin':ti,ab OR 'azothioprine':ti,ab OR 'bw 57 322':ti,ab OR 'bw 57-322':ti,ab OR 'bw 57322':ti,ab OR 'bw57-322':ti,ab OR 'bw57322':ti,ab OR 'colinsan':ti,ab OR		

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	'immuran':ti,ab OR 'immurel':ti,ab OR 'immuthera':ti,ab OR 'imunen':ti,ab OR 'imuprin':ti,ab OR 'imuran':ti,ab OR 'imurane':ti,ab OR 'imurek':ti,ab OR 'imurel':ti,ab OR 'imuren':ti,ab OR 'jayempi':ti,ab OR 'methylnitroimidazolylmercaptopurine':ti,ab OR 'nsc 39084':ti,ab OR 'nsc39084':ti,ab OR 'oraprine':ti,ab OR 'ozathuia':ti,ab OR 'thioazeprine':ti,ab OR 'thioprine':ti,ab OR 'transimune':ti,ab OR 'zytrim':ti,ab #3 'sirolimus'/de OR '1, 18 dihydroxy 12 [1 (4 hydroxy 3 methoxycyclohexyl) 2 propanyl] 19, 30 dimethoxy 15, 17, 21, 23, 29, 35 hexamethyl 11, 36 dioxa 4 azatricyclo [30.3.1.0 (4, 9)] hexatriaconta 16, 24, 26, 28 tetraene 2, 3, 10, 14, 20 pentone':ti,ab OR '1, 18 dihydroxy 12 [1 (4 hydroxy 3 methoxycyclohexyl) 2 propyl] 19, 30 dimethoxy 15, 17, 21, 23, 29, 35 hexamethyl 11, 36 dioxa 4 azatricyclo [30.3.1.0 (4, 9)] hexatriaconta 16, 24, 26, 28 tetraene 2, 3, 10, 14, 20 pentone':ti,ab OR '1, 18 dihydroxy 12 [1 (4 hydroxy 3 methoxycyclohexyl) isopropyl] 19, 30 dimethoxy 15, 17, 21, 23, 29, 35 hexamethyl 11, 36 dioxa 4 azatricyclo [30.3.1.0 (4, 9)] hexatriaconta 16, 24, 26, 28 tetraene 2, 3, 10, 14, 20 pentone':ti,ab OR '1, 18 dihydroxy 12 [1 (4 hydroxy 3 methoxycyclohexyl) propan 2 yl] 19, 30 dimethoxy 15, 17, 21, 23, 29, 35 hexamethyl 11, 36 dioxa 4 azatricyclo [30.3.1.0 (4, 9)] hexatriaconta 16, 24, 26, 28 tetraene 2, 3, 10, 14, 20 pentone':ti,ab OR 'abi 009':ti,ab OR 'abi009':ti,ab OR 'albumin bound rapamycin':ti,ab OR 'ay 22989':ti,ab OR 'ay22989':ti,ab OR 'coll-r':ti,ab OR 'cypher (drug)':ti,ab OR 'de 109':ti,ab OR 'de109':ti,ab OR 'drgt18 2':ti,ab OR 'drgt182':ti,ab OR 'fyarro':ti,ab OR 'hyftor':ti,ab OR 'ms r001':ti,ab OR 'msr001':ti,ab OR 'nab-rapamycin':ti,ab OR 'nab-sirolimus':ti,ab OR 'npc 12':ti,ab OR 'npc 12g':ti,ab OR 'npc 12t':ti,ab OR 'npc 12y':ti,ab OR 'npc12':ti,ab OR 'npc12g':ti,ab OR 'npc12t':ti,ab OR 'npc12y':ti,ab OR 'opsiria':ti,ab OR 'pascomer':ti,ab OR 'perceiva':ti,ab OR 'ptx 001':ti,ab OR 'ptx 367':ti,ab OR 'ptx001':ti,ab OR 'ptx367':ti,ab OR 'rapalimus':ti,ab OR 'rapammune':ti,ab OR 'rapamune':ti,ab OR 'rapamycin':ti,ab OR 'sila 9268a':ti,ab OR 'sila9268a':ti,ab OR 'sirogen':ti,ab OR 'sirolimus':ti,ab OR 'stn 10109':ti,ab OR 'stn 1010900':ti,ab OR 'stn 1010905':ti,ab OR 'stn10109':ti,ab OR 'stn1010900':ti,ab OR 'stn1010905':ti,ab OR 'tarzifyx':ti,ab OR 'tavt 18':ti,ab OR 'tavt18':ti,ab OR 'tmb 002':ti,ab OR 'tmb002':ti,ab OR 'wy 090217':ti,ab OR 'wy090217':ti,ab OR 'everolimus'/de OR '40 o (2 hydroxyethyl) rapamycin':ti,ab OR 'aderolio':ti,ab OR 'affinitor':ti,ab OR 'afinitor':ti,ab OR 'afinitor disperz':ti,ab OR 'certican':ti,ab OR 'everofin':ti,ab OR 'everolimus':ti,ab OR 'nvp rad 001':ti,ab OR 'nvp rad001':ti,ab OR 'rad 001':ti,ab OR 'rad 001a':ti,ab OR 'rad 666':ti,ab OR 'rad001':ti,ab OR 'rad001a':ti,ab OR 'rad666':ti,ab OR 'sdz rad':ti,ab OR 'verimmus':ti,ab OR 'votubia':ti,ab OR 'zortress':ti,ab #4 'liver transplantation'/exp OR 'auxiliary liver transplantation' OR 'hepatic transplantation' OR 'liver heterotopic transplantation' OR 'liver orthotopic transplantation' OR 'liver tissue transplantation' OR 'liver transplantation' OR 'orthotopic liver transplantation' OR 'transplantation, hepatic' OR 'transplantation, liver' #5 #1 OR #2 OR #3 #6 #4 AND #5 #7 #6 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)		
Cochrane Library	IID Search Hits #1 MeSH descriptor: [Tacrolimus] explode all trees 2509 #2 tacrolimus 5943 #3 FR 900506 6 #4 FR900506 2 #5 FR-900506 6 #6 Prograf 363 #7 Prograft 33 #8 Anhydrous, Tacrolimus 3 #9 Tacrolimus Anhydrous 3 #10 Anhydrous Tacrolimus 3 #11 Tacrolimus, Anhydrous 3 #12 FK506 351 #13 FK 506 190 #14 FK-506 178 #15 MeSH descriptor: [Cyclosporins] explode all trees3818 #16 Cyclosporins 944	100 reviews 1.668 trials 7 protocols	17 reviews 55 trials 2 protocols

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	#17	Cyclosporines	1		
	#18	Cyclosporine	6518		
	#19	Neoral	677		
	#20	Sandimmun	178		
	#21	Sandimmune	115		
	#22	CsA Neoral	110		
	#23	CsA-Neoral	23		
	#24	CsANeoral	4		
	#25	Cyclosporin	2413		
	#26	Cyclosporin A	2236		
	#27	Cyclosporine A	5818		
	#28	Ciclosporin	637		
	#29	OL 27400	2		
	#30	OL 27 400	16		
	#31	"OL 27-400"	2		
	#32	CyA-NOF	2		
	#33	CyA NOF	2		
	#34	Sandimmun Neoral	120		
	#35	{OR #1-#34}	12593		
	#36	MeSH descriptor: [Mycophenolic Acid] explode all trees	1755		
	#37	Mycophenolic Acid	2381		
	#38	Sodium Mycophenolate	571		
	#39	Mycophenolate, Sodium	571		
	#40	Mycophenolate Sodium	571		
	#41	Mycophenolate Mofetil Hydrochloride	21		
	#42	Mofetil Hydrochloride, Mycophenolate	21		
	#43	Mycophenolate Mofetil	3306		
	#44	Mofetil, Mycophenolate	3306		
	#45	Mycophenolic Acid Morpholinoethyl Ester	312		
	#46	RS61443	5		
	#47	RS 61443	7		
	#48	RS-61443	7		
	#49	Cellcept	264		
	#50	Myfortic	196		
	#51	MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees	1452		
	#52	Azathioprine	3789		
	#53	Azothioprine	8		
	#54	Sodium, Azathioprine	111		
	#55	Azathioprine Sodium Salt	6		
	#56	Azathioprine Sodium	111		
	#57	Azathioprine Sulfate	22		
	#58	Imuran	51		
	#59	Immuran	9		
	#60	Imurel	27		
	#61	{OR #36-#60}	7643		
	#62	MeSH descriptor: [Sirolimus] explode all trees	3489		
	#63	Sirolimus	4470		
	#64	AY 22 989	7		
	#65	AY 22989	6		
	#66	"AY 22-989"	3		
	#67	I2190A	2		
	#68	I 2190A	2		
	#69	I-2190A	2		
	#70	Rapamycin	1449		
	#71	Rapamune	203		
	#72	MeSH descriptor: [Everolimus] explode all trees	1911		
	#73	Everolimus	4542		
	#74	RAD, SDZ	12		
	#75	"40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin"	2		
	#76	SDZ-RAD	12		
	#77	SDZ RAD	12		
	#78	Afinitor	80		
	#79	Zortress	14		

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	#80 Certican 170 #81 RAD 001 359 #82 001, RAD 359 #83 RAD001 211 #84 {OR #62-#83} 8331 #85 #35 OR #61 OR #84 22197 #86 MeSH descriptor: [Liver Transplantation] explode all trees 1686 #87 Liver Transplantation 7097 #88 Liver Transplantations 121 #89 Hepatic Transplantations 57 #90 Liver Transplants 413 #91 Grafting, Liver 166 #92 Transplantation, Hepatic 1802 #93 Hepatic Transplantation 1802 #94 Transplant, Liver 4202 #95 Transplantation, Liver 7097 #96 Liver Transplant 4202 #97 Liver Grafting 166 #98 {OR #86-#97} 8608 #99 #85 AND #98 1775		
Total		**16.909**	**986**

Fonte: elaboração própria.

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

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas em 2024	Publicações encontradas em 2025
PubMed	#1 ((((((((((((((((((((((((((((((Tacrolimus[MeSH Terms]) OR (Tacrolimus[Title/Abstract])) OR (Prograf[Title/Abstract])) OR (Prograft[Title/Abstract])) OR (FR-900506[Title/Abstract])) OR (FR 900506[Title/Abstract])) OR (FR900506[Title/Abstract])) OR (Anhydrous Tacrolimus[Title/Abstract])) OR (Tacrolimus, Anhydrous[Title/Abstract])) OR (Tacrolimus Anhydrous[Title/Abstract])) OR (Anhydrous, Tacrolimus[Title/Abstract])) OR (FK-506[Title/Abstract])) OR (FK 506[Title/Abstract])) OR (FK506[Title/Abstract])) OR (Cyclosporine[MeSH Terms])) OR (Cyclosporine[Title/Abstract])) OR (Cyclosporine A[Title/Abstract])) OR (Cyclosporin A[Title/Abstract])) OR (Ciclosporin[Title/Abstract])) OR (Cyclosporin[Title/Abstract])) OR (Neoral[Title/Abstract])) OR (Sandimmun Neoral[Title/Abstract])) OR (CyA-NOF[Title/Abstract])) OR (CyA NOF[Title/Abstract])) OR (Sandimmune[Title/Abstract])) OR (Sandimmun[Title/Abstract])) OR (CsA-Neoral[Title/Abstract])) OR (CsA Neoral[Title/Abstract])) OR (CsANeoral[Title/Abstract])) OR (OL 27-400[Title/Abstract])) OR (OL 27 400[Title/Abstract])) OR (OL 27400[Title/Abstract]) #2 ((((((((((((((((((((((((Mycophenolic Acid[MeSH Terms])) OR (Mycophenolic Acid[Title/Abstract])) OR (Mycophenolate Mofetil[Title/Abstract])) OR (Mofetil, Mycophenolate[Title/Abstract])) OR (Mycophenolic Acid Morpholinoethyl Ester[Title/Abstract])) OR (Cellcept[Title/Abstract])) OR (Mycophenolate Sodium[Title/Abstract])) OR (Sodium Mycophenolate[Title/Abstract])) OR (Mycophenolate, Sodium[Title/Abstract])) OR (Myfortic[Title/Abstract])) OR (Mycophenolate Mofetil Hydrochloride[Title/Abstract])) OR (Mofetil Hydrochloride, Mycophenolate[Title/Abstract])) OR (RS 61443[Title/Abstract])) OR (RS-61443[Title/Abstract])) OR (RS61443[Title/Abstract])) OR (Azathioprine[MeSH Terms])) OR (Azathioprine[Title/Abstract])) OR (Azothioprine[Title/Abstract])) OR (Imurel[Title/Abstract])) OR (Imuran[Title/Abstract])) OR (Immuran[Title/Abstract])) OR (Azathioprine Sodium[Title/Abstract])) OR (Sodium, Azathioprine[Title/Abstract])) OR (Azathioprine Sodium Salt[Title/Abstract])) OR (Azathioprine Sulfate[Title/Abstract]) #3 ("Sirolimus"[MeSH Terms]) OR (Sirolimus[Title/Abstract]) OR (Rapamycin[Title/Abstract]) OR (I-2190A[Title/Abstract]) OR (I 2190A[Title/Abstract]) OR (I2190A[Title/Abstract]) OR (AY 22-989[Title/Abstract]) OR (AY 22 989[Title/Abstract]) OR (AY 22989[Title/Abstract]) OR (Rapamune[Title/Abstract]) OR	1.454	14

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	("Everolimus"[MeSH Terms]) OR (Everolimus[Title/Abstract]) OR (SDZ RAD[Title/Abstract]) OR (RAD, SDZ[Title/Abstract]) OR (SDZ-RAD[Title/Abstract]) OR (40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin[Title/Abstract]) OR (Certican[Title/Abstract]) OR (Zortress[Title/Abstract]) OR (RAD 001[Title/Abstract]) OR (001, RAD[Title/Abstract]) OR (RAD001[Title/Abstract]) OR (Afinitor[Title/Abstract]) OR (m-TOR[Title/Abstract]) OR (m-TOR inhibitors[Title/Abstract]) #4 (((((((((Pancreas Transplantation[MeSH Terms]) OR (Pancreas Transplantation[Title/Abstract])) OR (Grafting, Pancreas[Title/Abstract])) OR (Graftings, Pancreas[Title/Abstract])) OR (Pancreas Grafting[Title/Abstract])) OR (Pancreas Graftings[Title/Abstract])) OR (Transplantation, Pancreas[Title/Abstract])) OR (Pancreas Transplantations[Title/Abstract])) OR (Transplantations, Pancreas[Title/Abstract])) #5 #1 OR #2 OR #3 #6 #4 AND #5		
EMBASE	#1 'tacrolimus'/de OR 'adoport':ti,ab OR 'advagraf':ti,ab OR 'astagraf':ti,ab OR 'astagraf xl':ti,ab OR 'capexion':ti,ab OR 'cellmune (tacrolimus)':ti,ab OR 'cidimus':ti,ab OR 'conferoport':ti,ab OR 'crilomus':ti,ab OR 'dailiport':ti,ab OR 'dermitopic':ti,ab OR 'envarsus':ti,ab OR 'envarsus xr':ti,ab OR 'fk 506':ti,ab OR 'fk-506':ti,ab OR 'fk506':ti,ab OR 'fr 900506':ti,ab OR 'fr900506':ti,ab OR 'fujimycin':ti,ab OR 'gecrol':ti,ab OR 'graceptor':ti,ab OR 'hecoria':ti,ab OR 'l 679934':ti,ab OR 'l679934':ti,ab OR 'mld 987':ti,ab OR 'mld987':ti,ab OR 'modigraf':ti,ab OR 'mr 4':ti,ab OR 'mr4':ti,ab OR 'mtd 219':ti,ab OR 'mtd219':ti,ab OR 'mustopic oint':ti,ab OR 'prograf':ti,ab OR 'prograft':ti,ab OR 'protopic':ti,ab OR 'protopic ointment':ti,ab OR 'protopy':ti,ab OR 'rtu 007':ti,ab OR 'rtu007':ti,ab OR 'tac-lac (drug)':ti,ab OR 'tacforius':ti,ab OR 'tacni':ti,ab OR 'tacro-cell':ti,ab OR 'tacrocel':ti,ab OR 'tacrolimus':ti,ab OR 'tacrolimus hydrate':ti,ab OR 'tacrosolv':ti,ab OR 'takrozem':ti,ab OR 'talymus':ti,ab OR 'tsukubaenolide':ti,ab OR 'cyclosporine'/de OR '30 ethyl 33 (1 hydroxy 2 methyl 4 hexen 1 yl) 6, 9, 18, 24 tetraisobutyl 3, 21 diisopropyl 1, 4, 7, 10, 12, 15, 19, 25, 28 nonamethyl 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31 undecaazacyclotritriacontane 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32 undecone':ti,ab OR 'adi 628':ti,ab OR 'adi628':ti,ab OR 'atopica':ti,ab OR 'capimune':ti,ab OR 'capsorin':ti,ab OR 'cequa':ti,ab OR 'cgc 1072':ti,ab OR 'cgc1072':ti,ab OR 'ciclograft':ti,ab OR 'ciclomulsion':ti,ab OR 'cicloral':ti,ab OR 'ciclosporin':ti,ab OR 'ciclosporin a':ti,ab OR 'ciclosporine':ti,ab OR 'cipol':ti,ab OR 'cipol-n':ti,ab OR 'ciqorin':ti,ab OR 'consupren':ti,ab OR 'cyclaid':ti,ab OR 'cyclasol':ti,ab OR 'cyclic [alanyl dextro alanyl n methylleucyl n methylleucyl n methylvalyl (6, 7 didehydro 3 hydroxy n, 4 dimethyl 2 aminooctanoyl) 2 aminobutanoyl n methylglycyl n methylleucylvalyl n methylleucyl]':ti,ab OR 'cyclo [[3 hydroxy 4 methyl 2 (methylamino) 6 octenoyl] 2 aminobutyryl n methylglycyl n methylleucylvalyl n methylleucylalanyl dextro alanyl n methylleucyl n methylleucyl n methylvalyl]':ti,ab OR 'cyclo [alanyl dextro alanyl n methylleucyl n methylleucyl n methylvalyl (6, 7 didehydro 3 hydroxy n, 4 dimethyl 2 aminooctanoyl) 2 aminobutanoyl n methylglycyl n methylleucylvalyl n methylleucyl]':ti,ab OR 'cyclokat':ti,ab OR 'cyclosporin':ti,ab OR 'cyclosporin a':ti,ab OR 'cyclosporin neoral':ti,ab OR 'cyclosporine':ti,ab OR 'cyclosporine a':ti,ab OR 'de 076':ti,ab OR 'de076':ti,ab OR 'deximune':ti,ab OR 'equoral':ti,ab OR 'gengraf':ti,ab OR 'ikervis':ti,ab OR 'iminoral':ti,ab OR 'immunosporin':ti,ab OR 'implanta':ti,ab OR 'imunofar':ti,ab OR 'imusporin':ti,ab OR 'lx 201':ti,ab OR 'lx201':ti,ab OR 'mc2 03':ti,ab OR 'mc203':ti,ab OR 'menelri':ti,ab OR 'mitogard':ti,ab OR 'mtd 202':ti,ab OR 'mtd202':ti,ab OR 'neciclopin':ti,ab OR 'neoimmun':ti,ab OR 'neoplanta (drug)':ti,ab OR 'neoral':ti,ab OR 'neoral-sandimmun':ti,ab OR 'neuro-stat (drug)':ti,ab OR 'neurostat (drug)':ti,ab OR 'nm 0133':ti,ab OR 'nm 133':ti,ab OR 'nm0133':ti,ab OR 'nm133':ti,ab OR 'nova 22007':ti,ab OR 'nova22007':ti,ab OR 'ol 27400':ti,ab OR 'ol27400':ti,ab OR 'olo 400':ti,ab OR 'olo500':ti,ab OR 'opph 088':ti,ab OR 'opph088':ti,ab OR 'opsisporin':ti,ab OR 'optimmune':ti,ab OR 'otx 101':ti,ab OR 'otx101':ti,ab OR 'p 3072':ti,ab OR 'p3072':ti,ab OR 'padciclo':ti,ab OR 'papilock':ti,ab OR 'pulminiq':ti,ab OR 'ramihyphin a':ti,ab OR 'restasis':ti,ab OR 'restaysis':ti,ab OR 'sanciclo':ti,ab OR 'sandimmun':ti,ab OR	1.298	63

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	'sandimmun neoral':ti,ab OR 'sandimmun optoral':ti,ab OR 'sandimmune':ti,ab OR 'sandimmune neoral':ti,ab OR 'sandimun':ti,ab OR 'sandimun neoral':ti,ab OR 'sandimune':ti,ab OR 'sang 35':ti,ab OR 'sang35':ti,ab OR 'sangcya':ti,ab OR 'seciera':ti,ab OR 'sp 14019':ti,ab OR 'sp14019':ti,ab OR 'sporilen':ti,ab OR 'sti 0529':ti,ab OR 'sti0529':ti,ab OR 't 1580':ti,ab OR 't1580':ti,ab OR 'vanquoral':ti,ab OR 'vekacia':ti,ab OR 'verkazia':ti,ab OR 'vevye':ti,ab OR 'zinograf me':ti,ab #2 'mycophenolic acid'/de OR '6 (4 hydroxy 6 methoxy 7 methyl 3 oxo 1, 3 dihydro 2 benzofuran 5 yl) 4 methylhex 4 enoic acid':ti,ab OR '6 (4 hydroxy 6 methoxy 7 methyl 3 oxo 1, 3 dihydroisobenzofuran 5 yl) 4 methylhex 4 enoic acid':ti,ab OR '6 (4 hydroxy 6 methoxy 7 methyl 3 oxo 5 phthalanyl) 4 methyl 4 hexenoic acid':ti,ab OR 'ceptava':ti,ab OR 'erl 080':ti,ab OR 'erl 080a':ti,ab OR 'erl080':ti,ab OR 'erl080a':ti,ab OR 'lilly 68618':ti,ab OR 'lilly68618':ti,ab OR 'ly 68618':ti,ab OR 'ly68618':ti,ab OR 'marelim':ti,ab OR 'melbex':ti,ab OR 'myastad':ti,ab OR 'mycophenolate':ti,ab OR 'mycophenolate sodium':ti,ab OR 'mycophenolic acid':ti,ab OR 'mycophenolic acid disodium salt':ti,ab OR 'mycophenolic sodium':ti,ab OR 'myfortic':ti,ab OR 'nsc 129185':ti,ab OR 'nsc129185':ti,ab OR 'sodium mycophenolate':ti,ab OR 'azathioprine'/de OR '6 (1 methyl 4 nitro 5 imidazolyl) mercaptopurine':ti,ab OR '6 (1 methyl 4 nitroimidazol 5 yl) thiopurine':ti,ab OR '6 (3 methyl 5 nitroimidazol 4 yl) sulfanyl 7h purine':ti,ab OR '6 [(1 methyl 4 nitro 1h imidazol 5 yl) thio] 1h purine':ti,ab OR '6 [(1 methyl 4 nitro 5 (1h) imidazolyl) thio] 1h purine':ti,ab OR 'arathioprin':ti,ab OR 'arathioprine':ti,ab OR 'aza-q':ti,ab OR 'azafalk':ti,ab OR 'azafor':ti,ab OR 'azahexal':ti,ab OR 'azamedac':ti,ab OR 'azamun':ti,ab OR 'azamune':ti,ab OR 'azanin':ti,ab OR 'azapin':ti,ab OR 'azapress':ti,ab OR 'azaprine':ti,ab OR 'azarex':ti,ab OR 'azasan':ti,ab OR 'azathiodura':ti,ab OR 'azathiopine':ti,ab OR 'azathioprim':ti,ab OR 'azathioprin':ti,ab OR 'azathioprine':ti,ab OR 'azathioprine sodium':ti,ab OR 'azathiopurine':ti,ab OR 'azathropsin':ti,ab OR 'azatioprina':ti,ab OR 'azatox':ti,ab OR 'azatrilem':ti,ab OR 'azopi':ti,ab OR 'azoran':ti,ab OR 'azothioprin':ti,ab OR 'azothioprine':ti,ab OR 'bw 57 322':ti,ab OR 'bw 57-322':ti,ab OR 'bw 57322':ti,ab OR 'bw57-322':ti,ab OR 'bw57322':ti,ab OR 'colinsan':ti,ab OR 'immuran':ti,ab OR 'immurel':ti,ab OR 'immuthera':ti,ab OR 'imunen':ti,ab OR 'imuprin':ti,ab OR 'imuran':ti,ab OR 'imurane':ti,ab OR 'imurek':ti,ab OR 'imurel':ti,ab OR 'imuren':ti,ab OR 'jayempi':ti,ab OR 'methylnitroimidazolylmercaptopurine':ti,ab OR 'nsc 39084':ti,ab OR 'nsc39084':ti,ab OR 'oraprine':ti,ab OR 'ozathuia':ti,ab OR 'thioazeprine':ti,ab OR 'thioprine':ti,ab OR 'transimune':ti,ab OR 'zytrim':ti,ab #3 'sirolimus'/de OR '1, 18 dihydroxy 12 [1 (4 hydroxy 3 methoxycyclohexyl) 2 propanyl] 19, 30 dimethoxy 15, 17, 21, 23, 29, 35 hexamethyl 11, 36 dioxa 4 azatricyclo [30.3.1.0 (4, 9)] hexatriaconta 16, 24, 26, 28 tetraene 2, 3, 10, 14, 20 pentone':ti,ab OR '1, 18 dihydroxy 12 [1 (4 hydroxy 3 methoxycyclohexyl) 2 propyl] 19, 30 dimethoxy 15, 17, 21, 23, 29, 35 hexamethyl 11, 36 dioxa 4 azatricyclo [30.3.1.0 (4, 9)] hexatriaconta 16, 24, 26, 28 tetraene 2, 3, 10, 14, 20 pentone':ti,ab OR '1, 18 dihydroxy 12 [1 (4 hydroxy 3 methoxycyclohexyl) isopropyl] 19, 30 dimethoxy 15, 17, 21, 23, 29, 35 hexamethyl 11, 36 dioxa 4 azatricyclo [30.3.1.0 (4, 9)] hexatriaconta 16, 24, 26, 28 tetraene 2, 3, 10, 14, 20 pentone':ti,ab OR '1, 18 dihydroxy 12 [1 (4 hydroxy 3 methoxycyclohexyl) propan 2 yl] 19, 30 dimethoxy 15, 17, 21, 23, 29, 35 hexamethyl 11, 36 dioxa 4 azatricyclo [30.3.1.0 (4, 9)] hexatriaconta 16, 24, 26, 28 tetraene 2, 3, 10, 14, 20 pentone':ti,ab OR 'abi 009':ti,ab OR 'abi009':ti,ab OR 'albumin bound rapamycin':ti,ab OR 'ay 22989':ti,ab OR 'ay22989':ti,ab OR 'coll-r':ti,ab OR 'cypher (drug)':ti,ab OR 'de 109':ti,ab OR 'de109':ti,ab OR 'drgt18 2':ti,ab OR 'drgt182':ti,ab OR 'fyarro':ti,ab OR 'hyftor':ti,ab OR 'ms r001':ti,ab OR 'msr001':ti,ab OR 'nab-rapamycin':ti,ab OR 'nab-sirolimus':ti,ab OR 'npc 12':ti,ab OR 'npc 12g':ti,ab OR 'npc 12t':ti,ab OR 'npc 12y':ti,ab OR 'npc12':ti,ab OR 'npc12g':ti,ab OR 'npc12t':ti,ab OR 'npc12y':ti,ab OR 'opsiria':ti,ab OR 'pascomer':ti,ab OR 'perceiva':ti,ab OR 'ptx 001':ti,ab OR 'ptx 367':ti,ab OR 'ptx001':ti,ab OR 'ptx367':ti,ab OR 'rapalimus':ti,ab OR 'rapammune':ti,ab OR 'rapamune':ti,ab OR 'rapamycin':ti,ab OR 'sila 9268a':ti,ab OR 'sila9268a':ti,ab OR 'sirogen':ti,ab OR 'sirolimus':ti,ab OR 'stn 10109':ti,ab OR 'stn 1010900':ti,ab OR 'stn 1010905':ti,ab OR 'stn10109':ti,ab OR 'stn1010900':ti,ab OR 'stn1010905':ti,ab OR 'tarzifyx':ti,ab OR 'tavt 18':ti,ab OR 'tavt18':ti,ab OR 'tmb 002':ti,ab OR 'tmb002':ti,ab OR 'wy 090217':ti,ab OR 'wy090217':ti,ab OR 'everolimus'/de OR '40 o (2 hydroxyethyl) rapamycin':ti,ab OR 'aderolio':ti,ab OR 'affinitor':ti,ab OR 'afinitor':ti,ab OR 'afinitor disperz':ti,ab OR 'certican':ti,ab OR		

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	'everofin':ti,ab OR 'everolimus':ti,ab OR 'nvp rad 001':ti,ab OR 'nvp rad001':ti,ab OR 'rad 001':ti,ab OR 'rad 001a':ti,ab OR 'rad 666':ti,ab OR 'rad001':ti,ab OR 'rad001a':ti,ab OR 'rad666':ti,ab OR 'sdz rad':ti,ab OR 'verimmus':ti,ab OR 'votubia':ti,ab OR 'zortress':ti,ab #4 'pancreas transplantation'/exp OR 'pancreas cadaver transplantation' OR 'pancreas graft' OR 'pancreas transplant' OR 'pancreas transplantation' OR 'transplantation, pancreas' OR 'grafting, pancreas' OR 'graftings, pancreas' OR 'pancreas grafting' OR 'pancreas graftings' OR 'pancreas transplantations' OR 'transplantations, pancreas' #5 #1 OR #2 OR #3 #6 #4 AND #5 #7 #6 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)		
Cochrany	ID Search Hits #1 MeSH descriptor: [Tacrolimus] explode all trees 2509 #2 tacrolimus 5943 #3 FR 900506 6 #4 FR900506 2 #5 FR-900506 6 #6 Prograf 363 #7 Prograft 33 #8 Anhydrous, Tacrolimus 3 #9 Tacrolimus Anhydrous 3 #10 Anhydrous Tacrolimus 3 #11 Tacrolimus, Anhydrous 3 #12 FK506 351 #13 FK 506 190 #14 FK-506 178 #15 MeSH descriptor: [Cyclosporins] explode all trees 3818 #16 Cyclosporins 944 #17 Cyclosporines 1 #18 Cyclosporine 6518 #19 Neoral 677 #20 Sandimmun 178 #21 Sandimmune 115 #22 CsA Neoral 110 #23 CsA-Neoral 23 #24 CsANeoral 4 #25 Cyclosporin 2413 #26 Cyclosporin A 2236 #27 Cyclosporine A 5818 #28 Ciclosporin 637 #29 OL 27400 2 #30 OL 27 400 16 #31 "OL 27-400" 2 #32 CyA-NOF 2 #33 CyA NOF 2 #34 Sandimmun Neoral 120 #35 {OR #1-#34} 12593 #36 MeSH descriptor: [Mycophenolic Acid] explode all trees 1755 #37 Mycophenolic Acid 2381 #38 Sodium Mycophenolate 571 #39 Mycophenolate, Sodium 571 #40 Mycophenolate Sodium 571 #41 Mycophenolate Mofetil Hydrochloride 21 #42 Mofetil Hydrochloride, Mycophenolate 21 #43 Mycophenolate Mofetil 3306 #44 Mofetil, Mycophenolate 3306	24 reviews 209 trials 3 protocols	4 reviews 5 trials 0 protocols

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	#45 Mycophenolic Acid Morpholinoethyl Ester 312 #46 RS61443 5 #47 RS 61443 7 #48 RS-61443 7 #49 Cellcept 264 #50 Myfortic 196 #51 MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees 1452 #52 Azathioprine 3789 #53 Azothioprine 8 #54 Sodium, Azathioprine 111 #55 Azathioprine Sodium Salt 6 #56 Azathioprine Sodium 111 #57 Azathioprine Sulfate 22 #58 Imuran 51 #59 Immuran 9 #60 Imurel 27 #61 {OR #36-#60} 7643 #62 MeSH descriptor: [Sirolimus] explode all trees 3489 #63 Sirolimus 4470 #64 AY 22 989 7 #65 AY 22989 6 #66 "AY 22-989" 3 #67 I2190A 2 #68 I 2190A 2 #69 I-2190A 2 #70 Rapamycin 1449 #71 Rapamune 203 #72 MeSH descriptor: [Everolimus] explode all trees 1911 #73 Everolimus 4542 #74 RAD, SDZ 12 #75 "40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin" 2 #76 SDZ-RAD 12 #77 SDZ RAD 12 #78 Afinitor 80 #79 Zortress 14 #80 Certican 170 #81 RAD 001 359 #82 001, RAD 359 #83 RAD001 211 #84 {OR #62-#83} 8331 #85 #35 OR #61 OR #84 22197 #86 MeSH descriptor: [Pancreas Transplantation] explode all trees 164 #87 Pancreas Transplantation 691 #88 Transplantations, Pancreas 19 #89 Grafting, Pancreas 8 #90 Transplantation, Pancreas 691 #91 Pancreas Grafting 8 #92 Pancreas Transplantations 19 #93 Pancreas Graftings 0 #94 Graftings, Pancreas 0 #95 {OR #86-#94} 698 #96 #85 AND #95 236		
	Total	**2.988**	**86**

Fonte: elaboração própria.

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

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas em 2024	Publicações encontradas em 2025

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

PubMed	#1 ((((((((((((((((((((((((((((Tacrolimus[MeSH Terms]) OR (Tacrolimus[Title/Abstract])) OR (Prograf[Title/Abstract])) OR (Prograft[Title/Abstract])) OR (FR-900506[Title/Abstract])) OR (FR 900506[Title/Abstract])) OR (FR900506[Title/Abstract])) OR (Anhydrous Tacrolimus[Title/Abstract])) OR (Tacrolimus, Anhydrous[Title/Abstract])) OR (Tacrolimus Anhydrous[Title/Abstract])) OR (Anhydrous, Tacrolimus[Title/Abstract])) OR (FK-506[Title/Abstract])) OR (FK 506[Title/Abstract])) OR (FK506[Title/Abstract])) OR (Cyclosporine[MeSH Terms])) OR (Cyclosporine[Title/Abstract])) OR (Cyclosporine A[Title/Abstract])) OR (Cyclosporin A[Title/Abstract])) OR (Ciclosporin[Title/Abstract])) OR (Cyclosporin[Title/Abstract])) OR (Neoral[Title/Abstract])) OR (Sandimmun Neoral[Title/Abstract])) OR (CyA-NOF[Title/Abstract])) OR (CyA NOF[Title/Abstract])) OR (Sandimmune[Title/Abstract])) OR (Sandimmun[Title/Abstract])) OR (CsA-Neoral[Title/Abstract])) OR (CsA Neoral[Title/Abstract])) OR (CsANeoral[Title/Abstract])) OR (OL 27-400[Title/Abstract])) OR (OL 27 400[Title/Abstract])) OR (OL 27400[Title/Abstract]) #2 ((((((((((((((((((((((((Mycophenolic Acid[MeSH Terms])) OR (Mycophenolic Acid[Title/Abstract])) OR (Mycophenolate Mofetil[Title/Abstract])) OR (Mofetil, Mycophenolate[Title/Abstract])) OR (Mycophenolic Acid Morpholinoethyl Ester[Title/Abstract])) OR (Cellcept[Title/Abstract])) OR (Mycophenolate Sodium[Title/Abstract])) OR (Sodium Mycophenolate[Title/Abstract])) OR (Mycophenolate, Sodium[Title/Abstract])) OR (Myfortic[Title/Abstract])) OR (Mycophenolate Mofetil Hydrochloride[Title/Abstract])) OR (Mofetil Hydrochloride, Mycophenolate[Title/Abstract])) OR (RS 61443[Title/Abstract])) OR (RS-61443[Title/Abstract])) OR (RS61443[Title/Abstract])) OR (Azathioprine[MeSH Terms])) OR (Azathioprine[Title/Abstract])) OR (Azothioprine[Title/Abstract])) OR (Imurel[Title/Abstract])) OR (Imuran[Title/Abstract])) OR (Immuran[Title/Abstract])) OR (Azathioprine Sodium[Title/Abstract])) OR (Sodium, Azathioprine[Title/Abstract])) OR (Azathioprine Sodium Salt[Title/Abstract])) OR (Azathioprine Sulfate[Title/Abstract]) #3 ("Sirolimus"[MeSH Terms]) OR (Sirolimus[Title/Abstract]) OR (Rapamycin[Title/Abstract]) OR (I-2190A[Title/Abstract]) OR (I 2190A[Title/Abstract]) OR (I2190A[Title/Abstract]) OR (AY 22-989[Title/Abstract]) OR (AY 22 989[Title/Abstract]) OR (AY 22989[Title/Abstract]) OR (Rapamune[Title/Abstract]) OR ("Everolimus"[MeSH Terms]) OR (Everolimus[Title/Abstract]) OR (SDZ RAD[Title/Abstract]) OR (RAD, SDZ[Title/Abstract]) OR (SDZ-RAD[Title/Abstract]) OR (40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin[Title/Abstract]) OR (Certican[Title/Abstract]) OR (Zortress[Title/Abstract]) OR (RAD 001[Title/Abstract]) OR (001, RAD[Title/Abstract]) OR (RAD001[Title/Abstract]) OR (Afinitor[Title/Abstract]) OR (m-TOR[Title/Abstract]) OR (m-TOR inhibitors[Title/Abstract]) #4 (((((Intestine, Small[MeSH Terms]) OR (Intestine, Small[Title/Abstract])) OR (Intestines, Small[Title/Abstract])) OR (Small Intestines[Title/Abstract])) OR (Small Intestine[Title/Abstract])) #5 (Transplantation[MeSH Terms]) OR (Transplantation[Title/Abstract]) OR (Transplantations[Title/Abstract]) #6 #1 OR #2 OR #3 #7 #6 AND #4 AND #5	925	6
EMBASE	#1 'tacrolimus'/de OR 'adoport':ti,ab OR 'advagraf':ti,ab OR 'astagraf':ti,ab OR 'astagraf xl':ti,ab OR 'capexion':ti,ab OR 'cellmune (tacrolimus)':ti,ab OR 'cidimus':ti,ab OR 'conferoport':ti,ab OR 'crilomus':ti,ab OR 'dailiport':ti,ab OR 'dermitopic':ti,ab OR 'envarsus':ti,ab OR 'envarsus xr':ti,ab OR 'fk 506':ti,ab OR 'fk-506':ti,ab OR 'fk506':ti,ab OR 'fr 900506':ti,ab OR 'fr900506':ti,ab OR 'fujimycin':ti,ab OR 'gecrol':ti,ab OR 'graceptor':ti,ab OR 'hecoria':ti,ab OR 'l 679934':ti,ab OR 'l679934':ti,ab OR 'mld 987':ti,ab OR 'mld987':ti,ab OR 'modigraf':ti,ab OR 'mr 4':ti,ab OR 'mr4':ti,ab OR 'mtd 219':ti,ab OR 'mtd219':ti,ab OR 'mustopic oint':ti,ab OR 'prograf':ti,ab OR 'prograft':ti,ab OR 'protopic':ti,ab OR 'protopic ointment':ti,ab OR 'protopy':ti,ab OR	760	65

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	'rtu 007':ti,ab OR 'rtu007':ti,ab OR 'tac-lac (drug)':ti,ab OR 'tacforius':ti,ab OR 'tacni':ti,ab OR 'tacro-cell':ti,ab OR 'tacrocel':ti,ab OR 'tacrolimus':ti,ab OR 'tacrolimus hydrate':ti,ab OR 'tacrosolv':ti,ab OR 'takrozem':ti,ab OR 'talymus':ti,ab OR 'tsukubaenolide':ti,ab OR 'cyclosporine'/de OR '30 ethyl 33 (1 hydroxy 2 methyl 4 hexen 1 yl) 6, 9, 18, 24 tetraisobutyl 3, 21 diisopropyl 1, 4, 7, 10, 12, 15, 19, 25, 28 nonamethyl 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31 undecaazacyclotritriacontane 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32 undecone':ti,ab OR 'adi 628':ti,ab OR 'adi628':ti,ab OR 'atopica':ti,ab OR 'capimune':ti,ab OR 'capsorin':ti,ab OR 'cequa':ti,ab OR 'cgc 1072':ti,ab OR 'cgc1072':ti,ab OR 'ciclograft':ti,ab OR 'ciclomulsion':ti,ab OR 'cicloral':ti,ab OR 'ciclosporin':ti,ab OR 'ciclosporin a':ti,ab OR 'ciclosporine':ti,ab OR 'cipol':ti,ab OR 'cipol-n':ti,ab OR 'ciqorin':ti,ab OR 'consupren':ti,ab OR 'cyclaid':ti,ab OR 'cyclasol':ti,ab OR 'cyclic [alanyl dextro alanyl n methylleucyl n methylleucyl n methylvalyl (6, 7 didehydro 3 hydroxy n, 4 dimethyl 2 aminooctanoyl) 2 aminobutanoyl n methylglycyl n methylleucylvalyl n methylleucyl]':ti,ab OR 'cyclo [[3 hydroxy 4 methyl 2 (methylamino) 6 octenoyl] 2 aminobutyryl n methylglycyl n methylleucylvalyl n methylleucylalanyl dextro alanyl n methylleucyl n methylleucyl n methylvalyl]':ti,ab OR 'cyclo [alanyl dextro alanyl n methylleucyl n methylleucyl n methylvalyl (6, 7 didehydro 3 hydroxy n, 4 dimethyl 2 aminooctanoyl) 2 aminobutanoyl n methylglycyl n methylleucylvalyl n methylleucyl]':ti,ab OR 'cyclokat':ti,ab OR 'cyclosporin':ti,ab OR 'cyclosporin a':ti,ab OR 'cyclosporin neoral':ti,ab OR 'cyclosporine':ti,ab OR 'cyclosporine a':ti,ab OR 'de 076':ti,ab OR 'de076':ti,ab OR 'deximune':ti,ab OR 'equoral':ti,ab OR 'gengraf':ti,ab OR 'ikervis':ti,ab OR 'iminoral':ti,ab OR 'immunosporin':ti,ab OR 'implanta':ti,ab OR 'imunofar':ti,ab OR 'imusporin':ti,ab OR 'lx 201':ti,ab OR 'lx201':ti,ab OR 'mc2 03':ti,ab OR 'mc203':ti,ab OR 'menelri':ti,ab OR 'mitogard':ti,ab OR 'mtd 202':ti,ab OR 'mtd202':ti,ab OR 'neciclopin':ti,ab OR 'neoimmun':ti,ab OR 'neoplanta (drug)':ti,ab OR 'neoral':ti,ab OR 'neoral-sandimmun':ti,ab OR 'neuro-stat (drug)':ti,ab OR 'neurostat (drug)':ti,ab OR 'nm 0133':ti,ab OR 'nm 133':ti,ab OR 'nm0133':ti,ab OR 'nm133':ti,ab OR 'nova 22007':ti,ab OR 'nova22007':ti,ab OR 'ol 27400':ti,ab OR 'ol27400':ti,ab OR 'olo 400':ti,ab OR 'olo500':ti,ab OR 'opph 088':ti,ab OR 'opph088':ti,ab OR 'opsisporin':ti,ab OR 'optimmune':ti,ab OR 'otx 101':ti,ab OR 'otx101':ti,ab OR 'p 3072':ti,ab OR 'p3072':ti,ab OR 'padciclo':ti,ab OR 'papilock':ti,ab OR 'pulminiq':ti,ab OR 'ramihyphin a':ti,ab OR 'restasis':ti,ab OR 'restaysis':ti,ab OR 'sanciclo':ti,ab OR 'sandimmun':ti,ab OR 'sandimmun neoral':ti,ab OR 'sandimmun optoral':ti,ab OR 'sandimmune':ti,ab OR 'sandimmune neoral':ti,ab OR 'sandimun':ti,ab OR 'sandimun neoral':ti,ab OR 'sandimune':ti,ab OR 'sang 35':ti,ab OR 'sang35':ti,ab OR 'sangcya':ti,ab OR 'seciera':ti,ab OR 'sp 14019':ti,ab OR 'sp14019':ti,ab OR 'sporilen':ti,ab OR 'sti 0529':ti,ab OR 'sti0529':ti,ab OR 't 1580':ti,ab OR 't1580':ti,ab OR 'vanquoral':ti,ab OR 'vekacia':ti,ab OR 'verkazia':ti,ab OR 'vevye':ti,ab OR 'zinograf me':ti,ab #2 'mycophenolic acid'/de OR '6 (4 hydroxy 6 methoxy 7 methyl 3 oxo 1, 3 dihydro 2 benzofuran 5 yl) 4 methylhex 4 enoic acid':ti,ab OR '6 (4 hydroxy 6 methoxy 7 methyl 3 oxo 1, 3 dihydroisobenzofuran 5 yl) 4 methylhex 4 enoic acid':ti,ab OR '6 (4 hydroxy 6 methoxy 7 methyl 3 oxo 5 phthalanyl) 4 methyl 4 hexenoic acid':ti,ab OR 'ceptava':ti,ab OR 'erl 080':ti,ab OR 'erl 080a':ti,ab OR 'erl080':ti,ab OR 'erl080a':ti,ab OR 'lilly 68618':ti,ab OR 'lilly68618':ti,ab OR 'ly 68618':ti,ab OR 'ly68618':ti,ab OR 'marelim':ti,ab OR 'melbex':ti,ab OR 'myastad':ti,ab OR 'mycophenolate':ti,ab OR 'mycophenolate sodium':ti,ab OR 'mycophenolic acid':ti,ab OR 'mycophenolic acid disodium salt':ti,ab OR 'mycophenolic sodium':ti,ab OR 'myfortic':ti,ab OR 'nsc 129185':ti,ab OR 'nsc129185':ti,ab OR 'sodium mycophenolate':ti,ab OR 'azathioprine'/de OR '6 (1 methyl 4 nitro 5 imidazolyl) mercaptopurine':ti,ab OR '6 (1 methyl 4 nitroimidazol 5 yl) thiopurine':ti,ab OR '6 (3 methyl 5 nitroimidazol 4 yl) sulfanyl 7h purine':ti,ab OR '6 [(1 methyl 4 nitro 1h imidazol 5 yl) thio] 1h purine':ti,ab OR '6 [(1 methyl 4 nitro 5 (1h) imidazolyl) thio] 1h purine':ti,ab OR 'arathioprin':ti,ab OR 'arathioprine':ti,ab OR 'aza-q':ti,ab OR 'azafalk':ti,ab OR 'azafor':ti,ab OR 'azahexal':ti,ab OR 'azamedac':ti,ab OR 'azamun':ti,ab OR 'azamune':ti,ab OR 'azanin':ti,ab OR 'azapin':ti,ab OR 'azapress':ti,ab OR 'azaprine':ti,ab OR 'azarex':ti,ab OR 'azasan':ti,ab OR 'azathiodura':ti,ab OR 'azathiopine':ti,ab OR 'azathioprim':ti,ab OR 'azathioprin':ti,ab OR 'azathioprine':ti,ab OR 'azathioprine sodium':ti,ab OR 'azathiopurine':ti,ab OR 'azathropsin':ti,ab OR 'azatioprina':ti,ab OR 'azatox':ti,ab OR 'azatrilem':ti,ab OR 'azopi':ti,ab OR 'azoran':ti,ab OR 'azothioprin':ti,ab OR 'azothioprine':ti,ab OR 'bw 57 322':ti,ab OR 'bw 57-322':ti,ab OR 'bw 57322':ti,ab OR		

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	'bw57-322':ti,ab OR 'bw57322':ti,ab OR 'colinsan':ti,ab OR 'immuran':ti,ab OR 'immurel':ti,ab OR 'immuthera':ti,ab OR 'imunen':ti,ab OR 'imuprin':ti,ab OR 'imuran':ti,ab OR 'imurane':ti,ab OR 'imurek':ti,ab OR 'imurel':ti,ab OR 'imuren':ti,ab OR 'jayempi':ti,ab OR 'methylnitroimidazolylmercaptopurine':ti,ab OR 'nsc 39084':ti,ab OR 'nsc39084':ti,ab OR 'oraprine':ti,ab OR 'ozathuia':ti,ab OR 'thioazeprine':ti,ab OR 'thioprine':ti,ab OR 'transimune':ti,ab OR 'zytrim':ti,ab #3 'sirolimus'/de OR '1, 18 dihydroxy 12 [1 (4 hydroxy 3 methoxycyclohexyl) 2 propanyl] 19, 30 dimethoxy 15, 17, 21, 23, 29, 35 hexamethyl 11, 36 dioxa 4 azatricyclo [30.3.1.0 (4, 9)] hexatriaconta 16, 24, 26, 28 tetraene 2, 3, 10, 14, 20 pentone':ti,ab OR '1, 18 dihydroxy 12 [1 (4 hydroxy 3 methoxycyclohexyl) 2 propyl] 19, 30 dimethoxy 15, 17, 21, 23, 29, 35 hexamethyl 11, 36 dioxa 4 azatricyclo [30.3.1.0 (4, 9)] hexatriaconta 16, 24, 26, 28 tetraene 2, 3, 10, 14, 20 pentone':ti,ab OR '1, 18 dihydroxy 12 [1 (4 hydroxy 3 methoxycyclohexyl) isopropyl] 19, 30 dimethoxy 15, 17, 21, 23, 29, 35 hexamethyl 11, 36 dioxa 4 azatricyclo [30.3.1.0 (4, 9)] hexatriaconta 16, 24, 26, 28 tetraene 2, 3, 10, 14, 20 pentone':ti,ab OR '1, 18 dihydroxy 12 [1 (4 hydroxy 3 methoxycyclohexyl) propan 2 yl] 19, 30 dimethoxy 15, 17, 21, 23, 29, 35 hexamethyl 11, 36 dioxa 4 azatricyclo [30.3.1.0 (4, 9)] hexatriaconta 16, 24, 26, 28 tetraene 2, 3, 10, 14, 20 pentone':ti,ab OR 'abi 009':ti,ab OR 'abi009':ti,ab OR 'albumin bound rapamycin':ti,ab OR 'ay 22989':ti,ab OR 'ay22989':ti,ab OR 'coll-r':ti,ab OR 'cypher (drug)':ti,ab OR 'de 109':ti,ab OR 'de109':ti,ab OR 'drgt18 2':ti,ab OR 'drgt182':ti,ab OR 'fyarro':ti,ab OR 'hyftor':ti,ab OR 'ms r001':ti,ab OR 'msr001':ti,ab OR 'nab-rapamycin':ti,ab OR 'nab-sirolimus':ti,ab OR 'npc 12':ti,ab OR 'npc 12g':ti,ab OR 'npc 12t':ti,ab OR 'npc 12y':ti,ab OR 'npc12':ti,ab OR 'npc12g':ti,ab OR 'npc12t':ti,ab OR 'npc12y':ti,ab OR 'opsiria':ti,ab OR 'pascomer':ti,ab OR 'perceiva':ti,ab OR 'ptx 001':ti,ab OR 'ptx 367':ti,ab OR 'ptx001':ti,ab OR 'ptx367':ti,ab OR 'rapalimus':ti,ab OR 'rapammune':ti,ab OR 'rapamune':ti,ab OR 'rapamycin':ti,ab OR 'sila 9268a':ti,ab OR 'sila9268a':ti,ab OR 'sirogen':ti,ab OR 'sirolimus':ti,ab OR 'stn 10109':ti,ab OR 'stn 1010900':ti,ab OR 'stn 1010905':ti,ab OR 'stn10109':ti,ab OR 'stn1010900':ti,ab OR 'stn1010905':ti,ab OR 'tarzifyx':ti,ab OR 'tavt 18':ti,ab OR 'tavt18':ti,ab OR 'tmb 002':ti,ab OR 'tmb002':ti,ab OR 'wy 090217':ti,ab OR 'wy090217':ti,ab OR 'everolimus'/de OR '40 o (2 hydroxyethyl) rapamycin':ti,ab OR 'aderolio':ti,ab OR 'affinitor':ti,ab OR 'afinitor':ti,ab OR 'afinitor disperz':ti,ab OR 'certican':ti,ab OR 'everofin':ti,ab OR 'everolimus':ti,ab OR 'nvp rad 001':ti,ab OR 'nvp rad001':ti,ab OR 'rad 001':ti,ab OR 'rad 001a':ti,ab OR 'rad 666':ti,ab OR 'rad001':ti,ab OR 'rad001a':ti,ab OR 'rad666':ti,ab OR 'sdz rad':ti,ab OR 'verimmus':ti,ab OR 'votubia':ti,ab OR 'zortress':ti,ab #4 ('small intestine'/exp OR 'intestine, small' OR 'small bowel' OR 'small intestine') AND ('transplantation'/exp OR 'graft enhancement, immunologic' OR 'immunologic graft enhancement' OR 'serial transplantation' OR 'tissue and organ procurement' OR 'transplantation' OR 'transplantation surgery' OR 'transplants') #5 #1 OR #2 OR #3 #6 #4 AND #5 #7 #6 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)		
Cochrane Library	ID Search Hits #1 MeSH descriptor: [Tacrolimus] explode all trees 2509 #2 tacrolimus 5943 #3 FR 900506 6 #4 FR900506 2 #5 FR-900506 6 #6 Prograf 363 #7 Prograft 33 #8 Anhydrous, Tacrolimus 3 #9 Tacrolimus Anhydrous 3 #10 Anhydrous Tacrolimus 3 #11 Tacrolimus, Anhydrous 3	8 reviews 18 trials 1 protocols	1 review 0 trial 0 protocol

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

	#12 FK506 351 #13 FK 506 190 #14 FK-506 178 #15 MeSH descriptor: [Cyclosporins] explode all trees 3818 #16 Cyclosporins 944 #17 Cyclosporines 1 #18 Cyclosporine 6518 #19 Neoral 677 #20 Sandimmun 178 #21 Sandimmune 115 #22 CsA Neoral 110 #23 CsA-Neoral 23 #24 CsANeoral 4 #25 Cyclosporin 2413 #26 Cyclosporin A 2236 #27 Cyclosporine A 5818 #28 Ciclosporin 637 #29 OL 27400 2 #30 OL 27 400 16 #31 "OL 27-400" 2 #32 CyA-NOF 2 #33 CyA NOF 2 #34 Sandimmun Neoral 120 #35 {OR #1-#34} 12593 #36 MeSH descriptor: [Mycophenolic Acid] explode all trees 1755 #37 Mycophenolic Acid 2381 #38 Sodium Mycophenolate 571 #39 Mycophenolate, Sodium 571 #40 Mycophenolate Sodium 571 #41 Mycophenolate Mofetil Hydrochloride 21 #42 Mofetil Hydrochloride, Mycophenolate 21 #43 Mycophenolate Mofetil 3306 #44 Mofetil, Mycophenolate 3306 #45 Mycophenolic Acid Morpholinoethyl Ester 312 #46 RS61443 5 #47 RS 61443 7 #48 RS-61443 7 #49 Cellcept 264 #50 Myfortic 196 #51 MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees 1452 #52 Azathioprine 3789 #53 Azothioprine 8 #54 Sodium, Azathioprine 111 #55 Azathioprine Sodium Salt 6 #56 Azathioprine Sodium 111 #57 Azathioprine Sulfate 22 #58 Imuran 51 #59 Immuran 9 #60 Imurel 27 #61 {OR #36-#60} 7643 #62 MeSH descriptor: [Sirolimus] explode all trees 3489 #63 Sirolimus 4470 #64 AY 22 989 7 #65 AY 22989 6 #66 "AY 22-989" 3 #67 I2190A 2 #68 I 2190A 2 #69 I-2190A 2 #70 Rapamycin 1449 #71 Rapamune 203 #72 MeSH descriptor: [Everolimus] explode all trees 1911 #73 Everolimus 4542		

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	#74 RAD, SDZ 12 #75 "40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin" 2 #76 SDZ-RAD 12 #77 SDZ RAD 12 #78 Afinitor 80 #79 Zortress 14 #80 Certican 170 #81 RAD 001 359 #82 001, RAD 359 #83 RAD001 211 #84 {OR #62-#83} 8331 #85 #35 OR #61 OR #84 22197 #86 MeSH descriptor: [Intestine, Small] explode all trees 2465 #87 Intestine, Small 4347 #88 Small Intestines 346 #89 Intestines, Small 346 #90 Small Intestine 4347 #91 {OR #86-#90} 6086 #92 MeSH descriptor: [Transplantation] explode all trees 16789 #93 Transplantation 46645 #94 Transplantations 418 #95 Transplants 2348 #96 {OR #92-#95} 47960 #97 #85 AND #91 AND #96 27		
Total		**1.712**	**72**

Fonte: elaboração própria.

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

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas em 2024	Publicações encontradas em 2025
PubMed	#1 ((((((((((((((((((((((((((((Tacrolimus[MeSH Terms]) OR (Tacrolimus[Title/Abstract])) OR (Prograf[Title/Abstract])) OR (Prograft[Title/Abstract])) OR (FR-900506[Title/Abstract])) OR (FR 900506[Title/Abstract])) OR (FR900506[Title/Abstract])) OR (Anhydrous Tacrolimus[Title/Abstract])) OR (Tacrolimus, Anhydrous[Title/Abstract])) OR (Tacrolimus Anhydrous[Title/Abstract])) OR (Anhydrous, Tacrolimus[Title/Abstract])) OR (FK-506[Title/Abstract])) OR (FK 506[Title/Abstract])) OR (FK506[Title/Abstract])) OR (Cyclosporine[MeSH Terms])) OR (Cyclosporine[Title/Abstract])) OR (Cyclosporine A[Title/Abstract])) OR (Cyclosporin A[Title/Abstract])) OR (Ciclosporin[Title/Abstract])) OR (Cyclosporin[Title/Abstract])) OR (Neoral[Title/Abstract])) OR (Sandimmun Neoral[Title/Abstract])) OR (CyA-NOF[Title/Abstract])) OR (CyA NOF[Title/Abstract])) OR (Sandimmune[Title/Abstract])) OR (Sandimmun[Title/Abstract])) OR (CsA-Neoral[Title/Abstract])) OR (CsA Neoral[Title/Abstract])) OR (CsANeoral[Title/Abstract])) OR (OL 27-400[Title/Abstract])) OR (OL 27 400[Title/Abstract])) OR (OL 27400[Title/Abstract]) #2 ((((((((((((((((((((((((((Mycophenolic Acid[MeSH Terms])) OR (Mycophenolic Acid[Title/Abstract])) OR (Mycophenolate Mofetil[Title/Abstract])) OR (Mofetil, Mycophenolate[Title/Abstract])) OR (Mycophenolic Acid Morpholinoethyl Ester[Title/Abstract])) OR (Cellcept[Title/Abstract])) OR (Mycophenolate Sodium[Title/Abstract])) OR (Sodium Mycophenolate[Title/Abstract])) OR (Mycophenolate, Sodium[Title/Abstract])) OR (Myfortic[Title/Abstract])) OR (Mycophenolate Mofetil Hydrochloride[Title/Abstract])) OR (Mofetil Hydrochloride, Mycophenolate[Title/Abstract])) OR (RS 61443[Title/Abstract])) OR (RS-61443[Title/Abstract])) OR (RS61443[Title/Abstract])) OR (Azathioprine[MeSH Terms])) OR (Azathioprine[Title/Abstract])) OR (Azothioprine[Title/Abstract])) OR (Imurel[Title/Abstract])) OR (Imuran[Title/Abstract])) OR (Immuran[Title/Abstract])) OR (Azathioprine Sodium[Title/Abstract])) OR (Sodium, Azathioprine[Title/Abstract])) OR (Azathioprine Sodium Salt[Title/Abstract])) OR (Azathioprine Sulfate[Title/Abstract])	21.616	477

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	#3 ("Sirolimus"[MeSH Terms]) OR (Sirolimus[Title/Abstract]) OR (Rapamycin[Title/Abstract]) OR (I-2190A[Title/Abstract]) OR (I 2190A[Title/Abstract]) OR (I2190A[Title/Abstract]) OR (AY 22-989[Title/Abstract]) OR (AY 22 989[Title/Abstract]) OR (AY 22989[Title/Abstract]) OR (Rapamune[Title/Abstract]) OR ("Everolimus"[MeSH Terms]) OR (Everolimus[Title/Abstract]) OR (SDZ RAD[Title/Abstract]) OR (RAD, SDZ[Title/Abstract]) OR (SDZ-RAD[Title/Abstract]) OR (40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin[Title/Abstract]) OR (Certican[Title/Abstract]) OR (Zortress[Title/Abstract]) OR (RAD 001[Title/Abstract]) OR (001, RAD[Title/Abstract]) OR (RAD001[Title/Abstract]) OR (Afinitor[Title/Abstract]) OR (m-TOR[Title/Abstract]) OR (m-TOR inhibitors[Title/Abstract]) #4 ((((((((((Kidney Transplantation[MeSH Terms]) OR (Kidney Transplantation[Title/Abstract])) OR (Renal Transplantation[Title/Abstract])) OR (Renal Transplantations[Title/Abstract])) OR (Transplantations, Renal[Title/Abstract])) OR (Transplantation, Renal[Title/Abstract])) OR (Grafting, Kidney[Title/Abstract])) OR (Kidney Grafting[Title/Abstract])) OR (Transplantation, Kidney[Title/Abstract])) OR (Kidney Transplantations[Title/Abstract])) OR (Transplantations, Kidney[Title/Abstract])) #5 #1 OR #2 OR #3 #6 #4 AND #5		
EMBASE	#1 'tacrolimus'/de OR 'adoport':ti,ab OR 'advagraf':ti,ab OR 'astagraf':ti,ab OR 'astagraf xl':ti,ab OR 'capexion':ti,ab OR 'cellmune (tacrolimus)':ti,ab OR 'cidimus':ti,ab OR 'conferoport':ti,ab OR 'crilomus':ti,ab OR 'dailiport':ti,ab OR 'dermitopic':ti,ab OR 'envarsus':ti,ab OR 'envarsus xr':ti,ab OR 'fk 506':ti,ab OR 'fk-506':ti,ab OR 'fk506':ti,ab OR 'fr 900506':ti,ab OR 'fr900506':ti,ab OR 'fujimycin':ti,ab OR 'gecrol':ti,ab OR 'graceptor':ti,ab OR 'hecoria':ti,ab OR 'l 679934':ti,ab OR 'l679934':ti,ab OR 'mld 987':ti,ab OR 'mld987':ti,ab OR 'modigraf':ti,ab OR 'mr 4':ti,ab OR 'mr4':ti,ab OR 'mtd 219':ti,ab OR 'mtd219':ti,ab OR 'mustopic oint':ti,ab OR 'prograf':ti,ab OR 'prograft':ti,ab OR 'protopic':ti,ab OR 'protopic ointment':ti,ab OR 'protopy':ti,ab OR 'rtu 007':ti,ab OR 'rtu007':ti,ab OR 'tac-lac (drug)':ti,ab OR 'tacforius':ti,ab OR 'tacni':ti,ab OR 'tacro-cell':ti,ab OR 'tacrocel':ti,ab OR 'tacrolimus':ti,ab OR 'tacrolimus hydrate':ti,ab OR 'tacrosolv':ti,ab OR 'takrozem':ti,ab OR 'talymus':ti,ab OR 'tsukubaenolide':ti,ab OR 'cyclosporine'/de OR '30 ethyl 33 (1 hydroxy 2 methyl 4 hexen 1 yl) 6, 9, 18, 24 tetraisobutyl 3, 21 diisopropyl 1, 4, 7, 10, 12, 15, 19, 25, 28 nonamethyl 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31 undecaazacyclotritriacontane 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32 undecone':ti,ab OR 'adi 628':ti,ab OR 'adi628':ti,ab OR 'atopica':ti,ab OR 'capimune':ti,ab OR 'capsorin':ti,ab OR 'cequa':ti,ab OR 'cgc 1072':ti,ab OR 'cgc1072':ti,ab OR 'ciclograft':ti,ab OR 'ciclomulsion':ti,ab OR 'cicloral':ti,ab OR 'ciclosporin':ti,ab OR 'ciclosporin a':ti,ab OR 'ciclosporine':ti,ab OR 'cipol':ti,ab OR 'cipol-n':ti,ab OR 'ciqorin':ti,ab OR 'consupren':ti,ab OR 'cyclaid':ti,ab OR 'cyclasol':ti,ab OR 'cyclic [alanyl dextro alanyl n methylleucyl n methylleucyl n methylvalyl (6, 7 didehydro 3 hydroxy n, 4 dimethyl 2 aminooctanoyl) 2 aminobutanoyl n methylglycyl n methylleucylvalyl n methylleucyl]':ti,ab OR 'cyclo [[3 hydroxy 4 methyl 2 (methylamino) 6 octenoyl] 2 aminobutyryl n methylglycyl n methylleucylvalyl n methylleucylalanyl dextro alanyl n methylleucyl n methylleucyl n methylvalyl]':ti,ab OR 'cyclo [alanyl dextro alanyl n methylleucyl n methylleucyl n methylvalyl (6, 7 didehydro 3 hydroxy n, 4 dimethyl 2 aminooctanoyl) 2 aminobutanoyl n methylglycyl n methylleucylvalyl n methylleucyl]':ti,ab OR 'cyclokat':ti,ab OR 'cyclosporin':ti,ab OR 'cyclosporin a':ti,ab OR 'cyclosporin neoral':ti,ab OR 'cyclosporine':ti,ab OR 'cyclosporine a':ti,ab OR 'de 076':ti,ab OR 'de076':ti,ab OR 'deximune':ti,ab OR 'equoral':ti,ab OR 'gengraf':ti,ab OR 'ikervis':ti,ab OR 'iminoral':ti,ab OR 'immunosporin':ti,ab OR 'implanta':ti,ab OR 'imunofar':ti,ab OR 'imusporin':ti,ab OR 'lx 201':ti,ab OR 'lx201':ti,ab OR 'mc2 03':ti,ab OR 'mc203':ti,ab OR 'menelri':ti,ab OR 'mitogard':ti,ab OR 'mtd 202':ti,ab OR 'mtd202':ti,ab OR 'neciclopin':ti,ab OR 'neoimmun':ti,ab OR 'neoplanta (drug)':ti,ab OR 'neoral':ti,ab OR 'neoral-sandimmun':ti,ab OR 'neuro-stat (drug)':ti,ab OR 'neurostat (drug)':ti,ab OR 'nm 0133':ti,ab OR 'nm 133':ti,ab OR 'nm0133':ti,ab OR 'nm133':ti,ab OR 'nova 22007':ti,ab OR 'nova22007':ti,ab OR 'ol 27400':ti,ab OR 'ol27400':ti,ab OR 'olo 400':ti,ab OR 'olo500':ti,ab OR 'opph 088':ti,ab OR 'opph088':ti,ab OR 'opsisporin':ti,ab OR	11.785	1.007

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	'optimmune':ti,ab OR 'otx 101':ti,ab OR 'otx101':ti,ab OR 'p 3072':ti,ab OR 'p3072':ti,ab OR 'padciclo':ti,ab OR 'papilock':ti,ab OR 'pulminiq':ti,ab OR 'ramihyphin a':ti,ab OR 'restasis':ti,ab OR 'restaysis':ti,ab OR 'sanciclo':ti,ab OR 'sandimmun':ti,ab OR 'sandimmun neoral':ti,ab OR 'sandimmun optoral':ti,ab OR 'sandimmune':ti,ab OR 'sandimmune neoral':ti,ab OR 'sandimun':ti,ab OR 'sandimun neoral':ti,ab OR 'sandimune':ti,ab OR 'sang 35':ti,ab OR 'sang35':ti,ab OR 'sangcya':ti,ab OR 'seciera':ti,ab OR 'sp 14019':ti,ab OR 'sp14019':ti,ab OR 'sporilen':ti,ab OR 'sti 0529':ti,ab OR 'sti0529':ti,ab OR 't 1580':ti,ab OR 't1580':ti,ab OR 'vanquoral':ti,ab OR 'vekacia':ti,ab OR 'verkazia':ti,ab OR 'vevye':ti,ab OR 'zinograf me':ti,ab #2 'mycophenolic acid'/de OR '6 (4 hydroxy 6 methoxy 7 methyl 3 oxo 1, 3 dihydro 2 benzofuran 5 yl) 4 methylhex 4 enoic acid':ti,ab OR '6 (4 hydroxy 6 methoxy 7 methyl 3 oxo 1, 3 dihydroisobenzofuran 5 yl) 4 methylhex 4 enoic acid':ti,ab OR '6 (4 hydroxy 6 methoxy 7 methyl 3 oxo 5 phthalanyl) 4 methyl 4 hexenoic acid':ti,ab OR 'ceptava':ti,ab OR 'erl 080':ti,ab OR 'erl 080a':ti,ab OR 'erl080':ti,ab OR 'erl080a':ti,ab OR 'lilly 68618':ti,ab OR 'lilly68618':ti,ab OR 'ly 68618':ti,ab OR 'ly68618':ti,ab OR 'marelim':ti,ab OR 'melbex':ti,ab OR 'myastad':ti,ab OR 'mycophenolate':ti,ab OR 'mycophenolate sodium':ti,ab OR 'mycophenolic acid':ti,ab OR 'mycophenolic acid disodium salt':ti,ab OR 'mycophenolic sodium':ti,ab OR 'myfortic':ti,ab OR 'nsc 129185':ti,ab OR 'nsc129185':ti,ab OR 'sodium mycophenolate':ti,ab OR 'azathioprine'/de OR '6 (1 methyl 4 nitro 5 imidazolyl) mercaptopurine':ti,ab OR '6 (1 methyl 4 nitroimidazol 5 yl) thiopurine':ti,ab OR '6 (3 methyl 5 nitroimidazol 4 yl) sulfanyl 7h purine':ti,ab OR '6 [(1 methyl 4 nitro 1h imidazol 5 yl) thio] 1h purine':ti,ab OR '6 [(1 methyl 4 nitro 5 (1h) imidazolyl) thio] 1h purine':ti,ab OR 'arathioprin':ti,ab OR 'arathioprine':ti,ab OR 'aza-q':ti,ab OR 'azafalk':ti,ab OR 'azafor':ti,ab OR 'azahexal':ti,ab OR 'azamedac':ti,ab OR 'azamun':ti,ab OR 'azamune':ti,ab OR 'azanin':ti,ab OR 'azapin':ti,ab OR 'azapress':ti,ab OR 'azaprine':ti,ab OR 'azarex':ti,ab OR 'azasan':ti,ab OR 'azathiodura':ti,ab OR 'azathiopine':ti,ab OR 'azathioprim':ti,ab OR 'azathioprin':ti,ab OR 'azathioprine':ti,ab OR 'azathioprine sodium':ti,ab OR 'azathiopurine':ti,ab OR 'azathropsin':ti,ab OR 'azatioprina':ti,ab OR 'azatox':ti,ab OR 'azatrilem':ti,ab OR 'azopi':ti,ab OR 'azoran':ti,ab OR 'azothioprin':ti,ab OR 'azothioprine':ti,ab OR 'bw 57 322':ti,ab OR 'bw 57-322':ti,ab OR 'bw 57322':ti,ab OR 'bw57-322':ti,ab OR 'bw57322':ti,ab OR 'colinsan':ti,ab OR 'immuran':ti,ab OR 'immurel':ti,ab OR 'immuthera':ti,ab OR 'imunen':ti,ab OR 'imuprin':ti,ab OR 'imuran':ti,ab OR 'imurane':ti,ab OR 'imurek':ti,ab OR 'imurel':ti,ab OR 'imuren':ti,ab OR 'jayempi':ti,ab OR 'methylnitroimidazolylmercaptopurine':ti,ab OR 'nsc 39084':ti,ab OR 'nsc39084':ti,ab OR 'oraprine':ti,ab OR 'ozathuia':ti,ab OR 'thioazeprine':ti,ab OR 'thioprine':ti,ab OR 'transimune':ti,ab OR 'zytrim':ti,ab #3 'sirolimus'/de OR '1, 18 dihydroxy 12 [1 (4 hydroxy 3 methoxycyclohexyl) 2 propanyl] 19, 30 dimethoxy 15, 17, 21, 23, 29, 35 hexamethyl 11, 36 dioxa 4 azatricyclo [30.3.1.0 (4, 9)] hexatriaconta 16, 24, 26, 28 tetraene 2, 3, 10, 14, 20 pentone':ti,ab OR '1, 18 dihydroxy 12 [1 (4 hydroxy 3 methoxycyclohexyl) 2 propyl] 19, 30 dimethoxy 15, 17, 21, 23, 29, 35 hexamethyl 11, 36 dioxa 4 azatricyclo [30.3.1.0 (4, 9)] hexatriaconta 16, 24, 26, 28 tetraene 2, 3, 10, 14, 20 pentone':ti,ab OR '1, 18 dihydroxy 12 [1 (4 hydroxy 3 methoxycyclohexyl) isopropyl] 19, 30 dimethoxy 15, 17, 21, 23, 29, 35 hexamethyl 11, 36 dioxa 4 azatricyclo [30.3.1.0 (4, 9)] hexatriaconta 16, 24, 26, 28 tetraene 2, 3, 10, 14, 20 pentone':ti,ab OR '1, 18 dihydroxy 12 [1 (4 hydroxy 3 methoxycyclohexyl) propan 2 yl] 19, 30 dimethoxy 15, 17, 21, 23, 29, 35 hexamethyl 11, 36 dioxa 4 azatricyclo [30.3.1.0 (4, 9)] hexatriaconta 16, 24, 26, 28 tetraene 2, 3, 10, 14, 20 pentone':ti,ab OR 'abi 009':ti,ab OR 'abi009':ti,ab OR 'albumin bound rapamycin':ti,ab OR 'ay 22989':ti,ab OR 'ay22989':ti,ab OR 'coll-r':ti,ab OR 'cypher (drug)':ti,ab OR 'de 109':ti,ab OR 'de109':ti,ab OR 'drgt18 2':ti,ab OR 'drgt182':ti,ab OR 'fyarro':ti,ab OR 'hyftor':ti,ab OR 'ms r001':ti,ab OR 'msr001':ti,ab OR 'nab-rapamycin':ti,ab OR 'nab-sirolimus':ti,ab OR 'npc 12':ti,ab OR 'npc 12g':ti,ab OR 'npc 12t':ti,ab OR 'npc 12y':ti,ab OR 'npc12':ti,ab OR 'npc12g':ti,ab OR 'npc12t':ti,ab OR 'npc12y':ti,ab OR 'opsiria':ti,ab OR 'pascomer':ti,ab OR 'perceiva':ti,ab OR 'ptx 001':ti,ab OR 'ptx 367':ti,ab OR 'ptx001':ti,ab OR 'ptx367':ti,ab OR 'rapalimus':ti,ab OR 'rapammune':ti,ab OR 'rapamune':ti,ab OR 'rapamycin':ti,ab OR 'sila 9268a':ti,ab OR 'sila9268a':ti,ab OR 'sirogen':ti,ab OR 'sirolimus':ti,ab OR 'stn 10109':ti,ab OR 'stn 1010900':ti,ab OR 'stn 1010905':ti,ab OR 'stn10109':ti,ab OR 'stn1010900':ti,ab OR 'stn1010905':ti,ab OR 'tarzifyx':ti,ab OR 'tavt 18':ti,ab OR 'tavt18':ti,ab OR 'tmb 002':ti,ab OR 'tmb002':ti,ab OR 'wy 090217':ti,ab OR 'wy090217':ti,ab OR		

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	'everolimus'/de OR '40 o (2 hydroxyethyl) rapamycin':ti,ab OR 'aderolio':ti,ab OR 'affinitor':ti,ab OR 'afinitor':ti,ab OR 'afinitor disperz':ti,ab OR 'certican':ti,ab OR 'everofin':ti,ab OR 'everolimus':ti,ab OR 'nvp rad 001':ti,ab OR 'nvp rad001':ti,ab OR 'rad 001':ti,ab OR 'rad 001a':ti,ab OR 'rad 666':ti,ab OR 'rad001':ti,ab OR 'rad001a':ti,ab OR 'rad666':ti,ab OR 'sdz rad':ti,ab OR 'verimmus':ti,ab OR 'votubia':ti,ab OR 'zortress':ti,ab #4 'kidney transplantation'/de OR 'kidney allograft transplantation':ti,ab OR 'kidney allotransplantation':ti,ab OR 'kidney cadaver transplantation':ti,ab OR 'kidney grafting':ti,ab OR 'kidney homotransplantation':ti,ab OR 'kidney retransplantation':ti,ab OR 'kidney transplantation':ti,ab OR 'renal homotransplantation':ti,ab OR 'renal transplantation':ti,ab OR 'second set kidney transplantation':ti,ab OR 'transplantation, kidney':ti,ab #5 #1 OR #2 OR #3 #6 #4 AND #5 #7 #6 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)		
Cochrane Library	ID Search Hits #1 MeSH descriptor: [Tacrolimus] explode all trees 2509 #2 tacrolimus 5943 #3 FR 900506 6 #4 FR900506 2 #5 FR-900506 6 #6 Prograf 363 #7 Prograft 33 #8 Anhydrous, Tacrolimus 3 #9 Tacrolimus Anhydrous 3 #10 Anhydrous Tacrolimus 3 #11 Tacrolimus, Anhydrous 3 #12 FK506 351 #13 FK 506 190 #14 FK-506 178 #15 MeSH descriptor: [Cyclosporins] explode all trees 3818 #16 Cyclosporins 944 #17 Cyclosporines 1 #18 Cyclosporine 6518 #19 Neoral 677 #20 Sandimmun 178 #21 Sandimmune 115 #22 CsA Neoral 110 #23 CsA-Neoral 23 #24 CsANeoral 4 #25 Cyclosporin 2413 #26 Cyclosporin A 2236 #27 Cyclosporine A 5818 #28 Ciclosporin 637 #29 OL 27400 2 #30 OL 27 400 16 #31 "OL 27-400" 2 #32 CyA-NOF 2 #33 CyA NOF 2 #34 Sandimmun Neoral 120 #35 {OR #1-#34} 12593 #36 MeSH descriptor: [Mycophenolic Acid] explode all trees 1755 #37 Mycophenolic Acid 2381 #38 Sodium Mycophenolate 571 #39 Mycophenolate, Sodium 571 #40 Mycophenolate Sodium 571 #41 Mycophenolate Mofetil Hydrochloride 21	86 reviews 6.359 trials 11 protocols	13 reviews 118 trials 1 protocol

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	#42 Mofetil Hydrochloride, Mycophenolate 21 #43 Mycophenolate Mofetil 3306 #44 Mofetil, Mycophenolate 3306 #45 Mycophenolic Acid Morpholinoethyl Ester 312 #46 RS61443 5 #47 RS 61443 7 #48 RS-61443 7 #49 Cellcept 264 #50 Myfortic 196 #51 MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees 1452 #52 Azathioprine 3789 #53 Azothioprine 8 #54 Sodium, Azathioprine 111 #55 Azathioprine Sodium Salt 6 #56 Azathioprine Sodium 111 #57 Azathioprine Sulfate 22 #58 Imuran 51 #59 Immuran 9 #60 Imurel 27 #61 {OR #36-#60} 7643 #62 MeSH descriptor: [Sirolimus] explode all trees 3489 #63 Sirolimus 4470 #64 AY 22 989 7 #65 AY 22989 6 #66 "AY 22-989" 3 #67 I2190A 2 #68 I 2190A 2 #69 I-2190A 2 #70 Rapamycin 1449 #71 Rapamune 203 #72 MeSH descriptor: [Everolimus] explode all trees 1911 #73 Everolimus 4542 #74 RAD, SDZ 12 #75 "40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin" 2 #76 SDZ-RAD 12 #77 SDZ RAD 12 #78 Afinitor 80 #79 Zortress 14 #80 Certican 170 #81 RAD 001 359 #82 001, RAD 359 #83 RAD001 211 #84 {OR #62-#83} 8331 #85 #35 OR #61 OR #84 22197 #86 MeSH descriptor: [Kidney Transplantation] explode all trees 4699 #87 Kidney Transplantation 13122 #88 Transplantation, Kidney 13122 #89 Renal Transplantation 14266 #90 Renal Transplantations 129 #91 Grafting, Kidney 496 #92 Kidney Transplantations 144 #93 Transplantations, Renal 129 #94 Transplantations, Kidney 144 #95 Transplantation, Renal 14266 #96 Kidney Grafting 496 #97 {OR #86-#96} 17824 #98 #85 AND #97 6456		
Total		**39.857**	**1.616**

Fonte: elaboração própria.

Apêndice 2. Estudos excluídos após leitura completa

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

Autor et al. ano	Título	Motivo da Exclusão
Coração		
Aaronson et al. 2013	Benefit of tacrolimo/mycophenolate to reduce cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation.	Resumo de congresso.
Almond et al. 2020	The TEAMMATE Trial: study Design and Rationale of the First Pediatric Heart Transplant Randomized Clinical Trial. Journal of heart and lung transplantation.	Resumo de congresso.
Andreassen et al. 2013	Early calcineurin inhibitors avoidance improves renal function in de novo heart transplant recipients: The results of a randomized controlled trial (SCHEDULE trial).	Resumo de congresso.
Armitage et al. 1992	Clinical trial of FK 506 immunosuppression in adult cardiac transplantation.	Não é ECR.
Arora et al. 2014	Everolimus initiation with calcineurin inhibitor withdrawal reduces allograft vasculopathy in de-novo heart transplant recipients.	Resumo de congresso.
Arora et al. 2017	The effect of everolimus initiation and early calcineurin inhibitor withdrawal on exercise capacity in de-novo heart transplant recipients: results of the schedule trial after 36 months.	Resumo de congresso.
Arora et al. 2015	The effect of everolimus initiation and calcineurin inhibitor reduction on allograft vasculopathy in maintenance heart transplant recipients: Results of the NOCTET trial after 5 years.	Resumo de congresso.
Arora et al. 2018	The effect of everolimus initiation and early calcineurin inhibitor withdrawal on allograft vasculopathy in de-novo heart transplant recipients: Results of the schedule trial after 6 years.	Resumo de congresso.
Baran et al. 2018	TICTAC 10: ten year follow-up of the tacrolimo in combination tacrolimo alone compared trial. Journal of heart and lung transplantation.	Resumo de congresso.
Baran et al. 2002	tacrolimo and cardiac transplantation: a comparison of monotherapy and steroid-dependent patients.	Resumo de congresso.
Baran et al. 2009	High risk groups in the tacrolimo in combination, tacrolimo alone compared (TICTAC) trial: Evaluation of allograft rejection and survival.	Resumo de congresso.
Baran et al. 2010	tacrolimo in combination, tacrolimo alone compared: 5 year results of the tictac trial.	Resumo de congresso.
Barten et al. 2018	Mandela study results at 18 months after heart transplantation: superior renal function with CNI-FREE everolimus over standard CNI-based regimen-a randomized, multi-center trial in de novo heart transplant recipientes.	Resumo de congresso.
Boissonnat et al. 2012	Impact of the early reduction of cyclosporine on renal function in heart transplant patients: a French randomised controlled trial.	Comparação de doses do mesmo imunossupressor.
Cantarovich et al. 1997	Efficacy and side-effects of cyclosporine dose monitoring with levels 6 h after the morning dose in heart transplant patients.	Comparação de doses do mesmo imunossupressor.
Cantarovich et al. 1997	Comparison of cyclosporine monitoring with trough levels to levels obtained 6 hours after the morning dose in heart transplant patients: a prospective randomized study.	Comparação de doses do mesmo imunossupressor.
Cantarovich et al. 2005	A 12-month, multicenter, randomized, adaptive design, open-label study to evaluate the benefit of C2-hr monitoring of neoral on safety and efficacy outcomes in de novo cardiac transplant recipients receiving basiliximab induction: 6-month results.	Resumo de congresso.
Crespo-Leiro et al. 2010	Effect of conversion from calcineurin inhibitors (CNIS) to sirolimus on renal function in cardiac transplant recipients with mild to moderate renal insufficiency: interim safety and efficacy results.	Resumo de congresso.
Derthoo et al. 2014	A randomized trial of everolimus initiation and calcineurin inhibitor (CNI) elimination in stable heart transplant recipients with impaired renal function.	Resumo de congresso.
Deuse et al. 2015	A multi-center, randomized, open-label, parallel group phase iv trial investigating the outcome on renal function, efficacy and safety of cni-reduction or elimination with everolimus in de novo heart transplant: Recipients: The mandela study design.	Resumo de congresso.
Deuse et al. 2015	The MANDELA study: A multicenter, randomized, open-label, parallel group trial to refine the use of everolimus after heart transplantation.	Não é ECR.
Dorent et al. 1997	French multicenter study of Neoral conversion in heart transplant patients.	Outro comparador.
Eisen et al. 2004	24 month safety results of a randomized multicenter, double-blind study of everolimus vs azathioprine in de novo heart transplant recipients.	Resumo de congresso.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Eisen et al. 2005	Cyclosporin (CsA) profiles at months (M) 2 to 6 in a randomized, multicenter, double-blind study of everolimus vs. azathioprine in de novo heart transplant recipients.	Resumo de congresso.
Eisen et al. 2011	Everolimus with reduced CsA vs MMF with standard CsA exposure in de novo heart transplant recipients: 12 Month efficacy and safety analysis.	Resumo de congresso.
Eisen et al. 2013	Adverse events (AES) associated with everolimus (EVR) or mycophe-nolate mofetil (MMF) in de novo heart transplant (HTX) recipients: Results from the north american (NA) subpopulation of study A2310.	Resumo de congresso.
Epailly et al. 2012	24-month safety and efficacy of concentration controlled everolimus with reduced cyclosporine versus mycophenolate mofetil in 721 de novo heart transplant recipients: Results from the a2310 study.	Resumo de congresso.
EUCTR2004-001052-36-ES	A 12-month, multi-center, randomized, open-label non-inferiority study of renal function and efficacy comparing concentration-controlled Certican® (1.5 mg/day starting dose) with reduced Neoral® dose versus MMF with standard Neoral® dose in de novo heart transplant recipients.	Protocolo de pesquisa.
EUCTR2005-001183-31-CZ	. A prospective, open label, randomized, multicenter, multinational study evaluating the overall efficacy and safety including the effect on renal function of sirolimus (Rapamune) replacing CNI in a standard care regimen of CNI, mycophenolate mofetil (MMF) and steroids in heart transplant patients ...	Protocolo de pesquisa.
EUCTR2005-003413-32-AT	A 24-month, multi-center, randomized, open-label non-inferiority study of efficacy and safety comparing two exposures of concentration-controlled Certican with reduced Neoral versus 3.0 g MMF with standard dose Neoral in de novo heart transplant recipients.	Protocolo de pesquisa.
EUCTR2006-002420-41-CZ.	A Randomized, Open-Label Study to Compare the Safety and Efficacy of Conversion From a Calcineurin Inhibitor to Sirolimus Versus Continued Use of a Calcineurin Inhibitor in Cardiac Transplant Recipients With Mild to Moderate Renal Insufficiency.	Protocolo de pesquisa.
EUCTR2007-002763-27-NL	A multi-center, randomized, controlled trial with programmed introduction of Sirolimus-based, Calcineurin inhibitor free immunosuppression in recipients of non-heart-beating donor kidney grafts. - PRINS study.	Protocolo de pesquisa.
EUCTR2015-001041-83-Outside-EU/EEA	Comparison of tacrolimo and cyclosporin therapy in heart transplantation.	Protocolo de pesquisa.
Fiocchi et al. 2013	Everolimus-based immunosuppression improves renal function in long-term heart transplanted patients: Five years results of a prospective randomized trial.	Resumo de congresso.
Grov et al. 2015	The effect of everolimus vs. Calcineurin inhibitors on quality of life during 3 Years Follow Up: the Result of a Randomized Controlled Trial (SCHEDULE Trial).	Resumo de congresso.
Grov et al. 2024	The Effect of Everolimus vs Calcineurin Inhibitors on Quality of Life 11 Years After Heart Transplantation: The Results of a Randomized Controlled Trial (Schedule Trial).	Resumo de congresso.
Guethoff et al. 2015	Long-term results after heart transplantation-a randomized trial comparing tacrolimo versus cyclosporine a in combination with mycophenolate mofetil after a mean duration of 15 years.	Resumo de congresso.
Guethoff et al. 2012	Long-term benefit of tacrolimo over cyclosporine preventing cardiac allograft vasculopathy (CAV) after heart transplantation: 10-year results of a prospective randomized trial comparing tacrolimo versus cyclosporine both in combination with mycophenolate mofetil.	Resumo de congresso.
Guethoff et al. 2011	tacrolimo versus cyclosporine in combination with mycophenolate mofetil after heart transplantation - Ten year results of a prospective randomized trial.	Resumo de congresso.
Güthoff et al. 2012	Cardiac allograft vasculopathy (CAV): 10-year results of a randomized trial comparing tacrolimo versus cyclosporine in combination with mycophenolate mofetil after heart transplantation.	Resumo de congresso.
Hiit et al. 2011	Comparison of wound healing events and effusions in de novo heart transplant recipients treated with everolimus vs. MMF based regimens.	Resumo de congresso.
Kaczmarek et al. 2012	Prospective randomized 3-arm trial comparing tacrolimo with mycophenolate mofetil (MMF) or sirolimus with calcineurininhibitor-free immunosuppression (Sirolimus/MMF) after heart transplantation: 5-year results.	Resumo de congresso.
Keogh et al. 2001	A randomized trial of tacrolimo (FK506) versus total lymphoid irradiation for the control of repetitive rejection after cardiac transplantation.	Outro comparador.
Kobashigawa et al. 2005	A randomized, prospective, multicenter comparison of tacrolimo (TAC), mycophenolate mofetil (MMF) and steroids vs cyclosporine microemulsion,	Resumo de congresso.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	MMF and steroids vs TAC, sirolimus and steroids in de novo cardiac transplant recipients 12 month report.	
Kobashigawa et al. 2004	A randomized, prospective, multicenter comparison of tacrolimo, mycopholate mofetil (mmf) and steroids vs cyclosporine microemulsion, mmf and steroids vs tacrolimo, sirolimus and steroids in de novo cardiac transplantation recipients - 6 month report.	Resumo de congresso.
Kobashigawa et al. 2013	Cardiac allograft vasculopathy by intravascular ultrasound in heart transplant patients: substudy from the Everolimus versus mycophenolate mofetil randomized, multicenter trial.	Não é ECR.
Kobashigawa et al. 2012	Multicenter randomized trial of everolimus vs. Mycophenolate mofetil in heart transplantation: Final 24 month analysis of efficacy and safety.	Resumo de congresso.
Kobashigawa et al. 2013	North american results from the multicenter randomized trial of everolimus vs mycophenolate mofetil in heart transplantation.	Resumo de congresso.
Kobashigawa et al. 2013	Change in maximum intimal thickness with everolimus-based immunosuppression after heart transplantation in patients at increased risk of cardiac allograft vasculopathy.	Resumo de congresso.
Kovarik et al. 2003	Everolimus in de novo cardiac transplantation: pharmacokinetics, therapeutic range, and influence on cyclosporine exposure.	Outro desfecho.
Lee et al. 2015	Primary immunosuppression and outcome differences after heart transplantation: cyclosporin/Azathioprine/Steroid vs. tacrolimo/Mycophenolate mofetil/Steroid-22 Years' national experience of Korea.	Resumo de congresso.
Lehmkuhl et al. 2008	Decrease of major cardiac events and hospitalizations in de novo heart transplant recipients receiving everolimus: results from a 12-month, multicenter, randomized trial comparing everolimus with MMF.	Resumo de congresso.
Lehmkuhl et al. 2012	Safety events of interest with the de novo use of everolimus in heart transplant recipients: 24-month analysis of the A2310 study.	Resumo de congresso.
Livi et al. 2009	Rapid achievement of therapeutic levels and exposure-efficacy analysis in de novo cardiac transplant recipients on everolimus-based immunosuppression.	Resumo de congresso.
Maccherini et al. 1998	Neoral versus Sandimmun: clinical impact and modification of immunosuppressive therapy in cardiac transplantation.	Comparação de doses do mesmo imunossupressor.
Masetti et al. 2015	Everolimus (EVE) vs. mycophenolate (MMF) De Novo after heart transplantation (HTX): does it matter for long term outcomes?	Resumo de congresso.
Mathias et al. 2005	A randomized, controlled trial of C0- Vs C2-guided therapeutic drug monitoring of cyclosporine in stable heart transplant patients.	Outro comparador.
Meiser et al. 1999	Combination therapy with tacrolimo and mycophenolate mofetil following cardiac transplantation: importance of mycophenolic acid therapeutic drug monitoring.	Outro comparador.
Murbraech et al. 2018	The effect of everolimus vs calcineurin inhibitors on left ventricular mass in de novo heart transplant recipients after 3 years follow-up - Results from the randomized controlled SCHEDULE trial.	Resumo de congresso.
NCT00157014	Canadian Cardiology de Novo Study: a Comparison Between tacrolimo- and Cyclosporine- Based Immunoprophylactic Regimens.	Protocolo de pesquisa.
NCT00299221	Safety Outcomes of Lower Immunosuppression Versus Traditional Immunosuppression in Heart Transplant Recipients.	Protocolo de pesquisa.
Pham et al. 2010	A randomized study using humanized monoclonal antibody against Cd52 (Campath-1H) and tacrolimo in heart transplant recipients.	Resumo de congresso.
Pham et al. 1996	A prospective trial of tacrolimo (FK 506) in clinical heart transplantation: intermediate-term results.	Não é ECR.
Podesser et al. 2005	Comparison of low and high initial tacrolimo dosing in primary heart transplant recipients: a prospective European multicenter study.	Comparação de doses do mesmo imunossupressor.
Pollock-Barziv et al. 2004	Allograft rejection in pediatric heart transplant recipients on tacrolimo or cyclosporine primary immuno suppression: results of a randomized trial at mean 25 month follow-up. American journal of transplantation [Internet]. 2004;4(66).	Resumo de congresso.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Poncelet et al. 2011	Adverse events associated with mTOR inhibition: Results from the A2310 study comparing everolimus and mmf in de novo heart transplant recipients.	Resumo de congresso.
Potena et al. 2010	Cyclosporine lowering with everolimus or mycophenolate to preserve renal function in heart recipients: a randomized study.	Não é ECR.
Potena et al. 2018	Optimizing the Safety Profile of Everolimus by Delayed Initiation in De Novo Heart Transplant Recipients: Results of the Prospective Randomized Study EVERHEART.	Comparação de uso do mesmo imunossupressor em período diferente.
Potena et al. 2012	Cyclosporine lowering with everolimus versus mycophenolate mofetil in heart transplant recipients: long-term follow-up of the SHIRAKISS randomized, prospective study. Journal of heart and lung transplantation.	Outro desfecho.
Potena et al. 2011	Early vs. delayed EVERolimus in de novo HEART transplant recipients.	Resumo de congresso.
Relbo et al. 2014	Everolimus and cyclosporine equally improve QoL in de novo heart transplanted patients: the results of a randomized controlled trial (SCHEDULE trial).	Resumo de congresso.
Relbo et al. 2017	Effect of everolimus vs calcineurin inhibitors on quality of life in heart transplant recipients during a 3-year follow-up: results of a randomized controlled trial (SCHEDULE).	Outro desfecho.
Russell et al. 2004	A randomized, prospective, multicenter comparison of tacrolimo, mycophenolate mofetil (MMF) and steroids vs. cyclosporine (modified USP), MMF and steroids vs. tacrolimo, sirolimus and steroids in de novo cardiac transplant recipients - 6 month report.	Resumo de congresso.
Sigurdardottir et al. 2014	Early calcineurin inhibitors elimination improves renal function in de novo heart transplant recipients: The results of a randomized controlled trial (schedule trial).	Resumo de congresso.
Taylor et al. 1994	A prospective, randomized comparison of cyclophosphamide and azathioprine for early rejection prophylaxis after cardiac transplantation. Decreased sensitization to OKT3.	Outro comparador.
Teebken et al. 2002	Primary immunosuppression with tacrolimo and mycophenolate mofetil versus cyclosporine and azathioprine in heart transplant recipients.	Não é ECR.
Urbanowicz et al. 2014	Comparison of conventional tacrolimo versus prolong release formula as initial therapy in heart transplantation.	Comparação de doses do mesmo imunossupressor.
Vondrak et al. 2018	Comparative pharmacokinetics of tacrolimo in de novo pediatric transplant recipients randomized to receive immediate- or prolonged-release tacrolimo.	Comparação de doses do mesmo imunossupressor.
Wang et al. 2004	Therapeutic drug monitoring of tacrolimo in cardiac transplant recipients: a comparison with cyclosporine neoral.	Outro desfecho.
Zaruba et al. 2012	tacrolimo with mycophenolate mofetil (MMF) or sirolimus compared with calcineurininhibitor-free immunosuppression (sirolimus/MMF) after heart transplantation: 5-year results.	Resumo de congresso.
Zuckermann et al. 2011	Safety and efficacy of conversion to sirolimus vs continued calcineurin inhibitor use in cardiac transplant recipients with renal insufficiency.	Resumo de congresso.
Zuckermann et al. 2007	Everolimus with reduced-exposure cyclosporine in de novo heart transplant patients: 6-month results of a multicenter, randomized trial.	Resumo de congresso.
Zuckermann et al. 2011	Efficacy and Safety of Low-Dose Cyclosporine with Everolimus and Steroids in de novo Heart Transplant Patients: A Multicentre, Randomized Trial.	Comparação de doses do mesmo imunossupressor.
Pulmão		
Akhlaghi et al. 2005	Association between cyclosporine concentrations at 2 hours post-dose and clinical outcomes in de novo lung transplant recipients.	Comparação de doses do mesmo imunossupressor.
Allan; Christina, 2011	1-Year results of the cemylungs study. Immunol Cell Biol.	Resumo de congresso.
Benazzo et al. 2023	Prophylactic Use of Extracorporeal Photopheresis (ecp) - A Prospective Randomized Single Center Trial.	Resumo de congresso.
Bhorade et al. 2009	Long term follow-up in the AIRSAC trial, a multicenter randomized clinical trial in lung transplant recipients.	Resumo de congresso.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Cho et al. 2021	Alteration of t lymphocyte subpopulations in lung transplanted patient receiving prophylactic extracorporeal photopheresis.	Resumo de congresso.
Corris et al. 2015	A randomised controlled trial of azithromycin therapy in bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) post lung transplantation.	Outro comparador.
Corris et al. 2001	One year analysis of an ongoing international randomized study of mycophenolate mofetil (MMF) vs azathioprine (AZA) in lung transplantation.	Resumo de congresso.
Dellgren et al. 2024	The 4-Year Outcome of the ScanCLAD Study.	Resumo de congresso.
Dellgren et al. 2020	Design and Rationale of a Scandinavian Multicenter Randomized Study Evaluating if Once-Daily tacrolimo Versus Twice-Daily Cyclosporine Reduces the 3-year Incidence of Chronic Lung Allograft Dysfunction After Lung Transplantation (ScanCLAD Study).	Protocolo de pesquisa.
Gan et al. 2019	Long-term effect of azithromycin in bronchiolitis obliterans syndrome.	Outro comparador.
Ghassemieh et al. 2011	Decreased CMV infection with sirolimus compared to azathioprine after lung transplantation.	Resumo de congresso.
Glanville et al. 2009	1-year results of the first 120 patients enrolled in a 3-year randomised, open label, multi-centre investigator driven study comparing de novo enteric coated mycophenolate sodium with delayed onset everolimus, both arms in combination with cyclosporin (using C2 monitoring) and corticosteroids for...	Resumo de congresso.
Gottlieb et al. 2019	A randomized trial of everolimus-based quadruple therapy vs standard triple therapy early after lung transplantation.	Outro comparador.
Gottlieb et al. 2013	Comparison of an innovative everolimus-containing quadruple im-munosuppressive regimen versus a standard triple regimen in lung transplant recipients and its impact on renal function, safety and efficacy: The 4EVERLUNG study design.	Resumo de congresso.
Gottlieb et al. 2018	Benefits of early everolimus-based quadruple immunosuppression early after lung transplantation-results of 4EVERLUNG, a prospective randomized multicenter trial.	Resumo de congresso.
Gottlieb et al. 2018	Superior renal function at month 12 in the evr based quadruple arm early after lung transplantation-4everlung study, a prospective randomized multicenter trial in Germany.	Resumo de congresso.
Gottlieb et al. 2018	Superiority of early everolimus-based quadruple immunosuppression versus standard triple therapy after lung transplantation: 12 months results from prospective 4EVERLUNG study in Germany.	Resumo de congresso.
Grootjans et al. 2024	Randomized Controlled Trial Comparing Immediate versus Extended Release tacrolimo; Reducing Calcineurin Inhibitor Related Toxicity in Lung Transplantation Patients; The Revolution Trial.	Resumo de congresso.
Gross, 2006	Lung transplantation: Inhaled cyclosporin suppresses chronic rejection. Lungentransplantation: Inhalatives cyclosporin unterdrückt die chronische abstoßung.	Estudo em alemão.
Groves et al. 2010	Inhaled cyclosporine and pulmonary function in lung transplant recipients.	Outro comparador.
Gullestad et al. 2010	Everolimus with reduced calcineurin inhibitor in thoracic transplant recipients with renal dysfunction: a multicenter, randomized trial.	Outro comparador.
Gullestad et al. 2010	Initiation of everolimus with calcineurin inhibitor (CNI) minimization in thoracic transplant patients with impaired renal function: 24 months follow-up of a multicenter, randomized study. Transplantation.	Resumo de congresso.
Gullestad et al. 2015	Long term outcomes in thoracic transplant recipients after conversion to everolimus with reduced calcineurin inhibitor within a multicenter, open-label, randomized trial.	Resumo de congresso.
Gullestad et al. 2010	Everolimus introduction with CNI minimization significantly improves renal function in thoracic transplant recipients: A scandinavian multicenter, randomized study.	Resumo de congresso.
Gullestad et al. 2010	Two-year outcomes in thoracic transplant recipients after conversion to everolimus with reduced calcineurin inhibitor within a multicenter, open-label, randomized trial.	Outra população.
Huang et al. 2022	A pilot randomized controlled trial of de novo belatacept-based immunosuppression following anti-thymocyte globulin induction in lung transplantation.	Outro comparador.
Huang et al. 2024	A Pilot Randomized Controlled Trial of De Novo Belatacept-based Immunosuppression After Lung Transplantation.	Outro comparador.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Iacono et al. 2016	A single center, randomized, open-label, controlled pilot study to demonstrate efficacy and safety of the addition of inhaled liposomal cyclosporine (L-CSA) therapy versus standard therapy alone in the treatment of bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) following lung transplantation.	Resumo de congresso.
Iacono et al. 2006	A randomized trial of inhaled cyclosporine in lung-transplant recipients.	Outro comparador.
Iacono et al. 2018	Stabilization of lung function and survival improvement by aerosolized liposomal cyclosporine a (L-CSA) for bronchiolitis obliterans syndrome.	Resumo de congresso.
Jaksch et al. 2011	Alemtuzumab induction in lung transplantation: Efficacy and safety.	Resumo de congresso.
Johnson et al. 2011	Survival benefit of prophylactic aerosol cyclosporine inhalation following lung transplantation persists at least seven years, but diminishes after drug discontinuation.	Resumo de congresso.
Johnson et al. 2010	Inhaled cyclosporine is well tolerated in the CYCLIST clinical trial.	Resumo de congresso.
Johnson et al. 2012	Cyclosporine inhalation solution does not improve bronchiolitis obliterans syndrome-free survival following lung transplant: Results from the cyclist trial.	Resumo de congresso.
Lund et al. 2024	Renal Function Early After Lung Transplantation with Immunosuppression Based on tacrolimo versus Ciclosporin (The ScanCLAD Study).	Resumo de congresso.
McShane et al. 2009	Sirolimus is associated with an increase risk of venous thromboembolism in lung transplantation.	Resumo de congresso.
NCT00321906	Comparison of Sirolimus and Azathioprine in Lung Transplantation.	Protocolo de pesquisa.
Neurohr et al. 2022	A randomized controlled trial of liposomal cyclosporine A for inhalation in the prevention of bronchiolitis obliterans syndrome following lung transplantation.	Outro comparador.
Neurohr et al. 2015	Aerosolized liposomal cyclosporine a in the prevention of bronchiolitis obliterans syndrome following lung transplantation.	Resumo de congresso.
Palmer et al. 1999	Rabbit antithymocyte globulin decreases acute rejection after lung transplantation: results of a randomized, prospective study.	Outra intervenção.
Prante et al. 2021	Study design of two phase iii, prospective, multicenter, randomized, controlled clinical trials evaluating the efficacy and safety of liposomal cyclosporin a for inhalation(L-CSA-I) in patients with bronchiolitis obliterans syndrome post single-(boston-1) or double-(boston-2) lung transplantation.	Resumo de congresso.
Robinson et al. 2014	Sirolimus is associated with worse renal function in a tacrolimo based immunosuppressive regimen in lung transplantation.	Resumo de congresso.
Treede et al. 2010	Risk of bronchiolitis obliterans syndrome is twice as high in cyclosporine treated patients in comparison to tacrolimo 3 years after lung transplantation: Results of a prospective randomized international trial of 248 patients.	Resumo de congresso.
Trull et al. 1999	Randomized, trough blood cyclosporine concentration-controlled trial to compare the pharmacodynamics of Sandimmune and Neoral in de novo lung transplant recipients.	Outro comparador.
Zuckermann et al. 2003	Long term follow-up of a prospective randomized trial comparing tacrolimo versus cyclosporine in combination with MMF after lung transplantation. Journal of heart and lung transplantation.	Resumo de congresso.
Fígado		
Abdelmalek et al. 2012	Sirolimus conversion regimen versus continued calcineurin inhibitors in liver allograft recipients: a randomized trial.	Apresenta apenas a classe farmacológica.
Åberg et al. 2024	Cyclosporine vs. tacrolimo after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis - a propensity score-matched intention-to-treat analysis.	Não é ECR.
Aguilera et al. 2009	Calcineurin inhibitors and outcome of liver transplantation in HCV-positive recipients: final results of a prospective randomized study.	Resumo de congresso.
Asrani et al. 2014	De novo sirolimus and reduced-dose tacrolimo versus standard-dose tacrolimo after liver transplantation: the 2000-2003 phase II prospective randomized trial.	Outro comparador.
Bansal et al. 2004	A prospective randomised controlled trial of cyclosporine + mycophenolate mofetil (MMF) + steroid vs cyclosporine + azathioprine + steroid as primary immunosuppression in paediatric liver transplant recipients.	Resumo de congresso.
Bansal et al. 2004	A prospective randomised controlled trial of mycophenolate mofetil (MMF) as primary immunosuppression in paediatric liver transplant recipients - an interim analysis.	Outro comparador.
Burroughs et al. 2013	tacrolimo versus microemulsified cyclosporine in liver transplantation - the TMC randomised trial Final results at one year.	Resumo de congresso.
Chapman et al. 2013	Everolimus facilitated reduction of tacrolimo in de novo liver transplant recipients: 12-24 month data from North America.	Outro comparador.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Chen et al. 2002	Ten-year results of a randomised prospective study of FK506 versus cyclosporine in management of primary orthotopic liver transplantation.	Comparação única *vs.* comparação dupla.
De Simone et al. 2009	Conversion from a calcineurin inhibitor to everolimus therapy in maintenance liver transplant recipients: a prospective, randomized, multicenter trial.	Apresenta apenas a classe farmacológica.
Devlin et al., 1996	Transplantation for fulminant hepatic failure-Comparing tacrolimo versus cyclosporine for immunosuppression and the outcome in elective transplants.	Comparação única *vs.* comparação dupla.
European FK506 Multicentre Liver Study Group 1, 1994	Randomised trial comparing tacrolimo (FK506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection.	Comparação única *vs.* comparação dupla.
Fernandez et al. 1999	The effects of maintenance doses of FK506 versus cyclosporin A on glucose and lipid metabolism after orthotopic liver transplantation.	Outro desfecho.
Filipponi et al. 2010	Everolimus in de novo liver transplant recipients to either minimize or eliminate tacrolimo - Study design and update.	Resumo de congresso.
Firpi et al. 2006	A randomized controlled trial of cyclosporine vs tacrolimo immunosuppression in patients receiving pegylated interferon and ribavirin for recurrence hepatitis C virus infection after liver transplantation.	Resumo de congresso.
Fischer et al. 2015	Three-year Outcomes in De Novo Liver Transplant Patients Receiving Everolimus With Reduced tacrolimo: follow-Up Results From a Randomized, Multicenter Study.	Comparação única *vs.* comparação dupla.
Fischer et al. 2014	Experience with everolimus following calcineurin inhibitor withdrawal in liver transplant recipients.	Resumo de congresso.
Fischer et al. 2013	Effects of everolimus and tacrolimo exposure on efficacy and renal function in liver transplant recipients at 24 months in a randomized trial (h2304).	Resumo de congresso.
Fischer et al. 2012	A randomized, controlled study to assess the conversion from calcineurin-inhibitors to everolimus after liver transplantation--PROTECT.	Apresenta apenas a classe farmacológica.
Fischer et al. 2012	The PROTECT study: preservation of renal function in liver transplant recipients with certican-based vs CNI-based therapy.	Resumo de congresso.
González et al. 2005	An open, randomized, multicenter clinical trial of oral tacrolimo in liver allograft transplantation: a comparison of dual vs. triple drug therapy.	Outro comparador.
ISRCTN26350966	A multi-centre prospective controlled trial comparing calcineurin inhibitor monotherapy with sirolimus monthotherapy in hepatitis C infected patients with hepatic fibrosis following liver transplantation.	Protocolo de pesquisa.
Jain et al. 1998	Adult primary liver transplantation: prospective randomized trial of tacrolimo and steroid vs tacrolimo, steroid and mycophenolate mofetil.	Outro comparador.
Jain et al. 1997	Prospective randomized trial of tacrolimo and prednisone vs. tacrolimo, prednisone and mycophenolate mofetil in primary adult liver transplant recepients.	Outro comparador.
Jain et al. 2002	A prospective randomized trial of mycophenolate mofetil in liver transplant recipients with hepatitis C.	Outro comparador.
Jain et al. 2001	A prospective randomized trial of tacrolimo and prednisone versus tacrolimo, prednisone and mycophenolate mofetil in primary adult liver transplantation: a single center report.	Outro comparador.
Jain et al. 2001	Prospective randomized trial of tacrolimo and prednisone versus tacrolimo, prednisone, and mycophenolate mofetil: complete report on 350 primary adult liver transplantations.	Outro comparador.
Jeng et al. 2018	Mtor inhibition with everolimus in de novo living donor liver transplantation - 24-months results from the H2307 pivotal trial.	Resumo de congresso.
Jonas et al. 2005	Primary immunosuppression with tacrolimo after liver transplantation: 12-years follow-up.	Comparação única *vs.* comparação dupla.
Lake et al. 1995	The impact of immunosuppressive regimens on the cost of liver transplantation--results from the U.S. FK506 multicenter trial.	Outro desfecho.
Lee et al. 2017	Sirolimus prolonged survival after living donor liver transplantation for HCC beynd milan criteria; Outcome of a multicenter prospective randomized phase II trial (clinicaltrials. gov identifier: nct01374750).	Resumo de congresso.
Levy et al. 2019	Comparable efficacy-safety and better renal function with everolimus and reduced-exposure tacrolimo versus standardexposure tacrolimo in liver transplant recipients: H2304 and H2307 pooled analysis.	Resumo de congresso.
Maluf et al. 2017	Safety and efficacy profile of everolimus with reduced tacrolimo in living donor liver transplant recipients-12-month results from the pivotal H2307 study.	Outro comparador.
McDiarmid et al. 1995	A randomized prospective trial of steroid withdrawal after liver transplantation.	Outro comparador.
McDiarmid et al. 1995	FK506 (tacrolimo) compared with cyclosporine for primary immunosuppression after pediatric liver transplantation.	Comparação única *vs.* comparação dupla.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Meal et al. 2003	Randomised trial of tacrolimo monotherapy versus tacrolimo/prednisolone/azathioprine in liver transplantation for HCV cirrhosis: early rejection rates.	Outro comparador.
Montalti et al. 2008	Calcineurin inhibitor-free immunosuppressive protocol with everolimus monotherapy in de novo liver transplantation.	Resumo de congresso.
Nashan et al. 2015	Early everolimus-based tacrolimo reduction in de novo liver transplant recipients: design and baseline data from hephaistos study.	Outro comparador.
Nashan et al. 2015	Hephaistos study: design and baseline data from early initiation of everolimus-based tacrolimo reduction in de novo liver transplant recipients.	Outro comparador.
NCT00195988	Comparison of Immunosuppression Protocols After LTx in Children.	Protocolo de pesquisa.
NCT04471441	Efficacy and Safety of Everolimus Versus Mycophenolate Mofetil in Liver Transplant Recipients.	Protocolo de pesquisa.
Neuhaus et al., 1995	Comparison of FK506- and cyclosporine-based immunosuppression in primary orthotopic liver transplantation: A Single Center Experience.	Comparação única *vs.* comparação dupla.
Neuhaus et al. 1997	tacrolimo-based immunosuppression after liver transplantation: a randomised study comparing dual versus triple low-dose oral regimens.	Outro comparador.
Neumann et al. 2009	Mycophenolate monotherapy in patients after liver transplantation: A prospective randomized trial.	Apresenta apenas a classe farmacológica.
Northup et al. 2006	tacrolimo versus cyclosporine based immunosuppression in hepatitis C patients after liver transplantation: long-term follow-up of a randomized controlled trial.	Não é ECR.
Otero et al. 2009	A prospective randomized open study in liver transplant recipients: daclizumab, mycophenolate mofetil, and tacrolimo versus tacrolimo and steroids. Liver transplantation.	Outro comparador.
Park et al. 2023	A Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of tacrolimo and Corticosteroids in Combination With or Without Mycophenolate Mofetil in Liver Transplantation Recipients Infected With Hepatitis B Virus.	Outro comparador.
Pinson et al. 1996	Neoral (cyclosporine microemulsion) versus sandimmune (cyclosporine) in US liver transplant recipients: results of the OLN-356 study.	Comparação de marcas do mesmo imunossupressor.
Rodeck et al. 2002	tacrolimo dual therapy versus cyclosporin-microemulsion triple therapy in paediatric liver transplant recipients: results of a 12-month comparative study.	Resumo de congresso.
Rompianesi et al. 2012	Impact of everolimus monotherapy on HCV recurrence in liver transplant recipients: results of a randomized trial.	Resumo de congresso.
Saliba et al. 2011	Efficacy and safety of everolimus with early reduction or elimination of tacrolimo in 719 de novo liver transplant recipients: 12 month results of a phase iii, randomized, controlled study.	Outro comparador.
Saliba et al. 2012	Steroid-free regimen and optimization of mycophenolic acid (MPA) exposure in liver transplant recipients : Final results of a randomized multicenter trial.	Resumo de congresso.
Salizzoni et al. 2001	tacrolimo-based dual therapy is as efficacious and safe as the conventional tacrolimo-based triple therapy in liver transplantation.	Outro comparador.
Samonakis et al. 2005	Randomised trial of tacrolimo monotherapy vs. tacrolimo/azathioprine/prednisolone after liver transplantation for hcv cirrhosis: preliminary results	Outro comparador.
Samonakis et al. 2006	Rejection rates in a randomised trial of tacrolimo monotherapy versus triple therapy in liver transplant recipients with hepatitis C virus cirrhosis.	Outro comparador.
Schlitt et al. 2013	The PROTECT Study: 35 months of everolimus monotherapy vs. calcineurin inhibitor-based therapy showed to be a safe alternative with superior renal function in liver transplant recipients.	Resumo de congresso.
Schlitt et al. 2012	Schlitt H, Kaiser G, Richter N, Heyne N, Rauchfuss F, Neuhaus P, et al. The PROTECT study: renal function benefit with everolimus versus calcineurin inhibitor-based therapy was maintained over 35 months in liver transplant recipients. Hepatology (Baltimore, Md). 2012;56(6):1531A-1532A.	Resumo de congresso.
Schlitt et al. 2013	The protect study: effect of 35 month everolimus monotherapy vs. Calcineurin inhibitor-based therapy on efficacy and renal function in liver transplant recipients.	Resumo de congresso.
Schnitzbauer et al. 2010	A prospective randomised, open-labeled, trial comparing sirolimus-containing versus mTOR-inhibitor-free immunosuppression in patients undergoing liver transplantation for hepatocellular carcinoma.	Apresenta apenas a classe farmacológica.
Shenoy et al. 2007	Sirolimus conversion in liver transplant recipients with renal dysfunction: a prospective, randomized, single-center trial.	Apresenta apenas a classe farmacológica.
Sips et al. 2015	Evaluating the efficacy and safety of everolimus with reduced tacrolimo versus standard tacrolimo in living donor liver transplant recipients: H2307 study design.	Resumo de congresso.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Song et al. 2013	Efficacy and safety of everolimus with reduced tacrolimo versus standard exposure tacrolimo in living donor liver transplant recipients: H2307 study.	Outro comparador.
Takada et al. 2012	Randomized trial comparing tacrolimo and steroid with tacrolimo and mycophenolate mofetil among HCV-positive recipients of living donor liver transplantation.	Outro comparador.
Takada et al. 2013	Y, Kaido T, Asonuma K, Sakurai H, Kubo S, Kiuchi T, et al. Randomized, multicenter trial comparing tacrolimo plus mycophenolate mofetil to tacrolimo plus steroids in hepatitis C virus-positive recipients of living donor liver transplantation. Liver Transpl. 2013;19(8):896–906.	Outro comparador.
Teperman et al. 2013	Calcineurin inhibitor-free mycophenolate mofetil/sirolimus maintenance in liver transplantation: the randomized spare-the-nephron trial.	Apresenta apenas a classe farmacológica.
Trotter et al. 2010	Comparison of the long-term effect of cyclosporine versus tacrolimo maintenance immunosuppression in patients undergoing liver transplantation for chronic hepatitis C.	Resumo de congresso.
Trunecka et al. 2013	Preserving renal function with prolonged release tacrolimo-based immunosuppression in de novo liver transplantation: Initial results from the diamond study.	Comparação de doses do mesmo imunossupressor.
U.S. Multicenter FK506 Liver Study Group, 1994	A comparison of tacrolimo (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation.	Comparação única *vs.* comparação dupla.
Villamil et al. 2006	Long-term outcomes in liver transplant patients with hepatic C infection receiving tacrolimo or cyclosporine. Transplantation proceedings. 2006;38(9):2964-2967.	Outro desfecho.
Watson et al. 2007	A randomized controlled trial of late conversion from calcineurin inhibitor (CNI)-based to sirolimus-based immunosuppression in liver transplant recipients with impaired renal function.	Apresenta apenas a classe farmacológica.
Weymann et al. 2017	Efficacy and safety of everolimus with reduced tacrolimo or cyclosporine in pediatric liver transplant recipients: 12-month results from H2305 study.	Resumo de congresso.
Wiesner et al. 1998	A long-term comparison of tacrolimo (FK506) versus cyclosporine in liver transplantation: a report of the United States FK506 Study Group.	Comparação única *vs.* comparação dupla.
Wiesner et al. 1998	Long-term comparison of tacrolimo versus cyclosporine in liver transplantation.	Comparação única *vs.* comparação dupla.
Wiesner, 1998	tacrolimo vs cyclosporine in liver transplantation: five-year follow up of the U.S. phase III, comparative, randomized study.	Resumo de congresso.
Pâncreas		
Bartlett et al. 1996	Equivalent success of simultaneous pancreas kidney and solitary pancreas transplantation. A prospective trial of tacrolimo immunosuppression with percutaneous biopsy.	Não avalia imunossupressores de manutenção.
Cantarovich et al. 2019	tacrolimo 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 tacrolimo, mycophenolate mofetil, and steroids in simultaneous [correction of simultaneus] pancreas-kidney transplantation: analysis of early outcome.	Não avalia imunossupressores 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 COMBIANTION IWTH tacrolimo MONOTHERAPY COMPARED TO SHORT-COURSE ATG-INDUCTION IN COMBINATION WITH tacrolimo; 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/tacrolimo regimen in simultaneous pancreas-kidney transplants.	Resumo de congresso.
Kandaswamy et al. 2002	A prospective randomized open-label trial of steroid avoidance (SA) vs. steroid withdrawl (SW) in simultaneous pancreas-kidney transplantation (SPK) using sirolimus/tacrolimo protocol.	Resumo de congresso.
Kervella et al. 2019	Impact of a CNI-free immunosuppressive regimen on donor specific antibodies and histology following simultaneous pancreas and kidney transplantation.	Resumo de congresso.
Malaise et al. 2005	Immunosuppressive drugs after simultaneous pancreas-kidney transplantation.	Não foi possível extrair os dados.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

NCT01680861	tacrolimo/Everolimus Versus tacrolimo/Enteric-Coated Mycophenolate Sodium.	Protocolo de pesquisa.
NCT03582878	Sirolimus vs Mycophenolate With tacrolimo in Simultaneous Pancreas and Kidney Transplantation.	Protocolo de pesquisa.
Woeste et al. 2002	Five year results of a randomized study comparing FK506/MMF and ciclosporin A/azathioprine after simultaneous pancreas and kidney transplantation.	Protocolo de pesquisa.
Intestino		
Andres et al. 2015	The use of sirolimus in pediatric intestinal transplantation: An update.	Resumo de congresso.
Beduschi et al. 2015	Everolimus with low dose tacrolimo in intestinal transplantation.	Resumo de congresso.
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.
Girlanda et al. 2015	Sirolimus in intestinal transplantation: Single center experience.	Resumo de congresso.
Guerra et al. 2023	INTESTINAL TRANSPLANTATION IN PEDIATRIC RECIPIENTS YOUNGER THAN 1 YEAR OF AGE. INDICATIONS AND OUTCOMES.	Resumo de congresso.
Hlaing et al. 2023	Immunosuppression switching from tacrolimo to sirolimus improves renal function in adult intestinal transplant recipients.	Resumo de congresso.
Jain et al. 1992	Intravenous, oral pharmacokinetics, and oral dosing of FK 506 in small bowel transplant patients.	Outros desfechos.
Kubal et al. 2015	Early exfoliative rejection of intestine allograft.	Resumo de congresso.
Langrehr et al. 1992	Evidence that indefinite survival of small bowel allografts achieved by a brief course of cyclosporine or FK506 is not due to systemic hyporesponsiveness.	Estudo experimental.
Lichvar et al. 2015	tacrolimo trough concentrations increase in intestinal transplant recipients during episodes of acute cellular rejection.	Resumo de congresso.
Lichvar et al. 2014	tacrolimo trough concentrations increase in intestinal transplant recipients during episodes of acute cellular rejection.	Resumo de congresso.
Li et al. 2010	Fourteen consecutive intestinal transplants in adult patients: Clinical experience from a transplant center in china.	Resumo de congresso.
Lunz et al. 2010	Donor specific Human Leukocyte Antigen (HLA) antibodies and allograft survival after intestinal transplantation.	Resumo de congresso.
Nayak et al. 2009	The usefulness of monitoring tacrolimo and serum creatinine levels for Epstein-Barr viremia in small bowel transplant patients.	Resumo de congresso.
Nikolaou et al. 2022	tacrolimo and everolimus high blood levels after reversion of ileostomy: a case report and review of the literature.	Resumo de congresso.
Oberhuber et al. 1994	Evidence that 2-chlorodeoxyadenosine in combination with cyclosporine prevents rejection after allogeneic small bowel transplantation.	Estudo experimental.
Pedraza et al. 2015	Long term results of using a proposed primary immunosuppressive protocol for intestinal transplantation based on pre-transplant immunological risk presumption, at a single center.	Resumo de congresso.
Rao et al. 2015	Use of everolimus after multivisceral transplantation - A single center experience. Transplantation.	Resumo de congresso.
Schweizer et al. 1994	Immunosuppression in small bowel transplantation--treatment with a monoclonal IL-2 receptor antibody (NDS 61).	Estudo experimental.
Sharkey et al. 2016	Indications and outcomes of intestinal and multivisceral transplant.	Resumo de congresso.
Sigalet et al. 2002	Combined immunosuppression with cyclosporine, rapamycin, and mycophenolate mofetil controls rejection with minimal nutritional impact in experimental small intestinal transplantation.	Estudo experimental.
Soliman et al. 2018	De novo use of extended released tacrolimo (Meltdose, Envasusr)) after OLT-does the colonic resorption influences the outcome?	Resumo de congresso.
Takara et al. 1994	Intraportal donor-specific transfusion given 24 hours before small bowel transplantation with cyclosporine and FK 506.	Estudo experimental.
Vrakas et al. 2014	Graft versus host disease after intestinal transplantation.	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.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

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 tacrolimo-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 cyslosporine 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 feasability 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 immunsosuppression.	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 (CNRs) 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 tacrolimo Plus Standard- or Reduced-Dose Corticosteroids.	Outro comparador.
Balbontin et al. 2004	One year randomized study comparing cyclosporine microemulsion with C2 monitoring and tacrolimo 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.
Budde et al. 2002	Prospective randomized pilot study of steroid withdrawal with mycophenolate mofetil in long-term cyclosporine-treated patients: 4-year follow-up.	Outro comparador.
Budde et al. 2006	Long-term safety and efficacy after conversion of maintenance renal transplant recipients from mycophenolate mofetil (MMF) to enteric-coated mycophenolate	Outro comparador.

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	sodium (EC-MPA, myfortic).	
Budde et al. 2012	Improved renal function of an everolimus/enteric-coated mycophenolate sodium regimen after calcineurin inhibitor withdrawal in de novo renal transplant patients: 4 years follow-up of the zeus trial.	Resumo de congresso.
Budde et al. 2015	Renal, efficacy and safety outcomes following late conversion of kidney transplant patients from calcineurin inhibitor therapy to everolimus: the randomized APOLLO study.	Outro comparador.
Budde et al. 2016	Efficacy and safety of three different treatment regimen in de novo renal transplant patients: 5 year follow-up results of the HERAKLES trial.	Resumo de congresso.
Budde et al. 2013	Outcome on renal function of an everolimus based therapy after calcineurin inhibitor withdrawal in maintenance renal transplant recipients: 4 year data of the apollo trial.	Resumo de congresso.
Budde et al. 2017	Everolimus with cyclosporine withdrawal or low-exposure cyclosporine in kidney transplantation from Month 3: a multicentre, randomized trial.	Outro comparador.
Caillard et al. 2025	Insights from the BKEVER Trial comparing everolimus versus mycophenolate mofetil for BK Polyomavirus infection in kidney transplant recipients.	Não separa os grupos que utilizaram tacrolimo ou ciclosporina
Carmellini et al. 2015	Everolimus de novo with reduced-exposure cyclosporine in renal transplant recipients at high risk of efficacy failure: results of a post-HOC analysis.	Resumo de congresso.
Carmellini et al. 2021	Infection pattern in everolimus versus mycophenolate-based regimens in kidney transplant recipients: 24-month results from the transform study.	Resumo de congresso.
Cassuto et al. 2010	A prospective multicenter open-label randomized study to assess efficacy and safety of everolimus with ciclosporine-microemulsion (CSA-ME) versus everolimus without calcineurine inhibitor with mycophenolate sodium, in maintenance adult kidney transplant patients : forever study.	Resumo de congresso.
Chadban et al. 2018	Everolimus with reduced calcineurin inhibitor exposure in de novo kidney transplant recipients: efficacy and safety outcomes from the transform study.	Resumo de congresso.
Chadban et al. 2016	Everolimus plus reduced-exposure cyclosporin versus mycophenolic acid plus cyclosporin: long-term follow-up of Australia and New Zealand kidney transplant recipients in the A2309 randomised controlled trial.	Resumo de congresso.
Chadban et al. 2014	A randomized, controlled trial of everolimus-based dual immunosuppression versus standard of care in de novo kidney transplant recipients.	Apresenta apenas a classe farmacológica.
Chan et al. 2011	Three year results of a randomised controlled, steroid sparing trial of campath and tacrolimo compared with daclizumab, tacrolimo and mycophenolate mofetil in renal transplantation.	Resumo de congresso.
Chan et al. 2012	A prospective randomised trial of standard vs extended-release tacrolimo monotherapy after alemtuzumab induction in kidney transplantation: Initial outcomes-DGF and initial tacrolimo levels.	Resumo de congresso.
Chang et al. 2001	European randomised trial of dual versus triple tacrolimo-based regimens for control of acute rejection in renal allograft recipients.	Outro comparador.
Ciancio et al. 2008	Randomized trial of mycophenolate mofetil versus enteric-coated mycophenolate sodium in primary renal transplant recipients given tacrolimo and daclizumab/thymoglobulin: one year follow-up.	Outro comparador.
Citterio et al. 2019	Efficacy and safety of everolimus-based regimen in renal transplant recipients with delayed graft function: 24-month results from the transform study.	Resumo de congresso.
Costa et al. 2023	Long-Term Outcomes of Conversion from tacrolimo to Sirolimus in Kidney Transplant Recipients: an 8-Year Follow Up Study.	Resumo de congresso.
Dantal et al. 1997	Maintenance immunosuppression directly affects cancer incidence after renal transplantation. Prospective and randomised study on two regimen of cyclosporin A (CsA).	Resumo de congresso.
David-Neto et al. 2016	Everolimus/low tacrolimo(TAC) compared to MPA/regularTAC for renal transplantation in the elderly recipient-preliminary analysis of the nEverOld trial.	Resumo de congresso.
David-Neto et al. 2014	A randomized, prospective study comparing everolimus/low tacrolimo with regular tacrolimo/MPS for the elderly renal transplant recipients.	Resumo de congresso.
David-Neto et al. 2010	Five-year follow-up of the MoDIFY Study (Modification of Doses to Improve Function through the Years) shows benefit of low tacrolimo and regular MMF doses.	Resumo de congresso.
De Fijter et al. 2015	Early conversion to everolimus in de novo kidney transplant recipients: 12-month results from the elevate study.	Resumo de congresso.
De Fijter et al. 2017	Early Conversion From Calcineurin Inhibitor- to Everolimus-Based Therapy Following Kidney Transplantation: Results of the Randomized ELEVATE Trial.	Outro comparador.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

de Sevaux et al. 1999	Withdrawal of cyclosporine or prednisone in renal transplant recipients treated with mycophenolate mofetil, cyclosporine, and prednisone: a randomized study.	Resumo de congresso.
de Sevaux et al. 1998	A randomised study on the effects of conversion of cyslosporine/prednisone to cyclosporine/azathioprine 6 months after kidney transplantation.	Outro comparador.
De Vecchi et al. 1987	A controlled prospective trial of triple therapy with low-dose azathioprine, cyclosporine, and methylprednisolone in renal transplantation.	Outro comparador.
Dragun et al. 2017	Athena study outcomes on allograft function after 12 months with everolimus-CNI vs tacrolimo-MPA regimen in de novo renal transplant recipients.	Resumo de congresso.
Dreikorn et al. 1985	Dreikorn K, Horsch R, Rohl L. A randomized trial with different immunosuppressive regimens after renal transplantation. TRANSPLANT PROC. 1985;17(6):2663–5.	Outro comparador.
El Agroudy, 2016	Long-Term Results of a Prospective Randomized Study of Efficacy and Safety of Early tacrolimo Conversion to Sirolimus after Kidney Transplantation.	Resumo de congresso.
El-Agroudy et al. 2014	Long-term outcome of a prospective randomized trial of conversion from tacrolimo to sirolimus treatment after renal transplantation.	Resumo de congresso.
EUCTR2004-000973-69-SE	A Randomized, Open-Label, Comparative Evaluation of the Safety and Efficacy of Sirolimus versus Cyclosporine when Combined in a Regimen Containing Basiliximab, Mycophenolate Mofetil, and Corticosteroids in Primary De Novo Renal Allograft Recipients.	Protocolo de pesquisa.
EUCTR2005-001013-18-DE	EUCTR2005-001013-18-DE. Multi-center, open-label, prospective, randomized, parallel group study investigating a CNI-free regimen with Myfortic® and Certican® in comparison to standard therapy with Myfortic® and a calcineurin inhibitor (Sandimmun® Optoral or Prograf®) in stable renal transplant patients - APOLLO.	Protocolo de pesquisa.
EUCTR2005-001348-22-IT	An open, randomised, multicentre clinical study to uinvestigate the safety and efficacy of steroid withdrawal with tacrolimo, mychopenolate mofetil and daclizumab against tacrolimo, mychopenolate mofetil and steroids in children after kidney transplantation - TWIST-tacrolimo and WIthdrawal of STeroids.	Protocolo de pesquisa.
EUCTR2005-001714-41-HU	A twelve-month, prospective, multicenter, open-label, randomized study of the safety, tolerability and efficacy of CerticanTM with an IL-2 receptor antagonist, corticosteroids and two different exposure levels of tacrolimo in de novo renal transplant recipients.	Protocolo de pesquisa.
EUCTR2005-002854-22-GB	A 24-month, multicenter, randomized, open-label non-inferiority study of efficacy and safety comparing concentration-controlled Certican® in two doses (1.5 and 3.0 mg/day starting doses) with reduced Neoral® versus 1.44 g Myfortic ® with standard dose Neoral® in de novo renal transplant recipients - -.	Protocolo de pesquisa.
EUCTR2005-003494-25-IT	12-month open label, randomized, multicenter study evaluating efficacy, safety and tolerability of oral AEB071 plus tacrolimo (converted to myfortic after 3 months), vs. myfortic plus tacrolimo in de novo renal transplant recipients - CAEB071A2203.	Protocolo de pesquisa.
EUCTR2007-002102-22-BE	Multicenter, prospective, randomized, open-label study of the safety and efficacy of a Certican® -based regimen versus a calcineurin inhibitor (CNI)-based regimen in maintenance heart transplant recipients with CNI-related renal insufficiency - CeCaRi.	Protocolo de pesquisa.
EUCTR2007-005844-26-BE	EUCTR2007-005844-26-BE. Multicentre, prospective, randomized, open-label, controlled study in de novo kidney transplant recipients to evaluate the impact of cyclosporine or steroid withdrawal at 3 months on graft function, patient and graft survival, and cardiovascular surrogate markers during the first five years after transplantation.	Protocolo de pesquisa.
EUCTR2008-007507-83-IT	Once-a-day regimen or Steroid withdrawal in de novo kidney transplant recipients treated with everolimus, cyclosporin and steroids: a 12-month, prospective, randomized, multicenter, open-label study. The EVIDENCE study (EVerol/mus once-a-Day rEgimen with Neoral versus Corticosteroid Elimination).	Protocolo de pesquisa.
EUCTR2010-019639-37-SK	A MULTICENTER, TWO ARM, RANDOMIZED, OPEN LABEL CLINICAL STUDY INVESTIGATING RENAL FUNCTION IN AN ADVAGRAF-BASED IMMUNOSUPPRESSIVE REGIMEN WITH OR WITHOUT SIROLIMUS IN KIDNEY TRANSPLANT SUBJECTS.	Protocolo de pesquisa.
EUCTR2013-001770-19-DE	6 month, multi-center, open-label, prospective, randomized trial, investigating a standard regimen of an advagraf based immunosuppressive regimen in de-novo renal transplant patients versus a slower dose tapering and lower starting dose of Avagraf.	Protocolo de pesquisa.
EUCTR2013-001798-26-FR	A multicenter, open-label, Prospective, randomized parallel group Phase III study investigating the benefit on Renal function of a CNI-free regimen with MyfOrtic® (mycophenolate sodium) and Certican® (everolimus) in coMparison to therapy with CErTican® (everolimus) and Prograf® (tacrolimo) in de novo rEnal transplant patients at 12 months post transplantation.	Protocolo de pesquisa.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

EUCTR2013-003195-12-FR	A multicenter, two arms, randomized, open label clinical Phase IV study investigating the proportion of CMV seropositive kidney transplant recipients who will develop a CMV infection within the first 6 months post-transplantation when treated with an immunosuppressive regimen including everolimus (Certican®) and reduced dose of cyclosporine A (Néoral®) versus an immunosuppressive regimen with mycophenolic acid (Myfortic®) and standard dose of cyclosporine A (Néoral®). - EVERCMV.	Protocolo de pesquisa.
Fages et al. 2017	10-Year follow-up of a randomized trial in kidney transplantation comparing 2 immunosuppressive strategies: Cyclosporine/azathioprine vs. tacrolimo/ mycophenolate mofetil.	Resumo de congresso.
Favi et al. 2013	Er-tacrolimo plus everolimus vs ertacrolimo plus MMF in primary deceased donor kidney transplantation: 1-year results of single center, open label, prospective, randomized clinical trial.	Resumo de congresso.
Fernandes-Charpiot et al. 2014	Efficacy and safety of early use of everolimus in standard and extended criteria deceased donor kidneytransplant recipients: 12-month preliminary results of a randomized single center trial.	Resumo de congresso.
Ferreira et al. 2019	Prospective randomized study comparing everolimus and mycophenolate sodium in de novo kidney transplant recipients from expanded criteria deceased donor.	Outro comparador.
Filler; Webb, 2004	Randomised clinical trial in paediatric renal transplantation: tacrolimo vs cyclosporine neoral - 4-year data.	Resumo de congresso.
Filler; Webb, 2003	Randomised clinical trial in paediatric renal transplantation: tacrolimo vs cyclosporine neoral–3-year data.	Resumo de congresso.
Filler, 2001	Randomized, Controlled Trial Comparing tacrolimo With Neoral After Renal Transplantation.	Resumo de congresso.
Fior et al. 2011	Everolimus based/CNI free regimen in de-novo renal transplant recipients.	Resumo de congresso.
Flechner et al. 2008	Preliminary two-year efficacy results from a randomized, open-label, comparative study of two different sirolimus (SRL) regimens versus a tacrolimo (TAC) + mycophenolate regimen (MMF) in de novo renal allograft recipients.	Resumo de congresso.
Flechner et al. 2007	Kidney transplantation with sirolimus and mycophenolate mofetil-based immunosuppression: 5-year results of a randomized prospective trial compared to calcineurin inhibitor drugs.	Outro comparador.
Fries et al. 1988	Triple therapy with low-dose cyclosporine, azathioprine, and steroids: long-term results of a randomized study in cadaver donor renal transplantation.	Outro comparador.
Gaber et al. 2006	An open-label, randomized study of high-risk renal allograft patients receiving sirolimus and tacrolimo compared with sirolimus and cyclosporine: 12-month safety results.	Resumo de congresso.
Gallagher et al. 2007	20 year outcomes of the Australian multicentre randomised trial of cyclosporine withdrawal in renal transplantation.	Resumo de congresso.
Gallagher et al. 2009	Cyclosporine withdrawal improves long-term graft survival in renal transplantation. Transplantation.	Outro comparador.
Gallon et al. 2003	A prospective randomized single center study of rapid corticosteroid elimination comparing two maintenance immunosuppressive protocols: tacrolimo (FK506)/mycophenolate mofetil (MMF) versus tacrolimo/sirolimus.	Resumo de congresso.
Gallon et al. 2005	Prospective randomized single center study comparing the impact on long term renal transplant function of two prednisone free maintenance immunosuppressive combinations with tacrolimo (Tac), mycophenolate mofetil (MMF) versus tacrolimo/sirolimus (SLR).	Resumo de congresso.
Ghoneim et al. 1993	Prospective randomized study of triple vs conventional immunosuppression in living donor kidney transplantation.	Outro comparador.
Glotz et al. 2005	6 months preliminary results of a randomized trial comparing sirolimus (SRL) versus tacrolimo (FK) in 141 transplant patients receiving a cadaveric renal graft.	Resumo de congresso.
Gonwa et al. 2009	Influence of immunosuppression, donor age, and rejection on chronic Banff scores of 1 year protocol biopsies in a prospective randomized trial of tacrolimo (TAC) + mycophenolate mofetil (MMF) vs sirolimus (SRL) + MMF therapy following thymoglobulin (THY) induction with rapid steroid taper (RST).	Resumo de congresso.
Gonwa et al. 2000	Two year follow up of a randomised multicenter kidney transplant study comparing tacrolimo(PG) + azathipiorine(AZA) vs cyclosporin(Neoral) + mycophenolate mofetil(MMF) vs tacrolimo + MMF.	Resumo de congresso.
Gonwa, 2000	2 Year Followup of a Randomized Trial of FK506 + MMF VS FK506 + AZA VS CyA + MMF.	Resumo de congresso.
Gonwa et al. 2009	Prospective randomized trial of sirolimus (SRL) and mycophenolate mofetil (MMF) vs. tacrolimo (TAC) + MMF therapy following thymoglobulin (THY) induction with	Resumo de congresso.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	rapid steroid taper (RST) in primary kidney transplantation (KTX).	
Graeme et al. 2010	Everolimus plus reduced-dose cyclosporine: results from a randomized, phase III study in 833 de-novo renal transplant recipients.	Resumo de congresso.
Grenda et al. 2004	tacrolimo triple therapy with or without monoclonal antibody administration: a multicentre, randomised study in paediatric kidney transplantation.	Resumo de congresso.
Grimbert et al. 2002	Long-term results of a prospective randomized study comparing two immunosuppressive regimens, one with and one without CsA, in low-risk renal transplant recipients.	Outro comparador.
Guba 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.
Guba et al. 2016	Efficacy and safety of three different treatment regimen in De novo renal transplant patients: 5-year follow-up results of the Herakles trial.	Resumo de congresso.
Guba et al. 2015	Efficacy and safety of three different treatment regimens in de novo renal transplant patients: Month 48 follow-up results of the herakles trial.	Resumo de congresso.
Guba et al. 2015	Efficacy and safety of three different treatment regimens in de novo renal transplant patients: month 48 follow-up results of the herakles trial.	Resumo de congresso.
Guerra et al. 2009	Randomized trial of tacrolimo/sirolimus versus tacrolimo/ mycophenolate versus cyclosporine (neoral®)/sirolimus in renal transplantation: Seven year results.	Resumo de congresso.
Guerra et al. 2015	Randomized Trial of tacrolimo/Everolimus versus tacrolimo/Enteric- Coated Mycophenolate Sodium to Prevent Biopsy-Proven Acute Rejection and Chronic Allograft Injury in Adult, Primary Kidney Transplantation.	Resumo de congresso.
Hakala et al. 1983	Cadaveric renal transplantation with cyclosporin-A and steroids.	Outro comparador.
Hall et al. 1985	Preliminary results of a randomized trial comparing cyclosporin A (CYA) azathioprine, prednisone and antilymphocyte globulin (ALG) in renal transplantation.	Resumo de congresso.
Halloran et al. 1997	Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients: a pooled efficacy analysis of three randomized, double-blind, clinical studies in prevention of rejection.	Não é ECR.
Hamdy et al. 2005	Comparison of sirolimus with low-dose tacrolimo versus sirolimus-based calcineurin inhibitor-free regimen in live donor renal transplantation.	Outro comparador.
Hamdy et al. 2019	Outcome of sirolimus-based immunosuppression, fifteen years post-live-donor kidney transplantation: Single-center experience.	Não é ECR.
Hardie et al. 1992	First report of an Australian randomised trial comparing cyclosporine+prednisolone with cyclosporine+azathioprine and cyclosporine+azathioprine+prednisolone in renal transplantation.	Outro comparador.
Haririan et al. 2015	Delayed tacrolimo (TAC) to rapamycin (RAPA) conversion in renal transplant recipients with DGF/SGF.	Resumo de congresso.
Hauser et al. 2014	Efficacy and safety of three different treatment regimens in de novo renal transplant patients: Month 36 follow-up results of herakles trial.	Resumo de congresso.
Haynes et al. 2017	Elective conversion to sirolimus vs. continued tacrolimo in kidney transplantation (the 3C study): results of a randomized trial.	Resumo de congresso.
Henry, 2016	TRANSFORM: a modern approach to evaluate long-term outcomes of everolimus with reduced-calcineurin inhibitors in de novo kidney transplant recipients-baseline characteristics.	Resumo de congresso.
Hernández et al. 2007	Randomized controlled study comparing reduced calcineurin inhibitors exposure versus standard cyclosporine-based immunosuppression.	Outro comparador.
Hilbrands et al. 1996	Randomized, prospective trial of cyclosporine monotherapy versus azathioprine-prednisone from three months after renal transplantation.	Outro comparador.
Hoogendijk-van den Akker et al. 2013	Two-year randomized controlled prospective trial converting treatment of stable renal transplant recipients with cutaneous invasive squamous cell carcinomas to sirolimus.	Outro comparador.
Hourmant et al. 1989	Azathioprine-cyclosporin A (CyA) double therapy versus CyA alone after the first rejection episode in kidney-transplanted patients under CyA. A randomized study.	Outro comparador.
Huang et al. 2014	Cyclosporine A and tacrolimo combined with enteric-coated mycophenolate sodium influence the plasma mycophenolic acid concentration - a randomised controlled trial in Chinese live related donor kidney transplant recipients.	Outro comparador.
Huh et al. 2017	De novo low-dose sirolimus versus mycophenolate mofetil in combination with extended-release tacrolimus in kidney transplant recipients: a multicentre, open-label, randomized, controlled, non-inferiority trial.	Estudo de não inferioridade.
Ibrahim et al. 2012	CNI reduction vs. mTOR based immunosuppression after prednisone discontinuation: four year preliminary results from a large randomized trial.	Resumo de congresso.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Isoniemi et al. 1990	Renal allograft immunosuppression. II. A randomized trial of withdrawal of one drug in triple drug immunosuppression.	Outro comparador.
ISRCTN19991928	Comparison of de novo sirolimus plus tacrolimo with tacrolimo plus mycofenolic acid in renal transplantation.	Protocolo de pesquisa.
Jain et al. 2000	Randomized trial comparing mycophenolate mofetil and azathioprine to allow cyclosporin reduction in chronic allograft nephropathy.	Resumo de congresso.
Jardine, 2003	12 month results of a phase III prospective, randomised study to evaluate concentration controlled rapamune with cyclosporin dose minimization or eliminiation in de novo renal allograft recipient.	Resumo de congresso.
Johnson et al. 1998	Randomized comparative trial of prograf (tacrolimo) in combination with azathioprine or mycophenolate mofetil vs. neoral (cyclosporine) with mycophenolate mofetil after kidney transplantation.	Resumo de congresso.
Johnson et al. 2000	Randomized trial of tacrolimo (Prograf) in combination with azathioprine or mycophenolate mofetil versus cyclosporine (Neoral) with mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation.	Outro comparador.
Johnson et al. 2002	Randomized trial of Prograf+MMF or azathioprine versus neoral+MMF after cadaveric kidney transplantation: results at three years..	Resumo de congresso.
Johnson et al. 1993	Prospective randomized comparison of quadruple vs triple therapy for first cadaver transplants with immediate function.	Outro comparador.
Juarez et al. 2006	A randomized trial comparing two corticosteroid regimens combined with mycophenolate mofetil and cyclosporine for prevention of acute renal allograft rejection.	Outro comparador.
Kaabak et al. 2016	After alemtuzumab induction, TAC+MMF is superior to CSA+MMF in pediatric kidney transplantation.	Resumo de congresso.
Kahan, 1999	Pivotal phase III multicenter, randomized, blinded trial of sirolimus versus azathioprine in combination with cyclosporine and prednisone in primary renal transplants.	Resumo de congresso.
Kamar et al. 2018	12 months data on infections from athena study show significantly less cmv-and bkv-events with everolimus-based versus tacrolimo-MPA regimen in De novo renal transplant recipients.	Resumo de congresso.
Kamar et al. 2018	12 months safety and efficacy data from athena study on everolimus-based vs tacrolimo-mpa regimen in De novo kidney transplant recipients.	Resumo de congresso.
Kandaswamy et al. 2005	A prospective randomized trial of steroid-free maintenance regimens in kidney transplant recipients--an interim analysis.	Outro comparador.
Kaplan et al. 2001	North/South American, double-blind, parallel group study of the safety and efficacy of certican (rad) versus mycophenolate mofetil (mmf) in combination with neoral and corticosteroids.	Resumo de congresso.
Keitel et al. 2016	Effect of everolimus conversion in hepatitis C viremia in adult kidney recipients.	Resumo de congresso.
Kim et al. 2015	Long-Term Outcome of Randomized Trial Comparing Cyclosporine and tacrolimo Therapy with Steroid Withdrawal in Living-Donor Renal Transplantation: 10-Year Follow-Up.	Resumo de congresso.
Kirillov et al. 2010	Randomized study of low dose cyclosporine versus low dose tacrolimo after campath induction.	Resumo de congresso.
Kobashigawa et al. 2004	A randomized, prospective, multicenter comparison of tacrolimo, mycopholate mofetil (mmf) and steroids vs cyclosporine microemulsion, mmf and steroids vs tacrolimo, sirolimus and steroids in de novo cardiac transplantation recipients - 6 month report.	Resumo de congresso.
Kootte et al. 1989	Randomized conversion of cyclosporine to conventional therapy at 3 months after renal transplantation: four year results.	Resumo de congresso.
Kramer et al. 2004	3 year follow-up of a large, randomized, European multicenter trial of tacrolimo versus cyclosporin A microemulsion in renal transplantation.	Resumo de congresso.
Kramer et al. 2004	tacrolimo vs cyclosporin A microemulsion in renal transplantation: 3-year follow-up of a large, randomized, European multicentre trial.	Resumo de congresso.
Kramer et al. 2003	3-year follow-up of a large, multicentre trial comparing tacrolimo vs cyclosporin microemulsion in renal transplantation.	Resumo de congresso.
Krishnan et al. 2016	A randomised controlled trial evaluating everolimus compared to cyclosporine on left ventricular mass index and arterial stiffness after kidney transplantation.	Resumo de congresso.
Krishnan et al. 2017	A randomised controlled trial evaluating everolimus compared to cyclosporine on left ventricular mass index and arterial stiffness after kidney transplantation.	Resumo de congresso.
Kumar et al. 2002	Steroid avoidance (SA) in kidney transplant recipients treated with simulect (BMAB), neoral (CSA) and cellcept (MMF)-a randomized prospective controlled clinical trial.	Resumo de congresso.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Lackova et al. 2010	60% Reduction in cyclosporine exposure with everolimus over 12 months in de novo renal transplant recipients: results from a multicenter, randomized study.	Resumo de congresso.
Ladefoged et al. 1999	Open randomized study of mofetil vs azathioprin combined with prednisone and cyclosporin for prevention of acute renal graft rejection.	Resumo de congresso.
Langone et al. 2011	Enteric-coated mycophenolate sodium versus mycophenolate mofetil in renal transplant recipients experiencing gastrointestinal intolerance: a multicenter, double-blind, randomized study.	Outro desfecho.
Larson et al. 2003	Avoiding calcineurin-inhibitors in renal transplantation: a randomized trial of sirolimus vs tacrolimo.	Resumo de congresso.
Larson et al. 2002	Kidney transplantation without calcineurin-inhibitors: a randomized trial of sirolimus vs tacrolimo.	Resumo de congresso.
Le Meur et al. 2014	Everold: a multicenter randomized study for the use of everolimus in “old-for-old” renal transplantation.	Resumo de congresso.
Lebranchu et al. 2004	Preliminary results of a randomized trial comparing sirolimus (srl) versus cyclosporine (csa) in 150 transplant patients receiving a cadaveric renal graft.	Resumo de congresso.
Lebranchu et al. 2009	Impact on renal function of early conversion at 3 months from cyclosporine (CsA) to sirolimus (SRL) in association with mycophenolate mofetil (MMF) in kidney transplantation: 30-months follow up of a multicenter randomized controlled trial: The concept study.	Resumo de congresso.
Lebranchu, 1999	Comparison of two corticosteroid regimens in combination with CellCept and cyclosporine A for prevention of acute allograft rejection: 12 month results of a double-blind, randomized, multi-center study.	Outro comparador.
Lebranchu, 2008	New approaches to de novo immunosuppression and steroid elimination.	Outro comparador.
Legendre et al. 2019	Efficacy and safety of everolimus [EVR] with reduced-dose calcineurin inhibitor [rCNI] in de novo kidney transplant recipients [KTxRs]: M24 results from the transform study.	Resumo de congresso.
Lehner et al. 2011	Three years follow-up of the zeus trial: maintained better renal function of an everolimus/enteric-coated mycophenolate sodium regimen after calcineurin inhibitor withdrawal in de novo renal transplant patients.	Resumo de congresso.
Lehner 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 year follow-up of the zeus trial.	Resumo de congresso.
Lehner et al. 2013	Herakles at month 24: Efficacy and safety of 3 different regimens in de novo renal transplant patients.	Resumo de congresso.
Lindholm et al. 1994	A randomized multicenter trial of cyclosporin and prednisolone versus cyclosporin, azathioprine, and prednisolone following primary living donor renal transplantation.	Outro comparador.
MacPhee et al. 1998	Long-term outcome of a prospective randomized trial of conversion from cyclosporine to azathioprine treatment one year after renal transplantation.	Outro comparador.
Margreiter, 2000	A Prospective, Randomized, Multicentre Study To Compare The Efficacy and Safety of tacrolimo and Ciclosporin-microemulsion in Renal Transplantation.	Resumo de congresso.
Massari et al. 2005	Safety assessment of the conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium in stable renal transplant recipients.	Outro comparador.
McLean et al. 2013	1-year outcomes of a prospective, open label, randomized, controlled trial of standard vs extended-release tacrolimo as maintenance monotherapy in kidney transplantation after alemtuzumab induction with rapid steroid withdrawal (taesr trial).	Resumo de congresso.
McLean et al. 2014	5-year outcomes of a randomized prospective trial of tacrolimo maintenance monotherapy after alemtuzumab induction and early steroid withdrawal in kidney transplantation: Rejection, hla antibody formation, and recurrent disease.	Resumo de congresso.
Medina-Pestana et al. 2002	An-open label randomized trial of the safety and efficacy of rapamune vs azathioprine in renal allograft recipients.	Resumo de congresso.
Medina-Pestana et al. 2010	Conversion from tacrolimo to sirolimus-based immunosuppressive regimen in kidney transplant recipients. Preliminary results.	Resumo de congresso.
Mendez, 2003	Six-month results of the first prospective, randomized, multi-center kidney transplant study comparing tacrolimo+rapamune vs tacrolimo+mmf combination therapy. American journal of transplantation.	Resumo de congresso.
Merville et al. 2018	12 months outcomes on allograft function with everolimus-CNI vs tacrolimo-mpa regimen in De novo renal transplant recipients: the Athena study.	Resumo de congresso.
Miller, 1998	tacrolimo and mycophenolate mofetil in renal transplant recipients: six and twelve month results of a multicenter, randomized dose ranging study.	Resumo de congresso.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Mjörnstedt et al. 2015	Renal function three years after early conversion from a calcineurin inhibitor to everolimus: results from a randomized trial in kidney transplantation.	Outro comparador.
Montagnino et al. 2001	Long-term results of a randomized study comparing three immunosuppressive schedules with cyclosporine in cadaveric kidney transplantation.	Outro comparador.
Morales et al. 2005	Ten years of treatment with tacrolimus is related to an excellent renal function, allowing monotherapy in a large proportion of cases: unicentric results of the tacrolimus versus cyclosporine A European Multicentric	Não é ECR.
Morris-Stiff et al. 2000	Randomized trial of Prograf versus Neoral in cadaveric renal transplantation: 189 patients with a minimum 1-year follow-up.	Resumo de congresso.
The Mycophenolate Mofetil Renal Refractory Rejection Study Group, 1996	Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory, acute, cellular renal transplant rejection.	Outro comparador.
Nakagawa et al. 2017	Efficacy and safety of everolimus plus reduced-dose cyclosporine in recipients of living-related and unrelated kidney donors: a 24-month sub-analysis from the a1202 study.	Resumo de congresso.
Narumi et al. 2019	Everolimus-based Immunosuppression Possibly Suppresses Mean Fluorescence Intensity Values of De Novo Donor-specific Antibodies After Primary Kidney Transplantation.	Outro comparador.
NCT00494741	MMF vs. AZA for Kidney Transplantation.	Protocolo de pesquisa.
NCT01990118	Gengraf Conversion Study in Stable Renal Allograft Transplant Recipients.	Protocolo de pesquisa.
Nori et al. 2008	Randomized, prospective prednisone (P) withdrawal trial in kidney transplant patients treated with sirolimus (S) vs microemulsified cyclosporine (CsA) based regimens.	Resumo de congresso.
Nowacka-Cieciura et al. 2000	Randomised open clinical trial of conversion from mycophenolate mofetil to azathioprine in cadaveric renal transplantation.	Outro comparador.
Noyola-Villalobos et al. 2012	Randomized controlled trial of early conversion from calcineurin inhibitor to everolimus in adult renal allograft patients at a single transplant center in Mexico.	Resumo de congresso.
Oppenheimer et al. 2017	The transform study: effect of everolimus with reduced-exposure calcineurin inhibitor on 12-month renal function outcomes in de novo kidney transplant recipients.	Resumo de congresso.
Ota et al. 2000	A 10-year follow-up study of renal transplant recipients treated with cyclosporine.	Outro comparador.
Pascual et al. 2018	Efficacy and safety of everolimus with reduced-dose calcineurin inhibitor in de novo kidney transplant recipients: results from the transform study. Transplantation.	Resumo de congresso.
Pascual et al. 2014	TRANSFORM: A novel study design to evaluate the effect of everolimus on long-term outcomes after kidney transplantation.	Resumo de congresso.
Pascual, 2015	Transform: a novel study to evaluate the effect of everolimus with reduced calcineurin inhibitors in de novo kidney transplant recipients: baseline data.	Outro comparador.
Pelletier et al. 2006	Prospective, randomized trial of steroid withdrawal in kidney recipients treated with mycophenolate mofetil and cyclosporine.	Outro comparador.
Pescovitz et al. 2007	Pharmacokinetics, safety, and efficacy of mycophenolate mofetil in combination with sirolimus or ciclosporin in renal transplant patients.	Outro comparador.
Philip et al. 2011	Mycophenolate vs azathioprine for kidney transplantation-15 year follow-up of a randomised trial.	Resumo de congresso.
Pietruck et al. 2010	Improved renal function of an everolimus/enteric-coated mycophenolate sodium regimen after calcineurin inhibitor withdrawal in de novo renal transplant patients: 2 years follow-up of the Zeus-trial.	Resumo de congresso.
Pirsch, 2000	tacrolimo Versus cyclosporone in Kidney Transplantation: five-Year Survival Results of the US Multicenter, Randomized, Comparative Study.	Resumo de congresso.
Ponticelli et al. 1988	A randomized trial comparing triple-drug and double-drug therapy in renal transplantation.	Outro comparador.
Ponticelli et al. 1997	A randomized study comparing three cyclosporine-based regimens in cadaveric renal transplantation. Italian Multicentre Study Group for Renal Transplantation (SIMTRe).	Outro comparador.
Ponticelli et al. 1997	A randomized study comparing cyclosporine alone vs double and triple therapy in renal transplants.	Outro comparador.
Rath 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.
Rathi et al. 2014	Conversion from tacrolimo to cyclosporine in patients with new onset diabetes after renal transplant: An open label randomized prospective pilot study.	Resumo de congresso.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Raofi et al. 1999	A prospective randomized trial comparing the efficacy of tacrolimus versus cyclosporine in black recipients of pRIMary cadaveric renal transplants.	Combinação única comparada a uma associação dupla
Reinke et al. 2013	5 Years follow-up on renal function-ZEUS trial: improved renal function of an everolimus/enteric-coated mycophenolate sodium regimen after calcineurin inhibitor withdrawal in de novo renal transplant patients.	Resumo de congresso.
Roodnat et al. 2013	15 year follow-up of a multicentre, randomised, calcineurin inhibitor (CNI) withdrawal study in kidney transplantation.	Resumo de congresso.
Rosso et al. 2019	Sirolimus (SRL) versus everolimus (EVR) versus mycopheuolate (MPA) in kiduey transplant recipients receiving anti-thymocyte globulin induction (R-ATG), tacrolimo (TAC), and prednisone.	Resumo de congresso.
Rostaing et al. 2004	Safety and tolerability of enteric-coated mycophenolate sodium in combination with steroids and two regimen of neoral®, in denovo kidney transplant recipients: 6 months interim results. A randomized, multicentre, open, prospective controlled study.	Resumo de congresso.
Rostaing et al. 2005	Sustainable tolerability effects of myfortic® in combination with neoral® and steroids at 12 months, in de novo kidney transplantation: a randomized, multicentre, open, prospective controlled study.	Resumo de congresso.
Roodnat et al. 2014	15-year follow-up of a multicenter, randomized, calcineurin inhibitor withdrawal study in kidney transplantation.	Comparações desiguais.
Russ et al. 2006	Sirolimus (SRL) maintenance therapy after early cyclosporine (CsA) withdrawal benefits renal transplant recipients with risk factors for reduced renal function: 5-year results.	Resumo de congresso.
Russ et al. 2012	Multicentre RCT of early switch to everolimus plus steroids or everolimus plus CSA versus CSA, MPA and steroids in de novo kidney transplant recipients: 12 month analysis.	Resumo de congresso.
Russ et al. 2005	Superior outcomes in renal transplantation after early cyclosporine withdrawal and sirolimus maintenance therapy, regardless of baseline renal function.	Outro comparador.
Saito et al. 2013	Efficacy of everolimus with reduced cyclosporine in japanese de novo renal transplant recipients: 24-month, randomized, multicenter study.	Resumo de congresso.
Salinas et al. 2020	Sirolimus versus cyclosporine with post-transplant cyclophosphamide and mycophenolate as graft-versushost disease prophylaxis in haploidentical transplants: a retrospective analysis of one single institution.	Resumo de congresso.
Salvadori et al. 2006	Long-term administration of enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS; myfortic) is safe in kidney transplant patients.	Resumo de congresso.
Schena et al. 2006	12-month results of a prospective, randomized trial of steroid avoidance, steroid withdrawal and standard steroids in de novo renal transplant patients receiving cyclosporine, enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS, myfortic®) and basiliximab.	Resumo de congresso.
Schena et al. 2005	Conversion to sirolimus in kidney transplant patients receiving maintenance calcineurin inhibitor immunosuppression: a randomized, open-label, comparative clinical trial.	Resumo de congresso.
Schena et al. 2009	FP, Pascoe MD, Alberu J, del Carmen Rial M, Oberbauer R, Brennan DC, et al. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. Transplantation. 2009;87(2):233–42.	Outro comparador.
Sells et al. 1998	A prospective randomised study of CSA monotherapy versus CSA plus mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplant recipients.	Outro comparador.
Shapiro et al. 1995	A prospective, randomized trial of FK 506/prednisone vs FK 506/azathioprine/prednisone in renal transplant patients.	Outro comparador.
Shapiro et al. 1999	A prospective, randomized trial of tacrolimo/prednisone versus tacrolimo/prednisone/mycophenolate mofetil in renal transplant recipients.	Outro comparador.
Shapiro et al. 1998	R, Jordan ML, Scantlebury VP, Vivas C, Gritsch HA, Casavilla FA, et al. A prospective, randomized trial to compare tacrolimo and prednisone with and without mycophenolate mofetil in patients undergoing renal transplantation: first report. J Urol. 1998;160(6):1982–5; discussion 1985-6.	Outro comparador.
Shetty et al. 2018	Sirolimus-based, prednisone-free regimen in kidney transplantation: Long term results of an open-label, randomized controlled trial.	Resumo de congresso.
Shetty et al. 2015	Prospective study of a steroid free, low dose tacrolimo and everolimus combination regimen in kidney transplant.	Resumo de congresso.
Shield et al. 1997	Assessment of health-related quality of life in kidney transplant patients receiving tacrolimo (FK506)-based versus cyclosporine-based immunosuppression.	Outro desfecho.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

Shihab et al. 2016	Everolimus with Low-Dose tacrolimo versus Standard Immunosuppressive Regimen: Subgroup Analysis of Renal Function at 12 Months in De Novo Renal Transplant Patients.	Resumo de congresso.
Singh et al. 2004	Randomized clinical trial comparing cyclosproine microemulsion with c2 monitoring and tacrolimo in de novo kidney transplantation.	Resumo de congresso.
Silva et al. 2013	A randomized clinical trial of early conversion from tacrolimo to everolimus in deceased donor kidney transplantation.	Resumo de congresso.
Slakey et al. 1993	A prospective randomized comparison of quadruple versus triple therapy for first cadaver transplants with immediate function.	Outro comparador.
Slupski et al. 2008	Efficacy and safety of immunosuppression based on tacrolimo or cyclosporine in patients after kidney transplantation - a randomized prospective study.	Resumo de congresso.
Sommerer et al. 2018	Everolimus with reduced calcineurin inhibitor exposure in de novo kidney transplant recipients: efficacy, safety and renal function outcome from the transform study.	Resumo de congresso.
Sommerer et al. 2015	Efficacy and safety of three different treatment regimen in de novo renal transplant patients: Month 48 follow-up results of the herakles trial.	Resumo de congresso.
Sommerer et al. 2018	Five-year outcomes in kidney transplant patients randomized to everolimus with cyclosporine withdrawal or low-exposure cyclosporine versus standard therapy.	Outro comparador.
Sommerer et al. 2020	Efficacy and safety of everolimus with reducedexposure cyclosporine in de novo kidney transplant recipients: 24-month analysis from the transform study.	Resumo de congresso.
Sommerer et al. 2015	12-Month athena study: everolimus versus standard regimen in de novo renal transplant recipients.	Resumo de congresso.
Sommerer et al. 2019	An open-label, randomized trial indicates that everolimus with tacrolimo or cyclosporine is comparable to standard immunosuppression in de novo kidney transplant patients.	Estudo de não-inferioridade
Sommerer et al. 2015	Follow-Up Results of HERAKLES Trial on Three Different Treatment Regimen and Switching Off Behaviour in De Novo Renal Transplant Patients After 4 Years.	Resumo de congresso.
Sommerer et al. 2012	Efficacy and safety of three different treatment regimens in de novo renal transplant patients: Results of the HERAKLES trial.	Resumo de congresso.
Sommerer et al. 2012	Efficacy and safety of three different treatment regimens in de novo renal transplant patients: results of the HERAKLES trial.	Resumo de congresso.
Spagnoletti et al. 2017	Multicenter, randomized, open label, prospective clinical study to compare the efficacy and safety of steroid withdrawal on day 5 in a combination of tacrolimo plus everolimus vs tacrolimo plus mmf.	Resumo de congresso.
Spagnoletti et al. 2016	Better long-term renal function with lower incidence of acute rejection and lower CMV infection in renal transplant patients treated with a combination of tacrolimo and everolimus.	Resumo de congresso.
Spagnoletti et al. 2015	Once-a-day administration of CNIs, mTOR and MMF is safe in de novo renal transplant recipients: 1-year results of a pilot study.	Resumo de congresso.
Stallone et al. 2005	Rapamycin for treatment of chronic allograft nephropathy in renal transplant patients.	Outro comparador.
Stefoni et al. 2005	Efficacy and safety outcomes among de novo renal transplant recipients managed by C2 monitoring of cyclosporine a microemulsion: results of a 12-month, randomized, multicenter study.	Outro comparador.
Sterneck et al. 2015	5-year follow-up results of the everolimus and calcinuerin inhibitor withdrawal combination from the randomized protect liver transplantation study.	Resumo de congresso.
Stevens et al. 2015	A Randomized 2x2 Factorial Clinical Trial of Renal Transplantation: Steroid-Free Maintenance Immunosuppression with Calcineurin Inhibitor Withdrawal after Six Months Associates with Improved Renal Function and Reduced Chronic Histopathology.	Outro comparador.
Suszynski et al. 2012	Prospective randomized trial of maintenance immunosuppression (IS) with rapid discontinuation of prednisone (RDP) in adult kidney transplantation (KTX): 10-year results.	Resumo de congresso.
Taber et al. 2019	Randomized controlled trial assessing the impact of everolimus and low-exposure tacrolimo on graft outcomes in kidney transplant recipients.	Outro comparador.
Tang et al. 2006	Conversion of ciclosporin A to tacrolimo in kidney transplant recipients with chronic allograft nephropathy.	Outro comparador.
Tarantino et al. 1991	A randomized prospective trial comparing cyclosporine monotherapy with triple-drug therapy in renal transplantation.	Outro comparador.
Tarantino, 2000	Long-term results of a randomized trial of 3 cyclosporine (CSA) regimens in cadaveric kidney allografts (TXC).	Resumo de congresso.
Tedesco et al. 2013	Conversion from tacrolimo (TAC) to sirolimus (SRL)-based immunosuppressive	Resumo de congresso.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

	regimen in kidney transplant recipients: 2 years results.	
Tedesco Silva et al. 2010	Everolimus plus reduced-exposure CsA versus mycophenolic acid plus standard-exposure CsA in renal-transplant recipients.	Resumo de congresso.
Tedesco-Silva et al. 2016	Everolimus (EVR) versus mycophenolate sodium (MPS) for recipients of kidney transplants from expanded criteria donors (ECD) receiving anti-thymocyte globulin (r-ATG) and tacrolimo (TAC).	Resumo de congresso.
Tedesco-Silva et al. 2015	Everolimus versus mycophenolate for recipients of kidney transplants from expanded criteria donors (ECD) receiving anti-thymocyte globulin and tacrolimo.	Resumo de congresso.
Tedesco-Silva et al. 2010	Comparison of the safety and efficacy of cyclosporine minimization versus cyclosporine elimination in de novo renal allograft patients receiving sirolimus.	Outro comparador.
Tedesco-Silva et al. 2010	Everolimus with reduced exposure of cyclosporine: efficacy results from a randomized prospective study in 833 de novo renal transplant recipients.	Outro comparador.
Tedesco-Silva et al. 2013	Open-label study of planned transition from tacrolimo to sirolimus vs continued tacrolimo in renal allograft recipients: demographics and interim safety results.	Resumo de congresso.
Tedesco-Silva et al. 2007	12-Month safety and efficacy of everolimus with reduced exposure cyclosporine in de novo renal transplant recipients.	Outro comparador.
Tedesco-Silva et al. 2019	Safety of everolimus with reduced calcineurin inhibitor exposure in de novo kidney transplants: an analysis from the randomized TRANSFORM study.	Comparação não é igualitária.
Thaiss et al. 2018	ThEuropean kidney transplant trial athena-patient and allograft outcome by country.	Resumo de congresso.
Thaiss et al. 2017	12 months data from athena study show comparable safety and efficacy of modern everolimus-based regimen vs. conservative tacrolimo-MPA-based regimen inde novo renal transplant recipients.	Resumo de congresso.
Thervet et al. 2004	Use of sirolimus as initial therapy after renal transplantation: preliminary results of a randomized pilot study in patient receiving marginal kidneys.	Resumo de congresso.
The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group, 1996	A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation.	Repetido.
Tonshoff et al. 2017	Efficacy and safety of everolimus with reduced tacrolimo and early steroid elimination regimen in de novo pediatric renal transplant recipients: 12-month data from the cradle study.	Resumo de congresso.
Traitanon et al. 2019	Mechanistic analyses in kidney transplant recipients prospectively randomized to two steroid free regimen-Low dose tacrolimo with Everolimus versus standard dose tacrolimo with Mycophenolate Mofetil.	Outro comparador.
Van Gelder et al. 1998	Randomised trial comparing conversion of maintenance treatment with ciclosporine and prednisone to azathioprine or mycophenolate mofetil with prednisone one year after kidney transplantation.	Resumo de congresso.
Vanrenterghem et al. 1985	A controlled trial of one versus three months' cyclosporine and conversion to azathioprine in renal transplantation	Não tem uma comparação direta entre imunossupressores diferentes.
Vanrenterghem et al. 2005	Minimization of immunosuppressive therapy after renal transplantation: results of a randomized controlled trial.	Outro comparador.
Vincenti, 2000	tacrolimo versus cyclosporone in kidney transplantation: five year results of the U.S. multicenter, randomized, comparative study.	Resumo de congresso.
Vondrak et al. 2005	tacrolimo triple therapy with or without monoclonal antibody administration: a multicentre, randomized study in pediatric kidney transplantation.	Resumo de congresso.
Watarai; Berger, 2016	TRANSFORM: everolimus with reduced calcineurin inhibitors vs mycophenolate with standard calcineurin inhibitors in de novo kidney transplant recipients-baseline data according to donor type.	Resumo de congresso.
Watarai et al. 2014	Efficacy and safety of everolimus based immunosuppression on de novo kidney transplantation with 5 years follow-up especially in protocol biopsy findings and donor specific antibody production.	Resumo de congresso.
Watarai et al. 2019	Impacts of mycophenolate mofetile addition to very low exposure everolimus and calcineurine inhibitor based immunosuppression in de novo kidney transplantation 5 years results.	Resumo de congresso.
Watarai et al. 2015	Impacts of mycophenolate mofetile addition to very low exposure everolimus and calcineurine inhibitor based immunosuppression in de novo kidney transplantation.	Resumo de congresso.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Watarai et al. 2016	Benefit of mycophenolate mofetile addition to very low exposure everolimus and calcineurine inhibitor based immunosuppression in de novo kidney transplantation with 2 years follow-up.	Resumo de congresso.
Watson et al. 2002	Randomised, multicentre european trial of tacrolimo vs microemulsified cyclosporin in paediatric renal transplantation: the 1-year results.	Resumo de congresso.
Watson et al. 2004	Superior renal function following conversion to sirolimus after renal transplantation - preliminary results from a randomised trial.	Resumo de congresso.
Watson et al. 2005	A randomized controlled trial of late conversion from CNI-based to sirolimus-based immunosuppression following renal transplantation.	Outro comparador.
Watson; Rowe, 1993	Long-term results of prospective randomized conversion from cyclosporin to azathioprine.	Resumo de congresso.
Weimert et al. 2008	A 12-month, prospective, randomized, single center, open label pilot study to evaluate the safety and efficacy of Myfortic® in combination with tacrolimo and thymoglobulin® in early corticosteroid withdrawal.	Resumo de congresso.
Weir et al. 2011	Mycophenolate mofetil-based immunosuppression with sirolimus in renal transplantation: a randomized, controlled Spare-the-Nephron trial.	Comparações desiguais.
Weir et al. 2017	Long-term Follow-up of Kidney Transplant Recipients in the Spare-the-Nephron-Trial.	Outro comparador.
Witzke et al. 2012	Superior renal function in an everolimus-based calcineurin inhibitor free regimen compared to standard cyclosporine/mycophenolate and low cyclosporine/everolimus: the herakles study.	Resumo de congresso.
Wlodarczyk et al. 2002	tacrolimo in combination with rapamycin: results of a multicentre, randomised, dose-finding study.	Resumo de congresso.
Wlodarczyk et al. 2005	Steroid withdrawal at 3 months after kidney transplantation: a comparison of two tacrolimo-based regimens.	Outro comparador.
Yang et al. 2007	A phase III, randomized, open-label, comparative, multi-center study to assess the safety and efficacy of Prograf® (tacrolimo)/MMF, extended release (XL) tacrolimo/MMF and Neoral® (cyclosporine)/MMF in de novo kidney transplant recipients: 2 year results.	Resumo de congresso.
Yilmaz et al. 2016	Everolimus with low-dose tacrolimo vs. A standard immunosuppressive regimen: renal histology at 6 months in de novo renal transplant patients.	Resumo de congresso.
Yoshimura et al. 2012	Concentration-controlled everolimus with reduced cyclosporine concentration in Japanese de novo renal transplant recipients: efficacy and safety results at 12 months: japanese multicenter study.	Resumo de congresso.
Yu et al. 2003	Clinical study of tacrolimo in postoperative treatment of patients with renal transplantation for diabetic end-stage renal disease.	Resumo de congresso.
Zeier et al. 2013	Efficacy and safety of three different treatment regimens in de novo renal transplant patients: Follow-up results of the herakles trial at month 24.	Resumo de congresso.
Zielinski et al. 2003	Long-term results of a prospective randomized trial comparing tacrolimo (TAC) vs cyclosporine (CSA) in African-American (AA) recipients of primary cadaveric renal transplants.	Resumo de congresso.

Fonte: elaboração própria.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Análise de Custo das Tecnologias

Imunossupressores na terapia de manutenção em pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos

Junho de 2026

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação de imunossupressores (tacrolimo, ciclosporina, sirolimo, everolimo, micofenolato de mofetila, micofenolato de sódio e azatioprina) para a terapia de manutenção em pacientes submetidos a transplante 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).

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 Hospital Moinho de Ventos (HMV), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a análise de custo de azatioprina, ciclosporina, everolimo, micofenolato de mofetila, micofenolato de sódio, sirolimo e tacrolimo, para a terapia de manutenção, em pacientes submetidos ao transplante 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.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

4.1 Contexto

As comparações diretas e indiretas conduzidas no PTC (Anexo 1) identificaram similaridade de efeito entre as tecnologias avaliadas, sem evidências robustas que indiquem diferenças estatisticamente significativas quanto à eficácia ou à segurança dos esquemas de imunossupressão. Esse achado é consistente com a prática clínica atual[1-9], na qual tais medicamentos já são amplamente utilizados de forma *off label*[10-16] e apresentam perfis de desfechos semelhantes, segundo a literatura sintetizada no Anexo 1.

Cabe ressaltar que, entre 2015 e 2016, a Conitec já avaliou anteriormente alguns desses medicamentos para a imunossupressão no transplante cardíaco, de pâncreas e de pulmão. No entanto, como a normativa vigente à época estabelecia que, no âmbito do SUS, a disponibilização de medicamentos para indicação distinta àquela aprovada em bula só poderia ocorrer após autorização excepcional da Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Com a mudança normativa em 2022, foi possível retomar a discussão a respeito dos imunossupressores. Contudo, considerando o tempo decorrido desde a deliberação da Conitec, entendeu-se pela necessidade de nova síntese de evidências sobre o tema.

Para alguns transplantes, como renal, cardíaco e hepático, são disponibilizados no Sistema Único de Saúde vários imunossupressores para manutenção da imunossupressão, com Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados. Contudo, na imunossupressão nos transplantes de pulmão, pâncreas e intestino, esses medicamentos não são disponibilizados e não há PCDT publicados.

Com o apoio do Conass, foi verificado que oito Unidades Federativas disponibilizam, por iniciativa própria, imunossupressores no transplante de órgãos sólidos, complementando o cuidado preconizado nos PCDT já publicados ou ofertando os medicamentos para os transplantes que ainda não possuem PCDT publicado. Dessa forma, a presente demanda permitiria a harmonização do cuidado em todo o país, para que os pacientes de todas as Unidades Federativas tenham acesso aos mesmos medicamentos[2].

Adicionalmente, observou-se que a escolha entre os diferentes imunossupressores frequentemente é influenciada por preferências dos profissionais de saúde, pela aceitabilidade dos medicamentos e por particularidades da linha de cuidado. Tais decisões costumam levar em consideração fatores clínicos individuais — como comorbidades, tolerabilidade, interações medicamentosas e resposta prévia — reforçando a necessidade de manter acesso a todas as

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública
Relatório Preliminar

opções terapêuticas disponíveis para possibilitar a melhor adaptação ao perfil de cada paciente[17].

Diante desse contexto, e considerando a ausência de evidências que demonstrem superioridade clínica de uma tecnologia em relação às demais (Anexo 1), adotou-se a análise de custo das tecnologias como abordagem metodológica. Essa escolha fundamenta-se no princípio de que, quando as alternativas apresentam efetividade e segurança equivalentes, o critério econômico relevante passa a ser a comparação direta dos custos associados aos esquemas terapêuticos[18]. Ademais, visto que os imunossupressores já são amplamente consagrados na clínica médica, o objetivo restringe-se à ampliação do seu uso para pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos .

4.2 Métodos

O processo de planejamento da análise econômica foi iniciado com uma revisão da literatura sobre o tema, em busca de informações sobre modelos já utilizados e parâmetros que poderiam auxiliar na construção do modelo. Não foi desenvolvido um protocolo da avaliação econômica. A avaliação econômica foi realizada em conformidade com recomendações da diretriz metodológica de avaliação econômica brasileira[18]. Os esquemas de imunossupressão foram avaliados por meio da análise de custo. As principais características da avaliação são apresentadas no Quadro 1.

Quadro 1. Características das avaliações econômicas

Avaliação econômica	Análise de custo
Perspectiva	Sistema Único de Saúde
População em estudo	Pacientes adultos e pediátricos submetidos à transplante de coração, pulmão, fígado, pâncreas, intestino e rim em uso de imunossupressores de manutenção
Intervenções	Tacrolimo, ciclosporina, sirolimo, everolimo, micofenolato de mofetila, micofenolato de sódio e azatioprina, administrados em esquema de associação ou em monoterapia
Desfechos em saúde	Não se aplica
Horizonte de tempo	Coração: 16 anos Pulmão: 16 anos Fígado: 16 anos Pâncreas: 14 anos Intestino: 10 anos Rim: 16 anos
Taxa de desconto	5%
Medidas de efetividade	Não se aplica
Método de modelagem	Análise de custo

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Estimativa de custos	Custos médicos diretos com os imunossupressores, outros medicamentos (corticoide), exames de dosagem de imunossupressores e acompanhamento pós-transplante*
Moeda	Real (R$)
Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada

Fonte: elaboração própria. *Nota: Em cada estimativa de custos de tratamento foram incluídos: o custo do corticoide; os custos das dosagens de níveis séricos de tacrolimo, ciclosporina, everolimo e sirolimo (quando o respectivo medicamento fazia parte do esquema terapêutico); além dos custos do acompanhamento pós-transplante e risco de internação por intercorrências.

Perspectiva

O estudo foi conduzido sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), que, neste contexto, abrange as esferas de gestão federal e estadual responsáveis pelo financiamento, aquisição e dispensação dos imunossupressores.

No contexto para os imunossupressores em **transplante cardíaco**, o PCDT da Imunossupressão no Transplante Cardíaco, aprovado pela Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 2, de 5 de janeiro de 2021, estabelece critérios técnicos para o uso de imunossupressores, como tacrolimo, ciclosporina, micofenolato de mofetila, azatioprina, everolimo e sirolimo no tratamento de manutenção[3].

Em complemento, reforça-se que, a Portaria nº 52, de 29 de setembro de 2015, incorporou formalmente os imunossupressores tacrolimo, everolimo e sirolimo para uso no transplante cardíaco no SUS, por meio do Relatório de Recomendação No. 175: Uso de imunossupressores (everolimo, sirolimo e tacrolimo) em transplantes cardíacos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC)[4].

Adicionalmente, destaca-se que, o uso de imunossupressores como everolimo, sirolimo e tacrolimo em **transplante pulmonar** — incluindo terapia de resgate, foi incorporado pela Portaria SCTIE/MS nº 3, de 18 de janeiro de 2016[5]. Entretanto, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Imunossupressão no Transplante de Pulmão nunca foi publicado, uma vez que, conforme normativa vigente à época, não havia autorização excepcional de uso do medicamento pela Anvisa, condição necessária para disponibilização desses medicamentos no SUS.

Na relação de imunossupressores em transplante hepático, apesar da incorporação e da definição de imunossupressores como tacrolimo, ciclosporina, azatioprina, micofenolato de mofetila, micofenolato de sódio, everolimo e sirolimo no **transplante hepático**, conforme

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública
Relatório Preliminar

aprovação do Protocolo do Ministério da Saúde regulamentado pela Portaria SCTIE/MS nº 5, de 22 de janeiro de 2017[6].

No caso da terapia imunossupressora no **transplante de pâncreas,** ressalta-se que a Conitec avaliou a sua incorporação, mas não houve publicação da decisão. Do mesmo modo, o respectivo PCDT[7] também foi aprovado, mas não foi publicado, considerando a impossibilidade legal de disponibilização dos medicamentos sem a autorização de uso expecional.

No SUS, até o momento, não há PCDT da imunossupressão no **transplante intestinal**, uma vez que a sua incorporação ocorreu em 2025, após a avaliação da Conitec, conforme Relatório de Recomendação nº 959 - Transplante de intestino delgado e multivisceral para o tratamento de pacientes com falência intestinal e demais indicações[8].

Por fim, observa-se que, o **transplante renal** é a exceção dos demais tipos de transplante, no que diz respeito à oferta dos imunossupressores na fase de manutenção. O PCDT vigente, aprovado por meio da Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 1, de 5 de janeiro de 2021, preconiza o uso de imunossupressores, como ciclosporina, tacrolimo, azatioprina, sirolimo, everolimo e micofenolato de mofetila ou sódio[9].

Após consulta às Unidades Federativas, realizada em 2025 com o apoio do Conass, foi informado que os medicamentos descritos no Quadro 2 são fornecidos por iniciativas das unidades federativas.

Quadro 2. Dispensação de imunossupressores a nível estadual

Imunossupressores	Coração	Pulmão	Fígado	Pâncreas	Intestino	Rim
	Unidades Federativas					
Azatioprina	PR	PR	PR	PR	PR	PR
Ciclosporina	DF, PR	DF, PR	DF, PR	PR	PR	DF, PR
Everolimo	AL, PR	CE, PR, SP	PR	PR	PR	PR
Micofenolato de mofetila	DF, PR, RJ	CE, DF, PR, RJ, SP	DF, PR, RJ	-	-	DF, PR
Micofenolato de sódio	AL, DF, RJ	CE, DF, RJ, SP	DF, AL, RJ	-	-	DF, AL
Sirolimo	DF, CE, PE, PR, RJ	CE, DF, PE, PR, RJ, SP	DF, PE, PR	-	-	DF, PR
Tacrolimo	AL, DF, PR, RJ	CE, DF, MG, PE, PR, RJ, SP	DF, AL, PR	-	-	AL, DF, PR

Fonte: elaboração própria. Legenda: AL: Alagoas; CE: Ceará; DF: Distrito Federal; MG: Minas Gerais; PE: Pernambuco; PR: Paraná; RJ: Rio de Janeiro; SP: São Paulo; SABEIS: Sistema de Acompanhamento de Benefícios, Evidências e Impactos em Saúde.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

População do estudo

A população do estudo foi composta por pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos (coração, pulmão, fígado, pâncreas, intestino e rim) que necessitam de tratamento de imunossupressão de manutenção por toda a vida.

Foi considerado o peso do paciente adulto com 70 kg para o cálculo da dose inicial do tratamento, seguindo o mesmo modelo hipotético do Relatório de Recomendação Tacrolimo de liberação prolongada para o tratamento da imunossupressão em pacientes adultos submetidos a transplante hepático[19]; as doses subsequentes foram definidas a partir dos níveis séricos de tacrolimo, ciclosporina, everolimo e sirolimo, quando prescritos.

As demais características clínicas do paciente, como histórico de procedimentos cirúrgicos, uso prévio de medicamentos ou condições de saúde associadas, não foram utilizadas. Também não foi considerado o uso concomitante de tratamentos para comorbidades.

Intervenções

Considerou as intervenções comparáveis entre si, uma vez que os protocolos clínicos as utilizam de forma combinada de acordo com a característica clínica do paciente[1-9]. Dessa forma, foram considerados os esquemas de tratamento que foram encontradas evidências científicas no PTC (Anexo 1), com base nos protocolos clínicos e diretrizes estabelecidos[1-9].

De tratamento padrão para coração, pulmão, pâncreas e rim destaca-se o uso de tacrolimo combinado com micofenolato de mofetila, tacrolimo como monoterapia em fígado e em intestino (Anexo 1). Alternativamente, na presença de contraindicações ao uso de tacrolimo, como a sensibilidade de alguns pacientes, podem ser prescritos outros imunossupressores, como ciclosporina e azatioprina, entre outros[1-9].

A posologia de cada imunossupressor depende dos níveis de concentração de fármaco (ng/mL) em cada paciente, o que exige individualização do tratamento e pode resultar em variações na dosagem típica[20], a descrição das posologias a seguir realizada considerando a primeira dose inicial para paciente adulto hipotético com peso de 70 kg[18]. No Quadro 3 é apresentada a posologia padrão de acordo com os níveis séricos dos pacientes verificados por meio dos níveis alvo de ng/mL.

Quadro 3. Descrição das posologias utilizadas em cada esquema terapêutico

Esquemas terapêuticos	Posologia
TRANSPLANTE DE CORAÇÃO	

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

Esquemas terapêuticos	Posologia
Tacrolimo + Micofenolato de mofetila + corticoide	Tacrolimo: 0,1 mg/kg/dia, VO 2x/dia, níveis alvo: 10–15 ng/mL até 3 meses, depois 5–10 ng/mL Micofenolato de mofetila: 1–1,5 g VO 2x/dia (ou micofenolato de sódio 720 mg 2x/dia) Prednisona: manter a longo prazo, iniciar com 20 mg/dia e ajustar para manutenção em 5–10 mg/dia
Ciclosporina + Micofenolato de mofetila + corticoide	Ciclosporina (microemulsão): 5–7 mg/kg/dia VO, 2x/dia Alvo C0: 150–250 ng/mL nas primeiras 6–12 semanas, depois 100–150 ng/mL Micofenolato de mofetila: 1–1,5 g, VO 2x/dia ou MPS 720 mg 2x/dia Prednisona: manutenção crônica, 5–10 mg/dia
Tacrolimo + Azatioprina + corticoide	Tacrolimo: 0,1 mg/kg/dia, VO 2x/dia, níveis alvo: 10–15 ng/mL até 3 meses, depois 5–10 ng/mL Azatioprina: 1–2 mg/kg/dia Prednisona: manter a longo prazo, iniciar com 20 mg/dia e ajustar para manutenção em 5–10 mg/dia
Ciclosporina + Azatioprina + corticoide	Ciclosporina: 5–8 mg/kg/dia. Alvo C0: 150–250 ng/mL Azatioprina: 1–2 mg/kg/dia Prednisona: 20 mg/dia, manutenção 5–10 mg/dia
Everolimo + Micofenolato de mofetila + corticoide	Everolimo: 0,75 mg, VO 2x/dia, alvo: 3–8 ng/mL Micofenolato de mofetila: 1 g, VO 2x/dia. Prednisona: 20 mg/dia, manutenção 5–10 mg/dia
Everolimo + Ciclosporina + corticoide	Everolimo: 0,75 mg, VO 2x/dia, alvo: 3–8 ng/mL Ciclosporina: reduzir dose (3–5 mg/kg/dia). Alvo C0: 100–150 ng/mL (para reduzir toxicidade renal) Prednisona: manutenção crônica 5–10 mg/dia
Tacrolimo + Sirolimo + corticoide	Tacrolimo: 0,05–0,075 mg/kg/dia. Alvo: 5–8 ng/mL (combinado) Sirolimo: 2 mg/dia, alvo: 5–8 ng/mL Prednisona: manutenção 5–10 mg/dia
Sirolimo + Ciclosporina + corticoide	Sirolimo: 2 mg/dia, alvo: 5–8 ng/mL Ciclosporina: reduzir dose, alvo C0: 100–150 ng/mL Prednisona: manutenção crônica 5–10 mg/dia
Sirolimo + Micofenolato de mofetila + corticoide	Sirolimo: 2–4 mg/dia (ajustar por níveis). Alvo: 5–10 ng/mL Micofenolato de mofetila: 1 g, VO 2x/dia Prednisona: 20 mg/dia, desmame progressivo
Micofenolato de sódio + Ciclosporina + corticoide	Micofenolato de sódio: 720 mg, VO 2x/dia Ciclosporina: 5–7 mg/kg/dia. Alvo: 150–250 ng/mL Prednisona: 20 mg/dia, manutenção 5–10 mg/dia
Everolimo + Tacrolimo + corticoide	Everolimo: 0,75 mg VO 2x/dia. Alvo: 3–8 ng/mL Tacrolimo: reduzir dose (0,05–0,075 mg/kg/dia). Alvo: 5–8 ng/mL (associado) Prednisona: 20 mg/dia, manutenção 5–10 mg/dia
TRANSPLANTE DE PULMÃO	
Tacrolimo + micofenolato de mofetila + corticoide	Tacrolimo: 0,1 mg/kg/dia VO, 2x/dia, níveis alvo: 10–15 ng/mL até 3 meses, depois 5–10 ng/mL

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Esquemas terapêuticos	Posologia
	Micofenolato de mofetila: 1–1,5 g VO 2x/dia (ou MPS 720 mg 2x/dia) Prednisona: manter a longo prazo, iniciar com 20 mg/dia e ajustar para manutenção em 5–10 mg/dia
Ciclosporina + micofenolato de mofetila + corticoide	Ciclosporina (microemulsão): 5–7 mg/kg/dia VO, 2x/dia Alvo C0: 150–250 ng/mL nas primeiras 6–12 semanas, depois 100–150 ng/mL Micofenolato de mofetila: 1–1,5 g VO 2x/dia ou MPS 720 mg 2x/dia Prednisona: manutenção crônica, 5–10 mg/dia
Tacrolimo + everolimo + corticoide	Tacrolimo: 0,1 mg/kg/dia, VO 2x/dia, níveis alvo: 10–15 ng/mL até 3 meses, depois 5–10 ng/mL Everolimo: 0,75 mg, VO 2x/dia (início a partir do 7º dia, se cicatrização adequada), alvo: 3–8 ng/mL Prednisona: manter a longo prazo, iniciar com 20 mg/dia e ajustar para manutenção em 5–10 mg/dia
Tacrolimo + sirolimo + corticoide	Tacrolimo: 0,1 mg/kg/dia, VO 2x/dia, níveis alvo: 10–15 ng/mL até 3 meses, depois 5–10 ng/mL Sirolimo: 2–4 mg, VO 2x/dia (ajustar por níveis), início após 30 dias pós-transplante Prednisona: manter a longo prazo, iniciar com 20 mg/dia e ajustar para manutenção em 5–10 mg/dia
Tacrolimo + azatioprina + corticoide	Tacrolimo: 0,1 mg/kg/dia, VO 2x/dia, níveis alvo: 10–15 ng/mL até 3 meses, depois 5–10 ng/mL Azatioprina: 1–2 mg/kg/dia Prednisona: manter a longo prazo, iniciar com 20 mg/dia e ajustar para manutenção em 5–10 mg/dia
Everolimo + ciclosporina + corticoide	Ciclosporina (microemulsão): 5–7 mg/kg/dia, VO 2x/dia Alvo C0: 150–250 ng/mL nas primeiras 6–12 semanas, depois 100–150 ng/mL Everolimo: 0,75 mg, VO 2x/dia (início a partir do 7º dia, se cicatrização adequada), alvo: 3–8 ng/mL Prednisona: manutenção crônica, 5–10 mg/dia
Ciclosporina + azatioprina + corticoide	Ciclosporina (microemulsão): 5–7 mg/kg/dia, VO 2x/dia Alvo C0: 150–250 ng/mL nas primeiras 6–12 semanas, depois 100–150 ng/mL Azatioprina: 1–2 mg/kg/dia Prednisona: manutenção crônica, 5–10 mg/dia
Sirolimo + micofenolato de mofetila + corticoide	Sirolimo: 2–4 mg/dia Micofenolato de mofetila: 1–1,5 g, VO 2x/dia (ou MPS 720 mg 2x/dia)

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Esquemas terapêuticos	Posologia
	Prednisona: manter a longo prazo, iniciar com 20 mg/dia e ajustar para manutenção em 5–10 mg/dia
TRANSPLANTE DE FÍGADO	
Tacrolimo + corticoide	Tacrolimo: 0,05–0,1 mg/kg/dia, VO 2x/dia. Níveis alvo: 8–12 ng/mL (0–3 meses), 5–10 ng/mL (3–12 meses), 3–8 ng/mL (>12 meses) Prednisona: iniciar com 20 mg/dia, reduzir gradualmente até suspensão em 3–6 meses (ou manutenção em 5–10 mg/dia, conforme protocolo)
Ciclosporina + corticoide	Ciclosporina (microemulsão): 5–8 mg/kg/dia VO, 2x/dia. Níveis C0 alvo: 150–250 ng/mL (0–3 meses), 100–150 ng/mL (>3 meses) Prednisona: iniciar com 20 mg/dia, desmame progressivo até suspensão em 3–6 meses
Everolimo + corticoide	Everolimo: 0,75 mg, VO 2x/dia, iniciar após 30 dias de pós-transplante se cicatrização adequada. Alvo: 3–8 ng/mL Prednisona: iniciar com 20 mg/dia, desmame em 3–6 meses ou manutenção crônica 5–10 mg/dia
Micofenolato de mofetila + corticoide	Micofenolato de mofetila: 1–1,5 g, VO 2x/dia (ou MPS 720 mg, VO 2x/dia) Prednisona: iniciar com 20 mg/dia, desmame em 3–6 meses ou manutenção crônica em 5–10 mg/dia
Sirolimo + corticoide	Sirolimo: 2–4 mg/dia, iniciar após 30 dias de pós-transplante se cicatrização adequada. Alvo: 5–10 ng/mL. Prednisona: iniciar com 20 mg/dia, ajustar para manutenção 5–10 mg/dia ou suspensão gradual
Ciclosporina + azatioprina + corticoide	Ciclosporina: 5–8 mg/kg/dia, VO 2x/dia. Níveis C0: 150–250 ng/mL (0–3 meses), 100–150 ng/mL (>3 meses). Azatioprina: 1–2 mg/kg/dia VO Prednisona: iniciar com 20 mg/dia, reduzir gradualmente até suspensão em 3–6 meses
Micofenolato de mofetila + ciclosporina + corticoide	Micofenolato de mofetila: 1–1,5 g, VO 2x/dia Ciclosporina: 5–8 mg/kg/dia, VO 2x/dia. Alvo C0: 150–250 ng/mL (0–3 meses), 100–150 ng/mL (>3 meses) Prednisona: iniciar com 20 mg/dia, desmame em 3–6 meses
Tacrolimo + Micofenolato de mofetila + corticoide	Tacrolimo: 0,05–0,1 mg/kg/dia, VO 2x/dia. Alvo: 8–12 ng/mL (0–3 meses), 5–10 ng/mL (3–12 meses), 3–8 ng/mL (>12 meses) Micofenolato de mofetila: 1–1,5 g, VO 2x/dia Prednisona: iniciar com 20 mg/dia, desmame

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Esquemas terapêuticos	Posologia
	gradual até 3–6 meses
Tacrolimo + azatioprina + corticoide	Tacrolimo: 0,05–0,1 mg/kg/dia, VO 2x/dia. Alvo: 8–12 ng/mL (0–3 meses), 5–10 ng/mL (3–12 meses), 3–8 ng/mL (>12 meses) Azatioprina: 1–2 mg/kg/dia Prednisona: iniciar com 20 mg/dia, desmame em 3–6 meses
Micofenolato de sódio + tacrolimo + corticoide	Micofenolato de sódio: 720 mg, VO 2x/dia (equivalente ao micofenolato de mofetila 1 g 2x/dia) Tacrolimo: 0,05–0,1 mg/kg/dia, VO 2x/dia. Alvo: 8–12 ng/mL (0–3 meses), 5–10 ng/mL (3–12 meses), 3–8 ng/mL (>12 meses) Prednisona: iniciar com 20 mg/dia, ajustar para manutenção em 5–10 mg/dia ou suspender conforme protocolo
TRANSPLANTE DE PÂNCREAS	
Tacrolimo + Micofenolato de mofetila + corticoide	Tacrolimo: 0,05–0,1 mg/kg/dia, VO 2x/dia. Alvo: 10–15 ng/mL (0–3 meses), 5–10 ng/mL (>3 meses). Micofenolato de mofetila: 1–1,5 g VO 2x/dia (ou MPS 720 mg 2x/dia) Prednisona: iniciar com 20 mg/dia, manutenção 5–10 mg/dia
Ciclosporina + Micofenolato de mofetila + corticoide	Ciclosporina (microemulsão): 5–7 mg/kg/dia VO, 2x/dia. Alvo C0: 150–250 ng/mL (0–3 meses), 100–150 ng/mL (>3 meses) Micofenolato de mofetila: 1–1,5 g, VO 2x/dia Prednisona: 20 mg/dia, manutenção 5–10 mg/dia
Sirolimo + Micofenolato de mofetila + corticoide	Sirolimo: 2–4 mg/dia, ajustar por níveis. Alvo: 5–10 ng/mL Micofenolato de mofetila: 1 g, VO 2x/dia Prednisona: iniciar com 20 mg/dia, manter 5–10 mg/dia
Azatioprina + Ciclosporina + corticoide	Azatioprina: 1–2 mg/kg/dia Ciclosporina: 5–8 mg/kg/dia, alvo: 150–250 ng/mL Prednisona: manutenção 5–10 mg/dia
Sirolimo + Tacrolimo + corticoide	Sirolimo: 2 mg/dia, alvo: 5–8 ng/mL Tacrolimo: 0,05–0,075 mg/kg/dia, alvo: 5–8 ng/mL Prednisona: 20 mg/dia, desmame até 5–10 mg/dia
Micofenolato de sódio + Tacrolimo + corticoide	Micofenolato de sódio: 720 mg VO 2x/dia Tacrolimo: 0,05–0,1 mg/kg/dia. Alvo: 10–15 ng/mL (0–3 meses), 5–10 ng/mL (>3 meses) Prednisona: iniciar com 20 mg/dia, reduzir progressivamente

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Esquemas terapêuticos	Posologia
Everolimo + Tacrolimo + corticoide	Everolimo: 0,75 mg, VO 2x/dia. Alvo: 3–8 ng/mL Tacrolimo: reduzir dose (0,05–0,075 mg/kg/dia). Alvo: 5–8 ng/mL (associado) Prednisona: 20 mg/dia, manutenção 5–10 mg/dia
TRANSPLANTE DE INTESTINO	
Tacrolimo + corticoide	Tacrolimo: 0,15 mg/kg/dia, VO dividido 2x/dia. Alvo: 12–15 ng/mL (0–3 meses), 8–12 ng/mL (>3 meses). Níveis geralmente mais altos que em outros transplantes devido ao maior risco imunológico. Prednisona: iniciar com 20–30 mg/dia, desmame gradual conforme tolerância e ausência de rejeição, mantendo 5–10 mg/dia
Ciclosporina + corticoide	Ciclosporina (microemulsão): 7–10 mg/kg/dia VO, 2x/dia. Alvo C0: 200–300 ng/mL (0–3 meses), 150–200 ng/mL (>3 meses) Prednisona: iniciar com 20–30 mg/dia, desmame lento, manutenção 5–10 mg/dia
Tacrolimo + Sirolimo + corticoide	Tacrolimo: 0,1 mg/kg/dia, alvo: 5–8 ng/mL (reduzido por associação) Sirolimo: 2–4 mg/dia, alvo: 5–8 ng/mL Prednisona: 20–30 mg/dia, desmame para 5–10 mg/dia
Tacrolimo + Sirolimo + micofenolato de mofetila + corticoide	Tacrolimo: 0,1 mg/kg/dia, alvo: 5–8 ng/mL (reduzido por associação) Sirolimo: 2–4 mg/dia, alvo: 5–8 ng/mL Prednisona: 20–30 mg/dia, desmame para 5–10 mg/dia Micofenolato de mofetila: 1 g, VO 2x/dia
Tacrolimo + Azatioprina + corticoide	Tacrolimo: 0,15 mg/kg/dia, alvo: 10–15 ng/mL Azatioprina: 1–2 mg/kg/dia Prednisona: iniciar com 20–30 mg/dia, manutenção crônica 5–10 mg/dia
Ciclosporina + Azatioprina + corticoide	Ciclosporina: 7–10 mg/kg/dia, alvo: 200–300 ng/mL Azatioprina: 1–2 mg/kg/dia Prednisona: 20–30 mg/dia, com desmame lento até 5–10 mg/dia
TRANSPLANTE DE RIM	
Tacrolimo + Micofenolato de mofetila + corticoide	Tacrolimo: 0,1 mg/kg/dia. Alvo: 8–12 ng/mL Micofenolato de mofetila: 1 g, VO 2x/dia Prednisona: desmame em 3–6 meses (ou manutenção crônica)
Ciclosporina + Micofenolato de mofetila + corticoide	Ciclosporina: 5–7 mg/kg/dia. Alvo C0: 150–250 ng/mL Micofenolato de mofetila: 1–1,5 g, VO 2x/dia Prednisona: manutenção 5–10 mg/dia

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Esquemas terapêuticos	Posologia
Tacrolimo + Azatioprina + corticoide	Tacrolimo: 0,1 mg/kg/dia. Alvo: 8–12 ng/mL Azatioprina: 1–2 mg/kg/dia Prednisona: 5–10 mg/dia
Ciclosporina + Azatioprina + corticoide	Ciclosporina: 5–8 mg/kg/dia. Alvo: 150–250 ng/mL Azatioprina: 1–2 mg/kg/dia Prednisona: manutenção crônica
Tacrolimo + micofenolato de sódio + corticoide	Tacrolimo: 0,1 mg/kg/dia. Alvo: 8–12 ng/mL Micofenolato de sódio: 720 mg, VO 2x/dia Prednisona: 5–10 mg/dia
Ciclosporina + micofenolato de sódio + corticoide	Ciclosporina: 5–7 mg/kg/dia. Alvo: 150–250 ng/mL Micofenolato de sódio: 720 mg, VO 2x/dia Prednisona: 5–10 mg/dia
Everolimo + Micofenolato de mofetila + corticoide	Everolimo: 0,75 mg, VO 2x/dia. Alvo: 3–8 ng/mL Micofenolato de mofetila: 1 g, VO 2x/dia Prednisona: iniciar com 20 mg/dia, manter 5–10 mg/dia
Everolimo + Tacrolimo + corticoide	Everolimo: 0,75 mg, VO 2x/dia. Alvo: 3–8 ng/mL Tacrolimo: 0,05–0,075 mg/kg/dia. Alvo: 5–8 ng/mL Prednisona: 5–10 mg/dia
Everolimo + micofenolato de sódio + corticoide	Everolimo: 0,75 mg, VO 2x/dia. Alvo: 3–8 ng/mL Micofenolato de sódio: 720 mg VO 2x/dia Prednisona: 5–10 mg/dia
Sirolimo + Micofenolato de mofetila + corticoide	Sirolimo: 2–4 mg/dia. Alvo: 5–10 ng/mL Micofenolato de mofetila: 1–1,5 g, VO 2x/dia Prednisona: 5–10 mg/dia
Sirolimo + Tacrolimo + corticoide	Tacrolimo: 0,05–0,075 mg/kg/dia. Alvo: 5–8 ng/mL Sirolimo: 2 mg/dia. Alvo: 5–8 ng/mL Prednisona: 5–10 mg/dia
Sirolimo + Ciclosporina + corticoide	Ciclosporina: 3–5 mg/kg/dia. Alvo: 100–150 ng/mL Sirolimo: 2–4 mg/dia. Alvo: 5–8 ng/mL Prednisona: 5–10 mg/dia
Ciclosporina + Everolimo + corticoide	Ciclosporina: 3–5 mg/kg/dia. Alvo: 100–150 ng/mL (reduzido) Everolimo: 0,75 mg VO, 2x/dia. Alvo: 3–8 ng/mL Prednisona: 5–10 mg/dia
Tacrolimo + corticoide	Tacrolimo: 0,1 mg/kg/dia, VO 2x/dia. Alvo: 8–12 ng/mL (0–3 meses), 5–10 ng/mL (>3 meses) Prednisona: iniciar com 20 mg/dia, desmame progressivo até 5–10 mg/dia
Ciclosporina + corticoide	Ciclosporina: 5–7 mg/kg/dia, VO 2x/dia. Alvo C0: 150–250 ng/mL (0–3 meses), 100–150 ng/mL (>3 meses) Prednisona: manutenção crônica 5–10 mg/dia
Azatioprina + corticoide	Azatioprina: 1–2 mg/kg/dia, VO Prednisona: 20 mg/dia, manutenção 5–10 mg/dia
Micofenolato de mofetila + corticoide	Micofenolato de mofetila: 1–1,5 g, VO 2x/dia Prednisona: iniciar com 20 mg/dia, manutenção crônica entre 5–10 mg/dia

Fonte: elaboração própria, com base nas bulas de cada imunossupressor[1-17] considerando de forma hipotética o peso de 70 kg de um adulto[24]. Legenda: C0: concentração mínima; g: grama; kg: quilograma; ng: nanograma; mg: miligrama; ml: mililitro; VO: via oral.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

Ressalta-se que, embora o corticoide seja um imunossupressor utilizado em combinação com os demais imunossupressores e citado nos protocolos de tratamento[1-9], ele não foi considerado na análise de custos, uma vez que se trata de um medicamento já incorporado e dispensado na Atenção Básica[2].

Desfechos em saúde

Nesta análise, não foram considerados desfechos em saúde, uma vez que uma premissa central da Análise de Custo, é a equivalência terapêutica entre as tecnologias comparadas no que se refere à eficácia e segurança clínica[18].

Horizonte temporal

O horizonte temporal foi de 16 anos para transplantes de coração, pulmão, fígado e rim com base na sobrevida de pacientes Ministério da Saúde[21-24], para os transplantes de pâncreas o horizonte foi de 14 anos conforme os dados brasileiros do Registro Brasileiro de Transplantes (RBT)[25] e de intestino foi de 10 anos, com base nos dados de sobrevida do paciente no PTC (Anexo 1).

Taxa de desconto

A taxa de desconto adotada foi de 5%, conforme as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde[18]. Também foram apresentados os valores sem desconto para evidenciar o custo bruto do ciclo de vida da tecnologia.

Mensuração e valoração de custos

Foram considerados os seguintes custos médicos diretos: medicamentos, exames de dosagem de imunossupressores e acompanhamento pós-transplante. Ressalta-se que alguns desses medicamentos já são disponibilizados para imunossupressão no transplante de alguns órgãos sólidos[2]**.** Ainda assim, os valores utilizados correspondem àqueles praticados na rotina assistencial.

Dessa forma, os custos dos medicamentos everolimo, micofenolato de mofetila, micofenolato de sódio, sirolimo e tacrolimo são do grupo 1A do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), ou seja, medicamentos sob responsabilidade de financiamento e pelo Ministério da Saúde[2] e foram obtidos por meio informações encaminhadas pelo CONASS ao DGITS. As informações referem-se aos seguintes períodos contratuais: tacrolimo de 2023; everolimo de 2023 e 2024; micofenolato de mofetila de 2024; micofenolato de sódio de 2025; e sirolimo de 2025.

Como os medicamentos azatioprina e ciclosporina são do grupo 2 do CEAF - em que a responsabilidade de financiamento, aquisição, programação, armazenamento, distribuição e

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública
Relatório Preliminar

dispensação é da esfera estadual[2] – os custos foram obtidos por consulta ao Banco de Preços em Saúde (BPS)[26], utilizando-se a média das compras atualizadas em 13 de janeiro de 2026, retirando-se os dados discrepantes. O custo unitário e total de comprimidos no primeiro ano e no segundo ano são apresentados no Quadro 4.

O total de comprimidos no Quadro 4 foi utilizado conforme o horizonte temporal de cada transplante de órgão.

Quadro 4. Informações de custo e quantidade de comprimidos por indivíduo de acordo com o ano de uso e o horizonte temporal.

Medicamentos	Custo unitário	Total de comprimidos no 1º ano	Total de comprimidos no 2º ano	Total de comprimidos em 10 anos	Total de comprimidos em 14 anos	Total de comprimidos em 16 anos
Azatioprina (50 mg)	R$ 0,87	1825	1825	18250	25550	29200
Tacrolimo (1 mg)	R$ 1,02	1528	1460	14668	20508	23428
Micofenolato de sódio (360 mg)	R$ 0,85	1460	1460	14600	20440	23360
Ciclosporina (100 mg)	R$ 6,21	898	730	7468	10388	11848
Everolimo (0,75 mg)	R$ 7,25	898	730	7468	10388	11848
Micofenolato mofetila (500 mg)	R$ 0,69	730	730	7300	10220	11680
Sirolimo (1 mg)	R$ 7,17	730	730	7300	10220	11680
Sirolimo (2 mg)	R$ 14,33	730	730	7300	10220	11680
Prednisona (5 mg)	R$ 0,55	550	730	7120	10040	11500
Prednisona (20 mg)	R$ 1,45	90	0	90	90	90

Fonte: elaboração própria.

Os custos relacionados a dosagem de níveis séricos de tacrolimo, ciclosporina, everolimo e sirolimo foram obtidos por meio de consulta ao Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP) em busca realizada no em 13 de janeiro de 2026[27]. Os parâmetros de monitoramento

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública
Relatório Preliminar

dos imunossupressores baseiam-se na oferta de exames do Ministério da Saúde. Para os anos seguintes ao primeiro ciclo, adotou-se o modelo do 'Ano 2', caracterizado por uma menor utilização de recursos assistenciais (consultas e exames).

Os detalhes encontram-se no Quadro 5.

Quadro 5. Informações de custo e quantidade de dosagem de nível sérico no primeiro e segundo ano de tratamento.

Dosagem de níveis séricos em pacientes transplantados	Quantidade	Custo unitário	Fonte
Dosagem de tacrolimo - 1º ano	4	R$ 52,33	Código: 05.01.08.005-8 SIGTAP, 2026
Dosagem de tacrolimo - 2º ano	4	R$ 52,33	Código: 05.01.08.005-8 SIGTAP, 2026
Dosagem de ciclosporina - 1º ano	4	R$ 58,61	Código: 05.01.08.003-1 SIGTAP, 2026
Dosagem de ciclosporina - 2º ano	4	R$ 58,61	Código: 05.01.08.003-1 SIGTAP, 2026
Dosagem de everolimo - 1º ano	4	R$ 52,33	Código: 05.01.08.010-4 SIGTAP, 2026
Dosagem de everolimo - 2º ano	4	R$ 52,33	Código: 05.01.08.010-4 SIGTAP, 2026
Dosagem de sirolimo - 1º ano	4	R$ 52,33	Código: 05.01.08.004-0 SIGTAP, 2026
Dosagem de sirolimo - 2º ano	4	R$ 52,33	Código: 05.01.08.004-0 SIGTAP, 2026

Fonte: elaboração própria.

Foram considerados os custos relacionados ao acompanhamento pós transplante que consiste no acompanhamento clínico do paciente transplantado de pulmão, mensalmente no primeiro ano após transplante e bimestralmente a partir do segundo ano, bem como o tratamento de intercorrência pós transplante de pulmão uni/bilateral - pós transplante crítico, considerado para casos de tratamento de infecção por CMV. Os custos foram obtidos por meio de consulta ao SIGTAP[27] em busca realizada no em 13 de janeiro de 2026. Os detalhes encontram-se no Quadro 6.

Ressalta-se que, para intestino, foi utilizado o valor de tratamento de infecção do transplante de intercorrência de órgãos e tecidos transplantados, uma vez que não se tem código SIGTAP para essa internação a pacientes submetidos a transplante intestinal.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

Quadro 6. Acompanhamento de saúde e tratamento hospitalar

TRANSPLANTE DE CORAÇÃO			
Acompanhamento de saúde pós transplante	**Quantidade**	**Custo unitário**	**Fonte**
Acompanhamento de pacientes pós-transplante (mensal) - 1º ano	12	R$ 135,00	Código: 05.06.01.013-9 SIGTAP, 2026
Acompanhamento de pacientes pós-transplante (bimestral) - 2º ano	6	R$ 135,00	Código: 05.06.01.013-9 SIGTAP, 2026
Tratamento de infecção por citomegalovírus	**Quantidade**	**Custo unitário**	**Fonte**
Internação hospitalar (dias)	21	R$ 205,84	Código: 05.06.02.006-1 SIGTAP, 2026
TRANSPLANTE DE PULMÃO			
Acompanhamento de saúde pós transplante	**Quantidade**	**Custo unitário**	**Fonte**
Acompanhamento de pacientes pós-transplante (mensal) - 1º ano	12	R$ 135,00	Código: 05.06.01.012-0 SIGTAP, 2026
Acompanhamento de pacientes pós-transplante (bimestral) - 2º ano	6	R$ 135,00	Código: 05.06.01.012-0 SIGTAP, 2026
Tratamento de infecção por citomegalovírus	**Quantidade**	**Custo unitário**	**Fonte**
Internação hospitalar (dias)	21	R$ 357,97	Código: 05.06.02.007-0 SIGTAP, 2026
TRANSPLANTE DE FÍGADO			
Acompanhamento de saúde pós transplante	**Quantidade**	**Custo unitário**	**Fonte**
Acompanhamento de pacientes pós-transplante (mensal) - 1º ano	12	R$ 135,00	Código: 05.06.01.011-2 SIGTAP, 2026
Acompanhamento de pacientes pós-transplante (bimestral) - 2º ano	6	R$ 135,00	Código: 05.06.01.011-2 SIGTAP, 2026
Tratamento de infecção por citomegalovírus	**Quantidade**	**Custo unitário**	**Fonte**
Internação hospitalar (dias)	21	R$ 382,44	Código: 05.06.02.009-6 SIGTAP, 2026
TRANSPLANTE DE PÂNCREAS			
Acompanhamento de saúde pós transplante	**Quantidade**	**Custo unitário**	**Fonte**
Acompanhamento de pacientes pós-transplante (mensal) - 1º ano	12	R$ 135,00	Código: 05.06.01.009-0 SIGTAP, 2026
Acompanhamento de pacientes pós-transplante (bimestral) - 2º ano	6	R$ 135,00	Código: 05.06.01.009-0 SIGTAP, 2026
Tratamento de infecção por citomegalovírus	**Quantidade**	**Custo unitário**	**Fonte**
Internação hospitalar (dias)	21	R$ 305,48	Código: 05.06.02.013-4 SIGTAP, 2026
TRANSPLANTE DE INTESTINO			
Acompanhamento de saúde pós transplante	**Quantidade**	**Custo unitário**	**Fonte**
Acompanhamento de pacientes pós-transplante (mensal) - 1º ano	12	R$ 135,00	Código: 05.06.01.023-6 SIGTAP, 2026
Acompanhamento de pacientes pós-transplante (bimestral) - 2º ano	6	R$ 135,00	Código: 05.06.01.023-6 SIGTAP, 2026
Tratamento de infecção por citomegalovírus	**Quantidade**	**Custo unitário**	**Fonte**
Internação hospitalar (dias)	21	R$ 135,00	Código: 05.06.02.004-5 SIGTAP, 2026
TRANSPLANTE DE RIM			

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Acompanhamento de saúde pós transplante	Quantidade	Custo unitário	Fonte
Acompanhamento de pacientes pós-transplante (mensal) - 1º ano	12	R$ 135,00	Código: 05.06.01.010-4 SIGTAP, 2026
Acompanhamento de pacientes pós-transplante (bimestral) - 2º ano	6	R$ 135,00	Código: 05.06.01.010-4 SIGTAP, 2026
Tratamento de infecção por citomegalovírus	**Quantidade**	**Custo unitário**	**Fonte**
Internação hospitalar (dias)	21	R$ 118,05	Código: 05.06.02.005-3 SIGTAP, 2026

Fonte: elaboração própria.

Moeda

Todos os custos foram em real (R$).

Modelo de avaliação econômica em saúde

A análise de custo é recomendada quando o efeito de dois ou mais cursos de ação sobre desfechos em saúde são equivalentes em termos de eficácia, com base em pesquisas anteriores (como estudos primários ou revisões sistemáticas com metanálise) e, portanto, sua diferença está na comparação dos custos[18].

Dessa forma, esse modelo de análise foi escolhido, uma vez que não foram observadas diferenças de efeito significantes tanto em eficácia quanto em segurança entre os esquemas de imunossupressão utilizados no tratamento de pacientes com transplantes órgãos sólidos, conforme constatado na revisão sistemática realizada pelo grupo elaborador (Anexo 1). Além disso, de acordo com protocolos internacionais e nacionais, o tratamento de manutenção envolve o uso de diversos imunossupressores, sendo a escolha do esquema terapêutico dependente das condições clínicas individuais dos pacientes[1-9]. Adicionalmente, os esquemas imunossupressores podem necessitar de ajustes ou substituições ao longo do acompanhamento, conforme resposta clínica, perfil de segurança, tolerabilidade e demais necessidades clínicas dos pacientes[1-9].

Pressupostos do modelo

O modelo considerou as seguintes premissas para a condução da avaliação econômica, de cada transplante de órgão sólido:

- Foi considerado o custo médio direto por paciente em 1 ano, em 2 anos, 10 anos (no transplante de intestino), 14 anos (no transplante de pâncreas), e com 16 anos de tratamento (nos transplantes de coração, pulmão, fígado e rim);
- O custo médio direto por paciente contempla o custo do corticoide; os custos das dosagens de níveis séricos de tacrolimo, ciclosporina, everolimo e sirolimo (quando o respectivo medicamento fazia parte do esquema terapêutico); além

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública
Relatório Preliminar

dos custos do acompanhamento pós-transplante e risco de internação por intercorrências.

- Não foi considerado um algoritmo de tratamento, ou seja, uma ordem para o uso dos esquemas de imunossupressão;
- Não foram considerados custos com outros tratamentos;
- Não foram considerados pacientes que realizaram transplante de coração-pulmão (no transplante de pulmão);
- O custo do tratamento de intercorrência pós transplante foi feito com base na incidência média de infecção por CMV presentes no PTC de evidências (Anexo 1) e considerando o tratamento de infecção por CMV de até 4 semanas[28].
- Foi considerado pacientes que realizaram transplante de órgãos sólidos que necessitam de imunossupressão durante toda a vida.
- Não foram consideradas taxas de adesão ao tratamento.

Análise de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade determinísticas a fim de avaliar as possíveis variações do modelo com a identificação das variáveis de maior influência nos resultados. Foram utilizadas como variáveis os imunossupressores de manutenção com base no percentual de uso indicado pelos especialistas. Para a análise de sensibilidade determinística, foram consideradas variações de 10% nos parâmetros de custos em 10 anos (no transplante de intestino), em 14 anos (no transplante de pâncreas) e em 16 anos de tratamento (nos transplantes de coração, pulmão, fígado e rim), disponíveis no Quadro 7.

A análise consistiu em variar isoladamente o custo de cada imunossupressor, mantendo constantes os demais componentes do esquema, e observar a variação resultante no custo total acumulado dos esquemas terapêuticos ao longo do tempo. Esse procedimento permitiu identificar quais fármacos exercem maior influência sobre o custo final das estratégias terapêuticas.

Quadro 7. Análises de sensibilidade determinísticas.

TRANSPLANTE DE CORAÇÃO		TRANSPLANTE DE PULMÃO	
Esquemas de tratamento	**% ponderada de uso em 16 anos**	**Esquemas de tratamento**	**% ponderada de uso em 16 anos**
Tacrolimo + micofenolato de mofetila	50,8%	Tacrolimo + micofenolato de mofetila	56,1%

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública
Relatório Preliminar

Ciclosporina + micofenolato de mofetila	14,8%	Ciclosporina + micofenolato de mofetila	11,4%
Tacrolimo + azatioprina	7,9%	Tacrolimo + sirolimo	8,4%
Ciclosporina + azatioprina	5,9%	Tacrolimo + azatioprina	8,2%
Everolimo + micofenolato de mofetila	5,0%	Ciclosporina + everolimo	6,2%
Everolimo + ciclosporina	4,9%	Ciclosporina + azatioprina	3,9%
Tacrolimo + sirolimo	2,9%	Ciclosporina + micofenolato de sódio	2,9%
Sirolimo + ciclosporina	2,0%	Tacrolimo + sirolimo + azatioprina	1,5%
Sirolimo + micofenolato de mofetila	1,9%	Ciclosporina + sirolimo + azatioprina	1,5%
Micofenolato de sódio + ciclosporina	1,9%		
Everolimo + tacrolimo	1,9%		
TRANSPLANTE DE FÍGADO		**TRANSPLANTE DE PÂNCREAS**	
Esquemas de tratamento	**% ponderada de uso em 16 anos**	**Esquemas de tratamento**	**% ponderada de uso em 14 anos**
Tacrolimo	50,8%	Tacrolimo + micofenolato de mofetila	58,9%
Tacrolimo + micofenolato de mofetila	10,1%	Ciclosporina + micofenolato de mofetila	12,0%
Ciclosporina	7,9%	Sirolimo + micofenolato de mofetila	7,8%
Micofenolato de mofetila + ciclosporina	7,8%	Azatioprina + ciclosporina	7,8%
Micofenolato de mofetila	4,1%	Sirolimo + tacrolimo	5,8%
Ciclosporina + azatioprina	3,9%	Micofenolato de sódio + tacrolimo	3,9%
Tacrolimo + azatioprina	3,9%	Everolimo + tacrolimo	3,9%
Micofenolato de sódio + tacrolimo	3,9%		

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Everolimo	3,8%		
Sirolimo	3,8%		
TRANSPLANTE DE INTESTINO		**TRANSPLANTE RIM**	
Esquemas de tratamento	**% ponderada de uso em 10 anos**	**Esquemas de tratamento**	**% ponderada de uso em 16 anos**
Tacrolimo	52,9%	Tacrolimo + micofenolato de mofetila	55,4%
Ciclosporina	14,9%	Ciclosporina + micofenolato de mofetila	9,9%
Tacrolimo + sirolimo	9,8%	Tacrolimo + azatioprina	5,0%
Tacrolimo + sirolimo + micofenolato de mofetila	9,8%	Ciclosporina + azatioprina	3,1%
Tacrolimo + azatioprina	7,8%	Tacrolimo + micofenolato de sódio	3,1%
Ciclosporina + azatioprina	4,9%	Ciclosporina + micofenolato de sódio	3,0%
		Everolimo + micofenolato de mofetila	2,9%
		Everolimo + tacrolimo	2,9%
		Everolimo + micofenolato de sódio	2,9%
		Sirolimo + micofenolato de mofetila	2,9%
		Sirolimo + tacrolimo	1,9%
		Sirolimo + ciclosporina	1,9%
		Everolimo + ciclosporina	1,0%
		Tacrolimo	1,1%
		Ciclosporina	1,0%
		Azatioprina	1,0%

Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	Micofenolato de mofetila	1,0%

Fonte: elaboração própria.

5. Resultados

5.1 Transplante de coração

Foram calculados os custos dos esquemas terapêuticos que envolvem imunossupressores, assim como o monitoramento de níveis séricos e acompanhamento após o transplante cardíaco, além da taxa de infecção por citomegalovírus. Estimaram-se os valores correspondentes ao primeiro ano de tratamento, à soma do primeiro e segundo ano de tratamento, e total de 16 anos de tratamento, conforme apresentado no Quadro 8 (valores sem desconto) e no Quadro 9 (valores com desconto de 5%).

Os menores custos foram observados no esquema com tacrolimo e micofenolato, enquanto os maiores valores corresponderam à combinação de sirolimo e ciclosporina. Considerando os custos dos tratamentos sem desconto, nota-se que o custo do primeiro ano de tratamento variou de R$ 4.962,85 a R$ 23.954,43. Para dois anos de tratamento, os valores variaram de R$8.371,02 a R$ 45.465,69. Em um horizonte de 16 anos de tratamento, considerando valores sem e com desconto, os custos situaram-se entre R$ 56.085,43 e R$ 346.623,33. Com desconto de 5% nos tratamentos, os valores variaram de R$ 4.726,52 a R$ 22.813,75 no primeiro ano; de R$ 7.817,83 a R$ 42.325,09 em dois anos de tratamento; de R$ 38.417,63 a R$ 235.460,91 em 16 anos.

Quadro 8. Custos dos esquemas de imunossupressão sem desconto

Esquemas de tratamento	1º ano	Total 2 anos	Total 16 anos
Tacrolimo + micofenolato de mofetila	R$ 4.962,85	R$ 8.371,02	R$ 56.085,43
Ciclosporina + micofenolato de mofetila	R$ 8.553,81	R$ 16.136,13	R$ 100.213,41
Tacrolimo + azatioprina	R$ 6.046,90	R$ 10.539,12	R$ 73.430,23
Ciclosporina + azatioprina	R$ 9.637,86	R$ 16.832,55	R$ 117.558,21
Everolimo + micofenolato de mofetila	R$ 9.920,59	R$ 17.137,61	R$ 118.175,89
Everolimo + ciclosporina	R$ 14.769,93	R$ 25.878,69	R$ 181.401,33

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

Tacrolimo + sirolimo	R$ 20.363,47	R$ 39.172,26	R$ 302.495,35
Sirolimo + ciclosporina	R$ 23.954,43	R$ 45.465,69	R$ 346.623,33
Sirolimo + + micofenolato de mofetila	R$ 19.105,09	R$ 36.724,61	R$ 283.397,89
Micofenolato de sódio + ciclosporina	R$ 9.289,65	R$ 16.136,13	R$ 111.986,85
Everolimo + tacrolimo	R$ 11.178,97	R$ 19.585,26	R$ 137.273,35

Fonte: elaboração própria. Nota: Em cada estimativa de custo de tratamento foram incluídos: o custo do corticoide; os custos das dosagens de níveis séricos de tacrolimo, ciclosporina, everolimo e sirolimo (quando o respectivo medicamento fazia parte do esquema terapêutico); além dos custos do acompanhamento pós-transplante e risco de internação por intercorrências.

Quadro 9. Custos dos esquemas de imunossupressão com desconto de 5%

Esquemas de tratamento	1º ano	Total 2 anos	Total 16 anos
Tacrolimo + micofenolato de mofetila	R$ 4.726,52	R$ 7.817,83	R$ 38.417,63
Ciclosporina + micofenolato de mofetila	R$ 8.847,29	R$ 15.057,25	R$ 76.527,40
Tacrolimo + azatioprina	R$ 5.758,95	R$ 9.833,53	R$ 50.166,31
Ciclosporina + azatioprina	R$ 9.178,92	R$ 15.704,71	R$ 80.301,22
Everolimo + + micofenolato de mofetila	R$ 9.448,18	R$ 15.994,23	R$ 80.791,23
Everolimo + ciclosporina	R$ 14.066,60	R$ 24.142,58	R$ 123.881,01
Tacrolimo + sirolimo	R$ 19.393,78	R$ 36.453,91	R$ 205.326,00
Sirolimo + ciclosporina	R$ 22.813,75	R$ 42.325,09	R$ 235.460,91
Sirolimo + + micofenolato de mofetila	R$ 18.195,33	R$ 34.176,75	R$ 192.371,13
Micofenolato de sódio + ciclosporina	R$ 8.847,29	R$ 15.057,25	R$ 76.527,40
Everolimo + tacrolimo	R$ 10.646,64	R$ 18.271,39	R$ 93.746,10

Fonte: elaboração própria. Nota: Em cada estimativa de custo de tratamento foram incluídos: o custo do corticoide; os custos das dosagens de níveis séricos de tacrolimo, ciclosporina, everolimo e sirolimo (quando o respectivo medicamento fazia parte do esquema terapêutico); além dos custos do acompanhamento pós-transplante e risco de internação por intercorrências.

Relatório Preliminar

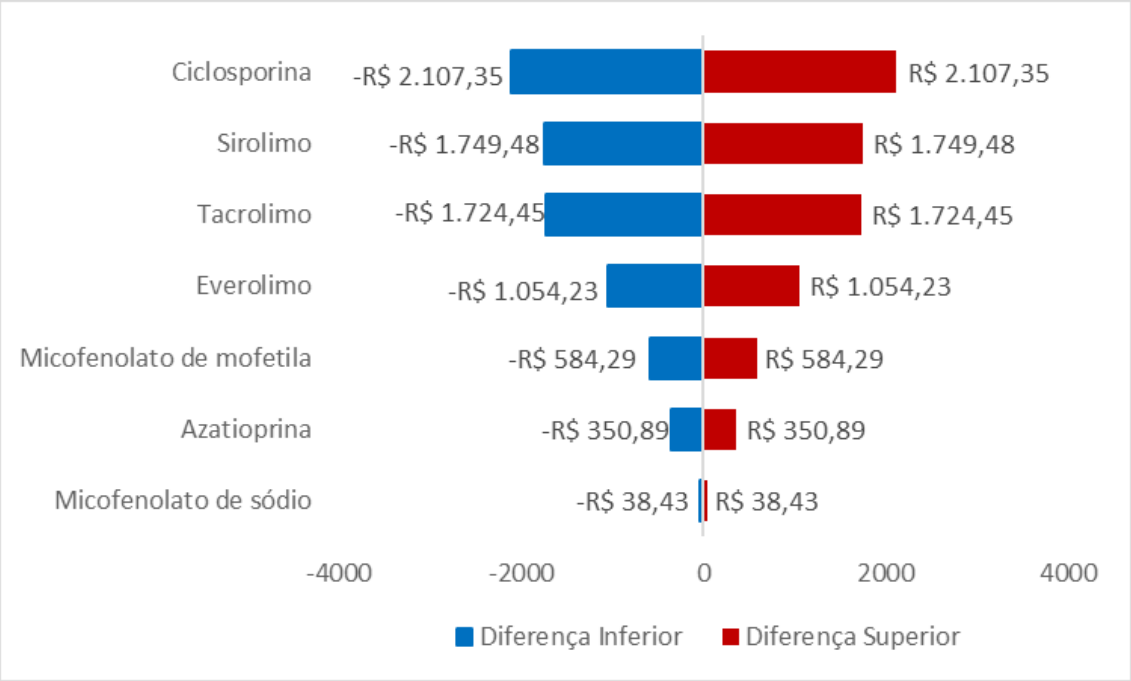
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Análise de sensibilidade

Foi conduzida uma análise de sensibilidade univariada com o objetivo de avaliar o impacto individual de cada imunossupressor sobre o custo total dos esquemas terapêuticos analisados. Para isso, considerou-se o perfil de utilização de cada fármaco imunossupressor nos diferentes esquemas combinados ao longo de um período de 16 anos de seguimento dos pacientes transplantados.

Os resultados indicaram que a ciclosporina foi o imunossupressor com maior impacto sobre o custo total dos esquemas avaliados, evidenciado pela maior variação observada quando seu custo foi alterado (Figura 1).

Figura 1. Resultado da análise de sensibilidade determinística



Fonte: elaboração própria. Nota: Foi considerada uma variação de 0,9 a 1,1 exclusivamente nos cenários em que o imunossupressor integrava o esquema terapêutico, mantendo-se inalterados os demais componentes do tratamento.

5.2 Transplante de pulmão

Foram calculados os custos dos esquemas terapêuticos que envolvem imunossupressores, assim como o monitoramento de níveis séricos e acompanhamento após o transplante pulmonar, além da taxa de infecção por citomegalovírus. Estimaram-se os valores correspondentes ao primeiro ano de tratamento, à soma do primeiro e segundo ano de tratamento, e total de 16 anos de tratamento, conforme apresentado no Quadro 10 (valores sem desconto) e no Quadro 11 (valores com desconto de 5%).

Para as terapias duplas, os menores custos foram observados no esquema com tacrolimo e micofenolato, enquanto os maiores valores corresponderam à combinação de

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

tacrolimo e sirolimo. Considerando os custos dos tratamentos sem desconto, nota-se que o custo do primeiro ano de tratamento variou de R$ 5.296,03 a R$ 20.696,65. Para dois anos de tratamento, os valores variaram de R$ 8.704,20 a R$ 39.505,44. Em um horizonte de 16 anos de tratamento, os custos situaram-se entre R$ 56.418,61 e R$ 302.828,53. Com desconto de 5% nos tratamentos, os valores variaram de R$ 5.043,84 a R$ 19.711,10 no primeiro ano; de R$ 8.135,15 a R$ 36.771,23 em dois anos de tratamento; de R$ 38.734,94 a R$ 205.643,32 em 16 anos.

As terapias triplas avaliadas incluíram os esquemas com tacrolimo associado à azatioprina e sirolimo, e ciclosporina associada à azatioprina e sirolimo. Os custos dessas terapias, considerando o custo sem desconto, variaram de R$ 22.284,40 e R$ 24.287,62 no primeiro ano; de R$ 41.093,19 e de R$ 45.798,88 no segundo ano; e de R$ 304.416,28 e R$ 346.956,52 ao longo de 16 anos de tratamento. Com desconto de 5%, observou-se variação de R$ 21.223,24 e R$ 23.131,06 no primeiro ano; de R$ 38.283,37 e de R$ 42.642,419 no segundo ano; e de R$ 207.155,46 e R$ 235.778,231 ao longo de 16 anos de tratamento.

Quadro 10. Custos dos esquemas de imunossupressão sem desconto

Esquemas de tratamento	1º ano	Total 2 anos	Total 16 anos
Tacrolimo + micofenolato de mofetila	R$ 5.296,03	R$ 8.704,20	R$ 56.418,61
Ciclosporina + micofenolato de mofetila	R$ 8.887,00	R$ 14.997,64	R$ 100.546,60
Tacrolimo + sirolimo	R$ 20.696,65	R$ 39.505,44	R$ 302.828,53
Tacrolimo + azatioprina	R$ 6.380,08	R$ 10.872,30	R$ 73.763,41
Ciclosporina + everolimo	R$ 15.103,12	R$ 26.211,88	R$ 181.734,52
Ciclosporina + azatioprina	R$ 9.971,05	R$ 17.165,74	R$ 117.891,40
Ciclosporina + micofenolato de sódio	R$ 9.622,84	R$ 16.469,32	R$ 112.320,04
Tacrolimo + sirolimo + azatioprina	R$ 22.284,40	R$ 41.093,19	R$ 304.416,28
Ciclosporina + sirolimo + azatioprina	R$ 24.287,62	R$ 45.798,88	R$ 346.956,52

Fonte: elaboração própria. Nota: Em cada estimativa de custo de tratamento foram incluídos: o custo do corticoide; os custos das dosagens de níveis séricos de tacrolimo, ciclosporina, everolimo e sirolimo (quando o respectivo

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública
Relatório Preliminar

medicamento fazia parte do esquema terapêutico); além dos custos do acompanhamento pós-transplante e risco de internação por intercorrências.

Quadro 11. Custos dos esquemas de imunossupressão com desconto de 5%

Esquemas de tratamento	1º ano	Total 2 anos	Total 16 anos
Tacrolimo + micofenolato de mofetila	R$ 5.043,84	R$ 8.135,15	R$ 38.734,94
Ciclosporina + micofenolato de mofetila	R$ 8.463,81	R$ 14.006,34	R$ 68.869,86
Tacrolimo + sirolimo	R$ 19.711,10	R$ 36.771,23	R$ 205.643,32
Tacrolimo + azatioprina	R$ 6.076,27	R$ 10.150,85	R$ 50.483,63
Ciclosporina + everolimo	R$ 14.383,92	R$ 24.459,89	R$ 124.198,33
Ciclosporina + azatioprina	R$ 9.496,24	R$ 16.022,03	R$ 80.618,54
Ciclosporina + micofenolato de sódio	R$ 9.164,61	R$ 15.374,57	R$ 76.844,72
Tacrolimo + sirolimo + azatioprina	R$ 21.223,24	R$ 38.283,37	R$ 207.155,46
Ciclosporina + sirolimo + azatioprina	R$ 23.131,06	R$ 42.642,41	R$ 235.778,23

Fonte: elaboração própria. Nota: Em cada estimativa de custo de tratamento foram incluídos: o custo do corticoide; os custos das dosagens de níveis séricos de tacrolimo, ciclosporina, everolimo e sirolimo (quando o respectivo medicamento fazia parte do esquema terapêutico); além dos custos do acompanhamento pós-transplante e risco de internação por intercorrências.

Análise de sensibilidade

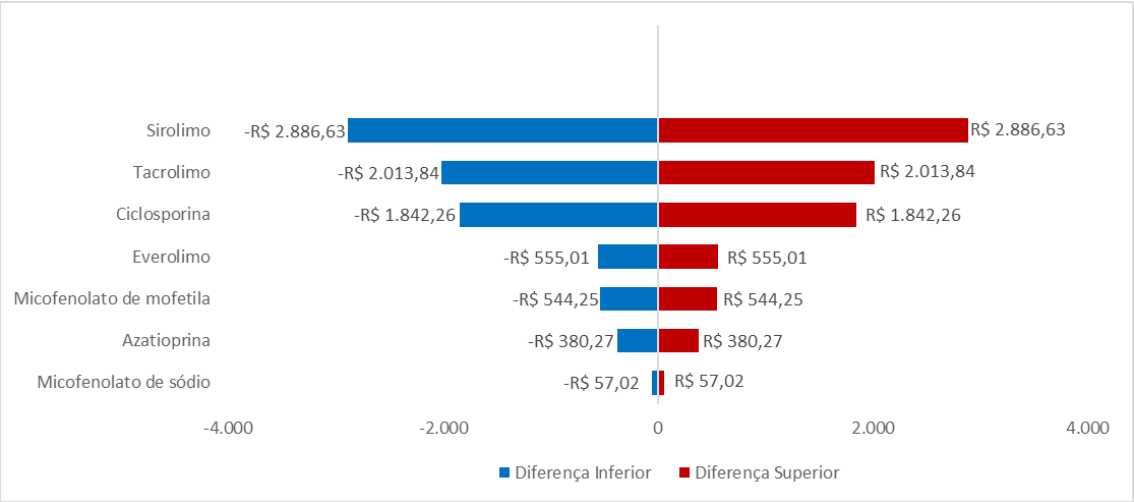
Foi conduzida uma análise de sensibilidade univariada com o objetivo de avaliar o impacto individual de cada imunossupressor sobre o custo total dos esquemas terapêuticos analisados. Para isso, considerou-se o perfil de utilização de cada fármaco imunossupressor nos diferentes esquemas combinados ao longo de um período de 16 anos de seguimento dos pacientes transplantados.

Os resultados indicaram que o sirolimo foi o imunossupressor com maior impacto sobre o custo total dos esquemas avaliados, evidenciado pela maior variação observada quando seu custo foi alterado (Figura 2).

Figura 2. Resultado da análise de sensibilidade determinística

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



Fonte: elaboração própria. Nota: Foi considerada uma variação de 0,9 a 1,1 exclusivamente nos cenários em que o imunossupressor integrava o esquema terapêutico, mantendo-se inalterados os demais componentes do tratamento.

5.3 Transplante de fígado

Foram calculados os custos dos esquemas terapêuticos que envolvem imunossupressores, assim como o monitoramento de níveis séricos e acompanhamento após o transplante hepático, além da taxa de infecção por citomegalovírus representados pela internação por intercorrência. Estimaram-se os valores correspondentes ao primeiro ano de tratamento, à soma do primeiro e segundo ano de tratamento, e total de 16 anos de tratamento, conforme apresentado no Quadro 12 (valores sem desconto) e no Quadro 13 (valores com desconto de 5%).

Em relação às monoterapias, os menores custos foram observados no esquema com micofenolato de mofetila, já os maiores valores foram com o uso de sirolimo. Considerando os custos dos tratamentos sem desconto, observa-se que o custo do primeiro ano de tratamento variou de R$ 3.480,29 a R$ 18.880,91. Para dois anos de tratamento, os valores variaram de R$ 5.195,49 a R$ 35.996,73. Em um horizonte de 16 anos de tratamento, os custos situaram-se entre R$ 29.208,29 e R$ 275.618,21. Com base em desconto de 5% nos tratamentos, os valores variaram de R$ 3.314,56 a R$ 17.981,82 no primeiro ano; de R$ 4.870,30 a R$ 33.506,37 em dois anos de tratamento; de R$ 20.269,98 a R$ 187.178,35 em 16 anos.

As terapias duplas avaliadas incluíram os esquemas com tacrolimo associado à micofenolato de mofetila, micofenolato de mofetila associado a ciclosporina e micofenolato de sódio associado a tacrolimo. Os custos dessas terapias, considerando o custo sem desconto, variaram de R$ 5.242,37 e R$ 8.833,33 no primeiro ano; de R$ 8.650,54 e de R$ 14.943,97 no segundo ano; e de R$ 56.364,95 e R$ 100.492,93 ao longo de 16 anos de tratamento. Com

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

desconto de 5%, observou-se variação de de R$ 4.992,73 e R$ 8.412,70 no primeiro ano; de R$ 4.870,30 e de R$ 33.506,37 no segundo ano; e de R$ 38.683,83 e R$ R$ 80.567,43 ao longo de 16 anos de tratamento.

Quadro 12. Custos dos esquemas de imunossupressão sem desconto

Esquemas de tratamento	1º ano	Total 2 anos	Total 16 anos
Tacrolimo	R$ 4.738,67	R$ 7.643,14	R$ 48.305,75
Tacrolimo + micofenolato de mofetila	R$ 5.242,37	R$ 8.650,54	R$ 56.364,95
Ciclosporina	R$ 8.329,63	R$ 13.936,57	R$ 92.433,73
Micofenolato de mofetila + ciclosporina	R$ 8.833,33	R$ 14.943,97	R$ 100.492,93
Micofenolato de mofetila	R$ 3.480,29	R$ 5.195,49	R$ 29.208,29
Ciclosporina + azatioprina	R$ 9.917,38	R$ 17.112,07	R$ 117.837,73
Tacrolimo + azatioprina	R$ 6.326,42	R$ 10.818,64	R$ 73.709,75
Micofenolato de sódio + tacrolimo	R$ 5.978,21	R$ 10.122,22	R$ 68.138,39
Everolimo	R$ 9.696,41	R$ 16.409,73	R$ 110.396,21
Sirolimo	R$ 18.880,91	R$ 35.996,73	R$ 275.618,21

Fonte: elaboração própria. Nota: Em cada estimativa de custo de tratamento foram incluídos: o custo do corticoide; os custos das dosagens de níveis séricos de tacrolimo, ciclosporina, everolimo e sirolimo (quando o respectivo medicamento fazia parte do esquema terapêutico); além dos custos do acompanhamento pós-transplante e risco de internação por intercorrências.

Quadro 13. Custos dos esquemas de imunossupressão com desconto de 5%

Esquemas de tratamento	1º ano	Total 2 anos	Total 16 anos
Tacrolimo	R$ 4.513,02	R$ 7.147,46	R$ 33.224,85
Tacrolimo + micofenolato de mofetila	R$ 4.992,73	R$ 8.084,04	R$ 38.683,83
Ciclosporina	R$ 7.932,98	R$ 13.018,64	R$ 63.359,76
Micofenolato de mofetila + ciclosporina	R$ 8.412,70	R$ 13.955,23	R$ 68.818,75

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Micofenolato de mofetila	R$ 3.314,56	R$ 4.870,30	R$ 20.269,98
Ciclosporina + azatioprina	R$ 9.445,13	R$ 15.970,92	R$ 80.567,43
Tacrolimo + azatioprina	R$ 6.025,16	R$ 10.099,74	R$ 50.432,52
Micofenolato de sódio + tacrolimo	R$ 5.693,53	R$ 9.452,27	R$ 46.658,70
Everolimo	R$ 9.234,68	R$ 15.323,86	R$ 75.598,46
Sirolimo	R$ 17.981,82	R$ 33.506,37	R$ 187.178,35

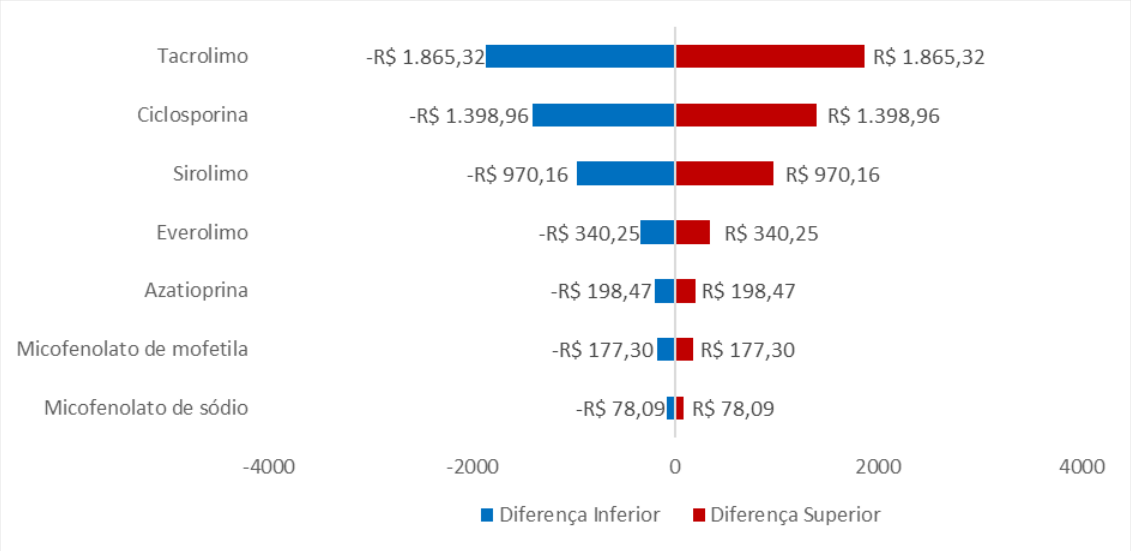
Fonte: elaboração própria. Nota: Em cada estimativa de custo de tratamento foram incluídos: o custo do corticoide; os custos das dosagens de níveis séricos de tacrolimo, ciclosporina, everolimo e sirolimo (quando o respectivo medicamento fazia parte do esquema terapêutico); além dos custos do acompanhamento pós-transplante e risco de internação por intercorrências.

Análise de sensibilidade

Foi conduzida uma análise de sensibilidade univariada com o objetivo de avaliar o impacto individual de cada imunossupressor sobre o custo total dos esquemas terapêuticos analisados. Para isso, considerou-se o perfil de utilização de cada fármaco imunossupressor nos diferentes esquemas combinados ao longo de um período de 16 anos de seguimento dos pacientes transplantados.

Observa-se que o tacrolimo foi o imunossupressor com maior impacto sobre o custo total dos esquemas avaliados, evidenciado pela maior variação observada quando seu custo foi alterado (Figura 3).

Figura 3. Resultado da análise de sensibilidade determinística



Fonte: elaboração própria. Nota: Foi considerada uma variação de 0,9 a 1,1 exclusivamente nos cenários em que o imunossupressor integrava o esquema terapêutico, mantendo-se inalterados os demais componentes do tratamento.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

5.4 Transplante de pâncreas

Foram calculados os custos dos esquemas terapêuticos que envolvem imunossupressores, assim como o monitoramento de níveis séricos e acompanhamento após o transplante pancreático, além da taxa de infecção por citomegalovírus representados pela internação por intercorrência. Estimaram-se os valores correspondentes ao primeiro ano de tratamento, à soma do primeiro e segundo ano de tratamento, e total de 14 anos de tratamento, conforme apresentado no Quadro 14 (valores sem desconto) e no Quadro 15 (valores com desconto de 5%).

A terapia combinada que apresentou menores custos foi a de tacrolimo associado a micofenolato de mofetila, já os maiores valores foram com o uso de sirolimo associado ao tacrolimo. Considerando os custos dos tratamentos sem desconto, observa-se que o custo do primeiro ano de tratamento variou de R$ 5.091,79 a R$ 20.492,41. Para dois anos de tratamento, os valores variaram de R$ 8.499,96 a R$ 39.301,20. Em um horizonte de 14 anos de tratamento, os custos situaram-se entre R$ 49.398,03 e R$ 265.006,71. Com base em desconto de 5% nos tratamentos, os valores variaram de R$ 4.849,32 a R$ 19.516,58 no primeiro ano; de R$ 7.940,64 a R$ 36.576,71 em dois anos de tratamento; de R$ 35.339,72 a R$ 187.784,92 em 14 anos de tratamento.

Quadro 14. Custos dos esquemas de imunossupressão sem desconto

Esquemas de tratamento	1º ano	Total 2 anos	Total 14 anos
Tacrolimo + micofenolato de mofetila	R$ 5.091,79	R$ 8.499,96	R$ 49.398,03
Ciclosporina + micofenolato de mofetila	R$ 8.682,76	R$ 14.793,40	R$ 88.121,08
Sirolimo + micofenolato de mofetila	R$ 19.234,04	R$ 36.853,56	R$ 248.287,80
Azatioprina + ciclosporina	R$ 9.766,81	R$ 16.961,50	R$ 103.297,78
Sirolimo + tacrolimo	R$ 20.492,41	R$ 39.301,20	R$ 265.006,71
Micofenolato de sódio + tacrolimo	R$ 5.827,63	R$ 9.971,64	R$ 59.699,79
Everolimo + tacrolimo	R$ 11.307,91	R$ 19.714,20	R$ 120.589,71

Fonte: elaboração própria. Nota: Em cada estimativa de custo de tratamento foram incluídos: o custo do corticoide; os custos das dosagens de níveis séricos de tacrolimo, ciclosporina, everolimo e sirolimo (quando o respectivo

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública
Relatório Preliminar

medicamento fazia parte do esquema terapêutico); além dos custos do acompanhamento pós-transplante e risco de internação por intercorrências.

Quadro 15. Custos dos esquemas de imunossupressão com desconto de 5%

Esquemas de tratamento	1º ano	Total 2 anos	Total 14 anos
Tacrolimo + micofenolato de mofetila	R$ 4.849,32	R$ 7.940,64	R$ 35.339,72
Ciclosporina + micofenolato de mofetila	R$ 8.269,29	R$ 13.811,82	R$ 62.936,67
Sirolimo + micofenolato de mofetila	R$ 18.318,13	R$ 34.299,55	R$ 175.946,94
Azatioprina + ciclosporina	R$ 9.301,72	R$ 15.827,52	R$ 73.667,29
Sirolimo + tacrolimo	R$ 19.516,58	R$ 36.576,71	R$ 187.784,92
Micofenolato de sódio + tacrolimo	R$ 5.550,12	R$ 9.308,87	R$ 42.428,95
Everolimo + tacrolimo	R$ 10.769,44	R$ 18.394,19	R$ 85.974,31

Fonte: elaboração própria. Nota: Em cada estimativa de custo de tratamento foram incluídos: o custo do corticoide; os custos das dosagens de níveis séricos de tacrolimo, ciclosporina, everolimo e sirolimo (quando o respectivo medicamento fazia parte do esquema terapêutico); além dos custos do acompanhamento pós-transplante e risco de internação por intercorrências.

Análise de sensibilidade

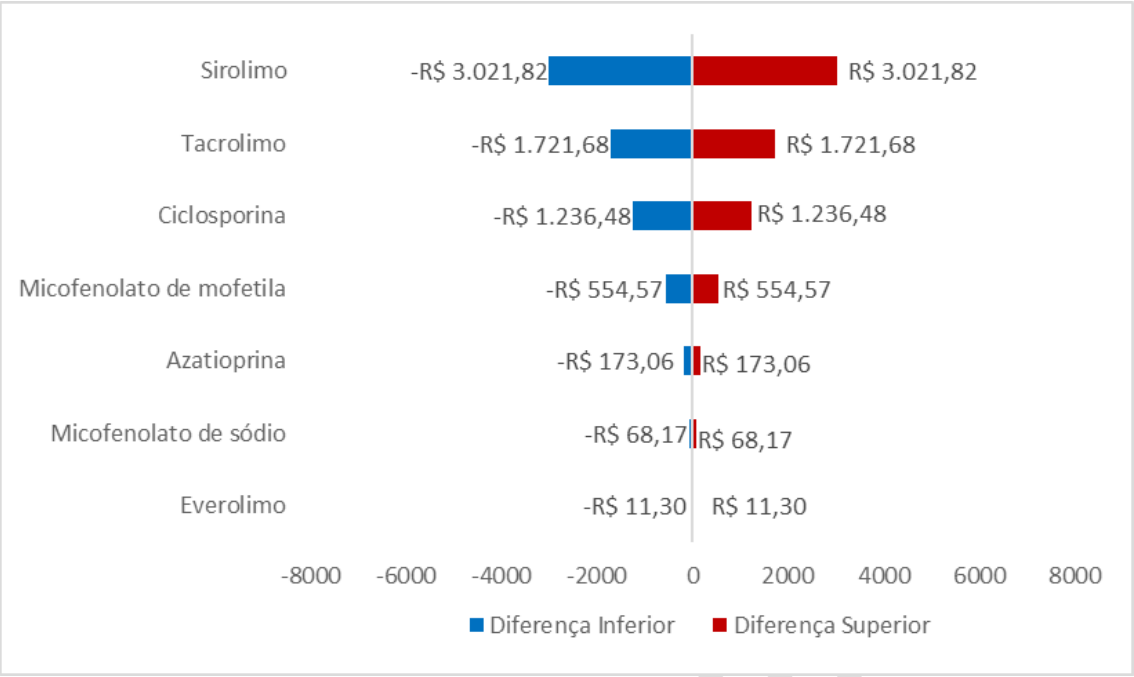
Foi conduzida uma análise de sensibilidade univariada com o objetivo de avaliar o impacto individual de cada imunossupressor sobre o custo total dos esquemas terapêuticos analisados. Para isso, considerou-se o perfil de utilização de cada fármaco imunossupressor nos diferentes esquemas combinados ao longo de um período de 14 anos de seguimento dos pacientes transplantados.

Nota-se que o sirolimo foi o imunossupressor com maior impacto sobre o custo total dos esquemas avaliados, evidenciado pela maior variação observada quando seu custo foi alterado (Figura 4).

Figura 4. Resultado da análise de sensibilidade determinística

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



Fonte: elaboração própria. Nota: Foi considerada uma variação de 0,9 a 1,1 exclusivamente nos cenários em que o imunossupressor integrava o esquema terapêutico, mantendo-se inalterados os demais componentes do tratamento.

5.5 Transplante de intestino

Foram calculados os custos dos esquemas terapêuticos que envolvem imunossupressores, assim como o monitoramento de níveis séricos e acompanhamento após o transplante de intestino, além da taxa de infecção por citomegalovírus representados pela internação por intercorrência. Estimaram-se os valores correspondentes ao primeiro ano de tratamento, à soma do primeiro e segundo ano de tratamento, e total de 10 anos de tratamento, conforme apresentado no Quadro 16 (valores sem desconto) e no Quadro 17(valores com desconto de 5%).

A monoterapia com menor custo foi a tacrolimo (1 ano: R$ 3.843,42; 2 anos: R$ 6.747,90; 10 anos: R$ 29.983,67) e a de maior custo foi a ciclosporina (1 ano: R$ 7.434,39; 2 anos: R$ 13.041,33; 10 anos: R$ 57.896,85).

Com base nos valores sem desconto, as terapias duplas variaram de R$ 5.431,17 a R$ 19.747,74 no primeiro, de R$ 9.923,40 a R$ 38.556,54 em dois anos e, de R$ R$ 45.861,17 a R$ 189.026,87 em 10 anos de tratamento. Já com desconto de 5% os valores variaram de R$ 5.172,55 a R$ 18.807,37 no primeiro ano, de R$ 9.247,12 a R$ 35.867,50 no segundo ano e de R$ 35.581,99 a R$ 146.130,75 em 10 anos de tratamento.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

A terapia tripla apresentou um custo, sem desconto, de R$ 20.251,44, R$ 39.563,94 no total de 2 anos de tratamento e R$ 194.063,87 em 10 anos. Os valores com desconto de 5% foram de R$ 19.287,09 no primeiro ano, de R$ 36.804,09 em dois anos de tratamento, e de R$ 150.020,18 em 10 anos.

Quadro 16. Custos dos esquemas de imunossupressão sem desconto

Esquemas de tratamento	1º ano	Total 2 anos	Total 10 anos
Tacrolimo	R$ 3.843,42	R$ 6.747,90	R$ 29.983,67
Ciclosporina	R$ 7.434,39	R$ 13.041,33	R$ 57.896,85
Tacrolimo + sirolimo	R$ 19.747,74	R$ 38.556,54	R$ 189.026,87
Tacrolimo + azatioprina	R$ 5.431,17	R$ 9.923,40	R$ 45.861,17
Ciclosporina + azatioprina	R$ 9.022,14	R$ 16.216,83	R$ 73.774,35
Tacrolimo + sirolimo + micofenolato de mofetila	R$ 20.251,44	R$ 39.563,94	R$ 194.063,87

Fonte: elaboração própria. Nota: Em cada estimativa de custo de tratamento foram incluídos: o custo do corticoide; os custos das dosagens de níveis séricos de tacrolimo, ciclosporina, everolimo e sirolimo (quando o respectivo medicamento fazia parte do esquema terapêutico); além dos custos do acompanhamento pós-transplante e risco de internação por intercorrências.

Quadro 17. Custos dos esquemas de imunossupressão com desconto de 5%

Esquemas de tratamento	1º ano	Total 2 anos	Total 10 anos
Tacrolimo	R$ 3.660,40	R$ 6.294,85	R$ 23.321,80
Ciclosporina	R$ 7.080,37	R$ 12.166,03	R$ 45.035,73
Tacrolimo + sirolimo	R$ 18.807,37	R$ 35.867,50	R$ 146.130,75
Tacrolimo + azatioprina	R$ 5.172,55	R$ 9.247,12	R$ 35.581,99
Ciclosporina + azatioprina	R$ 8.592,51	R$ 15.118,31	R$ 57.295,92
Tacrolimo + sirolimo + micofenolato de mofetila	R$ 19.287,09	R$ 36.804,09	R$ 150.020,18

Fonte: elaboração própria. Nota: Em cada estimativa de custo de tratamento foram incluídos: o custo do corticoide; os custos das dosagens de níveis séricos de tacrolimo, ciclosporina, everolimo e sirolimo (quando o respectivo medicamento fazia parte do esquema terapêutico); além dos custos do acompanhamento pós-transplante e risco de internação por intercorrências.

Relatório Preliminar

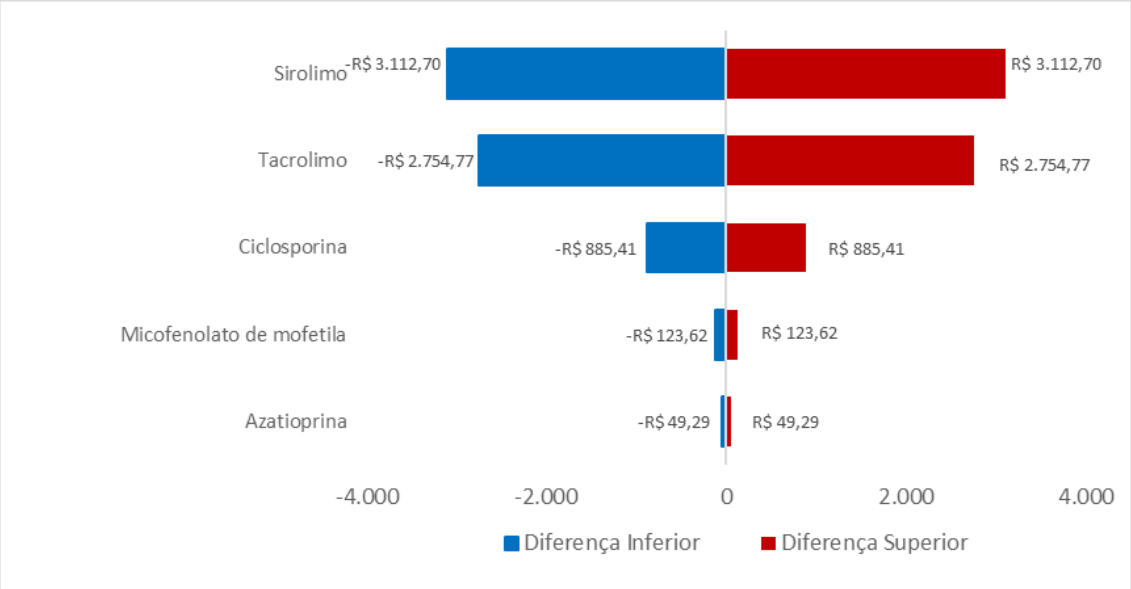
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Análise de sensibilidade

Foi conduzida uma análise de sensibilidade univariada com o objetivo de avaliar o impacto individual de cada imunossupressor sobre o custo total dos esquemas terapêuticos analisados. Para isso, considerou-se o perfil de utilização de cada fármaco imunossupressor nos diferentes esquemas combinados ao longo de um período de 10 anos de seguimento dos pacientes transplantados.

Os resultados mostraram que o sirolimo foi o imunossupressor com maior impacto sobre o custo total dos esquemas avaliados, evidenciado pela maior variação observada quando seu custo foi alterado (Figura 5).

Figura 5. Resultado da análise de sensibilidade determinística



Fonte: elaboração própria. Nota: Foi considerada uma variação de 0,9 a 1,1 exclusivamente nos cenários em que o imunossupressor integrava o esquema terapêutico, mantendo-se inalterados os demais componentes do tratamento.

5.6 Transplante de rim

Foram calculados os custos dos esquemas terapêuticos que envolvem imunossupressores, assim como o monitoramento de níveis séricos e acompanhamento após o transplante renal, além da taxa de infecção por citomegalovírus representados pela internação por intercorrência. Estimaram-se os valores correspondentes ao primeiro ano de tratamento, à soma do primeiro e segundo ano de tratamento, e total de 16 anos de tratamento, conforme apresentado no Quadro 18 (valores sem desconto) e no Quadro 19 (valores com desconto de 5%).

Em relação à monoterapia, com base nos valores sem desconto, variaram de R$ 4.464,91 a R$ 7.775,42 no primeiro, de R$ 4.641,28 a R$ 13.382,36 em dois anos e, de R$ R$ 28.654,08 a R$ 91.879,52 em 16 anos de tratamento. Já com desconto de 5% os valores variaram

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

de R$ 2.786,74 a R$ 7.405,16 no primeiro, de R$ 4.342,48 a R$ 12.490,82 em dois anos e, de R$ 19.742,16 a R$ 62.831,94 em 16 anos de tratamento.

A terapia dupla apresentou uma variação de custo, sem desconto, de R$ 4.688,15 R$ a 23.679,74 no primeiro ano, de R$ 8.096,32 a R$ 45.191,00 em 2 anos de tratamento e de R$ 55.810,73 a R$ 346.348,64 em 16 anos. Os valores com desconto de 5% foram de R$ 4.464,91a R$ 22.552,13 no primeiro ano, de R$ 7.556,22 a R$ 42.063,48 em dois anos de tratamento, e de R$ 38.156,01 a R$ 235.199,30 em 16 anos.

Quadro 18. Custos dos esquemas de imunossupressão sem desconto

Esquemas de tratamento	1º ano	Total 2 anos	Total 16 anos
Tacrolimo + micofenolato de mofetila	R$ 4.688,15	R$ 8.096,32	R$ 55.810,73
Ciclosporina + micofenolato de mofetila	R$ 8.279,12	R$ 14.389,76	R$ 99.938,72
Tacrolimo + azatioprina	R$ 5.772,20	R$ 10.264,42	R$ 73.155,53
Ciclosporina + azatioprina	R$ 9.363,17	R$ 16.557,86	R$ 117.283,52
Tacrolimo + micofenolato de sódio	R$ 5.423,99	R$ 9.568,00	R$ 67.584,17
Ciclosporina + micofenolato de sódio	R$ 9.014,96	R$ 16.365,14	R$ 119.267,66
Everolimo + micofenolato de mofetila	R$ 9.645,90	R$ 16.593,66	R$ 113.862,30
Everolimo + tacrolimo	R$ 10.904,27	R$ 19.310,56	R$ 136.998,65
Everolimo + micofenolato de sódio	R$ 10.381,74	R$ 18.334,60	R$ 129.674,64
Sirolimo + micofenolato de mofetila	R$ 18.830,40	R$ 35.946,22	R$ 275.567,70
Sirolimo + tacrolimo	R$ 20.088,77	R$ 38.897,56	R$ 302.220,65
Sirolimo + ciclosporina	R$ 23.679,74	R$ 45.191,00	R$ 346.348,64
Everolimo + ciclosporina	R$ 14.495,24	R$ 25.604,00	R$ 181.126,64
Tacrolimo	R$ 4.184,45	R$ 7.088,92	R$ 47.751,53
Ciclosporina	R$ 7.775,42	R$ 13.382,36	R$ 91.879,52
Azatioprina	R$ 4.010,13	R$ 6.809,38	R$ 45.998,88
Micofenolato de mofetila	R$ 2.926,08	R$ 4.641,28	R$ 28.654,08

Fonte: elaboração própria. Nota: Em cada estimativa de custo de tratamento foram incluídos: o custo do corticoide; os custos das dosagens de níveis séricos de tacrolimo, ciclosporina, everolimo e sirolimo (quando o respectivo

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública
Relatório Preliminar

medicamento fazia parte do esquema terapêutico); além dos custos do acompanhamento pós-transplante e risco de internação por intercorrências.

Quadro 19. Custos dos esquemas de imunossupressão com desconto de 5%

Esquemas de tratamento	1º ano	Total 2 anos	Total 16 anos
Tacrolimo + micofenolato de mofetila	R$ 4.464,91	R$ 7.556,22	R$ 38.156,01
Ciclosporina + micofenolato de mofetila	R$ 7.884,87	R$ 13.427,41	R$ 68.290,93
Tacrolimo + azatioprina	R$ 5.497,34	R$ 9.571,91	R$ 49.904,70
Ciclosporina + azatioprina	R$ 8.917,30	R$ 15.443,10	R$ 80.039,61
Tacrolimo + micofenolato de sódio	R$ 5.165,71	R$ 8.924,45	R$ 46.130,88
Ciclosporina + micofenolato de sódio	R$ 8.585,67	R$ 15.252,50	R$ 81.245,06
Everolimo + micofenolato de mofetila	R$ 9.186,57	R$ 15.488,39	R$ 77.867,88
Everolimo + tacrolimo	R$ 10.385,02	R$ 18.009,78	R$ 93.484,48
Everolimo + micofenolato de sódio	R$ 9.887,37	R$ 17.100,85	R$ 88.504,48
Sirolimo + micofenolato de mofetila	R$ 17.933,71	R$ 33.458,27	R$ 187.130,24
Sirolimo + tacrolimo	R$ 19.132,16	R$ 36.192,29	R$ 205.064,38
Sirolimo + ciclosporina	R$ 22.552,13	R$ 42.063,48	R$ 235.199,30
Everolimo + ciclosporina	R$ 13.804,99	R$ 23.880,96	R$ 123.619,40
Tacrolimo	R$ 3.985,19	R$ 6.619,63	R$ 32.697,03
Ciclosporina	R$ 7.405,16	R$ 12.490,82	R$ 62.831,94
Azatioprina	R$ 3.819,17	R$ 6.358,17	R$ 31.490,84
Micofenolato de mofetila	R$ 2.786,74	R$ 4.342,48	R$ 19.742,16

Fonte: elaboração própria. Nota: Em cada estimativa de custo de tratamento foram incluídos: o custo do corticoide; os custos das dosagens de níveis séricos de tacrolimo, ciclosporina, everolimo e sirolimo (quando o respectivo medicamento fazia parte do esquema terapêutico); além dos custos do acompanhamento pós-transplante e risco de internação por intercorrências.

Análise de sensibilidade

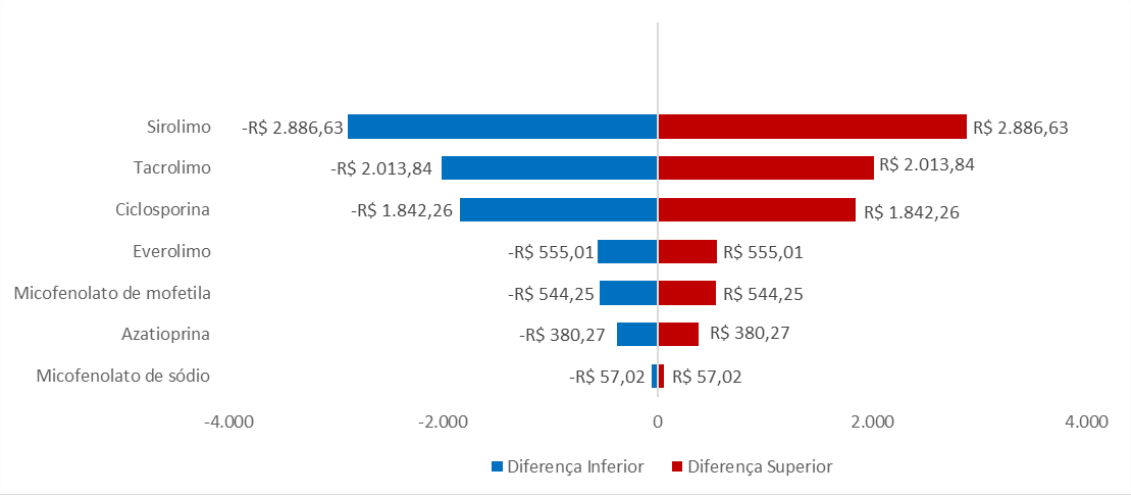
Realizou-se análise de sensibilidade univariada com o objetivo de avaliar o impacto individual de cada imunossupressor sobre o custo total dos esquemas terapêuticos analisados. Para isso, considerou-se o perfil de utilização de cada fármaco imunossupressor nos diferentes

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública
Relatório Preliminar

esquemas combinados ao longo de um período de 16 anos de seguimento dos pacientes transplantados.

Os resultados indicaram que o sirolimo foi o imunossupressor com maior impacto sobre o custo total dos esquemas avaliados, evidenciado pela maior variação observada quando seu custo foi alterado (Figura 6).

Figura 6. Resultado da análise de sensibilidade determinística



Fonte: elaboração própria. Nota: Foi considerada uma variação de 0,9 a 1,1 exclusivamente nos cenários em que o imunossupressor integrava o esquema terapêutico, mantendo-se inalterados os demais componentes do tratamento.

5. Referências

1. Nelson J, Alvey N, Bowman L, Schulte J, Segovia MC, McDermott J et al. Consensus recommendations for use of maintenance immunosuppression in solid organ transplantation: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy, American Society of Transplantation, and the International Society for Heart and Lung Transplantation. Pharmacotherapy. 2022;42:599-633. doi: https://doi.org/10.1002/phar.2716.
2. 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. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2025 [acesso em 20 jan. 2026]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/rename/rename-2024.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria conjunta nº 2, de 05 de janeiro de 2021. Brasília: Ministério da Saúde, 2021 [acesso em 20 jan. 2026]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20210121_portaria_conjunta_pcdt_imunossupressao_transplante_cardiaco.pdf.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Uso de imunossupressores (everolimo, sirolimo e tacrolimo) em transplantes cardíacos. Relatório de Recomendação No. 175. Brasília: Conitec, set. 2015 [acesso em 20 jan. 2026]. Disponível na Internet: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2015/imunossupressores_transplantecardiaco_final.pdf/view.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Imunossupressão em Transplante de Pulmão. Brasília: Conitec, 2016 [acesso em 20 jan. 2026]. Disponível em:

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

http://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2016/imunossupressaotransplantepulmaocp29_2016.pdf/view.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria conjunta nº 5, de 22 de junho de 2017. Brasília: Ministério da Saúde, 2017 [acesso em 20 jan. 2026]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/i/imunosupressao-no-transplante-hepatico-em-adultos/view.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Imunossupressão no Transplante de Pâncreas. Brasília: Conitec, 2016 [acesso em 23 jan. 2026]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2016/relatorio_pcdt_imunossupressao_transplantepancreas_cp47_2016.pdf
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde. Relatório de recomendação nº 959: Transplante de intestino delgado e multivisceral para o tratamento de pacientes com falência intestinal e demais indicações. Brasília: Conitec, 2024 [acesso em 23 jan. 2026]. 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-demais-indicacoes/view.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde. Portaria Conjunta nº 1, de 5 de janeiro de 2021. Brasília: Ministério da Saúde, 2021 [acesso em 23 jan. 2026]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/i/imunossupressao-no-transplante-renal/view.
10. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Bulário Eletrônico: Azatioprina [Internet]. Brasília: Anvisa, 2026 [acesso em 23 jan. 2026]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=FURP-AZATIOPRINA.
11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Bulário Eletrônico: Ciclosporina [Internet]. Brasília: Anvisa, 2026 [acesso em 23 jan. 2026]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=ciclosporina.
12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Bulário Eletrônico: Everolimo [Internet]. Brasília: Anvisa, 2026 [acesso em 23 jan. 2026]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Everolimo.
13. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Bulário Eletrônico: Micofenolato de mofetila. Bula do medicamento. 2026. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=MICOFENOLATO%20DE%20MOFETILA.
14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Bulário Eletrônico: Micofenolato de sódio [Internet]. Brasília: Anvisa, 2026 [acesso em 23 jan. 2026]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=MICOFENOLATO%20DE%20SODIO.
15. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Bulário Eletrônico: Sirolimo [Internet]. Brasília: Anvisa, 2026 [acesso em 23 jan. 2026]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/detalhe/1327704?nomeProduto=RAPAMUNE.
16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Bulário Eletrônico: Tacrolimo [Internet]. Brasília: Anvisa, 2026 [acesso em 23 jan. 2026]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=tacrolimo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

17. Boing AC, Andrade FBD, Bertoldi AD, Peres KGDA, Massuda A, Boing AF. Prevalências e desigualdades no acesso aos medicamentos por usuários do Sistema Único de Saúde no Brasil em 2013 e 2019. Cadernos de Saúde Pública. 2022;38(6):e00114721. doi: https://doi.org/10.1590/0102-311XPT114721.
18. 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. Brasília: Ministério da Saúde, 2026 [acesso em 20 jan. 2026]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica_3ed.pdf.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde. Relatório de Recomendação Tacrolimo de liberação prolongada para o tratamento da imunossupressão em pacientes adultos submetidos a transplante hepático. Brasília: Ministério da Saúde, 2025 [acesso em 20 jan. 2026]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2025/relatorio-de-recomendacao-no-1043-tacrolimo-de-liberacao-prolongada.
20. Wadhawan M, Gupta C. Immunosuppression Monitoring-What Clinician Needs to Know? J Clin Exp Hepatol. 2023;13(4):691-697. doi: https://doi.org/10.1016/j.jceh.2023.01.003.
21. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Monitoramento da Incorporação de Tecnologias em Saúde. Monitoramento do transplante cardíaco no Brasil: 2000 a 2015. Brasília: Ministério da Saúde, 2021 [acesso em 20 jan. 2026]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/mt/monitoramento_transplante_cardiaco_brasil_2000-2015.pdf.
22. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Monitoramento da Incorporação de Tecnologias em Saúde. Monitoramento do transplante pulmonar no Brasil: 2000 a 2015. Brasília: Ministério da Saúde, 2021 [acesso em 20 jan. 2026]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/mt/monitoramento_transplante_pulmonar_brasil_2000-2015.pdf.
23. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Monitoramento da Incorporação de Tecnologias em Saúde. Monitoramento do transplante hepático no Brasil: 2000 a 2015. Brasília: Ministério da Saúde, 2021 [acesso em 20 jan. 2026]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/mt/monitoramento_transplante_hepatico_brasil_2000-2015.pdf.
24. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Monitoramento da Incorporação de Tecnologias em Saúde. Monitoramento do transplante renal no Brasil: 2000 a 2015. Brasília: Ministério da Saúde, 2021 [acesso em 20 jan. 2026]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/mt/monitoramento_transplante_renal_brasil_2000-2015.pdf/view.
25. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO). Registro Brasileiro de Transplantes. ABTO, 2024 [acesso em 20 jan. 2026]. Disponível em https://site.abto.org.br/wp-content/uploads/2025/05/rbt-n4-2024-populacao.pdf.
26. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde [Internet]. 2026 [acesso em 01 maio 2026]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/acesso-a-informacao/banco-de-precos

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

27. Brasil. Ministério da Saúde. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. 2026 [acesso em 01 maio 2026]. Disponível em: https://sigtap.datasus.gov.br/
28. Azevedo LS, Pierrotti LC, Abdala E, Costa SF, Strabelli TM, Campos SV et al. Cytomegalovirus infection in transplant recipients. Clinics (Sao Paulo). 2015;70(7):515-23. doi: https://doi.org/10.6061/clinics/2015(07)09.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Análise de Impacto Orçamentário

Imunossupressores na terapia de manutenção em pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos

Relatório Preliminar

Junho de 2026

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação de imunossupressores (tacrolimo, ciclosporina, sirolimo, everolimo, micofenolato de mofetila, micofenolato de sódio e azatioprina) para a terapia de manutenção em pacientes submetidos a transplante 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).

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), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar o impacto orçamentário de azatioprina, ciclosporina, everolimo, micofenolato de mofetila, micofenolato de sódio, sirolimo e tacrolimo, para a terapia de manutenção, em pacientes submetidos ao transplante 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.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

3. INTRODUÇÃO

No contexto brasileiro, o acesso às terapias imunossupressoras não ocorre de forma homogênea em todo o território nacional[1]. Embora alguns medicamentos estejam disponíveis para todos os pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos, nem todos os imunossupressores necessários estão incorporados e disponíveis de forma abrangente no nível federal, o que pode restringir o acesso em determinadas localidades[1].

Para alguns transplantes, como renal, cardíaco e hepático, são disponibilizados no Sistema Único de Saúde vários imunossupressores para manutenção da imunossupressão, com Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados. Contudo, na imunossupressão nos transplantes de pulmão, pâncreas e intestino, esses medicamentos não são disponibilizados e não há PCDT publicados.

Diante desse cenário, a análise de impacto orçamentário foi conduzida considerando os imunossupressores que não estão incorporados à Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) do SUS, mas que fazem parte do tratamento clínico de pacientes submetidos a transplante de órgão sólido[1].

4. MÉTODOS

Foi realizada uma análise de impacto orçamentário, assim como na análise de custo, as tecnologias imunossupressoras com base no contexto de esquemas terapêuticos, conforme protocolos clínicos nacionais e internacionais, com o objetivo de refletir de forma mais acurada a prática clínica. Os esquemas considerados foram aqueles identificados na síntese de evidências apresentada no Anexo 1 deste relatório.

As principais características da avaliação são apresentadas no Quadro 1.

Quadro 1. Características das avaliações econômicas

Antecedentes e objetivos	Avaliar o impacto orçamentário da incorporação de imunossupressores de manutenção para a terapia em pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos
Perspectiva	Sistema Único de Saúde (SUS)
População em estudo	Pacientes adultos e pediátricos submetidos ao transplante de coração, pulmão, fígado, pâncreas e intestino em uso de imunossupressores de manutenção
Intervenções	Tacrolimo, ciclosporina, sirolimo, everolimo, micofenolato de mofetila, micofenolato de sódio e azatioprina administrados em esquema de associação ou em monoterapia
Horizonte de tempo	5 anos (2027-2031)
Taxa de desconto	Não se aplica
Método de modelagem	Análise de impacto orçamentário

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública
Relatório Preliminar

Estimativa de custos	Custos médicos diretos com os imunossupressores: medicamentos, exames de dosagem de imunossupressores e acompanhamento pós-transplante*
Moeda	Real (R$)

Fonte: elaboração própria. *Nota: Em cada estimativa de custos de tratamento foram incluídos: o custo do corticosteroide; os custos das dosagens de níveis séricos de tacrolimo, ciclosporina, everolimo e sirolimo (quando o respectivo medicamento fazia parte do esquema terapêutico); além dos custos do acompanhamento pós-transplante e risco de internação por intercorrências.

Perspectiva

O estudo foi conduzido sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

No âmbito nacional, a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2024 elenca os grupos de medicamentos que compõem as linhas de cuidado no SUS, conforme estabelecido pela Portaria de Consolidação GM/MS nº 2, de 28 de setembro de 2017[2]. Esses grupos são organizados de acordo com suas características, responsabilidades e formas de provisão, em consonância com os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), que orientam o acesso às tecnologias em saúde[1].

Nesse contexto, destacam-se os seguintes imunossupressores utilizados em **transplantes cardíacos, hepáticos e renais**: azatioprina, ciclosporina, everolimo, micofenolato de mofetila, micofenolato de sódio e tacrolimo, com a inclusão do sirolimo para **transplantes renais**[1]. Ressalta-se que não há incorporação de imunossupressores a nível federal para os **transplantes pulmonares, pancreáticos e intestinais**.

População do estudo

A população do estudo foi composta por pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos (coração, pulmão, fígado, pâncreas e intestino) que necessitam de terapia de imunossupressão de manutenção por toda a vida. Ressalta-se que pacientes submetidos a transplante de rim não foram considerados, uma vez que tem todos os imunossupressores de terapia de manutenção incorporados em seu PCDT[3].

Para o cálculo da população elegível no primeiro ano de análise, foram consideradas: a população prevalente, correspondente ao número de pacientes em uso de terapia imunossupressora de manutenção após transplante de cada órgão em análise no ano anterior à possível incorporação (2025), e a população incidente, estimada pelo número de pacientes transplantados no ano seguinte.

A estimativa da população prevalente foi baseada em dados de Autorizações de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC) referentes ao ano de 2025[4], ou com base nos

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública
Relatório Preliminar

dados dos Sistema Nacional de Transplantes a partir dos quais se identificou o quantitativo de pacientes em uso de imunossupressores de manutenção[5].

Para a estimativa da população incidente em 2026, utilizou-se o número de transplantes realizados no ano anterior como base, ajustado por uma taxa de crescimento anual dos transplantes e pela probabilidade de sobrevida do enxerto no primeiro ano até o quinto ano pós-transplante[5-10].

No segundo ano, que reflete o tratamento nos demais anos, foi utilizado para o cálculo da população prevalente: o número de pacientes em uso de terapia imunossupressora no ano anterior multiplicado pela probabilidade de sobrevida do enxerto em cinco anos somados aos pacientes que transplantaram no ano anterior multiplicado pela probabilidade de sobrevida do enxerto em dois anos.

Para obter a população incidente foi considerado o número de transplantes realizados no ano anterior como base, ajustado pela taxa de crescimento anual dos transplantes e multiplicado pela probabilidade de sobrevida do enxerto no primeiro ano pós-transplante. O mesmo raciocínio foi empregado nos anos seguintes até o quinto ano após a incorporação.

Os Quadros 2 a 6 apresentam os parâmetros populacionais referente a cada transplante de órgão.

Quadro 2. Parâmetros populacionais considerados na terapia de manutenção do transplante cardíaco

TRANSPLANTE DE CORAÇÃO		
Parâmetros - População	**Quantidade**	**Referência**
Pacientes em uso imunossupressor manutenção pós transplante cardíaco 2025	518	Brasil, 2025[4]
Adultos em uso imunossupressor manutenção pós transplante cardíaco 2025	445	Brasil, 2025[4]
Aumento anual do número de transplantes cardíacos realizados	26	ABTO, 2024[6]
Aumento anual do número de transplantes cardíacos realizados em adultos	22	Brasil, 2026[5]
Número de transplantes cardíacos 2025	428	Brasil, 2026[5]

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Número de transplantes cardíacos em adultos 2025	368	Brasil, 2026[5]
% de adultos	86%	Brasil, 2025[4]
Sobrevida enxerto primeiro ano pós transplante	71%	Brasil, 2021[7]
Sobrevida enxerto segundo ano pós transplante	67%	Brasil, 2021[7]
Sobrevida enxerto terceiro ano pós transplante	65%	Brasil, 2021[7]
Sobrevida enxerto quarto ano pós transplante	63%	Brasil, 2021[7]
Sobrevida enxerto quinto ano pós transplante	60%	Brasil, 2021[7]
Sobrevida enxerto após quinto ano	58%	Brasil, 2021[7]
Diferença anual da sobrevida do enxerto	3%	Calculado com base nas % de sobrevida

Fonte: elaboração própria. Legenda: ABTO: Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos.

Quadro 3. Parâmetros populacionais considerados na terapia de manutenção do transplante pulmonar

TRANSPLANTE DE PULMÃO		
Parâmetros - População	**Quantidade**	**Referência**
Pacientes em uso imunossupressor manutenção pós transplante pulmonar 2025	44	Brasil, 2025[4]
Adultos em uso imunossupressor manutenção pós transplante pulmonar 2025	43	Brasil, 2025[4]
Aumento anual do número de transplantes pulmonares realizados	5	ABTO, 2024[6]
Aumento anual do número de transplantes pulmonares realizados em adultos	5	Brasil, 2026[5]
Número de transplantes pulmonares 2025	96	Brasil, 2026[5]
Número de transplantes pulmonares em adultos 2025	94	Brasil, 2026[5]
% de adultos	98%	Brasil, 2025[4]

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Sobrevida enxerto primeiro ano pós transplante	76%	Brasil, 2021[8]
Sobrevida enxerto segundo ano pós transplante	68%	Brasil, 2021[8]
Sobrevida enxerto terceiro ano pós transplante	62%	Brasil, 2021[8]
Sobrevida enxerto quarto ano pós transplante	56%	Brasil, 2021[8]
Sobrevida enxerto quinto ano pós transplante	52%	Brasil, 2021[8]
Sobrevida enxerto após quinto ano	43%	Brasil, 2021[8]
Diferença anual da sobrevida do enxerto	9%	Calculado com base nas % de sobrevida

Fonte: elaboração própria. Legenda: ABTO: Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos.

Quadro 4. Parâmetros populacionais considerados na terapia de manutenção do transplante hepático

TRANSPLANTE DE FÍGADO		
Parâmetros - População	**Quantidade**	**Referência**
Pacientes em uso imunossupressor manutenção pós transplante hepático 2025	2785	Brasil, 2025[4]
Adultos em uso imunossupressor manutenção pós transplante hepático 2025	2339	Brasil, 2025[4]
Aumento anual do número de transplantes hepáticos realizados	77	ABTO, 2024[6]
Aumento anual do número de transplantes hepáticos realizados em adultos	65	Brasil, 2026[5]
Número de transplantes hepáticos 2025	2573	Brasil, 2026[5]
Número de transplantes hepáticos em adultos 2025	2161	Brasil, 2026[5]
% de adultos	84%	Brasil, 2025[4]
Sobrevida enxerto primeiro ano pós transplante	74%	ABTO, 2024[6]
Sobrevida enxerto segundo ano pós transplante	69%	ABTO, 2024[6]

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Sobrevida enxerto terceiro ano pós transplante	67%	ABTO, 2024[6]
Sobrevida enxerto quarto ano pós transplante	63%	ABTO, 2024[6]
Sobrevida enxerto quinto ano pós transplante	61%	ABTO, 2024[6]
Sobrevida enxerto após quinto ano	51%	ABTO, 2024[6]
Diferença anual da sobrevida do enxerto	10%	Calculado com base nas % de sobrevida

Fonte: elaboração própria. Legenda: ABTO: Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos.

Quadro 5. Parâmetros populacionais considerados na terapia de manutenção do transplante pancreático

TRANSPLANTE DE PÂNCREAS		
Parâmetros - População	**Quantidade**	**Referência**
Pacientes em uso imunossupressor manutenção pós transplante pancreático 2025	32	Brasil, 2026[5]
Adultos em uso imunossupressor manutenção pós transplante pancreático 2025	29	Brasil, 2026[5]
Aumento anual do número de transplantes pancreáticos realizados	8	Brasil, 2026[5]
Aumento anual do número de transplantes pancreáticos realizados em adultos	7	Brasil, 2026[5]
Número de transplantes pancreáticos 2025	25	Brasil, 2026[5]
Número de transplantes pancreáticos em adultos 2025	23	Brasil, 2026[5]
% de adultos	92%	Brasil, 2026[5]
Sobrevida enxerto primeiro ano pós transplante	50%	Perosa et al. 2025[9]
Sobrevida enxerto segundo ano pós transplante	50%	Perosa et al. 2025[9]
Sobrevida enxerto terceiro ano pós transplante	47%	Perosa et al. 2025[9]
Sobrevida enxerto quarto ano pós transplante	47%	Perosa et al. 2025[9]

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Sobrevida enxerto quinto ano pós transplante	47%	Perosa et al. 2025[9]
Sobrevida enxerto após quinto ano	43%	Perosa et al. 2025[9]
Diferença anual da sobrevida do enxerto	4%	Calculado com base nas % de sobrevida

Fonte: elaboração própria. Legenda: ABTO: Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos.

Quadro 6. Parâmetros populacionais considerados na terapia de manutenção do transplante intestinal

TRANSPLANTE DE INTESTINO		
Parâmetros - População	**Quantidade**	**Referência**
Pacientes em uso imunossupressor manutenção pós transplante intestinal 2025	2	Brasil, 2025[4]
Adultos em uso imunossupressor manutenção pós transplante intestinal 2025	2	Brasil, 2025[4]
Aumento anual do número de transplantes intestinais realizados	15	Brasil, 2025[10]
Aumento anual do número de transplantes intestinais realizados em adultos	15	Brasil, 2025[10]
Número de transplantes intestinais 2025	1	Brasil, 2026
Número de transplantes intestinais em adultos 2025	1	Brasil, 2026
% de adultos	100%	Brasil, 2025[4]
Sobrevida enxerto primeiro ano pós transplante	76%	Brasil, 2025[10]
Sobrevida enxerto segundo ano pós transplante	68%	Brasil, 2025[10]
Sobrevida enxerto terceiro ano pós transplante	61%	Brasil, 2025[10]
Sobrevida enxerto quarto ano pós transplante	59%	Brasil, 2025[10]
Sobrevida enxerto quinto ano pós transplante	54%	Brasil, 2025[10]
Sobrevida enxerto após quinto ano	51%	Brasil, 2025[10]

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Diferença anual da sobrevida do enxerto	3%	Calculado com base nas % de sobrevida

Fonte: elaboração própria. Legenda: ABTO: Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos.

Intervenções

Considerou as intervenções comparáveis entre si, uma vez que os protocolos clínicos utilizam-os de forma combinada de acordo com a característica clínica do paciente[1,11-17]. Dessa forma, foram considerados os esquemas de tratamento que foram encontradas evidências científicas no PTC do Anexo 1 e com base nos protocolos clínicos e diretrizes estabelecidos[1,11-17].

Horizonte temporal

O horizonte temporal foi de cinco anos, de acordo com as recomendações da diretriz metodológica brasileira[18].

Taxa de desconto

Não foi adotada taxa de desconto.

Mensuração e valoração de custos

Foram considerados os seguintes custos médicos diretos: medicamentos, exames de dosagem de imunossupressores e acompanhamento pós-transplante. Embora os medicamentos estejam disponíveis no SUS, nem todos possuem disponibilidade específica para todos os transplantes sólidos. Ainda assim, os valores utilizados correspondem àqueles praticados na rotina assistencial[1,11-17].

Os custos com os medicamentos foram obtidos através de consulta ao Banco de Preços em Saúde (BPS)[19], enquanto os custos relativos a dosagem sérica dos imunossupressores são advindos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP)[20]. O detalhamento se encontra no Anexo 2.

Moeda

Todos os custos foram em real (R$).

4.6 Difusão da tecnologia

Visto que a maioria dos imunossupressores já está incorporada ao SUS para alguns transplantes de órgãos sólidos[1] (Quadro 7), e todos estão para transplante de rim[1,3], projeta-se que a expansão do acesso para as indicações remanescentes seja facilitada. Nesse cenário, estimou-se uma taxa de difusão entre 90% e 100% ao longo do horizonte temporal analisado.

Quadro 7. Incorporação de imunossupressores por tipo de transplante de órgão, a nível federal

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

Imunossupressores	Coração*	Pulmão*	Fígado	Pâncreas*	Intestino
azatioprina 50 mg	Incorporado	Não incorporado	Incorporado	Não incorporado	Não incorporado
ciclosporina 25 mg	Incorporado	Não incorporado	Incorporado	Não incorporado	Não incorporado
ciclosporina 50 mg	Incorporado	Não incorporado	Incorporado	Não incorporado	Não incorporado
ciclosporina 100 mg	Incorporado	Não incorporado	Incorporado	Não incorporado	Não incorporado
everolimo 0,5 mg	Incorporado	Não incorporado	Incorporado	Não incorporado	Não incorporado
everolimo 0,75 mg	Incorporado	Não incorporado	Incorporado	Não incorporado	Não incorporado
everolimo 1 mg	Incorporado	Não incorporado	Incorporado	Não incorporado	Não incorporado
micofenolato de mofetila 500 mg	Incorporado	Não incorporado	Incorporado	Não incorporado	Não incorporado
micofenolato de sódio 180 mg	Incorporado	Não incorporado	Incorporado	Não incorporado	Não incorporado
micofenolato de sódio 360 mg	Incorporado	Não incorporado	Incorporado	Não incorporado	Não incorporado
sirolimo 1 mg	Não incorporado	Não incorporado	Incorporado, apenas para pediatria	Não incorporado	Não incorporado
sirolimo 2 mg	Não incorporado	Não incorporado	Incorporado, apenas para pediatria	Não incorporado	Não incorporado
tacrolimo 1 mg	Incorporado	Não incorporado	Incorporado	Não incorporado	Não incorporado
tacrolimo 5 mg	Incorporado	Não incorporado	Incorporado	Não incorporado	Não incorporado

Fonte: elaboração própria. Nota: Embora alguns desses medicamentos tenham sido avaliados pela Conitec para transplantes cardíaco, de pâncreas e de pulmão em 2015 e 2016, a disponibilização no SUS para indicações fora da

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

bula (*off-label*) dependia, à época, de autorização excepcional da Anvisa. Com a flexibilização dessa barreira normativa em 2022, a discussão foi retomada, demandando uma nova síntese de evidências devido ao tempo decorrido desde as deliberações anteriores.

Cenários

Foram calculados cenários de acordo com a incorporação do medicamento imunossupressor a nível federal[1] (Quadro 8). Ressalta-se que para pacientes submetidos a transplante de rim todos os medicamentos foram incorporados, desta forma não foi realizada a análise dele[1].

Os cenários de terapia de imunossupressores avaliados foram:

- Incorporação de sirolimo nas doses de 1 mg e 2 mg para os transplantes cardíacos e hepáticos
- Incorporação de todos os imunossupressores para os transplantes pulmonares, pancreáticos e intestinais.

Destaca-se que, com exceção de coração e fígado, os demais órgãos não tiveram cenário de referência, uma vez que não tem imunossupressor incorporado[1,3].

No Quadro 8, são apresentados os imunossupressores incluídos na avaliação de impacto orçamentário, por ordem de frequência de uso, em monoterapia e em esquemas.

Quadro 8. Tratamento de imunossupressão por tipo de transplante de órgão sólido

Coração	Pulmão	Fígado	Pâncreas	Intestino
TAC + MMF	TAC + MMF	TAC	TAC + MMF	TAC
CsA + MMF	SRL+ TAC	TAC + MMF	CsA + MMF	CsA
TAC + AZA	CsA + MMF	CsA	SRL + MMF	TAC + SRL
CsA + AZA	EVR + CsA	MMF + CsA	AZA + CsA	TAC + SRL + MMF
EVR + MMF	TAC + AZA	MMF	SRL + TAC	TAC + AZA
EVR + CsA	CsA + SRL + AZA	CsA + AZA	ECMPS + TAC	CsA + AZA
TAC + SRL	CsA + AZA	TAC + AZA	EVR + TAC	

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

SRL + CsA	TAC + SRL + AZA	ECMPS + TAC		
SRL + MMF	EC-MPS + CsA	EVR		
ECMPS + CsA		SRL		
EVR + TAC				

Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EC-MPS: micofenolato de sódio; EVR: everolimo; MMF: micofenolato de mofetila; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

5. Resultados

5.1 Transplante de coração

A projeção da população-alvo para a terapia imunossupressora de manutenção baseou-se nos pacientes em acompanhamento em 2025 somados aos novos casos anuais e aos pacientes em seguimento de longo prazo (anos 1 a 5 pós-transplante), conforme o Quadro 9.

No transplante cardíaco, estima-se um crescimento populacional de 1.931 pacientes em 2027 para 2.511 em 2031, mantendo uma média de 1.790 pacientes por ano.

Quadro 9. Quantidade de pacientes com necessidade de uso de imunossupressão no transplante cardíaco, no período de 2027-2031

Parâmetros	2027	2028	2029	2030	2031
Pacientes em acompanhamento até 2025	419	407	394	383	371
Novos transplantes	413	435	458	480	502
Pacientes em acompanhamento no Ano 1	277	293	309	325	341
Pacientes em acompanhamento no Ano 2	247	262	277	292	307
Pacientes em acompanhamento no Ano 3	0	239	254	268	283
Pacientes em acompanhamento no Ano 4	0	0	232	246	260
Pacientes em acompanhamento no Ano 5	0	0	0	221	234
Pacientes em acompanhamento no Ano 5+	0	0	0	0	213
População-alvo	**1.356**	**1.636**	**1.923**	**2.214**	**2.511**

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Fonte: elaboração própria.

Foram utilizados o percentual do perfil de uso de cada tratamento no primeiro ano, e no segundo (referente aos demais anos), conforme indicado por especialistas de um dos centros transplantadores do país. (Quadro 10).

Quadro 10. Custos dos tratamentos com base no perfil de uso dos imunossupressores de manutenção no transplante cardíaco

Parâmetros Custos		Cenário Base	Cenário Alternativo - srl 90%	Cenário Alternativo - SRL 100%
Ano 1 pós transplante	**Custo médio total por pessoa/ano**	**% de uso**	**% de uso**	**% de uso**
TAC + MMF	R$ 4.962,85	62,0%	62,0%	62,0%
CsA + MMF	R$ 8.553,81	12,0%	12,0%	12,0%
TAC + AZA	R$ 6.046,90	6,0%	6,0%	6,0%
CsA + AZA	R$ 9.637,86	5,0%	5,0%	5,0%
EVR + MMF	R$ 9.920,59	5,0%	5,0%	5,0%
EVR + CsA	R$ 14.769,93	3,0%	3,0%	3,0%
TAC + SRL	R$ 20.363,47	0,0%	1,8%	2,0%
SRL + CsA	R$ 23.954,43	0,0%	1,8%	2,0%
SRL + MMF	R$ 19.105,09	0,0%	0,9%	1,0%
ECMPS + CsA	R$ 9.289,65	1,0%	1,3%	1,0%
EVR + TAC	R$ 11.178,97	1,0%	1,2%	1,0%
Ano 2 + pós transplante	**Custo médio total por pessoa/ano**	**% de uso**	**% de uso**	**% de uso**
TAC + MMF	R$ 3.408,17	50,0%	50,0%	50,0%

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

CsA + MMF	R$ 6.110,64	15,0%	15,0%	15,0%
TAC + AZA	R$ 4.492,22	8,0%	8,0%	8,0%
CsA + AZA	R$ 7.194,69	6,0%	6,0%	6,0%
EVR + MMF	R$ 7.217,02	5,0%	5,0%	5,0%
EVR + CsA	R$ 11.108,76	5,0%	5,0%	5,0%
TAC + SRL	R$ 18.808,79	0,0%	2,7%	3,0%
SRL + CsA	R$ 21.511,26	0,0%	1,8%	2,0%
SRL + MMF	R$ 17.619,52	0,0%	1,8%	2,0%
ECMPS + CsA	R$ 6.846,48	2,0%	2,4%	2,0%
EVR + TAC	R$ 8.406,29	2,0%	2,3%	2,0%

Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EC-MPS: micofenolato de sódio; EVR: everolimo; MMF: micofenolato de mofetila; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

O impacto orçamentário do Cenário de referência (tacrolimo, ciclosporina, micofenolato de mofetila, micofenolato de sódio, everolimo e azatioprina), considerando os custos de tratamento, é descrito no Quadro 11. No horizonte temporal de cinco anos, o valor de desembolso para o Cenário de referência é de R$ 48.034.589,23.

Quadro 11. Impacto orçamentário calculado para o cenário de referência no transplante cardíaco

Cenário de referência	2027	2028	2029	2030	2031
TAC + MMF	R$ 2.877.087,03	R$ 3.384.748,46	R$ 3.905.275,12	R$ 4.431.613,25	R$ 4.968.873,46
CsA + MMF	R$ 1.288.051,68	R$ 1.547.058,13	R$ 1.812.984,53	R$ 2.082.036,83	R$ 2.356.963,90
TAC + AZA	R$ 488.654,91	R$ 589.319,51	R$ 692.697,27	R$ 797.300,63	R$ 904.207,36
CsA + AZA	R$ 605.991,62	R$ 727.939,49	R$ 853.146,40	R$ 979.825,48	R$ 1.109.271,35
EVR + MMF	R$ 545.035,65	R$ 649.058,36	R$ 755.805,36	R$ 863.782,98	R$ 974.073,42
EVR + CsA	R$ 706.676,74	R$ 859.628,71	R$ 1.016.774,04	R$ 1.175.813,59	R$ 1.338.413,13
ECMPS + CsA	R$ 167.469,31	R$ 213.032,07	R$ 251.829,52	R$ 291.093,94	R$ 331.235,98
EVR + TAC	R$ 204.685,77	R$ 250.483,54	R$ 297.550,61	R$ 345.191,04	R$ 393.909,04

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Total	**R$ 6.678.966,95**	**R$ 7.970.784,73**	**R$ 9.288.512,24**	**R$ 10.621.466,70**	**R$ 12.376.947,66**

Fonte: elaboração própria.

Foram elaborados dois cenários alternativos para a incorporação do sirolimo: um conservador (Cenário alternativo 1), com taxa de difusão inicial de 90%, e um agressivo (Cenário alternativo 2), no qual a taxa de difusão atinge 100%. No horizonte temporal de cinco anos, o valor de desembolso para o Cenário 1 é de R$ 11.130.451,43 e para o Cenário 2 é de R$ 12.367.168,26.

Os impactos orçamentários calculados para ambos os cenários estão apresentados no Quadro 12.

Quadro 12. Impacto orçamentário calculado para o cenários de incorporação de sirolimo no transplante cardíaco

Cenário 1 - Sirolimo iniciando com 90% de uso	**2027**	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**
Custo médio por pessoa/ano	R$ 19.790,68	R$ 19.715,61	R$ 19.661,77	R$ 19.621,90	R$ 19.590,68
População efetiva	78	95	113	131	149
Desembolso (em reais)	R$ 1.543.348,97	R$ 1.877.211,54	R$ 2.220.225,72	R$ 2.567.373,85	R$ 2.922.291,34
Desembolso (em reais) em cinco anos			**R$ 11.130.451,43**		
Cenário 2 - Sirolimo iniciando com 100% de uso	**2027**	**2028**	**2029**	**2030**	
Custo médio por pessoa/ano	R$ 19.790,68	R$ 19.715,61	R$ 19.661,77	R$ 19.621,90	R$ 19.590,68
População efetiva	87	106	125	145	166
Desembolso (em reais)	R$ 1.714.832,19	R$ 2.085.790,60	R$ 2.466.917,47	R$ 2.852.637,62	R$ 3.246.990,38
Desembolso (em reais) em cinco anos			**R$ 12.367.168,26**		

Fonte: elaboração própria.

5.2 Transplante de pulmão

A projeção da população-alvo para a terapia imunossupressor de manutenção foi realizada com base nos pacientes em acompanhamento em 2025 somados aos novos casos anuais e aos pacientes em seguimento de longo prazo (anos 1 a 5 pós-transplante), conforme o Quadro 13.

No transplante pulmonar, estima-se um crescimento populacional de 279 pacientes em 2027 para 533 em 2031, mantendo uma média de 409 pacientes por ano.

Quadro 13. Quantidade de pacientes com necessidade de uso de imunossupressão no transplante pulmonar, no período de 2027-2031

Parâmetros	**2027**	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Pacientes em acompanhamento até 2025	36	32	30	27	24
Novos transplantes	104	109	114	119	123
Pacientes em acompanhamento no Ano 1	75	79	83	86	90
Pacientes em acompanhamento no Ano 2	64	67	71	74	77
Pacientes em acompanhamento no Ano 3	0	58	61	64	67
Pacientes em acompanhamento no Ano 4	0	0	53	55	58
Pacientes em acompanhamento no Ano 5	0	0	0	49	51
Pacientes em acompanhamento no Ano 5+	0	0	0	0	40
População-alvo	**279**	**346**	**411**	**475**	**533**

Fonte: elaboração própria.

Foram utilizados o percentual do perfil de uso de cada tratamento no primeiro ano, e no segundo (referente aos demais anos), conforme indicado por especialistas de um dos centros transplantadores do país (Quadro 14). Destaca-se que não há Cenário de referência, pois nenhum imunossupressor tem incorporação para uso em pacientes submetidos a transplante de pulmão.

Quadro 14. Custos dos tratamentos com base no perfil de uso dos imunossupressores de manutenção no transplante pulmonar

Parâmetros Custos		Cenário Base*	Cenário Alternativo - 90%	Cenário Alternativo - 100%
Ano 1 pós transplante	**Custo médio total por pessoa/ano**	**% de uso**	**% de uso**	**% de uso**
TAC + MMF	R$ 5.296,03	0,0%	65,7%	73,0%
SRL+ TAC	R$ 8.887,00	0,0%	9,0%	10,0%
CsA + MMF	R$ 20.696,65	0,0%	6,3%	7,0%
EVR + CsA	R$ 6.380,08	0,0%	2,7%	3,0%

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

TAC + AZA	R$ 15.103,12	0,0%	1,8%	2,0%
CsA + SRL + AZA	R$ 9.971,05	0,0%	1,8%	2,0%
CsA + AZA	R$ 9.622,84	0,0%	0,9%	1,0%
TAC + SRL + AZA	R$ 22.284,40	0,0%	0,9%	1,0%
EC-MPS + CsA	R$ 24.287,62	0,0%	0,9%	1,0%
Ano 2 + pós transplante	**Custo médio total por pessoa/ano**	**% de uso**	**% de uso**	**% de uso**
TAC + MMF	R$ 3.408,17	0,0%	49,5%	55,0%
SRL+ TAC	R$ 6.110,64	0,0%	10,4%	11,5%
CsA + MMF	R$ 18.808,79	0,0%	7,7%	8,5%
EVR + CsA	R$ 4.492,22	0,0%	7,7%	8,5%
TAC + AZA	R$ 11.108,76	0,0%	5,9%	6,5%
CsA + SRL + AZA	R$ 7.194,69	0,0%	3,6%	4,0%
CsA + AZA	R$ 6.846,48	0,0%	2,7%	3,0%
TAC + SRL + AZA	R$ 18.808,79	0,0%	1,4%	1,5%
EC-MPS + CsA	R$ 21.511,26	0,0%	1,4%	1,5%

Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EC-MPS: micofenolato de sódio; EVR: everolimo; MMF: micofenolato de mofetila; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo. *sem incorporação federal

Foram elaborados dois Cenários alternativos para a incorporação dos imunossupressores: um conservador (Cenário alternativo 1), com taxa de difusão inicial de 90%, e um agressivo (Cenário alternativo 2), no qual a taxa de difusão atinge 100%.

No horizonte temporal de cinco anos, o valor de desembolso para o Cenário 1 é de R$ 12.278.583,25 e para o Cenário 2 é de R$ 13.642.870,28.

Os impactos orçamentários calculados para ambos os cenários estão apresentados no Quadro 15.

Quadro 15. Impacto orçamentário calculado para o cenários de incorporação de imunossupressores no transplante pulmonar

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Cenário 1 - Iniciando com 90% de uso imunossupressores	2027	2028	2029	2030	2031
Custo médio por pessoa/ano	R$ 6.780,48	R$ 6.717,71	R$ 6.677,01	R$ 6.647,83	R$ 6.628,22
População efetiva	251	311	370	427	480
Desembolso (em reais)	R$ 1.701.278,85	R$ 2.091.041,58	R$ 2.467.501,30	R$ 2.839.621,54	R$ 3.179.139,97
Desembolso (em reais) em cinco anos			**R$ 12.278.583,25**		
Cenário 2 - Iniciando com 100% de uso imunossupressores	**2027**	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**
Custo médio por pessoa/ano	R$ 6.780,48	R$ 6.717,71	R$ 6.677,01	R$ 6.647,83	R$ 6.628,22
População efetiva	279	346	411	475	533
Desembolso (em reais)	R$ 1.890.309,84	R$ 2.323.379,53	R$ 2.741.668,11	R$ 3.155.135,04	R$ 3.532.377,74
Desembolso (em reais) em cinco anos			**R$ 13.642.870,28**		

Fonte: elaboração própria.

5.3 Transplante de fígado

A projeção da população-alvo para o tratamento imunossupressor de manutenção foi realizada com base nos pacientes em acompanhamento em 2025 somados aos novos casos anuais e aos pacientes em seguimento de longo prazo (anos 1 a 5 pós-transplante), conforme o Quadro 16.

No transplante hepático, estima-se um crescimento populacional de 7.324 pacientes em 2027 para 11.680 em 2031, mantendo uma média de 9.883 pacientes por ano que necessitam de imunossupressores de manutenção.

Quadro 16. Quantidade de pacientes com necessidade de uso de imunossupressão no transplante hepático, no período de 2027-2031

Parâmetros	2027	2028	2029	2030	2031
Pacientes em acompanhamento até 2025	1895	1705	1535	1381	1243
Novos transplantes	2291	2355	2420	2485	2549

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Pacientes em acompanhamento no Ano 1	1647	1695	1743	1791	1839
Pacientes em acompanhamento no Ano 2	1491	1536	1581	1625	1670
Pacientes em acompanhamento no Ano 3	0	1448	1491	1535	1578
Pacientes em acompanhamento no Ano 4	0	0	1362	1402	1443
Pacientes em acompanhamento no Ano 5	0	0	0	1318	1358
Pacientes em acompanhamento no Ano 5+	0	0	0	0	1102
População-alvo	**7.324**	**8.740**	**10.132**	**11.538**	**11.680**

Fonte: elaboração própria.

Foram utilizados o percentual do perfil de uso de cada tratamento no primeiro ano, e no segundo (referente aos demais anos), conforme indicado por especialistas de um dos centros transplantadores do país (Quadro 17).

Quadro 17. Custos dos tratamentos com base no perfil de uso dos imunossupressores de manutenção no transplante hepático

Parâmetros Custos		Cenário Base	Cenário Alternativo - srl 90%	Cenário Alternativo - SRL 100%
Ano 1 pós transplante	**Custo médio total por pessoa/ano**	**% de uso**	**% de uso**	**% de uso**
TAC	R$ 4.738,67	62,0%	62,0%	62,0%
TAC + MMF	R$ 5.242,37	12,0%	12,0%	12,0%
CsA	R$ 8.329,63	6,0%	6,0%	6,0%
MMF + CsA	R$ 8.833,33	5,0%	5,0%	5,0%
MMF	R$ 3.480,29	5,0%	5,0%	5,0%
CsA + AZA	R$ 9.917,38	3,0%	3,0%	3,0%
TAC + AZA	R$ 6.326,42	2,0%	2,0%	2,0%

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

ECMPS + TAC	R$ 5.978,21	3,0%	3,0%	3,0%
EVR	R$ 9.696,41	2,0%	1,1%	1,0%
SRL	R$ 18.880,91	0,0%	0,9%	1,0%
Ano 2 + pós transplante	**Custo médio total por pessoa/ano**	**% de uso**	**% de uso**	**% de uso**
TAC	R$ 2.904,47	50,0%	50,0%	50,0%
TAC + MMF	R$ 3.408,17	10,0%	10,0%	10,0%
CsA	R$ 5.606,94	8,0%	8,0%	8,0%
MMF + CsA	R$ 6.110,64	8,0%	8,0%	8,0%
MMF	R$ 1.715,20	4,0%	4,0%	4,0%
CsA + AZA	R$ 7.194,69	4,0%	4,0%	4,0%
TAC + AZA	R$ 4.492,22	4,0%	4,0%	4,0%
ECMPS + TAC	R$ 4.144,01	4,0%	4,0%	4,0%
EVR	R$ 6.713,32	8,0%	4,4%	4,0%
SRL	R$ 17.115,82	0,0%	3,6%	4,0%

Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EC-MPS: micofenolato de sódio; EVR: everolimo; MMF: micofenolato de mofetila; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

O impacto orçamentário do Cenário de referência foi realizado considerando os custos de tratamento (Quadro 18). No horizonte temporal de cinco anos, o valor de desembolso total para o Cenário de referência é de R$ 218.792.782,27.

Quadro 18. Impacto orçamentário calculado para o cenário de referência no transplante hepático

Cenário de referência	2027	2028	2029	2030	2031
TAC	R$ 14.039.734,88	R$ 16.191.857,83	R$ 18.308.883,06	R$ 20.447.076,41	R$ 22.350.982,85

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

TAC + MMF	R$ 3.156.521,39	R$ 3.657.683,68	R$ 4.150.609,08	R$ 4.648.502,31	R$ 5.091.412,05
CsA	R$ 3.402.618,18	R$ 4.040.980,20	R$ 4.668.501,51	R$ 5.302.561,06	R$ 5.864.255,92
MMF + CsA	R$ 3.472.332,22	R$ 4.161.378,94	R$ 4.838.611,07	R$ 5.522.968,81	R$ 6.128.460,97
MMF	R$ 743.947,79	R$ 847.898,32	R$ 950.190,73	R$ 1.053.483,19	R$ 1.145.707,23
CsA + AZA	R$ 2.130.095,25	R$ 2.538.164,57	R$ 2.939.278,61	R$ 3.344.587,52	R$ 3.703.468,11
TAC + AZA	R$ 1.194.293,55	R$ 1.445.252,43	R$ 1.691.868,57	R$ 1.941.103,90	R$ 2.161.350,31
ECMPS + TAC	R$ 1.245.174,26	R$ 1.480.730,94	R$ 1.712.281,50	R$ 1.946.248,23	R$ 2.153.473,09
Total	**R$ 32.532.245,89**	**R$ 38.249.640,04**	**R$ 43.871.102,21**	**R$ 49.550.422,82**	**R$ 5.990.260,79**

Foram elaborados dois cenários alternativos para a incorporação do sirolimo: um conservador (Cenário alternativo 1), com taxa de difusão inicial de 90%, e um agressivo (Cenário alternativo 2), no qual a taxa de difusão atinge 100%. No horizonte temporal de cinco anos, o valor de desembolso para o Cenário 1 é de R$ 25.726.668,65 e para o Cenário 2 é de R$ 28.585.187,39.

Os impactos orçamentários calculados para ambos os cenários estão apresentados no Quadro 19.

Quadro 19. Impacto orçamentário calculado para o cenários de incorporação de sirolimo no transplante hepático

Cenário 1 - Iniciando com 90% de uso sirolimo	**2027**	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**
Custo médio por pessoa/ano	R$ 17.296,13	R$ 17.264,87	R$ 17.244,23	R$ 17.229,16	R$ 17.219,31
População efetiva	202	251	299	348	391
Desembolso (em reais)	R$ 3.490.718,75	R$ 4.334.207,35	R$ 5.162.804,33	R$ 6.000.382,73	R$ 6.738.555,49
Desembolso (em reais) em cinco anos			**R$ 25.726.668,65**		
Cenário 2 - Iniciando com 100% de uso de sirolimo	**2027**	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**
Custo médio por pessoa/ano	R$ 17.296,13	R$ 17.264,87	R$ 17.244,23	R$ 17.229,16	R$ 17.219,31
População efetiva	224	279	333	387	435

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

Desembolso (em reais)	R$ 3.878.576,39	R$ 4.815.785,94	R$ 5.736.449,25	R$ 6.667.091,92	R$ 7.487.283,88
Desembolso (em reais) em cinco anos			**R$ 28.585.187,39**		

Fonte: elaboração própria.

5.4 Transplante de pâncreas

A projeção da população-alvo para o tratamento imunossupressor de manutenção foi realizada com base nos pacientes em acompanhamento em 2025 somados aos novos casos anuais e aos pacientes em seguimento de longo prazo (anos 1 a 5 pós-transplante), conforme o Quadro 20.

No transplante pancreático, estima-se um crescimento populacional de 92 pacientes em 2027 para 209 em 2031, mantendo uma média de 147 pacientes por ano que necessitam de imunossupressores de manutenção.

Quadro 20. Quantidade de pacientes com necessidade de uso de imunossupressão no transplante pancreático, no período de 2027-2031

Parâmetros	2027	2028	2029	2030	2031
Pacientes em acompanhamento até 2025	27	26	25	24	23
Novos transplantes	38	45	52	60	67
Pacientes em acompanhamento no Ano 1	15	19	23	26	30
Pacientes em acompanhamento no Ano 2	12	15	19	23	26
Pacientes em acompanhamento no Ano 3	0	11	14	18	21
Pacientes em acompanhamento no Ano 4	0	0	11	14	18
Pacientes em acompanhamento no Ano 5	0	0	0	11	14
Pacientes em acompanhamento no Ano 5+	0	0	0	0	10
População-alvo	**92**	**116**	**144**	**175**	**209**

Fonte: elaboração própria.

Foram utilizados o percentual do perfil de uso de cada tratamento no primeiro ano, e no segundo (referente aos demais anos), conforme indicado por especialistas de um dos centros transplantadores do país (Quadro 21).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório Preliminar

É importante destacar que não há um cenário de referência, sobretudo porque nenhum desses imunossupressores foi incorporado para pacientes submetidos a esse tipo de transplante.

Quadro 21. Custos dos tratamentos com base no perfil de uso dos imunossupressores de manutenção no transplante pancreático

Parâmetros Custos		Cenário Base	Cenário Alternativo - 90%	Cenário Alternativo - 100%
Ano 1 pós transplante	**Custo médio total por pessoa/ano**	**% de uso**	**% de uso**	**% de uso**
TAC + MMF	R$ 5.091,79	0,0%	63,0%	70,0%
CsA + MMF	R$ 8.682,76	0,0%	10,8%	12,0%
SRL + MMF	R$ 19.234,04	0,0%	4,5%	5,0%
AZA + CsA	R$ 9.766,81	0,0%	4,5%	5,0%
SRL + TAC	R$ 20.492,41	0,0%	2,7%	3,0%
ECMPS + TAC	R$ 5.827,63	0,0%	2,7%	3,0%
EVR + TAC	R$ 11.307,91	0,0%	1,8%	2,0%
Ano 2 + pós transplante	**Custo médio total por pessoa/ano**	**% de uso**	**% de uso**	**% de uso**
TAC + MMF	R$ 3.408,17	0,0%	52,2%	58,0%
CsA + MMF	R$ 6.110,64	0,0%	10,8%	12,0%
SRL + MMF	R$ 17.619,52	0,0%	7,2%	8,0%
AZA + CsA	R$ 7.194,69	0,0%	7,2%	8,0%
SRL + TAC	R$ 18.808,79	0,0%	5,4%	6,0%
ECMPS + TAC	R$ 4.144,01	0,0%	3,6%	4,0%
EVR + TAC	R$ 8.406,29	0,0%	3,6%	4,0%

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EC-MPS: micofenolato de sódio; EVR: everolimo; MMF: micofenolato de mofetila; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

Foram elaborados dois cenários alternativos para a incorporação dos imunossupressores: um conservador (Cenário alternativo 1), com taxa de difusão inicial de 90%, e um agressivo (Cenário alternativo 2), no qual a taxa de difusão atinge 100%.

No horizonte temporal de cinco anos, o valor de desembolso para o Cenário 1 é de R$ 4.367.412,15 e para o Cenário 2 é de R$ 4.852.680,17.

Os impactos orçamentários calculados para ambos os cenários estão apresentados no Quadro 22.

Quadro 22. Impacto orçamentário calculado para o cenários de incorporação de imunossupressores no transplante pancreático

Cenário 1 - Iniciando com 90% de uso imunossupressores	**2027**	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**
Custo médio por pessoa/ano	R$ 6.633,24	R$ 6.615,78	R$ 6.597,61	R$ 6.580,17	R$ 6.565,05
População efetiva	82	104	130	158	188
Desembolso (em reais)	R$ 546.437,61	R$ 690.547,89	R$ 854.598,97	R$ 1.038.580,97	R$ 1.237.246,71
Desembolso (em reais) em cinco anos			**R$ 4.367.412,15**		
Cenário 2 - Iniciando com 100% de uso imunossupressores	**2027**	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**
Custo médio por pessoa/ano	R$ 6.633,24	R$ 6.615,78	R$ 6.597,61	R$ 6.580,17	R$ 6.565,05
População efetiva	92	116	144	175	209
Desembolso (em reais)	R$ 607.152,90	R$ 767.275,44	R$ 949.554,41	R$ 1.153.978,85	R$ 1.374.718,56
Desembolso (em reais) em cinco anos			**R$ 4.852.680,17**		

Fonte: elaboração própria.

5.5 Transplante de intestino

A projeção da população-alvo para o tratamento imunossupressor de manutenção foi realizada com base nos pacientes em acompanhamento em 2025 somados aos novos casos anuais e aos pacientes em seguimento de longo prazo (anos 1 a 5 pós-transplante), conforme o Quadro 23.

No transplante intestinal, estima-se um crescimento populacional de 46 pacientes em 2027 para 247 em 2031, mantendo uma média de 138 pacientes por ano que necessitam de imunossupressores de manutenção.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório preliminar

Quadro 23. Quantidade de pacientes com necessidade de uso de imunossupressão no transplante intestinal, no período de 2027-2031

Parâmetros	2027	2028	2029	2030	2031
Pacientes em acompanhamento até 2025	2	2	2	2	2
Novos transplantes	31	46	61	76	91
Pacientes em acompanhamento no Ano 1	12	24	35	46	58
Pacientes em acompanhamento no Ano 2	1	11	21	31	41
Pacientes em acompanhamento no Ano 3	0	1	10	19	28
Pacientes em acompanhamento no Ano 4	0	0	1	9	18
Pacientes em acompanhamento no Ano 5	0	0	0	1	9
Pacientes em acompanhamento no Ano 5+	0	0	0	0	1
População-alvo	**46**	**83**	**129**	**184**	**247**

Fonte: elaboração própria.

Foram utilizados o percentual do perfil de uso de cada tratamento no primeiro ano, e no segundo (referente aos demais anos), conforme indicado por especialistas de um dos centros transplantadores do país (Quadro 24). Vale ressaltar que não há Cenário de referência pois nenhum imunossupressor está incorporado para o uso em pacientes submetidos a transplante intestinal.

Quadro 24. Custos dos tratamentos com base no perfil de uso dos imunossupressores de manutenção no transplante intestinal

TRANSPLANTE DE INTESTINO				
Parâmetros Custos		**Cenário Base**	**Cenário Alternativo - 90%**	**Cenário Alternativo - 100%**
Ano 1 pós transplante	**Custo médio total por pessoa/ano**	**% de uso**	**% de uso**	**% de uso**
TAC	R$ 3.843,42	0,0%	58,5%	65,0%

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

CsA	R$ 7.434,39	0,0%	11,7%	13,0%
TAC + SRL	R$ 19.747,74	0,0%	6,3%	7,0%
TAC + SRL + MMF	R$ 20.251,44	0,0%	6,3%	7,0%
TAC + AZA	R$ 5.431,17	0,0%	4,5%	5,0%
CsA + AZA	R$ 9.022,14	0,0%	2,7%	3,0%
Ano 2 + pós transplante	**Custo médio total por pessoa/ano**	**% de uso**	**% de uso**	**% de uso**
TAC	R$ 2.904,47	0,0%	46,8%	52,0%
CsA	R$ 5.606,94	0,0%	13,5%	15,0%
TAC + SRL	R$ 18.808,79	0,0%	9,0%	10,0%
TAC + SRL + MMF	R$ 19.312,49	0,0%	9,0%	10,0%
TAC + AZA	R$ 4.492,22	0,0%	7,2%	8,0%
CsA + AZA	R$ 7.194,69	0,0%	4,5%	5,0%

Fonte: elaboração própria. Legenda: AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EC-MPS: micofenolato de sódio; EVR: everolimo; MMF: micofenolato de mofetila; SRL: sirolimo; TAC: tacrolimo.

Foram elaborados dois cenários alternativos para a incorporação dos imunossupressores: um conservador (Cenário alternativo 1), com taxa de difusão inicial de 90%, e um agressivo (Cenário alternativo 2), no qual a taxa de difusão atinge 100%.

No horizonte temporal de cinco anos, o valor de desembolso para o cenário 1 é de R$ 4.249.659,41 e para o cenário 2 é de R$ 4.721.843,78.

Os impactos orçamentários calculados para ambos os cenários estão apresentados no Quadro 25.

Quadro 25. Impacto orçamentário calculado para o cenários de incorporação de imunossupressores no transplante intestinal

Cenário 1 - Iniciando com 90% de uso imunossupressores	2027	2028	2029	2030	2031
Custo médio por pessoa/ano	R$ 6.831,25	R$ 6.840,56	R$ 6.846,83	R$ 6.851,36	R$ 6.854,75

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

População efetiva	41	75	116	166	223
Desembolso (em reais)	R$ 281.103,38	R$ 510.222,75	R$ 795.907,00	R$ 1.136.111,68	R$ 1.526.314,59
Desembolso (em reais) em cinco anos			**R$ 4.249.659,41**		
Cenário 2 - Iniciando com 100% de uso imunossupressores	**2027**	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**
Custo médio por pessoa/ano	R$ 6.831,25	R$ 6.840,56	R$ 6.846,83	R$ 6.851,36	R$ 6.854,75
População efetiva	46	83	129	184	247
Desembolso (em reais)	R$ 312.337,09	R$ 566.914,17	R$ 884.341,11	R$ 1.262.346,31	R$ 1.695.905,10
Desembolso (em reais) em cinco anos			**R$ 4.721.843,78**		

Fonte: elaboração própria.

5.6 Impacto orçamentário consolidado: incorporação simultânea em todos os órgãos

Considerando a incorporação de todos os imunossupressores avaliados para os cinco tipos de transplante de órgão sólido analisados: sirolimo para coração e fígado, e todos os imunossupressores para pulmão, pâncreas e intestino. Apresenta-se a seguir o impacto orçamentário total consolidado (Quadro 26). Os valores correspondem à soma dos impactos incrementais estimados por órgão nos Cenários 1 (difusão iniciando em 90%) e 2 (difusão de 100%), ao longo do horizonte temporal de cinco anos (2027–2031).

Ressalta-se que, para coração e fígado, o impacto aqui apresentado é exclusivamente o incremento relativo à incorporação do sirolimo (valor diferencial em relação ao Cenário de referência), enquanto para pulmão, pâncreas e intestino, o impacto corresponde ao custo total da incorporação de todos os imunossupressores, uma vez que não havia incorporação federal prévia para esses órgãos.

No Cenário 1, o total de desembolso em cinco anos foi de R$ 57.752.774,88. Já o Cenário 2 apresentou valor total de desembolso de R$ 64.169.749,87.

Quadro 26. Impacto orçamentário calculado para o cenários de incorporação de imunossupressores nos transplantes de órgãos sólidos, a nível federal

Cenário 1 - Iniciando com 90% de uso imunossupressores	**2027**	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**
Custo médio por pessoa/ano	R$ 57.331,78	R$ 57.154,53	R$ 57.027,45	R$ 56.930,41	R$ 56.858,01
População efetiva	654	836	1028	1230	1431

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Desembolso (em reais)	R$ 7.562.887,57	R$ 9.503.231,12	R$ 11.501.037,32	R$ 13.582.070,76	R$ 15.603.548,10
Desembolso (em reais) em cinco anos			**R$ 57.752.774,88**		
Cenário 2 - Iniciando com 100% de uso imunossupressores	**2027**	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**
Custo médio por pessoa/ano	R$ 57.331,78	R$ 57.154,53	R$ 57.027,45	R$ 56.930,41	R$ 56.858,01
População efetiva	727	929	1142	1367	1590
Desembolso (em reais)	R$ 8.403.208,41	R$ 10.559.145,69	R$ 12.778.930,36	R$ 15.091.189,74	R$ 17.337.275,67
Desembolso (em reais) em cinco anos			**R$ 64.169.749,87**		

Fonte: elaboração própria.

6. 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. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2025 [acesso em 20 jan. 2026]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/rename/rename-2024.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação GM/MS nº 2, de 28 de setembro de 2017. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0002_03_10_2017_comparquivo1.html
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde. Portaria Conjunta nº 1, de 5 de janeiro de 2021. Brasília: Ministério da Saúde, 2021 [acesso em 23 jan. 2026]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/i/imunossupressao-no-transplante-renal/view.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Autorização de Procedimento Ambulatorial (APACS). 2025
5. Brasil. 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
6. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO). Registro Brasileiro de Transplantes. ABTO, 2024.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Monitoramento da Incorporação de Tecnologias em Saúde. Monitoramento do transplante cardíaco no Brasil: 2000 a 2015. Brasília: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/mt/monitoramento_transplante_cardiaco_brasil_2000-2015.pdf

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Versão Preliminar

8. Brasil. Ministério da Saúde. Monitoramento da Incorporação de Tecnologias em Saúde. Monitoramento do transplante pulmonar no Brasil: 2000 a 2015. Brasília: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/mt/monitoramento_transplante_pulmonar_brasil_2000-2015.pdf
9. Perosa M, Branez JR, Danziere FR, Zeballos B, Mota LT, Vidigal AC, Watanabe C, Fonseca CC, Miranda TG, Bortoluzzo AB, Venezuela MK, Alvim L, Genzini T. Over 1000 Pancreas Transplants in a Latin American Program. Transplantation. 2025 Nov 1;109(11):e656-e665. doi: 10.1097/TP.0000000000005421. Epub 2025 May 28. PMID: 40426286.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação nº 959 - Transplante de intestino delgado e multivisceral para o tratamento de pacientes com falência intestinal e demais indicações. Brasília: Minsitério 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-demais-indicacoes/view
11. Nelson J, Alvey N, Bowman L, Schulte J, Segovia MC, McDermott J et al. Consensus recommendations for use of maintenance immunosuppression in solid organ transplantation: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy, American Society of Transplantation, and the International Society for Heart and Lung Transplantation. Pharmacotherapy. 2022;42:599-633. doi: https://doi.org/10.1002/phar.2716.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde. Portaria Conjunta nº 2, de 5 de janeiro de 2021. Brasília: Ministério da Saúde, 2021 [acesso em 20 jan. 2026]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/i/imunossupressao-no-transplante-cardiaco/view.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Uso de imunossupressores (everolimo, sirolimo e tacrolimo) em transplantes cardíacos. Relatório de Recomendação No. 175. Brasília: Conitec, set. 2015 [acesso em 20 jan. 2026]. Disponível na Internet: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2015/imunossupressores_transplantecardiaco_final.pdf/view.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Imunossupressão em Transplante de Pulmão. Brasília: Conitec, 2016 [acesso em 20 jan. 2026]. Disponível em: http://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2016/imunossupressaotransplantepulmaocp29_2016.pdf/view.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Portaria conjunta nº 5, de 22 de junho de 2017. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/i/imunosupressao-no-transplante-hepatico-em-adultos/view. Acesso em: 20/01/2026.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Imunossupressão no Transplante de Pâncreas. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2016/relatorio_pcdt_imunossupressao_transplantepancreas_cp47_2016.pdf. Acesso em: 21 jan. 2026.
17. Brasil. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Relatório de recomendação nº 959: Transplante de intestino delgado e multivisceral para o tratamento de pacientes com falência intestinal e demais indicações. Brasília, DF: CONITEC, dez. 2024. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

br/midias/relatorios/2025/relatorio-de-recomendacao-no-959-transplante-de-intestino-delgado-e-multivisceral-para-o-tratamento-de-pacientes-com-falencia-intestinal-e-demais-indicacoes/view. Acesso em: 23 jan. 2026.

18. 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. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto-1.pdf/view
19. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde [Internet]. 2026 [citado 01 de maio de 2026]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/acesso-a-informacao/banco-de-precos
20. Brasil. Ministério da Saúde. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. 2026 [citado 01 de maio de 2026]. Disponível em: https://sigtap.datasus.gov.br/

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública