

Brasília, DF | Julho de 2026

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Imunossupressores no tratamento da rejeição
em pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos

2026 Ministério da Saúde.

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

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

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde – SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde – CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

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

Luciana Bertocco de Paiva Haddad

Cinthia Lanchotte Ferreira

Letícia Aparecida Lopes Bezerra da Silva

Alessandra Crescenzi

Roberta Crevelário de Melo

Bruna Carolina de Araújo

Cláudia Lima Vieira

Inara Pereira da Cunha

Alexandre Chagas de Santana

Tutoria

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

Perspectiva do paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO 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

MARCO LEGAL

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

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

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

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

Cada Comitê da Conitec é composto por dezessete membros com direito a voto, sendo: um representante de cada uma das oito Secretarias do Ministério da Saúde – presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB), Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) integrante da Rebrats e de organização da sociedade civil.

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

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo

é enviado para decisão da Secretária de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

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

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

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

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

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica de metotrexato.	19
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica de ciclofosfamida.	20
Quadro 3. Ficha com a descrição técnica de rituximabe.	22
Quadro 4. Ficha com a descrição técnica de bortezomibe.	24
Quadro 5. Ficha com a descrição técnica de imunoglobulina humana intravenosa (IVIG).	26
Quadro 6. Características das avaliações econômicas.	40
Quadro 7. Probabilidades utilizadas no modelo de Markov.	46
Quadro 8. Probabilidades utilizadas no modelo de árvore de decisão.	50
Quadro 9. Construção do custo do tratamento da rejeição no transplante de órgãos sólidos, considerando intervenção versus comparador.	51
Quadro 10. Construção do custo do desfecho (perda do enxerto ou mortalidade).	55
Quadro 11. Custos utilizados no modelo de Markov.	56
Quadro 12. Custos utilizados no modelo de árvore de decisão.	58
Quadro 13. Características da análise de impacto orçamentário.	63
Quadro 14. Parâmetros populacionais considerados na rejeição pós transplante cardíaco.	66
Quadro 15. Parâmetros populacionais considerados no transplante pulmonar.	68
Quadro 16. Parâmetros populacionais considerados no transplante hepático.	69
Quadro 17. Parâmetros populacionais considerados no transplante pancreático.	71
Quadro 18. Parâmetros populacionais considerados no transplante intestinal.	73
Quadro 19. Parâmetros populacionais considerados no transplante renal.	75
Quadro 20. Esquemas do tratamento da rejeição no transplante de órgãos sólidos, considerando intervenção versus comparador.	77
Quadro 21. Construção do custo do tratamento da rejeição no transplante de órgãos sólidos, considerando intervenção versus comparador.	80
Quadro 22. Impacto incremental acumulado em cinco anos por indicação.	86

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Modelo de Markov para tratamento de paciente com rejeição do órgão transplantado.	44
Figura 2. Modelo de árvore de decisão para tratamento de paciente com rejeição do órgão transplantado.	45
Figura 3. Estrutura de cálculo da população-alvo e do impacto orçamentário para o tratamento da rejeição pós-transplante de órgãos sólidos.	65

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	11
4.2 Tratamento recomendado	14
4.3 Justificativa da demanda e considerações da Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas	16
5. TECNOLOGIA	19
5.1 Preço das tecnologias	25
5.2 Custo do tratamento	27
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	28
6.1. Efeitos desejáveis das tecnologias.....	30
6.2 Efeitos indesejáveis das tecnologias.....	32
6.3 Qualidade geral das evidências (GRADE).....	34
6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	35
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	36
7.1 Avaliação Econômica	36
7.1.1 Métodos	37
7.1.2 Resultados	49
7.2 Impacto orçamentário.....	51
7.2.1 Métodos	51
7.2.2 Resultados	63
8. ACEITABILIDADE	65
9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	66
10. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	67
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS	67
12. PERSPECTIVA DO PACIENTE	69
13. DISCUSSÃO PRELIMINAR DA CONITEC	69
14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	70
15. REFERÊNCIAS.....	71
ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS	83
ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA	178
ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	224

1. APRESENTAÇÃO

Este Relatório se refere à avaliação da incorporação de imunossupressores utilizados no tratamento da rejeição (metotrexato, ciclofosfamida, rituximabe, bortezomibe e imunoglobulina humana intravenosa) em pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos (coração, pulmão, fígado, pâncreas, intestino e rim) no Sistema Único de Saúde (SUS), demanda encaminhada 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 avaliar as evidências disponíveis sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário dos imunossupressores metotrexato, ciclofosfamida, rituximabe, bortezomibe e imunoglobulina humana intravenosa utilizados no tratamento da rejeição em pacientes submetidos a transplantes de coração, pulmão, fígado, pâncreas, intestino e rim, na perspectiva do SUS.

2. CONFLITO DE INTERESSES

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Metotrexato, ciclofosfamida, rituximabe, bortezomibe e imunoglobulina humana intravenosa (IVIG).

Indicação: Pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos (coração, pulmão, fígado, pâncreas, intestino delgado e rim) com diagnóstico de rejeição aguda celular, rejeição mediada por anticorpos e/ou rejeição refratária, conforme as especificidades clínicas e diagnósticas de cada órgão.

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

Introdução: A rejeição representa uma das principais causas de disfunção e perda do enxerto, podendo ocorrer por diferentes mecanismos imunológicos e em distintos momentos após o transplante. Entre as tecnologias utilizadas para o tratamento da rejeição destacam-se a IVIG, o rituximabe, o bortezomibe, o metotrexato e a ciclofosfamida, empregados de acordo com o órgão transplantado e o tipo de rejeição. O manejo adequado desses episódios é fundamental para preservar a função do enxerto, reduzir complicações e melhorar a sobrevida do paciente transplantado.

Pergunta: Os imunossuppressores metotrexato, ciclofosfamida, rituximabe, bortezomibe e IVIG são eficazes e seguros para o tratamento da rejeição aguda (mediada por células e/ou por anticorpos) e da rejeição refratária em pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos (coração, rim, fígado, pulmão, pâncreas e intestino delgado)?

Evidências clínicas: Foram identificadas estratégias terapêuticas para o tratamento da rejeição após transplantes de órgãos sólidos. Os esquemas avaliados de acordo com o órgão transplantado foram:

- Coração - rejeição refratária (n = 3): metotrexato.
- Coração - rejeição aguda (n = 2): rituximabe.
- Pulmão (n = 1): IVIG + plasmaférese + rituximabe; IVIG + plasmaférese; IVIG + plasmaférese + globulina antitimócito de coelho (rATG) + rituximabe; IVIG; IVIG + plasmaférese + bortezomibe; IVIG + plasmaférese + rATG; IVIG + bortezomibe.
- Fígado (n = 2): rituximabe + plasmaférese + metilprednisolona; bortezomibe + rituximabe + plasmaférese + metilprednisolona; rituximabe + terapia padrão para rejeição aguda, (metilprednisolona, IVIG, plasmaférese e/ou ajuste do regime imunossupressor de manutenção).
- Pâncreas (n = 0): considerando a ausência de evidências específicas para o transplante pancreático, adotou-se a extrapolação de evidências provenientes do transplante renal para subsidiar a avaliação econômica e a análise de impacto orçamentário.
- Intestino (n = 1): bortezomibe.
- Rim (n = 3): rituximabe + corticosteroides; rituximabe + plasmaférese, IVIG + corticosteróide; rituximabe + plasmaférese, IVIG + metilprednisolona; rituximabe + metilprednisolona, com ou sem globulina antitimócito, rituximabe + plasmaférese, com ou sem IVIG; bortezomibe + globulina antitimócito; e globulina antitimócito isolada.

As evidências analisadas demonstraram que, de forma geral, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre as intervenções avaliadas para os principais desfechos clínicos, incluindo mortalidade, perda do enxerto, disfunção aguda do enxerto e eventos adversos. Em transplantes cardíacos, tanto na rejeição refratária quanto na rejeição aguda, os resultados sugeriram elevadas taxas de sobrevida e baixa frequência de perda do enxerto, porém baseados exclusivamente em séries de casos sem grupos comparadores. No transplante pulmonar, embora tenham sido registradas perdas do enxerto e óbitos ao longo do acompanhamento, a apresentação agregada dos resultados

impossibilitou comparações entre os diferentes esquemas terapêuticos. Nos transplantes hepáticos, as comparações entre rituximabe e esquemas contendo bortezomibe não evidenciaram diferenças significativas em mortalidade ou disfunção do enxerto. Para transplante intestinal, a evidência restringiu-se a um único relato de caso, que demonstrou preservação funcional do enxerto apesar da ocorrência de disfunção documentada. No transplante renal, ensaios clínicos randomizados e uma revisão sistemática não mostraram diferenças significativas do rituximabe ou do bortezomibe em comparação às terapias convencionais. A avaliação da certeza da evidência variou de muito baixa a moderada. A confiança foi predominantemente muito baixa nos transplantes de coração, pulmão, fígado e intestino, devido às limitações metodológicas, pequenas amostras e elevada imprecisão. O transplante renal apresentou as evidências mais robustas, com certeza de baixa a moderada, embora ainda limitada pelo pequeno número de participantes e eventos observados.

Avaliação econômica: Foi realizada análise de custo-efetividade de metotrexato, rituximabe e bortezomibe para o tratamento da rejeição após transplante de órgãos sólidos, utilizando modelos de Markov ou árvores de decisão, conforme o desfecho avaliado. Os resultados demonstraram que o metotrexato para rejeição refratária após transplante cardíaco apresentou custo incremental de R\$ 29.859,54, efetividade incremental de 40,0% e razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 74.648,85 por óbito evitado. O rituximabe para rejeição aguda após transplante cardíaco apresentou custo incremental de R\$ 20.090,76, efetividade incremental de 26,9% e RCEI de R\$ 74.686,10 por óbito evitado. No transplante pulmonar, o rituximabe apresentou custo incremental de R\$ 4.453,68, efetividade incremental de 37,0% e RCEI de R\$ 12.036,97 por óbito evitado, enquanto o bortezomibe apresentou custo incremental de R\$ 12.209,49, efetividade incremental de 35,0% e RCEI de R\$ 34.884,26 por óbito evitado. No transplante hepático, o bortezomibe apresentou custo incremental de R\$ 22.676,33, efetividade incremental de 27,1% e RCEI de R\$ 84.613,17 por óbito evitado. Nos transplantes pancreático, intestinal e renal, os desfechos foram expressos como perda do enxerto evitada. O rituximabe no transplante pancreático apresentou custo incremental de R\$ 2.004,86, efetividade incremental de 50,0% e RCEI de R\$ 4.009,72 por perda do enxerto evitada. Já o bortezomibe no transplante intestinal e o rituximabe no transplante renal apresentaram dominância econômica, com redução de custos de R\$ 298.855,00 e R\$ 7.131,17, respectivamente, associadas a ganho de efetividade de 50,0%, resultando em RCEIs de -R\$ 597.710,00 e -R\$ 14.262,34, respectivamente, por perda do enxerto evitada. As análises de sensibilidade demonstraram que os custos das intervenções e dos comparadores foram os parâmetros com maior influência nos resultados, enquanto as probabilidades de efetividade apresentaram impacto relativamente menor, com exceção do transplante hepático, em que a eficácia do comparador foi o parâmetro de maior influência no modelo. As probabilidades de custo-efetividade variaram de 63% a 100%, sendo superiores a 95% na maioria dos cenários avaliados.

Análise de impacto orçamentário: O impacto orçamentário incremental acumulado foi estimado em R\$ 1.609.576,99 no cenário conservador (difusão entre 50% e 100%) e em R\$ 1.920.011,98 no cenário de maior difusão (80% a 100%), considerando o transplante de todos os órgãos sólidos. O maior impacto foi observado para o rituximabe no transplante renal, com incremento acumulado de R\$ 1.161.280,45 e R\$ 1.383.123,05 nos cenários conservador e agressivo, respectivamente, seguido pelo bortezomibe no transplante hepático, com impacto de R\$ 328.830,98 e R\$ 395.328,46. Os impactos acumulados para as demais indicações foram de R\$ 57.145,45 e R\$ 67.732,42 para rituximabe no transplante cardíaco; R\$ 56.325,13 e R\$ 66.998,99 para rituximabe/bortezomibe no transplante pulmonar; R\$ 3.747,51 e R\$ 4.339,97 para rituximabe no transplante pancreático; R\$ 2.134,47 e R\$ 2.354,15 para bortezomibe no transplante intestinal; e R\$ 113,00 e R\$ 133,94 para metotrexato na rejeição refratária cardíaca. De forma geral, os transplantes renal e hepático concentraram mais de 90% do impacto orçamentário projetado, enquanto as demais indicações apresentaram impacto financeiro reduzido devido ao menor número de pacientes elegíveis.

Recomendações internacionais: A busca em agências internacionais identificou recomendações relacionadas principalmente à profilaxia da rejeição e à imunossupressão em transplantes de órgãos sólidos. O NICE, o SMC, a HAS e o IETS avaliaram medicamentos como tacrolimo e everolimo para prevenção da rejeição em transplantes renal, hepático e cardíaco, além do uso de tacrolimo em casos de rejeição resistente a outros imunossupressores. Não foram identificadas

recomendações específicas de CADTH, SBU, CENETEC ou MSAC voltadas ao tratamento farmacológico da rejeição já estabelecida em transplantes de órgãos sólidos (pesquisa em junho/2026).

Considerações finais: Os imunossupressores avaliados para o tratamento da rejeição após transplante de órgãos sólidos constituem alternativas terapêuticas relevantes para o manejo da rejeição. As evidências disponíveis apresentaram benefícios na mortalidade, perda do enxerto, disfunção aguda do enxerto e eventos adversos, sem demonstrar diferenças estatisticamente significativas. As análises econômicas indicaram resultados favoráveis de custo-efetividade em diferentes cenários clínicos, estimando o impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos entre R\$ 1,6 milhão e R\$ 1,9 milhão, considerando o transplante de todos os órgãos sólidos. Apesar das limitações relacionadas à escassez e heterogeneidade das evidências, os resultados sugerem que essas tecnologias podem ampliar as opções terapêuticas disponíveis no SUS, contribuindo para a preservação da função do enxerto e a melhoria dos desfechos clínicos dos pacientes transplantados.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 53/2026 esteve aberta durante o período de 12 a 21 de maio de 2026 e não recebeu inscrições. A Secretaria-Executiva da Conitec realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento, mas não identificou um participante. Assim, não houve a participação para este tema.

Discussão do Comitê de Medicamentos na apreciação inicial: Foram discutidas as evidências clínicas e o impacto orçamentário dos imunossupressores para o tratamento da rejeição após transplante de órgãos sólidos. O Comitê reconheceu a necessidade de ampliar o acesso a alternativas terapêuticas para casos refratários, apesar das limitações das evidências, considerando a relevância clínica da preservação da função do enxerto, o impacto orçamentário manejável e a inexistência de opções terapêuticas padronizadas para todos os transplantes avaliados.

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 do metotrexato, ciclofosfamida, rituximabe, bortezomibe e imunoglobulina humana intravenosa para o tratamento da rejeição após transplante de órgãos sólidos. A recomendação favorável fundamenta-se na necessidade de ampliar o arsenal terapêutico para preservar a função do enxerto e evitar retransplantes, suprimindo a inexistência de opções padronizadas para casos de rejeição refratária. O Comitê ponderou ainda o discreto impacto orçamentário estimado e o reconhecimento de que as incertezas quanto à robustez das evidências são inerentes às limitações de pesquisa na área de transplantes.

4. INTRODUÇÃO

No Brasil, o processo de transplante de órgãos e tecidos é coordenado pelo Sistema Nacional de Transplantes (SNT), responsável por organizar e regulamentar todas as etapas do cuidado, desde a doação e alocação dos órgãos até o acompanhamento dos receptores após o transplante. Esse sistema é normatizado principalmente pela Lei nº 9.434/1997, pelo Decreto nº 9.175/2017 e pelo Regulamento Técnico do SNT, instituído pela Portaria de Consolidação nº 4/2017 do Ministério da Saúde¹. Dessa forma, embora as normativas vigentes não abordem especificamente o tratamento da rejeição do enxerto, estabelecem diretrizes para a implementação de protocolos de monitoramento, diagnóstico e manejo das complicações imunológicas associadas ao transplante¹.

Nesse contexto, a rejeição do enxerto permanece como uma das principais causas de morbidade, disfunção do órgão transplantado e perda do enxerto nos transplantes de órgãos sólidos, incluindo rim, fígado, coração, pulmão, pâncreas e intestino². Apesar dos avanços nas técnicas cirúrgicas, nos métodos diagnósticos e nos regimes imunossupressores, o sistema imunológico do receptor mantém a capacidade de reconhecer o enxerto como um tecido não próprio, desencadeando respostas imunes que podem comprometer sua função e sobrevida³. Esse processo decorre principalmente do reconhecimento de aloantígenos, especialmente moléculas do sistema HLA (*Human Leukocyte Antigen* - Antígeno Leucocitário Humano), resultando na ativação de mecanismos celulares e humorais mediados por linfócitos T, linfócitos B e diversos mediadores inflamatórios^{4,5}.

A rejeição pode manifestar-se em diferentes formas clínicas, classificadas de acordo com seus mecanismos fisiopatológicos e o momento de ocorrência após o transplante⁶. A rejeição hiperaguda, atualmente rara devido aos avanços nos testes de compatibilidade imunológica, resulta da presença de anticorpos pré-formados e provoca lesão imediata do enxerto após a reperusão⁷. A rejeição aguda, por sua vez, pode ocorrer dias ou meses após o transplante e inclui tanto a rejeição celular, mediada predominantemente por linfócitos T, quanto a rejeição mediada por anticorpos, frequentemente associada à presença de anticorpos específicos contra o doador e à deposição de C4d nos tecidos do enxerto⁸. Ambas exigem diagnóstico e tratamento oportunos para evitar danos irreversíveis ao órgão transplantado⁷.

A rejeição crônica caracteriza-se por lesões progressivas e cumulativas, incluindo fibrose, remodelamento vascular e alterações estruturais específicas de cada órgão, constituindo uma das principais causas de perda tardia do enxerto e redução da sobrevida em longo prazo^{9,10}. Sua natureza frequentemente insidiosa torna o diagnóstico precoce e o monitoramento contínuo componentes essenciais do cuidado pós-transplante^{9,10}.

A prevenção e o tratamento da rejeição dependem de estratégias imunossupressoras complementares. Embora os esquemas de indução e manutenção tenham contribuído para reduzir significativamente a incidência de episódios de rejeição aguda, tais eventos continuam ocorrendo e representam importante desafio clínico¹¹⁻¹³. Nesses casos, torna-se necessário o emprego de terapias de resgate, cujo objetivo é controlar rapidamente a resposta imunológica, preservar a

função do enxerto e evitar sua perda. A escolha da intervenção terapêutica depende do tipo de rejeição, da gravidade do quadro clínico, do órgão transplantado e da resposta aos tratamentos previamente instituídos¹⁴.

A compreensão dos mecanismos imunológicos envolvidos na rejeição, associada ao diagnóstico precoce e o ajuste criterioso da imunossupressão são fundamentais para preservar a função do enxerto¹¹⁻¹⁴. Considerando os avanços recentes e o arcabouço regulatório que orienta o transplante no Brasil, a rejeição permanece como área central de investigação e aprimoramento contínuo, demandando atualização permanente das práticas diagnósticas e terapêuticas¹¹⁻¹⁴.

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde

A rejeição do enxerto permanece como uma das principais causas de morbidade, perda do enxerto e necessidade de retransplante em receptores de órgãos sólidos, mesmo após os avanços observados nas estratégias de compatibilidade imunológica, monitoramento pós-transplante e terapias imunossupressoras. A incidência, os mecanismos fisiopatológicos e os impactos clínicos da rejeição variam de acordo com o órgão transplantado, o perfil imunológico do receptor e o tempo decorrido após o transplante^{2,3}. A seguir, são apresentados os principais aspectos clínicos e epidemiológicos da rejeição nos transplantes de órgãos sólidos.

Transplante de coração: A rejeição permanece uma das principais complicações após o transplante cardíaco, contribuindo significativamente para a morbidade e mortalidade dos receptores ao longo do seguimento¹⁵. Apesar dos avanços nos protocolos imunossupressores, a rejeição continua representando um importante desafio clínico. O transplante cardíaco é indicado principalmente para pacientes com insuficiência cardíaca em estágio terminal decorrente de cardiomiopatia dilatada, doença arterial coronariana ou cardiopatias congênitas¹⁶. No Brasil, estima-se que cerca de 2 milhões de pessoas convivam com insuficiência cardíaca, com aproximadamente 240 mil novos casos por ano, além de uma prevalência de cardiomiopatia dilatada de cerca de 1 para cada 250 indivíduos¹⁷. A rejeição pode manifestar-se como rejeição aguda, incluindo a rejeição celular aguda e a rejeição mediada por anticorpos, ou como vasculopatia do aloenxerto cardíaco, considerada a principal forma de rejeição crônica¹⁸. A rejeição celular aguda ocorre predominantemente no primeiro ano após o transplante e é mediada por linfócitos T citotóxicos¹⁹. A rejeição mediada por anticorpos resulta da produção de anticorpos contra antígenos do doador e, em suas formas clinicamente significativas, pode estar associada à disfunção do enxerto, insuficiência cardíaca e instabilidade hemodinâmica^{19,20}. A vasculopatia do aloenxerto cardíaco constitui uma das principais causas de morbidade, mortalidade tardia e retransplante em receptores de transplante cardíaco^{6,15}. Caracteriza-se por proliferação intimal difusa e concêntrica das artérias coronárias e sua incidência aumenta progressivamente ao longo do tempo, acometendo aproximadamente 30% dos receptores em cinco anos e 50% em dez anos após o transplante¹⁸. Entre as estratégias de acompanhamento destacam-se a biópsia endomiocárdica para monitoramento da rejeição aguda e a angiografia coronariana para rastreamento da vasculopatia do aloenxerto cardíaco^{18,20,21}.

Transplante de pulmão. O transplante pulmonar apresenta um dos cenários mais desafiadores em relação à rejeição. Apesar dos avanços terapêuticos, a rejeição permanece a principal causa de perda do enxerto e a principal limitação para a sobrevida em longo prazo após o transplante pulmonar²². Pode manifestar-se como rejeição aguda, incluindo rejeição celular aguda e rejeição mediada por anticorpos, ou como disfunção crônica do aloenxerto pulmonar²². A rejeição celular aguda acomete entre 20% e 50% dos receptores no primeiro ano após o transplante, e aproximadamente 80% dos pacientes apresentam pelo menos um episódio de rejeição aguda no primeiro mês pós-operatório^{22,23}. A disfunção crônica do aloenxerto pulmonar desenvolve-se em cerca de 50% dos receptores nos primeiros cinco anos após o transplante e representa a principal causa de falha tardia do enxerto²². Seus principais fenótipos são a síndrome da bronquiolite obliterante (BOS) e a síndrome restritiva do aloenxerto (RAS), sendo associada a pior prognóstico²². Entre os principais fatores de risco destacam-se a disfunção primária do enxerto, rejeição aguda, rejeição mediada por anticorpos, desenvolvimento de anticorpos específicos contra o doador e infecções respiratórias²². Dessa forma, a prevenção, o diagnóstico precoce e o tratamento oportuno dos episódios de rejeição constituem componentes centrais do cuidado pós-transplante pulmonar²⁴.

Transplante de fígado. A rejeição permanece uma complicação relevante após o transplante hepático, podendo manifestar-se como rejeição aguda mediada por células T, rejeição mediada por anticorpos ou rejeição crônica ductopênica. A rejeição aguda é relativamente frequente, especialmente nos primeiros meses após o transplante, acometendo aproximadamente 15% a 30% dos receptores, e a maioria dos episódios responde adequadamente ao tratamento imunossupressor. Episódios confirmados por biópsia estão associados a maior risco de perda do enxerto e mortalidade, especialmente quando ocorrem tardiamente²⁵. Os principais fatores de risco para rejeição aguda incluem complicações biliares, incompatibilidade para citomegalovírus, incompatibilidade de sexo entre doador e receptor²⁶. A rejeição tardia, definida como aquela que ocorre após seis meses do transplante, está associada a menor sobrevida do enxerto e maior risco de progressão para rejeição crônica²⁷. A rejeição crônica ductopênica representa uma forma de rejeição crônica caracterizada por dano progressivo aos ductos biliares e vasos do enxerto, geralmente decorrente de episódios recorrentes ou persistentes de rejeição celular aguda. Embora menos frequente que em outros transplantes de órgãos sólidos, permanece associada à deterioração progressiva da função hepática e à necessidade de retransplante⁸. Sua incidência diminuiu substancialmente com a introdução de esquemas imunossupressores baseados em tacrolimo, passando de até 20% no final da década de 1980 para menos de 5% atualmente^{26,28}. Entre os fatores de risco destacam-se não adesão ao tratamento, uso de ciclosporina, hepatite autoimune como doença de base, episódios graves ou prolongados de rejeição aguda, presença de anticorpos específicos contra o doador e idade avançada do doador^{26,27}. O papel da rejeição mediada por anticorpos no transplante hepático permanece controverso; entretanto, estudos recentes identificaram a rejeição crônica mediada por anticorpos como uma forma de rejeição crônica do enxerto hepático²⁸. O monitoramento e o diagnóstico das diferentes formas de rejeição baseiam-se principalmente na avaliação histopatológica por biópsia hepática²⁶.

Transplante de pâncreas. No transplante pancreático, estima-se que eventos relacionados à rejeição possam ocorrer em aproximadamente 30% dos receptores, contribuindo significativamente para a perda do enxerto²⁹. A rejeição aguda ocorre em aproximadamente 5% a 25% dos receptores na era moderna^{30,31}, com incidência no primeiro ano de 12,4% nos transplantes simultâneos de pâncreas-rim (SPK), 19,2% nos transplantes isolados de pâncreas (PTA) e 11,7% nos transplantes de pâncreas após rim (PAK)³². A incidência cumulativa de rejeição aguda aumenta ao longo do tempo, alcançando 14,7% em um ano, 19,7% em dois anos, 26,6% em cinco anos e 29,1% em dez anos³³. A rejeição mediada por anticorpos é reconhecida em aproximadamente 10% dos pacientes no primeiro ano após o transplante³¹. Além disso, até 39% dos receptores desenvolvem anticorpos específicos contra o doador, associados à menor sobrevida do enxerto³¹. A rejeição crônica representa uma causa relevante de falha do enxerto, sendo responsável por aproximadamente 8,8% das perdas e constituindo a segunda causa mais frequente de falência do enxerto após as complicações técnicas³². A rejeição aguda está associada a maior risco de perda tardia do enxerto por rejeição crônica e episódios ocorridos após os três primeiros meses do transplante apresentam maior impacto negativo sobre a sobrevida do enxerto quando comparados aos episódios precoces³². O diagnóstico precoce pode ser desafiador, uma vez que alterações clínicas e laboratoriais nem sempre refletem adequadamente a atividade imunológica em curso²⁹.

Transplante de intestino. O transplante intestinal apresenta os maiores índices de imunogenicidade entre os transplantes de órgãos sólidos, em razão da elevada carga de tecido linfóide associado ao intestino, da abundância de células epiteliais e da exposição contínua a antígenos luminiais e à microbiota intestinal, fatores que favorecem respostas imunes intensas e elevadas taxas de rejeição aguda³⁴. Dessa forma, o transplante intestinal permanece um procedimento complexo e menos frequente que outros transplantes de órgãos sólidos, sendo limitado tanto por desafios técnicos quanto pelo elevado risco de rejeição³⁵. A falência intestinal é uma condição rara, porém associada a elevada morbidade e mortalidade, constituindo uma das situações mais complexas no manejo clínico de adultos e crianças^{34,35}. Embora a nutrição parenteral seja considerada o tratamento de primeira linha, suas complicações em longo prazo podem tornar o transplante intestinal uma alternativa necessária. Apesar dos avanços na imunossupressão e no cuidado perioperatório, a rejeição continua sendo uma das principais causas de perda do enxerto após o transplante intestinal. Estudos recentes demonstram melhora progressiva dos resultados clínicos, com taxas de sobrevida em um ano superiores a 80% e, em centros especializados, superiores a 90%³⁴.

Transplante de rim: No transplante renal, a rejeição aguda ocorre predominantemente no primeiro ano após o procedimento e pode se manifestar por mecanismos mediados por células T ou por anticorpos. Embora sua incidência tenha diminuído substancialmente nas últimas décadas em decorrência dos avanços nos esquemas imunossupressores e da melhora da compatibilidade HLA, episódios de rejeição continuam associados à redução da sobrevida do enxerto e ao desenvolvimento de disfunção crônica^{36,37}. Atualmente, a rejeição aguda ocorre em aproximadamente 10% a 15% dos receptores durante o primeiro ano após o transplante, representando redução expressiva em comparação às taxas próximas de 50% observadas na década de 1990^{36,37}. A rejeição mediada por células T predomina no primeiro ano após o

transplante e resulta do reconhecimento de antígenos do doador por linfócitos T do receptor, levando à infiltração inflamatória e lesão tecidual^{36,37}. Já a rejeição mediada por anticorpos, causada pela presença de anticorpos específicos contra antígenos HLA do doador, torna-se mais frequente após o primeiro ano e é atualmente reconhecida como uma das principais causas de perda tardia do enxerto renal. Além da rejeição clínica, caracterizada por disfunção do enxerto e elevação da creatinina sérica, podem ocorrer formas subclínicas detectadas apenas por biópsias de vigilância^{36,38}. A rejeição subclínica ocorre em aproximadamente 5% a 15% dos receptores durante o primeiro ano, enquanto alterações inflamatórias limítrofes podem ser observadas em até 40% dos pacientes nesse período³⁶. O diagnóstico da rejeição baseia-se principalmente na biópsia do enxerto renal, considerado o padrão-ouro para confirmação diagnóstica e classificação segundo os critérios de Banff^{36,38}. Embora a elevação da creatinina sérica e a proteinúria sejam amplamente utilizadas no monitoramento dos receptores, esses marcadores apresentam baixa especificidade para rejeição³⁸. Entre os principais fatores de risco para rejeição destacam-se idade avançada do doador, maior tempo de isquemia fria, função tardia do enxerto, transplantes ABO incompatíveis e incompatibilidades HLA, especialmente relacionadas ao risco de rejeição mediada por anticorpos³⁹. A ocorrência de rejeição está associada a pior prognóstico em longo prazo, sendo influenciada pela gravidade, persistência, tipo histológico, momento de ocorrência e resposta ao tratamento³⁹. Episódios tardios, particularmente aqueles que ocorrem após os primeiros três meses do transplante, estão associados à pior sobrevida do enxerto quando comparados aos episódios precoces³⁹.

Apesar das diferenças observadas entre os órgãos transplantados, a rejeição está associada ao aumento do risco de hospitalizações, à necessidade de intervenções terapêuticas adicionais, à perda da função do enxerto e à redução da sobrevida dos pacientes¹¹⁻¹⁴. Nesse contexto, a disponibilidade de estratégias terapêuticas eficazes para o manejo dos episódios de rejeição constitui um componente essencial do cuidado aos receptores de transplantes de órgãos sólidos¹¹⁻¹⁴. Assim, a avaliação das evidências sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário dos imunossupressores empregados no tratamento da rejeição é fundamental para subsidiar a tomada de decisão e orientar a alocação de recursos no âmbito do Sistema Único de Saúde.

4.2 Tratamento recomendado

O tratamento dos receptores de **transplante cardíaco** baseia-se em imunossupressão contínua para prevenção da rejeição e preservação da função do enxerto^{40,41}. A estratégia terapêutica inclui terapia de indução no período perioperatório, geralmente realizada com agentes depletoria ou bloqueadores de linfócitos T, como globulina antitimócito, basiliximabe e daclizumabe^{40,41}. Imunossupressores, como micofenolato de mofetila e azatioprina, são frequentemente utilizados em associação aos inibidores da calcineurina para redução do risco de rejeição^{40,41}. Os corticosteroides são utilizados principalmente no período inicial após o transplante, com redução gradual da dose e eventual suspensão em pacientes sem episódios de rejeição^{40,41}. Em pacientes selecionados, especialmente na presença de comprometimento da função renal, os imunossupressores everolimo e sirolimo podem substituir parcial ou totalmente os inibidores da calcineurina⁴⁰. Além da imunossupressão, o manejo clínico inclui terapias adjuvantes voltadas à

prevenção de complicações cardiovasculares e infecciosas. Recomenda-se o uso de estatinas para proteção cardiovascular e prevenção da vasculopatia do aloenxerto cardíaco, além de profilaxia para infecções oportunistas, como pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* e infecção por citomegalovírus^{40,41}. O monitoramento da rejeição baseia-se principalmente na biópsia endomiocárdica, considerada importante para vigilância da rejeição celular aguda e da rejeição mediada por anticorpos. O uso prolongado de imunossupressores está associado a complicações como vasculopatia do aloenxerto cardíaco, hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes mellitus, obesidade, osteoporose, gota, disfunção renal, infecções oportunistas e neoplasias, exigindo acompanhamento contínuo e abordagem multidisciplinar^{40,41}.

O tratamento da rejeição após o **transplante pulmonar** baseia-se na intensificação da imunossupressão e em estratégias direcionadas ao mecanismo imunológico envolvido. O tacrolimo tem demonstrado menor risco de desenvolvimento da síndrome da bronquiolite obliterante em comparação com a ciclosporina, tornando-se uma opção preferencial para reduzir a rejeição crônica⁴². O everolimo foi avaliado como alternativa ao micofenolato de mofetila e demonstrou benefícios na redução de episódios de rejeição aguda e infecções por citomegalovírus, embora associado a maior taxa de descontinuação devido a eventos adversos⁴³. Dessa forma, os protocolos terapêuticos devem buscar o equilíbrio entre a prevenção da rejeição e a minimização de eventos adversos, especialmente toxicidade renal e infecções. A rejeição celular aguda acomete aproximadamente 20% a 50% dos receptores no primeiro ano após o transplante pulmonar e é caracterizada principalmente pela infiltração de linfócitos T no enxerto²². O tratamento é orientado pelos achados da biópsia transbrônquica segundo os critérios da *International Society for Heart and Lung Transplantation*. Episódios classificados como grau A2 ou superior são geralmente tratados mesmo na ausência de sintomas, enquanto a necessidade de tratamento da rejeição mínima assintomática, classificada como grau A1, permanece controversa²². O tratamento de primeira linha consiste em corticosteroides em altas doses, geralmente metilprednisolona intravenosa, sendo a maioria dos casos responsiva à intensificação da corticoterapia²². Nos casos recorrentes ou resistentes aos corticosteroides, podem ser utilizadas terapias de resgate, como globulina antitimócito²². O esquema terapêutico mais frequentemente descrito para rejeição mediada por anticorpos consiste na combinação de plasmaférese, imunoglobulina intravenosa e rituximabe⁴⁴. Tanto a rejeição celular aguda quanto a rejeição mediada por anticorpos podem apresentar manifestações clínicas variáveis, desde quadros assintomáticos até insuficiência respiratória grave, podendo ocorrer simultaneamente. Apesar dos avanços terapêuticos, os desfechos em longo prazo permanecem desafiadores, especialmente nos casos de rejeição mediada por anticorpos, que podem evoluir para perda do enxerto ou necessidade de retransplante⁴⁴.

No **transplante de pâncreas**, especialmente nos transplantes simultâneos de pâncreas e rim (SPK), os episódios de rejeição são geralmente manejados com intensificação da imunossupressão, incluindo pulsoterapia com corticosteroides para rejeições agudas celulares e terapias mais potentes, como globulina antitimócito (ATG), em casos resistentes ou mais graves. Em situações de rejeição mediada por anticorpos, podem ser empregados plasmaférese, imunoglobulina intravenosa (IVIG) e rituximabe, de forma isolada ou combinada⁴⁵. Embora os esquemas de manutenção

baseados em tacrolimo associado ao micofenolato de mofetila estejam relacionados a menores taxas de rejeição e melhor sobrevida do enxerto pancreático, a escolha do tratamento da rejeição deve considerar o tipo e a gravidade do episódio, bem como o equilíbrio entre a reversão da rejeição e o risco de complicações infecciosas e cirúrgicas⁴⁶.

Para o **transplante hepático**, o tratamento da rejeição depende do tipo e da gravidade do episódio. A rejeição aguda celular é geralmente tratada com pulsoterapia de corticosteroides, enquanto os casos refratários podem requerer terapias de depleção linfocitária, como globulina antitimócito (ATG). Nas situações de rejeição mediada por anticorpos, podem ser utilizados plasmáfereze, IVIG, rituximabe e outros agentes imunomoduladores. A otimização da imunossupressão de manutenção, frequentemente baseada em tacrolimo, também faz parte da estratégia terapêutica para prevenir recorrências⁴⁷.

Para o **transplante intestinal**, o tratamento da rejeição geralmente envolve a intensificação da imunossupressão, uma vez que esse tipo de transplante apresenta elevado risco imunológico. A rejeição aguda celular é tratada, em geral, com pulsoterapia de corticosteroides, podendo ser necessária a utilização de ATG nos casos refratários ou mais graves. Em episódios de rejeição mediada por anticorpos, podem ser empregados plasmáfereze, IVIG, rituximabe e outras terapias imunomoduladoras. A otimização do esquema imunossupressor de manutenção, frequentemente baseado em tacrolimo, também constitui uma estratégia importante para o controle da rejeição⁴⁸.

Para o **transplante renal**, o tratamento da rejeição varia conforme o mecanismo imunológico envolvido e a gravidade do episódio. A rejeição aguda celular é geralmente tratada com pulsoterapia de corticosteroides, enquanto casos resistentes podem requerer terapias de depleção linfocitária, como ATG. Nos episódios de rejeição mediada por anticorpos, são frequentemente utilizados plasmáfereze, IVIG, rituximabe e, em situações selecionadas, outros agentes imunomoduladores. Além do tratamento específico da rejeição, a otimização da imunossupressão de manutenção, geralmente baseada em inibidores da calcineurina, constitui estratégia fundamental para prevenir recorrências e preservar a função do enxerto⁴⁹.

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 intestino⁵⁰.

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 transplantado⁵¹.

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 órgão⁵²⁻⁵⁵.

Pacientes que realizaram os transplantes renal e hepático possuem acesso a esses imunossupressores⁵²⁻⁵⁴. A primeira versão do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Imunossupressão no Transplante Renal, por exemplo, foi publicada em 2021⁵⁴. Já a primeira versão do PCDT da Imunossupressão no Transplante Hepático em pediatria foi publicada em 2010⁵⁶.

Desde a sua criação, em 2011, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec)⁵⁷ 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^{52,58-63}.

- Em agosto de 2015, foi recomendada a incorporação do everolimo para imunossupressão em transplante hepático em adulto⁵⁸; e do everolimo, sirolimo e tacrolimo para imunossupressão em transplante cardíaco⁵⁹. As decisões de incorporação foram publicadas, respectivamente, por meio das Portarias SCTIE/MS nº 51/2015 e Portaria SCTIE/MS nº 52/2015⁶³.
- Já em novembro de 2015, houve a recomendação de incorporação do everolimo, sirolimo e tacrolimo para imunossupressão do transplante pulmonar⁶⁰, cuja decisão de incorporação foi publicada por meio da Portaria SCTIE/MS nº 03/2016⁶³.
- Em novembro de 2016, a Conitec emitiu recomendação favorável ao PCDT da Imunossupressão do transplante cardíaco, ao PCDT da Imunossupressão no transplante pulmonar⁶³ e no PCDT da imunossupressão no transplante hepático em adultos. Contudo, apenas o último foi publicado⁵².
- 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 hematopoiéticas (TCTH), bem como do PCDT da Imunossupressão no transplante de pâncreas e do PCDT da Imunossupressão no TCTH. Nenhuma dessas decisões foi publicada⁶².

Como a maioria desses imunossupressores só possui indicação aprovada em bula para imunossupressão renal e hepática, a normativa vigente à época estabelecia que sua disponibilização no SUS só poderia ocorrer após a autorização excepcional da Anvisa⁵⁷.

Dessa forma, as recomendações da Conitec foram condicionadas à mudança do registro dos medicamentos ou à autorização excepcional da Anvisa⁵⁷. 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^{62,63}.

Em 2020, com a inclusão da imunossupressão no transplante, ocorrido como indicação aprovada para os medicamentos everolimo e tacrolimo, a Conitec emitiu recomendação favorável à publicação do PCDT da Imunossupressão no transplante cardíaco, ressaltando-se que o medicamento sirolimo (que não possui essa indicação aprovada) não fosse preconizado^{55,64}. Assim, o PCDT da Imunossupressão no transplante cardíaco foi publicado em 2021, com essa ressalva⁵⁵.

O impedimento normativo para disponibilização dos medicamentos para algumas indicações⁵⁷ 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^{65,66}.

Com a mudança normativa^{65,66}, pode-se retomar os processos que ainda não haviam sido publicados^{62,63}. Contudo, considerando o tempo decorrido desde a recomendação final pela Conitec, entendeu-se pela necessidade de atualizar as evidências disponíveis e ampliar o escopo de avaliação desses imunossupressores, uma vez que eles são usados em esquemas associados.

Para tal, foram iniciadas as discussões para elaboração dos PCDT da Imunossupressão no Transplante de Pulmão, no Transplante de Pâncreas e Pâncreas e Rim e no TCTH, de modo a revisar o escopo dessas diretrizes^{62,63}. Nesse processo, foi identificada a necessidade de também revisar os esquemas preconizados nos demais PCDT⁵²⁻⁵⁵, 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 imunossupressores⁶⁷.

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

5. TECNOLOGIA

As terapias utilizadas na fase de rejeição têm como objetivo controlar a resposta imunológica desencadeada contra o enxerto, restaurar ou preservar a função do órgão transplantado e prevenir a progressão para perda irreversível do enxerto⁴⁰⁻⁴⁹. A escolha do tratamento depende de fatores como o tipo de rejeição (celular, mediada por anticorpos ou mista), a gravidade do episódio, o órgão transplantado, o tempo decorrido após o transplante e a resposta a tratamentos previamente instituídos⁴⁰⁻⁴⁹.

Entre os medicamentos imunossupressores utilizados para o tratamento de rejeição de pacientes submetidos a transplante destacam-se metotrexato e ciclofosfamida (para rejeição refratária em transplante cardíaco), bem como rituximabe, bortezomibe e imunoglobulina humana intravenosa (IVIG) para o tratamento da rejeição aguda (celular e/ou mediada por anticorpos).

As fichas técnicas das tecnologias estão apresentadas no Quadro 1 a 5.

Ressalta-se que algumas dessas terapias não possuem indicação aprovada em bula para o tratamento da rejeição em todos os tipos de transplantes de órgãos sólidos, conforme Quadros 1 a 5. Entretanto, a Lei nº 14.313, de 21 de março de 2022, permite a incorporação, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), de medicamentos cuja indicação de uso seja distinta daquela aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), desde que existam evidências científicas que demonstrem sua eficácia, efetividade e segurança para a condição avaliada⁶⁸. 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 1. Ficha com a descrição técnica de metotrexato.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Metotrexato
Nome comercial	Tecnomet®, Metrexato®, Fauldmetro®, Rheumatrex®, Trexall® e Jylamvo®
Apresentação	Solução injetável: 25 mg/mL. Embalagens contendo 1 frasco-ampola com 2 mL (50 mg) ou 20 mL (500 mg). Via de administração: Intravenosa (IV), intramuscular (IM) e intratecal (IT), conforme a indicação. Uso: Adulto e pediátrico.
Detentor do registro	Blau Farmacêutica S.A.

Fabricante	Blau Farmacêutica S.A. – Cotia (SP), Brasil.
Indicação aprovada na Anvisa	Oncologia: tratamento de diversas neoplasias malignas, incluindo leucemia linfoblástica aguda, doença trofoblástica gestacional, leucemia meníngea, câncer de mama e outros tumores sólidos. Doenças não oncológicas: tratamento de psoríase grave, recalcitrante e incapacitante, que não responde adequadamente a outras formas de terapia.
Indicação proposta	Tratamento da rejeição refratária em receptores de transplante cardíaco.
Posologia e Forma de Administração	A posologia varia de acordo com a indicação clínica, condição do paciente e via de administração. • Posologia geral (oncologia): ○ Dose individualizada conforme área de superfície corporal (mg/m^2) ou peso corporal (kg). ○ Administração por via intravenosa (<i>bolus</i> ou infusão), intramuscular ou intratecal. ○ Doses intravenosas usuais: 30 a 120 mg/m^2 por ciclo. ○ Altas doses (>100 mg) devem ser administradas por infusão intravenosa lenta, com hidratação, alcalinização da urina e resgate com ácido folínico. • Coriocarcinoma e doenças trofoblásticas: ○ 15 a 30 mg/dia, durante 5 dias consecutivos. ○ Ciclos repetidos de 3 a 5 vezes, com intervalos de 1 a 2 semanas. • Leucemia linfoblástica aguda: ○ Fase aguda: 20 a 40 mg/m^2, IM ou IV, duas vezes por semana. ○ Manutenção: 15 a 30 mg/m^2, IM, uma ou duas vezes por semana. • Leucemia meníngea: ○ Via intratecal. ○ 12 mg/m^2 por dose (máximo de 15 mg). ○ Administração a cada 2 a 5 dias até normalização do líquido cefalorraquidiano. • Câncer de mama: ○ 10 a 60 mg/m^2, por via intravenosa. ○ Utilizado em associação com outros agentes antineoplásicos. • Tumores sólidos inoperáveis (terapia paliativa): ○ 25 a 50 mg/semana, por via intramuscular. ○ Alternativamente, 30 a 50 mg por perfusão local. • Psoríase grave: ○ 10 a 25 mg por semana, por via intramuscular ou intravenosa. ○ Após resposta clínica, reduzir para a menor dose eficaz. • Indicação proposta (rejeição refratária em transplante cardíaco): ○ Não possui posologia aprovada em bula para essa indicação. A dose deve ser descrita conforme os estudos clínicos avaliados.

Fonte: Bula do medicamento. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Metotrexato>

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica de ciclofosfamida.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Ciclofosfamida
Nome comercial	Genuxal®
Apresentação	Comprimidos revestidos: 50 mg. Embalagens contendo 50 comprimidos. Pó para solução injetável: 200 mg, 1 g ou 2 g por frasco-ampola. Via de administração: Oral ou intravenosa. Uso: Adulto e pediátrico.

Detentor do registro	Baxter Hospitalar Ltda.
Fabricante	Baxter Oncology GmbH, Halle/Westfalen, Alemanha (forma injetável) e Baxter AG, Viena, Áustria (embalagem secundária), conforme apresentação comercializada.
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento quimioterápico para os seguintes casos: • Terapia adjuvante para câncer de mama após a ressecção do tumor ou mastectomia; • Terapia paliativa de câncer de mama metastático; • Doenças autoimunes, com progressão ameaçadora como formas graves e/ou progressivas de nefrite lúpica e granulomatose de Wegener. O tratamento de nefrite lúpica e granulomatose de Wegener só deve ser realizado com profissionais que tenham experiências específicas com as doenças e com Genuxal (ciclofosfamida). Nota: caso ocorra o aparecimento de cistite com micro ou macrohematúria, o tratamento com Genuxal (ciclofosfamida) deve ser interrompido até que essa condição se normalize.
Indicação proposta	Tratamento da rejeição refratária em receptores de transplante cardíaco.
Posologia e Forma de Administração	Câncer de mama (terapia adjuvante ou paliativa): 100 mg/m²/dia por via oral, do 1º ao 14º dia de cada ciclo, em associação com metotrexato e 5-fluorouracila (protocolo CMF), repetido a cada 4 semanas. Doenças autoimunes, com progressão ameaçadora como formas graves e/ou progressivas de nefrite lúpica: 1 a 2 mg/kg/dia por via oral ou terapia em pulsos equivalente à administração intravenosa de 500 a 1.000 mg/m². Granulomatose de Wegener: 2 a 3 mg/kg/dia por via oral, em associação com corticosteroides, com ajuste conforme resposta clínica e contagem de linfócitos. Ajustes de dose: recomendados em pacientes com insuficiência hepática, insuficiência renal ou mielossupressão. Administração: Via oral ou intravenosa, sob supervisão médica especializada, com dose individualizada conforme a indicação clínica e monitoramento laboratorial. Recomenda-se hidratação adequada antes, durante e após o tratamento para reduzir o risco de toxicidade urinária. Monitoramento: requer acompanhamento hematológico e clínico regular devido ao risco de toxicidade e imunossupressão.

Fonte: Bula do medicamento. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Genuxal>

Quadro 3. Ficha com a descrição técnica de rituximabe.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Rituximabe
Nome comercial	MabThera®, Ruxience®, Riximyo®, Truxima® e Rituxan®
Apresentação	Solução para diluição para infusão intravenosa: Caixa com 2 frascos de 10 mL (100 mg/10 mL) ou caixa com 1 frasco de 50 mL (500 mg/50 mL). Via de administração: Intravenosa. Uso: Adulto e pediátrico.
Detentor do registro	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Fabricante	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Indicação aprovada na Anvisa	Linfoma não Hodgkin • Pacientes adultos com linfoma não Hodgkin de células B, baixo grau ou folicular, CD20 positivo, recidivado ou resistente à quimioterapia; • Pacientes adultos com linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B, CD20 positivo, em combinação à quimioterapia CHOP; • Pacientes adultos com linfoma não Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo, não tratados previamente, em combinação com quimioterapia; • Pacientes adultos com linfoma folicular, como tratamento de manutenção, após resposta à terapia de indução. Artrite reumatoide • Pacientes adultos com artrite reumatoide ativa que tiveram resposta inadequada ou intolerância a uma ou mais terapias de inibição do fator de necrose tumoral (TNF). Leucemia linfóide crônica • Pacientes com leucemia linfóide crônica (LLC) não tratados previamente e com recaída / refratária ao tratamento. Granulomatose com poliangiite (Granulomatose de Wegener) e poliangiite microscópica (PAM): • Pacientes adultos com as seguintes vasculites ativas graves: granulomatose com poliangiite (GPA, conhecida também como Granulomatose de Wegener) e poliangiite microscópica (PAM); • Pacientes pediátricos (de ≥ 2 até < 18 anos de idade) com granulomatose com poliangiite (GPA) e poliangiite microscópica (PAM) ativas e graves. Pênfigo vulgar • Pacientes com pênfigo vulgar (PV) moderado a grave.
Indicação proposta	Tratamento da rejeição mediada por anticorpos (RMA) em receptores de transplantes de órgãos sólidos.
Posologia e Forma de Administração	Linfoma não Hodgkin (LNH) folicular ou de baixo grau – monoterapia: • 375 mg/m², por infusão intravenosa, uma vez por semana durante 4 semanas. LNH folicular em combinação com quimioterapia: • 375 mg/m², por infusão intravenosa, no Dia 1 de cada ciclo de quimioterapia. LNH folicular – manutenção: • 375 mg/m² por infusão intravenosa a cada 2 meses, por até 2 anos, após resposta à terapia de indução. Linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B: • 375 mg/m², por infusão intravenosa, no Dia 1 de cada ciclo do esquema CHOP, por até 8 ciclos. Leucemia linfóide crônica (LLC): • 375 mg/m² no Dia 1 do primeiro ciclo, seguido de 500 mg/m² no Dia 1 dos ciclos subsequentes, por um total de 6 ciclos, em combinação com quimioterapia. Artrite reumatoide: • Um ciclo consiste em duas infusões intravenosas de 1.000 mg, administradas nos Dias 1 e 15. Ciclos adicionais podem ser realizados conforme atividade da doença, geralmente após 6–12 meses. Granulomatose com poliangiite (GPA) e poliangiite microscópica (PAM) – indução da remissão: • 375 mg/m², por infusão intravenosa, uma vez por semana durante 4 semanas, em combinação com glicocorticoides.

	GPA/PAM – manutenção da remissão: 500 mg por infusão intravenosa nos Dias 1 e 15, seguidos de 500 mg a cada 6 meses durante 18 meses. Pênfigo vulgar moderado a grave: 1.000 mg por infusão intravenosa nos Dias 1 e 15 (ciclo inicial). Na bula, os estudos farmacocinéticos também contemplam um segundo ciclo de 1.000 mg nos Dias 168 e 182. Linfoma não Hodgkin pediátrico (≥ 6 meses a < 18 anos): 375 mg/m² por infusão intravenosa em 6 administrações, distribuídas ao longo dos ciclos de indução e consolidação, em associação à quimioterapia. GPA/PAM pediátrica (≥ 2 a < 18 anos): 375 mg/m², por infusão intravenosa, uma vez por semana durante 4 semanas. Administração: Infusão intravenosa, após diluição.
--	---

Fonte: Bula do medicamento. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=MabThera>

Quadro 4. Ficha com a descrição técnica de bortezomibe.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Bortezomibe
Nome comercial	Velcade [®] (referência), Bortyz [®] , Bozored [®] , Mielocade [®] , Verazo [®] , Tovar [®] e Zomi [®]
Apresentação	Pó liofilizado para solução injetável: Embalagem contendo 1 frasco-ampola de 3,5 mg de bortezomibe. Para uso intravenoso: Após a reconstituição com 3,5 mL de solução salina (0,9%), cada mL contém 1 mg de bortezomibe. Para uso subcutâneo: Após a reconstituição com 1,4 mL de solução salina (0,9%), cada mL contém 2,5 mg de bortezomibe.
Detentor do registro	Camber Farmacêutica Ltda.
Fabricante	Camber Farmacêutica Ltda.
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento de pacientes com mieloma múltiplo: - Que não receberam tratamento prévio e impossibilitados de receberem tratamento com alta dose de quimioterapia e transplante de medula óssea. Nesses pacientes, bortezomibe é utilizado em combinação com melfalana e prednisona. - Que não receberam tratamento prévio e que são elegíveis a receberem tratamento de indução com alta dose de quimioterapia com transplante de células-tronco hematopoiéticas. Nesses pacientes, bortezomibe é utilizado em combinação com dexametasona, ou com dexametasona e talidomida. - Que receberam pelo menos um tratamento anterior. - O retratamento com bortezomibe pode ser considerado para pacientes com mieloma múltiplo que haviam respondido previamente ao tratamento com bortezomibe. O período mínimo entre o tratamento anterior e o início do retratamento é de 6 meses.

Indicação proposta	Tratamento da rejeição mediada por anticorpos (RMA) em receptores de transplantes de órgãos sólidos.
Posologia e Forma de Administração	Para as diferentes vias de administração, diferentes volumes de solução de cloreto de sódio 0,9% são utilizados para reconstituir o medicamento. Após a reconstituição, a concentração de bortezomibe por mL de solução para a administração subcutânea (2,5 mg/mL) é maior que a concentração para a administração intravenosa (1,0 mg/mL). Como cada via de administração tem diferentes concentrações da solução reconstituída, deve-se ter cuidado ao calcular o volume a ser administrado. A embalagem de bortezomibe 3,5 mg contém adesivos que sinalizam a via de administração a ser utilizada. Estes adesivos devem ser colados diretamente no frasco-ampola e na seringa de bortezomibe durante sua reconstituição, com a finalidade de alertar o profissional de saúde quanto à correta via de administração.

Fonte: Bula do medicamento. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Bortezomibe>

Quadro 5. Ficha com a descrição técnica de imunoglobulina humana intravenosa (IVIG).

Tipo	Medicamento biológico (hemoderivado)
Princípio ativo	Imunoglobulina humana intravenosa (IVIG)
Nome comercial	Flebogamma®, Kiovig®, Privigen®, Gamunex, Hizentra®, Octagam®, Panzyga®, Tegeline® e Blauimuno®
Apresentação	Solução para infusão intravenosa 50 mg/mL (5%). Frascos contendo diferentes volumes conforme a dose prescrita. Via de administração: Intravenosa. Uso: Adulto e pediátrico.
Detentor do registro	Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia (Hemobrás).
Fabricante	Octapharma S.A.S. (França), OCTAPHARMA AB (Suécia) ou Octapharma Pharmazeutika Produktionsges m.b.H. (Áustria), conforme o lote.
Indicação aprovada na Anvisa	Terapia de substituição em adultos, crianças e adolescentes (0-18 anos) em: - Síndromes de imunodeficiência primária com produção de anticorpos comprometida. - Hipogamaglobulinemia e infecções bacterianas recorrentes em pacientes com leucemia linfática crônica, nos quais a profilaxia com antibióticos foi ineficaz. - Hipogamaglobulinemia e infecções bacterianas recorrentes em pacientes com mieloma múltiplo em fase de platô que não responderam à imunização pneumocócica. - Hipogamaglobulinemia em pacientes após transplante de medula óssea alogênico (TMO). SIDA congênita com infecções bacterianas recorrentes. Imunomodulação em adultos, crianças e adolescentes (0-18 anos) em: - Púrpura Trombocitopênica Idiopática (PTI) em pacientes com alto risco de hemorragia ou antes de cirurgia para corrigir a contagem de plaquetas. Doença de Kawasaki. Síndrome de Guillain-Barré.
Indicação proposta	Tratamento da rejeição aguda celular e/ou mediada por anticorpos em receptores de transplantes de órgãos sólidos.

Posologia e Forma de Administração

Síndrome de Imunodeficiência Primária (terapia de substituição)

- Objetivo: manter nível residual (vale) de IgG $\geq$ 5–6 g/L antes da próxima infusão.
- Dose inicial: 0,4–0,8 g/kg, administrada em dose única.
- Dose de manutenção: $\geq$ 0,2 g/kg a cada 3–4 semanas.
- Dose mensal necessária para atingir níveis adequados de IgG: 0,2–0,8 g/kg/mês.
- Monitorar os níveis residuais de IgG e a incidência de infecções.
- Pode ser necessário aumentar a dose para atingir níveis residuais mais elevados e reduzir infecções.

Hipogamaglobulinemia e infecções bacterianas recorrentes em pacientes com leucemia linfocítica crônica, nos quais a terapia profilática com antibióticos foi ineficaz; hipogamaglobulinemia e infecções bacterianas recorrentes em pacientes com mieloma múltiplo em fase de platô que não responderam à imunização pneumocócica; pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) congênita com infecções bacterianas recorrentes:

- A dose recomendada é 0,2 – 0,4 g/kg a cada três ou quatro semanas.

Hipogamaglobulinemia em pacientes após transplante de medula óssea alogênico (TMO):

- A dose recomendada é 0,2 – 0,4 g/kg a cada três ou quatro semanas. Os níveis passantes devem ser mantidos acima de 5g/l.

Púrpura Trombocitopênica Idiopática:

- Há duas alternativas de regime de dosagem: 0,8 – 1 g/kg no dia um, que pode ser repetido uma vez dentro de 3 dias. 0,4 g/kg diariamente durante dois a cinco dias. O tratamento pode ser repetido se ocorrer relapso.

Síndrome de Guillain-Barré:

- 0,4 g/kg/dia por 5 dias.

Doença de Kawasaki:

- 1,6 – 2 g/kg devem ser administrados em doses divididas durante dois a cinco dias ou 2 g/kg como dose única. Os pacientes devem receber tratamento concomitante com ácido acetilsalicílico.

População pediátrica: A posologia em crianças e adolescentes (0-18 anos) não é diferente da posologia para adultos, já que a dose para cada indicação é dada pelo peso corporal e ajustada ao desfecho clínico das condições mencionadas acima.

Administração: via intravenosa em uma velocidade inicial de 1 mL/kg/hora por 30 minutos. Caso seja bem tolerada, a velocidade da administração poderá ser aumentada gradualmente até no máximo 5 mL/kg/hora.

Fonte: Bula do medicamento. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Imunoglobulina%20Humana>

5.1 Preço das tecnologias

Os custos das tecnologias avaliadas e de seus respectivos comparadores foram estimados sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), considerando os preços de aquisição praticados na administração pública. Para os medicamentos metotrexato, rituximabe, bortezomibe, imunoglobulina humana intravenosa (IVIG), globulina antitumoral (ATG) e ciclofosfamida, foram utilizados os valores obtidos por consulta ao Banco de Preços em Saúde (BPS), adotando-

se como referência os registros do Catálogo de Materiais (CATMAT) do Governo Federal e a mediana das aquisições disponíveis até 09 de março de 2026. Para a aférese terapêutica (plasmaférese), foi considerado o valor de reembolso do procedimento disponível no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). Esses mesmos valores unitários foram utilizados tanto na avaliação econômica quanto na análise de impacto orçamentário.

Entre as tecnologias avaliadas, o custo unitário adotado foi de R\$ 2.366,66 para o rituximabe (CATMAT 268520), R\$ 2.366,66 para o bortezomibe na apresentação de 3,5 mg (CATMAT 268520), R\$ 286,25 para o bortezomibe utilizado no transplante intestinal (CATMAT 280201), R\$ 5,20 para o metotrexato (CATMAT 292249), R\$ 2.782,70 para a globulina antitimócita (CATMAT 343089), R\$ 2.718,16 para a imunoglobulina humana intravenosa (CATMAT 450104) e R\$ 17,04 por sessão de aférese terapêutica, conforme SIGTAP.

Quadro 06. Preço das tecnologias em avaliação

Medicamento	Forma farmacêutica	Preço unitário CMED PMVG 18% (R\$) *	Preço unitário BPS mediana (R\$) **
Metotrexato	Comprimido 2,5 mg	R\$ 1,05	R\$ 0,85
Metotrexato	Solução injetável 25 mg/mL – ampola 2 mL	R\$ 27,43	R\$ 20,78
Metotrexato	Solução injetável 25 mg/mL – frasco-ampola 20 mL	R\$ 274,39	Não localizado
Ciclofosfamida	Comprimido revestido 50 mg	R\$ 1,19	R\$ 0,88
Ciclofosfamida	Pó para solução injetável 200 mg	R\$ 16,09	R\$ 52,00
Ciclofosfamida	Pó para solução injetável 1 g	R\$ 59,73	R\$ 53,82
Rituximabe	Solução para infusão 100 mg/10 mL	R\$ 1.154,39	R\$ 308,33
Rituximabe	Solução para infusão 500 mg/50 mL	R\$ 5.772,03	R\$ 1.750,00
Bortezomibe	Pó para solução injetável 3,5 mg	R\$ 3.195,68	R\$ 286,25
Bortezomibe	Solução injetável 3,5 mg/1,4 mL	R\$ 3.114,79 [a]	Não localizado
IVIG	Solução para infusão 2,5 g/50 mL (5%)	R\$ 561,73 [a]	Não localizado
IVIG	Solução para infusão 5 g/100 mL (5%)	R\$ 2.918,35	R\$ 1.944,13
IVIG	Solução para infusão 10 g/200 mL (5%)	R\$ 2.247,03 [a]	Não localizado
IVIG	Solução para infusão 5 g/50 mL (10%)	R\$ 2.846,07	R\$ 685,00
IVIG	Solução para infusão 10 g/100 mL (10%)	R\$ 3.088,53	Não localizado

Fonte: elaboração própria. Legenda: CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo; BPS: Banco de Preços em Saúde; CATMAT: Catálogo de Materiais; IVIG: imunoglobulina humana intravenosa.

* Preço CMED: menor PMVG com ICMS de 18%, calculado por unidade, entre apresentações equivalentes com comercialização informada em 2025.

[a] Apresentação constante da lista CMED, mas sem comercialização informada em 2025; o valor foi mantido apenas como referência regulatória.

** Preço BPS: mediana do preço unitário referente ao CATMAT e à unidade de fornecimento correspondentes, considerando apenas registros compatíveis com a concentração, o conteúdo e a forma farmacêutica avaliados.

“Não localizado” indica que não foi encontrado registro com correspondência exata de concentração, volume, forma farmacêutica e unidade de fornecimento nas fontes consultadas. Não significa preço igual a zero nem inexistência do produto.

Fontes: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos — CMED/Anvisa. Lista de preços máximos para compras públicas, PMVG, publicada em 10 de julho de 2026. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmmed/precos>. Banco de Preços em Saúde — BPS/Ministério da Saúde. Medianas obtidas do extrato fornecido, mediante conferência por CATMAT e unidade de fornecimento. Disponível em:

A utilização da mediana dos preços registrados no BPS foi adotada por representar de forma mais adequada os valores efetivamente praticados nas compras públicas, reduzindo a influência de aquisições atípicas e refletindo com maior fidelidade os custos incorridos pelo SUS. Os mesmos valores unitários foram empregados tanto na avaliação econômica quanto na análise de impacto orçamentário.

5.2 Custo do tratamento

O custo do tratamento por paciente foi estimado a partir dos esquemas terapêuticos empregados nos estudos que fundamentaram a síntese de evidências e a avaliação econômica, considerando as doses, número de administrações e duração do tratamento para um adulto padrão de 70 kg e 1,70 m de altura, quando aplicável. Os custos totais correspondem à soma dos medicamentos utilizados no esquema terapêutico e dos procedimentos associados, como a aférese terapêutica, quando indicada.

Os custos variaram conforme o órgão transplantado e o protocolo terapêutico. Para rejeição refratária após transplante cardíaco, o custo do tratamento foi de R\$ 2.813,90 para metotrexato associado ao tratamento padrão, comparado a R\$ 2.782,70 para o comparador. Na rejeição aguda cardíaca, o esquema com rituximabe apresentou custo de R\$ 16.025,62, frente a R\$ 13.658,96 do tratamento comparador. No transplante pulmonar, os custos estimados foram de R\$ 18.808,32 para rituximabe e R\$ 23.541,64 para bortezomibe, comparados a R\$ 16.441,66 do tratamento padrão. Para o transplante hepático, o esquema contendo bortezomibe apresentou custo de R\$ 4.801,48, enquanto o comparador totalizou R\$ 2.434,82. Nos transplantes pancreático e renal, o tratamento com rituximabe apresentou custo de R\$ 16.008,58, frente a R\$ 13.641,92 do comparador. Para o transplante intestinal, o esquema com bortezomibe apresentou custo de R\$ 28.972,00, comparado a R\$ 27.827,00 do tratamento padrão.

Quadro 07. Custo do tratamento

Tratamento avaliado	Medicamento	Esquema terapêutico considerado	Custo* por dose (R\$) **	Custo* do medicamento no tratamento (R\$) **
Rejeição refratária após transplante cardíaco	Metotrexato	12,5 mg por dose, uma vez por semana, total de 6 doses	5,20	31,20
Rejeição aguda após transplantes cardíaco, pulmonar, pancreático e renal	Rituximabe	375 mg/m ² , dose única	2.366,66	2.366,66
Tratamentos com imunoglobulina humana intravenosa	IVIG	1 g/kg por dose, durante 5 dias, total de 5 doses	2.718,16	13.590,80
Rejeição após transplante pulmonar	Bortezomibe	1,3 mg/m ² por dose, total de 3 doses	286,25	855,75
Rejeição após transplante hepático	Bortezomibe	1,3 mg/m ² , dose única	286,25	286,25
Rejeição após transplante intestinal	Bortezomibe	1,6 mg/m ² por dose, total de 4 doses	286,25	1.145,00

Fonte: elaboração própria. Legenda: IVIG, imunoglobulina humana intravenosa. Nota: * Fonte: Painel de preços em saúde - <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/banco-de-precos/painel>. Acesso em 13 de julho de 2026; **Considerada a mediana de preço.

O detalhamento dos métodos de estimativa dos custos, das posologias consideradas, das quantidades de doses e dos custos dos esquemas terapêuticos utilizados na avaliação econômica e na análise de impacto orçamentário é apresentado no item 7 – Evidências econômicas.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Realizou-se uma revisão sistemática para avaliar a eficácia e a segurança dos imunossuppressores do tratamento da rejeição em pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos. Foram avaliadas as intervenções de interesse conforme o órgão transplantado e o tipo de rejeição, incluindo rituximabe, bortezomibe e imunoglobulina humana intravenosa (IVIG) para rejeição aguda em receptores de transplante de coração, pulmão, fígado e pâncreas; rituximabe e/ou bortezomibe para rejeição mediada por anticorpos em receptores de transplante de intestino delgado e para rejeição aguda em receptores de transplante renal; e metotrexato e/ou ciclofosfamida para rejeição refratária em receptores de transplante cardíaco. A revisão foi conduzida com base nas recomendações das diretrizes metodológicas brasileiras para elaboração de revisões sistemáticas^{69,70}. Foram elaborados protocolos específicos para cada órgão transplantado (Coração: CRD420251084097; Pulmão: CRD420251084350; Fígado: CRD420251084182; Pâncreas: CRD420251084332; Intestino: CRD420251084494; Rim: CRD420251084355).

As buscas por estudos foram realizadas em 03 de janeiro de 2026. 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.

A seleção dos estudos foi realizada por dupla de pesquisadores de forma independente, por meio da plataforma Rayyan⁷¹. A etapa de extração foi realizada em planilha *online* por dupla de pesquisadores contendo informações do estudo, população, intervenções comparadas e desfechos (perda do enxerto, mortalidade, disfunção aguda do enxerto, fibrose e ou atrofia tubular, glomerulopatia do transplante e eventos adversos totais; infecções fúngicas; infecções bacterianas; infecções virais e tempo de internação).

A qualidade metodológica foi realizada de acordo com o delineamento dos estudos incluídos, utilizando para ensaios clínicos randomizados a ferramenta RoB 2.0⁷²; para coortes, ROBINS-I (*Risk of Bias of Non-randomised Studies of Interventions*)⁷³; para séries e relatos de casos, os *checklists* de avaliação crítica do Instituto Joanna Briggs⁷⁴; e para revisões sistemáticas, a ferramenta AMSTAR 2⁷⁵. Todas as avaliações foram conduzidas de forma independente por dois pesquisadores, com resolução das divergências por consenso ou consulta a um terceiro pesquisador.

A certeza da evidência foi avaliada por meio da abordagem GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)⁷⁶, considerando os desfechos críticos (perda do enxerto, disfunção do enxerto e mortalidade) e importantes (eventos adversos totais e infecciosos bacterianos) para os diferentes comparadores. A análise priorizou os resultados de curto e médio prazo, correspondentes ao período de tratamento da rejeição.

Os desfechos foram analisados por meio de medidas absolutas e, quando aplicável, por diferenças médias. Foi realizada síntese narrativa para estudos que não puderam ser agrupados estatisticamente, enquanto as metanálises foram conduzidas utilizando o *software* R, com apresentação dos resultados em riscos relativos (RR) ou diferenças médias (DM), acompanhados de intervalos de confiança de 95% (IC 95%).

Foram incluídos os estudos de acordo com o órgão sólido: transplante de coração - rejeição refratária (n = 3 séries de casos⁷⁷⁻⁷⁹); transplante de coração - rejeição aguda (n = 2 séries de caso^{80,81}); transplante de pulmão (n = 1 coorte⁸²); transplante de fígado (n = 1 coorte⁸³ e 1 série de casos⁸⁴); transplante de pâncreas (n = 0); transplante de intestino (n = 1 relato de caso⁸⁵); transplante de rim (n = 2 ECR^{86,87} e 1 Revisão sistemática⁸⁸).

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

- Coração - rejeição refratária (n = 3): metotrexato.
- Coração - rejeição aguda (n = 2): rituximabe.
- Pulmão (n = 1): combinação de IVIG, plasmaférese e rituximabe; IVIG associada à plasmaférese; IVIG, plasmaférese, globulina antitimócito de coelho (rATG) e rituximabe; uso exclusivo de IVIG; IVIG combinada à plasmaférese e bortezomibe; IVIG associada à plasmaférese e rATG; IVIG em combinação com bortezomibe.
- Fígado (n = 2): rituximabe associado à plasmaférese e metilprednisolona; bortezomibe combinado com rituximabe, plasmaférese e metilprednisolona; rituximabe associado à terapia padrão para rejeição aguda, podendo incluir metilprednisolona, IVIG, plasmaférese e/ou ajuste do regime imunossupressor de manutenção.
- Pâncreas (n = 0): diante da ausência de evidências específicas para população, foram consideradas evidências indiretas provenientes do transplante renal.
- Intestino (n = 1): bortezomibe.
- Rim (n = 3): rituximabe associado a corticosteroides; rituximabe combinado à plasmaférese, IVIG e corticosteroide; rituximabe associado à plasmaférese, IVIG e metilprednisolona versus placebo associado à plasmaférese, IVIG e metilprednisolona; rituximabe associado à metilprednisolona, com ou sem globulina antitimócita, comparado a metilprednisolona, com ou sem globulina antitimócita; rituximabe associado à

plasmaférese, com ou sem IVIG, versus plasmaférese, com ou sem IVIG; bortezomibe associado à globulina antitímocita versus rituximabe associado à globulina antitímocita; e globulina antitímocita isolada.

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 (rejeição refratária), transplante de coração (rejeição aguda) e na série de casos do transplante de fígado a aplicação da ferramenta do Instituto Joanna Briggs revelou que as séries de casos apresentaram inadequação em ao menos um item do *checklist*. No relato de caso do transplante de intestino todos os domínios foram classificados como totalmente adequados. Nos estudos sobre transplante de fígado, a evidência disponível para os desfechos foi classificada como crítica. Por fim, o transplante de rim concentrou-se na classificação de algumas preocupações, com um estudo classificado como de baixo risco para os desfechos de mortalidade e perda do enxerto, adicionalmente, a qualidade metodológica da revisão foi classificada como criticamente baixa, conforme critérios estabelecidos pelo AMSTAR 2.

6.1. Efeitos desejáveis das tecnologias

As evidências disponíveis sobre o tratamento da rejeição após transplantes de coração, pulmão, fígado, pâncreas, intestino e rim não demonstraram diferenças estatisticamente significativas entre as intervenções avaliadas⁷⁷⁻⁸⁸. Em alguns estudos foram observadas elevadas taxas de sobrevida e baixa frequência de perda do enxerto, porém os resultados foram predominantemente provenientes de estudos observacionais, séries de casos ou amostras reduzidas⁷⁷⁻⁸⁸.

Transplante de Coração (rejeição refratária)

Foram identificados estudos que avaliaram o uso de metotrexato no tratamento da rejeição refratária após transplante cardíaco. Os resultados demonstraram elevadas taxas de sobrevida durante os períodos de acompanhamento avaliados, com baixa ocorrência de óbitos relacionados ao transplante. Entretanto, devido à ausência de grupos comparadores e ao delineamento observacional dos estudos incluídos (três séries de casos), não foi possível estabelecer diferenças estatisticamente significativas nos desfechos de mortalidade⁷⁷⁻⁷⁹.

Transplante de Coração (rejeição aguda)

Foram identificadas duas séries de casos que avaliaram o uso de rituximabe no tratamento da rejeição aguda após transplante cardíaco, em associação com regime convencional composto por esteroide, micofenolato de mofetila (MMF) e tacrolimo. Os resultados indicaram baixa frequência de perda do enxerto, com apenas um evento relatado entre os pacientes avaliados. Informações sobre disfunção ventricular e insuficiência cardíaca foram limitadas ou não reportadas nos períodos de acompanhamento analisados^{80,81}.

Transplante de Pulmão

Foi identificado uma coorte que avaliou diferentes esquemas terapêuticos contendo rituximabe, bortezomibe, imunoglobulina intravenosa, plasmáférese e globulina antitimócito para o tratamento da rejeição após transplante pulmonar. Após 45 meses de acompanhamento, observou-se perda do enxerto em 13 dos 55 pacientes avaliados (23,6%). Como os resultados foram apresentados de forma agregada, não foi possível comparar a efetividade entre os diferentes esquemas terapêuticos⁸².

Os resultados também demonstraram ocorrência de mortalidade em curto e médio prazo, com taxas variáveis entre os esquemas terapêuticos no primeiro mês de acompanhamento. Considerando a amostra total, foram registrados 21 óbitos entre 55 pacientes após 12 meses de seguimento (21,8%). Entretanto, devido à apresentação agregada dos resultados e ao pequeno número de pacientes em alguns grupos, não foi possível realizar comparações entre as intervenções avaliadas⁸².

Transplante de Fígado

Foram identificados estudos que avaliaram o uso de rituximabe, isoladamente ou em combinação com bortezomibe, plasmáférese, metilprednisolona, imunoglobulina intravenosa e inibidores de calcineurina, no tratamento da rejeição após transplante hepático. Os resultados demonstraram taxas variáveis de mortalidade em 12 meses, sem diferenças estatisticamente significativas entre rituximabe isolado e bortezomibe associado ao rituximabe. Em estudos observacionais, foram registrados óbitos tanto em populações pediátricas quanto adultas. Em relação à disfunção grave do enxerto, observou-se baixa frequência de eventos, sem diferença estatisticamente significativa entre os esquemas terapêuticos avaliados^{83,84}.

Transplante de Pâncreas

Não foram identificados estudos elegíveis que avaliassem diretamente a eficácia e a segurança da imunoglobulina humana intravenosa (IVIG), do rituximabe ou do bortezomibe no tratamento da rejeição aguda após transplante isolado de pâncreas. Diante da ausência de evidências específicas para essa população, foram consideradas evidências indiretas provenientes do transplante renal. Essa estratégia foi fundamentada na estreita relação clínica entre os transplantes de pâncreas e rim, uma vez que a maioria dos transplantes pancreáticos é realizada na modalidade simultânea pâncreas-rim, bem como na plausibilidade biológica da extrapolação dos efeitos dessas terapias, especialmente no contexto da rejeição mediada por anticorpos.

Transplante de Intestino

Foi identificado um relato de caso sobre o tratamento da rejeição após transplante intestinal. A intervenção consistiu no uso de bortezomibe associado a terapias imunossupressoras de resgate e manutenção, incluindo metilprednisolona, timoglobulina e tacrolimo. Durante os 23 meses de acompanhamento, foi relatada disfunção do

enxerto confirmada por avaliação endoscópica e histológica, porém o paciente permaneceu vivo e com preservação funcional do enxerto⁸⁵.

Transplante de Rim

Os ensaios incluídos, juntamente com a revisão sistemática, avaliaram principalmente os desfechos de perda do enxerto, mortalidade e disfunção aguda do enxerto em pacientes tratados com rituximabe (isolado ou associado a plasmáfereze, imunoglobulina intravenosa e/ou corticosteroides), em comparação a terapias convencionais. De forma geral, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre as intervenções para a maioria dos desfechos avaliados⁸⁶⁻⁸⁸.

Para a perda do enxerto, não houve diferença significativa entre rituximabe versus pulsoterapia e/ou timoglobulina, assim como na comparação entre rituximabe associado à plasmáfereze e imunoglobulina intravenosa e placebo associado à plasmáfereze e IVIG. Em relação a mortalidade, não houve eventos nos estudos. Já no caso da disfunção aguda do enxerto, os resultados também não mostraram diferenças significativas entre grupos, com ausência de eventos em alguns estudos. A revisão sistemática reforça esses achados, sem diferenças consistentes entre os grupos tratados com rituximabe ou bortezomibe e os grupos controle⁸⁶⁻⁸⁸.

6.2 Efeitos indesejáveis das tecnologias

De forma geral, as evidências disponíveis sobre o tratamento da rejeição após transplantes de coração, pulmão, fígado, pâncreas, intestino e rim não demonstraram diferenças estatisticamente significativas entre as intervenções avaliadas⁷⁷⁻⁸⁸. Embora tenham sido relatados eventos adversos, especialmente infecções, disfunção do enxerto e mortalidade em alguns estudos, os resultados foram heterogêneos e baseados, em sua maioria, em amostras pequenas e delineamentos observacionais, limitando a precisão das estimativas e a confiança nas conclusões⁷⁷⁻⁸⁸.

Transplante de Coração - rejeição refratária

Os estudos identificados relataram a ocorrência de eventos adversos (infecções bacterianas ou virais) e disfunção ventricular em pacientes com rejeição refratária após transplante cardíaco. Foram observadas infecções bacterianas, incluindo pneumonia e infecção urinária, além de infecções virais, como gastrite por citomegalovírus, lesões cutâneas por herpes vírus, gastrite por *citomegalovírus*, síndrome viral e herpes zoster, geralmente responsivas ao tratamento com metotrexato. Adicionalmente, foi relatada a ocorrência de disfunção ventricular em parte dos pacientes acompanhados⁷⁷⁻⁷⁹.

Transplante de Coração - rejeição aguda

As séries de casos que avaliaram o uso de rituximabe após transplante cardíaco relataram ocorrência de disfunção ventricular, insuficiência cardíaca, mortalidade e eventos adversos gerais^{80,81}. Em um dos estudos, observou-se elevada frequência de disfunção ventricular e insuficiência cardíaca no primeiro mês de seguimento, além de mortalidade superior a 50% em seis meses⁸⁰. Em outro estudo, a mortalidade em 12 meses foi inferior, com registro de eventos adversos gerais sem detalhamento de sua natureza⁸¹. Não foram reportadas infecções bacterianas, fúngicas ou virais específicas, e informações sobre tempo de internação não foram disponibilizadas^{80,81}.

Transplante de Pulmão

Sem ocorrência de efeitos indesejáveis⁸².

Transplante de Fígado

Foram relatados eventos adversos infecciosos em pacientes tratados para rejeição após transplante hepático. Os estudos identificaram casos de infecção bacteriana durante o seguimento, incluindo um óbito por pneumonia em paciente tratado com bortezomibe associado ao rituximabe. Além disso, foram registrados episódios de infecção bacteriana em pacientes adultos que receberam rituximabe em combinação com plasmaférese, esteroides e imunoglobulina intravenosa^{83,84}.

Transplante de Pâncreas

Não foram identificados estudos elegíveis que avaliassem diretamente a eficácia e a segurança da imunoglobulina humana intravenosa (IVIG), do rituximabe ou do bortezomibe no tratamento da rejeição aguda após transplante isolado de pâncreas.

Transplante de Intestino

Não foram reportados eventos adversos infecciosos ou outros eventos adversos relacionados ao tratamento. Por se tratar de um relato de caso, sem grupo comparador e envolvendo apenas um paciente, a síntese dos resultados foi realizada de forma exclusivamente descritiva, reconhecendo-se as limitações inerentes ao delineamento do estudo⁸⁵.

Transplante de Rim

Os eventos adversos infecciosos em pacientes submetidos ao tratamento da rejeição após transplante renal foram avaliados em dois ensaios clínicos randomizados e uma revisão sistemática⁸⁶⁻⁸⁸. Em um ensaio foi observado um evento infeccioso no grupo rituximabe e nenhum no grupo controle, sem diferença estatisticamente significativa entre as intervenções⁸⁶. No outro ensaio, foi registrada maior frequência de eventos adversos no grupo rituximabe em comparação ao controle, com diferença estatisticamente significativa, embora com inconsistências na interpretação dos resultados reportados⁸⁷. A revisão sistemática indicou, de forma geral, taxas semelhantes de eventos adversos entre rituximabe e

comparadores⁸⁸. No caso do bortezumibe, os dados foram escassos e sugerem ocorrência principalmente de toxicidade hematológica e infecções, sem possibilidade de síntese quantitativa robusta devido à baixa frequência e variabilidade dos eventos⁸⁶⁻⁸⁸.

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*)⁷⁶. As avaliações de confiança variaram de muito baixa a moderada⁷⁷⁻⁸⁸.

Transplante de Coração - rejeição refratária

A certeza da evidência para o tratamento da rejeição refratária após transplante cardíaco foi classificada como muito baixa para os desfechos de mortalidade e eventos adversos. Essa classificação decorreu das limitações metodológicas dos estudos incluídos, predominantemente séries de casos sem grupo comparador, do pequeno tamanho amostral, do baixo número de eventos e da presença de evidência indireta relacionada à heterogeneidade das populações e das intervenções concomitantes. Além disso, não foi possível avaliar a inconsistência dos resultados devido à ausência de síntese quantitativa e ao número reduzido de estudos⁷⁷⁻⁷⁹.

Transplante de Coração - rejeição aguda

Para o uso de rituximabe no tratamento da rejeição aguda após transplante cardíaco a certeza da evidência foi classificada como muito baixa para todos os desfechos analisados, incluindo mortalidade, perda do enxerto, disfunção ventricular, insuficiência cardíaca e eventos adversos. Essa classificação decorreu principalmente do delineamento observacional dos estudos incluídos, ambos séries de casos sem grupo comparador, do pequeno tamanho amostral e da baixa frequência de eventos, resultando em risco de viés e imprecisão muito graves. Adicionalmente, observou-se evidência indireta relacionada às diferenças entre as populações avaliadas e ao uso concomitante de múltiplas terapias imunossupressoras, dificultando a atribuição dos efeitos exclusivamente ao rituximabe. A inconsistência não foi avaliada devido à ausência de comparações diretas e de síntese quantitativa^{80,81}.

Transplante de Pulmão

No caso da rejeição após transplante pulmonar, a certeza da evidência foi classificada como muito baixa para os desfechos de mortalidade e perda do enxerto. Essa classificação decorreu principalmente do risco de viés muito grave associado ao único estudo disponível, uma coorte retrospectiva com risco global crítico segundo a ferramenta ROBINS-I, além da imprecisão relacionada ao pequeno número de participantes e à distribuição desigual entre os esquemas terapêuticos avaliados. Adicionalmente, observou-se evidência indireta em razão do uso concomitante de múltiplas intervenções imunossupressoras e terapias adjuvantes, o que dificultou a atribuição dos efeitos a uma intervenção específica⁸².

Transplante de Fígado

A certeza da evidência foi avaliada para os desfechos de mortalidade, disfunção do enxerto (12 meses de seguimento) e eventos adversos relacionados à infecção bacteriana (3 meses de seguimento). Para todos os desfechos, a certeza da evidência foi classificada como muito baixa, devido ao risco de viés muito grave associado ao delineamento observacional dos estudos, ausência de controle adequado para fatores de confusão e falta de protocolo de pesquisa, além de imprecisão decorrente do pequeno tamanho amostral^{83,84}.

Transplante de Pâncreas

Não foram identificados estudos elegíveis para essa população.

Transplante de Intestino

A certeza da evidência para o tratamento da rejeição após transplante intestinal foi classificada como muito baixa para todos os desfechos analisados. Essa classificação decorreu principalmente da disponibilidade de apenas um relato de caso, sem grupo comparador, envolvendo um único paciente, o que resultou em risco de viés e imprecisão muito graves. Dessa forma, a confiança nas estimativas relativas à mortalidade, perda do enxerto, disfunção do enxerto e eventos adversos é muito limitada, devendo os resultados ser interpretados com cautela⁸⁵.

Transplante de Rim

A certeza da evidência para o tratamento da rejeição após transplante renal foi avaliada com base em dois ensaios clínicos randomizados. De modo geral, a certeza variou de baixa a moderada para os desfechos avaliados (mortalidade, perda do enxerto e disfunção aguda do enxerto). Os principais fatores que reduziram a confiança nos resultados foram a imprecisão decorrente do pequeno tamanho amostral, do reduzido número de eventos e dos amplos intervalos de confiança observados^{86,87}. Para os desfechos de mortalidade, disfunção aguda do enxerto e algumas análises de perda do enxerto, a certeza da evidência foi classificada como baixa. Já para perda do enxerto e eventos adversos em determinadas comparações, a certeza foi considerada moderada. Embora os estudos apresentassem baixo risco de viés e não houvesse preocupações relevantes quanto à inconsistência ou evidência indireta, a limitada precisão das estimativas restringe a confiança nos efeitos observados das intervenções avaliadas⁸⁶⁻⁸⁸.

6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

De modo geral, os tratamentos apresentaram resultados semelhantes em relação à mortalidade, perda do enxerto e disfunção do enxerto, sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos comparados⁷⁷⁻⁸⁸. Em alguns contextos clínicos, especialmente nos transplantes cardíaco, hepático e renal, foram observadas melhoras na sobrevida e preservação do enxerto, sugerindo potencial benefício das terapias avaliadas. Entretanto, a interpretação desses

resultados é limitada pela predominância de estudos observacionais, pequeno número de participantes e baixa certeza da evidência⁷⁷⁻⁸⁸. Em relação aos efeitos indesejáveis, foram relatados principalmente eventos infecciosos, disfunção do enxerto, disfunção ventricular, insuficiência cardíaca e eventos adversos. Contudo, a frequência desses eventos foi variável entre os estudos e, na maioria, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre as intervenções⁷⁷⁻⁸⁸.

Considerando a necessidade de estudos comparativos mais robustos para reduzir as incertezas relevantes para a tomada de decisão no SUS, associada à baixa ou muito baixa certeza das evidências disponíveis para a maioria dos transplantes avaliados⁷⁷⁻⁸⁸, a interpretação dos resultados deve ser realizada com cautela.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação Econômica

Foi realizada avaliação econômica dos imunossupressores utilizados no tratamento da rejeição após transplante de órgãos sólidos no Sistema Único de Saúde (SUS), com o objetivo de avaliar a custo-efetividade de metotrexato, rituximabe e bortezomibe em pacientes submetidos a transplante de coração, pulmão, fígado, pâncreas, intestino e rim.

O tratamento da rejeição do enxerto envolve diferentes estratégias terapêuticas, que variam conforme o órgão transplantado, o mecanismo imunológico e a gravidade do quadro clínico. De modo geral, corticosteroides em altas doses e globulina antitimocítica (ATG) constituem as principais terapias de primeira linha, enquanto plasmaférese, imunoglobulina humana intravenosa (IVIG), rituximabe e bortezomibe são empregados principalmente em casos de rejeição mediada por anticorpos ou refratária^{89,90}. Embora algumas dessas terapias sejam utilizadas na prática clínica, seu uso baseia-se predominantemente em estudos observacionais e séries de casos, com limitada padronização entre protocolos e ausência de incorporação formal em parte dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) vigentes⁸⁸⁻⁹³.

Diante da heterogeneidade das evidências disponíveis e da necessidade de subsidiar a tomada de decisão no SUS, foi conduzida uma análise de custo-efetividade considerando os desfechos mortalidade e perda do enxerto^{90,94}. Foram avaliados metotrexato para rejeição refratária após transplante cardíaco, rituximabe para rejeição aguda após transplantes cardíaco, pulmonar, pancreático e renal, e bortezomibe para rejeição aguda após transplantes pulmonar, hepático e intestinal, com base nas evidências identificadas no parecer técnico-científico (Anexo 1).

Algumas tecnologias previstas nas PICO não puderam ser incluídas na modelagem econômica devido à ausência ou insuficiência de dados clínicos adequados, incluindo ciclofosfamida para rejeição refratária cardíaca, rituximabe para rejeição aguda hepática e intestinal, bortezomibe para rejeição aguda cardíaca, pancreática e renal, e IVIG para determinados cenários de rejeição aguda.

Foram utilizados modelos de Markov ou árvores de decisão, conforme a disponibilidade de dados e a natureza dos desfechos avaliados para cada órgão transplantado. Os principais desfechos considerados foram óbito evitado e perda do enxerto evitada, com horizonte temporal compatível com os estudos disponíveis^{77,81-83,85,87}.

7.1.1 Métodos

A avaliação econômica foi precedida por revisão da literatura com o objetivo de identificar modelos analíticos e parâmetros previamente utilizados em avaliações econômicas relacionadas ao transplante de órgãos sólidos e ao manejo da rejeição do enxerto^{19,28,82,83,85,87,95-102}.

Os métodos foram definidos de acordo com as Diretrizes Metodológicas da Conitec¹⁰³ e as recomendações da ferramenta CHEERS para relato de avaliações econômicas em saúde¹⁰⁵. As tecnologias avaliadas foram comparadas por meio de análise de custo-efetividade, utilizando como medidas de efetividade desfechos clínicos relacionados à mortalidade e à perda do enxerto.

A modelagem considerou os principais parâmetros metodológicos da avaliação, incluindo população, intervenções, comparadores, desfechos, horizonte temporal, componentes de custos e análises de sensibilidade. As características gerais dos modelos utilizados encontram-se resumidas no Quadro 8.

Quadro 8. Características das avaliações econômicas.

Avaliação econômica	Custo-efetividade
Perspectiva	Sistema Único de Saúde
População em estudo	Pacientes adultos submetidos a transplante de órgãos sólidos (coração, pulmão, fígado, pâncreas, intestino e rim) em tratamento para rejeição do enxerto.
Intervenções	Corção rejeição refratária: metotrexato (+ IVIG ± plasmáfese ± ATG) Corção rejeição aguda: rituximabe (+ IVIG ± plasmáfese ± ATG) Pulmão: bortezomibe e rituximabe (+ IVIG ± plasmáfese ± ATG) Fígado: bortezomibe (+ rituximabe + plasmáfese) Pâncreas: rituximabe (+ IVIG ± plasmáfese) Intestino: bortezomibe (+ATG) Rim: rituximabe (+ IVIG ± plasmáfese)
Comparadores:	Corção rejeição refratária: IVIG ± plasmáfese ± ATG Corção rejeição aguda: IVIG ± plasmáfese ± ATG Pulmão: IVIG ± plasmáfese ± ATG Fígado: rituximabe + plasmáfese Pâncreas: IVIG ± plasmáfese Intestino: ATG Rim: IVIG ± plasmáfese
Desfechos em saúde	Perda do enxerto ou mortalidade.

Horizonte de tempo	Coração rejeição refratária: 12 anos (12 ciclos de 12 meses) Coração rejeição aguda: 12 anos (12 ciclos de 12 meses) Pulmão: 1 ano (12 ciclos de 1 mês) Fígado: 12 anos (12 ciclos de 12 meses) Pâncreas: 6 meses Intestino: 12 meses Rim: 6 meses
Taxa de desconto	5% (apenas quando > 12 meses, incluindo ciclo) ou sem desconto (< 12 meses)
Medidas de efetividade	Perda do enxerto evitada ou óbito evitado
Método de modelagem	Análise de custo-efetividade (árvore de decisão para perda do enxerto e Markov para mortalidade)
Estimativa de custos	Custos médicos diretos associados aos esquemas terapêuticos
Moeda	Real (R\$)
Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada e probabilística

Fonte: elaboração própria. Legenda: ±, indica que o componente terapêutico pode ou não ser utilizado, conforme a indicação clínica, compondo esquemas terapêuticos variáveis descritos nos estudos e na prática clínica.

7.1.1.1 População, perspectiva, intervenções e comparadores

A população considerada na avaliação econômica foi composta por pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos (coração, pulmão, fígado, pâncreas, intestino e rim) que necessitaram de tratamento imunossupressor para rejeição do enxerto. O estudo foi conduzido sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

As intervenções e comparadores foram definidos com base nas PICO da síntese de evidências (Anexo 1), contemplando diferentes estratégias terapêuticas para rejeição aguda ou refratária. Em virtude da disponibilidade limitada de evidências clínicas, foram incluídos nos modelos econômicos apenas os cenários para os quais havia dados suficientes para estimativa de efetividade e custos. Assim, foram avaliados metotrexato para rejeição refratária após transplante cardíaco; rituximabe para rejeição aguda após transplantes cardíaco, pulmonar, pancreático e renal; e bortezomibe para rejeição após transplantes pulmonar, hepático e intestinal.

Os comparadores foram definidos a partir dos tratamentos de resgate e suporte utilizados nos estudos selecionados e na prática clínica do SUS, consistindo principalmente em imunoglobulina humana intravenosa (IVIG), plasmáfereze e/ou globulina antitímocítica (ATG), conforme o órgão transplantado^{82,83,85,87,97,104,106}.

As doses e frequências dos imunossupressores foram obtidas dos estudos utilizados para estimativa da efetividade, considerando um indivíduo adulto padrão de 70 kg e 1,70 m de altura^{77,81-83,85,87,107}. Os corticosteroides não foram incluídos na análise de custos por já integrarem o tratamento padrão disponibilizado pelo SUS e por apresentarem utilização semelhante entre os grupos comparados, sem impacto esperado nos custos incrementais^{19,28,77,81-83,85,87,95-102,108}.

7.1.1.2 Horizonte temporal e taxa de desconto

O horizonte temporal foi definido com base no seguimento dos estudos incluídos no parecer técnico-científico (Anexo 1). Para transplante pulmonar, adotou-se horizonte inicial de um mês, modelado em 12 ciclos mensais, totalizando um ano de acompanhamento⁸², considerando a relevância clínica do primeiro ano pós-transplante⁹⁶. Para transplantes cardíaco e hepático, foram utilizados 12 ciclos anuais, correspondendo a aproximadamente 12 anos de acompanhamento, de forma a representar a história natural desses transplantes^{77,81,83,101,109}.

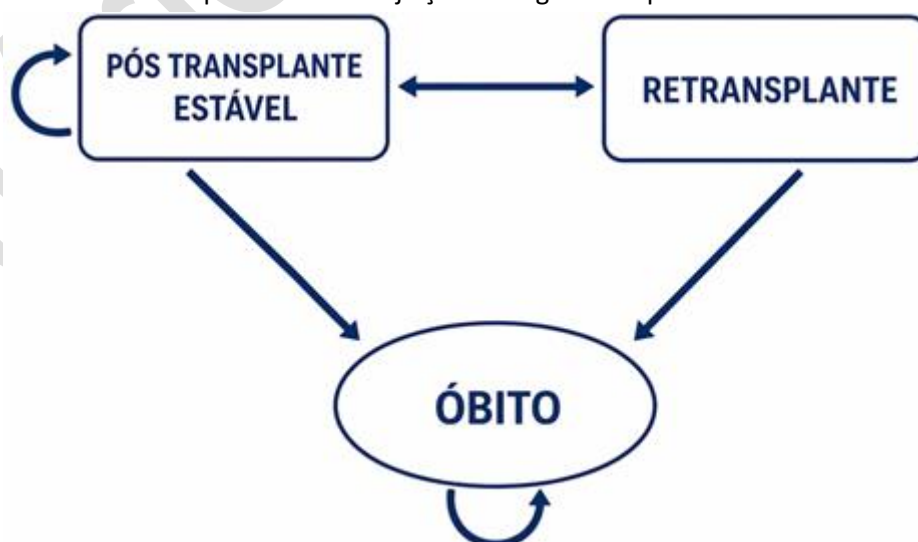
Para transplantes pancreáticos, intestinal e renal, foram adotados horizontes compatíveis com os estudos disponíveis, sem estrutura cíclica, devido à utilização de árvores de decisão^{85,87}. Quando necessário, a extrapolação dos resultados assumiu constância das probabilidades de transição ao longo do tempo, hipótese usualmente adotada em modelos de Markov na ausência de dados de longo prazo.

Foi aplicada taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos em saúde nos modelos com horizonte superior a 12 meses, conforme as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde¹⁰³. Nas análises com horizonte igual ou inferior a 12 meses não foi aplicado desconto, em conformidade com as recomendações metodológicas vigentes¹⁰³.

7.1.1.3 Modelo de avaliação econômica

Foram utilizados modelos de Markov nos cenários em que a mortalidade constituiu o principal desfecho clínico, incluindo rejeição cardíaca, pulmonar e hepática. Essa abordagem permitiu representar a evolução dos pacientes entre diferentes estados de saúde ao longo do tempo e incorporar o risco contínuo de óbito (Figura 1).

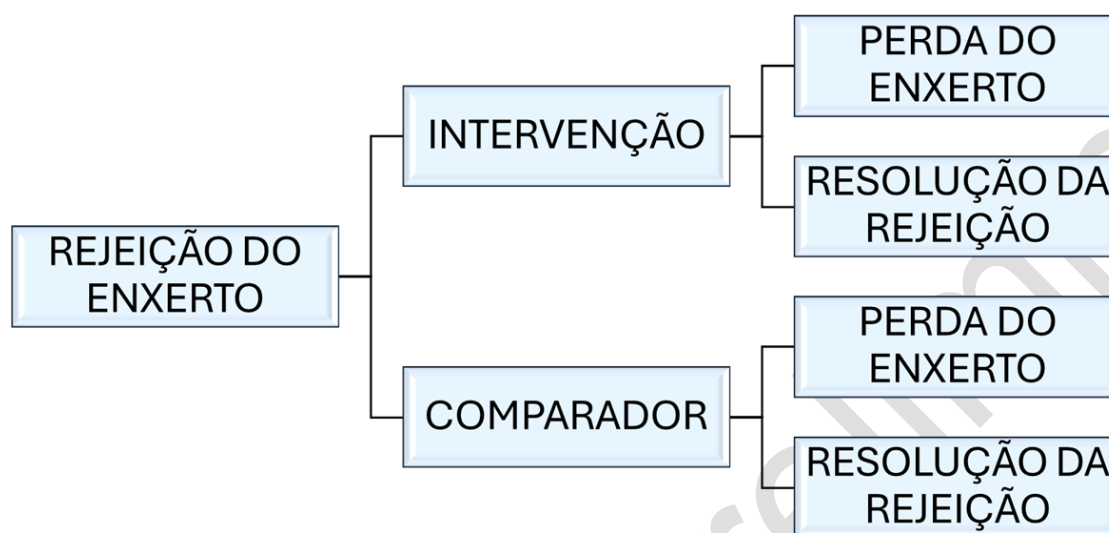
Figura 1. Modelo de Markov para tratamento de paciente com rejeição do órgão transplantado.



Fonte: Elaboração própria. Nota: Estados (indicados por círculos/caixas) e transições (indicadas por setas)

Para os transplantes pancreático, intestinal e renal, nos quais o principal desfecho identificado foi a perda do enxerto, foram utilizadas árvores de decisão, consideradas mais adequadas para representar eventos de ocorrência mais imediata e desfechos clínicos definidos em horizontes temporais mais curtos (Figura 2).

Figura 2. Modelo de árvore de decisão para tratamento de paciente com rejeição do órgão transplantado.



Fonte: Elaboração própria.

7.1.1.4 Desfechos em saúde

Os parâmetros de efetividade utilizados nos modelos foram obtidos a partir dos estudos incluídos no parecer técnico-científico (Anexo 1) e de evidências complementares identificadas na literatura^{19,28,77-79,81-83,85,87,95-102,104,106,110-112}.

Foram considerados como desfechos principais a mortalidade e a perda do enxerto. Em razão da ausência de estimativas robustas de utilidade para cálculo de anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) na população avaliada, optou-se pela utilização de desfechos clínicos diretos, expressos como óbito evitado e perda do enxerto evitada. A escolha do método de modelagem foi definida de acordo com o desfecho predominante e a disponibilidade de evidências para cada órgão transplantado^{19,28,77-79,81-83,85,87,95-102,104,106,110-112}.

Nos modelos de Markov foram considerados os estados de saúde pós-transplante estável, rejeição e óbito, permitindo representar a evolução clínica dos pacientes ao longo do tempo. Os pacientes em rejeição podiam evoluir para recuperação do enxerto, retransplante ou óbito. A recorrência da rejeição após retransplante não foi incorporada aos modelos devido à sua baixa frequência esperada e à ausência de evidências robustas para estimativa dessa probabilidade. Os estados de saúde e as transições consideradas em cada modelo encontram-se descritos nos Quadros 7 e 8.

Quadro 9. Probabilidades utilizadas no modelo de Markov.

Parâmetro	Tempo (meses)	Eficácia	Fonte
Rejeição refratária após transplante cardíaco - Metotrexato			
PROBABILIDADES INTERVENÇÃO (COM METOTREXATO = Metotrexato + imunoglobulina intravenosa ± plasmáfese ± ATG)			
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto VOLTAR AO ACOMPANHAMENTO pós transplante	12	0,899	inferência***
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto RETRANSPLANTAR*	12	0,001	Barghash & Pinney, 2019 ¹⁷ ; Colvin et al., 2015 ²⁰ ; Khush et al., 2019 ²² ; Kobashigawa et al., 2018 ²³
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto vir a ÓBITO*	12	0,100	(Bouchart et al., 1993; Chan et al., 1995; Olsen et al., 1990 ^{15,33,34})
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO VOLTAR AO ACOMPANHAMENTO pós transplante	12	0,650	inferência***
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO apresentar REJEIÇÃO do enxerto**	12	0,000	**
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO vir a ÓBITO*	12	0,350	Barghash & Pinney, 2020 ³⁷
PROBABILIDADES COMPARADOR (SEM METOTREXATO = Imunoglobulina intravenosa ± plasmáfese ± ATG)			
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto VOLTAR AO ACOMPANHAMENTO pós transplante	12	0,499	inferência***
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto RETRANSPLANTAR*	12	0,001	Barghash & Pinney, 2019 ¹⁷ ; Colvin et al., 2015 ²⁰ ; Khush et al., 2019 ²² ; Kobashigawa et al., 2018 ²³
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto vir a ÓBITO*	12	0,500	(Coutance et al., 2015; Hodges et al., 2012) ^{28,29}
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO VOLTAR AO ACOMPANHAMENTO pós transplante	12	0,650	inferência***
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO apresentar REJEIÇÃO do enxerto**	12	0,000	**
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO vir a ÓBITO*	12	0,350	Barghash & Pinney, 2020 ³⁸
Rejeição aguda após transplante cardíaco - Rituximabe			
PROBABILIDADES INTERVENÇÃO (COM RITUXIMABE = Rituximabe + imunoglobulina intravenosa ± plasmáfese ± ATG)			
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto VOLTAR AO ACOMPANHAMENTO pós transplante	12	0,763	inferência***
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto RETRANSPLANTAR*	12	0,006	(Barghash & Pinney, 2020; Singh et al., 2025) ^{36,37}
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto vir a ÓBITO*	12	0,231	Ravichandran et al., 2013 ¹⁴
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO VOLTAR AO ACOMPANHAMENTO pós transplante	12	0,650	inferência***
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO apresentar REJEIÇÃO do enxerto**	12	0,000	**
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO vir a ÓBITO*	12	0,350	Barghash & Pinney, 2020 ³⁸
PROBABILIDADES COMPARADOR (SEM RITUXIMABE = Imunoglobulina intravenosa ± plasmáfese ± ATG)			
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto VOLTAR AO ACOMPANHAMENTO pós transplante	12	0,494	inferência***
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto RETRANSPLANTAR*	12	0,006	(Barghash & Pinney, 2020; Singh et al., 2025) ^{36,37}
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto vir a ÓBITO*	12	0,500	(Coutance et al., 2015; Hodges et al., 2012) ^{28,29}
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO VOLTAR AO ACOMPANHAMENTO pós transplante	12	0,650	inferência***

probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO apresentar REJEIÇÃO do enxerto**	12	0,000	**
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO vir a ÓBITO*	12	0,350	Barghash & Pinney, 2020 ³⁷
Rejeição após transplante pulmonar - Rituximabe			
PROBABILIDADES INTERVENÇÃO (COM RITUXIMABE = Rituximabe + imunoglobulina intravenosa ± plasmaférese ± ATG)			
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto VOLTAR AO ACOMPANHAMENTO pós transplante	1	0,899	Neuhaus et al., 2022 ¹²
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto RETRANSPLANTAR*	1	0,001	Barghash & Pinney, 2019 ¹⁷ ; Colvin et al., 2015 ²⁰ ; Khush et al., 2019 ²² ; Kobashigawa et al., 2018 ²³
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto vir a ÓBITO*	1	0,100	Neuhaus et al., 2022 ¹²
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO do enxerto VOLTAR AO ACOMPANHAMENTO pós transplante	1	0,970	inferência***
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO apresentar REJEIÇÃO do enxerto**	1	0,000	**
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO vir a ÓBITO*	1	0,030	Chambers et al., 2021; Kawut et al., 2008 ^{18,21}
PROBABILIDADES COMPARADOR (SEM RITUXIMABE = Imunoglobulina intravenosa ± plasmaférese ± ATG)			
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto VOLTAR AO ACOMPANHAMENTO pós transplante	1	0,529	Neuhaus et al., 2022 ¹²
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto RETRANSPLANTAR*	1	0,001	Barghash & Pinney, 2019 ¹⁷ ; Colvin et al., 2015 ²⁰ ; Khush et al., 2019 ²² ; Kobashigawa et al., 2018 ²³
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto vir a ÓBITO*	1	0,470	Neuhaus et al., 2022 ¹²
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO VOLTAR AO ACOMPANHAMENTO pós transplante	1	0,970	inferência***
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO apresentar REJEIÇÃO do enxerto**	1	0,000	**
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO vir a ÓBITO*	1	0,030	Chambers et al., 2021; Kawut et al., 2008 ^{18,21}
Rejeição após transplante pulmonar - Bortezomibe			
PROBABILIDADES INTERVENÇÃO (COM BORTEZOMIBE = Bortezomibe + imunoglobulina intravenosa ± plasmaférese ± ATG)			
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto VOLTAR AO ACOMPANHAMENTO pós transplante	1	0,999	inferência***
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto RETRANSPLANTAR*	1	0,001	Barghash & Pinney, 2019 ¹⁷ ; Colvin et al., 2015 ²⁰ ; Khush et al., 2019 ²² ; Kobashigawa et al., 2018 ²³
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto vir a ÓBITO*	1	0,000	Neuhaus et al., 2022 ¹²
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO VOLTAR AO ACOMPANHAMENTO pós transplante	1	0,970	inferência***
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO apresentar REJEIÇÃO do enxerto**	1	0,000	**
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO vir a ÓBITO*	1	0,030	(Chambers et al., 2021; Kawut et al., 2008) ^{18,21}
PROBABILIDADES COMPARADOR (SEM BORTEZOMIBE = imunoglobulina intravenosa ± plasmaférese ± ATG)			
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto VOLTAR AO ACOMPANHAMENTO pós transplante	1	0,649	inferência***
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto RETRANSPLANTAR*	1	0,001	Barghash & Pinney, 2019 ¹⁷ ; Colvin et al., 2015 ²⁰ ; Khush et al., 2019 ²² ; Kobashigawa et al., 2018 ²³
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto vir a ÓBITO*	1	0,350	Neuhaus et al., 2022 ¹²

probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO VOLTAR AO ACOMPANHAMENTO pós transplante	1	0,970	inferência***
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO apresentar REJEIÇÃO do enxerto**	1	0,000	**
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO vir a ÓBITO*	1	0,030	Chambers et al., 2021; Kawut et al., 2008 ^{18,21}
Rejeição após transplante hepático - Bortezomibe			
PROBABILIDADES INTERVENÇÃO (COM BORTEZOMIBE = Bortezomibe + Rituximabe + plasmaférese)			
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto VOLTAR AO ACOMPANHAMENTO pós transplante	12	0,690	inferência***
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto RETRANSPLANTAR*	12	0,010	Angelico et al., 2021 ¹⁶
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto vir a ÓBITO*	12	0,300	Cicalese et al., 2024; Lee et al., 2012b ^{11,19}
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO VOLTAR AO ACOMPANHAMENTO pós transplante	12	0,700	inferência***
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO apresentar REJEIÇÃO do enxerto**	12	0,000	**
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO vir a ÓBITO*	12	0,300	Kwong et al., 2023 ²⁴
PROBABILIDADES COMPARADOR (SEM BORTEZOMIBE = Rituximabe + plasmaférese)			
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto VOLTAR AO ACOMPANHAMENTO pós transplante	12	0,419	inferência***
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto RETRANSPLANTAR*	12	0,010	Angelico et al., 2021 ¹⁶
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto vir a ÓBITO	12	0,571	Cicalese et al., 2024; Lee et al., 2012b ^{11,19}
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO VOLTAR AO ACOMPANHAMENTO pós transplante	12	0,700	inferência***
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO apresentar REJEIÇÃO do enxerto	12	0,000	**
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO vir a ÓBITO	12	0,300	Kwong et al., 2023 ²⁴
Fonte: elaboração própria. Legenda: ATG, globulina antitímico. Nota: *Na ausência de dados diretos na literatura, determinadas probabilidades foram estimadas por decomposição com base em registros internacionais e consenso clínico, bem como por transformação exponencial para conversão de taxas entre diferentes horizontes temporais (mensal e anual); ** Não foi considerada a ocorrência de nova rejeição em pacientes retransplantados, devido à ausência de dados na literatura; ***Os parâmetros sem dados diretos na literatura foram estimados por inferência do modelo, utilizando complemento probabilístico e pressupostos clínicos fundamentados na literatura disponível.			

Quadro 10. Probabilidades utilizadas no modelo de árvore de decisão.

Parâmetro	Tempo (meses)	%	Fonte
Rejeição após transplante pancreático*			
probabilidade do paciente tratado com RITUXIMABE ter perda de enxerto	6	0,000	Sautenet et al., 2016 ¹³
probabilidade do paciente tratado com CONTROLE ter perda de enxerto	6	0,500	Sautenet et al., 2016 ¹³
Rejeição após transplante intestinal			
probabilidade do paciente tratado com BORTEZOMIBE ter perda de enxerto	12	0,000	Fujiwara et al., 2016 ¹⁰
probabilidade do paciente tratado com CONTROLE ter perda de enxerto	12	0,500	Wu, 2016 ²⁶
Rejeição após transplante renal			
probabilidade do paciente tratado com RITUXIMABE ter perda de enxerto	6	0,000	Sautenet et al., 2016 ¹³

probabilidade do paciente tratado com CONTROLE ter perda de enxerto	6	0,500	Sautenet et al., 2016 ¹³
Fonte: elaboração própria. Legenda: %, porcentagem; ±, indica que o componente terapêutico pode ou não ser utilizado, conforme a indicação clínica, compondo esquemas terapêuticos variáveis descritos nos estudos e na prática clínica. Nota: *Probabilidades extrapoladas de rejeição pós-transplante renal, devido à ausência de dados específicos para transplante pancreático (ver Anexo 1).			

7.1.1.4 Custos e desfechos

Foram considerados os custos médicos diretos relacionados ao tratamento da rejeição pós-transplante, incluindo medicamentos, acompanhamento pós-transplante e custos associados aos principais desfechos clínicos avaliados.

Os custos dos imunossuppressores pertencentes ao Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) foram obtidos a partir do Banco de Preços em Saúde (BPS), utilizando registros do Catálogo de Materiais (CATMAT) e considerando a mediana das aquisições disponíveis até março de 2026. Os custos dos procedimentos de plasmáfereze foram obtidos por meio da Tabela SIGTAP vigente. Como o manejo da rejeição foi assumido como hospitalar em todos os cenários avaliados, custos relacionados à estrutura assistencial, monitorização e suporte hospitalar foram considerados equivalentes entre os grupos e, portanto, não foram contabilizados separadamente na análise incremental.

A estimativa dos custos dos tratamentos foi baseada nos esquemas posológicos descritos nos estudos utilizados para obtenção dos dados de efetividade^{77-79,81-83,97,104,106,111}, considerando um indivíduo adulto padrão de 70 kg e 1,70 m de altura¹⁰⁷. As doses, frequências de administração e duração dos tratamentos foram obtidas dos estudos que subsidiaram os parâmetros clínicos dos modelos^{77-79,81-83,97,104,106,111}.

Considerando que as tecnologias avaliadas foram empregadas como terapias adjuvantes ao tratamento padrão da rejeição, os custos atribuídos às intervenções corresponderam ao custo incremental associado à adição da tecnologia ao esquema terapêutico já utilizado no comparador^{77-79,81-83,97,104,106,111}. Os custos unitários e os esquemas terapêuticos considerados na análise encontram-se apresentados no Quadro 9.

Quadro 11. Construção do custo do tratamento da rejeição no transplante de órgãos sólidos, considerando intervenção versus comparador.

Procedimento	Qtde	Custo unitário (R\$)	Custo total (R\$)	Fonte
Rejeição refratária após transplante cardíaco				
Comparador				
ATG (1,65 mg/kg - dose cumulativa)*	1	2.782,70	2.782,70	BPS (CATMAT 343089)***
2.782,70				
Intervenção - Metotrexato				
Custo comparador	1	2.782,70	2.782,70	-
Metotrexato (12,5 mg/dose/semana)	6	5,20	31,20	BPS (CATMAT 292249)***
2.813,90				
Rejeição aguda após transplante cardíaco				
Comparador				

IVIG (1 g/kg/dose)*	5	2.718,16	13.590,80	BPS (CATMAT 450104)***
Aférese terapêutica** sessão	4	17,04	68,16	SIGTAP (0306020017)
13.658,96				
Intervenção - Rituximabe				
Custo comparador	1	13.658,96	13.658,96	-
Rituximabe (375 mg/m ² /dose)*	1	2.366,66	2.366,66	BPS (CATMAT 268520)***
16.025,62				
Rejeição após transplante pulmonar				
Comparador				
IVIG (1 g/kg/dose)*	5	2.718,16	13.590,80	CATMAT ***
Aférese terapêutica** sessão	4	17,04	68,16	SIGTAP (0306020017)
ATG (1,65 mg/kg/dose cumulativa)*	1	2.782,70	2.782,70	BPS (CATMAT 343089)***
16.441,66				
Intervenção - Rituximabe				
Custo comparador	1	16.441,66	16.441,66	-
Rituximabe (375 mg/m ² /dose)*	1	2.366,66	2.366,66	BPS (CATMAT 268520)***
18.808,32				
Intervenção - Bortezomibe				
Custo comparador	1	16.441,66	16.441,66	-
Bortezomibe (1,3 mg/m ² /dose)*	3	2.366,66	7.099,98	BPS (CATMAT 268520)***
23.541,64				
Rejeição após transplante hepático				
Comparador				
Aférese terapêutica** sessão	4	17,04	68,16	SIGTAP (0306020017)
Rituximabe (375 mg/m ² /dose)*	1	2.366,66	2.366,66	BPS (CATMAT 268520)***
2.434,82				
Intervenção - Bortezomibe				
Custo comparador	1	2.434,82	2.434,82	-
Bortezomibe (1,3 mg/m ² /dose)*	1	2.366,66	2.366,66	BPS (CATMAT 268520)***
4.801,48				
Rejeição após transplante pancreático				
Comparador				
IVIG (1 g/kg/dose)*	5	2.718,16	13.590,80	BPS (CATMAT 450104)***
Aférese terapêutica** (sessão)	3	17,04	51,12	SIGTAP (0306020017)
13.641,92				
Intervenção - Rituximabe				
Custo comparador	1	13.641,92	13.641,92	-
Rituximabe (375 mg/m ² /dose)*	1	2.366,66	2.366,66	BPS (CATMAT 268520)***
16.008,58				
Rejeição após transplante intestinal				
Comparador				
ATG (1,5 mg/kg/dia)*	10	2.782,70	27.827,00	BPS (CATMAT 343089)***
27.827,00				
Intervenção - Bortezomibe				
Custo comparador	1	27.827,00	27.827,00	-
Bortezomibe (1,6 mg/m ² /dose)	4	286,25	1.145,00	BPS (CATMAT 280201)***
28.972,00				
Rejeição após transplante renal				
Comparador				
IVIG (1 g/kg/dose)*	5	2.718,16	13.590,80	BPS (CATMAT 450104)***
Aférese terapêutica** (sessão)	3	17,04	51,12	SIGTAP (0306020017)
13.641,92				

Intervenção - Rituximabe				
Custo comparador	1	13.641,92	13.641,92	-
Rituximabe (375 mg/m ² /dose)*	1	2.366,66	2.366,66	BPS (CATMAT 268520)***
16.008,58				
Fonte: elaboração própria. Legenda: EV, endovenosa; IVIG, Imunoglobulina humana intravenosa; ATG, Imunoglobulina antitimócitos humanos; BPS, Banco de Preços em Saúde; CATMAT, Catálogo de Materiais do Governo Federal; SIGTAP, Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Nota: *considerando um adulto de 70 quilos e 1,70 metro de altura; **plasmáfereze; ***foram utilizadas as medianas de preço.				

Para os cenários em que a efetividade foi expressa em óbitos evitados (transplantes cardíaco, pulmonar e hepático), o modelo considerou os estados de pós-transplante estável, retransplante por rejeição e óbito. No estado pós-transplante estável, foram incluídos os custos do acompanhamento ambulatorial de rotina, contemplando consultas, exames laboratoriais, exames de imagem e demais procedimentos de monitoramento previstos no SUS. Considerando a similaridade dos protocolos de seguimento entre os órgãos avaliados, foi adotado um custo padronizado de R\$ 746,50 por mês (R\$ 8.958,00 por ano) para representar o acompanhamento pós-transplante estável (Quadros 10 e 11).

Para o estado de retransplante, foi considerado o custo do procedimento específico de cada órgão acrescido de 30%, com o objetivo de aproximar os valores ao financiamento atualmente praticado no SUS para procedimentos transplantadores⁴⁸ (Quadros 5 e 6). Para o estado de óbito, não foi atribuído custo direto ao evento, sendo considerado apenas um custo assistencial relacionado ao manejo hospitalar do paciente crítico nos momentos que antecedem o desfecho fatal (Quadros 10 e 11).

Nos cenários em que a efetividade foi expressa como perda do enxerto evitada, foram considerados os custos associados às terapias substitutivas necessárias após a falência do órgão transplantado. Assim, foram incluídos os custos da insulinoaterapia para perda do enxerto pancreático, da nutrição parenteral para perda do enxerto intestinal e da hemodiálise para perda do enxerto renal, por representarem o manejo clínico padrão e o principal impacto assistencial decorrente da perda funcional do enxerto (Quadros 10 e 11).

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

Quadro 12. Construção do custo do desfecho (perda do enxerto ou mortalidade).

Procedimento	Qtde*	Custo unitário (R\$)	Custo total (R\$)	Fonte
Rejeição refratária após transplante cardíaco				
Desfecho: óbito				
Atendimento a paciente sob cuidados prolongados por enfermidades cardiovasculares	45	74,75	3.363,75	SIGTAP (03.03.13.002-4)
Rejeição aguda após transplante cardíaco				
Desfecho: óbito				
Atendimento a paciente sob cuidados prolongados por enfermidades cardiovasculares	45	74,75	3.363,75	SIGTAP (03.03.13.002-4)
Rejeição após transplante pulmonar				

Desfecho: óbito				
Atendimento a paciente sob cuidados prolongados por enfermidades pneumológicas	45	73,72	3.317,40	SIGTAP (03.03.13.003-2)
Rejeição após transplante hepático				
Desfecho: óbito				
Atendimento a paciente sob cuidados prolongados devido a causas externas	45	66,47	2.991,15	SIGTAP (03.03.13.001-6)
Rejeição após transplante pancreático				
Desfecho: perda do enxerto - insulinoterapia				
Insulina NPH 100 UI/mL (frasco)	4	56,00	224,00	BPS
Insulina regular 100 UI/mL (frasco)	4	43,00	172,00	BPS
Seringas (unidade)	900	0,22	198,00	BPS
Tiras reagentes (unidade)	540	0,21	113,40	BPS
Lancetas (unidade)	540	0,03	16,20	BPS
Total			723,60	
Rejeição após transplante intestinal				
Desfecho: perda do enxerto - nutrição parenteral				
Nutrição parenteral (acompanhamento anual)	1	600000,00	600.000,00	Convênio MS (No.956577/19-004)
Rejeição após transplante renal				
Desfecho: perda do enxerto - hemodiálise				
Hemodiálise (sessão)	78	240,97	18.795,66	SIGTAP (03.05.01.010-7)
Acesso vascular	1	200,00	200,00	SIGTAP (04.18.01.004-8)
Total			18.995,66	

Fonte: elaboração própria. Legenda: NPH, *Neutral Protamine Hagedorn* (insulina de ação intermediária associada à protamina, que retarda sua absorção); UI, unidade internacional; mL, mililitro; SIGTAP, Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS; BPS, Banco de Preços em Saúde; MS, Ministério da Saúde. Nota: * As quantidades foram estimadas de acordo com o horizonte temporal adotado para cada população e/ou conforme os limites máximos recomendados. ** As doses foram calculadas considerando um adulto padrão de 70 kg e 1,70 m de altura. *** Foram utilizados valores medianos de preços provenientes de bases públicas de compras governamentais de preço.

Quadro 13. Custos utilizados no modelo de Markov.

Parâmetro	Tempo (meses)	R\$	Fonte
Rejeição refratária após transplante cardíaco - Metotrexato			
Custo do acompanhamento pós-transplante	12	8.958,00	Construção própria (SIGTAP)*
Custo do tratamento de rejeição do órgão transplantado (COM METOTREXATO)	12	2.813,90	Quadro 9
Custo do tratamento de rejeição do órgão transplantado (SEM METOTREXATO)	12	2.782,70	Quadro 9
Custo do retransplante	12	48.168,50	SIGTAP (05.05.02.004-1) + 30%
Custo do óbito	12	3.363,75	Quadro 10
Rejeição aguda após transplante cardíaco - Rituximabe			
Custo do acompanhamento pós-transplante	12	8.958,00	Construção própria (SIGTAP)*
Custo do tratamento de rejeição do órgão transplantado (COM RITUXIMABE)	12	16.025,62	Quadro 9
Custo do tratamento de rejeição do órgão transplantado (SEM RITUXIMABE)	12	13.658,96	Quadro 9
Custo do retransplante	12	48.168,50	SIGTAP (05.05.02.004-1) + 30%
Custo do óbito	12	3.363,75	Quadro 10
Rejeição após transplante pulmonar – Rituximabe			
Custo do acompanhamento pós-transplante	1	746,50	Construção própria (SIGTAP)*
Custo do tratamento de rejeição do órgão transplantado (COM RITUXIMABE)	1	18.808,32	Quadro 9
Custo do tratamento de rejeição do órgão transplantado (SEM RITUXIMABE)	1	16.441,66	Quadro 9
Custo do retransplante	1	83.765,07	SIGTAP (05.05.02.012-2) + 30%
Custo do óbito	1	3.317,40	Quadro 10
Rejeição após transplante pulmonar – Bortezomibe			
Custo do acompanhamento pós-transplante	1	746,50	Construção própria (SIGTAP)*

Custo do tratamento de rejeição do órgão transplantado (COM BORTEZOMIBE)	1	23.541,64	Quadro 9
Custo do tratamento de rejeição do órgão transplantado (SEM BORTEZOMIBE)	1	16.441,66	Quadro 9
Custo do retransplante	1	83.765,07	SIGTAP (05.05.02.012-2) + 30%
Custo do óbito	1	3.317,40	Quadro 10
Rejeição após transplante hepático – Bortezomibe			
Custo do acompanhamento pós-transplante	12	8.958,00	Construção própria (SIGTAP)*
Custo do tratamento de rejeição do órgão transplantado (COM BORTEZOMIBE)	12	4.801,48	Quadro 9
Custo do tratamento de rejeição do órgão transplantado (SEM BORTEZOMIBE)	12	2.434,82	Quadro 9
Custo do retransplante	12	89.490,56	SIGTAP (05.05.02.005-0) + 30%
Custo do óbito	12	2.991,15	Quadro 10

Fonte: elaboração própria. Nota: *Nota: O custo do acompanhamento pós-transplante (R\$ 746,50/mês ou R\$ 8.958,00/ano) foi estimado com base em procedimentos de seguimento ambulatorial rotineiramente realizados no SUS para pacientes transplantados, incluindo consultas médicas especializadas (03.01.01.007-2), teleconsultas para pacientes transplantados (08.04.04.002-8), acompanhamento pós-transplante (05.06.01.012-0), exames laboratoriais periódicos e exames de imagem.

Quadro 14. Custos utilizados no modelo de árvore de decisão.

Parâmetro	Tempo (meses)	R\$	Fonte
Rejeição após transplante pancreático			
Custo do tratamento de rejeição do órgão transplantado (COM RITUXIMABE)	6	16.008,58	Quadro 9
Custo do tratamento de rejeição do órgão transplantado (SEM RITUXIMABE)	6	13.641,92	Quadro 9
Custo da perda do enxerto	6	723,60	Quadro 10
Rejeição após transplante intestinal			
Custo do tratamento de rejeição do órgão transplantado (COM BORTEZOMIBE)	12	28.972,00	Quadro 9
Custo do tratamento de rejeição do órgão transplantado (SEM BORTEZOMIBE)	12	27.827,00	Quadro 9
Custo da perda do enxerto	12	600.000,00	Quadro 10
Rejeição após transplante renal			
Custo do tratamento de rejeição do órgão transplantado (COM RITUXIMABE)	6	16.008,58	Quadro 9
Custo do tratamento de rejeição do órgão transplantado (SEM RITUXIMABE)	6	13.641,92	Quadro 9
Custo do da perda do enxerto	6	18.995,66	Quadro 10

Fonte: elaboração própria. Legenda: R\$, real.

7.1.1.5 Pressupostos

A modelagem considerou que o tratamento da rejeição ocorre em ambiente hospitalar e incluiu apenas pacientes submetidos a transplantes isolados de órgãos sólidos. Na ausência de evidências específicas, alguns parâmetros foram obtidos por extrapolação de dados de populações semelhantes, consulta a especialistas ou decomposição de probabilidades com base na literatura disponível^{77-79,81,83,97,104,106,111}. Para o transplante pancreático, foram utilizados parâmetros derivados do transplante renal, considerando a similaridade clínica e imunológica entre os cenários^{113,114}. No transplante pulmonar, foi considerado o transplante bilateral por representar a modalidade mais frequente na prática clínica^{96,109,115}.

Assumiu-se probabilidade nula para recorrência da rejeição após retransplante, em razão da baixa frequência esperada desse evento e da ausência de evidências robustas para sua estimativa. Os custos dos medicamentos foram baseados na mediana dos valores de aquisição, e os custos dos procedimentos transplantadores foram acrescidos de 30%⁴⁸, visando aproximar os valores ao financiamento atualmente praticado no SUS. Também foram considerados constantes os custos do acompanhamento pós-transplante estável ao longo dos ciclos do modelo. Custos assistenciais comuns às estratégias comparadas, como internação, monitorização e suporte hospitalar, não foram contabilizados

separadamente por apresentarem impacto semelhante nos grupos avaliados e tenderem a se anular na análise incremental.

7.1.1.6 Análise de sensibilidade

A robustez dos resultados foi avaliada por meio de análises de sensibilidade determinística e probabilística. Na análise determinística, foram aplicadas variações de $\pm 20\%$ nos principais parâmetros de custo e efetividade. Na análise probabilística, foram realizadas 1.000 simulações de Monte Carlo, com atribuição de distribuições de probabilidade aos parâmetros relevantes, permitindo avaliar a incerteza conjunta dos modelos e a dispersão dos resultados no plano de custo-efetividade.

Como não existem limiares de disposição a pagar específicos para desfechos expressos em óbitos evitados ou perdas de enxerto evitadas, utilizou-se de forma exploratória um valor de referência equivalente a aproximadamente um PIB per capita brasileiro (R\$ 40.000), ajustado ao horizonte temporal de cada modelo, para auxiliar na interpretação dos resultados de custo-efetividade^{116,117}. Adicionalmente, foi realizada análise de sensibilidade variando esse limiar em $\pm 20\%$.

7.1.2 Resultados

7.1.2.1 Rejeição refratária após transplante de coração

O metotrexato apresentou custo incremental de R\$ 29.859,54, efetividade incremental de 40% e RCEI de R\$ 74.648,85 por óbito evitado. A análise de sensibilidade determinística demonstrou que os custos da intervenção e do comparador foram os parâmetros com maior influência sobre os resultados, enquanto as variações na efetividade apresentaram impacto reduzido. A probabilidade de custo-efetividade foi de 100%.

7.1.2.2 Rejeição aguda após transplante de coração

O rituximabe apresentou custo incremental de R\$ 20.090,76, efetividade incremental de 26,9% e RCEI de R\$ 74.686,10 por óbito evitado. Na análise de sensibilidade determinística, os custos da intervenção e do comparador foram os principais determinantes da variação do modelo, enquanto os parâmetros de efetividade exerceram influência limitada. A probabilidade de custo-efetividade foi de 100%.

7.1.2.3 Rejeição após transplante de pulmão

7.1.2.3.1 Rituximabe

O rituximabe apresentou custo incremental de R\$ 4.453,68, efetividade incremental de 37% e RCEI de R\$ 12.036,97 por óbito evitado. A análise de sensibilidade determinística indicou maior influência dos custos da intervenção

e do comparador sobre os resultados, com menor impacto dos parâmetros de efetividade. A probabilidade de custo-efetividade foi de 98,1%.

7.1.2.3.2 Bortezomibe

O bortezomibe apresentou custo incremental de R\$ 12.209,49, efetividade incremental de 35% e RCEI de R\$ 34.884,26 por óbito evitado. Os custos da intervenção e do comparador foram os principais fatores de variação na análise de sensibilidade determinística. A probabilidade de custo-efetividade foi de 63%.

7.1.2.4 Rejeição após transplante de fígado

O bortezomibe apresentou custo incremental de R\$ 22.676,33, efetividade incremental de 27,1% e RCEI de R\$ 84.613,17 por óbito evitado. A análise de sensibilidade determinística mostrou maior influência da probabilidade de óbito no grupo comparador e do custo da intervenção, enquanto os demais parâmetros tiveram impacto mais limitado. A probabilidade de custo-efetividade foi de 100%.

7.1.2.5 Rejeição após transplante de pâncreas

O rituximabe apresentou custo incremental de R\$ 2.004,86, efetividade incremental de 50% e RCEI de R\$ 4.009,72 por perda do enxerto evitada. A análise de sensibilidade determinística demonstrou maior influência dos custos da intervenção e do comparador, com impacto reduzido dos parâmetros de efetividade. A probabilidade de custo-efetividade foi de 96%.

7.1.2.6 Rejeição após transplante de intestino

O bortezomibe apresentou dominância econômica em relação ao comparador, com custo incremental de -R\$ 298.855,00, efetividade incremental de 50% e RCEI de -R\$ 597.710,00 por perda do enxerto evitada. A análise de sensibilidade determinística indicou que os custos da intervenção e do comparador foram os principais determinantes dos resultados. A probabilidade de custo-efetividade foi de 100%.

7.1.2.7 Rejeição após transplante de rim

O rituximabe também apresentou dominância econômica, com custo incremental de -R\$ 7.131,17, efetividade incremental de 50% e RCEI de -R\$ 14.262,34 por perda do enxerto evitada. A análise de sensibilidade determinística demonstrou maior influência dos custos da intervenção e do comparador, enquanto os parâmetros de efetividade apresentaram impacto reduzido. A probabilidade de custo-efetividade foi superior a 99%.

7.2 Impacto orçamentário

Foi realizada análise de impacto orçamentário para avaliar a incorporação de metotrexato, rituximabe e bortezomibe no tratamento da rejeição após transplante de órgãos sólidos (coração, pulmão, fígado, pâncreas, intestino e rim) no Sistema Único de Saúde (SUS).

No SUS, já estão disponíveis terapias imunossupressoras para o tratamento da rejeição pós-transplante, incluindo corticosteroides, globulina antitimocítica (ATG), imunoglobulina intravenosa (IVIG) e plasmáfereze. Entretanto, parte dos pacientes apresenta falha terapêutica aos tratamentos convencionais e evolui com rejeição refratária, demandando estratégias adicionais de resgate^{82,104,106}.

Nesse contexto, a análise de impacto orçamentário teve como objetivo estimar as consequências financeiras da incorporação de metotrexato, rituximabe e bortezomibe como opções terapêuticas adicionais para pacientes com indicação clínica específica. Considerando que essas tecnologias seriam destinadas a uma parcela restrita da população transplantada, e não à substituição do tratamento convencional em todos os pacientes, a análise buscou estimar o impacto decorrente de sua introdução no SUS em cenários de adoção gradual.

7.2.1 Métodos

Foi realizada análise de impacto orçamentário para estimar as consequências financeiras da incorporação de imunossupressores utilizados no tratamento da rejeição após transplante de órgãos sólidos no SUS. A análise considerou os esquemas terapêuticos identificados na síntese de evidências (Anexo 1) e avaliados na análise de custo-efetividade (Anexo 2).

As principais características metodológicas da análise estão descritas no Quadro 13.

Quadro 15. Características da análise de impacto orçamentário

Antecedentes e objetivos	Avaliar o impacto orçamentário da incorporação de imunossupressores para o tratamento da rejeição 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 que apresente episódio de rejeição ao órgão transplantado.
Intervenções	Coração rejeição refratária: metotrexato (+ IVIG ± plasmáfereze ± ATG) Coração rejeição aguda: rituximabe (+ IVIG ± plasmáfereze ± ATG) Pulmão: bortezomibe e rituximabe (+ IVIG ± plasmáfereze ± ATG) Fígado: bortezomibe (+ rituximabe + plasmáfereze) Pâncreas: rituximabe (+ IVIG ± plasmáfereze) Intestino: bortezomibe (+ATG) Rim: rituximabe (+ IVIG ± plasmáfereze)
Comparadores	Coração rejeição refratária: IVIG ± plasmáfereze ± ATG Coração rejeição aguda: IVIG ± plasmáfereze ± ATG Pulmão: IVIG ± plasmáfereze ± ATG Fígado: rituximabe + plasmáfereze Pâncreas: IVIG ± plasmáfereze Intestino: ATG Rim: IVIG ± plasmáfereze

Horizonte de tempo	5 anos
Taxa de desconto	Não se aplica
Método de modelagem	Análise de impacto orçamentário
Estimativa de custos	Custos do tratamento medicamentoso específico para episódios de rejeição aguda e/ou refratária.
Moeda	Real (R\$)

Fonte: elaboração própria.

7.2.1.1 Perspectiva

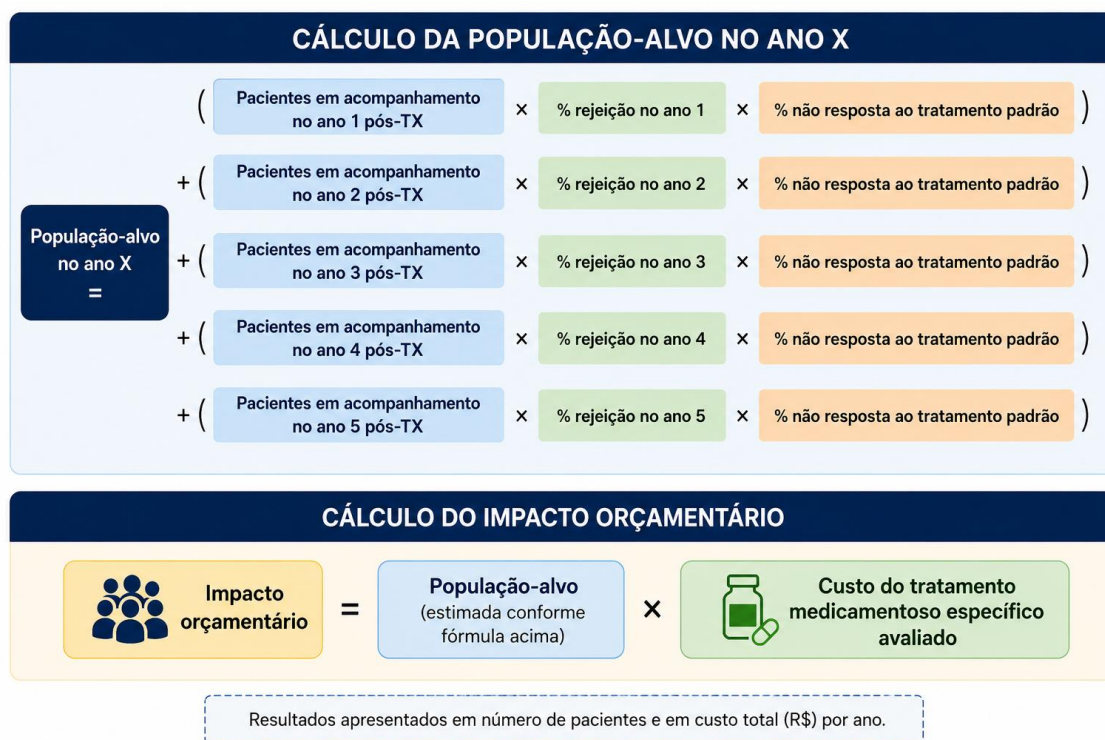
A análise foi conduzida sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), considerando a incorporação de imunossuppressores utilizados como terapias de resgate para pacientes com rejeição após transplante de órgãos sólidos que não respondem adequadamente aos tratamentos atualmente disponíveis.

7.2.1.2 População do estudo

A população elegível foi estimada a partir do número de pacientes em acompanhamento pós-transplante de coração, pulmão, fígado, pâncreas, intestino e rim, considerando tanto os pacientes prevalentes em uso de imunossupressão quanto os novos transplantes realizados ao longo do horizonte temporal da análise. As estimativas foram baseadas em dados do Sistema Nacional de Transplantes e de Autorizações de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC), incorporando taxas de crescimento dos transplantes e probabilidades de sobrevida do enxerto¹¹⁸⁻¹²¹.

A população-alvo foi obtida pela aplicação das proporções de pacientes que apresentam rejeição aguda ou refratária e daqueles que não respondem aos tratamentos disponíveis no SUS¹²²⁻¹²⁷. O impacto orçamentário foi calculado a partir da multiplicação da população elegível pelo custo dos esquemas terapêuticos avaliados (Figura 3).

Figura 3. Estrutura de cálculo da população-alvo e do impacto orçamentário para o tratamento da rejeição pós-transplante de órgãos sólidos.



Fonte: Elaboração própria.

Para a estimativa da população elegível, considerou-se a incidência de rejeição de 30% no primeiro ano após o transplante, com redução progressiva para 15%, 8%, 5% e 3% entre o segundo e o quinto anos, respectivamente. Esses valores foram adotados com base no padrão temporal de ocorrência da rejeição descrito na literatura, que demonstra maior concentração dos episódios no primeiro ano pós-transplante, seguida de redução gradual nos anos subsequentes¹²²⁻¹²⁷. Na ausência de estimativas padronizadas para todos os órgãos avaliados, foi utilizada uma distribuição temporal única, visando maior consistência metodológica entre os modelos¹²²⁻¹²⁷.

Adicionalmente, foi considerada taxa de não resposta de 4,5% ao tratamento padrão da rejeição e assumido que 15% dos episódios evoluem para formas refratárias, demandando terapias de resgate. Esses parâmetros foram definidos de forma conservadora com base na literatura disponível e na validação por especialistas, sendo posteriormente explorados nas análises de sensibilidade^{128,129}.

Os parâmetros populacionais específicos para cada órgão transplantado encontram-se apresentados nos Quadros 14 ao 19.

Quadro 16. Parâmetros populacionais considerados na rejeição pós transplante cardíaco.

TRANSPLANTE DE CORAÇÃO		
Parâmetros - População	Quantidade	Referência
Pacientes em uso imunossupressor manutenção pós transplante cardíaco 2025	518	Brasil, 2025 ¹⁴
Adultos em uso imunossupressor manutenção pós transplante cardíaco 2025	445	Brasil, 2025 ¹⁴
Aumento anual do número de transplantes cardíacos realizados	26	ABTO, 2024 ¹⁶
Aumento anual do número de transplantes cardíacos realizados em adultos	22	Brasil, 2026 ¹⁵
Número de transplantes cardíacos 2025	428	Brasil, 2026 ¹⁵
Número de transplantes cardíacos em adultos 2025	368	Brasil, 2026 ¹⁵
% de adultos	86%	Brasil, 2025 ¹⁴
Sobrevida enxerto primeiro ano pós transplante	71%	Brasil, 2021 ¹⁷
Sobrevida enxerto segundo ano pós transplante	67%	Brasil, 2021 ¹⁷
Sobrevida enxerto terceiro ano pós transplante	65%	Brasil, 2021 ¹⁷
Sobrevida enxerto quarto ano pós transplante	63%	Brasil, 2021 ¹⁷
Sobrevida enxerto quinto ano pós transplante	60%	Brasil, 2021 ¹⁷
Sobrevida enxerto após quinto ano	58%	Brasil, 2021 ¹⁷
% rejeição no ano 1	30%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% rejeição no ano 2	15%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% rejeição no ano 3	8%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% rejeição no ano 4	5%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% rejeição no ano 5	3%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% não resposta ao tratamento padrão	4,5%	Brasil, 2024; Velleca et al. 2023 ^{26,27}
% rejeição refratária	15%	Coutance et al. 2015; Colvin et al. 2015; Velleca et al. 2023 ^{6,12,27}

Fonte: elaboração própria. Legenda: ABTO: Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos.

Quadro 17. Parâmetros populacionais considerados no transplante pulmonar.

TRANSPLANTE DE PULMÃO		
Parâmetros - População	Quantidade	Referência
Pacientes em uso imunossupressor manutenção pós transplante pulmonar 2025	44	Brasil, 2025 ¹⁴
Adultos em uso imunossupressor manutenção pós transplante pulmonar 2025	43	Brasil, 2025 ¹⁴
Aumento anual do número de transplantes pulmonares realizados	5	ABTO, 2024 ¹⁶

Aumento anual do número de transplantes pulmonares realizados em adultos	5	Brasil, 2026 ¹⁵
Número de transplantes pulmonares 2025	96	Brasil, 2026 ¹⁵
Número de transplantes pulmonares em adultos 2025	94	Brasil, 2026 ¹⁵
% de adultos	98%	Brasil, 2025 ¹⁴
Sobrevida enxerto primeiro ano pós transplante	76%	Brasil, 2021 ¹⁷
Sobrevida enxerto segundo ano pós transplante	68%	Brasil, 2021 ¹⁷
Sobrevida enxerto terceiro ano pós transplante	62%	Brasil, 2021 ¹⁷
Sobrevida enxerto quarto ano pós transplante	56%	Brasil, 2021 ¹⁷
Sobrevida enxerto quinto ano pós transplante	52%	Brasil, 2021 ¹⁷
Sobrevida enxerto após quinto ano	43%	Brasil, 2021 ¹⁷
% rejeição no ano 1	30%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% rejeição no ano 2	15%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% rejeição no ano 3	8%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% rejeição no ano 4	5%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% rejeição no ano 5	3%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% não resposta ao tratamento padrão	4,5%	Brasil, 2024; Velleca et al. 2023 ^{26,27}
% não resposta ao tratamento padrão + rituximabe	15%	Coutance et al. 2015; Colvin et al. 2015; Velleca et al. 2023 ^{6,12,27}

Fonte: elaboração própria. Legenda: ABTO: Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos.

Quadro 18. Parâmetros populacionais considerados no transplante hepático

TRANSPLANTE DE FÍGADO		
Parâmetros - População	Quantidade	Referência
Pacientes pós transplante hepático 2025	2785	Brasil, 2025 ¹⁴
Adultos pós transplante hepático 2025	2339	Brasil, 2025 ¹⁴
Aumento anual do número de transplantes hepáticos realizados	77	ABTO, 2024 ¹⁶
Aumento anual do número de transplantes hepáticos realizados em adultos	65	Brasil, 2026 ¹⁵
Número de transplantes hepáticos 2025	2573	Brasil, 2026 ¹⁵
Número de transplantes hepáticos em adultos 2025	2161	Brasil, 2026 ¹⁵
% de adultos	84%	Brasil, 2025 ¹⁴
Sobrevida enxerto primeiro ano pós transplante	74%	ABTO, 2024 ¹⁶
Sobrevida enxerto segundo ano pós transplante	69%	ABTO, 2024 ¹⁶

Sobrevida enxerto terceiro ano pós transplante	67%	ABTO, 2024 ¹⁶
Sobrevida enxerto quarto ano pós transplante	63%	ABTO, 2024 ¹⁶
Sobrevida enxerto quinto ano pós transplante	61%	ABTO, 2024 ¹⁶
Sobrevida enxerto após quinto ano	51%	ABTO, 2024 ¹⁶
% rejeição no ano 1	30%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% rejeição no ano 2	15%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% rejeição no ano 3	8%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% rejeição no ano 4	5%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% rejeição no ano 5	3%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% não resposta ao tratamento padrão	4,5%	Brasil, 2024; Velleca et al. 2023 ^{26,27}

Fonte: elaboração própria. Legenda: ABTO: Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos.

Quadro 19. Parâmetros populacionais considerados no transplante pancreático.

TRANSPLANTE DE PÂNCREAS		
Parâmetros - População	Quantidade	Referência
Pacientes pós transplante pancreático 2025	32	Brasil, 2026 ¹⁵
Adultos pós transplante pancreático 2025	29	Brasil, 2026 ¹⁵
Aumento anual do número de transplantes pancreáticos realizados	8	Brasil, 2026 ¹⁵
Aumento anual do número de transplantes pancreáticos realizados em adultos	7	Brasil, 2026 ¹⁵
Número de transplantes pancreáticos 2025	25	Brasil, 2026 ¹⁵
Número de transplantes pancreáticos em adultos 2025	23	Brasil, 2026 ¹⁵
% de adultos	92%	Brasil, 2026 ¹⁵
Sobrevida enxerto primeiro ano pós transplante	50%	Perosa et al. 2025 ¹⁸
Sobrevida enxerto segundo ano pós transplante	50%	Perosa et al. 2025 ¹⁸
Sobrevida enxerto terceiro ano pós transplante	47%	Perosa et al. 2025 ¹⁸
Sobrevida enxerto quarto ano pós transplante	47%	Perosa et al. 2025 ¹⁸
Sobrevida enxerto quinto ano pós transplante	47%	Perosa et al. 2025 ¹⁸
Sobrevida enxerto após quinto ano	43%	Perosa et al. 2025 ¹⁸
% rejeição no ano 1	30%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al.

		2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% rejeição no ano 2	15%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% rejeição no ano 3	8%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% rejeição no ano 4	5%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% rejeição no ano 5	3%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% não resposta ao tratamento padrão	4,5%	Brasil, 2024; Velleca et al. 2023 ^{26,27}

Fonte: elaboração própria. Legenda: ABTO: Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos.

Quadro 20. Parâmetros populacionais considerados no transplante intestinal.

TRANSPLANTE DE INTESTINO		
Parâmetros - População	Quantidade	Referência
Pacientes pós transplante intestinal 2025	2	Brasil, 2025 ¹⁴
Adultos pós transplante intestinal 2025	2	Brasil, 2025 ¹⁴
Aumento anual do número de transplantes intestinais realizados	15	Brasil, 2025 ¹⁹
Aumento anual do número de transplantes intestinais realizados em adultos	15	Brasil, 2025 ¹⁹
Número de transplantes intestinais 2025	1	Brasil, 2026 ¹⁵
Número de transplantes intestinais em adultos 2025	1	Brasil, 2026 ¹⁵
% de adultos	100%	Brasil, 2025 ¹⁴
Sobrevida enxerto primeiro ano pós transplante	76%	Brasil, 2025 ¹⁹
Sobrevida enxerto segundo ano pós transplante	68%	Brasil, 2025 ¹⁹
Sobrevida enxerto terceiro ano pós transplante	61%	Brasil, 2025 ¹⁹
Sobrevida enxerto quarto ano pós transplante	59%	Brasil, 2025 ¹⁹
Sobrevida enxerto quinto ano pós transplante	54%	Brasil, 2025 ¹⁹
Sobrevida enxerto após quinto ano	51%	Brasil, 2025 ¹⁹
% rejeição no ano 1	30%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% rejeição no ano 2	15%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% rejeição no ano 3	8%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al.

		2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% rejeição no ano 4	5%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% rejeição no ano 5	3%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% não resposta ao tratamento padrão	4,5%	Brasil, 2024; Velleca et al. 2023 ^{26,27}

Fonte: elaboração própria. Legenda: ABTO: Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos.

Quadro 21. Parâmetros populacionais considerados no transplante renal.

TRANSPLANTE DE RIM		
Parâmetros - População	Quantidade	Referência
Pacientes pós transplante renal 2025	5.510	Brasil, 2026 ¹⁵
Adultos pós transplante renal 2025	5.345	Brasil, 2026 ¹⁵
Aumento anual do número de transplantes renais realizados	150	Brasil, 2026 ¹⁵
Aumento anual do número de transplantes renais realizados em adultos	146	Brasil, 2026 ¹⁵
Número de transplantes renais 2025	5.510	Brasil, 2026 ¹⁵
Número de transplantes renais em adultos 2025	5.345	Brasil, 2026 ¹⁵
% de adultos	97%	Brasil, 2026 ¹⁵
Sobrevida enxerto primeiro ano pós transplante	94%	KDIGO, 2009; Lentine et al. 2025 ^{28,29}
Sobrevida enxerto segundo ano pós transplante	88%	KDIGO, 2009; Lentine et al. 2025 ^{28,29}
Sobrevida enxerto terceiro ano pós transplante	83%	KDIGO, 2009; Lentine et al. 2025 ^{28,29}
Sobrevida enxerto quarto ano pós transplante	78%	KDIGO, 2009; Lentine et al. 2025 ^{28,29}
Sobrevida enxerto quinto ano pós transplante	73%	KDIGO, 2009; Lentine et al. 2025 ^{28,29}
Sobrevida enxerto após quinto ano	94%	KDIGO, 2009; Lentine et al. 2025 ^{28,29}
% rejeição no ano 1	30%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% rejeição no ano 2	15%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵

% rejeição no ano 3	8%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% rejeição no ano 4	5%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% rejeição no ano 5	3%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% não resposta ao tratamento padrão	4,5%	Brasil, 2024; Velleca et al. 2023 ^{26,27}

Fonte: elaboração própria. Legenda: ABTO: Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos.

7.2.1.3 Intervenções e comparadores

Foram consideradas as tecnologias identificadas na síntese de evidências e avaliadas economicamente, incluindo metotrexato para rejeição refratária após transplante cardíaco, rituximabe para rejeição aguda após transplantes cardíaco, pancreático e renal, rituximabe e bortezomibe para rejeição após transplante pulmonar, bortezomibe para rejeição após transplante hepático e bortezomibe para rejeição após transplante intestinal, sempre em associação aos esquemas terapêuticos de base utilizados em cada cenário clínico^{77-79,81-83,85,87} (Quadro 20).

Os comparadores corresponderam aos tratamentos padrão da rejeição descritos nos estudos incluídos na síntese de evidências, variando conforme o órgão transplantado e o tipo de rejeição. De forma geral, os esquemas comparadores incluíram ATG, IVIG, aférese terapêutica e suas combinações^{77-79,81-83,87,102}. Considerando que as tecnologias avaliadas foram utilizadas como terapias adicionais aos tratamentos de base, os comparadores representam o manejo padrão da rejeição empregado em cada cenário clínico (Quadro 20).

Os esquemas terapêuticos considerados para cada órgão transplantado encontram-se descritos no Quadro 20.

Quadro 22. Esquemas do tratamento da rejeição no transplante de órgãos sólidos, considerando intervenção versus comparador.

Procedimento	Qtde	Custo unitário (R\$)
Rejeição refratária após transplante cardíaco		
Comparador		
ATG (1,65 mg/kg - dose cumulativa)*	1	Bouchart et al. 1993 ³⁰ ; Chan et al. 1995 ³¹ ; Olsen et al. 1990 ³²
Intervenção - Metotrexato		
ATG (1,65 mg/kg - dose cumulativa)*	1	Bouchart et al. 1993 ³⁰ ; Chan et al. 1995 ³¹ ; Olsen et al. 1990 ³²
Metotrexato (12,5 mg/dose/semana)	6	Bouchart et al. 1993 ³⁰ ; Chan et al. 1995 ³¹ ; Olsen et al. 1990 ³²
Rejeição aguda após transplante cardíaco		
Comparador		
IVIG (1 g/kg/dose)*	5	Ravichandran et al., 2013 ³³
Aférese terapêutica** sessão	4	Ravichandran et al., 2013 ³³
Intervenção - Rituximabe		
IVIG (1 g/kg/dose)*	5	Ravichandran et al., 2013 ³³
Aférese terapêutica** sessão	4	Ravichandran et al., 2013 ³³
Rituximabe (375 mg/m ² /dose)*	1	Ravichandran et al., 2013 ³³
Rejeição após transplante pulmonar		
Comparador		
IVIG (1 g/kg/dose)*	5	Neuhaus et al., 2022 ⁷
Aférese terapêutica** sessão	4	Neuhaus et al., 2022 ⁷
ATG (1,65 mg/kg/dose cumulativa)*	1	Neuhaus et al., 2022 ⁷
Intervenção - Rituximabe		
IVIG (1 g/kg/dose)*	5	Neuhaus et al., 2022 ⁷
Aférese terapêutica** sessão	4	Neuhaus et al., 2022 ⁷
ATG (1,65 mg/kg/dose cumulativa)*	1	Neuhaus et al., 2022 ⁷
Rituximabe (375 mg/m ² /dose)*	1	Neuhaus et al., 2022 ⁷
Intervenção - Bortezomibe		
IVIG (1 g/kg/dose)*	5	Neuhaus et al., 2022 ⁷
Aférese terapêutica** sessão	4	Neuhaus et al., 2022 ⁷
ATG (1,65 mg/kg/dose cumulativa)*	1	Neuhaus et al., 2022 ⁷
Bortezomibe (1,3 mg/m ² /dose)*	3	Neuhaus et al., 2022 ⁷
Rejeição após transplante hepático		
Comparador		
Aférese terapêutica** sessão	4	Lee et al., 2012 ³⁴
Rituximabe (375 mg/m ² /dose)*	1	Lee et al., 2012 ³⁴
Intervenção - Bortezomibe		
Aférese terapêutica** sessão	4	Lee et al., 2012 ³⁴
Rituximabe (375 mg/m ² /dose)*	1	Lee et al., 2012 ³⁴
Bortezomibe (1,3 mg/m ² /dose)*	1	Lee et al., 2012 ³⁴
Rejeição após transplante pancreático		
Comparador		
IVIG (1 g/kg/dose)*	5	Sautenet et al., 2016 ³⁵
Aférese terapêutica** (sessão)	3	Sautenet et al., 2016 ³⁵
Intervenção - Rituximabe		
IVIG (1 g/kg/dose)*	5	Sautenet et al., 2016 ³⁵
Aférese terapêutica** (sessão)	3	Sautenet et al., 2016 ³⁵
Rituximabe (375 mg/m ² /dose)*	1	Sautenet et al., 2016 ³⁵
Rejeição após transplante intestinal		
Intervenção - Bortezomibe		
ATG (1,5 mg/kg/dia)*	10	Fujiwara et al., 2016 ³⁶

Bortezomibe (1,6 mg/m ² /dose)	4	Fujiwara et al., 2016 ³⁶
Rejeição após transplante renal[3] [4]		
Comparador[5] [6]		
IVIG (1 g/kg/dose)*	5	Sautenet et al., 2016 ³⁵
Aférese terapêutica** (sessão)	3	Sautenet et al., 2016 ³⁵
Intervenção - Rituximabe		
IVIG (1 g/kg/dose)*	5	Sautenet et al., 2016 ³⁵
Aférese terapêutica** (sessão)	3	Sautenet et al., 2016 ³⁵
Rituximabe (375 mg/m ² /dose)*	1	Sautenet et al., 2016 ³⁵
Fonte: elaboração própria. Legenda: EV, endovenosa; IVIG, Imunoglobulina humana intravenosa; ATG, Imunoglobulina antitímocitos humanos. Nota: *considerando um adulto de 70 quilos e 1,70 metro de altura; **plasmaférese.		

7.2.1.4 Horizonte temporal, taxa de desconto e custos

A análise adotou horizonte temporal de cinco anos, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas para Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde¹³², sem aplicação de taxa de desconto.

Foram considerados os custos médicos diretos dos imunossuppressores utilizados nos esquemas terapêuticos avaliados, conforme as evidências clínicas incluídas na síntese de evidências (Anexo 1) e na avaliação econômica (Anexo 2)^{77-79,81-83,97,104,106,111}. Os custos dos medicamentos foram obtidos no Banco de Preços em Saúde (BPS)¹³³ e os custos da aférese terapêutica no SIGTAP¹³⁴.

Todos os custos foram em real (R\$). O detalhamento dos custos utilizados encontra-se apresentado no Quadro 21 e no Anexo 2.

Quadro 23. Construção do custo do tratamento da rejeição no transplante de órgãos sólidos, considerando intervenção versus comparador.

Procedimento	Qtde	Custo unitário (R\$)	Custo total (R\$)	Fonte
Rejeição refratária após transplante cardíaco				
Comparador				
ATG (1,65 mg/kg - dose cumulativa)*	1	2.782,70	2.782,70	BPS (CATMAT 343089)***
		2.782,70		
Intervenção – Metotrexato				
Custo comparador	1	2.782,70	2.782,70	-
Metotrexato (12,5 mg/dose/semana)	6	5,20	31,20	BPS (CATMAT 292249)***
		2.813,90		
Rejeição aguda após transplante cardíaco				
Comparador				
IVIG (1 g/kg/dose)*	5	2.718,16	13.590,80	BPS (CATMAT 450104)***
Aférese terapêutica** sessão	4	17,04	68,16	SIGTAP (0306020017)
		13.658,96		
Intervenção – Rituximabe				
Custo comparador	1	13.658,96	13.658,96	-
Rituximabe (375 mg/m²/dose)*	1	2.366,66	2.366,66	BPS (CATMAT 268520)***
		16.025,62		

Rejeição após transplante pulmonar				
Comparador				
IVIG (1 g/kg/dose)*	5	2.718,16	13.590,80	CATMAT ***
Aférese terapêutica** sessão	4	17,04	68,16	SIGTAP (0306020017)
ATG (1,65 mg/kg/dose cumulativa)*	1	2.782,70	2.782,70	BPS (CATMAT 343089)***
16.441,66				
Intervenção – Rituximabe				
Custo comparador	1	16.441,66	16.441,66	-
Rituximabe (375 mg/m ² /dose)*	1	2.366,66	2.366,66	BPS (CATMAT 268520)***
18.808,32				
Intervenção – Bortezomibe				
Custo comparador	1	16.441,66	16.441,66	-
Bortezomibe (1,3 mg/m ² /dose)*	3	2.366,66	7.099,98	BPS (CATMAT 268520)***
23.541,64				
Rejeição após transplante hepático				
Comparador				
Aférese terapêutica** sessão	4	17,04	68,16	SIGTAP (0306020017)
Rituximabe (375 mg/m ² /dose)*	1	2.366,66	2.366,66	BPS (CATMAT 268520)***
2.434,82				
Intervenção – Bortezomibe				
Custo comparador	1	2.434,82	2.434,82	-
Bortezomibe (1,3 mg/m ² /dose)*	1	2.366,66	2.366,66	BPS (CATMAT 268520)***
4.801,48				
Rejeição após transplante pancreático				
Comparador				
IVIG (1 g/kg/dose)*	5	2.718,16	13.590,80	BPS (CATMAT 450104)***
Aférese terapêutica** (sessão)	3	17,04	51,12	SIGTAP (0306020017)
13.641,92				
Intervenção – Rituximabe				
Custo comparador	1	13.641,92	13.641,92	-
Rituximabe (375 mg/m ² /dose)*	1	2.366,66	2.366,66	BPS (CATMAT 268520)***
16.008,58				
Rejeição após transplante intestinal				
Comparador				
ATG (1,5 mg/kg/dia)*	10	2.782,70	27.827,00	BPS (CATMAT 343089)***
27.827,00				
Intervenção – Bortezomibe				
Custo comparador	1	27.827,00	27.827,00	-
Bortezomibe (1,6 mg/m ² /dose)	4	286,25	1.145,00	BPS (CATMAT 280201)***
28.972,00				
Rejeição após transplante renal				
Comparador				
IVIG (1 g/kg/dose)*	5	2.718,16	13.590,80	BPS (CATMAT 450104)***
Aférese terapêutica** (sessão)	3	17,04	51,12	SIGTAP (0306020017)
13.641,92				
Intervenção – Rituximabe				
Custo comparador	1	13.641,92	13.641,92	-
Rituximabe (375 mg/m ² /dose)*	1	2.366,66	2.366,66	BPS (CATMAT 268520)***
16.008,58				

Fonte: elaboração própria. Legenda: EV, endovenosa; IVIG, Imunoglobulina humana intravenosa; ATG, Imunoglobulina antitímocitos humanos; BPS, Banco de Preços em Saúde; CATMAT, Catálogo de Materiais do Governo Federal; SIGTAP, Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Nota: *considerando um adulto de 70 quilos e 1,70 metro de altura; **plasmaférese; ***foram utilizadas as medianas de preço.

7.2.1.5 Difusão da tecnologia

Estimou-se uma taxa de difusão entre 50% e 100% ao longo do horizonte temporal analisado (Cenário alternativo 1). Em um cenário mais agressivo, considerou-se uma taxa de difusão variando entre 80% e 100% (Cenário alternativo 2).

7.2.2 Resultados

7.2.2.1 Rejeição refratária após transplante de coração

A população elegível para tratamento com metotrexato variou de 0,53 paciente em 2027 para 1,23 paciente em 2031. A incorporação da tecnologia resultou em impacto orçamentário incremental acumulado de R\$ 113,00 no cenário conservador (difusão de 50% a 100%) e de R\$ 133,94 no cenário agressivo (difusão de 80% a 100%) ao longo de cinco anos.

7.2.2.2 Rejeição aguda após transplante de coração

A população elegível aumentou de aproximadamente 4 para 8 pacientes entre 2027 e 2031. O impacto orçamentário incremental acumulado foi estimado em R\$ 57.145,45 no cenário conservador e R\$ 67.732,42 no cenário agressivo em cinco anos.

7.1.2.3 Rejeição após transplante de pulmão

A população elegível para terapias de resgate aumentou de aproximadamente 3 para 7 pacientes no período analisado. A incorporação de rituximabe e bortezomibe gerou impacto orçamentário incremental acumulado de R\$ 56.325,13 no cenário conservador e R\$ 66.998,99 no cenário agressivo ao longo de cinco anos.

7.1.2.4 Rejeição após transplante de fígado

O número de pacientes elegíveis aumentou de aproximadamente 22 para 46 pacientes entre 2027 e 2031. O impacto orçamentário incremental acumulado foi de R\$ 328.830,98 no cenário conservador e R\$ 395.328,46 no cenário agressivo, representando um dos maiores impactos entre os órgãos avaliados.

7.1.2.5 Rejeição após transplante de pâncreas

A população elegível variou de 0,16 para 0,62 paciente ao longo do horizonte temporal. A incorporação do rituximabe resultou em impacto orçamentário incremental acumulado de R\$ 3.747,51 no cenário conservador e R\$ 4.339,97 no cenário agressivo.

7.1.2.6 Rejeição após transplante de intestino

A população elegível aumentou de 0,01 para 0,92 paciente entre 2027 e 2031. O impacto orçamentário incremental acumulado foi estimado em R\$ 2.134,47 no cenário conservador e R\$ 2.354,15 no cenário agressivo durante os cinco anos de análise.

7.1.2.7 Rejeição após transplante de rim

O transplante renal apresentou a maior população elegível, passando de aproximadamente 76 pacientes em 2027 para 161 pacientes em 2031. Consequentemente, apresentou o maior impacto orçamentário entre os cenários avaliados, com incremento acumulado de R\$ 1.161.280,45 no cenário conservador e R\$ 1.383.123,05 no cenário agressivo ao longo de cinco anos.

7.1.2.8 Todos os órgãos

Considerando a incorporação de todas as tecnologias avaliadas para o tratamento da rejeição após transplantes de órgãos sólidos, o impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos foi estimado em R\$ 1.609.576,99 no cenário conservador (difusão inicial de 50%, com progressão até 100%) e R\$ 1.920.011,98 no cenário agressivo (difusão inicial de 80%, com progressão até 100%).

O maior impacto foi observado no transplante renal tratado com rituximabe, responsável por aproximadamente 72% do impacto incremental total no cenário conservador e 72% no cenário agressivo, seguido pelo transplante hepático tratado com bortezomibe. Em conjunto, essas duas indicações responderam por mais de 90% do impacto orçamentário projetado. Por outro lado, as incorporações relacionadas ao transplante cardíaco refratário, transplante pancreático e transplante intestinal apresentaram impacto financeiro reduzido em razão do pequeno número de pacientes elegíveis.

De forma geral, embora as tecnologias avaliadas estejam associadas a aumento de custos em comparação ao cenário atual, o impacto orçamentário projetado permaneceu concentrado em poucos cenários clínicos de maior prevalência, especialmente nos transplantes renal e hepático (Quadro 22).

Quadro 24. Impacto incremental acumulado em cinco anos por indicação.

Indicação	Cenário 1	Cenário 2
Metotrexato – coração (rejeição refratária)	R\$ 113,00	R\$ 133,94
Rituximabe – coração (rejeição aguda)	R\$ 57.145,45	R\$ 67.732,42
Rituximabe/Bortezomibe – pulmão	R\$ 56.325,13	R\$ 66.998,99
Bortezomibe – fígado	R\$ 328.830,98	R\$ 395.328,46
Rituximabe – pâncreas	R\$ 3.747,51	R\$ 4.339,97

Bortezomibe – intestino	R\$ 2.134,47	R\$ 2.354,15
Rituximabe – rim	R\$ 1.161.280,45	R\$ 1.383.123,05
Total	R\$ 1.609.576,99	R\$ 1.920.011,98

Fonte: elaboração própria.

8. ACEITABILIDADE

Foram avaliadas as perspectivas dos principais atores envolvidos no cuidado de pacientes transplantados (gestores, profissionais de saúde e pacientes) em relação às tecnologias utilizadas para o tratamento da rejeição após transplantes de órgãos sólidos. Para subsidiar essa análise, foram considerados os estudos incluídos na síntese de evidências, bem como relatórios de recomendação, protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas relacionados ao manejo da rejeição em transplantes de coração, pulmão, fígado, pâncreas, intestino e rim^{52,55,60,67,135}.

Os gestores de saúde reconhecem a importância de disponibilizar alternativas terapêuticas para o tratamento da rejeição, especialmente em casos refratários ou de maior gravidade clínica, buscando conciliar os potenciais benefícios clínicos com a sustentabilidade do sistema de saúde. O que corrobora a opinião dos profissionais de saúde, que destacam que o tratamento oportuno dos episódios de rejeição é fundamental para preservar a função do enxerto, reduzir o risco de perda do órgão transplantado e aumentar a sobrevida dos pacientes rim^{52,55,60,67,135}. Nesse contexto, enfatizam a necessidade de individualização da terapia, considerando fatores como o tipo de transplante, a gravidade da rejeição, o perfil imunológico do paciente e as terapias previamente utilizadas.

Especialistas do centro transplantador do HC-FMUSP relatam que medicamentos como imunoglobulina intravenosa, rituximabe e bortezomibe já são utilizados na prática clínica em situações específicas de rejeição, particularmente nos casos mediados por anticorpos ou refratários às terapias convencionais. A utilização dessas tecnologias ocorre de forma individualizada e associada ao monitoramento clínico e laboratorial contínuo, visando maximizar a resposta terapêutica e minimizar complicações. Os eventos adversos observados, especialmente infecções e alterações hematológicas, são considerados conhecidos e potencialmente manejáveis quando há acompanhamento especializado. Entretanto, os especialistas ressaltam a escassez de evidências de alta qualidade para orientar a escolha entre as diferentes estratégias terapêuticas, reforçando a necessidade de estudos comparativos mais robustos para apoiar a tomada de decisão clínica e a incorporação de tecnologias no SUS.

Na perspectiva dos pacientes, conforme consulta aos especialistas do centro transplantador do HC-FMUSP, a preservação da função do enxerto, a redução do risco de perda do órgão transplantado e o aumento da sobrevida são os desfechos de maior relevância no contexto do tratamento da rejeição. Aspectos como segurança, qualidade de vida,

redução de hospitalizações e manutenção da funcionalidade do enxerto tendem a influenciar positivamente a percepção dos pacientes sobre os tratamentos utilizados. Contudo, a limitada disponibilidade de evidências sobre experiências e preferências dos pacientes representa uma importante incerteza para a tomada de decisão.

9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

As tecnologias avaliadas para o tratamento da rejeição após transplantes de órgãos sólidos, incluindo metotrexato, ciclofosfamida, rituximabe, bortezomibe e imunoglobulina humana IV (IVIG), possuem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para diferentes indicações terapêuticas e já são utilizadas em serviços especializados de transplantes no Brasil, como no HC-FMUSP¹³⁶⁻¹⁴⁰. Além disso, encontram-se disponíveis em apresentações compatíveis com a prática clínica, contemplando formas farmacêuticas e vias de administração adequadas aos diferentes contextos assistenciais, incluindo uso ambulatorial e hospitalar, o que favorece sua incorporação e utilização nos centros transplantadores¹³⁶⁻¹⁴⁰ (Quadros 1 a 5).

A implementação dessas tecnologias é considerada tecnicamente viável no âmbito do SUS, uma vez que seu uso ocorre predominantemente em centros transplantadores habilitados, que dispõem de infraestrutura adequada para diagnóstico, tratamento e monitoramento dos episódios de rejeição. A administração de algumas dessas terapias requer ambiente hospitalar ou ambulatorial especializado, com disponibilidade de infusão intravenosa, suporte para monitoramento clínico e laboratorial e acesso a exames específicos, como dosagem de anticorpos, biópsias do enxerto e testes de função do órgão transplantado^{50, 136-140}.

A viabilidade dessas intervenções está diretamente relacionada à capacidade dos serviços transplantadores de realizar monitoramento clínico e laboratorial especializado. Para isso, é necessário que os centros disponham de infraestrutura assistencial adequada, acesso a exames complementares para avaliação da função do enxerto e acompanhamento da resposta terapêutica, além da atuação articulada de equipes multiprofissionais experientes no manejo de pacientes transplantados e de episódios de rejeição⁵⁴.

Os profissionais de centros transplantadores possuem experiência no manejo de casos de rejeição, incluindo situações de rejeição refratária ou mediada por anticorpos, o que favorece a utilização das tecnologias estudadas na prática clínica. No entanto, o acesso aos medicamentos pode variar entre os serviços e regiões do país, devido a diferenças na disponibilidade de recursos e na organização da rede de atenção. Assim, embora a implementação seja considerada viável para transplante, sua oferta em âmbito nacional depende também da garantia de acesso e disponibilidade aos tratamentos⁶⁷.

10.RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

A busca em agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) identificou documentos sobre rejeição em transplantes de órgãos sólidos, com foco em profilaxia e imunossupressão¹⁴¹⁻¹⁴⁸. O NICE avaliou terapias imunossupressoras em transplante renal em adultos e em crianças/adolescentes para reduzir o risco de rejeição do enxerto^{141,142}, além de everolimo para prevenção da rejeição após transplante hepático¹⁴³.

O Scottish Medicines Consortium (SMC) avaliou diferentes formulações de tacrolimo: os grânulos foram aceitos com restrição para profilaxia da rejeição em receptores adultos e pediátricos de transplante renal, hepático ou cardíaco, bem como para tratamento da rejeição resistente a outros imunossupressores⁴⁴; as formulações Advagraf® e Envarsus® também foram aceitas para profilaxia da rejeição em transplantes renal e hepático e para rejeição resistente a outros imunossupressores¹⁴⁴.

A Haute Autorité de Santé (HAS), da França, avaliou tacrolimo nas formulações Prograf®, Advagraf® e Modigraf®, com indicações para profilaxia da rejeição em transplantes renal, hepático e/ou cardíaco e para tratamento da rejeição resistente a outros protocolos imunossupressores¹⁴⁵⁻¹⁴⁷.

O IETS, da Colômbia, avaliou tacrolimo e everolimo no contexto de transplante renal e hepático, principalmente para profilaxia da rejeição¹⁴⁸.

Não foram localizadas, nesta busca direcionada (junho/2026), recomendações específicas de CADTH, SBU, CENETEC ou MSAC voltadas ao tratamento farmacológico da rejeição estabelecida em transplantes de órgãos sólidos.

11.CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os episódios de rejeição aguda celular, rejeição mediada por anticorpos e rejeição refratária constituem importantes desafios clínicos no seguimento pós-transplante de órgãos sólidos. O manejo oportuno e eficaz dessas complicações ajuda a preservar a sobrevida global dos pacientes transplantados⁷⁷⁻⁸⁸.

A síntese de evidências científicas apresentam o uso de metotrexato e ciclofosfamida (para rejeição refratária em transplante cardíaco), bem como rituximabe, bortezomibe e imunoglobulina humana intravenosa (IVIG) para o tratamento da rejeição aguda (celular e/ou mediada por anticorpos) nos diferentes tipos de transplantes avaliados, em monoterapia ou esquemas de associação, a depender do órgão transplantado: coração - rejeição refratária (n = 3); coração - rejeição aguda (n = 2); pulmão (n = 1); fígado (n = 12); pâncreas (n = 0); intestino (n = 1); e rim (n = 3). Os achados indicaram não haver diferença estatisticamente significativa entre as intervenções quanto à mortalidade, perda do enxerto, disfunção aguda do enxerto e eventos adversos.

Sob a perspectiva do SUS, as avaliações econômicas de metotrexato, rituximabe e bortezomibe demonstraram perfis de custo-efetividade distintos, dependendo do órgão transplantado, do tipo de rejeição e do esquema terapêutico avaliado. De modo geral, os custos dos tratamentos foram os principais determinantes dos resultados, enquanto os benefícios clínicos observados incluíram redução da mortalidade e da perda do enxerto em diferentes cenários.

As análises de custo-efetividade de metotrexato, rituximabe e bortezomibe para o tratamento da rejeição após transplante de órgãos sólidos demonstraram resultados favoráveis em diferentes cenários clínicos. As razões de custo-efetividade incrementais variaram de R\$ 4.009,72 a R\$ 84.613,17 por desfecho evitado, dependendo do órgão transplantado e da tecnologia avaliada. Em alguns cenários, como o uso de bortezomibe no transplante intestinal e de rituximabe no transplante renal, observou-se dominância econômica, com redução de custos associada a maior efetividade. As análises de sensibilidade indicaram que os custos dos tratamentos foram os principais determinantes dos resultados, e as probabilidades de custo-efetividade variaram entre 63% e 100%, sendo superiores a 95% na maioria dos cenários avaliados.

A análise de impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos projetou um desembolso de R\$ 1.609.576,99 no cenário de difusão conservadora e de R\$ 1.920.011,98 no cenário agressivo. Notadamente, os transplantes renal (via rituximabe) e hepático (via bortezomibe) concentraram mais de 90% do impacto orçamentário global estimado, enquanto as demais indicações apresentaram repercussão financeira reduzida em função do menor contingente populacional elegível no país.

Embora existam limitações relacionadas à escassez e heterogeneidade das evidências disponíveis, especialmente para algumas tecnologias e modalidades de transplante, as análises de sensibilidade indicaram consistência dos resultados. Em conjunto, os achados sugerem que essas tecnologias podem representar alternativas terapêuticas relevantes para pacientes com rejeição refratária ou de difícil manejo, ampliando as opções disponíveis no SUS e contribuindo para a preservação da função do enxerto, a redução da necessidade de retransplante e a melhora dos desfechos clínicos.

Limitações devem ser pontuadas neste Relatório. A escassez de ensaios clínicos randomizados e controlados para a maioria das indicações avaliadas impediu a realização de metanálises diretas robustas ou de metanálises em rede, limitando a capacidade de hierarquização de eficácia comparativa entre os imunossuppressores. Ademais, ressalta-se que as estimativas econômicas e de impacto orçamentário ficaram restritas às PICOs que dispunham de parâmetros clínicos mínimos na literatura, inviabilizando a modelagem completa para tecnologias como a ciclofosfamida em ambiente cardíaco e o rituximabe em transplantes hepáticos e intestinais.

No contexto da rejeição de órgãos transplantados, os imunossuppressores avaliados constituem opções terapêuticas relevantes para o tratamento da rejeição de órgãos transplantados. A escolha do tratamento varia conforme o tipo de rejeição, o órgão transplantado e as características clínicas do paciente, sendo respaldada por diretrizes e protocolos especializados.

12. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 53/2026 esteve aberta durante o período de 12 a 21 de maio de 2026 e não recebeu inscrições. A Secretaria-Executiva da Conitec realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento, mas não identificou um participante. Assim, não houve a participação para este tema.

13. DISCUSSÃO DO COMITÊ DE MEDICAMENTOS NA APRECIÇÃO INICIAL

Na 153ª Reunião Ordinária da Conitec, foram avaliadas conjuntamente tecnologias indicadas para o tratamento da rejeição após transplante de órgãos sólidos. A avaliação conjunta teve como objetivo padronizar a análise dessas alternativas terapêuticas para uma condição clínica comum aos diferentes transplantes, contribuindo para maior uniformidade na tomada de decisão e na organização da linha de cuidado desses pacientes.

Durante a discussão, foi destacado que a rejeição permanece como uma das principais causas de perda do enxerto e de necessidade de retransplante, reforçando a importância de disponibilizar alternativas terapêuticas para pacientes que não respondem adequadamente aos tratamentos convencionais. Também foi ressaltado que as tecnologias avaliadas são utilizadas em situações específicas e de baixa frequência, direcionadas principalmente aos casos de rejeição refratária ou de maior gravidade clínica.

Foram discutidas as incertezas relacionadas à qualidade e à robustez das evidências científicas, especialmente em razão da baixa incidência desses eventos e das dificuldades inerentes à realização de ensaios clínicos randomizados nessa população. Os membros reconheceram que grande parte das evidências disponíveis é proveniente de estudos observacionais, séries de casos e experiência acumulada em centros transplantadores, cenário frequente na área de transplantes.

Durante o debate, os membros ponderaram que a baixa certeza da evidência (classificada majoritariamente como Muito Baixa pelo sistema GRADE) é uma característica inerente à heterogeneidade dos cenários clínicos de transplante e à escassez de estudos comparativos para populações restritas. Ressaltou-se que a pergunta de pesquisa visou avaliar tecnologias capazes de ampliar o arsenal terapêutico disponível para o manejo de rejeições graves mediadas por anticorpos, em que há elevado risco de perda do enxerto e, em casos de transplantes de coração, fígado e pulmão, potencial ameaça à vida.

Quanto à segurança, especialistas destacaram que medicamentos como o rituximabe e o bortezomibe possuem perfil de segurança favorável e bem conhecido, sustentado pela ampla experiência acumulada em outras indicações clínicas e na prática assistencial. Embora persistam incertezas sobre a eficácia comparativa devido à natureza das evidências, observou-se que tais medicamentos representam alternativas críticas para pacientes com rejeição mediada

por anticorpos refratária às terapias convencionais, como plasmaférese, imunoglobulina humana intravenosa (IVIG) e corticosteroides em altas doses.

O Comitê discutiu ainda que a eventual incorporação dessas tecnologias para uso predominantemente *off-label* deve ser acompanhada de medidas de governança clínica. Foi pontuada a necessidade de elaboração ou atualização dos respectivos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para cada órgão transplantado, estabelecendo critérios rigorosos de indicação, utilização e monitoramento de resultados.

Por fim, a área técnica do Sistema Nacional de Transplantes (SNT) corroborou a viabilidade da proposta, reforçando que, apesar da ausência de dados nacionais consolidados sobre o emprego dessas tecnologias na rejeição refratária, elas constituem alternativas terapêuticas indispensáveis para um contingente populacional reduzido e com necessidades clínicas urgentes.

Destacou-se ainda que o impacto orçamentário estimado para as tecnologias avaliadas é discreto, em virtude do pequeno número de pacientes elegíveis, e que há inexistência de opções terapêuticas padronizadas para todos os transplantes avaliados.

14.RECOMENDAÇÃO INICIAL 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 do metotrexato, ciclofosfamida, rituximabe, bortezomibe e imunoglobulina humana intravenosa para o tratamento da rejeição após transplante de órgãos sólidos.

A recomendação favorável fundamenta-se na necessidade de ampliar o arsenal terapêutico para preservar a função do enxerto e evitar retransplantes, suprimindo a inexistência de opções padronizadas para casos de rejeição refratária. O Comitê ponderou ainda o discreto impacto orçamentário estimado e o reconhecimento de que as incertezas quanto à robustez das evidências são inerentes às limitações de pesquisa na área de transplantes.

15. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema Nacional de Transplantes (SNT). Regulamentado pela Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997, pelo Decreto nº 9.175, de 23 de outubro de 2017, e pela Portaria de Consolidação nº 4/2017 do Ministério da Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
2. Fernández, D., Delgado, M., & Amador, F. (2022). Transplant immunology I: mechanisms of rejection in solid organ transplants. *Journal of Stem Cell Research & Therapeutics*. <https://doi.org/10.15406/jsrt.2022.07.00152>.
3. Li, Q., & Lan, P. (2023). Activation of immune signals during organ transplantation. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01377-9>
4. Colvin RB, Smith RN. Antibody-mediated organ-allograft rejection. *Nat Rev Immunol*. 2005;5(10):807–817.
5. Montgomery, R., Tatapudi, V., Leffell, M., & Zachary, A. (2018). HLA in transplantation. *Nature Reviews Nephrology*, 14, 558-570. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0039-x>
6. Vaillant, A., Waheed, A., & Mohseni, M. (2019). Chronic Transplantation Rejection
7. Jordan SC, Choi J, Kim I, et al. Immunologic monitoring and therapies for antibody-mediated rejection in kidney transplantation. *Kidney Int*. 2017;92(1):58–71
8. Benzimra, M., Calligaro, G., & Glanville, A. (2017). Acute rejection. *Journal of thoracic disease*, 9 12, 5440-5457. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.11.83>
9. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2010;10(Suppl 1): S1–S155.
10. Cucchiari, D., Podestà, M., & Ponticelli, C. (2024). Pathophysiology of rejection in kidney transplantation. *Expert Review of Clinical Immunology*, 20, 1471 - 1481. <https://doi.org/10.1080/1744666x.2024.2421310>
11. Salwender, H. (2020). Induction Therapy. Definitions. <https://doi.org/10.32388/v3r16g>
12. Wojciechowski, D., & Wiseman, A. (2021). Long-Term Immunosuppression Management: Opportunities and Uncertainties. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. <https://doi.org/10.2215/cjn.15040920>
13. Khan, M., Hanna, A., Sridhara, S., Chaudhari, H., Me, H., Attieh, R., & Jawdeh, B. (2025). Maintenance Immunosuppression in Kidney Transplantation: A Review of the Current Status and Future Directions. *Journal of Clinical Medicine*, 14. <https://doi.org/10.3390/jcm14061821>
14. Cooper, J. (2020). Evaluation and Treatment of Acute Rejection in Kidney Allografts. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. <https://doi.org/10.2215/cjn.11991019>.
15. 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.
16. Bacal F, Marcondes-Braga FG, Rohde LEP, Xavier Júnior JL, Brito FS, Moura LAZ, et al. 3ª Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(2):230-289. doi:10.5935/abc.20180153.

17. 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.
18. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Writing Committee Members, Virani SS, Newby LK, et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2023;82(9):833-955. doi:10.1016/j.jacc.2023.04.003.
19. Antibody-Mediated Rejection in Cardiac Transplantation: Emerging Knowledge in Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. Colvin MM, Cook JL, Chang P, et al. *Circulation*. 2015;131(18):1608-39. doi:10.1161/CIR.0000000000000093.
20. The role of complement-fixing donor-specific antibodies identified by a C1q assay after heart transplantation. Farrero Torres M, Pando MJ, Luo C, et al. *Clinical Transplantation*. 2017;31(11). doi:10.1111/ctr.13121.
21. Risk of early, intermediate, and late rejection following heart transplantation: Trends over the past 25 years and relation to changes in medical management. Tertiary center experience: The Sheba Heart Transplantation Registry. Katz M, Freimark D, Raichlin E, et al. *Clinical Transplantation*. 2017;31(10). doi:10.1111/ctr.13063.
22. Christie JD, Van Raemdonck D, Fisher AJ. Lung Transplantation. *N Engl J Med*. 2024 Nov 14;391(19):1822-1836. doi: 10.1056/NEJMr2401039
23. Immunosuppressive Drug Therapy for Preventing Rejection Following Lung Transplantation in Cystic Fibrosis. Saldanha IJ, Akinyede O, Robinson KA. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;6:CD009421. doi:10.1002/14651858.CD009421.pub4.
24. 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>.
25. Liver Transplantation. Lucey MR, Furuya KN, Foley DP. *The New England Journal of Medicine*. 2023;389(20):1888-1900. doi:10.1056/NEJMr2200923.
26. Evolving challenges with long-term care of liver transplant recipients. Odenwald MA, Roth HF, Reticker A, Segovia M, Pillai A. *Clinical Transplantation*. 2023;37(10):e15085. doi:10.1111/ctr.15085.
27. AASLD AST Practice Guideline on Adult Liver Transplantation: Diagnosis and Management of Graft-Related Complications. Te HS, Agopian VG, Demetris AJ, et al. *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2026;32(3):444-490. doi:10.1097/LVT.0000000000000715.
28. Chronic Rejection After Liver Transplantation: Opening the Pandora's Box. Angelico R, Sensi B, Manzia TM, et al. *World Journal of Gastroenterology*. 2021;27(45):7771-7783. doi:10.3748/wjg.v27.i45.7771
29. 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.
30. White SA, Jain S, Williams ST, Doughman T, Hayes P, Murphy G, Veitch PS, Horsburgh T, Nicholson ML. Randomized trial comparing neoral and tacrolimus immunosuppression 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.

31. Acute Cellular and Antibody-Mediated Rejection of the Pancreas Allograft: Incidence, Risk Factors and Outcomes. Niederhaus SV, Levenson GE, Lorentzen DF, et al. *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2013;13(11):2945-55. doi:10.1111/ajt.12443.
32. Subclinical Pancreas Rejection on Protocol Biopsy Within the First Year of Simultaneous Pancreas Kidney Transplant. Budhiraja P, Heilman RL, Butterfield R, et al. *Clinical Transplantation*. 2024;38(10):e15467. doi:10.1111/ctr.15467.
33. Acute Pancreas Allograft Rejection Is Associated With Increased Risk of Graft Failure in Pancreas Transplantation. Dong M, Parsaik AK, Kremers W, et al. *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2013;13(4):1019-1025. doi:10.1111/ajt.12167.
34. 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: 10.1097/0000658-200109000-00014. PMID: 11524593; PMCID: PMC1422031.
35. 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.
36. Long-Term Survival after Kidney Transplantation. Hariharan S, Israni AK, Danovitch G. *The New England Journal of Medicine*. 2021;385(8):729-743. doi:10.1056/NEJMra2014530.
37. Polyclonal and Monoclonal Antibodies for Treating Acute Rejection Episodes in Kidney Transplant Recipients. Webster AC, Wu S, Tallapragada K, et al. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;7:CD004756. doi:10.1002/14651858.CD004756.pub4.
38. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2009;9 Suppl 3:S1-155. doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x.
39. Risk Factors of Acute Rejection: Impact on Graft Outcomes in a Cohort of Kidney Transplant Recipients. Corradetti V, Gessaroli E, Bari F, et al. *Journal of Clinical Medicine*. 2025;14(10):3373. doi:10.3390/jcm14103373.
40. Microcirculatory Resistance Predicts Allograft Rejection and Cardiac Events After Heart Transplantation. Ahn JM, Zimmermann FM, Gullestad L, et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;78(24):2425-2435. doi:10.1016/j.jacc.2021.10.009.
41. Conversion to tacrolimus alone compared to full immunosuppression following cardiac transplantation (TACTFUL). Pearston AP, Ingemi AI, Shaeffer ZA, et al. *Clinical Transplantation*. 2023;37(12):e15140. doi:10.1111/ctr.15140.
42. 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.
43. 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.

44. Scottish Medicines Consortium. Tacrolimus granules for suspension (Modigraf®) for prophylaxis of transplant rejection and treatment of rejection resistant to other immunosuppressive medicinal products [Internet]. Glasgow: Scottish Medicines Consortium; 2010 [cited 2026 Jun 18]. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk>
45. 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.
46. 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: 10.106/j.transproceed.2005.05.028. PMID: 16182834.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos – ABTO. Transplantes. Disponível em: <<https://site.abto.org.br/>>. Acesso em: jun 2026.
52. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 5, de 22 de junho de 2017. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas - imunossupressão no transplante hepático em adultos. 2017a. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt_imunossupressao-pos-transplante-hepatico.pdf>. Acesso em: jun, 2026.
53. 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://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/ms_me/2019/poc0004_10_01_2019.html>. Acesso em: 15 jun 2026.
54. 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.
55. 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-br/midias/protocolos/20210121_portaria_conjunta_pcdt_imunossupressao_transplante_cardiaco.pdf>. Acesso em: jun 2026.

56. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS nº 713, de 17 de dezembro de 2010. 2010. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2010/prt0713_17_12_2010.html> Acesso em: 15 jun 2026.
57. 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.
58. 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.
59. 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/everolimo_transplantehepatico-adultos_final.pdf>. Acesso em: jun, 2026.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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). 2022a. Disponível em: <https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2022/lei/l14313.htm>. Acesso em: 15 jun 2026.
66. 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 e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde. 2022b. Disponível em: <https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2022/decreto/d11161.htm>. Acesso em: 15 jun 2026.

67. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec. Transplante de intestino delgado e multivisceral para o tratamento de pacientes com falência intestinal e demais indicações. 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>>. Acesso em: jun 2026.
68. http://legislacao.planalto.gov.br/legisla/legislacao.nsf/Viwr_Identificacao/lei%2014.313-2022?OpenDocument
69. 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
70. 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
71. 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.
72. 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.
73. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919. doi:10.1136/bmj.i4919.
74. 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, editores. *JBIM Manual for Evidence Synthesis* [Internet]. Adelaide: Joanna Briggs Institute; 2017 [atualizado em 2020; acesso em 15 jun. 2026]. Disponível em: <https://synthesismanual.jbi.global>.
75. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008. doi:10.1136/bmj.j4008
76. 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.
77. Chan GL, Weinstein SS, Vijayanagar RR. Treatment of recalcitrant cardiac allograft rejection with methotrexate. Cardiac Transplant Team. *Clin Transplant*. 1995 Apr;9(2):106-14.
78. Bouchart F, Gundry SR, Van Schaack-Gonzales J, Razzouk AJ, Marsa RJ, Kawauchi M et al. Methotrexate as rescue/adjunctive immunotherapy in infant and adult heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1993 May-Jun;12(3):427-33.
79. Olsen SL, O'Connell JB, Bristow MR, Renlund DG. Methotrexate as an adjunct in the treatment of persistent mild cardiac allograft rejection. *Transplantation*. 1990 Nov;50(5):773-5. doi:10.1097/00007890-199011000-00007.

80. Erdogan I, Varan B, Sezgin A, Pirat A, Zeyneloglu P. Rituximab therapy for rejection in pediatric heart transplant. *Exp Clin Transplant*. 2018;16(2):199-203. doi:10.6002/ect.2015.0370.
81. Ravichandran AK, Schilling JD, Novak E, Pfeifer J, Ewald GA, Joseph SM. Rituximab is associated with improved survival in cardiac allograft patients with antibody-mediated rejection: a single center review. *Clin Transplant*. 2013;27(6):961-7. doi:10.1111/ctr.12277.
82. Neuhaus K, Hohlfelder B, Bollinger J, Haug M 3rd, Torbic H. Antibody-mediated rejection management following lung transplantation. *Ann Pharmacother*. 2022 Jan;56(1):60-64. doi:10.1177/10600280211012410.
83. Lee CF, Eldeen FZ, Chan KM, Wu TH, Soong RS, Wu TJ, et al. Bortezomib is effective to treat acute humoral rejection after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2012;44(2):529-31. doi:10.1016/j.transproceed.2012.01.051.
84. Sakamoto S, Akamatsu N, Hasegawa K, Ohdan H, Nakagawa K, Egawa H. The efficacy of rituximab treatment for antibody-mediated rejection in liver transplantation: a retrospective Japanese nationwide study. *Hepatol Res*. 2021;51(9):990-999. doi:10.1111/hepr.13643.
85. Fujiwara S, Wada M, Kudo H, Yamaki S, Fujishima F, Ishida K, et al. Effectiveness of bortezomib in a patient with acute rejection associated with an elevation of donor-specific HLA antibodies after small-bowel transplantation: case report. *Transplant Proc*. 2016 Mar;48(2):525-7. doi:10.1016/j.transproceed.2015.09.073.
86. Zarkhin V, Li L, Kambham N, Sigdel T, Salvatierra O, Sarwal MM. A randomized, prospective trial of rituximab for acute rejection in pediatric renal transplantation. *Am J Transplant*. 2008 Dec;8(12):2607-17. doi:10.1111/j.1600-6143.2008.02411.x.
87. Sautenet B, Blancho G, Büchler M, Morelon E, Toupance O, Barrou B, et al. One-year results of the effects of rituximab on acute antibody-mediated rejection in renal transplantation: RITUX ERAH, a multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial. *Transplantation*. 2016;100(2):391-9. doi:10.1097/TP.0000000000000958.
88. Wan SS, Ying TD, Wyburn K, Roberts DM, Wyld M, Chadban SJ. The treatment of antibody-mediated rejection in kidney transplantation: an updated systematic review and meta-analysis. *Transplantation*. 2018;102(4):557-568. doi:10.1097/TP.0000000000002049.
89. Böhmig, G. A., Naesens, M., Viklicky, O., Thaunat, O., Diebold, M., Rostaing, L., & Budde, K. (2025). Antibody-mediated rejection-treatment standard. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 40(8), 1615–1627. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaf097>
90. Schinstock, C. A., Mannon, R. B., Budde, K., Chong, A. S., Haas, M., Knechtle, S., Lefaucheur, C., Montgomery, R. A., Nickerson, P., Tullius, S. G., Ahn, C., Askar, M., Crespo, M., Chadban, S. J., Feng, S., Jordan, S. C., Man, K., Mengel, M., Morris, R. E., ... O'Connell, P. J. (2020). Recommended Treatment for Antibody-mediated Rejection After Kidney Transplantation: The 2019 Expert Consensus From the Transplantation Society Working Group. *Transplantation*, 104(5), 911. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003095>
91. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Imunossupressão no Transplante Renal. Brasília: Ministério da Saúde; 2022.
92. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Imunossupressão no Transplante Cardíaco. Brasília: Ministério da Saúde; 2022.

93. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Imunossupressão no Transplante Hepático em Adultos. Brasília: Ministério da Saúde; 2022.
94. Macklin PS, Morris PJ, Knight SR. A systematic review of the use of rituximab for the treatment of antibody-mediated renal transplant rejection. *Transplant Rev (Orlando)*. 2017 Apr;31(2):87-95. doi: 10.1016/j.trre.2017.01.002. Epub 2017 Jan 24. PMID: 28187998.
95. Barghash, M. H., & Pinney, S. P. (2019). Heart Retransplantation: Candidacy, Outcomes, and Management. *Current Transplantation Reports*, 7(1), 12–17. <https://doi.org/10.1007/s40472-019-00257-y>
96. Chambers, D. C., Perch, M., Zuckermann, A., Cherikh, W. S., Harhay, M. O., Hayes, D., Hsich, E., Khush, K. K., Potena, L., Sadavarte, A., Lindblad, K., Singh, T. P., Stehlik, J., & International Society for Heart and Lung Transplantation. (2021). The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-eighth adult lung transplantation report - 2021; Focus on recipient characteristics. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*, 40(10), 1060–1072. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2021.07.021>
97. Cicalese, L., Walton, Z. C., Du, X., Kulkarni, R., Qiu, S., El Hag, M., & Stevenson, H. L. (2024). Antibody-Mediated Rejection in Liver Transplantation: Immuno-Pathological Characteristics and Long-Term Follow-Up. *Transplant International: Official Journal of the European Society for Organ Transplantation*, 37, 13232. <https://doi.org/10.3389/ti.2024.13232>
98. Kawut, S. M., Lederer, D. J., Keshavjee, S., Wilt, J. S., Daly, T., D'Ovidio, F., Sonett, J. R., Arcasoy, S. M., & Barr, M. L. (2008). Outcomes after lung retransplantation in the modern era. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 177(1), 114–120. <https://doi.org/10.1164/rccm.200707-1132OC>
99. Khush, K. K., Cherikh, W. S., Chambers, D. C., Harhay, M. O., Hayes, D., Hsich, E., Meiser, B., Potena, L., Robinson, A., Rossano, J. W., Sadavarte, A., Singh, T. P., Zuckermann, A., & Stehlik, J. (2019). The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report — 2019; focus theme: Donor and recipient size match. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 38(10), 1056–1066. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.08.004>
100. Kobashigawa, J., Colvin, M., Potena, L., Dragun, D., Crespo-Leiro, M. G., Delgado, J. F., Olymbios, M., Parameshwar, J., Patel, J., Reed, E., Reinsmoen, N., Rodriguez, E. R., Ross, H., Starling, R. C., Tyan, D., Urschel, S., & Zuckermann, A. (2018). The management of antibodies in heart transplantation: An ISHLT consensus document. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 37(5), 537–547. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2018.01.1291>
101. Kwong, A. J., Ebel, N. H., Kim, W. R., Lake, J. R., Smith, J. M., Schladt, D. P., Schnellinger, E. M., Handarova, D., Weiss, S., Cafarella, M., Snyder, J. J., Israni, A. K., & Kasiske, B. L. (2023). OPTN/SRTR 2021 Annual Data Report: Liver. *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 23(2 Suppl 1), S178–S263. <https://doi.org/10.1016/j.ajt.2023.02.006>
102. Wu, G.-S. (2016). Updates on antibody-mediated rejection in intestinal transplantation. *World Journal of Transplantation*, 6(3), 564–572. <https://doi.org/10.5500/wjt.v6.i3.564>
103. Ministério da Saúde - Secretaria de Ciência, T. e I. E. (2014). *Diretrizes metodológicas: Diretriz de avaliação econômica*.
104. Coutance, G., Ouldamar, S., Rouvier, P., Saheb, S., Suberbielle, C., Bréchet, N., Hariri, S., Lebreton, G., Leprince, P., & Varnous, S. (2015). Late antibody-mediated rejection after heart transplantation: Mortality, graft function, and fulminant cardiac allograft vasculopathy. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official*

Publication of the International Society for Heart Transplantation, 34(8), 1050–1057.
<https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.03.002>

105. Husereau, D., Drummond, M., Augustovski, F., de Bekker-Grob, E., Briggs, A. H., Carswell, C., Caulley, L., Chaiyakunapruk, N., Greenberg, D., Loder, E., Mauskopf, J., Mullins, C. D., Petrou, S., Pwu, R.-F., Stanisiewska, S., & CHEERS 2022 ISPOR Good Research Practices Task Force. (2022). Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Statement: Updated Reporting Guidance for Health Economic Evaluations. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 25(1), 3–9. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.11.1351>
106. Hodges, A. M., Lyster, H., McDermott, A., Rice, A. J., Smith, J. D., Rose, M. L., & Banner, N. R. (2012). Late antibody-mediated rejection after heart transplantation following the development of de novo donor-specific human leukocyte antigen antibody. *Transplantation*, 93(6), 650–656. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e318244f7b8>
107. ICRP, 2002. Basic Anatomical and Physiological Data for Use in Radiological Protection Reference Values. ICRP Publication 89. Ann. ICRP 32 (3-4).
108. 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: Renome 2024. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2025 [acesso em 20 jan. 2026]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/renome/renome-2024>.
109. Hsich, E., Singh, T. P., Cherikh, W. S., Harhay, M. O., Hayes, D., Perch, M., Potena, L., Sadavarte, A., Lindblad, K., Zuckermann, A., Stehlik, J., & International Society for Heart and Lung Transplantation. (2022). The International thoracic organ transplant registry of the international society for heart and lung transplantation: Thirty-ninth adult heart transplantation report-2022; focus on transplant for restrictive heart disease. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*, 41(10), 1366–1375. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2022.07.018>
110. Barghash, M. H., & Pinney, S. P. (2020). Heart Retransplantation: Candidacy, Outcomes, and Management. *Current Transplantation Reports*, 7(1), 12–17. <https://doi.org/10.1007/s40472-019-00257-y>
111. Harba, C., David-Papadopoulos, A., Frering, A., Lebreton, G., Guendouz, S., Varnous, S., Chommeloux, J., de Chambrun, M. P., Hékimian, G., Luyt, C.-E., Guihaire, J., Sonnevile, R., Combes, A., Schmidt, M., & Moyon, Q. (2026). Cardiogenic Shock in Heart Transplant Recipients: A Multicenter Cohort Study with Matched Analysis. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2026.03.035>
112. Singh, T. P., Hsich, E., Cherikh, W. S., Perch, M., Hayes, D., Lewis, A., Dellgren, G., & Cogswell, R. (2025). The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 2025 Annual Report of Heart and Lung Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 44(12), 1857–1873. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2025.04.014>
113. Gruessner AC, Sutherland DE. Pancreas transplant outcomes for United States (US) cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *Clin Transpl*. 2008;45-56. PMID: 19708445.
114. Stratta RJ, Fridell JA, Gruessner AC, Odorico JS, Gruessner RW. Pancreas transplantation: a decade of decline. *Curr Opin Organ Transplant*. 2016 Aug;21(4):386-92. doi: 10.1097/MOT.0000000000000319. PMID: 27096564.

115. Valapour, M., Lehr, C. J., Schladt, D. P., Swanner, K., Poff, K., Handarova, D., Weiss, S., Hawkins, C. J., Israni, A. K., & Snyder, J. J. (2025). OPTN/SRTR 2023 Annual Data Report: Lung. *American Journal of Transplantation*, 25(2), S422–S489. <https://doi.org/10.1016/j.ajt.2025.01.025>
116. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec). O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações finais da Conitec. Brasília: Ministério da Saúde; 2022. Disponível em: Relatório final da Conitec sobre limiares de custo-efetividade. Acesso em: 16 jun. 2026.
117. Floriano Nascimento H, Ferreira Fernandes Machado J, Assunção Costa L. Uso de Limiares de Custo-Efetividade nas Decisões em Saúde: reflexões sobre a viabilidade da proposta da Conitec. JAFF [Internet]. 28º de agosto de 2024 [citado 16º de junho de 2026];7(3). Disponível em: <https://ojs.jaff.org.br/ojs/index.php/jaff/article/view/636>
118. Brasil. Ministério da Saúde. Autorização de Procedimento Ambulatorial (APAC). Brasília: Ministério da Saúde; 2025.
119. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema Nacional de Transplantes. Lista de espera e transplantes realizados no Brasil no ano recorrente [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2026 [citado 2026 jun 18]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/snt/lista-de-espera-e-transplantes-realizados-no-brasil-no-ano-recorrente>
120. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO). Registro Brasileiro de Transplantes 2024. São Paulo: ABTO; 2024.
121. 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;109(11):e656-e665. doi:10.1097/TP.0000000000005421.
122. Gemelli M, Doulamis IP, Tzani A, Rempakos A, Kampaktsis P, Alvarez P, et al. Rejection requiring treatment within the first year following heart transplantation: the UNOS insight. *J Pers Med*. 2024;14(1):52. doi:10.3390/jpm14010052.
123. Vaillant AA, Misra S, Fitzgerald BM. Acute transplantation rejection. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
124. Choudhary NS, Saigal S, Bansal RK, Saraf N, Mohanka R, Rastogi A, et al. Acute and chronic rejection after liver transplantation. *J Clin Exp Hepatol*. 2017;7(4):358-366. doi:10.1016/j.jceh.2017.11.001.
125. Akhil R, Mathew E, Prasannan B, Urs VD, Unni VN. Incidence, risk factors, and treatment outcome of acute renal allograft rejection. *Indian J Transplant*. 2024;18(4):419-424. doi:10.4103/ijot.ijot_54_24.
126. Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN), Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR). OPTN/SRTR 2023 Annual Data Report [Internet]. Rockville (MD): U.S. Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration; 2025 [citado 2026 jun 18]. Disponível em: [SRTR Annual Data Report](#)
127. NHS Blood and Transplant. Rejection of a transplanted liver [Internet]. Bristol: NHS Blood and Transplant; 2024 [cited 2026 Jun 18]. Available from: <https://www.nhsbt.nhs.uk/organ-transplantation/liver/benefits-and-risks-of-a-liver-transplant/risks-of-a-liver-transplant/rejection-of-a-transplanted-liver/>
128. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2024.

129. Velleca A, Shullo MA, Dhital K, Taylor DO, Mehra MR, Crespo-Leiro MG, et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) guidelines for the care of heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 2023;42(5):e1-e141. doi:10.1016/j.healun.2022.10.015.
130. Brasil. Ministério da Saúde. Monitoramento da incorporação de tecnologias em saúde: monitoramento do transplante cardíaco no Brasil, 2000 a 2015 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2021 [citado 2026 jun 18]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/mt/monitoramento_transplante_cardiaco_brasil_2000-2015.pdf
131. Lentine KL, Smith JM, Lyden GR, Miller JM, Booker SE, Dolan TG, et al. OPTN/SRTR 2023 Annual Data Report: kidney. Am J Transplant. 2025;25(2 Suppl 1):S22-S137. doi:10.1016/j.ajt.2025.01.020.
132. 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.
133. 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/aceso-a-informacao/banco-de-precos>
134. 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/>
135. 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/imunossupressaoatransplantepulmaocp29_2016.pdf/view.
136. Bula do medicamento. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Metotrexato>
137. Fonte: Bula do medicamento. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Genuxal>
138. Fonte: Bula do medicamento. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=MabThera>
139. Fonte: Bula do medicamento. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Bortezomibe>
140. Fonte: Bula do medicamento. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Imunoglobulina%20Humana>
141. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Immunosuppressive therapy for kidney transplantation in adults [Internet]. London: NICE; 2017 [cited 2026 Jun 18]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta481>
142. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Immunosuppressive therapy for kidney transplantation in children and young people [Internet]. London: NICE; 2017 [cited 2026 Jun 18]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta482>
143. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Everolimus for preventing organ rejection in liver transplantation [Internet]. London: NICE; 2018 [cited 2026 Jun 18]. Available from: <https://www.nice.org.uk>

144. Scottish Medicines Consortium. Tacrolimus prolonged-release tablets (Envarsus®) [Internet]. Glasgow: Scottish Medicines Consortium; 2015 [cited 2026 Jun 18]. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk>
145. Haute Autorité de Santé. Prograf® (tacrolimus): prevention of graft rejection following transplantation [Internet]. Saint-Denis: HAS; 2010 [cited 2026 Jun 18]. Available from: <https://www.has-sante.fr>
146. Haute Autorité de Santé. Advagraf® (tacrolimus): prevention of graft rejection following transplantation [Internet]. Saint-Denis: HAS; 2010 [cited 2026 Jun 18]. Available from: <https://www.has-sante.fr>
147. Haute Autorité de Santé. Modigraf® (tacrolimus): prevention of graft rejection following transplantation [Internet]. Saint-Denis: HAS; 2011 [cited 2026 Jun 18]. Available from: <https://www.has-sante.fr>
148. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS). Efectividad y seguridad de tacrolimus en trasplante renal [Internet]. Bogotá: IETS; [cited 2026 Jun 18]. Available from: <https://www.iets.org.co>
149. World Health Organization. Tacrolimus for prevention and treatment of graft rejection after solid organ transplantation [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 [cited 2026 Jun 18]. Available from: <https://www.who.int>

Parecer Técnico Científico

Imunossupressores no tratamento da rejeição em pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos

Julho de 2026

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação de tecnologias imunossupressoras para o tratamento da rejeição aguda (mediada por células e/ou por anticorpos) e da rejeição refratária (metotrexato, ciclofosfamida, imunoglobulina humana intravenosa (IVIG), rituximabe e bortezomibe) em pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos (coração, rim, fígado, pulmão, pâncreas e intestino delgado) no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS).

Este Parecer Técnico-Científico (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 metotrexato, ciclofosfamida, imunoglobulina humana intravenosa (IVIG), rituximabe e bortezomibe, utilizados no tratamento da rejeição em pacientes submetidos a transplantes de coração, pulmão, fígado, pâncreas, intestino e rim, na perspectiva do SUS.

2. CONFLITO DE INTERESSES

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Título/Pergunta de pesquisa: Os imunossuppressores metotrexato, ciclofosfamida, rituximabe, bortezomibe e imunoglobulina humana intravenosa (IVIG) são eficazes e seguros para o tratamento da rejeição aguda (mediada por células e/ou por anticorpos) e da rejeição refratária em pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos (coração, rim, fígado, pulmão, pâncreas e intestino delgado)?

População-alvo: Pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos (coração, pulmão, fígado, pâncreas, intestino delgado e rim) com diagnóstico de rejeição aguda celular, rejeição mediada por anticorpos e/ou rejeição refratária, conforme as especificidades clínicas e diagnósticas de cada órgão.

Tecnologia: Metotrexato e ciclofosfamida (para rejeição refratária em transplante cardíaco), bem como rituximabe, bortezomibe e imunoglobulina humana intravenosa (IVIG) para o tratamento da rejeição aguda (celular e/ou mediada por anticorpos) nos diferentes tipos de transplantes avaliados, isoladamente ou em associação com outras terapias imunossuppressoras.

Comparador: Metilprednisolona em pulsoterapia intravenosa, timoglobulina, plasmaférese, azatioprina, tacrolimo, micofenolato de mofetila e micofenolato de sódio, conforme o órgão transplantado e o tipo de rejeição analisado.

Processo de busca e análise de evidências científicas: Foram realizadas buscas em 03 de janeiro de 2026 nas bases PubMed, Embase e Cochrane Library para identificar estudos que avaliassem o uso de metotrexato, ciclofosfamida, rituximabe, bortezomibe e IVIG no tratamento da rejeição após transplantes de órgãos sólidos. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais comparativos e, quando não havia evidências de maior nível metodológico, séries e relatos de casos. Revisões sistemáticas foram incluídas para complementar as evidências. A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada por meio da ferramenta RoB 2.0, ROBINS-I e dos instrumentos de avaliação crítica do Instituto Joanna Briggs (JBI), conforme o delineamento dos estudos. Foram analisados os desfechos de mortalidade do paciente, sobrevida e perda do enxerto, rejeição persistente ou recorrente, insuficiência cardíaca, disfunção ventricular, doença vascular do enxerto, hospitalização, reinternação e eventos adversos, incluindo infecções bacterianas, virais e fúngicas. A certeza da evidência foi avaliada por meio da abordagem GRADE. A análise e apresentação dos resultados dos estudos foi realizada de forma narrativa e por meio de análises estatísticas.

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

Transplante de Coração (Rejeição refratária): De um total de 653 publicações identificadas nas bases de dados, após a aplicação dos critérios de elegibilidade, triagem por títulos e resumos e leitura na íntegra, três estudos de séries de caso foram incluídos na síntese final. Um estudo com seguimento de 36 meses reportou sobrevida de 13/16 pacientes (81,3%); outro estudo, com acompanhamento de 10 meses, observou 16/17 sobreviventes (94,1%); e outro estudo, com 9 meses de seguimento, descreveu sobrevida de 16/18 participantes (88,9%), todos tratados com metotrexato. Todos os estudos apresentaram delineamento não comparativo, sem grupo controle, o que impossibilitou o cálculo de medidas de efeito e a definição da direção do efeito. Um estudo relatou a ocorrência de eventos adversos infecciosos, incluindo três casos de pneumonia, um de infecção urinária, um de gastrite por citomegalovírus, um de lesões cutâneas disseminadas por herpes vírus e um quadro de síndrome viral; outro estudo descreveu apenas um caso de infecção por herpes zoster, com resposta satisfatória ao tratamento. Os estudos apresentaram alto risco de viés segundo o JBI, limitando a confiabilidade dos resultados.

Transplante de Coração (Rejeição aguda): De um total de 1.672 publicações identificadas nas bases de dados, após a aplicação dos critérios de elegibilidade, triagem por títulos e resumos e leitura na íntegra, dois estudos de série de casos retrospectiva foram incluídos na síntese final. Um estudo de série de casos avaliou o uso de rituximabe associado a esteroide, micofenolato de mofetila e tacrolimo, registrando, no primeiro mês de seguimento, cinco casos de disfunção ventricular (71,4%) e cinco de insuficiência cardíaca (71,4%) entre sete pacientes, além de um caso de perda do enxerto; outro estudo que investigou o uso de rituximabe não informou o tempo de seguimento para perda do enxerto, mas descreveu que os 13 participantes foram considerados na análise, sem relato de eventos específicos de perda do enxerto, e não apresentou dados sobre disfunção

ventricular ou insuficiência cardíaca no primeiro mês. Um estudo reportou mortalidade de quatro óbitos entre sete pacientes (57,1%) em seis meses de seguimento, sem descrição de eventos adversos específicos; outro estudo descreveu três óbitos entre 13 pacientes (23,1%) em 12 meses, além de quatro eventos adversos gerais. Os estudos apresentaram adequada qualidade metodológica segundo o checklist JBI, com incerteza apenas quanto à inclusão consecutiva e completa dos participantes.

Transplante de Pulmão: De um total de 1.701 publicações identificadas nas bases de dados, após a aplicação dos critérios de elegibilidade, triagem por títulos e resumos e leitura na íntegra, um estudo de coorte retrospectivo foi incluído na síntese final. O estudo acompanhou pacientes submetidos a transplante pulmonar por 45 meses após episódios de rejeição, com o objetivo de avaliar a perda do enxerto segundo os esquemas terapêuticos utilizados. Foram incluídos 55 pacientes tratados com diferentes combinações envolvendo imunoglobulina intravenosa (IVIG), plasmaférese (PF), rituximabe (RTX), globulina antitimócito de coelho (rATG) e bortezomibe (BTZ). Ao final do seguimento, foram registrados 13 casos de perda do enxerto, correspondendo a 23,6% da amostra. Destaca-se que os resultados foram apresentados de forma agregada, não sendo possível identificar a taxa de perda do enxerto de maneira estratificada por esquema terapêutico específico. O estudo avaliou a mortalidade de pacientes submetidos ao transplante pulmonar após tratamento da rejeição do enxerto, com acompanhamento em 1 e 12 meses. No primeiro mês, as taxas de mortalidade variaram conforme o esquema terapêutico: 3,7% (2/27) no grupo IVIG+PF+RTX; 6,7% (1/15) no IVIG+PF; 25% (1/4) no IVIG+PF+rATG+RTX; e ausência de óbitos nos demais esquemas (IVIG isolado; IVIG+PF+BTZ; IVIG+PF+rATG; IVIG+BTZ). No seguimento de 12 meses, considerando os 55 pacientes de forma agregada, foram registrados 21 óbitos, correspondendo a 21,8% da amostra, sem apresentação dos resultados estratificados por esquema terapêutico. O estudo apresentou risco de viés global crítico segundo a ferramenta ROBINS-I, principalmente devido a confundimento, ausência de grupo comparador e limitações na seleção e condução das intervenções.

Transplante de Fígado: De um total de 3.675 publicações identificadas nas bases de dados, após a aplicação dos critérios de elegibilidade, triagem por títulos e resumos e leitura na íntegra, dois estudos foram incluídos na síntese final: um estudo de coorte retrospectivo e uma série de casos. O estudo de coorte retrospectivo comparou o esquema composto por rituximabe, plasmaférese e metilprednisolona com o regime terapêutico que associou bortezomibe ao rituximabe, plasmaférese e metilprednisolona, em pacientes com rejeição aguda. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos quanto aos desfechos de mortalidade e disfunção do enxerto no período de 12 meses. Em relação aos eventos adversos de infecção bacteriana, foi registrado apenas um caso no grupo comparador no período de 3 meses. A série de casos descreveu, na população pediátrica, o uso de rituximabe associado a inibidor de calcineurina e corticosteroides, e, na população adulta, o uso de rituximabe combinado à plasmaférese e imunoglobulina intravenosa, ambos em contexto de rejeição aguda. Nesse estudo, foi registrado um óbito na população pediátrica (n = 5) e quatro óbitos na população adulta (n = 8) no período de 12 meses. Quanto às infecções bacterianas, foram relatados dois casos na população adulta no período de 3 meses. Com base nas avaliações do risco de viés dos estudos realizados de acordo com o delineamento, os estudos apresentaram algumas falhas metodológicas com a presença de viés de confundimento, falhas na clareza inclusão participantes de forma consecutiva, e inclusão incompleta de participantes.

Transplante de Pâncreas: De um total de 498 publicações identificadas nas bases de dados, após a aplicação dos critérios de elegibilidade, triagem por títulos e resumos e leitura na íntegra, nenhum estudo foi incluído na síntese final. Diante da ausência de evidência direta para o tratamento da rejeição após o transplante de pâncreas, optou-se por considerar evidências provenientes do tratamento da rejeição após o transplante renal para auxiliar nas análises.

Transplante de Intestino: De um total de 70 publicações identificadas nas bases de dados, após a aplicação dos critérios de elegibilidade, triagem por títulos e resumos e leitura na íntegra foi incluído na síntese final um estudo de relato de caso com uso de bortezomibe no tratamento da rejeição após transplante intestinal. Durante o período de acompanhamento de 23 meses, não foram registrados eventos de perda do enxerto nem óbito, mantendo-se a integridade funcional do enxerto. O relato de caso apresentou adequada qualidade metodológica segundo o checklist JBI, atendendo a todos os domínios avaliados.

Transplante de Rim: De um total de 4.186 publicações identificadas nas bases de dados, após a aplicação dos critérios de elegibilidade, triagem por títulos e resumos e leitura na íntegra três estudos foram incluídos na síntese final, sendo dois Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) e uma revisão sistemática. Os ensaios clínicos

randomizados avaliaram esquemas terapêuticos baseados no uso de rituximabe (RTX) para tratamento da rejeição pós-transplante renal. Um estudo comparou RTX associado a corticosteroides versus pulsoterapia com corticosteroides ± timoglobulina, ambos com tacrolimo e micofenolato de mofetila, não observando diferença na perda do enxerto em 12 meses (2/10 vs. 2/10; RR = 1,00; IC95% 0,17–5,77), sem registro de óbitos (0/10 vs. 0/10), sem ocorrência de disfunção aguda do enxerto (0/10 vs. 0/10) e sem diferença quanto a eventos adversos infecciosos (1/10 vs. 0/10; RR = 3,00; IC95% 0,14–65,90). Outro estudo comparou RTX + plasmaférese + imunoglobulina intravenosa versus plasmaférese + imunoglobulina, também com corticosteroide intravenoso, sem diferença estatisticamente significativa na perda do enxerto aos 6 e 12 meses, sem óbitos no seguimento (0/19 vs. 0/19), sem diferença quanto à disfunção aguda do enxerto em 1 mês (10/19 vs. 11/19; RR = 0,91; IC95% 0,51–1,61) e sem diferença na ocorrência de eventos adversos em 12 meses (16/27 vs. 7/11; RR = 0,93; IC95% 0,54–1,61). De modo geral, não houve evidência de superioridade do RTX na redução da perda do enxerto, da mortalidade, da disfunção aguda do enxerto ou de eventos adversos nos estudos incluídos. A revisão sistemática incluída considerou diversos esquemas terapêuticos. Os ensaios clínicos randomizados apresentaram, segundo a ferramenta RoB 2, baixo risco de viés para desfechos objetivos como perda do enxerto e mortalidade, e algumas preocupações para desfechos intermediários e eventos adversos, principalmente relacionadas à randomização, desvios das intervenções e seleção do resultado reportado, resultando em classificação global de “algumas preocupações”.

A revisão sistemática avaliou a perda do enxerto após tratamento da rejeição no transplante renal e, de modo geral, não identificou diferenças estatisticamente significativas entre rituximabe ou bortezumibe e os grupos controle nos ensaios clínicos incluídos, sendo os eventos pouco frequentes. Um estudo observacional mostrou resultado favorável ao rituximabe associado à plasmaférese ± IVIG (11,5% vs. 39,3%; $p = 0,030$), achado não confirmado nos ECRs. Em relação à mortalidade, não houve diferenças significativas. Quanto aos eventos adversos, incluindo infecções, as taxas foram em geral semelhantes entre os grupos, com heterogeneidade na definição e no relato dos desfechos; para o bortezumibe, os dados foram mais limitados, destacando-se principalmente toxicidade hematológica e infecções. A revisão sistemática foi classificada como de qualidade metodológica moderada segundo o AMSTAR 2, apresentando adequação nos principais domínios, com apenas fraquezas não críticas.

Certeza da evidência: Aplicou-se a ferramenta GRADE para avaliar a certeza da evidência. Foram analisados desfechos críticos, priorizando o acompanhamento de curto e médio prazo durante o tratamento da rejeição.

Transplante de Coração (Rejeição refratária):

Uso de metotrexato

Mortalidade () Alta () Moderada () Baixa (x) Muito Baixa
Eventos adversos () Alta () Moderada () Baixa (x) Muito Baixa

Transplante de Coração (Rejeição aguda):

Uso de rituximabe

Mortalidade () Alta () Moderada () Baixa (x) Muito Baixa
Perda do enxerto () Alta () Moderada () Baixa (x) Muito Baixa
Disfunção ventricular () Alta () Moderada () Baixa (x) Muito Baixa
Insuficiência cardíaca () Alta () Moderada () Baixa (x) Muito Baixa

Transplante de Pulmão:

Uso de IVIG+PF+RTX; IVIG+PF; IVIG+PF+rATG+RTX; IVIG; IVIG+PF+BTZ; IVIG+PF+rATG; IVIG+BTZ

Mortalidade (1 mês) () Alta () Moderada () Baixa (x) Muito Baixa
Mortalidade (12 meses) () Alta () Moderada () Baixa (x) Muito Baixa
Perda do enxerto () Alta () Moderada () Baixa (x) Muito Baixa

Transplante de Fígado:

Comparação de rituximabe versus bortezomibe associado ao rituximabe

Mortalidade	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito Baixa
Disfunção do enxerto	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito Baixa
Eventos adversos	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito Baixa

Transplante de Pâncreas: A avaliação da certeza da evidência para o tratamento da rejeição após transplante de pâncreas foi baseada em evidência indireta proveniente do transplante renal.

Comparação do rituximabe mais corticosteroides versus pulsoterapia e/ou timoglobulina (ECR) ou Comparação do rituximabe associado a plasmaférese e imunoglobulina intravenosa versus plasmaférese e imunoglobulina (ECR)

Mortalidade	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito Baixa
Perda do enxerto	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito Baixa
Disfunção aguda do enxerto	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito Baixa
Eventos adversos	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito Baixa

Transplante de Intestino: A avaliação da certeza da evidência para o tratamento da rejeição após transplante de intestino foi baseada em evidência indireta proveniente da fase de indução.

Comparação alentuzumabe versus timoglobulina

Mortalidade	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito Baixa
Perda do enxerto	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito Baixa
Rejeição	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito Baixa
Eventos adversos	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito Baixa

Transplante de Rim:

Comparação do rituximabe mais corticosteroides versus pulsoterapia e/ou timoglobulina (ECR)

Mortalidade	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito Baixa
Disfunção aguda do enxerto	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito Baixa
Perda do enxerto	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito Baixa
Eventos adversos	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito Baixa

Comparação do rituximabe associado a plasmaférese e imunoglobulina intravenosa versus plasmaférese e imunoglobulina (ECR)

Mortalidade	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito Baixa
Disfunção aguda do enxerto	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito Baixa
Perda do enxerto	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito Baixa
Eventos adversos	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito Baixa
Glomerulopatia do transplante	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito Baixa

4. CONTEXTO

4.1 Objetivo do parecer

O objetivo deste PTC foi analisar as evidências científicas disponíveis acerca da eficácia e segurança de metotrexato, ciclofosfamida, rituximabe, bortezomibe e imunoglobulina humana intravenosa (IVIG) no tratamento da rejeição aguda (mediada por células e/ou por anticorpos) e da rejeição refratária em pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos, incluindo coração, rim, fígado, pulmão, pâncreas e intestino delgado, com a finalidade de subsidiar a tomada de decisão quanto à sua utilização no âmbito do SUS.

4.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

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

5. INTRODUÇÃO

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

6. PERGUNTA DE PESQUISA

As tecnologias imunomoduladoras (metotrexato, ciclofosfamida, rituximabe, bortezomibe e imunoglobulina humana intravenosa – IVIG) são eficazes e seguras para o tratamento da rejeição aguda (mediada por células e/ou por anticorpos) e da rejeição refratária em pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos?

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

População	Pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos (coração, rim, fígado, pulmão, pâncreas e intestino delgado) com diagnóstico de
------------------	--

	rejeição aguda (mediada por células e/ou por anticorpos) ou rejeição refratária.
Intervenção (tecnologia)	Coração - rejeição refratária: metotrexato e/ou ciclofosfamida. Coração, pulmão, fígado, pâncreas - Rejeição aguda: rituximabe, bortezomibe e/ou imunoglobulina humana IV (IVIG). Intestino delgado - rejeição mediada por anticorpos: rituximabe e/ou bortezomibe. Rim - rejeição aguda: rituximabe e/ou bortezomibe.
Comparador	Coração - Rejeição refratária: azatioprina, tacrolimo, micofenolato de sódio e/ou plasmáfese. Coração, pulmão, fígado, pâncreas - Rejeição aguda: metilprednisolona em pulsoterapia IV, timoglobulina e/ou plasmáfese. Intestino delgado - rejeição mediada por anticorpos: metilprednisolona em pulsoterapia IV, IVIG, timoglobulina e/ou plasmáfese. Rim - rejeição aguda: IVIG, timoglobulina e/ou metilprednisolona em pulsoterapia IV e/ou plasmáfese.
Desfechos (Outcomes)	Coração: insuficiência cardíaca, disfunção ventricular, sobrevida do enxerto, sobrevida do paciente, perda do enxerto, doença vascular do enxerto (DVE), mortalidade relacionada ao transplante e eventos adversos (com ênfase em infecções virais e bacterianas). Pulmão, pâncreas e intestino delgado: disfunção do enxerto, perda do enxerto, sobrevida do paciente, mortalidade relacionada ao transplante e eventos adversos (infecções virais e bacterianas). Fígado: disfunção do enxerto (ductopenia, colestase persistente ou fibrose/cirrose do enxerto), sobrevida do paciente, perda do enxerto, mortalidade relacionada ao transplante e eventos adversos (infecções virais e bacterianas). Rim: disfunção aguda do enxerto, progressão para fibrose intersticial e atrofia tubular, glomerulopatia do transplante, perda do enxerto, sobrevida do paciente, mortalidade relacionada ao transplante e eventos adversos (infecções virais e bacterianas, toxicidade gastrointestinal, toxicidade hematológica e tumores malignos).
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados; estudos observacionais com comparadores; relatos de caso e séries de casos (quando aplicável pela raridade/complexidade do cenário).

Fonte: elaboração própria.

6.1 População

Foram incluídos pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos, coração, rim, fígado, pulmão, pâncreas e intestino delgado, e que apresentaram diagnóstico de rejeição aguda (mediada por células e/ou por anticorpos) ou rejeição refratária ao tratamento convencional.

Para o transplante cardíaco, incluíram-se pacientes com rejeição aguda e também aqueles com rejeição refratária. Essa distinção foi adotada porque a rejeição refratária representa um quadro de persistência ou progressão da rejeição apesar do tratamento convencional, caracterizando um cenário clínico distinto da rejeição aguda inicial e frequentemente associado à necessidade de abordagens terapêuticas alternativas. Nos transplantes hepático, pulmonar e pancreático, foram contemplados episódios de rejeição aguda celular e/ou humoral. Para o transplante de intestino delgado, foram considerados pacientes com rejeição mediada por anticorpos, incluindo, quando aplicável, transplantes multiviscerais que envolvem o intestino. No caso do transplante renal, foram considerados pacientes com rejeição aguda celular ou mediada por anticorpos.

Não foram considerados elegíveis indivíduos com contraindicação absoluta ou hipersensibilidade documentada às tecnologias avaliadas neste parecer.

6.2 Intervenção

Foram selecionados estudos que avaliaram o uso de metotrexato e ciclofosfamida no tratamento da rejeição refratária em pacientes submetidos a transplante cardíaco, bem como estudos que investigaram rituximabe, bortezomibe e imunoglobulina humana intravenosa (IVIG) no tratamento da rejeição aguda, mediada por células e/ou por anticorpos, em pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos (coração, pulmão, fígado, pâncreas, intestino e rim), conforme especificado na pergunta PICO.

Embora os mecanismos imunológicos envolvidos na rejeição apresentem aspectos comuns entre os diferentes transplantes de órgãos sólidos, reconhece-se que existem particularidades relacionadas à incidência, à apresentação clínica, aos fatores de risco, aos critérios diagnósticos e às estratégias terapêuticas para cada órgão transplantado. No transplante cardíaco, a rejeição permanece uma das principais causas de morbimortalidade, especialmente nos primeiros anos após o procedimento. Nos transplantes pulmonar, hepático, pancreático, intestinal e renal, a frequência, a gravidade e o impacto clínico dos episódios de rejeição podem variar substancialmente em função das características imunológicas e funcionais de cada enxerto.

Dessa forma, a inclusão de evidências provenientes de diferentes tipos de transplantes teve como objetivo ampliar a identificação de dados sobre o uso das tecnologias avaliadas em contextos

de rejeição aguda ou refratária, considerando-se, entretanto, as especificidades clínicas de cada órgão na interpretação e na extrapolação dos resultados.

Foram incluídos estudos que analisaram essas tecnologias administradas isoladamente ou em associação com outras terapias imunossupressoras ou estratégias adjuvantes (como plasmaférese), desde que o objetivo fosse o tratamento de episódios estabelecidos de rejeição aguda ou refratária.

Foram excluídos estudos que avaliaram apenas esquemas de imunossupressão de manutenção, ajustes de dose sem comparação entre tecnologias distintas, diferentes apresentações farmacêuticas da mesma tecnologia ou intervenções profiláticas sem diagnóstico confirmado de rejeição.

6.3 Comparador

Foram considerados como comparadores os esquemas terapêuticos convencionalmente utilizados no tratamento da rejeição aguda ou da rejeição refratária em transplantes de órgãos sólidos, conforme o órgão transplantado e o tipo de rejeição avaliado.

No contexto de rejeição refratária em transplante cardíaco, foram incluídos como comparadores azatioprina, tacrolimo, micofenolato de sódio e/ou plasmaférese.

Para rejeição aguda (mediada por células e/ou por anticorpos) em transplantes de coração, fígado, pâncreas e pulmão foram incluídos como comparadores metilprednisolona em pulsoterapia intravenosa, timoglobulina e/ou plasmaférese.

Para rejeição mediada por anticorpos no transplante de intestino delgado, foram considerados como comparadores metilprednisolona em pulsoterapia intravenosa, IVIG, timoglobulina e/ou plasmaférese.

No transplante renal, além de metilprednisolona em pulsoterapia intravenosa, timoglobulina e plasmaférese, também foi considerada como comparador a imunoglobulina humana intravenosa (IVIG), quando avaliada frente a rituximabe ou bortezomibe.

Foram excluídos estudos que compararam exclusivamente diferentes doses da mesma tecnologia, diferentes vias ou apresentações farmacêuticas, ou que avaliaram apenas esquemas de imunossupressão de manutenção sem diagnóstico estabelecido de rejeição.

6.4 Desfechos

Foram avaliados desfechos de eficácia relacionados à resolução ou progressão da rejeição e à preservação da função do enxerto, conforme o órgão transplantado. Entre os principais desfechos de eficácia incluíram-se: disfunção do enxerto (como insuficiência cardíaca e disfunção ventricular no transplante cardíaco; disfunção aguda do enxerto renal; ductopenia, colestase persistente ou fibrose/cirrose do enxerto hepático; e disfunção do enxerto em transplantes pulmonar, pancreático e intestinal), perda do enxerto, sobrevida do enxerto, sobrevida do paciente e mortalidade relacionada ao transplante.

No transplante renal, também foram considerados como desfechos específicos a progressão para fibrose intersticial e atrofia tubular e a ocorrência de glomerulopatia do transplante. No transplante cardíaco, incluiu-se ainda a ocorrência de doença vascular do enxerto (DVE).

A segurança das tecnologias avaliadas foi analisada por meio da ocorrência de eventos adversos, com ênfase em infecções virais e bacterianas para todos os órgãos, incluindo infecção por citomegalovírus (CMV). Para o transplante renal, também foram considerados desfechos relacionados à toxicidade gastrointestinal, toxicidade hematológica e ocorrência de neoplasias.

Quando disponíveis, foram avaliados eventos adversos graves, incluindo necessidade de hospitalização, prolongamento do tempo de internação e reinternações associadas ao tratamento. Eventos adversos e eventos adversos graves foram classificados de acordo com *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0²*.

6.5 Tipos de estudo

Foram incluídas revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados, publicados em inglês, espanhol ou português, que avaliaram o uso de metotrexato, ciclofosfamida, rituximabe, bortezomibe e imunoglobulina humana intravenosa (IVIG) no tratamento da rejeição aguda (mediada por células e/ou por anticorpos) ou da rejeição refratária em pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos (coração, pulmão, fígado, pâncreas, intestino e rim).

Considerando a complexidade clínica e a baixa frequência de alguns cenários de rejeição, especialmente rejeição refratária e transplante de intestino delgado, também foram incluídos estudos observacionais com grupo comparador. Na ausência de evidências comparativas, foram considerados relatos de caso e séries de casos, particularmente em contextos de rara ocorrência ou limitada produção científica.

A lista de referências dos estudos incluídos na leitura completa foi examinada com o objetivo de identificar publicações adicionais potencialmente elegíveis, no entanto, não foram encontrados estudos de interesse que atendessem aos critérios de inclusão estabelecidos.

Foram excluídos protocolos de estudo, resumos de congresso, cartas ao editor, avaliações econômicas, revisões narrativas, *overviews*, *scoping reviews*, revisões integrativas, sínteses de evidências para políticas públicas, estudos de avaliação de tecnologias em saúde e pesquisas que avaliaram as tecnologias exclusivamente para imunossupressão de manutenção ou para outros tipos de transplantes não contemplados na pergunta PICO. Também foram excluídos estudos que não especificaram claramente o medicamento avaliado ou que apresentaram apenas a classe farmacológica sem discriminação da tecnologia de interesse.

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 nas 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 realizadas em 03 de janeiro de 2026. No Quadro 1 é apresentado os resultados encontrados nas bases de dados.

No Apêndice 1 (Quadros de 1 a 7), detalham as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma, bem como o número de publicações encontradas.

Quadro 1. Resultado das buscas nas bases de dados em 2026.

Transplante	PubMed	Embase	Cochrane	Total
Coração (Rejeição refratária)	330	255	135	720
Coração (Rejeição aguda)	478	923	267	1.668
Pulmão	230	1.255	216	1.701
Fígado	1.090	2.217	368	3.675
Pâncreas	230	205	63	498
Intestino	15	41	14	70

Rim	906	2447	833	4.186
-----	-----	------	-----	-------

Fonte: elaboração própria.

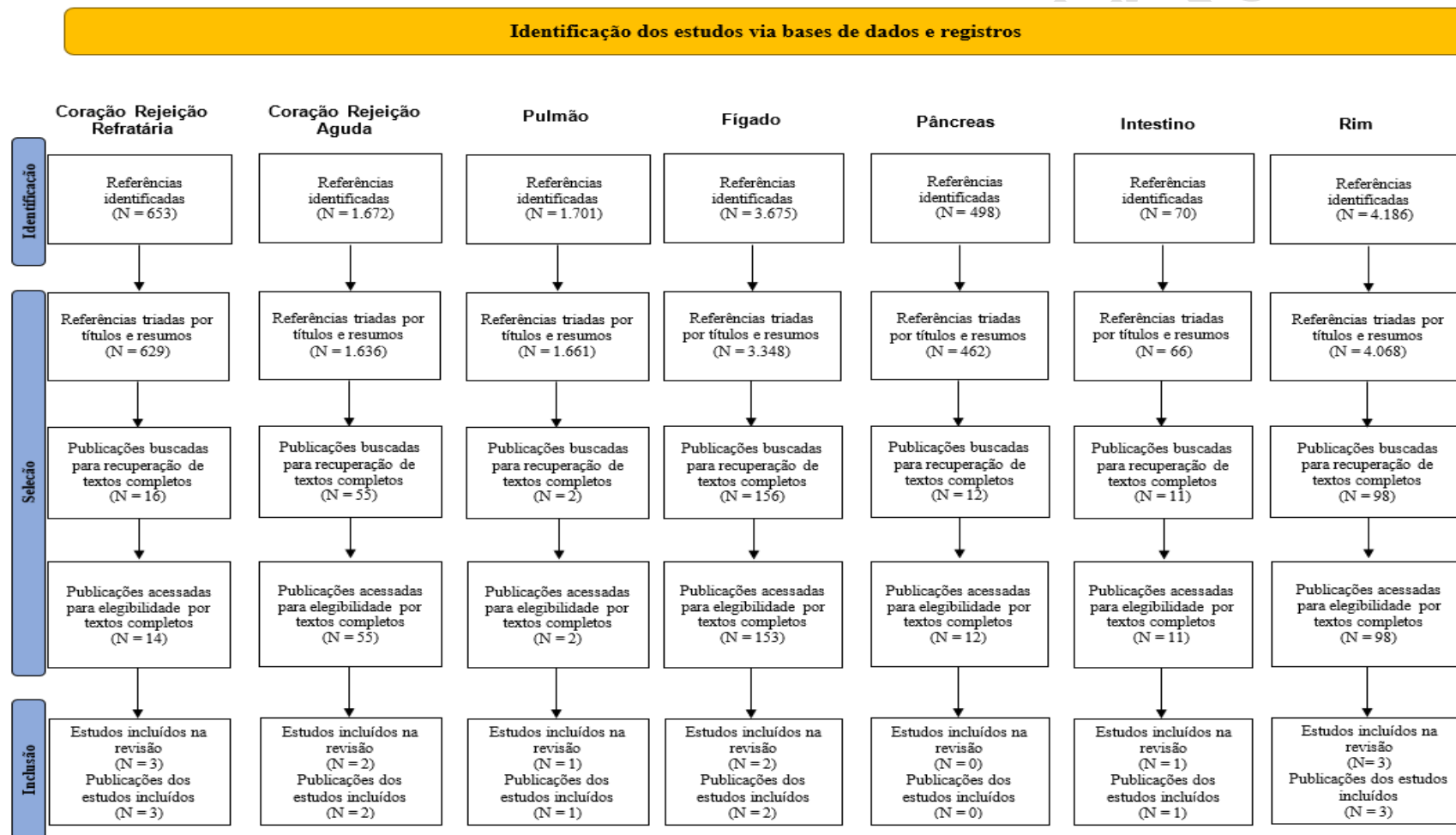
7.2 Processo de seleção de estudos

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

A partir do processo de seleção e elegibilidade, foram incluídos os estudos de acordo com o órgão sólido: coração rejeição refratária (n = 3); coração rejeição aguda (n = 2); pulmão (n = 1); fígado (n = 2); pâncreas (n = 0); intestino (n = 1); rim (n = 3).

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

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos.



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

Foram contabilizados dez 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 comparação de doses do mesmo imunossupressor, comparação do uso do mesmo imunossupressor em períodos diferentes e estudos que apresentam apenas a classe farmacológica) e outra população (Quadro 2).

Os detalhes dos estudos excluídos encontram-se no Apêndice 2.

Quadro 2. 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	Sem acesso ao texto completo	Idioma	Duplicado
Coração (Rejeição refratária)	1	4	2	1	0	1	0	2	0	0
Coração (Rejeição aguda)	15	6	12	6	5	5	0	0	1	0
Pulmão	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fígado	86	10	46	0	5	0	0	4	0	0
Pâncreas	9	2	0	0	0	0	1	0	0	0
Intestino	0	3	7	0	1	0	0	0	0	0
Rim	31	4	3	8	6	1	35	0	0	7

Fonte: elaboração própria.

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, disfunção 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%) usando o *software* R⁴. Para isso, em casos de dados informados pelos estudos por meio de taxas, foram feitas conversões para número absoluto.

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

Publicações relacionadas ao mesmo estudo e que apresentavam dados semelhantes foram observadas se 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.

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*⁵ para documentar a qualidade metodológica deste tipo de estudo. 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, como estudos de coorte e estudos de caso-controle ou estudos quase randomizados⁶. A avaliação é composta por sete domínios que abordam as características pré-intervenção, na intervenção e pós-intervenção do estudo e deve ser aplicada para cada desfecho presente 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 viés⁶. 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 Briggs⁷. 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, a avaliação crítica foi realizada com uso da lista de verificação de avaliação crítica para relatos de caso (*Checklist for case reports*) elaborado pelo Instituto Joanna Briggs⁷. O *checklist* é composto por dez 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.

Para as revisões sistemáticas (RS) foi utilizada a ferramenta AMSTAR 2 - *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*⁸. A ferramenta contempla 16 domínios de avaliação, incluindo aspectos relacionados à elaboração do protocolo, estratégia de busca, seleção e extração de dados, avaliação do risco de viés e adequação dos métodos de síntese, permitindo classificar o grau de confiança nos achados apresentados pela revisão.

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*⁹. Foram avaliados os desfechos considerados críticos (perda do enxerto, disfunção do enxerto e mortalidade) e importantes (eventos adversos totais, infecciosos bacterianos) considerando-se os diferentes comparadores. Para a análise, priorizou-se o período de acompanhamento de curto prazo e médio prazo, considerando o período do tratamento da rejeição.

9. SÍNTESE DOS RESULTADOS

9.1 Síntese dos resultados da imunossupressão no tratamento da rejeição refratária após transplante de coração

9.1.1 Caracterização dos estudos incluídos - Tratamento da rejeição refratária após transplante de coração

Para o tratamento da rejeição refratária após o transplante cardíaco foram incluídos três estudos de séries de caso, todos realizados nos Estados Unidos e todos avaliando o metotrexato como tratamento.

Com objetivo de avaliar a eficácia e segurança do metotrexato em pacientes com rejeição recalcitrante ou refratária ao tratamento com terapia convencional, a série de casos de Chan et al. (1995)¹⁰ acompanhou 16 pacientes com rejeição refratária por 36 meses, a média de idade era de 50 anos e 12 (75%) deles eram do sexo masculino. Antes da realização do transplante cardíaco, os pacientes possuíam doença isquêmica do coração, cardiomiopatia idiopática ou doença reumática. O tratamento inicial da rejeição consistia em metilprednisolona, azatioprina e globulina antitimócito. Os desfechos do estudo foram mortalidade e eventos adversos.

A série de casos conduzida por Bouchart et al. (1993)¹¹ examinou 18 pacientes com idade média de 30 anos, sendo sete crianças (cinco delas com menos de 1 ano de idade) e onze adultos. As indicações para o transplante cardíaco foram cardiomiopatias e doença cardíaca congênita. Para os episódios de rejeição, os adultos foram tratados com metilprednisolona e globulina antitimócito, enquanto as crianças receberam metilprednisolona em *bolus*. Treze pacientes foram tratados com metotrexato como terapia de resgate para rejeição refratária ou para reincidência de rejeição, sendo sete deles pacientes pediátricos. Como último recurso, em caso de não reversão da rejeição, os pacientes receberam irradiação linfóide total. Os desfechos mensurados foram mortalidade do paciente e eventos adversos.

Olsen et al. (1990)¹² avaliaram retrospectivamente dezessete pacientes que haviam tido rejeição moderada persistente do enxerto cardíaco mesmo após terapia com altas doses de corticosteroides. A média de idade dos pacientes era de 39 anos, sendo 13 (76%) do sexo masculino e o tempo de seguimento do estudo foi em média 306 dias ou 10 meses, tendo cardiopatia terminal (sem etiologia) a indicação para o transplante. Os episódios anteriores de rejeição foram tratados com pulso de prednisona ou metilprednisolona e globulina antitimócito ou anticorpo CD3. Além disso, o tratamento com metotrexato durou até a resolução da rejeição, em torno de nove semanas. Como desfechos o estudo apresentou mortalidade e disfunção ventricular.

O Quadro 3 apresenta a caracterização das publicações selecionadas sobre o tratamento da rejeição refratária após o transplante cardíaco.

Quadro 3. Caracterização dos estudos incluídos sobre o tratamento da rejeição refratária após o 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
Chan et al., (1995) ¹⁰ Séries de casos Unicêntrico (Estados Unidos)	Doença isquêmica do coração, cardiomiopatia idiopática, doença reumática Idade (média): 50 Sexo masculino (N/%): 12/75 Duração: 36 meses	Metotrexato: 7,8 ± 2,7 mg/semana (inicial). Depois foi titulada até 10 a 25 mg/semana de acordo com contagem de leucócitos NA	Metilprednisolona 500 a 1000 mg IV por 7 a 10 dias ou Prednisolona 500 a 1000 mg VO Azatioprina (dose NI)	Mortalidade Eventos adversos	NI
Bouchart et al., (1993) ¹¹ Série de casos Unicêntrico (Estados Unidos)	Cardiomiopatias e doenças cardíacas congênitas Idade (média) (N/%): 30 anos (variação de 19 dias a 63 anos) Sexo masculino (N/%): 15/83,3 Tempo de seguimento: 8,5 meses	Metotrexato: para crianças: 150 a 300 mg/kg por 7 - 14 dias ou 3x/semana. Para os adultos: doses semanais de 5 a 10 mg. Irradiação linfóide total: dose NI*	Crianças: metilprednisolona IV em <i>bolus</i> por 3-4 dias Adultos: metilprednisolona (1 mg/dia) por 3 dias e globulina antitímócito - dose NI	Mortalidade Eventos adversos	NI
Olsen et al., (1990) ¹² Série de casos Unicêntrico (Estados Unidos)	Condições associadas prévias ao transplante: NI Idade (média): 39 anos Sexo masculino (N/%): 13/76 Tempo de seguimento: 10 meses	Metotrexato: doses de 2,5, 5,0 ou 7,5 mg 2x/dia. A dose semanal foi titulada baseada na contagem de leucócitos	Pulso prednisona ou metilprednisolona - dose NI Globulina antitímócito - dose NI	Mortalidade Disfunção ventricular	NI

Fonte: Elaboração própria. Legenda: %: porcentagem; IV: intravenoso; kg: quilograma; mg: miligramas; N: número; NA: não se aplica; NI: não informado; VO: via oral; *Irradiação linfóide total apenas nos casos que não responderam ao tratamento.

9.1.2 Qualidade metodológica - Transplante de coração com rejeição refratária

A avaliação da qualidade metodológica das séries de casos incluídas foi avaliada por meio da ferramenta Joanna Briggs Institute (JBI)⁷. A ferramenta JBI é considerada adequada para estudos descritivos, especialmente em contextos nos quais os delineamentos comparativos não estão disponíveis.

As razões pelas quais os estudos foram penalizados são: não foi possível concluir se a inclusão dos participantes ocorreu de forma completa e consecutiva. Ademais, havia ausência de informações que permitissem descartar a ocorrência de exclusão seletiva de participantes. Em um desses estudos, as características demográficas dos pacientes não foram adequadamente apresentadas. Os dados estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos de série de casos.

Estudo	D 1	D 2	D 3	D 4	D 5	D 6	D 7	D 8	D 9	D 10
Chan et al., 1995 ¹⁰	Sim	Sim	Sim	Não	Pouco claro	Sim	Sim	Sim	Sim	Não aplicável
Bouchart et al., 1993 ¹¹	Sim	Sim	Sim	Não	Pouco claro	Não	Sim	Sim	Sim	Não aplicável
Olsen et al., 1990 ¹²	Sim	Sim	Sim	Não	Pouco claro	Sim	Sim	Sim	Sim	Não aplicável

Fonte: elaboração própria. Itens avaliados segundo Joanna Briggs Institute (JBI) - (tradução livre dos autores): D1. Existência de critérios claros para inclusão na série de casos; D2. Mensuração padronizada e confiável da condição para todos os participantes incluídos; D3. Utilização de métodos válidos para identificação da condição; D4. Inclusão consecutiva dos participantes; D5. Inclusão completa da série de casos; D6. Descrição clara das características demográficas dos participantes; D7. Apresentação adequada das informações clínicas; D8. Relato claro dos desfechos ou resultados de acompanhamento; D9. Descrição das informações demográficas do(s) local(is) de atendimento; D10. Adequação da análise estatística.

9.1.3 Efeitos desejáveis da tecnologia

Redução da mortalidade no transplante cardíaco

Todos os três estudos incluídos para o tratamento da rejeição refratária após transplante cardíaco analisaram a mortalidade dos pacientes como desfecho. Na série de casos realizada por Chan et al. (1995)¹⁰, dos 16 pacientes acompanhados, 13 permaneceram vivos ao final de 36 meses (81%). No estudo de Olsen et al. (1990)¹², após o período de 306 dias (10 meses), nenhum paciente foi a óbito devido a qualquer causa relacionada ao transplante. Neste estudo, um paciente foi a óbito por outra causa.

Dos 18 pacientes adultos e pediátricos acompanhados por Bouchart et al. (1993)¹¹, 16 permaneceram vivos ao final do seguimento do estudo (nove meses). Um óbito foi pediátrico devido a ocorrência de nova rejeição que não pôde ser revertida, mesmo após o uso de metotrexato como terapia de resgate e irradiação linfóide total. Já o outro óbito, de um paciente adulto, ocorreu devido a pneumonia.

9.1.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Eventos adversos (infecções bacterianas ou virais)

Dois estudos incluídos avaliaram eventos adversos de interesse no tratamento da rejeição refratária após o transplante de coração. No estudo de Chan et al. (1995)¹⁰, os autores relataram a ocorrência de infecções bacterianas, sendo três pneumonias e um caso de infecção urinária. Como infecções virais foram reportadas: gastrite por *cytomegalovirus* (n = 1), lesões cutâneas disseminadas por *herpes virus* (n = 1) e síndrome viral. No estudo de Olsen et al. (1990)¹² foi relatado apenas um caso de infecção por *herpes zoster*, que respondeu ao tratamento.

Disfunção ventricular

O estudo de Olsen et al. (1990)¹² relatou dez casos de disfunção ventricular.

9.1.5 Avaliação da certeza da evidência do tratamento da rejeição refratária no transplante de coração (GRADE)

Por se tratarem de estudos observacionais descritivos do tipo série de casos, a avaliação iniciou com baixa certeza da evidência. Adicionalmente, foram aplicadas penalizações devido ao risco de viés relacionado à ausência de confirmação da inclusão consecutiva e completa dos participantes, potencial viés de seleção, ausência de grupo controle, imprecisão decorrente do pequeno tamanho amostral e baixo número de eventos, além de evidência indireta associada às diferenças entre populações avaliadas (adultos e pediátricos) e uso concomitante de múltiplas intervenções. Dessa forma, todos os desfechos avaliados apresentaram certeza muito baixa, indicando confiança limitada nas estimativas e elevada incerteza quanto ao efeito do rituximabe no tratamento da rejeição após transplante cardíaco.

De maneira geral, a principal limitação da evidência disponível foi o delineamento metodológico dos estudos incluídos, ambos classificados como séries de casos retrospectivas, sem comparador e com pequeno número de participantes. Além disso, observou-se heterogeneidade clínica entre os estudos, incluindo diferenças etárias, características basais e regimes terapêuticos concomitantes. Essas limitações resultaram em rebaixamentos sucessivos por risco de viés, evidência indireta e imprecisão, reduzindo a confiança nos resultados observados.

Quadro 4. Avaliação da certeza da evidência do tratamento da rejeição refratária após transplante cardíaco, a partir da ferramenta GRADE.

Risco de viés	Inconsistência	Imprecisão	Evidência indireta	Considerações	Certeza geral da evidência
Mortalidade					
Muito grave ^a	Não avaliado ^b	Grave ^c	Muito grave ^d	Eventos limitados e ampla incerteza das estimativas	 MUITO BAIXA
Eventos Adversos Gerais					
Muito grave ^a	Não avaliado ^b	Grave ^c	Muito grave ^d	Eventos não especificados e relato incompleto	 MUITO BAIXA

Fonte: Elaboração própria.

a. Os estudos incluídos foram predominantemente observacionais do tipo série de casos, sem grupo comparador.

b. Não foi possível avaliar a inconsistência devido ao número reduzido de estudos, ausência de síntese quantitativa e impossibilidade de comparação entre estimativas dos efeitos.

c. Houve pequeno número de participantes e eventos, além de ampla incerteza nas estimativas, reduzindo a precisão dos resultados apresentados.

d. As evidências derivaram principalmente de estudos retrospectivos e séries de casos, sem comparadores adequados e com heterogeneidade quanto às intervenções, critérios diagnósticos e características da população, limitando a aplicabilidade direta dos resultados.

9.2 Síntese dos resultados da imunossupressão no tratamento da rejeição aguda após transplante de coração

9.2.1 Caracterização dos estudos incluídos - Rejeição aguda após transplante de coração

Foram incluídos dois estudos que abordaram o uso de rituximabe no tratamento da rejeição mediada por anticorpos após transplante cardíaco. O primeiro estudo, conduzido por Erdogan et al. (2018)¹³, foi realizado em centro único na Turquia e incluiu sete pacientes pediátricos submetidos a transplante cardíaco que desenvolveram rejeição mediada por anticorpos confirmada por biópsia endomiocárdica com positividade para C4d. A idade dos pacientes variou entre 7 e 17,5 anos, sendo três do sexo masculino, o que correspondeu a 42,9%.

A intervenção analisada consistiu na administração de rituximabe na dose de 375 mg/m², associada a plasmaférese, corticosteroides em altas doses e, em alguns casos, imunoglobulina intravenosa. As condições clínicas dos pacientes antes do transplante incluíam cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia restritiva e cardiopatia congênita complexa, conforme descrito na caracterização clínica da amostra. O estudo não relatou fonte de financiamento, e não houve

declaração de conflitos de interesse. Os desfechos avaliados foram mortalidade do paciente e disfunção ventricular¹³.

O segundo estudo, conduzido por Ravichandran et al. (2013)¹⁴, foi realizado em centro único nos Estados Unidos e consistiu em uma análise retrospectiva envolvendo 33 pacientes adultos com diagnóstico de rejeição mediada por anticorpos confirmado por C4d em biópsias endomiocárdicas e ausência de rejeição celular significativa. A idade média dos pacientes foi de $45,3 \pm 14,4$ anos, com predomínio do sexo masculino (53,9%). Destes, 13 pacientes receberam rituximabe na dose de 375 mg/m² por via intravenosa, associado a corticosteroides em altas doses, plasmaférese e imunoglobulina intravenosa.

As condições clínicas dos pacientes antes do transplante incluíram cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia isquêmica e outras etiologias de insuficiência cardíaca avançada que motivaram a indicação do transplante. Não houve financiamento específico declarado para o estudo, e os autores relataram ausência de conflitos de interesse. Os desfechos avaliados foram mortalidade do paciente, infecção, hospitalização e variação da fração de ejeção¹⁴.

O Quadro 5 apresenta a caracterização das publicações selecionadas sobre o tratamento da rejeição após o transplante cardíaco, incluídas na análise conduzida neste relatório.

Quadro 5. Caracterização dos estudos incluídos sobre o tratamento da rejeição aguda após o 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
Erdogan et al., 2018 ¹³ Série de casos retrospectiva Unicêntrico (Turquia)	Cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia restritiva, cardiopatias congenitas complexas Idade (mediana): 7–17,5 anos Sexo masculino (N/%): 3/42,9 Duração: NI	Rituximabe 375 mg/m ² IV (n = 7) NA	Plasmaférese Corticosteróides Imunoglobulina	Mortalidade Disfunção ventricular	NI

Ravichandran et al., 2013 ¹⁴	Cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca avançada de outras etiologias	Rituximabe 375 mg/m ² IV (n = 13)	Plasmaférese	Mortalidade	NI
Série de casos retrospectiva			Corticosteróides	Infecção	
Unicêntrico (Estados Unidos)		NA	Imunoglobulina	Rehospitalização	Declaram ausência de conflitos de interesse
	Idade média: 45,3 ± 14,4 anos			Variação da fração de ejeção	
	Sexo masculino (N/%): 7/53.9				
	Duração: até 3 anos				
	Duração: 61 meses				

Fonte: Elaboração própria. Legenda: %: porcentagem; IV: intravenoso; mg/m²: miligramas por metro quadrado; N: número; NA: não se aplica; NI: não informado.

Os dois estudos incluídos nesta análise correspondem a relatos/séries de casos que investigaram o uso de rituximabe no tratamento da rejeição mediada por anticorpos após transplante cardíaco. Os resultados foram descritos de forma individualizada, sem a realização de comparações diretas entre os estudos, uma vez que se tratam de investigações independentes, conduzidas em contextos distintos e envolvendo populações com características demográficas diferentes (pediátrica e adulta).

Não houve consolidação de dados ou ajuste para sobreposição de evidências, uma vez que cada estudo analisou amostras distintas e não compartilhou a população de pacientes. A síntese foi conduzida de forma descritiva, preservando as características metodológicas de cada relato e reconhecendo as limitações inerentes ao delineamento dos estudos.

Para os itens “9.2.3 - Efeitos desejáveis da tecnologia” e “9.2.4 - Efeitos indesejáveis da tecnologia”, os achados foram reportados separadamente para cada estudo, com identificação clara do autor e ano de publicação. Foram considerados exclusivamente os dados constantes nas tabelas de extração, respeitando os desfechos previamente definidos na PICO: insuficiência cardíaca, disfunção ventricular, sobrevida do enxerto, sobrevida do paciente, eventos adversos (infecção viral e bacteriana), perda do enxerto, doença vascular do enxerto (DVE) e mortalidade relacionada ao transplante.

9.2.2 Qualidade metodológica - Rejeição aguda após transplante de coração

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada por meio da ferramenta JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports, considerando os dez domínios aplicáveis a séries de casos⁷.

Em ambos os estudos, foram identificados critérios claros para inclusão dos participantes. A condição clínica foi mensurada de forma padronizada e confiável, e métodos válidos foram empregados para sua identificação em todos os casos incluídos. Também houve descrição adequada das características demográficas e das informações clínicas dos participantes, bem como relato claro dos desfechos e do acompanhamento. As informações demográficas do local de atendimento foram devidamente apresentadas em ambos os estudos.

Nos dois estudos, os domínios relacionados à inclusão consecutiva dos participantes (D4) e à inclusão completa da série de casos (D5) foram classificados como “pouco claro”, em razão da ausência de informações suficientes que permitissem confirmar se todos os casos elegíveis foram incluídos de forma sequencial e integral no período analisado. Dessa forma, não foi possível excluir completamente a possibilidade de viés de seleção. O domínio referente à análise estatística (D10) foi considerado “não aplicável” em ambas as avaliações, uma vez que o delineamento dos estudos, do tipo série de casos descritiva, não exigia procedimentos estatísticos analíticos complexos para responder ao objetivo proposto.

De forma conjunta, os julgamentos indicaram respostas afirmativas para a maioria dos critérios avaliados, com incerteza restrita à consecutividade e à completude da inclusão dos participantes. Os resultados encontram-se apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos de série de casos.

Estudo	D 1	D 2	D 3	D 4	D 5	D 6	D 7	D 8	D 9	D 10
Erdogan et al., 2018 ¹³	Sim	Sim	Sim	Pouco claro	Pouco claro	Sim	Sim	Sim	Sim	Não aplicável
Ravichandran et al., 2013 ¹⁴	Sim	Sim	Sim	Pouco claro	Pouco claro	Sim	Sim	Sim	Sim	Não aplicável

Fonte: elaboração própria. Itens avaliados segundo Joanna Briggs Institute (JBI) - (tradução livre dos autores): D1. Existência de critérios claros para inclusão na série de casos; D2. Mensuração padronizada e confiável da condição para todos os participantes incluídos; D3. Utilização de métodos válidos para identificação da condição; D4. Inclusão consecutiva dos participantes; D5. Inclusão completa da série de casos; D6. Descrição clara das características demográficas dos participantes; D7. Apresentação adequada das informações clínicas; D8. Relato claro dos desfechos ou resultados de acompanhamento; D9. Descrição das informações demográficas do(s) local(is) de atendimento; D10. Adequação da análise estatística.

9.2.3 Efeitos desejáveis da tecnologia

Redução da perda de enxerto no transplante cardíaco

No estudo de série de casos conduzido por Erdogan et al. (2018)¹³, foi avaliada a utilização de rituximabe em associação com regime convencional composto por esteroide, micofenolato de mofetila (MMF) e tacrolimo no tratamento da rejeição após transplante cardíaco. O desfecho sobrevida do enxerto não foi reportado como tempo de seguimento específico; entretanto, foi descrito um caso de perda do enxerto entre os sete pacientes avaliados.

No estudo de Ravichandran et al. (2013)¹⁴, foi avaliada a utilização de rituximabe no tratamento da rejeição após transplante cardíaco. O desfecho perda do enxerto não teve tempo de seguimento informado; contudo, consta que os 13 participantes foram considerados na análise, sem descrição de eventos específicos de perda do enxerto. Os desfechos disfunção ventricular e insuficiência cardíaca não foram informados para o período de um mês de seguimento.

9.2.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia

No estudo de série de casos conduzido por Erdogan et al. (2018)¹³, em relação à disfunção ventricular, foram registrados cinco casos entre sete pacientes no primeiro mês de seguimento, correspondendo a 71,4% da amostra. No mesmo período, cinco pacientes apresentaram insuficiência cardíaca, também correspondendo a 71,4% dos participantes. No mesmo estudo foi reportada mortalidade em seis meses de seguimento. Foram registrados quatro óbitos entre os sete pacientes tratados, correspondendo a 57,1% da amostra. Não foram reportados eventos adversos específicos, incluindo infecção bacteriana, fúngica ou viral. Não foram informados dados referentes ao tempo de internação.

No estudo de Ravichandran et al. (2013)¹⁴, foi reportada mortalidade em 12 meses de seguimento. Foram registrados três óbitos entre os 13 pacientes tratados com rituximabe, correspondendo a 23,1% da amostra. Foram descritos quatro eventos adversos gerais em 12 meses de seguimento entre os 13 participantes. Não houve especificação quanto à natureza desses eventos adversos. O tempo de internação não foi informado, e não foram apresentados dados sobre número de participantes com internação.

9.2.5 Avaliação da certeza da evidência do tratamento da rejeição aguda no transplante de coração (GRADE)

A avaliação da certeza da evidência para o uso de rituximabe no tratamento da rejeição aguda após transplante cardíaco indicou certeza muito baixa para todos os desfechos avaliados. A principal limitação relacionou-se ao delineamento dos estudos incluídos, ambos do tipo série de casos

retrospectivos, sem grupo comparador, o que aumentou o risco de viés e reduziu a robustez das estimativas. Adicionalmente, observou-se imprecisão muito grave, decorrente do pequeno número de participantes e da baixa frequência de eventos, além de evidência indireta, devido à inclusão de populações pediátricas e adultas e ao uso concomitante de múltiplas intervenções imunossupressoras. Não foi possível avaliar inconsistência entre os estudos, pois os resultados foram reportados de forma descritiva e individualizada. Dessa forma, a confiança nas estimativas de efeito para perda do enxerto, disfunção ventricular, insuficiência cardíaca, mortalidade e eventos adversos foi considerada muito baixa.

Quadro 6. Avaliação da certeza da evidência do tratamento da rejeição aguda após transplante cardíaco, a partir da ferramenta GRADE.

Risco de viés	Inconsistência	Imprecisão	Evidência indireta	Considerações	Certeza geral da evidência
Mortalidade (1 mês)					
Grave ^a	Não avaliado ^b	Muito grave ^c	Grave ^d	Dados provenientes de duas séries de casos independentes, com populações distintas e ausência de comparação	⊕⊕⊕ MUITO BAIXA
Perda do enxerto					
Grave ^a	Não avaliado ^b	Muito grave ^c	Grave ^d	Estudos observacionais do tipo série de casos, pequeno número de participantes e ausência de comparador	⊕⊕⊕ MUITO BAIXA
Disfunção ventricular					
Grave ^a	Não avaliado ^b	Muito grave ^c	Grave ^d	Evidência proveniente de um único estudo pediátrico, com amostra reduzida e tratamento concomitante	⊕⊕⊕ MUITO BAIXA
Disfunção ventricular					

Grave ^a	Não avaliado ^b	Muito grave ^c	Grave ^d	Resultado reportado apenas em um estudo, sem grupo controle e com população restrita	 MUITO BAIXA
Insuficiência cardíaca					
Grave ^a	Não avaliado ^b	Muito grave ^c	Grave ^d	Resultado reportado apenas em um estudo, sem grupo controle e com população restrita	 MUITO BAIXA

Fonte: Elaboração própria.

a. Os estudos incluídos foram séries de casos, sem grupo comparador, suscetíveis a viés de seleção e confundimento.

b. Não foi possível avaliar heterogeneidade entre estudos, uma vez que os desfechos foram reportados separadamente, com populações distintas e ausência de estimativas comparativas.

c. Tamanho amostral pequeno, com reduzido número de eventos e ausência de medidas de efeito ou intervalos de confiança.

d. Os estudos incluíram populações diferentes, com esquemas terapêuticos concomitantes, dificultando a atribuição isolada do efeito do rituximabe.

9.3 Síntese dos resultados da imunossupressão no tratamento da rejeição no transplante de pulmão

9.3.1 Caracterização do estudo incluído - Transplante de pulmão

Para a síntese das evidências sobre o tratamento da rejeição após o transplante de pulmão, foi incluído um estudo de coorte¹⁵. Trata-se de uma coorte retrospectiva conduzida em centro único, nos Estados Unidos, com período de acompanhamento de 45 meses. Ao todo, 55 pacientes foram incluídos e analisados.

Em relação às intervenções avaliadas, os pacientes foram tratados com diferentes esquemas terapêuticos, predominando a combinação de imunoglobulina intravenosa (IVIG), plasmaférese e rituximabe (n = 27), seguida por IVIG associada à plasmaférese (n = 15). Outros esquemas incluíram IVIG, plasmaférese, globulina antitimócito de coelho (rATG) e rituximabe (n = 4), uso exclusivo de IVIG (n = 4), IVIG combinada à plasmaférese e bortezomibe (n = 3), IVIG associada à plasmaférese e rATG (n = 1), bem como IVIG em combinação com bortezomibe (n = 1)¹⁵.

As condições clínicas dos pacientes antes do transplante incluíram: fibrose pulmonar idiopática, doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose cística, bronquiectasias, hipertensão arterial pulmonar, síndrome de bronquiolite obliterante/retransplante (BOS/retransplante), sarcoidose, pneumonia intersticial não específica, além de outras condições. Informações sobre comorbidades não relacionadas ao transplante não foram reportadas¹⁵.

Do total de participantes, 32 pacientes (58,2%) eram do sexo masculino, e a mediana de idade foi de 60 anos (intervalo interquartil: 58–68 anos). O estudo não recebeu financiamento, e os autores

declararam ausência de conflitos de interesse. Os desfechos avaliados foram perda do enxerto e mortalidade do paciente¹⁵.

O Quadro 7 apresenta a caracterização da publicação selecionada sobre o tratamento da rejeição após o transplante de pulmão, incluída na análise conduzida neste PTC.

Quadro 7. Caracterização do estudo incluído sobre o tratamento da rejeição após o 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
Neuhaus et al., 2022 ¹⁵	FPI; DPOC; FC; BQT; HAP; BOS/reTx; Sarc; PINE; Outras	RTX 375 mg/m ² (1–2 doses); BTZ 1,3 mg/m ² (D1,4,8,11; mediana 3); IVIG 1 g/kg/dose (pós-PF; mediana 4); MP 1.000 mg IV (pulsos); rATG 1,65 mg/kg (1–2 doses); PF (sessões; mediana 4)	imunossupressão padrão pós-transplante (tacrolimos, micofenolato mofetil e prednisona) e terapia de indução*	Perda do enxerto Mortalidade	Sem financiamento Declararam ausência de conflito de interesse
Estudo de coorte	Idade (mediana): 60				
Unicêntrico (Estados Unidos)	Sexo masculino (N/%): 32/58,2 Duração: 45 meses				

Fonte: elaboração própria. Legenda: BOS/reTx: síndrome de bronquiolite obliterante / retransplante; BQT: bronquiectasias; BTZ: bortezumibe; D: dia de administração; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; FC: fibrose cística; FPI: fibrose pulmonar idiopática; HAP: hipertensão arterial pulmonar; IVIG: imunoglobulina intravenosa; MP: metilprednisolona intravenosa; PF: plasmaférese; PINE: pneumonia intersticial não específica, rATG: globulina antitímocito de coelho; RTX: rituximabe; Sarc: sarcoidose. Nota: * conforme protocolo institucional.

9.3.2 Qualidade metodológica - Transplante de pulmão

A avaliação do risco de viés foi realizada por meio da ferramenta ROBINS-I⁶, considerando os sete domínios (D1–D7), conforme apresentado na Figura 2. Para os desfechos “Perda do enxerto” e “Mortalidade”, o estudo de Neuhaus et al. (2022)¹⁵ foi classificado com risco de viés global crítico.

Para ambos os desfechos, o viés por confundimento (D1) foi considerado crítico, uma vez que os resultados podem estar fortemente relacionados à gravidade clínica, às características imunológicas dos pacientes e à indicação terapêutica, limitando a inferência causal. O viés na seleção dos participantes (D2) foi classificado como grave, devido à inclusão baseada em decisão clínica, à ausência de critérios diagnósticos padronizados de rejeição e à inexistência de grupo comparador, com possível viés de gravidade. O viés na classificação das intervenções (D3) foi avaliado como moderado, em razão do uso de esquemas terapêuticos combinados e heterogêneos.

O viés por desvios das intervenções pretendidas (D4) foi considerado grave, pela ausência de protocolo previamente definido e pela adaptação das intervenções à condição clínica dos pacientes. O viés por dados ausentes (D5) foi classificado como moderado, especialmente devido à incompletude

de dados imunológicos. A mensuração dos desfechos (D6) apresentou baixo risco de viés, por se tratar de desfechos clínicos objetivos. Por fim, o viés na seleção do resultado reportado (D7) foi considerado moderado, em razão da ausência de protocolo previamente registrado, sem evidência clara de relato seletivo.

Em conjunto, essas limitações metodológicas justificam a classificação do estudo como apresentando risco de viés global crítico, devendo esse aspecto ser considerado na interpretação dos resultados.

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

Autor et al. (ano)	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Geral
Neuhaus et al., 2022	Mortalidade								
	Perda do enxerto								

Domínios:

D1: Viés devido ao confundimento

D2: Viés na seleção dos participantes

D3: Viés na classificação das intervenções

D4: Viés devido a desvios das intervenções pretendidas

D5: Viés devido a dados faltantes

D6: Viés na mensuração dos desfechos

D7: Viés na seleção dos resultados reportados

Julgamentos:

 Crítico

 Grave

 Moderado

 Baixo

 Sem informação

Fonte:

elaboração própria.

9.3.3 Efeitos desejáveis da tecnologia

Redução da perda do enxerto pulmonar

Um estudo avaliou a perda do enxerto após episódios de rejeição em transplantes pulmonares, com período de acompanhamento de 45 meses após o evento de rejeição¹⁵. Os resultados referentes à perda do enxerto, considerando os esquemas terapêuticos observados, estão apresentados no Quadro 8. Ressalta-se que, neste estudo, os resultados foram reportados apenas de forma agregada, não sendo apresentados de maneira estratificada por esquema terapêutico.

Quadro 8. Resultados do estudo sobre o uso de rituximabe e bortezomibe no tratamento da rejeição quanto à perda do enxerto pulmonar.

Autor et al. ano	Intervenção	Nº amostra	Tempo de seguimento	Nº	%
------------------	-------------	------------	---------------------	----	---

			(meses)	Perda do enxerto	
Neuhaus et al, 2021 ¹⁵	IVIG+PF+RTX (27); IVIG+PF (15); IVIG+PF+rATG+RTX (4); IVIG (4); IVIG+PF+BTZ (3); IVIG+PF+rATG (1); IVIG+BTZ (1)	55	45	13	23,6

Fonte: Elaboração própria. Legenda: %: porcentagem; BTZ: bortezomibe; IVIG: imunoglobulina intravenosa; N: número; PF: plasmáfereze; rATG: globulina antitímocito de coelho; RTX: rituximabe.

Redução da mortalidade no tratamento da rejeição no transplante de pulmão

Um estudo avaliou a mortalidade de pacientes submetidos ao transplante pulmonar após o tratamento da rejeição do enxerto, com período de acompanhamento de 1 mês e 12 meses após o evento de rejeição¹⁵. Os resultados referentes à mortalidade, considerando os esquemas terapêuticos observados, estão apresentados no Quadro 9.

Quadro 9. Resultados do estudo sobre o uso de esquemas terapêuticos no tratamento da rejeição quanto à mortalidade do paciente.

Autor et al. ano	Intervenção	Nº amostra	Tempo de seguimento (meses)	Nº Mortalidade	%
Neuhaus et al., 2021 ¹⁵	IVIG+PF+RTX	27	1	2	3,7
	IVIG+PF	15	1	7	6,7
	IVIG+PF+rATG+RTX	4	1	1	25
	IVIG	4	1	0	0
	IVIG+PF+BTZ	3	1	0	0
	IVIG+PF+rATG	1	1	0	0
	IVIG+BTZ	1	1	0	0
	IVIG+PF+RTX (27); IVIG+PF (15); IVIG+PF+rATG+RTX (4); IVIG (4); IVIG+PF+BTZ (3); IVIG+PF+rATG (1); IVIG+BTZ (1)	55	12	21	21,8

Fonte: Elaboração própria. Legenda: %: porcentagem; BTZ: bortezomibe; IVIG: imunoglobulina intravenosa; N: número; PF: plasmáfereze; rATG: globulina antitímocito de coelho; RTX: rituximabe.

9.3.4 Avaliação da certeza da evidência do tratamento da rejeição no transplante de pulmão (GRADE)

A avaliação da certeza da evidência para o tratamento da rejeição após transplante pulmonar indicou certeza muito baixa para os desfechos avaliados, incluindo perda do enxerto e mortalidade. A principal limitação relacionou-se ao risco de viés, uma vez que a única evidência disponível foi

proveniente de estudo observacional retrospectivo classificado com risco global crítico pela ferramenta ROBINS-I. Adicionalmente, observou-se imprecisão, decorrente do reduzido número de participantes nos grupos terapêuticos, e evidência indireta, devido ao uso concomitante de diferentes esquemas de imunossupressão e terapias adjuvantes, impossibilitando a atribuição do efeito isolado do rituximabe. Não foi possível avaliar inconsistência, pois apenas um estudo foi incluído na síntese. Dessa forma, a confiança nas estimativas para perda do enxerto e mortalidade foi considerada muito baixa.

Quadro 10. Avaliação da certeza da evidência do tratamento da rejeição após transplante de pulmão, a partir da ferramenta GRADE.

Risco de viés	Inconsistência	Imprecisão	Evidência indireta	Considerações	Certeza geral da evidência
Mortalidade (1 mês)					
Muito grave ^a	Não avaliado ^b	Grave ^c	Grave ^d	Resultados provenientes de coorte retrospectiva com pequeno número de participantes por subgrupo terapêutico e ausência de ajuste para confundidores	 MUITO BAIXA
Mortalidade (12 meses)					
Muito grave ^a	Não avaliado ^b	Grave ^c	Grave ^d	Dados agregados sem estratificação completa dos efeitos por intervenção e ausência de comparador	 MUITO BAIXA
Perda do enxerto					
Muito grave ^a	Não avaliado ^b	Grave ^c	Grave ^d	Estudo observacional único, sem grupo comparador, risco de viés crítico pelo ROBINS-I e uso de múltiplos esquemas terapêuticos concomitantes	 MUITO BAIXA

Fonte: Elaboração própria.

a. Risco de viés global crítico pela ferramenta ROBINS-I.

b. Não foi possível avaliar heterogeneidade ou consistência entre estudos porque apenas um estudo foi incluído.

c. Distribuição desigual entre os esquemas terapêuticos.

d. Os participantes receberam diferentes combinações terapêuticas, dificultando a atribuição do efeito isolado do rituximabe e limitando a aplicabilidade direta da evidência.

9.4 Síntese dos resultados da imunossupressão no tratamento da rejeição aguda após transplante de fígado

9.4.1 Caracterização dos estudos incluídos - Transplante de fígado

Na análise dos imunossupressores utilizados no tratamento da rejeição relacionada ao transplante hepático, foram incluídos um estudo de coorte retrospectivo¹⁶ e um estudo de série de casos¹⁷ para a síntese das evidências.

Quanto às intervenções avaliadas, o estudo de coorte retrospectivo investigou 247 pacientes adultos após transplante hepático, sendo ao total de nove pacientes diagnosticados com rejeição humoral aguda e tratados com dois esquemas terapêuticos diferentes: (1) rituximabe associado à plasmaférese e metilprednisolona (n=3); e (2) bortezomibe combinado com rituximabe, plasmaférese e metilprednisolona (n = 6)¹⁶. Já o estudo de série de casos descreveu o uso de rituximabe associado à terapia padrão para rejeição aguda (n = 13), a qual variou entre os centros participantes e incluiu metilprednisolona, imunoglobulina intravenosa (IVIG), plasmaférese e/ou ajuste do regime imunossupressor de manutenção¹⁷.

Os estudos foram conduzidos em Taiwan¹⁶ e no Japão¹⁷. O seguimento no estudo de coorte foi de 26 meses, enquanto, na série de casos, foi de 61 meses. A análise do estudo de coorte incluiu nove pacientes diagnosticados com rejeição humoral aguda do total de 247 participantes do número global do estudo, ao passo que a série de casos contou com treze pacientes. A proporção de participantes do sexo masculino variou de 14,3% a 66,6% entre os estudos incluídos.

Quanto aos aspectos éticos e de transparência, apenas um estudo declarou explicitamente a ausência de conflito de interesses¹⁷. Nenhum dos estudos apresentou informação sobre financiamento ou apoio financeiro.

Abaixo, o Quadro 11 apresenta e caracteriza os estudos selecionados.

Quadro 11. Caracterização dos estudos incluídos no tratamento da rejeição após o 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
--	--	-------------------------------------	----------------------------	------------------------	--

Lee et al., 2012 ¹⁶ Estudo de coorte retrospectivo Unicêntrico (Taiwan)	Hepatite C, cirrose, hepatite autoimune e hepatite de saúde Idade (média): 60,8 (I); 58,6 (C) Sexo masculino (N/%): 2/66,6 (I); 1/16,6 (C) Duração: 26 meses	Intervenção (n = 3). RTX [375 mg/m ² ; 1 x dia; dose única] + PE [NI] + Metilprednisolona [NI] vs. Comparador (n = 6). Bortezomibe [1,3 mg/m ² ; 1x/dia; dose única] + RTX [375 mg/m ² ; 1x/dia; dose única] + PE [NI]; Metilprednisolona [NI]	NI	Mortalidade Disfunção do enxerto Eventos adversos (Infecção bacteriana)	NI Declararam ausência de conflito de interesse
Sakamoto et al., 2021 ¹⁷ Série de casos Multicêntrico (Japão)	Pacientes pediátricos: atresia biliar, falência hepática aguda, falência de enxerto; Adultos: cirrose por HCV, cirrose alcoólica, PBC, AIH, FAP Pacientes adultos: NI Idade (média): NI Duração: 61 meses	Pediátricos: RTX [200 mg/m ² ou 50 mg/m ² ; 2x/dia] + inibidor de calcineurina [NI] + esteroide [NI] (n = 5) Adultos: RTX [323 mg/m ² ; NI] + PE [NI] + esteroide [NI] + IVIG [NI] (n = 8)	NI	Mortalidade Eventos adversos (Infecção bacteriana)	NI

Fonte: elaboração própria. Legenda: %: porcentagem; C: controle; FAP: *Familial Amyloid Polyneuropathy* (Polineuropatia Amiloidótica Familiar); HCV: Vírus da Hepatite; I: intervenção; IV: intravenoso; IVIG: imunoglobulina intravenosa; mg/m²: miligramas por metro quadrado; MMF: micofenolato mofetila; N: número; NI: não informado; PE: plasmáfereze; PBC: *Primary Biliary Cholangitis* (Colangite Biliar Primária); RTX: rituximabe.

9.4.2 Qualidade metodológica - Transplante de fígado

A avaliação da qualidade metodológica do estudo de coorte foi conduzida por meio da ferramenta ROBINS-I (*Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions*), desenvolvida pelo grupo Cochrane, a qual é destinada à análise do risco de viés nas estimativas de eficácia ou segurança de intervenções avaliadas em estudos não randomizados, como estudos de coorte, caso-controle e delineamentos quase randomizados⁶.

O julgamento global do risco de viés é determinado a partir da avaliação integrada dos domínios (D1–D7), adotando-se como critério o pior nível de risco identificado, conforme apresentado na Figura 3.

A avaliação do risco de viés metodológico do estudo de coorte retrospectivo¹⁶, conduzida por meio da ferramenta ROBINS-I⁶, indicou que, para os desfechos de mortalidade, disfunção do enxerto e eventos adversos (infecção bacteriana), a evidência disponível foi classificada como de risco de viés crítico.

Em conjunto, a avaliação indica que a evidência disponível para os desfechos foi classificada como crítica. O D1 foi classificado como crítico devido a ausência de análise apropriada para ajustar fatores de confundimento importantes como a gravidade dos casos de rejeição. As dimensões 2, 4 e 7 foram classificadas como moderado devido a ausência de randomização, presença de possíveis cointervenções e ausência de protocolo de pesquisa, respectivamente.

Figura 3. Avaliação do risco de viés do estudo de coorte retrospectivo por desfecho, a partir da ferramenta ROBINS-I.

Autor et al. (ano)	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Geral
Lee et al., 2012	Mortalidade	Crítico	Moderado	Baixo	Moderado	Baixo	Baixo	Moderado	Crítico
	Disfunção do enxerto	Crítico	Moderado	Baixo	Moderado	Baixo	Baixo	Moderado	Crítico
	Eventos adversos (Infecção Bacteriana)	Crítico	Moderado	Baixo	Moderado	Baixo	Baixo	Moderado	Crítico

Domínios:

D1: Viés devido ao confundimento

D2: Viés na seleção dos participantes

D3: Viés na classificação das intervenções

D4: Viés devido a desvios das intervenções pretendidas

D5: Viés devido a dados faltantes

D6: Viés na mensuração dos desfechos

D7: Viés na seleção dos resultados reportados

Julgamentos:

Crítico

Grave

Moderado

Baixo

Sem informação

Fonte: elaboração própria.

A avaliação do estudo de série de casos foi realizada com uso da Lista de verificação de Avaliação Crítica JBI para estudos transversais analíticos (*JBI Critical Appraisal Checklist For Analytical Cross Sectional Studies*) elaborado pelo Instituto Joanna Briggs⁷. O *checklist* é composto por dez questões com objetivo de verificar a possibilidade de viés na sua concepção, condução e análise. 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. O estudo apresentou algumas falhas na clareza inclusão participantes de forma consecutiva, e inclusão incompleta de participantes. Os detalhes de cada item são apresentados na **Tabela 4**.

Tabela 4. Avaliação do risco de viés de série de casos

Estudo	D 1	D 2	D 3	D 4	D 5	D 6	D 7	D 8	D 9	D 10
--------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	------

Sakamoto et al., 2021 ¹⁷	Sim	Sim	Sim	Incerto	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
-------------------------------------	-----	-----	-----	---------	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Fonte: elaboração própria. Itens avaliados segundo Joanna Briggs Institute (JBI) - (tradução livre dos autores): D1. Existência de critérios claros para inclusão na série de casos; D2. Mensuração padronizada e confiável da condição para todos os participantes incluídos; D3. Utilização de métodos válidos para identificação da condição; D4. Inclusão consecutiva dos participantes; D5. Inclusão completa da série de casos; D6. Descrição clara das características demográficas dos participantes; D7. Apresentação adequada das informações clínicas; D8. Relato claro dos desfechos ou resultados de acompanhamento; D9. Descrição das informações demográficas do(s) local(is) de atendimento; D10. Adequação da análise estatística.

9.4.3 Efeitos desejáveis da tecnologia

Redução da mortalidade no transplante hepático

No estudo de coorte¹⁶ foi avaliado o desfecho de mortalidade após o transplante hepático em pacientes tratados com rituximabe associado à plasmaférese e metilprednisolona como (intervenção), e bortezomibe combinado com rituximabe, plasmaférese e metilprednisolona (comparador). Foram observados 3 eventos de óbitos em cada grupo após 12 meses, conforme descrito no Quadro 12.

Quadro 12. Resultado de estudo individual comparando rituximabe *versus* bortezomibe associado ao rituximabe quanto à mortalidade do paciente após transplante hepático.

Autor (ano)	Tempo de seguimento	Mortalidade do paciente Intervenção (nº/total)	Mortalidade do paciente Comparador (nº/total)	Direção do efeito e Síntese dos dados
Lee et al., 2012 ¹⁶	12 meses	3/3	3/6	Não houve diferença estatisticamente significativa (RR: 2,0; IC: 95% 0,89–4,45)

Fonte: elaboração própria. Legenda: IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

No estudo de série de casos¹⁷, também foi reportado o desfecho de mortalidade após o transplante hepático, com tempo de seguimento de 12 meses. Observou-se um óbito na população pediátrica tratada com rituximabe associado a inibidor de calcineurina e esteroide, correspondendo a 20% da amostra (1 de 5 pacientes). Na população adulta, foram registrados quatro óbitos entre os pacientes que receberam rituximabe em combinação com plasmaférese, esteroide e imunoglobulina intravenosa (IVIG), correspondendo a 50% da amostra (4 de 8 pacientes).

Redução da disfunção do enxerto no transplante de fígado

No estudo de coorte retrospectivo¹⁶ a disfunção do enxerto grave foi confirmada por biópsia revelando necrose parenquimatosa e oclusão vascular portal em dois pacientes, sendo um de cada grupo. Os exames imunohistoquímicos foram positivos para a deposição de C4d em ambos os casos. Detalhes podem ser observados no Quadro 13.

Quadro 13. Resultado de estudo individual comparando rituximabe *versus* bortezomibe associado ao rituximabe quanto à disfunção do enxerto hepático.

Autor (ano)	Tempo de seguimento	Disfunção grave do enxerto Intervenção (nº/total)	Disfunção grave do enxerto Comparador (nº/total)	Direção do efeito e Síntese dos dados
Lee et al., 2012 ¹⁶	12 meses	1/3	1/6	Sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (RR:0,50; IC 95%: 0,04–5,51).

Fonte: elaboração própria. Legenda: IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

9.4.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Eventos adversos (Infecção bacteriana)

No estudo de coorte retrospectivo¹⁶, no acompanhamento de três meses, um paciente apresentou rejeição aguda devido infecção bacteriana e foi tratado com bortezomibe associado ao rituximabe, morrendo de pneumonia após 63 dias do transplante de fígado.

No estudo de série de casos¹⁷ foi reportado dois (2 de 8 pacientes) eventos adversos de infecção bacteriana entre a população adulta tratada com rituximabe em combinação com plasmáférese, esteroide e imunoglobulina intravenosa no tempo de seguimento de 3 meses.

9.4.5 Avaliação da certeza da evidência do tratamento da rejeição no transplante de fígado (GRADE)

Com o objetivo de avaliar a certeza na evidência analisada, foi aplicado o sistema a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)⁹. Foi avaliado o desfecho de mortalidade e disfunção do enxerto, considerando 12 meses de seguimento, e eventos adversos (Infecção bacteriana) considerando 3 meses de seguimento (Quadro 14).

Quadro 14. Avaliação da certeza da evidência da comparação de rituximabe *versus* bortezomibe associado ao rituximabe, a partir da ferramenta GRADE.

Participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Taxas de eventos do estudo (%) Intervenção	Taxas de eventos do estudo (%) Comparador	Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais Intervenção	Efeitos absolutos potenciais Controle	Confiança da evidência
----------------------------	---------------	----------------	--------------------	------------	----------------------	---	--	-----------------------------	---	--	------------------------

Mortalidade (seguimento: 12 meses)

9 (1 estudo de coorte retrospectivo)	muito grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	3/6 (50.0%)	3/3 (100.0%)	RR 2,00 (0,89 para 4,45)	3/6 (50,0%)	500 mais por 1.000 (de 125 menos para 1.000 mais)	⊕○○○ Muito Baixa ^{a,b}
---	--------------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	----------------	-----------------	-----------------------------	----------------	--	------------------------------------

Disfunção do enxerto (seguimento: 12 meses)

9 (1 estudo de coorte retrospectivo)	muito grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	1/6 (16.7%)	1/3 (33.3%)	RR 0,50 (0,04 para 5,51)	1/6 (16,7%)	83 menos por 1.000 (de 160 menos para 755 mais)	⊕○○○ Muito Baixa ^{a,b}
---	--------------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	----------------	----------------	-----------------------------	----------------	--	------------------------------------

Eventos adversos (Infecção bacteriana, seguimento: 3 meses)

9 (1 estudo de coorte retrospectivo)	muito grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	-/6	1/3 (33,3%)	não estimável	-	-	⊕○○○ Muito Baixa ^{a,b}
---	--------------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	-----	----------------	---------------	---	---	------------------------------------

Fonte: elaboração própria. Nota: DM: Diferença Média; IC: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo.

a. Ausência de análise apropriada para ajustar fatores de confundimento importantes como a gravidade dos casos de rejeição. Ausência de randomização, presença de possíveis cointervenções. Ausência de protocolo de pesquisa.

b. Tamanho pequeno da amostra.

9.5 Síntese dos resultados da imunossupressão no tratamento da rejeição no transplante de pâncreas

Não foram identificadas referências elegíveis que avaliassem de forma direta a eficácia e a segurança de Imunoglobulina Humana IV (IVIG), rituximabe ou bortezomibe no tratamento da rejeição aguda (mediada por células e/ou por anticorpos) em pacientes submetidos a transplante isolado de pâncreas, considerando os critérios pré-definidos. As buscas não identificaram revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais com grupo comparador, nem relatos de caso ou séries de casos que atendessem simultaneamente à população, intervenções, comparadores e desfechos pré-especificados (perda do enxerto, sobrevida do paciente, mortalidade, disfunção aguda do enxerto e eventos adversos infecciosos).

Diante da ausência de evidência direta para o tratamento da rejeição após o transplante de pâncreas, optou-se por considerar evidências provenientes do tratamento da rejeição após o transplante renal, descritas no item 9.7 deste documento¹⁸⁻²⁰.

Essa decisão metodológica baseia-se no fato de que a maioria dos transplantes pancreáticos é realizada em associação ao transplante renal, na modalidade de transplante simultâneo pâncreas-rim²¹. Dados de registros internacionais indicam que o transplante simultâneo pâncreas-rim corresponde à maior parte dos transplantes de pâncreas, representando aproximadamente 70%–75% dos procedimentos, enquanto os transplantes de pâncreas após rim e os transplantes de pâncreas isolado correspondem a proporções menores, em torno de 15%–20% e 5%–10%, respectivamente²². Análises mais recentes confirmam a predominância contínua do transplante simultâneo pâncreas-rim em relação às demais modalidades, ainda que com variações temporais nas proporções específicas²¹.

Considerando que o rituximabe e o bortezomibe são terapias direcionadas predominantemente ao tratamento da rejeição mediada por anticorpos e plasmócitos, e que a IVIG é amplamente utilizada como terapia adjuvante nesse contexto, a extrapolação de evidências provenientes do transplante renal para o transplante de pâncreas apresenta plausibilidade biológica e similaridade clínica^{23,24}.

Assim, os resultados e a qualidade da evidência provenientes da pesquisa para o tratamento da rejeição após o transplante de rim deverão ser considerados como evidência indireta para subsidiar a análise do tratamento da rejeição após o transplante de pâncreas, reconhecendo-se a indireção da evidência na interpretação dos achados^{23,24}.

9.5.1 Avaliação da certeza da evidência do tratamento da rejeição no transplante de pâncreas (GRADE)

Considerando a ausência de evidência direta para o tratamento da rejeição após transplante de pâncreas, a avaliação da certeza da evidência foi baseada nos estudos conduzidos em transplante renal¹⁸⁻²⁰, apresentados na seção 9.7. De acordo com a abordagem GRADE, a extrapolação entre populações foi considerada como evidência indireta, resultando em rebaixamento adicional da certeza da evidência. Dessa forma, os julgamentos originalmente atribuídos ao transplante renal foram adaptados para o contexto do transplante de pâncreas, com redução de um nível adicional por indireção.

Quadro 15. Avaliação da certeza da evidência para o tratamento da rejeição após transplante de pâncreas, baseada em evidência indireta proveniente do transplante renal (GRADE).

Risco de viés	Inconsistências	Imprecisão	Evidência indireta	Imprecisão	Considerações	Certeza da evidência – Rim	Certeza final adaptada –	Importância
---------------	-----------------	------------	--------------------	------------	---------------	----------------------------	--------------------------	-------------

Pâncreas								
Mortalidade								
Não grave	Não grave	Não grave	Grave	Muito grave	Nenhuma	 BAIXA	 MUITO BAIXA	CRÍTICO
Perda do enxerto								
Não grave	Não grave	Não grave	Grave	Muito grave	Nenhuma	 MODERADA	 BAIXA	CRÍTICO
Disfunção aguda do enxerto								
Não grave	Não grave	Não grave	Grave	Muito grave	Nenhuma	 BAIXA	 MUITO BAIXA	CRÍTICO
Eventos adversos								
Não grave	Não grave	Não grave	Grave	Grave	Nenhuma	 MODERADA	 BAIXA	IMPORTANTE

Fonte: Elaboração própria. Nota: A avaliação da certeza da evidência para transplante de pâncreas foi baseada em evidências provenientes do transplante renal, em razão da ausência de estudos elegíveis que avaliassem diretamente IVIG, rituximabe ou bortezomibe no tratamento da rejeição após transplante pancreático. Foi aplicado rebaixamento adicional por evidência indireta, conforme abordagem GRADE, considerando a extrapolação entre populações clínicas distintas.

9.6 Síntese dos resultados da imunossupressão no tratamento da rejeição aguda após transplante de Intestino

9.6.1 Caracterização dos estudos incluídos - Transplante de Intestino

Foi incluído um estudo, correspondente a um relato de caso conduzido por Fujiwara et al. (2016)²⁵, realizado no Japão, com duração de seguimento de 23 meses. O estudo envolveu um único paciente submetido a transplante intestinal por obstrução intestinal crônica secundária à

hipoganglioneose congênita. Antes do transplante, o paciente apresentava disfunção hepática associada ao uso prolongado de nutrição parenteral e histórico de infecções relacionadas a cateter. Tratava-se de indivíduo do sexo masculino (100%), com 20 anos de idade. A intervenção principal consistiu na utilização de bortezomibe, administrado na dose de 1,6 mg/m², em esquema intermitente nos dias pós-operatórios 28, 31, 35 e 38 (total de quatro doses), com duração aproximada de 10 dias. Antes da introdução do bortezomibe, o paciente recebeu pulsos de metilprednisolona (20 mg/kg/dia - por três dias) e timoglobulina (1,5 mg/kg/dia - por 10 dias). O paciente permaneceu em uso de tacrolimo para manutenção, com alvo de níveis sanguíneos entre 10–15 ng/mL nos primeiros dois meses. Quanto aos desfechos avaliados, foi reportada disfunção do enxerto, confirmada por endoscopia associada à biópsia histológica. Ao longo do acompanhamento, o paciente permaneceu vivo, com preservação funcional do enxerto. Não houve relato de eventos adversos gerais, bacterianos, fúngicos ou virais, bem como informações sobre tempo de internação. O estudo não informou fonte de financiamento e conflitos de interesse.

O Quadro 16 apresenta a caracterização da publicação selecionada sobre o tratamento da rejeição após o transplante de intestino, incluída na análise conduzida neste PTC.

Quadro 16. Caracterização do estudo incluído sobre o tratamento da rejeição após o 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
--	--	-------------------------------------	----------------------------	------------------------	--

Fujiwara et al., 2016 ²⁵	Obstrução intestinal crônica por hipoganglionose congênita	Bortezomibe 1,6 mg/m ² (4 doses; POD 28, 31, 35 e 38) (n = 1)	Metilprednisolona em pulsos (20 mg/kg/dia IV por 3 dias)	Mortalidade	NI
Relato de caso				Perda do enxerto	
Unicêntrico (Japão)	Condições associadas prévias ao transplante: disfunção hepática associada à nutrição parenteral prolongada e infecções relacionadas a cateter	NA	Timoglobulina (1,5 mg/kg/dia por 10 dias)	Disfunção do enxerto	
			Tacrolimo (manutenção; alvo 10 a 15 ng/mL nos primeiros 2 meses)	Eventos adversos	
	Idade (média): NI				
	Sexo masculino (N/%): 1/100				
	Duração: 23 meses				

Fonte: Elaboração própria. Legenda: %: porcentagem; IV: intravenoso; kg: quilograma; mg: miligrama; mg: miligramas por metro quadrado; N: número; NA: não se aplica; ng/mL: nanogramas por mililitro; NI: não informado.

O estudo Fujiwara et al. (2016)²⁵ incluído nesta análise corresponde a um relato de caso que investigou o uso de bortezomibe no tratamento de rejeição após transplante intestinal. Por se tratar de uma investigação envolvendo um único paciente, os resultados foram descritos de forma individualizada, sem possibilidade de comparação com grupo controle ou com outras séries clínicas.

A síntese foi conduzida de forma estritamente descritiva, preservando as características metodológicas do delineamento como relato de caso e reconhecendo as limitações inerentes à ausência de comparador e ao tamanho amostral unitário.

Nos itens referentes aos efeitos desejáveis e aos efeitos indesejáveis da tecnologia, os achados foram apresentados exclusivamente com base nos dados extraídos, mantendo identificação clara do autor e ano de publicação. Foram considerados apenas os desfechos previamente definidos na PICO aplicável ao transplante intestinal, incluindo perda do enxerto, mortalidade, disfunção do enxerto e eventos adversos, respeitando-se estritamente às informações disponíveis nas tabelas de extração, sem extrapolação ou inferência adicional.

9.6.2 Qualidade metodológica - Transplante de intestino

A avaliação da qualidade metodológica do estudo foi realizada por meio da ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, contemplando os oito domínios aplicáveis a relatos de

casos⁷.

Todos os domínios foram classificados como “Sim”. O estudo apresentou descrição clara das características demográficas do paciente, histórico clínico organizado cronologicamente e detalhamento adequado da condição clínica no momento da apresentação. Os métodos diagnósticos e seus respectivos resultados foram explicitamente descritos.

A intervenção terapêutica foi claramente apresentada, assim como a condição clínica após a intervenção. Eventos adversos ou eventos imprevistos foram identificados e descritos. O relato também apresentou lições aprendidas decorrentes do caso clínico. Em conjunto, todos os domínios avaliados pela ferramenta receberam classificação afirmativa, indicando atendimento aos critérios estabelecidos para relatos de caso. Os resultados encontram-se apresentados na tabela 5.

Tabela 5. Avaliação da qualidade metodológica do relato de caso segundo o instrumento JBI.

Estudo	D 1	D 2	D 3	D 4	D 5	D 6	D 7	D 8
Fujiwara et al, 2016 ²⁵	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

Fonte: elaboração própria. Itens avaliados segundo *Joanna Briggs Institute* (JBI) - (tradução livre dos autores): D1. Descrição clara das características demográficas do paciente; D2. Apresentação clara do histórico clínico, organizada em linha do tempo; D3. Descrição clara da condição clínica na apresentação; D4. Descrição dos métodos diagnósticos ou de avaliação e respectivos resultados; D5. Descrição clara da(s) intervenção(ões) ou procedimento(s) terapêutico(s); D6. Descrição da condição clínica pós-intervenção; D7. Identificação e descrição de eventos adversos ou imprevistos; D8. Apresentação das principais lições aprendidas a partir do caso.

9.6.3 Efeitos desejáveis da tecnologia

Redução de disfunção e perda do enxerto intestinal

No estudo de Fujiwara et al. (2016)²⁵, foi avaliada a utilização de bortezomibe no tratamento da rejeição após transplante intestinal. Foi registrada disfunção do enxerto avaliada por meio de endoscopia associada à biópsia histológica. Durante o período de acompanhamento de 23 meses, não foram registrados eventos de perda do enxerto nem óbito, mantendo-se a integridade funcional do enxerto.

9.6.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Eventos adversos

No mesmo estudo²⁵, não foram reportados eventos adversos gerais ou infecções bacterianas, fúngicas ou virais. Não foram informadas ocorrências de internação associadas à intervenção.

9.6.5 Avaliação da certeza da evidência do tratamento da rejeição no transplante de intestino (GRADE)

A avaliação da certeza da evidência para o tratamento da rejeição após transplante intestinal indicou certeza muito baixa para todos os desfechos avaliados. Embora o estudo incluído tenha apresentado adequada qualidade metodológica segundo o instrumento JBI para relatos de caso, a evidência derivou de um único paciente, sem grupo comparador, resultando em risco de viés muito grave e imprecisão muito grave. Adicionalmente, observou-se evidência indireta, uma vez que o paciente recebeu terapias concomitantes, incluindo metilprednisolona, timoglobulina e tacrolimo, dificultando a atribuição isolada dos efeitos do bortezomibe. Não foi possível avaliar inconsistência devido à existência de apenas um estudo incluído. Dessa forma, a confiança nas estimativas para perda do enxerto, disfunção do enxerto, mortalidade e eventos adversos foi considerada muito baixa.

Quadro 17. Avaliação da certeza da evidência para o tratamento da rejeição após transplante de intestino, baseada em evidência indireta proveniente da fase de indução (GRADE).

Risco de viés	Inconsistência	Imprecisão	Evidência indireta	Imprecisão	Considerações	Certeza da evidência – Fase de indução	Certeza final adaptada – Rejeição	Importância
Mortalidade								
Grave	Não aplicável	Não grave	Não grave	Muito grave	Nenhuma	⊕⊕⊕ MUITO BAIXA	⊕⊕⊕ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Perda do enxerto								
Grave	Não aplicável	Não grave	Não grave	Muito grave	Nenhuma	⊕⊕⊕ MUITO BAIXA	⊕⊕⊕ BAIXA	CRÍTICO
Rejeição								
Grave	Não aplicável	Não grave	Não grave	Muito grave	Nenhuma	⊕⊕⊕ MUITO BAIXA	⊕⊕⊕ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Eventos adversos								

Grave	Não aplicável	Não grave	Não grave	Muito grave	Nenhuma	 MUITO BAIXA	 BAIXA	IMPORTANTE
-------	---------------	-----------	-----------	-------------	---------	---	--	------------

Fonte: Elaboração própria. Nota: Em razão da identificação de apenas um relato de caso para o tratamento da rejeição após transplante de intestino, a avaliação da certeza da evidência foi adaptada utilizando a evidência disponível da fase de indução do mesmo órgão. Foi aplicado rebaixamento adicional por evidência indireta, conforme abordagem GRADE.

9.7 Síntese dos resultados da imunossupressão no tratamento da rejeição aguda após transplante renal

9.7.1 Caracterização dos estudos incluídos

Na análise dos imunossupressores para o tratamento da rejeição relacionada ao transplante de rim foram incluídos dois ensaios clínicos randomizados (ECR)^{18,19} e 1 revisão sistemática²⁰ para a síntese de evidências.

Quanto às intervenções avaliadas, os dois ECRs incluíram esquemas com rituximabe associado a corticosteroides¹⁸ e rituximabe combinado à plasmaférese, IVIG e corticosteróide¹⁹. Os respectivos grupos controle receberam pulsos de corticosteroides com ou sem globulina antitímócita¹⁸ e plasmaférese associada à IVIG e corticosteróide, sem rituximabe¹⁹.

O ECR de Sautenet et al. (2016)¹⁹ e Zarkhin et al., 2008¹⁸ foram incluídos na revisão sistemática de Wan et al. (2018)²⁰. Portanto, seus resultados são apresentados apenas para complementar a descrição dos achados da revisão, sem incremento no número total de estudos ou participantes considerados na síntese das evidências.

A revisão sistemática de Wan et al. (2018)²⁰ incluiu estudos que avaliaram os seguintes esquemas: rituximabe associado à plasmaférese, IVIG e metilprednisolona versus placebo associado à plasmaférese, IVIG e metilprednisolona; rituximabe associado à metilprednisolona, com ou sem globulina antitímócita, comparado a metilprednisolona, com ou sem globulina antitímócita; rituximabe associado à plasmaférese, com ou sem IVIG, versus plasmaférese, com ou sem IVIG; bortezomibe associado à globulina antitímócita versus rituximabe associado à globulina antitímócita; e globulina antitímócita isolada.

Os estudos foram conduzidos nos Estados Unidos²⁰ e França^{19,20}. Um estudo não trouxe essa informação¹⁸.

Os ECR apresentavam tempo de duração de 12 meses^{18,19}. Na revisão sistemática, a duração dos estudos primários variava de 12 a 36 meses²⁰.

Nos ECR^{18,19}, a população do sexo masculino variou entre 42,1%¹⁸ e 60%¹⁹ e a amostra variou de 20¹⁸ a 38¹⁹ participantes avaliados. A idade média nos ECRs variou entre a média de 11,6¹⁸ e 46,7¹⁹ anos.

Com relação à presença de conflitos de interesse, um ECR¹⁹ e uma revisão sistemática²⁰ declararam que seus autores não possuíam conflitos de interesses e um estudo não informou a avaliação de conflitos de interesse por parte dos autores¹⁸. Três estudos, dois ECRs^{18,19} e uma revisão sistemática²⁰ receberam apoio financeiro.

Abaixo, nos Quadros 18 e 19, são apresentados e caracterizados os estudos selecionados.

Quadro 18. Caracterização dos estudos clínicos randomizados incluídos no tratamento da rejeição após o transplante de rim.

Autor, ano Desenho do estudo Origem	Condição de saúde pre Tx Idade) Sexo) Duração do estudo	Intervenção (n) Comparador (n)	Tratamento concomitante	Desfechos avaliados	Financiamento Conflitos de interesse
Zarkhin et al., 2008 ¹⁸ ECR aberto Unicêntrico (Origem NI)	Condição de saúde NI Idade (média): 11,6 (I); 12,5 (C) Sexo masculino (n/%): 6/60 (I); 4/40 (C) 12 meses	RTX + CS (10) Pulsos de CS ± rATG (10)	TAC + MMF	Perda do enxerto Mortalidade Eventos adversos (infecção)	Genentech Inc. e pela BIOGEN-IDEC Pharmaceuticals, San Francisco, CA. NI
Sautenet et al., 2016 ¹⁹ ECR duplo-cego Multicêntrico (França)	Condição de saúde NI Idade (média): 44,6 (I); 46,7 (C) Sexo masculino (n/%): 8/42 (I); 13/68 (C) 12 meses	RTX + PE + IVIG (19) PE + IVIG (19)	MP IV em pulsos	Perda do enxerto Mortalidade Disfunção aguda do enxerto Glomerulopatia do transplante Eventos adversos (gerais)	Ministério da Saúde da França (PHR07-YL RITUX-ERAH) e por recursos do laboratório Roche Declaram ausência de conflitos de interesse

Fonte: elaboração própria. Legenda: %: porcentagem; C: comparador; CS: corticosteroide; ECR: ensaio clínico randomizado; NI: não informado; I: intervenção; IV: intravenoso; IVIG: imunoglobulina intravenosa; MMF: micofenolato de mofetila; MP: metilprednisolona; PE: plasmáfese; n: número de participantes; rATG: globulina antitimócita de coelho (timoglobulina); RTX: rituximabe; TAC: tacrolimo; Tx: transplante.

Quadro 19. Caracterização da revisão sistemática incluída no tratamento da rejeição após o transplante de rim.

Autor, ano Origem	Duração do estudo	Intervenção (n) Comparador (n)	Desfechos avaliados	Financiamento Conflitos de interesse
Wan et al., 2018 ²⁰ França e Estados Unidos	12 a 36 meses	RTX + PE + IVIG + MP (21) × PE + IVIG + MP (19) RTX + MP ± rATG (6) × MP ± rATG (2) RTX + PE ± IVIG (26) × PE ± IVIG (28) RTX (9) + rATG × BTZ + rATG (10) × rATG (10)	Perda do enxerto Mortalidade Eventos adversos (infecção)	Bolsas acadêmicas: RACP Jacquot Research Entry Scholarship (S.S.W.) e Australian Postgraduate Award (T.D.Y.) Declararam ausência de conflitos de interesse

Fonte: elaboração própria. Legenda: ±: uso opcional conforme protocolo do estudo; BTZ: bortezomibe; IVIG: imunoglobulina humana intravenosa; (n): número de participantes por grupo; NI: não informado; MP: metilprednisolona; PE: plasmaférese; rATG: globulina antitimócito de coelho; RTX: rituximabe; ×: comparação entre grupo intervenção e grupo controle.

Na análise da revisão sistemática, foram considerados apenas os resultados dos estudos que atendiam integralmente aos critérios da PICO previamente estabelecidos.

9.7.2 Qualidade metodológica - Transplante de rim

A avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos^{18,19} foi realizada por meio da ferramenta RoB 2⁵, considerando os cinco domínios (D1–D5), conforme apresentado na Figura 4. No conjunto, a classificação global variou entre baixo risco de viés e algumas preocupações, dependendo do desfecho, com as principais limitações concentrando-se nos domínios D2 (desvios das intervenções pretendidas) e D5 (seleção do resultado reportado), e, adicionalmente, em D1 (processo de randomização) apenas para Zarkhin et al. (2008)¹⁸.

No domínio D1 (processo de randomização), os estudos apresentaram julgamentos distintos. Em Zarkhin et al. (2008)¹⁸, o domínio foi classificado como algumas preocupações, uma vez que a descrição do processo de randomização não permite verificar de forma suficiente aspectos críticos como a proteção contra previsibilidade da alocação. Em Sautenet et al. (2016)¹⁹, por sua vez, o domínio D1 foi classificado como baixo risco de viés.

No domínio D2 (desvios das intervenções pretendidas), a evidência foi julgada predominantemente como algumas preocupações, em especial pela possibilidade de cointervenções e/ou terapias de resgate durante o seguimento, o que pode reduzir a separação efetiva entre os grupos originalmente alocados e, consequentemente, influenciar a estimativa do efeito da intervenção^{18,19}, conforme refletido nos julgamentos por desfecho.

No domínio D3 (dados ausentes), para desfechos objetivos e eventos principais, a avaliação indicou baixo risco de viés na maior parte das comparações, compatível com disponibilidade adequada de dados para análise^{18,19}. Entretanto, para desfechos específicos reportados em Sautenet et al.

(2016)¹⁹ (glomerulopatia do transplante e efeitos adversos), o domínio foi classificado como algumas preocupações em parte das avaliações, pela falta de dados ou incerteza quanto ao impacto de perdas/ausências para aqueles desfechos.

No domínio D4 (mensuração do desfecho), de forma geral, a evidência foi classificada como baixo risco de viés^{18,19}. A exceção foi o desfecho de eventos adversos em Sautenet et al. (2016)¹⁹, classificado como algumas preocupações, em razão da natureza potencialmente mais subjetiva da identificação e categorização desses eventos e da ausência de descrição detalhada sobre procedimentos de adjudicação independente ou cegamento dos avaliadores, o que gera incerteza quanto à possibilidade de viés na mensuração.

No domínio D5 (seleção do resultado reportado), observou-se julgamento de algumas preocupações em avaliações relevantes, em razão de incerteza quanto à pré-especificação do plano analítico e/ou quanto à escolha entre múltiplas formas possíveis de análise e apresentação, particularmente para desfechos como eventos adversos^{18,19}.

Em síntese, embora ambos os ensaios^{18,19} apresentem baixo risco de viés para desfechos clínicos objetivos, as limitações relacionadas à descrição do processo de randomização, à possibilidade de desvios das intervenções pretendidas e à ausência de documentação explícita de plano analítico prévio resultaram na classificação global de “algumas preocupações”, conforme critérios estabelecidos pela ferramenta RoB 2⁵.

Figura 4. Avaliação do risco de viés dos ECR por desfecho, a partir da ferramenta RoB 2.0.

Autor et al., (ano)	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
Zarkhin et al., 2008	Perda do enxerto	-	-	+	+	-	-
	Mortalidade	-	-	+	+	-	-
	Eventos adversos	-	-	+	+	-	-
Sautenet et al., 2016	Perda do enxerto	+	+	+	+	+	+
	Mortalidade	+	+	+	+	+	+
	Disfunção aguda do enxerto	+	+	+	+	-	-
	Glomerulopatia do transplante	+	+	-	+	+	-
	Eventos adversos totais	+	-	-	-	-	-

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

Fonte: elaboração própria.

A avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática incluída²⁰ foi realizada por meio da ferramenta AMSTAR 2⁸, considerando os 16 itens do instrumento, conforme apresentado na Figura 5. Os domínios considerados críticos para a classificação global foram os itens 2, 4, 7, 9, 11, 13 e 15, de acordo com a metodologia do AMSTAR 2.

A revisão²⁰ atendeu aos critérios relacionados à definição clara da pergunta de pesquisa segundo PICO (Item 1), disponibilidade de protocolo (Item 2), à descrição dos delineamentos elegíveis (Item 3), à realização da seleção dos estudos em duplicata (Item 5) e da extração de dados em duplicata (Item 6). A descrição das características dos estudos incluídos foi considerada adequada (Item 8), e a avaliação do risco de viés dos estudos primários foi realizada por técnica apropriada (Item 9, domínio crítico), assim como o relato das fontes de financiamento dos estudos primários incluídos (Item 10), risco de viés dos estudos primários na interpretação dos resultados (Item 13, domínio crítico). Não foram conduzidas metanálises (Item 11, 12 e 15), e os conflitos de interesse da própria revisão foram reportados (Item 16).

Foram identificadas fraquezas não críticas no item 7 (lista de estudos excluídos), uma vez que, apesar da apresentação de fluxograma do processo de seleção, não foi disponibilizada lista detalhada com justificativa individual para cada exclusão. No que se refere ao Item 14 não houve discussão de heterogeneidade de forma adequada.

Em conjunto, considerando o atendimento adequado aos domínios críticos principais e a presença de mais de uma fraqueza não crítica, a qualidade metodológica da revisão²⁰ foi classificada como criticamente baixa, conforme critérios estabelecidos pelo AMSTAR 2.

Figura 5. Avaliação do risco de viés da revisão sistemática, a partir da ferramenta AMSTAR 2.

Autor et al., (ano)	PICO	Protocolo do estudo	Critérios de inclusão	Estratégia de busca abrangente	Seleção em duplicata	Extração em duplicata	Lista de estudos excluídos com justificativa *	Descrição adequada dos estudos incluídos	Técnica adequada para avaliar risco de viés dos estudos	Fonte de financiamento dos estudos incluídos*	Métodos apropriados para a Metanálise	Risco de viés de cada estudo na Metanálise	Risco de viés de cada estudo ao interpretar os resultados	Heterogeneidade dos estudos incluídos	Viés de publicação	Conflito de interesse	Total
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7*	Q8	Q9	Q10*	Q11	Q12	Q13	Q14	Q15	Q16	Classificação
Wan et al., 2018	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	—	—	●	●	—	●	Criticamente baixa

Julgamentos:

- Sim
- Parcialmente sim
- Não
- Não foi realizada metanálise

Fonte: elaboração própria. *Domínios considerados críticos.

9.7.3 Efeitos desejáveis da tecnologia

Redução da perda do enxerto renal (ECR)

Dois ECRs^{18,19} avaliaram o desfecho da diminuição da perda do enxerto pós transplante de rim. Não foi possível realizar a metanálise, uma vez que as características metodológicas e/ou definição do comparador não permitiram a combinação estatística dos resultados. A seguir, os resultados são descritos individualmente.

No estudo de Zarkhin et al. (2008)¹⁸, ocorreram 2 eventos de perda do enxerto em 10 participantes em cada grupo (rituximabe versus pulsoterapia e/ou timoglobulina). Não houve diferença entre as intervenções quanto à perda do enxerto. Os resultados da diminuição da perda do enxerto do estudo foram descritos no Quadro 20.

Quadro 20. Resultados de estudo individual comparando rituximabe versus pulsoterapia e/ou timoglobulina quanto à perda do enxerto renal.

Autor (ano)	Tempo de seguimento	Perda do enxerto Intervenção (nº/total)	Perda do enxerto Comparador (nº/total)	Direção do efeito e Síntese dos dados
Zarkhin et al., 2008 ¹⁸	12 meses	2/10	2/10	Sem diferença entre as intervenções na perda do enxerto renal (RR: 1,00; IC 95%: 0,17–5,77; p = 1,00)

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

O estudo Sautenet et al. (2016)¹⁹ apresentou resultados aos 6 e 12 meses de seguimento. Aos 6 meses, não foram observados eventos de perda do enxerto no grupo intervenção (rituximabe associado à plasmaférese e imunoglobulina intravenosa – IVIG; 0/19), enquanto um evento ocorreu no grupo comparador (placebo associado à plasmaférese e IVIG; 1/19). A análise não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre as intervenções. Nos 12 meses de seguimento, ocorreu um evento de perda do enxerto em cada grupo (rituximabe associado à plasmaférese e imunoglobulina intravenosa, IVIG: 1/19; placebo associado à plasmaférese e IVIG: 1/19). Os resultados da análise não demonstraram diferença estatisticamente significativa entre as intervenções. Os resultados da diminuição da perda do enxerto do estudo foram descritos no Quadro 21.

Quadro 21. Resultados de estudo individual comparando rituximabe + plasmaférese + imunoglobulina intravenosa + corticosteróides quanto à perda do enxerto renal.

Autor (ano)	Tempo de segmento	Perda do enxerto Intervenção (nº/total)	Perda do enxerto Comparador (nº/total)	Direção do efeito e Síntese dos dados
Sautenet et al., 2016 ¹⁹	6 meses	0/19	1/19	Sem diferença entre as intervenções na perda do enxerto renal (RR: 0,33; IC 95%: 0,01–7,70; p = 0,49)
	12 meses	1/19	1/19	Sem diferença entre as intervenções na perda do enxerto renal (RR: 1,00; IC 95%: 0,07–14,85; p = 1,00)

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

Redução da perda do enxerto renal (Revisão Sistemática)

A revisão sistemática de Wan et al. (2018)²⁰ avaliou a perda do enxerto como um dos principais desfechos clínicos nos estudos sobre o tratamento da rejeição após o transplante renal. Considerando o conjunto das evidências incluídas na revisão, não foram observadas diferenças consistentes entre os grupos tratados com rituximabe ou bortezomibe e os grupos controle, sendo os eventos de perda do enxerto pouco frequentes e semelhantes entre os grupos comparados. Embora alguns estudos tenham relatado resultados favoráveis ao rituximabe, esses achados foram pontuais e não alteraram a interpretação global do desfecho.

Os resultados de perda do enxerto da revisão sistemática foram descritos no Quadro 22.

Quadro 22. Frequência de perda do enxerto em estudos incluídos na revisão sistemática sobre o tratamento da rejeição após o transplante renal.

Estudo	Intervenção	Comparador	Intervenção n desfecho/n total (%)	Comparador n desfecho/n total (%)	Valor de p	Efeito
Wan et al., 2018 (ECR: Sautenet et al., 2016) ²⁰	Rituximabe + PF + IVIG + MP	PF + IVIG + MP	1/21 (4,8%)	1/19 (5,3%)	NS	(0)
Wan et al., 2018 (ECR: Zarkhin et al., 2008) ²⁰	Rituximabe + MP ± ATG	MP ± ATG	1/6 (16,7%)	0/2 (0%)	NS	(0)
Wan et al., 2018 (Obs.: Kaposztas et al., 2009) ²⁰	Rituximabe + PF ± IVIG	PF ± IVIG	3/26 (11,5%)	11/28 (39,3%)	0,030	(+)
Wan et al., 2018 (ECR: Leino et al., 2016) ²⁰	Rituximabe + ATG	ATG	3/9	5/10	NS	(0)
Wan et al., 2018 (ECR: Leino et al., 2016) ²⁰	Bortezomibe + ATG	ATG	5/10	5/10	NS	(0)

Fonte: elaboração própria. Legenda: %: porcentagem; ATG/rATG: globulina antitimócito de coelho; ECR: ensaio clínico randomizado; IVIG: imunoglobulina humana intravenosa; MP: metilprednisolona; n: número; NI: não informado; NS: não significativo; Obs.: estudo observacional; PF: plasmáfereze; RTX: rituximabe. Observação: Os estudos de Sautenet et al. (2016)¹⁹ e Zarkhin et al. (2008)¹⁸, incluídos na revisão sistemática, foram descritos separadamente neste relatório, permanecendo como evidência complementar na revisão.

Redução da mortalidade no transplante renal (ECR)

No estudo de Zarkhin et al. (2008)¹⁸, foi avaliado o desfecho de mortalidade após o transplante renal em pacientes tratados com rituximabe em comparação à pulsoterapia e/ou timoglobulina, com 12 meses de seguimento. Não foram observados eventos de óbito em nenhum dos grupos avaliados. Dessa forma, a razão de risco não pôde ser estimada, uma vez que não houve eventos em ambos os grupos, impossibilitando o cálculo de medidas relativas de efeito. Os resultados da diminuição da mortalidade do estudo foram descritos no Quadro 23.

Quadro 23. Resultados de estudo individual comparando rituximabe *versus* pulsoterapia e/ou timoglobulina quanto à mortalidade do paciente após transplante renal

Autor (ano)	Tempo de seguimento	Mortalidade do paciente Intervenção (nº/total)	Mortalidade do paciente Comparador (nº/total)	Direção do efeito e Síntese dos dados
Zarkhin et al., 2008 ¹⁸	12 meses	0/10	0/10	Razão de risco não estimável

Fonte: elaboração própria.

No estudo de Sautenet et al. (2016)¹⁹, também foi analisado o desfecho de mortalidade após o transplante renal, com 6 meses de seguimento, comparando rituximabe associado à plasmáfereze e imunoglobulina intravenosa comparado ao placebo associado à plasmáfereze e imunoglobulina intravenosa. Não foram registrados eventos de óbito em nenhum dos grupos durante o período

avaliado. Assim, a razão de risco não pôde ser estimada, devido à ausência de eventos nos dois grupos de comparação. Os resultados da diminuição da mortalidade do estudo foram descritos no Quadro 24.

Quadro 24. Resultados de estudo individual comparando rituximabe *versus* pulsoterapia e/ou timoglobulina quanto à mortalidade após transplante renal

Autor (ano)	Tempo de segmento	Mortalidade pós Tx renal Intervenção (nº/total)	Mortalidade pós Tx renal Comparador (nº/total)	Direção do efeito e Síntese dos dados
Sautenet et al., 2016 ¹⁹	12 meses	0/19	0/19	Razão de risco não estimável

Fonte: elaboração própria.

Redução da mortalidade no transplante renal (RS)

A mortalidade foi avaliada de forma secundária na revisão sistemática (Wan et al., 2018).

Segundo Wan et al. (2018)²⁰, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nas taxas de mortalidade entre os grupos intervenção e controle. Os eventos de óbito foram raros ou inexistentes durante o período de seguimento dos estudos incluídos, o que impossibilitou a realização de análises estatísticas robustas para esse desfecho. A baixa frequência de eventos, aliada à heterogeneidade clínica e metodológica entre os ensaios clínicos randomizados avaliados, limita a possibilidade de uma síntese quantitativa confiável dos resultados.

Os resultados de mortalidade das revisões sistemáticas foram descritos no Quadro 25.

Quadro 25. Frequência de mortalidade em estudos incluídos na revisão sistemática sobre o tratamento da rejeição após o transplante renal.

Estudo	Intervenção	Comparador	Intervenção n desfecho/n total (%)	Comparador n desfecho/n total (%)	Valor de p	Efeito
Wan et al., 2018 (ECR: Sautenet et al., 2016) ²⁰	Rituximabe + PF + IVIG + MP	PF + IVIG + MP	0/21 (0)	0/19 (0)	NS	(0)
Wan et al., 2018 (ECR: Zarkhin et al., 2008) ²⁰	Rituximabe + MP ± ATG	MP ± ATG	0/6 (0)	0/2 (0)	NS	(0)
Wan et al., 2018 (Obs.: Kaposztas et al., 2009) ²⁰	Rituximabe + PF ± IVIG	PF ± IVIG	1/26 (3,8)	3/28 (10,7)	NS	(0)
Wan et al., 2018 (ECR: Leino et al., 2016) ²⁰	Rituximabe + ATG	ATG	NI/9	NI/10	NS	(0)
Wan et al., 2018 (ECR: Leino et al., 2016) ²⁰	Bortezomibe + ATG	ATG	NI/10	NI/10	NS	(0)

Fonte: elaboração própria. Legenda: %: porcentagem; ATG/rATG: globulina antitimócito (de coelho); ECR: ensaio clínico randomizado; IVIG: imunoglobulina humana intravenosa; MP: metilprednisolona; n: número; NI: não informado; NS: não significativo; Obs.: estudo observacional; .PF: plasmaférese; RTX: rituximabe. Observação: Os estudos de Sautenet et al. (2016)¹⁹ e Zarkhin et al. (2008)¹⁸, incluídos na revisão sistemática, foram descritos separadamente neste relatório, permanecendo como evidência complementar na revisão.

Redução da disfunção aguda do enxerto renal

No estudo Zarkhin et al. (2008)¹⁸ teve seguimento de 12 meses e comparou rituximabe a pulsoterapia e/ou timoglobulina quanto à ocorrência de disfunção aguda do enxerto. Em ambos os grupos, não foi observada a ocorrência de disfunção. Devido à ausência de eventos nos dois grupos, a razão de risco não pôde ser estimada, sendo registrada como não estimável.

Os resultados de disfunção aguda do enxerto do estudo foram descritos no Quadro 26.

Quadro 26. Resultados de estudo individual comparando rituximabe versus tratamento controle quanto à disfunção aguda do enxerto renal.

Autor (ano)	Tempo de seguimento	Eventos adversos (infecção) Intervenção (nº/total)	Eventos adversos (infecção) Comparador (nº/total)	Direção do efeito e Síntese dos dados
Zarkhin et al, 2008 ¹⁸	12 meses	0/10	0/10	Razão de risco não estimável

Fonte: elaboração própria.

No estudo de Sautenet et al. (2016)¹⁹, foi avaliado o desfecho de disfunção aguda do enxerto renal em pacientes submetidos ao tratamento de rejeição no seguimento de 12 meses, comparando rituximabe associado à plasmaférese e imunoglobulina intravenosa com o tratamento controle (Placebo combinada a plasmaférese e IVIG). A análise utilizando razão de risco (RR) não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre as intervenções.

Os resultados de disfunção aguda do enxerto do estudo foram descritos no Quadro 27.

Quadro 27. Resultados de estudo individual comparando rituximabe associado à plasmaférese e imunoglobulina intravenosa versus placebo combinada a plasmaférese e IVIG quanto à disfunção aguda do enxerto renal

Autor (ano)	Tempo de seguimento	Eventos adversos (infecção) Intervenção (nº/total)	Eventos adversos (infecção) Comparador (nº/total)	Direção do efeito e Síntese dos dados
Sautenet et al., 2016 ¹⁹	1 mês	10/19	11/19	Sem diferença estatisticamente significativa entre as intervenções (RR: 0,91; IC 95%: 0,51–1,61; p = 0,74)

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

O desfecho da disfunção aguda do enxerto renal não foi relatado de forma específica na revisão sistemática incluída²⁰. Nenhum dos estudos sintetizados apresentou dados desagregados ou análises direcionadas a esse desfecho, não sendo possível descrever frequência, efeito ou associação das intervenções avaliadas sobre a ocorrência de disfunção aguda do enxerto no transplante renal.

9.7.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Eventos adversos (infecção)

No estudo Zarkhin et al. (2008)¹⁸, foi avaliado o desfecho eventos adversos virais em pacientes submetidos ao tratamento de rejeição após transplante renal, comparando o uso de rituximabe mais corticosteroide com o grupo controle tratado com pulsoterapia com corticosteroide e/ou plasmaférese. Durante o período de seguimento, foi observado 1 evento entre 10 participantes no grupo rituximabe e nenhum evento entre 10 participantes no grupo controle. A análise por razão de risco (RR) não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre as intervenções (RR: 3,00; IC 95%: 0,14–65,90; p = 0,49). A certeza da evidência foi classificada como muito baixa, devido ao risco de viés e à imprecisão muito grave, relacionada ao pequeno tamanho amostral e ao amplo intervalo de confiança.

Os resultados de eventos adversos do estudo foram descritos no Quadro 28.

Quadro 28. Resultados de estudo individual comparando rituximabe mais corticosteroide *versus* pulsoterapia com corticosteroide e/ou plasmaférese quanto à ocorrência de eventos adversos após transplante de rim.

Autor (ano)	Tempo de seguimento	Eventos adversos (infecção) Intervenção (nº/total)	Eventos adversos (infecção) Comparador (nº/total)	Direção do efeito e Síntese dos dados
Zarkhin et al, 2008 ¹⁸	12 meses	1/10	0/10	Sem diferença estatisticamente significativa entre as intervenções (RR: 3,00; IC 95%: 0,14–65,90; p=0,49)

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

No estudo Sautenet et al. (2016)¹⁹ foi avaliado o desfecho eventos adversos em pacientes submetidos ao tratamento de rejeição após transplante de rim, comparando rituximabe com o grupo controle. Durante o período de seguimento de 12 meses, foram observados eventos adversos em 16 participantes no grupo rituximabe e 7 no grupo controle. A análise utilizando razão de risco (RR)

demonstrou diferença estatisticamente significativa entre as intervenções (RR: 2,29; IC 95%: 1,23–4,25; p = 0,80).

Os resultados de eventos adversos do estudo foram descritos no Quadro 29.

Quadro 29. Resultados de estudo individual comparando rituximabe *versus* controle quanto à ocorrência de eventos adversos após transplante de rim.

Autor (ano)	Tempo de segmento	Eventos adversos (infecção) Intervenção (nº/total)	Eventos adversos (infecção) Comparador (nº/total)	Direção do efeito e Síntese dos dados
Sautenet et al., 2016 ¹⁹	12 meses	16/19	7/19	Diferença estatisticamente significativa entre as intervenções, favorecendo o grupo comparador (RR: 2,29; IC 95%: 1,23–4,25; p = 0,80)

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

Os eventos adversos, incluindo infecções, foram avaliados na revisão (Wan et al., 2018).

A revisão sistemática²⁰ indica que as taxas de eventos adversos foram, em geral, semelhantes entre os grupos tratados com rituximabe e os grupos controle, nos estudos incluídos. A revisão destaca a heterogeneidade na definição, no relato e na quantificação desses eventos, bem como a ausência de análises estatísticas formais em parte dos estudos avaliados.

No caso do bortezomibe, os dados disponíveis foram ainda mais limitados, mas relataram principalmente a ocorrência de eventos adversos relacionados à toxicidade hematológica e a infecções. Entretanto, a escassez e a variabilidade dos dados impedem uma comparação quantitativa robusta. De forma geral, a heterogeneidade clínica e metodológica entre os estudos, aliada à baixa frequência de eventos, limita a possibilidade de uma síntese quantitativa confiável sobre a segurança das intervenções analisadas²⁰.

Os resultados de eventos adversos das revisões sistemáticas foram descritos no Quadro 30.

Quadro 30. Frequência de efeitos adversos em estudos incluídos na revisão sistemática sobre o tratamento da rejeição após o transplante renal.

Estudo	Intervenção	Comparador	Intervenção n desfecho/n total (%)	Comparador n desfecho/n total (%)	Valor de p	Efeito
Wan et al., 2018 (ECR: Sautenet et al., 2016) ²⁰	Rituximabe + PF + IVIG + MP	PF + IVIG + MP	9/21 (42,9)	11/19 (57,9)	NS	(0)
Wan et al., 2018 (ECR: Zarkhin et al., 2008) ²⁰	Rituximabe + MP ± ATG	MP ± ATG	1/6 (16,7)	0/2 (0)	NS	(0)
Wan et al., 2018 (Obs.: Kaposztas et al., 2009) ²⁰	Rituximabe + PF ± IVIG	PF ± IVIG	NI/26 (NI)	NI/28 (NI)	NS	(0)
Wan et al., 2018 (ECR: Leino et al., 2016) ²⁰	Rituximabe + ATG	ATG	NI/9 (NI)	NI/10 (NI)	NS	(0)
Wan et al., 2018 (ECR: Leino et al., 2016) ²⁰	Bortezomibe + ATG	ATG	NI/10 (NI)	NI/10 (NI)	(NI)	(-)

Fonte: elaboração própria. Legenda: %: porcentagem; ATG/rATG: globulina antitímócito (de coelho); ECR: ensaio clínico randomizado; IVIG: imunoglobulina humana intravenosa; MP: metilprednisolona; n: número; NI: não informado; NS: não significativo; Obs.: estudo observacional; PF: plasmaférese; RTX: rituximabe.

9.7.5 Avaliação da certeza da evidência do tratamento da rejeição no transplante de rim (GRADE)

A certeza da evidência foi avaliada segundo a abordagem GRADE para os desfechos relacionados ao tratamento da rejeição após transplante renal, com base nos ensaios clínicos randomizados incluídos.

No estudo de Zarkhin et al. (2008)¹⁸, não foram observados eventos de disfunção aguda do enxerto ou mortalidade em nenhum dos grupos durante o seguimento. Para o desfecho perda do enxerto, não houve diferença entre as intervenções (2/10 no grupo rituximabe versus 2/10 no grupo controle; RR: 1,00; IC 95% :0,17–5,77). Em relação aos eventos adversos, foi registrado um evento no grupo rituximabe e nenhum no grupo comparador (1/10 versus 0/10; RR: 3,00; IC 95%: 0,14–65,90). De modo geral, a certeza da evidência foi classificada como baixa ou muito baixa, principalmente em decorrência de imprecisão, relacionada ao pequeno tamanho amostral, ao número reduzido de eventos e aos amplos intervalos de confiança observados (Quadro 31).

Quadro 31. Avaliação da certeza da evidência da comparação de rituximabe mais corticosteroides versus pulsoterapia e/ou timoglobulina, a partir da ferramenta GRADE.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	rituximabe	pulsoterapia e/ou timoglobulina	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Disfunção aguda do enxerto (seguimento: 12 meses)

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	muito grave ^a	nenhum	0/10 (0,0%)	0/10 (0,0%)	não estimável		 Baixa ^a	CRÍTICO
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------------	--------	-------------	-------------	---------------	--	---	---------

Mortalidade (seguimento: 12 meses)

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	0/10 (0,0%)	0/10 (0,0%)	não estimável		 Baixa ^b	CRÍTICO
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------------	--------	-------------	-------------	---------------	--	---	---------

Perda do enxerto (seguimento: 12 meses)

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	2/10 (20,0%)	2/10 (20,0%)	RR 1,00 (0,17 para 5,77)	0 menos por 1.000 (de 166 menos para 954 mais)	 Moderada ^c	CRÍTICO
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	--------------	--------------	--------------------------	--	--	---------

Eventos Adversos (seguimento: 12 meses)

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^d	nenhum	1/10 (10,0%)	0/10 (0,0%)	RR 3,00 (0,17 para 5,77)	0 menos por 1.000 (de 0 menos para 0 menos)	 Moderada ^d	IMPORTANTE
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	--------------	-------------	--------------------------	---	--	------------

Fonte: elaboração própria. Nota: DM: Diferença Média; IC: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo.

No estudo de Sautenet et al. (2016)¹⁹, que comparou rituximabe com o tratamento convencional para rejeição após transplante renal, foi avaliado o desfecho de eventos adversos infecciosos durante 12 meses de seguimento. Foram observados eventos adversos em 16 dos 19 participantes no grupo rituximabe e 7 entre 19 participantes no grupo controle, com diferença estatisticamente significativa entre as intervenções (RR: 2,29; IC95%: 1,23–4,25; p = 0,009). A certeza da evidência foi classificada como moderada, com rebaixamento por imprecisão, devido ao intervalo de confiança amplo, que incluiu tanto benefício quanto dano clinicamente relevantes (Quadro 32).

Quadro 32. Avaliação da certeza da evidência da comparação de rituximabe mais plasmaférese e imunoglobulina *versus* plasmaférese e imunoglobulina, a partir da ferramenta GRADE.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	rituximabe	pulsoterapia e/ou timoglobulina	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Perda do enxerto (seguimento: 6 meses)

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	0/19 (0,0%)	1/19 (5,3%)	RR 0,33 (0,01 para 7,70)	35 menos por 1.000 (de 52 menos para 353 mais)	 Baixa ^b	CRÍTICO
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------------	--------	-------------	-------------	---------------------------------	---	--	---------

Mortalidade (seguimento: 12 meses)

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	muito grave ^c	nenhum	0/19 (0,0%)	0/19 (0,0%)	não estimável		 Baixa ^c	CRÍTICO
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------------	--------	-------------	-------------	---------------	--	--	---------

Perda do enxerto (seguimento: 12 meses)

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	1/19 (5,3%)	1/19 (5,3%)	RR 1,00 (0,07 para 14,85)	0 menos por 1.000 (de 49 menos para 729 mais)	 Baixa ^b	CRÍTICO
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------------	--------	-------------	-------------	----------------------------------	--	--	---------

Disfunção aguda (seguimento: 1 meses)

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	10/19 (52,6%)	11/19 (57,9%)	RR 3,00 (0,14 para 65,90)	1.000 mais por 1.000 (de 498 menos)	 Baixa ^b	CRÍTICO
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------------	--------	---------------	---------------	----------------------------------	--	--	---------

										para 1.000 mais)		
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	------------------------	--	--

Glomerulopatia do transplante (seguimento: 6 meses)

1	ensaios clínicos randomiza dos	não grav e	não grave	não grave	muito grave ^a	nenhum	0/19 (0,0%)	0/19 (0,0%)	não estimá vel		 Baixa ^a	IMPORTANTE
---	---	------------------	-----------	--------------	-----------------------------	--------	----------------	----------------	----------------------	--	---	------------

Eventos adversos (seguimento: 12 meses)

1	ensaios clínicos randomiza dos	não grav e	não grave	não grave	muito rave ^b	nenhum	16/27 (59,3%)	7/11 (63,6%)	RR 0,93 (0,54 para 1,61)	45 menos por 1.000 (de 293 menos para 388 mais)	 Baixa ^b	IMPORTANTE
---	---	------------------	-----------	--------------	----------------------------	--------	------------------	-----------------	--------------------------------------	--	---	------------

Fonte: elaboração própria. Nota: DM: Diferença Média; IC: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo.

10. REFERÊNCIAS

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>. Acesso em: 15 jan. 2026.
2. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03. Bethesda (MD): U.S. Department of Health and Human Services; 2010 Jun 14. Disponível em: https://www.eortc.be/services/doc/ctc/ctcae_4.03_2010-06-14_quickreference_5x7.pdf. Acesso em: 22 abr. 2026.
3. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev. 2016;5(1):210. doi:10.1186/s13643-016-0384-4.
4. R Core Team. R: a language and environment for statistical computing [Internet]. Vienna (AT): R Foundation for Statistical Computing; 2023 [acesso em 15 jun. 2026]. Disponível em: <https://www.R-project.org/>

5. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898. doi:10.1136/bmj.l4898.
6. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919. doi:10.1136/bmj.i4919.
7. 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, editores. *JBIManual for Evidence Synthesis* [Internet]. Adelaide: Joanna Briggs Institute; 2017 [atualizado em 2020; acesso em 15 jun. 2026]. Disponível em: <https://synthesismanual.jbi.global>.
8. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008. doi:10.1136/bmj.j4008.
9. 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.
10. Chan GL, Weinstein SS, Vijayanagar RR. Treatment of recalcitrant cardiac allograft rejection with methotrexate. Cardiac Transplant Team. *Clin Transplant*. 1995 Apr;9(2):106-14.
11. Bouchart F, Gundry SR, Van Schaack-Gonzales J, Razzouk AJ, Marsa RJ, Kawauchi M et al. Methotrexate as rescue/adjunctive immunotherapy in infant and adult heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1993 May-Jun;12(3):427-33.
12. Olsen SL, O'Connell JB, Bristow MR, Renlund DG. Methotrexate as an adjunct in the treatment of persistent mild cardiac allograft rejection. *Transplantation*. 1990 Nov;50(5):773-5. doi:10.1097/00007890-199011000-00007.
13. Erdogan I, Varan B, Sezgin A, Pirat A, Zeyneloglu P. Rituximab therapy for rejection in pediatric heart transplant. *Exp Clin Transplant*. 2018;16(2):199-203. doi:10.6002/ect.2015.0370.
14. Ravichandran AK, Schilling JD, Novak E, Pfeifer J, Ewald GA, Joseph SM. Rituximab is associated with improved survival in cardiac allograft patients with antibody-mediated rejection: a single center review. *Clin Transplant*. 2013;27(6):961-7. doi:10.1111/ctr.12277.
15. Neuhaus K, Hohlfelder B, Bollinger J, Haug M 3rd, Torbic H. Antibody-mediated rejection management following lung transplantation. *Ann Pharmacother*. 2022 Jan;56(1):60-64. doi:10.1177/10600280211012410.

16. Lee CF, Eldeen FZ, Chan KM, Wu TH, Soong RS, Wu TJ, et al. Bortezomib is effective to treat acute humoral rejection after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2012;44(2):529-31. doi:10.1016/j.transproceed.2012.01.051.
17. Sakamoto S, Akamatsu N, Hasegawa K, Ohdan H, Nakagawa K, Egawa H. The efficacy of rituximab treatment for antibody-mediated rejection in liver transplantation: a retrospective Japanese nationwide study. *Hepatol Res.* 2021;51(9):990-999. doi:10.1111/hepr.13643.
18. Zarkhin V, Li L, Kambham N, Sigdel T, Salvatierra O, Sarwal MM. A randomized, prospective trial of rituximab for acute rejection in pediatric renal transplantation. *Am J Transplant.* 2008 Dec;8(12):2607-17. doi:10.1111/j.1600-6143.2008.02411.x.
19. Sautenet B, Blanche G, Büchler M, Morelon E, Toupance O, Barrou B, et al. One-year results of the effects of rituximab on acute antibody-mediated rejection in renal transplantation: RITUX ERAH, a multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial. *Transplantation.* 2016;100(2):391-9. doi:10.1097/TP.0000000000000958.
20. Wan SS, Ying TD, Wyburn K, Roberts DM, Wyld M, Chadban SJ. The treatment of antibody-mediated rejection in kidney transplantation: an updated systematic review and meta-analysis. *Transplantation.* 2018;102(4):557-568. doi:10.1097/TP.0000000000002049.
21. Stratta RJ, Gruessner AC, Odorico JS, Fridell JA, Gruessner RW. Pancreas transplantation: an alarming crisis in confidence. *Am J Transplant.* 2016;16(9):2556-62. doi:10.1111/ajt.13890.
22. Gruessner AC, Sutherland DE. Pancreas transplant outcomes for United States (US) cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *Clin Transpl.* 2008:45-56.
23. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ.* 2008;336(7653):1106-10. doi:10.1136/bmj.39500.677199.AE.
24. 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. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretriz_metodologica_revisao_meta-analise_ensaios.pdf. Acesso em: 15 maio 2026.
25. Fujiwara S, Wada M, Kudo H, Yamaki S, Fujishima F, Ishida K, et al. Effectiveness of bortezomib in a patient with acute rejection associated with an elevation of donor-specific HLA antibodies after small-bowel transplantation: case report. *Transplant Proc.* 2016 Mar;48(2):525-7. doi:10.1016/j.transproceed.2015.09.073.

Apêndice 1 - Estratégias de buscas

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

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
PubMed	#1 "Methotrexate"[Mesh] OR "Methotrexate" OR "Amethopterin" OR "Mexate" OR "Methotrexate Hydrate" OR "Methotrexate Sodium" OR "Sodium, Methotrexate" OR "Methotrexate, Sodium Salt" OR "Methotrexate, Disodium Salt" #2 "Cyclophosphamide"[Mesh] OR "Cyclophosphamide" OR "Cytoxan" OR "Endoxan" OR "Neosar" OR "Procytox" OR "Sendoxan" OR "NSC-26271" OR "NSC26271" OR "NSC 26271" OR "B-518" OR "B518" OR "B 518" OR "Cytophosphan" OR "Cyclophosphamide Anhydrous" OR "Cyclophosphane" OR "Cytophosphane" OR "Cyclophosphamide Monohydrate" #3 "Heart Transplantation"[Mesh] OR "Grafting, Heart" OR "Heart Transplantation" OR "Heart Grafting" OR "Transplantation, Cardiac" OR "Transplantation, Heart" OR "Heart Transplantations" OR "Cardiac Transplantation" OR "Cardiac Transplantations" OR "Transplantations, Cardiac" #4 #1 OR #2 #5 #4 AND #3	330

transplantation':ti,ab OR 'heart ventricle transplantation':ti,ab OR 'human heart transplantation':ti,ab OR 'transplantation, heart':ti,ab

#4 #1 OR #2

#5 #3 AND #4

#6 5 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

Cochrane	#1	MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees	5158	135
	#2	Dicesium Salt Methotrexate	2	
	#3	Methotrexate, Dicesium Salt	2	
	#4	Methotrexate Sodium	181	
	#5	Sodium, Methotrexate	181	
	#6	Methotrexate, Disodium Salt	3	
	#7	Methotrexate, Sodium Salt	8	
	#8	Amethopterin	12	
	#9	Mexate	15	
	#10	Methotrexate Hydrate	4	
	#11	Hydrate, Methotrexate	4	
	#12	{OR #1-#11}	5288	
	#13	MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees	6691	
	#14	NSC26271	3	
	#15	NSC-26271	23	
	#16	NSC 26271	23	
	#17	Cyclophosphane; Neosar	6	
	#18	Cytosan	208	
	#19	Cytosphosphan	8	
	#20	Sendoxan	22	
	#21	Endoxan	133	
	#22	Cytosphosphane	0	
	#23	Cyclophosphamide Monohydrate	41	
	#24	B-518	9	
	#25	B 518	1795	
	#26	B518	5	
	#27	Cyclophosphamide Anhydrous	4	
	#28	{OR #13-#27}	8753	
	#29	MeSH descriptor: [Heart Transplantation] explode all trees	875	
	#30	Transplantations, Cardiac	46	
	#31	Cardiac Transplantations	46	
	#32	Heart Grafting	3730	
	#33	Transplantations, Heart	81	
	#34	Heart Transplantations	81	
	#35	Grafting, Heart	3730	
	#36	Graftings, Heart	5	
	#37	Transplantation, Heart	5767	
	#38	Cardiac Transplantation	3345	
	#39	Transplantation, Cardiac	3345	
	#40	Heart Graftings	5	
	#41	{OR #29-#40}	10215	
	#42	#12 OR #28	12740	
	#43	#41 AND #42	135	
Total				720

Fonte: elaboração própria.

Quadro 2. Estratégia de busca nas plataformas consultadas para transplante de coração - rejeição aguda

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
PubMed	#1 "Rituximab"[Mesh] OR "CD20 Antibody, Rituximab" OR "Rituximab CD20 Antibody" OR "Rituxan" OR "IDEC-C2B8 Antibody" OR "IDEC C2B8 Antibody" OR "IDEC-C2B8" OR "IDEC C2B8" OR "Mabthera" OR "GP2013" #2 "Bortezomib"[Mesh] OR "PS 341" OR "341, PS" OR "PS-341" OR "PS341" OR "Velcade" OR "LDP-341" OR "LDP341" OR "LDP 341" #3 "Immunoglobulins, Intravenous"[Mesh] OR "Immunoglobulins, Intravenous" OR "Antibodies, Intravenous" OR "Intravenous Antibodies" OR "Intravenous Immunoglobulin" OR "Immunoglobulin, Intravenous" OR "Intravenous Immunoglobulins" OR "Intravenous IG" OR "IV Immunoglobulins" OR "Immunoglobulins, IV" OR "IVIG" OR "IV Immunoglobulin" OR "Immunoglobulin, IV" OR "Immune Globulin, Intravenous" OR "Intravenous Immune Globulin" OR "Endobulin" OR "Gamimune" OR "Gamimmune" OR "Gamimune N" OR "Gamimmune N" OR "Gammagard" OR "Gammonativ" OR "Globulin-N" OR "Globulin N" OR "Intraglobin" OR "Intraglobin F" OR "Sandoglobulin" OR "Venoglobulin" OR "Venoglobulin-I" OR "Venoglobulin I" OR "Alphaglobin" OR "Gamunex" OR "PrIVIgen" OR "Flebogamma DIF" OR "Human Intravenous" OR "Immunoglobulins" OR "Human Intravenous Immunoglobulin" OR "Intravenous Immunoglobulin, Human" OR "Immune Globulin Intravenous (Human)" OR "Iveegam" #4 "Heart Transplantation"[Mesh] OR "Grafting, Heart" OR "Heart Transplantation" OR "Heart Grafting" OR "Transplantation, Cardiac" OR "Transplantation, Heart" OR "Heart Transplantations" OR "Cardiac Transplantation" OR "Cardiac Transplantations" OR "Transplantations, Cardiac" #5 #1 OR #2 OR #3 #6 #4 AND #5	478
Embase	#1 'rituximab'/de OR 'abp 798' OR 'abp798' OR 'acellbia' OR 'bcd 020' OR 'bcd020' OR 'bi 695500' OR 'bi695500' OR 'blitzima' OR 'cimabior' OR 'cmab 304' OR 'cmab304' OR 'ct p10' OR 'ctp10' OR 'f 007' OR 'f007' OR 'gb 241' OR 'gb241' OR 'gp 2013' OR 'gp2013' OR 'h 02' OR 'h02' OR 'halprya' OR 'hlx 01' OR 'hlx01' OR 'ibi 301' OR 'ibi301' OR 'idec 102' OR 'idec c2b8' OR 'idec102' OR 'idecc2b8' OR 'ituxredi' OR 'jhl 1101' OR 'jhl1101' OR 'kikuzubam' OR 'mabthera' OR 'mk 8808' OR 'mk8808' OR 'monoclonal antibody idec c2b8' OR 'pbo 326' OR 'pbo326' OR 'pf 05280586' OR 'pf 5280586' OR 'pf05280586' OR 'pf5280586' OR 'r 105' OR 'r105' OR 'redditux' OR 'reditux' OR 'retuxira' OR 'rg 105' OR 'rg105' OR 'rgb 03' OR 'rgb03' OR 'riabni' OR 'ristova' OR 'ritemvia' OR 'ritucad' OR 'ritumax' OR 'rituxan' OR 'rituximab' OR 'rituximab abbs' OR 'rituximab arrx' OR 'rituximab pvvr' OR 'rituximab-abbs' OR 'rituximab-arrx' OR 'rituximab-pvvr' OR 'rituxin' OR 'rituzena' OR 'rixathon' OR 'riximyo' OR 'ro 452294' OR 'ro452294' OR 'rtxm 83' OR 'rtxm83' OR 'ruxience' OR 'sait 101' OR 'sait101' OR 'sibp 02' OR 'sibp02' OR 'tidecron' OR 'tl 011' OR 'tl011' OR 'tqb 2303' OR 'tqb2303' OR 'truxima' OR 'tuxella' OR 'zytux' #2 'bortezomib'/de OR '[3 methyl 1 [[1 oxo 3 phenyl 2 [(pyrazinylcarbonyl) amino] propyl] amino] butyl] boronic acid' OR '[3 methyl 1 [[3 phenyl 2 (pyrazine 2 carbonylamino) propanoyl] amino] butyl] boronic acid' OR '[3 methyl 1 [3 phenyl 2 (pyrazine 2 carboxamido) propanamido] butyl] boronic acid' OR 'bortecad' OR 'bortezomib' OR 'bortezomib mannitol' OR 'bortezomib mannitol boronic ester' OR 'bxcl 101' OR 'bxcl101' OR 'chemobort' OR 'hsb 407' OR 'hsb 408' OR 'hsb407' OR 'hsb408' OR 'jnj 26866138' OR 'jnj26866138' OR 'ldp 341' OR 'ldp341' OR 'mg 341' OR 'mg341' OR 'milatib' OR 'mln 341' OR 'mln341' OR 'mylosome' OR 'myzomib' OR 'n [1 (dihydroxyboranyl) 3 methylbutyl] n (alpha) (2 pyrazinylcarbonyl) phenylalaninamide' OR 'n [1 (dihydroxyboranyl) 3 methylbutyl] n (alpha) (pyrazin 2 ylcarbonyl) phenylalaninamide' OR 'n [1 benzyl 2 (1 dihydroxyboranyl 3 methylbutylamino) 2 oxoethyl] pyrazinecarboxamide' OR 'ps 0341' OR 'ps 341' OR 'ps0341' OR 'ps341' OR 'velcade' OR 'wgi 0401' OR 'wgi0401' #3 'immunoglobulin'/de OR 'ig':ti,ab OR 'antibody protein':ti,ab OR 'deqsig':ti,ab OR 'endobulin':ti,ab OR 'flebogamma liquida':ti,ab OR 'gamastan':ti,ab OR 'gamimmune n':ti,ab OR 'gamimmune':ti,ab OR 'gamma globulin':ti,ab OR 'gamma globulin c':ti,ab OR 'gamma globulins':ti,ab OR 'gamma immunoglobulin':ti,ab OR 'gamma-globulins':ti,ab OR	923

	'gammagee':ti,ab OR 'gammaglobulin':ti,ab OR 'gammaglobuline':ti,ab OR 'gammag':ti,ab OR 'gammimine':ti,ab OR 'gamulin':ti,ab OR 'gamulin rh':ti,ab OR 'globuman':ti,ab OR 'glovenin i':ti,ab OR 'igam':ti,ab OR 'igc':ti,ab OR 'immune gamma globulin':ti,ab OR 'immune globin':ti,ab OR 'immune globulin':ti,ab OR 'immune globuline':ti,ab OR 'immune globulins':ti,ab OR 'immune serum globulin':ti,ab OR 'immuno':ti,ab OR 'immuno gamma globulin':ti,ab OR 'immuno globulin':ti,ab OR 'immunogammaglobulin':ti,ab OR 'immunoglobulin':ti,ab OR 'immunoglobulin':ti,ab OR 'immunoglobulin 17':ti,ab OR 'immunoglobulin c':ti,ab OR 'immunoglobulin c1':ti,ab OR 'immunoglobulin chain':ti,ab OR 'immunoglobulin gamma':ti,ab OR 'immunoglobulin preparation':ti,ab OR 'immunoglobulins':ti,ab OR 'immunoglobulins, intravenous':ti,ab OR 'immunoprotein':ti,ab OR 'immunoproteins':ti,ab OR 'intraglobin f':ti,ab OR 'isiven':ti,ab OR 'iveegam':ti,ab OR 'ivega':ti,ab OR 'IVIG':ti,ab OR 'panglobulin':ti,ab OR 'sandoglobin':ti,ab OR 'tegelin':ti,ab OR 'tegeline':ti,ab OR 'veinoglobulin':ti,ab OR 'venoglobulin':ti,ab OR 'venoglobulin i':ti,ab OR 'venoglobulin-i':ti,ab #4 'heart transplantation'/de 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) AND #4 #5 4 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)																																																																																																																			
Cochrane	<table> <thead> <tr> <th>ID</th><th>Search Hits</th><th></th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>#1</td><td>MeSH descriptor: [Immunoglobulins, Intravenous] explode all trees</td><td>1213</td></tr> <tr><td>#2</td><td>Immune Globulin Intravenous (Human)</td><td>268</td></tr> <tr><td>#3</td><td>Intravenous Immunoglobulins, Human</td><td>0</td></tr> <tr><td>#4</td><td>Human Intravenous Immunoglobulin</td><td>1824</td></tr> <tr><td>#5</td><td>Intravenous Immunoglobulin, Human</td><td>1824</td></tr> <tr><td>#6</td><td>Human Intravenous Immunoglobulins</td><td>790</td></tr> <tr><td>#7</td><td>Immunoglobulins, Intravenous, Human</td><td>790</td></tr> <tr><td>#8</td><td>Immunoglobulin, Human Intravenous</td><td>1824</td></tr> <tr><td>#9</td><td>Alphaglobin</td><td>7</td></tr> <tr><td>#10</td><td>Sandoglobulin</td><td>39</td></tr> <tr><td>#11</td><td>Endobulin</td><td>10</td></tr> <tr><td>#12</td><td>Gammonativ; Iveegam</td><td>3</td></tr> <tr><td>#13</td><td>Intraglobin F</td><td>5</td></tr> <tr><td>#14</td><td>Gammagard</td><td>39</td></tr> <tr><td>#15</td><td>Intraglobin</td><td>12</td></tr> <tr><td>#16</td><td>Flebogamma DIF</td><td>20</td></tr> <tr><td>#17</td><td>Gamimmune</td><td>6</td></tr> <tr><td>#18</td><td>Gamimune</td><td>16</td></tr> <tr><td>#19</td><td>Venoglobulin</td><td>12</td></tr> <tr><td>#20</td><td>Gamimmune N</td><td>6</td></tr> <tr><td>#21</td><td>Gamimune N</td><td>13</td></tr> <tr><td>#22</td><td>Venimmune</td><td>3</td></tr> <tr><td>#23</td><td>PrIVIGen</td><td>59</td></tr> <tr><td>#24</td><td>Venoglobulin-I</td><td>6</td></tr> <tr><td>#25</td><td>Venoglobulin I</td><td>7</td></tr> <tr><td>#26</td><td>Gamunex37</td><td></td></tr> <tr><td>#27</td><td>Intravenous Immunoglobulins</td><td>1685</td></tr> <tr><td>#28</td><td>Immunoglobulin, Intravenous</td><td>3182</td></tr> <tr><td>#29</td><td>Immunoglobulin, IV1418</td><td></td></tr> <tr><td>#30</td><td>IV Immunoglobulins</td><td>513</td></tr> <tr><td>#31</td><td>Immunoglobulins, IV</td><td>513</td></tr> <tr><td>#32</td><td>Intravenous Immune Globulin</td><td>583</td></tr> <tr><td>#33</td><td>IVIG</td><td>1884</td></tr> <tr><td>#34</td><td>IV Immunoglobulin</td><td>1418</td></tr> <tr><td>#35</td><td>Antibodies, Intravenous</td><td>4831</td></tr> <tr><td>#36</td><td>Intravenous IG</td><td>2150</td></tr> <tr><td>#37</td><td>Immune Globulin, Intravenous</td><td>583</td></tr> </tbody> </table>	ID	Search Hits		#1	MeSH descriptor: [Immunoglobulins, Intravenous] explode all trees	1213	#2	Immune Globulin Intravenous (Human)	268	#3	Intravenous Immunoglobulins, Human	0	#4	Human Intravenous Immunoglobulin	1824	#5	Intravenous Immunoglobulin, Human	1824	#6	Human Intravenous Immunoglobulins	790	#7	Immunoglobulins, Intravenous, Human	790	#8	Immunoglobulin, Human Intravenous	1824	#9	Alphaglobin	7	#10	Sandoglobulin	39	#11	Endobulin	10	#12	Gammonativ; Iveegam	3	#13	Intraglobin F	5	#14	Gammagard	39	#15	Intraglobin	12	#16	Flebogamma DIF	20	#17	Gamimmune	6	#18	Gamimune	16	#19	Venoglobulin	12	#20	Gamimmune N	6	#21	Gamimune N	13	#22	Venimmune	3	#23	PrIVIGen	59	#24	Venoglobulin-I	6	#25	Venoglobulin I	7	#26	Gamunex37		#27	Intravenous Immunoglobulins	1685	#28	Immunoglobulin, Intravenous	3182	#29	Immunoglobulin, IV1418		#30	IV Immunoglobulins	513	#31	Immunoglobulins, IV	513	#32	Intravenous Immune Globulin	583	#33	IVIG	1884	#34	IV Immunoglobulin	1418	#35	Antibodies, Intravenous	4831	#36	Intravenous IG	2150	#37	Immune Globulin, Intravenous	583	267
ID	Search Hits																																																																																																																			
#1	MeSH descriptor: [Immunoglobulins, Intravenous] explode all trees	1213																																																																																																																		
#2	Immune Globulin Intravenous (Human)	268																																																																																																																		
#3	Intravenous Immunoglobulins, Human	0																																																																																																																		
#4	Human Intravenous Immunoglobulin	1824																																																																																																																		
#5	Intravenous Immunoglobulin, Human	1824																																																																																																																		
#6	Human Intravenous Immunoglobulins	790																																																																																																																		
#7	Immunoglobulins, Intravenous, Human	790																																																																																																																		
#8	Immunoglobulin, Human Intravenous	1824																																																																																																																		
#9	Alphaglobin	7																																																																																																																		
#10	Sandoglobulin	39																																																																																																																		
#11	Endobulin	10																																																																																																																		
#12	Gammonativ; Iveegam	3																																																																																																																		
#13	Intraglobin F	5																																																																																																																		
#14	Gammagard	39																																																																																																																		
#15	Intraglobin	12																																																																																																																		
#16	Flebogamma DIF	20																																																																																																																		
#17	Gamimmune	6																																																																																																																		
#18	Gamimune	16																																																																																																																		
#19	Venoglobulin	12																																																																																																																		
#20	Gamimmune N	6																																																																																																																		
#21	Gamimune N	13																																																																																																																		
#22	Venimmune	3																																																																																																																		
#23	PrIVIGen	59																																																																																																																		
#24	Venoglobulin-I	6																																																																																																																		
#25	Venoglobulin I	7																																																																																																																		
#26	Gamunex37																																																																																																																			
#27	Intravenous Immunoglobulins	1685																																																																																																																		
#28	Immunoglobulin, Intravenous	3182																																																																																																																		
#29	Immunoglobulin, IV1418																																																																																																																			
#30	IV Immunoglobulins	513																																																																																																																		
#31	Immunoglobulins, IV	513																																																																																																																		
#32	Intravenous Immune Globulin	583																																																																																																																		
#33	IVIG	1884																																																																																																																		
#34	IV Immunoglobulin	1418																																																																																																																		
#35	Antibodies, Intravenous	4831																																																																																																																		
#36	Intravenous IG	2150																																																																																																																		
#37	Immune Globulin, Intravenous	583																																																																																																																		

#38	Intravenous Immunoglobulin	3182	
#39	Intravenous Antibodies	4831	
#40	Globulin N	1384	
#41	Globulin-N	20	
#42	Modified Immune Globulin (Anti-Echovirus Antibody)	0	
#43	{OR #1-#42}	10364	
#44	MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees	2101	
#45	IDEC-C2B8 Antibody	29	
#46	IDEC-C2B8	45	
#47	IDEC C2B8	45	
#48	IDEC C2B8 Antibody	29	
#49	GP2013	32	
#50	CD20 Antibody	1157	
#51	Rituximab	6866	
#52	Rituximab CD20 Antibody	775	
#53	Rituxan	144	
#54	Mabthera	461	
#55	{OR #44-#54}	7280	
#56	MeSH descriptor: [Bortezomib] explode all trees	750	
#57	LDP-341	2	
#58	LDP 341	5	
#59	LDP341	3	
#60	PS-341	36	
#61	PS 341	244	
#62	341, PS	244	
#63	PS341	5	
#64	Velcade	208	
#65	{OR #56-#64}	1176	
#66	MeSH descriptor: [Heart Transplantation] explode all trees	875	
#67	Transplantations, Cardiac	46	
#68	Cardiac Transplantations	46	
#69	Heart Grafting	3730	
#70	Transplantations, Heart	81	
#71	Heart Transplantations	81	
#72	Grafting, Heart	3730	
#73	Graftings, Heart	5	
#74	Transplantation, Heart	5767	
#75	Cardiac Transplantation	3345	
#76	Transplantation, Cardiac	3345	
#77	Heart Graftings	5	
#78	{OR #66-#78}	10215	
#79	#43 OR #55 OR #65	18129	
#80	#78 AND #79	267	
Total			1668

Fonte: elaboração própria.

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

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
PubMed	#1 "Rituximab"[Mesh] OR "CD20 Antibody, Rituximab" OR "Rituximab CD20 Antibody" OR "Rituxan" OR "IDEC-C2B8 Antibody" OR "IDEC C2B8 Antibody" OR "IDEC-C2B8" OR "IDEC C2B8" OR "Mabthera" OR "GP2013" #2 "Bortezomib"[Mesh] OR "PS 341" OR "341, PS" OR "PS-341" OR "PS341" OR "Velcade" OR "LDP-341" OR "LDP341" OR "LDP 341"	230

	#3 "Immunoglobulins, Intravenous"[Mesh] OR "Immunoglobulins, Intravenous" OR "Antibodies, Intravenous" OR "Intravenous Antibodies" OR "Intravenous Immunoglobulin" OR "Immunoglobulin, Intravenous" OR "Intravenous Immunoglobulins" OR "Intravenous IG" OR "IV Immunoglobulins" OR "Immunoglobulins, IV" OR "IVIG" OR "IV Immunoglobulin" OR "Immunoglobulin, IV" OR "Immune Globulin, Intravenous" OR "Intravenous Immune Globulin" OR "Endobulin" OR "Gamimune" OR "Gamimmune" OR "Gamimune N" OR "Gamimmune N" OR "Gammagard" OR "Gammonativ" OR "Globulin-N" OR "Globulin N" OR "Intraglobin" OR "Intraglobin F" OR "Sandoglobulin" OR "Venoglobulin" OR "Venoglobulin-I" OR "Venoglobulin I" OR "Alphaglobin" OR "Gamunex" OR "PrIVIGen" OR "Flebogamma DIF" OR "Human Intravenous" OR "Immunoglobulins" OR "Human Intravenous Immunoglobulin" OR "Intravenous Immunoglobulin, Human" OR "Immune Globulin Intravenous (Human)" OR "Iveegam" #4 "Lung Transplantation"[MeSH Terms] OR "Lung Transplantation" OR "Pulmonary Transplantation" OR "Lung Graft" OR "Pulmonary Graft" #5 #1 OR #2 OR #3 #6 #4 AND #5	
Embase	#1 'rituximab'/de OR 'abp 798' OR 'abp798' OR 'acellbia' OR 'bcd 020' OR 'bcd020' OR 'bi 695500' OR 'bi695500' OR 'blitzima' OR 'cimabior' OR 'cmab 304' OR 'cmab304' OR 'ct p10' OR 'ctp10' OR 'f 007' OR 'f007' OR 'gb 241' OR 'gb241' OR 'gp 2013' OR 'gp2013' OR 'h 02' OR 'h02' OR 'halprya' OR 'hlx 01' OR 'hlx01' OR 'ibi 301' OR 'ibi301' OR 'idec 102' OR 'idec c2b8' OR 'idec102' OR 'idecc2b8' OR 'ituxredi' OR 'jhl 1101' OR 'jhl1101' OR 'kikuzubam' OR 'mabthera' OR 'mk 8808' OR 'mk8808' OR 'monoclonal antibody idec c2b8' OR 'pbo 326' OR 'pbo326' OR 'pf 05280586' OR 'pf 5280586' OR 'pf05280586' OR 'pf5280586' OR 'r 105' OR 'r105' OR 'redditux' OR 'reditux' OR 'retuxira' OR 'rg 105' OR 'rg105' OR 'rgb 03' OR 'rgb03' OR 'riabni' OR 'ristova' OR 'ritemvia' OR 'ritucad' OR 'ritumax' OR 'rituxan' OR 'rituximab' OR 'rituximab abbs' OR 'rituximab arrx' OR 'rituximab pvvr' OR 'rituximab-abbs' OR 'rituximab-arrx' OR 'rituximab-pvvr' OR 'rituxin' OR 'rituzena' OR 'rixathon' OR 'riximyo' OR 'ro 452294' OR 'ro452294' OR 'rtxm 83' OR 'rtxm83' OR 'ruxience' OR 'sait 101' OR 'sait101' OR 'sibp 02' OR 'sibp02' OR 'tidecron' OR 'tl 011' OR 'tl011' OR 'tqb 2303' OR 'tqb2303' OR 'truxima' OR 'tuxella' OR 'zytux' #2 'bortezomib'/de OR '[3 methyl 1 [[1 oxo 3 phenyl 2 [(pyrazinylcarbonyl) amino] propyl] amino] butyl] boronic acid' OR '[3 methyl 1 [[3 phenyl 2 (pyrazine 2 carbonylamino) propanoyl] amino] butyl] boronic acid' OR '[3 methyl 1 [3 phenyl 2 (pyrazine 2 carboxamido) propanamido] butyl] boronic acid' OR 'bortecad' OR 'bortezomib' OR 'bortezomib mannitol' OR 'bortezomib mannitol boronic ester' OR 'bxcl 101' OR 'bxcl101' OR 'chemobort' OR 'hsb 407' OR 'hsb 408' OR 'hsb407' OR 'hsb408' OR 'jnj 26866138' OR 'jnj26866138' OR 'ldp 341' OR 'ldp341' OR 'mg 341' OR 'mg341' OR 'milatib' OR 'mln 341' OR 'mln341' OR 'mylosome' OR 'myzomib' OR 'n [1 (dihydroxyboranyl) 3 methylbutyl] n (alpha) (2 pyrazinylcarbonyl) phenylalaninamide' OR 'n [1 (dihydroxyboranyl) 3 methylbutyl] n (alpha) (pyrazin 2 ylcarbonyl) phenylalaninamide' OR 'n [1 benzyl 2 (1 dihydroxyboranyl 3 methylbutylamino) 2 oxoethyl] pyrazinecarboxamide' OR 'ps 0341' OR 'ps 341' OR 'ps0341' OR 'ps341' OR 'velcade' OR 'wgi 0401' OR 'wgi0401' #3 'immunoglobulin'/de OR 'ig':ti,ab OR 'antibody protein':ti,ab OR 'deqsigat':ti,ab OR 'endobulin':ti,ab OR 'flebogamma liquida':ti,ab OR 'gamastan':ti,ab OR 'gamimmune n':ti,ab OR 'gamimune':ti,ab OR 'gamma globulin':ti,ab OR 'gamma globulin c':ti,ab OR 'gamma globulins':ti,ab OR 'gamma immunoglobulin':ti,ab OR 'gamma-globulins':ti,ab OR 'gammagee':ti,ab OR 'gammaglobulin':ti,ab OR 'gammaglobuline':ti,ab OR 'gammarm':ti,ab OR 'gammimune':ti,ab OR 'gamulin':ti,ab OR 'gamulin rh':ti,ab OR 'globuman':ti,ab OR 'glovenin i':ti,ab OR 'igam':ti,ab OR 'igc':ti,ab OR 'immune gamma globulin':ti,ab OR 'immune globin':ti,ab OR 'immune globulin':ti,ab OR 'immune globuline':ti,ab OR 'immune globulins':ti,ab OR 'immune serum globulin':ti,ab OR 'immuno':ti,ab OR 'immuno gamma globulin':ti,ab OR 'immuno globulin':ti,ab OR 'immunogammaglobulin':ti,ab OR 'immunogloblin':ti,ab OR 'immunoglobulin':ti,ab OR 'immunoglobulin 17':ti,ab OR 'immunoglobulin c':ti,ab OR 'immunoglobulin c1':ti,ab OR 'immunoglobulin chain':ti,ab OR 'immunoglobulin gamma':ti,ab OR 'immunoglobulin preparation':ti,ab OR 'immunoglobulins':ti,ab OR 'immunoglobulins, intravenous':ti,ab OR 'immunoprotein':ti,ab OR 'immunoproteins':ti,ab OR 'intraglobin f':ti,ab OR 'isiven':ti,ab OR 'iveegam':ti,ab OR 'ivega':ti,ab OR 'IVIG':ti,ab OR 'panglobulin':ti,ab OR	1.255

	'sandoglobulin':ti,ab OR 'tegelin':ti,ab OR 'tegeline':ti,ab OR 'veinoglobulin':ti,ab OR 'venoglobulin':ti,ab OR 'venoglobulin i':ti,ab OR 'venoglobulin-i':ti,ab #4 'lung transplantation'/de 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) AND #4 #6 5 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)		
Cochrane	#1 MeSH descriptor: [Immunoglobulins, Intravenous] explode all trees 1213 #2 Immune Globulin Intravenous (Human) 268 #3 ntravenous Immunoglobulins, Human 0 #4 Human Intravenous Immunoglobulin 1824 #5 Intravenous Immunoglobulin, Human 1824 #6 Human Intravenous Immunoglobulins 790 #7 Immunoglobulins, Intravenous, Human 790 #8 Immunoglobulin, Human Intravenous 1824 #9 Alphaglobin 7 #10 Sandoglobulin 39 #11 Endobulin 10 #12 Gammonativ; Iveegam 3 #13 Intraglobin F 5 #14 Gammagard 39 #15 Intraglobin 12 #16 Flebogamma DIF 20 #17 Gamimmune 6 #18 Gamimune 16 #19 Venoglobulin 12 #20 Gamimmune N 6 #21 Gamimmune N 13 #22 Venimmune 3 #23 PrIVIgen 59 #24 Venoglobulin-I 6 #25 Venoglobulin I 7 #26 Gamunex37 #27 Intravenous Immunoglobulins 1685 #28 Immunoglobulin, Intravenous 3182 #29 Immunoglobulin, IV1418 #30 IV Immunoglobulins 513 #31 Immunoglobulins, IV 513 #32 Intravenous Immune Globulin 583 #33 IVIG 1884 #34 IV Immunoglobulin 1418 #35 Antibodies, Intravenous 4831 #36 Intravenous IG 2150 #37 Immune Globulin, Intravenous 583 #38 Intravenous Immunoglobulin 3182 #39 Intravenous Antibodies 4831 #40 Globulin N 1384 #41 Globulin-N 20 #42 Modified Immune Globulin (Anti-Echovirus Antibody) 0 #43 {OR #1-#42} 10364 #44 MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees 2101 #45 IDEC-C2B8 Antibody 29 #46 IDEC-C2B8 45 #47 IDEC C2B8 45 #48 IDEC C2B8 Antibody 29 #49 GP2013 32 #50 CD20 Antibody 1157 #51 Rituximab 6866	216	

#52	Rituximab CD20 Antibody	775
#53	Rituxan	144
#54	Mabthera	461
#55	{OR #44-#54}	7280
#56	MeSH descriptor: [Bortezomib] explode all trees	738
#57	341, PS	229
#58	PS341	6
#59	PS-341	36
#60	PS 341	229
#61	LDP341	4
#62	LDP-341	3
#63	LDP 341	6
#64	Velcade	307
#65	{OR #56-#64}	521
#66	#43 OR #55 OR #65	17414
#67	MeSH descriptor: [Lung Transplantation] explode all trees	350
#68	Lung Transplantations	55
#69	Lung Graftings	1
#70	Graftings, Lung	1
#71	Grafting, Lung	509
#72	Transplantation, Lung	3216
#73	Lung Grafting	509
#74	Transplantations, Lung	55
#75	{OR #67-#74}	3677
#76	#66 AND #75	218
Total		1701

Fonte: elaboração própria.

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

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
PubMed	#1 "Rituximab"[Mesh] OR "CD20 Antibody, Rituximab" OR "Rituximab CD20 Antibody" OR "Rituxan" OR "IDEC-C2B8 Antibody" OR "IDEC C2B8 Antibody" OR "IDEC-C2B8" OR "IDEC C2B8" OR "Mabthera" OR "GP2013" #2 "Bortezomib"[Mesh] OR "PS 341" OR "341, PS" OR "PS-341" OR "PS341" OR "Velcade" OR "LDP-341" OR "LDP341" OR "LDP 341" #3 "Immunoglobulins, Intravenous"[Mesh] OR "Immunoglobulins, Intravenous" OR "Antibodies, Intravenous" OR "Intravenous Antibodies" OR "Intravenous Immunoglobulin" OR "Immunoglobulin, Intravenous" OR "Intravenous Immunoglobulins" OR "Intravenous IG" OR "IV Immunoglobulins" OR "Immunoglobulins, IV" OR "IVIG" OR "IV Immunoglobulin" OR "Immunoglobulin, IV" OR "Immune Globulin, Intravenous" OR "Intravenous Immune Globulin" OR "Endobulin" OR "Gamimune" OR "Gamimmune" OR "Gamimune N" OR "Gamimmune N" OR "Gammagard" OR "Gammonativ" OR "Globulin-N" OR "Globulin N" OR "Intraglobin" OR "Intraglobin F" OR "Sandoglobulin" OR "Venoglobulin" OR "Venoglobulin-I" OR "Venoglobulin I" OR "Alphaglobin" OR "Gamunex" OR "PrIVIGen" OR "Flebogamma DIF" OR "Human Intravenous" OR "Immunoglobulins" OR "Human Intravenous Immunoglobulin" OR "Intravenous Immunoglobulin, Human" OR "Immune Globulin Intravenous (Human)" OR "Iveegam" #4 "Liver Transplantation"[MeSH Terms] OR "Liver Transplantation" OR "Hepatic Transplantation" OR "Hepatic Transplantations" OR "Liver Graft" OR "Hepatic Graft" #5 #1 OR #2 OR #3	1.090

	#6 #4 AND #5																
Embase	#1 'rituximab'/de OR 'abp 798' OR 'abp798' OR 'acellbia' OR 'bcd 020' OR 'bcd020' OR 'bi 695500' OR 'bi695500' OR 'blitzima' OR 'cimabior' OR 'cmab 304' OR 'cmab304' OR 'ct p10' OR 'ctp10' OR 'f 007' OR 'f007' OR 'gb 241' OR 'gb241' OR 'gp 2013' OR 'gp2013' OR 'h 02' OR 'h02' OR 'halpryza' OR 'hlx 01' OR 'hlx01' OR 'ibi 301' OR 'ibi301' OR 'idec 102' OR 'idec c2b8' OR 'idec102' OR 'idecc2b8' OR 'ituxredi' OR 'jhl 1101' OR 'jhl1101' OR 'kikuzubam' OR 'mabthera' OR 'mk 8808' OR 'mk8808' OR 'monoclonal antibody idec c2b8' OR 'pbo 326' OR 'pbo326' OR 'pf 05280586' OR 'pf 5280586' OR 'pf05280586' OR 'pf5280586' OR 'r 105' OR 'r105' OR 'redditux' OR 'reditux' OR 'retuxira' OR 'rg 105' OR 'rg105' OR 'rgb 03' OR 'rgb03' OR 'riabni' OR 'ristova' OR 'ritemvia' OR 'ritucad' OR 'ritumax' OR 'rituxan' OR 'rituximab' OR 'rituximab abbs' OR 'rituximab arrx' OR 'rituximab pvvr' OR 'rituximab-abbs' OR 'rituximab-arrx' OR 'rituximab-pvvr' OR 'rituxin' OR 'rituzena' OR 'rixathon' OR 'riximyo' OR 'ro 452294' OR 'ro452294' OR 'rtxm 83' OR 'rtxm83' OR 'ruxience' OR 'sait 101' OR 'sait101' OR 'sibp 02' OR 'sibp02' OR 'tidecron' OR 'tl 011' OR 'tl011' OR 'tqb 2303' OR 'tqb2303' OR 'truxima' OR 'tuxella' OR 'zytux' #2 'bortezomib'/de OR '[3 methyl 1 [[1 oxo 3 phenyl 2 [(pyrazinylcarbonyl) amino] propyl] amino] butyl] boronic acid' OR '[3 methyl 1 [[3 phenyl 2 (pyrazine 2 carbonylamino) propanoyl] amino] butyl] boronic acid' OR '[3 methyl 1 [3 phenyl 2 (pyrazine 2 carboxamido) propanamido] butyl] boronic acid' OR 'bortecad' OR 'bortezomib' OR 'bortezomib mannitol' OR 'bortezomib mannitol boronic ester' OR 'bxcl 101' OR 'bxcl101' OR 'chemobort' OR 'hsb 407' OR 'hsb 408' OR 'hsb407' OR 'hsb408' OR 'jnj 26866138' OR 'jnj26866138' OR 'ldp 341' OR 'ldp341' OR 'mg 341' OR 'mg341' OR 'milatib' OR 'mln 341' OR 'mln341' OR 'mylosome' OR 'myzomib' OR 'n [1 (dihydroxyboranyl) 3 methylbutyl] n (alpha) (2 pyrazinylcarbonyl) phenylalaninamide' OR 'n [1 (dihydroxyboranyl) 3 methylbutyl] n (alpha) (pyrazin 2 ylcarbonyl) phenylalaninamide' OR 'n [1 benzyl 2 (1 dihydroxyboranyl 3 methylbutylamino) 2 oxoethyl] pyrazinecarboxamide' OR 'ps 0341' OR 'ps 341' OR 'ps0341' OR 'ps341' OR 'velcade' OR 'wgi 0401' OR 'wgi0401' #3 'immunoglobulin'/de OR 'ig':ti,ab OR 'antibody protein':ti,ab OR 'deqsig':ti,ab OR 'endobulin':ti,ab OR 'flebogamma liquida':ti,ab OR 'gamastan':ti,ab OR 'gamimmune n':ti,ab OR 'gamimune':ti,ab OR 'gamma globulin':ti,ab OR 'gamma globulin c':ti,ab OR 'gamma globulins':ti,ab OR 'gamma immunoglobulin':ti,ab OR 'gamma-globulins':ti,ab OR 'gammagee':ti,ab OR 'gammaglobulin':ti,ab OR 'gammaglobuline':ti,ab OR 'gammarm':ti,ab OR 'gammimune':ti,ab OR 'gamulin':ti,ab OR 'gamulin rh':ti,ab OR 'globuman':ti,ab OR 'glovenin i':ti,ab OR 'igam':ti,ab OR 'igc':ti,ab OR 'immune gamma globulin':ti,ab OR 'immune globin':ti,ab OR 'immune globulin':ti,ab OR 'immune globuline':ti,ab OR 'immune globulins':ti,ab OR 'immune serum globulin':ti,ab OR 'immuno':ti,ab OR 'immuno gamma globulin':ti,ab OR 'immuno globulin':ti,ab OR 'immunogammaglobulin':ti,ab OR 'immunoglobulin':ti,ab OR 'immunoglobulin':ti,ab OR 'immunoglobulin 17':ti,ab OR 'immunoglobulin c':ti,ab OR 'immunoglobulin c1':ti,ab OR 'immunoglobulin chain':ti,ab OR 'immunoglobulin gamma':ti,ab OR 'immunoglobulin preparation':ti,ab OR 'immunoglobulins':ti,ab OR 'immunoglobulins, intravenous':ti,ab OR 'immunoprotein':ti,ab OR 'immunoproteins':ti,ab OR 'intraglobin f':ti,ab OR 'isiven':ti,ab OR 'iveegam':ti,ab OR 'ivega':ti,ab OR 'IVIG':ti,ab OR 'panglobulin':ti,ab OR 'sandoglobin':ti,ab OR 'tegelin':ti,ab OR 'tegeline':ti,ab OR 'veinoglobulin':ti,ab OR 'venoglobulin':ti,ab OR 'venoglobulin i':ti,ab OR 'venoglobulin-i':ti,ab #4 'liver transplantation'/de 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) AND #4 #6 5 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	2.217															
Cochrane	<table> <tr> <th>ID</th><th>Search</th><th>Hits</th></tr> <tr> <td>#1</td><td>MeSH descriptor: [Immunoglobulins, Intravenous]</td><td>explode all trees 1213</td></tr> <tr> <td>#2</td><td>Immune Globulin Intravenous (Human)</td><td>268</td></tr> <tr> <td>#3</td><td>Intravenous Immunoglobulins, Human</td><td>0</td></tr> <tr> <td>#4</td><td>Human Intravenous Immunoglobulin</td><td>1824</td></tr> </table>	ID	Search	Hits	#1	MeSH descriptor: [Immunoglobulins, Intravenous]	explode all trees 1213	#2	Immune Globulin Intravenous (Human)	268	#3	Intravenous Immunoglobulins, Human	0	#4	Human Intravenous Immunoglobulin	1824	368
ID	Search	Hits															
#1	MeSH descriptor: [Immunoglobulins, Intravenous]	explode all trees 1213															
#2	Immune Globulin Intravenous (Human)	268															
#3	Intravenous Immunoglobulins, Human	0															
#4	Human Intravenous Immunoglobulin	1824															

#5	Intravenous Immunoglobulin, Human	1824
#6	Human Intravenous Immunoglobulins	790
#7	Immunoglobulins, Intravenous, Human	790
#8	Immunoglobulin, Human Intravenous	1824
#9	Alphaglobin	7
#10	Sandoglobulin	39
#11	Endobulin	10
#12	Gammonativ; Iveegam	3
#13	Intraglobin F	5
#14	Gammagard	39
#15	Intraglobin	12
#16	Flebogamma DIF	20
#17	Gamimmune	6
#18	Gamimmune	16
#19	Venoglobulin	12
#20	Gamimmune N	6
#21	Gamimmune N	13
#22	Venimmune	3
#23	PrIVIgen	59
#24	Venoglobulin-I	6
#25	Venoglobulin I	7
#26	Gamunex37	
#27	Intravenous Immunoglobulins	1685
#28	Immunoglobulin, Intravenous	3182
#29	Immunoglobulin, IV1418	
#30	IV Immunoglobulins	513
#31	Immunoglobulins, IV	513
#32	Intravenous Immune Globulin	583
#33	IVIG	1884
#34	IV Immunoglobulin	1418
#35	Antibodies, Intravenous	4831
#36	Intravenous IG	2150
#37	Immune Globulin, Intravenous	583
#38	Intravenous Immunoglobulin	3182
#39	Intravenous Antibodies	4831
#40	Globulin N	1384
#41	Globulin-N	20
#42	Modified Immune Globulin (Anti-Echovirus Antibody)	0
#43	{OR #1-#42}	10364
#44	MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees	2101
#45	IDEC-C2B8 Antibody	29
#46	IDEC-C2B8	45
#47	IDEC C2B8	45
#48	IDEC C2B8 Antibody	29
#49	GP2013	32
#50	CD20 Antibody	1157
#51	Rituximab	6866
#52	Rituximab CD20 Antibody	775
#53	Rituxan	144
#54	Mabthera	461
#55	{OR #44-#54}	7280
#56	MeSH descriptor: [Bortezomib] explode all trees	738
#57	341, PS	229
#58	PS341	6
#59	PS-341	36
#60	PS 341	229
#61	LDP341	4
#62	LDP-341	3
#63	LDP 341	6
#64	Velcade	307
#65	{OR #56-#64}	521
#66	#43 OR #55 OR #65	17414

#67	MeSH descriptor: [Liver Transplantation] explode all trees	1733
#68	Liver Grafting	181
#69	Transplantation, Hepatic	1968
#70	Liver Transplantations	130
#71	Transplant, Liver	4592
#72	Transplantation, Liver	7607
#73	Hepatic Transplantation	1968
#74	Hepatic Transplantations	61
#75	Liver Transplant	4592
#76	Liver Transplants	449
#77	Grafting, Liver	181
#78	{OR #67-#77}	9302
#79	#66 AND #78	377
Total		

Fonte: elaboração própria.

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

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
PubMed	#1 "Rituximab"[Mesh] OR "CD20 Antibody, Rituximab" OR "Rituximab CD20 Antibody" OR "Rituxan" OR "IDEC-C2B8 Antibody" OR "IDEC C2B8 Antibody" OR "IDEC-C2B8" OR "IDEC C2B8" OR "Mabthera" OR "GP2013" #2 "Bortezomib"[Mesh] OR "PS 341" OR "341, PS" OR "PS-341" OR "PS341" OR "Velcade" OR "LDP-341" OR "LDP341" OR "LDP 341" #3 "Immunoglobulins, Intravenous"[Mesh] OR "Immunoglobulins, Intravenous" OR "Antibodies, Intravenous" OR "Intravenous Antibodies" OR "Intravenous Immunoglobulin" OR "Immunoglobulin, Intravenous" OR "Intravenous Immunoglobulins" OR "Intravenous IG" OR "IV Immunoglobulins" OR "Immunoglobulins, IV" OR "IVIG" OR "IV Immunoglobulin" OR "Immunoglobulin, IV" OR "Immune Globulin, Intravenous" OR "Intravenous Immune Globulin" OR "Endobulin" OR "Gamimune" OR "Gamimmune" OR "Gamimune N" OR "Gamimmune N" OR "Gammagard" OR "Gammonativ" OR "Globulin-N" OR "Globulin N" OR "Intraglobin" OR "Intraglobin F" OR "Sandoglobulin" OR "Venoglobulin" OR "Venoglobulin-I" OR "Venoglobulin I" OR "Alphaglobin" OR "Gamunex" OR "PrIVIGen" OR "Flebogamma DIF" OR "Human Intravenous" OR "Immunoglobulins" OR "Human Intravenous Immunoglobulin" OR "Intravenous Immunoglobulin, Human" OR "Immune Globulin Intravenous (Human)" OR "Iveegam" #4 "Pancreas Transplantation"[MeSH Terms] OR "Pancreas Transplantation" OR "Pancreatic Transplantation" OR "Pancreas Graft" OR "Pancreatic Graft" #5 #1 OR #2 OR #3 #6 #4 AND #5	230
Embase	#1 'rituximab'/de OR 'abp 798' OR 'abp798' OR 'acellbia' OR 'bcd 020' OR 'bcd020' OR 'bi 695500' OR 'bi695500' OR 'blitzima' OR 'cimabior' OR 'cmab 304' OR 'cmab304' OR 'ct p10' OR 'ctp10' OR 'f 007' OR 'f007' OR 'gb 241' OR 'gb241' OR 'gp 2013' OR 'gp2013' OR 'h 02' OR 'h02' OR 'halpryza' OR 'hlx 01' OR 'hlx01' OR 'ibi 301' OR 'ibi301' OR 'idec 102' OR 'idec c2b8' OR 'idec102' OR 'idecc2b8' OR 'ituxredi' OR 'jhl 1101' OR 'jhl1101' OR 'kikuzubam' OR 'mabthera' OR 'mk 8808' OR 'mk8808' OR 'monoclonal antibody idec c2b8' OR 'pbo 326' OR 'pbo326' OR 'pf 05280586' OR 'pf 5280586' OR 'pf05280586' OR 'pf5280586' OR 'r 105' OR 'r105' OR 'redditux' OR 'reditux' OR 'retuxira' OR 'rg 105' OR 'rg105' OR 'rgb 03' OR 'rgb03' OR 'riabni' OR 'ristova' OR 'ritemvia' OR 'ritucad' OR 'ritumax' OR 'rituxan' OR 'rituximab' OR 'rituximab abbs' OR 'rituximab arrx' OR 'rituximab pvvr' OR 'rituximab-abbs' OR 'rituximab-arrx' OR 'rituximab-pvvr' OR 'rituxin' OR 'rituzena' OR 'rixathon' OR 'riximyo' OR 'ro 452294' OR 'ro452294' OR	205

	'rtxm 83' OR 'rtxm83' OR 'ruxience' OR 'sait 101' OR 'sait101' OR 'sibp 02' OR 'sibp02' OR 'tidecron' OR 'tl 011' OR 'tl011' OR 'tqb 2303' OR 'tqb2303' OR 'truxima' OR 'tuxella' OR 'zytux' #2 'bortezomib'/de OR '[3 methyl 1 [[1 oxo 3 phenyl 2 [(pyrazinylcarbonyl) amino] propyl] amino] butyl] boronic acid' OR '[3 methyl 1 [[3 phenyl 2 (pyrazine 2 carbonylamino) propanoyl] amino] butyl] boronic acid' OR '[3 methyl 1 [3 phenyl 2 (pyrazine 2 carboxamido) propanamido] butyl] boronic acid' OR 'bortecad' OR 'bortezomib' OR 'bortezomib mannitol' OR 'bortezomib mannitol boronic ester' OR 'bxcl 101' OR 'bxcl101' OR 'chemobort' OR 'hsb 407' OR 'hsb 408' OR 'hsb407' OR 'hsb408' OR 'jnj 26866138' OR 'jnj26866138' OR 'ldp 341' OR 'ldp341' OR 'mg 341' OR 'mg341' OR 'milatib' OR 'mln 341' OR 'mln341' OR 'mylosome' OR 'myzomib' OR 'n [1 (dihydroxyboranyl) 3 methylbutyl] n (alpha) (2 pyrazinylcarbonyl) phenylalaninamide' OR 'n [1 (dihydroxyboranyl) 3 methylbutyl] n (alpha) (pyrazin 2 ylcarbonyl) phenylalaninamide' OR 'n [1 benzyl 2 (1 dihydroxyboranyl 3 methylbutylamino) 2 oxoethyl] pyrazinecarboxamide' OR 'ps 0341' OR 'ps 341' OR 'ps0341' OR 'ps341' OR 'velcade' OR 'wgi 0401' OR 'wgi0401' #3 'immunoglobulin'/de OR 'ig':ti,ab OR 'antibody protein':ti,ab OR 'deqsigat':ti,ab OR 'endobulin':ti,ab OR 'flebogamma liquida':ti,ab OR 'gamastan':ti,ab OR 'gamimmune n':ti,ab OR 'gamimune':ti,ab OR 'gamma globulin':ti,ab OR 'gamma globulin c':ti,ab OR 'gamma globulins':ti,ab OR 'gamma immunoglobulin':ti,ab OR 'gamma-globulins':ti,ab OR 'gammagee':ti,ab OR 'gammaglobulin':ti,ab OR 'gammaglobuline':ti,ab OR 'gammarm':ti,ab OR 'gammimune':ti,ab OR 'gamulin':ti,ab OR 'gamulin rh':ti,ab OR 'globuman':ti,ab OR 'glovenin i':ti,ab OR 'igam':ti,ab OR 'igc':ti,ab OR 'immune gamma globulin':ti,ab OR 'immune globin':ti,ab OR 'immune globulin':ti,ab OR 'immune globuline':ti,ab OR 'immune globulins':ti,ab OR 'immune serum globulin':ti,ab OR 'immuno':ti,ab OR 'immuno gamma globulin':ti,ab OR 'immuno globulin':ti,ab OR 'immunogammaglobulin':ti,ab OR 'immunoglobbin':ti,ab OR 'immunoglobulin':ti,ab OR 'immunoglobulin 17':ti,ab OR 'immunoglobulin c':ti,ab OR 'immunoglobulin c1':ti,ab OR 'immunoglobulin chain':ti,ab OR 'immunoglobulin gamma':ti,ab OR 'immunoglobulin preparation':ti,ab OR 'immunoglobulins':ti,ab OR 'immunoglobulins, intravenous':ti,ab OR 'immunoprotein':ti,ab OR 'immunoproteins':ti,ab OR 'intraglobin f':ti,ab OR 'isiven':ti,ab OR 'iveegam':ti,ab OR 'ivega':ti,ab OR 'IVIG':ti,ab OR 'panglobulin':ti,ab OR 'sandoglobin':ti,ab OR 'tegelin':ti,ab OR 'tegeline':ti,ab OR 'veinoglobulin':ti,ab OR 'venoglobulin':ti,ab OR 'venoglobulin i':ti,ab OR 'venoglobulin-i':ti,ab #4 'pancreas transplantation'/de OR 'pancreas cadaver transplantation' OR 'pancreas graft' OR 'pancreas transplant' OR 'pancreas transplantation' OR 'transplantation, pancreas' #5 (#1 OR #2 OR #3) AND #4 #6 #5 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)																																																																
Cochrane	<table> <thead> <tr> <th>ID</th><th>Search</th><th>Hits</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>#1</td><td>MeSH descriptor: [Immunoglobulins, Intravenous]</td><td>explode all trees 1213</td></tr> <tr> <td>#2</td><td>Immune Globulin Intravenous (Human)</td><td>268</td></tr> <tr> <td>#3</td><td>Intravenous Immunoglobulins, Human</td><td>0</td></tr> <tr> <td>#4</td><td>Human Intravenous Immunoglobulin</td><td>1824</td></tr> <tr> <td>#5</td><td>Intravenous Immunoglobulin, Human</td><td>1824</td></tr> <tr> <td>#6</td><td>Human Intravenous Immunoglobulins</td><td>790</td></tr> <tr> <td>#7</td><td>Immunoglobulins, Intravenous, Human</td><td>790</td></tr> <tr> <td>#8</td><td>Immunoglobulin, Human Intravenous</td><td>1824</td></tr> <tr> <td>#9</td><td>Alphaglobin</td><td>7</td></tr> <tr> <td>#10</td><td>Sandoglobulin</td><td>39</td></tr> <tr> <td>#11</td><td>Endobulin</td><td>10</td></tr> <tr> <td>#12</td><td>Gammonativ; Iveegam</td><td>3</td></tr> <tr> <td>#13</td><td>Intraglobin F</td><td>5</td></tr> <tr> <td>#14</td><td>Gammagard</td><td>39</td></tr> <tr> <td>#15</td><td>Intraglobin</td><td>12</td></tr> <tr> <td>#16</td><td>Flebogamma DIF</td><td>20</td></tr> <tr> <td>#17</td><td>Gamimmune</td><td>6</td></tr> <tr> <td>#18</td><td>Gamimune</td><td>16</td></tr> <tr> <td>#19</td><td>Venoglobulin</td><td>12</td></tr> <tr> <td>#20</td><td>Gamimmune N</td><td>6</td></tr> </tbody> </table>	ID	Search	Hits	#1	MeSH descriptor: [Immunoglobulins, Intravenous]	explode all trees 1213	#2	Immune Globulin Intravenous (Human)	268	#3	Intravenous Immunoglobulins, Human	0	#4	Human Intravenous Immunoglobulin	1824	#5	Intravenous Immunoglobulin, Human	1824	#6	Human Intravenous Immunoglobulins	790	#7	Immunoglobulins, Intravenous, Human	790	#8	Immunoglobulin, Human Intravenous	1824	#9	Alphaglobin	7	#10	Sandoglobulin	39	#11	Endobulin	10	#12	Gammonativ; Iveegam	3	#13	Intraglobin F	5	#14	Gammagard	39	#15	Intraglobin	12	#16	Flebogamma DIF	20	#17	Gamimmune	6	#18	Gamimune	16	#19	Venoglobulin	12	#20	Gamimmune N	6	63
ID	Search	Hits																																																															
#1	MeSH descriptor: [Immunoglobulins, Intravenous]	explode all trees 1213																																																															
#2	Immune Globulin Intravenous (Human)	268																																																															
#3	Intravenous Immunoglobulins, Human	0																																																															
#4	Human Intravenous Immunoglobulin	1824																																																															
#5	Intravenous Immunoglobulin, Human	1824																																																															
#6	Human Intravenous Immunoglobulins	790																																																															
#7	Immunoglobulins, Intravenous, Human	790																																																															
#8	Immunoglobulin, Human Intravenous	1824																																																															
#9	Alphaglobin	7																																																															
#10	Sandoglobulin	39																																																															
#11	Endobulin	10																																																															
#12	Gammonativ; Iveegam	3																																																															
#13	Intraglobin F	5																																																															
#14	Gammagard	39																																																															
#15	Intraglobin	12																																																															
#16	Flebogamma DIF	20																																																															
#17	Gamimmune	6																																																															
#18	Gamimune	16																																																															
#19	Venoglobulin	12																																																															
#20	Gamimmune N	6																																																															

#21	Gamimune N	13	
#22	Venimmune	3	
#23	PrIVIGen	59	
#24	Venoglobulin-I	6	
#25	Venoglobulin I	7	
#26	Gamunex37		
#27	Intravenous Immunoglobulins		1685
#28	Immunoglobulin, Intravenous		3182
#29	Immunoglobulin, IV1418		
#30	IV Immunoglobulins	513	
#31	Immunoglobulins, IV	513	
#32	Intravenous Immune Globulin		583
#33	IVIG	1884	
#34	IV Immunoglobulin 1418		
#35	Antibodies, Intravenous	4831	
#36	Intravenous IG	2150	
#37	Immune Globulin, Intravenous		583
#38	Intravenous Immunoglobulin	3182	
#39	Intravenous Antibodies	4831	
#40	Globulin N	1384	
#41	Globulin-N	20	
#42	Modified Immune Globulin (Anti-Echovirus Antibody)		0
#43	{OR #1-#42}	10364	
#44	MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees		2101
#45	IDEC-C2B8 Antibody	29	
#46	IDEC-C2B8	45	
#47	IDEC C2B8	45	
#48	IDEC C2B8 Antibody	29	
#49	GP2013	32	
#50	CD20 Antibody	1157	
#51	Rituximab	6866	
#52	Rituximab CD20 Antibody		775
#53	Rituxan	144	
#54	Mabthera	461	
#55	{OR #44-#54}	7280	
#56	MeSH descriptor: [Bortezomib] explode all trees		738
#57	341, PS	229	
#58	PS341	6	
#59	PS-341	36	
#60	PS 341	229	
#61	LDP341	4	
#62	LDP-341	3	
#63	LDP 341	6	
#64	Velcade	307	
#65	{OR #56-#64}	521	
#66	#43 OR #55 OR #65	17414	
#67	MeSH descriptor: [Pancreas Transplantation] explode all trees		166
#68	Transplantation, Pancreas	724	
#69	Pancreas Transplantations	21	
#70	Transplantations, Pancreas	21	
#71	Graftings, Pancreas	0	
#72	Pancreas Grafting	9	
#73	Pancreas Graftings	0	
#74	Grafting, Pancreas	9	
#75	{OR #67-#74}	732	
#76	#66 AND #75	63	
Total			498

Fonte: elaboração própria.

Quadro 6. Estratégia de busca nas plataformas consultadas para transplante de intestino delgado

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
PubMed	#1 "Rituximab"[Mesh] OR "CD20 Antibody, Rituximab" OR "Rituximab CD20 Antibody" OR "Rituxan" OR "IDEC-C2B8 Antibody" OR "IDEC C2B8 Antibody" OR "IDEC-C2B8" OR "IDEC C2B8" OR "Mabthera" OR "GP2013" #2 "Bortezomib"[Mesh] OR "PS 341" OR "341, PS" OR "PS-341" OR "PS341" OR "Velcade" OR "LDP-341" OR "LDP341" OR "LDP 341" #3 "Small Intestine Transplantation" OR "Small Intestine Transplantations" OR "Intestinal Transplantation" OR "Intestinal Transplantations" OR "Small Bowel Transplantation" OR "Small Bowel Transplantations" OR "Intestinal Allograft" OR "Intestinal Allografts" OR "Small Intestine Allograft" OR "Small Intestine Allografts" OR "Small Bowel Allograft" OR "Small Bowel Allografts" #4 #1 OR #2 OR #5 #3 AND #4	15
Embase	#1 'rituximab'/de OR 'abp 798' OR 'abp798' OR 'acellbia' OR 'bcd 020' OR 'bcd020' OR 'bi 695500' OR 'bi695500' OR 'blitzima' OR 'cimabior' OR 'cmab 304' OR 'cmab304' OR 'ct p10' OR 'ctp10' OR 'f 007' OR 'f007' OR 'gb 241' OR 'gb241' OR 'gp 2013' OR 'gp2013' OR 'h 02' OR 'h02' OR 'halprya' OR 'hlx 01' OR 'hlx01' OR 'ibi 301' OR 'ibi301' OR 'idec 102' OR 'idec c2b8' OR 'idec102' OR 'idecc2b8' OR 'ituxredi' OR 'jhl 1101' OR 'jhl1101' OR 'kikuzubam' OR 'mabthera' OR 'mk 8808' OR 'mk8808' OR 'monoclonal antibody idec c2b8' OR 'pbo 326' OR 'pbo326' OR 'pf 05280586' OR 'pf 5280586' OR 'pf05280586' OR 'pf5280586' OR 'r 105' OR 'r105' OR 'redditux' OR 'reditux' OR 'retuxira' OR 'rg 105' OR 'rg105' OR 'rgb 03' OR 'rgb03' OR 'riabni' OR 'ristova' OR 'ritemvia' OR 'ritucad' OR 'ritumax' OR 'rituxan' OR 'rituximab' OR 'rituximab abbs' OR 'rituximab arrx' OR 'rituximab pvvr' OR 'rituximab-abbs' OR 'rituximab-arrx' OR 'rituximab-pvvr' OR 'rituxin' OR 'rituzena' OR 'rixathon' OR 'riximyo' OR 'ro 452294' OR 'ro452294' OR 'rtxm 83' OR 'rtxm83' OR 'ruxience' OR 'sait 101' OR 'sait101' OR 'sibp 02' OR 'sibp02' OR 'tidecron' OR 'tl 011' OR 'tl011' OR 'tqb 2303' OR 'tqb2303' OR 'truxima' OR 'tuxella' OR 'zytux' #2 'bortezomib'/de OR '[3 methyl 1 [[1 oxo 3 phenyl 2 [(pyrazinylcarbonyl) amino] propyl] amino] butyl] boronic acid' OR '[3 methyl 1 [[3 phenyl 2 (pyrazine 2 carbonylamino) propanoyl] amino] butyl] boronic acid' OR '[3 methyl 1 [3 phenyl 2 (pyrazine 2 carboxamido) propanamido] butyl] boronic acid' OR 'bortecad' OR 'bortezomib' OR 'bortezomib mannitol' OR 'bortezomib mannitol boronic ester' OR 'bxcl 101' OR 'bxcl101' OR 'chemobort' OR 'hsb 407' OR 'hsb 408' OR 'hsb407' OR 'hsb408' OR 'jnj 26866138' OR 'jnj26866138' OR 'ldp 341' OR 'ldp341' OR 'mg 341' OR 'mg341' OR 'milatib' OR 'mln 341' OR 'mln341' OR 'mylosome' OR 'myzomib' OR 'n [1 (dihydroxyboranyl) 3 methylbutyl] n (alpha) (2 pyrazinylcarbonyl) phenylalaninamide' OR 'n [1 (dihydroxyboranyl) 3 methylbutyl] n (alpha) (pyrazin 2 ylcarbonyl) phenylalaninamide' OR 'n [1 benzyl 2 (1 dihydroxyboranyl 3 methylbutylamino) 2 oxoethyl] pyrazinecarboxamide' OR 'ps 0341' OR 'ps 341' OR 'ps0341' OR 'ps341' OR 'velcade' OR 'wgi 0401' OR 'wgi0401' #3 'intestine transplantation'/de OR 'intestine transplantation' OR 'small bowel transplantation' OR 'small intestine transplantation' OR 'transplantation, small intestine' #4 (#1 OR #2) AND #3 #5 #4 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	41
Cochrane	#1 MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees #2 Rituxan #3 Mabthera #4 MeSH descriptor: [Bortezomib] explode all trees #5 Velcade #6 Small Intestinal Transplantation #7 Small Intestinal Transplantations #8 Small Intestine Transplantations #9 Small Intestine Transplantation	14

	#10 Small Bowel Transplantation #11 Small Bowel Transplantations #12 Intestinal Allograft #13 Intestinal Allografts #14 Small Intestine Allograft #15 Small Intestine Allografts #16 Small Bowel Allograft #17 Small Bowel Allografts #18 {OR #1-#5} #19 {OR #6-#17} #20 #18 AND #19	
Total		70

Fonte: elaboração própria.

Quadro 7. Estratégia de busca nas plataformas consultadas para transplante de rim

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
PubMed	#1 "Rituximab"[Mesh] OR "CD20 Antibody, Rituximab" OR "Rituximab CD20 Antibody" OR "Rituxan" OR "IDEC-C2B8 Antibody" OR "IDEC C2B8 Antibody" OR "IDEC-C2B8" OR "IDEC C2B8" OR "Mabthera" OR "GP2013" #2 "Bortezomib"[Mesh] OR "PS 341" OR "341, PS" OR "PS-341" OR "PS341" OR "Velcade" OR "LDP-341" OR "LDP341" OR "LDP 341" #3 "Kidney Transplantation"[MeSH Terms] OR "Kidney Transplantation" OR "Renal Transplantation" OR "Renal Transplantations" OR "Kidney Graft" OR "Renal Graft" #4 #1 OR #2 #5 #3 AND #4	906
Embase	#1 'rituximab'/de OR 'abp 798' OR 'abp798' OR 'acellbia' OR 'bcd 020' OR 'bcd020' OR 'bi 695500' OR 'bi695500' OR 'blitzima' OR 'cimabior' OR 'cmab 304' OR 'cmab304' OR 'ct p10' OR 'ctp10' OR 'f 007' OR 'f007' OR 'gb 241' OR 'gb241' OR 'gp 2013' OR 'gp2013' OR 'h 02' OR 'h02' OR 'halpryza' OR 'hlx 01' OR 'hlx01' OR 'ibi 301' OR 'ibi301' OR 'idec 102' OR 'idec c2b8' OR 'idec102' OR 'idecc2b8' OR 'ituxredi' OR 'jhl 1101' OR 'jhl1101' OR 'kikuzubam' OR 'mabthera' OR 'mk 8808' OR 'mk8808' OR 'monoclonal antibody idec c2b8' OR 'pbo 326' OR 'pbo326' OR 'pf 05280586' OR 'pf 5280586' OR 'pf05280586' OR 'pf5280586' OR 'r 105' OR 'r105' OR 'redditux' OR 'reditux' OR 'retuxira' OR 'rg 105' OR 'rg105' OR 'rgb 03' OR 'rgb03' OR 'riabni' OR 'ristova' OR 'ritemvia' OR 'ritucad' OR 'ritumax' OR 'rituxan' OR 'rituximab' OR 'rituximab abbs' OR 'rituximab arrx' OR 'rituximab pvvr' OR 'rituximab-abbs' OR 'rituximab-arrx' OR 'rituximab-pvvr' OR 'rituxin' OR 'rituzena' OR 'rixathon' OR 'riximyo' OR 'ro 452294' OR 'ro452294' OR 'rtxm 83' OR 'rtxm83' OR 'ruxience' OR 'sait 101' OR 'sait101' OR 'sibp 02' OR 'sibp02' OR 'tidecron' OR 'tl 011' OR 'tl011' OR 'tqb 2303' OR 'tqb2303' OR 'truxima' OR 'tuxella' OR 'zytux' #2 'bortezomib'/de OR '[3 methyl 1 [[1 oxo 3 phenyl 2 [(pyrazinylcarbonyl) amino] propyl] amino] butyl] boronic acid' OR '[3 methyl 1 [[3 phenyl 2 (pyrazine 2 carbonylamino) propanoyl] amino] butyl] boronic acid' OR '[3 methyl 1 [3 phenyl 2 (pyrazine 2 carboxamido) propanamido] butyl] boronic acid' OR 'bortecad' OR 'bortezomib' OR 'bortezomib mannitol' OR 'bortezomib mannitol boronic ester' OR 'bxcl 101' OR 'bxcl101' OR 'chemobort' OR 'hsb 407' OR 'hsb 408' OR 'hsb407' OR 'hsb408' OR 'jnj 26866138' OR 'jnj26866138' OR 'ldp 341' OR 'ldp341' OR 'mg 341' OR 'mg341' OR 'milatib' OR 'mln 341' OR 'mln341' OR 'mylosome' OR 'myzomib' OR 'n [1 (dihydroxyboranyl) 3 methylbutyl] n (alpha) (2 pyrazinylcarbonyl) phenylalaninamide' OR 'n [1 (dihydroxyboranyl) 3 methylbutyl] n (alpha) (pyrazin 2 ylcarbonyl) phenylalaninamide' OR 'n [1 benzyl 2 (1 dihydroxyboranyl 3 methylbutylamino) 2 oxoethyl] pyrazinecarboxamide' OR 'ps 0341' OR 'ps 341' OR 'ps0341' OR 'ps341' OR 'velcade' OR 'wgi 0401' OR 'wgi0401' #3 'kidney transplantation'/de OR 'kidney allograft transplantation' OR 'kidney allotransplantation' OR 'kidney cadaver transplantation' OR 'kidney grafting' OR 'kidney	2.447

	homotransplantation' OR 'kidney retransplantation' OR 'kidney transplantation' OR 'renal homotransplantation' OR 'renal transplantation' OR 'renotransplantation' OR 'second set kidney transplantation' OR 'transplantation, kidney' #4 (#1 OR #2) AND #3 #5 4 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)		
Cochrane	#1 MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees 2101 #2 IDEC-C2B8 Antibody 29 #3 IDEC-C2B8 45 #4 IDEC C2B8 45 #5 IDEC C2B8 Antibody 29 #6 GP2013 32 #7 CD20 Antibody 1157 #8 Rituximab 6866 #9 Rituximab CD20 Antibody 775 #10 Rituxan 144 #11 Mabthera 461 #12 {OR #1-#11} 7280 #13 MeSH descriptor: [Bortezomib] explode all trees 738 #14 341, PS 230 #15 PS341 6 #16 PS-341 36 #17 PS 341 230 #18 LDP341 4 #19 LDP-341 3 #20 LDP 341 6 #21 Velcade 307 #22 {OR #13-#21} 522 #23 MeSH descriptor: [Kidney Transplantation] explode all trees 4700 #24 Renal Transplantation 14660 #25 Kidney Grafting 532 #26 Transplantations, Kidney 150 #27 Transplantation, Kidney 13751 #28 Grafting, Kidney 532 #29 Transplantation, Renal 14660 #30 Kidney Transplantations 150 #31 Transplantations, Renal 134 #32 Renal Transplantations 134 #33 {OR #24-#32} 18596 #34 #12 OR #22 17416 #35 #33 AND #34 833		833
Total			4186

Fonte: elaboração própria.

Apêndice 2. Estudos excluídos após leitura completa

Autor et al. ano	Título	Motivo da Exclusão
Coração - Rejeição Refratária		

Costanzo, 1997	Effects of methotrexate on acute rejection and cardiac allograft vasculopathy in heart transplant recipients.	Outra população.
McOmber, 2004	Non-ischemic left ventricular dysfunction after pediatric cardiac transplantation: treatment with plasmapheresis and OKT3.	Outra intervenção.
Itescu, 2002	Intravenous pulse administration of cyclophosphamide is an effective and safe treatment for sensitized cardiac allograft recipients.	Outra intervenção.
Hosenpud, 1992	Methotrexate for the treatment of patients with multiple episodes of acute cardiac allograft rejection.	Resumo de Congresso.
Bacal, 2003	Methotrexate in acute persistent humoral rejection: an option for graft rescue.	Outra população.
NCT05936086	A Randomized Controlled Study of High-dose Cyclophosphamide Induction Therapy in Adult Patients With HLH	Protocolo de pesquisa.
Rambaldi, 2015	Busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine as a preparative regimen for allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial	Outra população.
Herreros, 1995	Immunosuppression in heart transplantation	Sem acesso ao texto completo.
Novitzky, 1984	Reversal of acute rejection by cyclosporine in a heterotopic heart transplant	Outra população.
Wenham, 1981	A comparison of single dose Cyclosporin and cyclophosphamide for anti-rejection therapy	Outro comparador.
Kondo, 1974	Comparison of the efficacy of immunosuppressive regimens on orthotopic heart allografts.	Sem acesso ao texto completo.
Olsen, 1993	Vascular rejection in heart transplantation: clinical correlation, treatment options, and future considerations.	Outra população.
Coração - Rejeição Aguda		

Aggarwal, 2012	Low-dose rituximab therapy for antibody-mediated rejection in a highly sensitized heart-transplant recipient	Outro comparador.
Aranda, 2002	Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) therapy for acute cardiac humoral rejection: a case report	Outra intervenção.
Bangratz, 2001	Complications in heart transplantation: diagnosis and treatment	Outro idioma.
Brinkley, 2023	Efficacy of bortezomib desensitization among heart transplant candidates	Outra intervenção.
Cabrera, 2013	Characteristics and cost of treatment of acute rejection within 1 year after pediatric heart transplant: A multi-institutional study	Outra intervenção.
Carbone, 2020	Intravenous Immunoglobulin is Associated with Lower Rates of Reinfection in Solid Organ Recipients with Infection and Secondary Antibody Deficiency: a Multicenter Randomized Clinical Trial	Resumo de congresso.
Carbone, 2020	Preliminary Results of a Randomized Clinical Trial of Intravenous Immunoglobulin in Solid Organ Recipients with Severe Infection and Secondary Antibody Deficiency	Protocolo de pesquisa.
Carbone, 2022	Preliminary Results of a Randomized Clinical Trial of Intravenous Immunoglobulin in Solid Organ Recipients with Severe Infection and Secondary Antibody Deficiency	Protocolo de pesquisa.
Chandraker, 2016	Rituximab induction in cardiac transplantation is associated with accelerated coronary artery vasculopathy: CTOT11	Resumo de congresso.
Colvin, 2015	Antibody-mediated rejection in cardiac transplantation: emerging knowledge in diagnosis and management: a scientific statement from the American Heart Association.	Outro desfecho.
Coutance, 2015	Late antibody-mediated rejection after heart transplantation: Mortality, graft function, and fulminant cardiac allograft vasculopathy.	Outro comparador
Coutance, 2017	Early acute humoral rejection does not alter prognosis after heart transplantation	Resumo de congresso.
Dhillon, 2024	Does bortezomib influence pre-transplant desensitization therapy or benefit post-heart transplant outcomes for highly sensitized patients?	Outra intervenção.
Dhillon, 2023	Does Bortezomib Have an Effect on Pre-Transplant Desensitization Therapy or Benefit Post-Heart Transplant Outcomes for Highly Sensitized Patients	Outro comparador.
Everly, 2009	A summary of bortezomib use in transplantation across 29 centers.	Outro comparador.
Gambetta, 2011	Immune monitoring of pediatric heart transplant recipients through serial donor specific antibody testing - An initial experience and review of the literature	Outro comparador.
Garrett, 2005	Treatment of vascular rejection with rituximab in cardiac transplantation.	Outra população.
Gazdic, 2015	Bortezomib-containing regimen for primary treatment of early antibody-mediated cardiac allograft rejection: a case report.	Outra intervenção.
Ghafourian, 2017	Exploring differential antibody response to bortezomib in heart transplantation	Resumo de congresso.
Hammond, 1989	Vascular (humoral) rejection in heart transplantation: pathologic observations and clinical implications.	Outra população.
Irving, 2011	Experience with ABO-incompatible cardiac transplantation in sensitised patients	Resumo de congresso.
Keogh, 1992	Five-year follow-up of a randomized double-drug versus triple-drug therapy immunosuppressive trial after heart transplantation	Outro desfecho.
Kobashigawa, 2021	MCS and desensitization	Resumo de congresso.
Kobashigawa, 2011	Post-Transplant Outcome of the Highly Sensitized Patient Awaiting Heart Transplant Treated with Desensitization	Resumo de congresso.
Kobashigawa, 2018	Late response to desensitization therapy	Resumo de congresso.
Kobashigawa, 2012	The category of biopsy-negative rejection in heart transplantation	Resumo de congresso.
Khuu, 2013	Comparing bortezomib to traditional therapies for antibody-mediated rejection (AMR): out with the old?	Resumo de congresso.

Kwiatkowski, 2014	Evaluating the use of bortezomib and eculizumab in desensitization of transplant patients	Outra intervenção.
Leech, 2006	Management of the sensitized cardiac recipient: the use of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin	Outra intervenção.
Li, 2019	Corticosteroids and Intravenous Immunoglobulin in Pediatric Myocarditis: A Meta-Analysis.	Outra população.
Mahle, 2012	Bortezomib for management of antibody-mediated rejection following pediatric heart transplantation	Resumo de congresso.
Morrow, 2012	Rapid reduction in donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies and reversal of antibody-mediated rejection with bortezomib in pediatric heart transplant patients	Outra intervenção.
NCT01078454, 2010	Melphalan and Dexamethasone With or Without Bortezomib in Treating Patients With Previously Untreated Systemic Light-Chain Amyloidosis	Protocolo de pesquisa.
Oaklander, 2017	Treatments for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): an overview of systematic reviews	Outra população.
Oertel, 2005	Effect of anti-CD 20 antibody rituximab in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD).	Outra população.
Patel, 2018	IVIg induction may be helpful in highly sensitized patients after heart transplantation	Resumo de congresso.
Penninga, 2013	Immunosuppressive T-cell antibody induction for heart transplant recipients	Outra intervenção.
Raftopoulos, 2023	Bridge to Transplant and Transplant Outcomes in Cardiac Amyloidosis: A Systematic Review	Resumo de congresso.
Sarmiento, 2014	Intravenous immunoglobulin as an intervention strategy of risk factor modification for prevention of severe infection in heart transplantation.	Outro desfecho.
Sarmiento, 2017	Potential intravenous immunoglobulin mediated protection against severe infections in a randomized clinical trial in solid organ transplantation	Protocolo de pesquisa.
Singh, 2011	Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview	Outra população.
Sipahi, 2019	Antibody-mediated rejection after cardiac transplant: Treatment with immunoabsorption, intravenous immunoglobulin, and anti-thymocyte globulin.	Outro desfecho.
Starling, 2019	Accelerated Allograft Vasculopathy With Rituximab After Cardiac Transplantation.	Outro comparador.
Thrush, 2016	A multi-institutional evaluation of antibody-mediated rejection utilizing the Pediatric Heart Transplant Study database: Incidence, therapies and outcomes.	Outra intervenção
Toscano, 2014	Rituximab in recurrent idiopathic giant cell myocarditis after heart transplantation: a potential therapeutic approach.	Outra intervenção
Tubman, 2007	Acquired immune cytopenias post-cardiac transplantation respond to rituximab.	Outro desfecho.
UMIN000030525, 2018	Study for development of new treatment for antibody mediated rejection after organ transplantation	Protocolo de pesquisa.
Vasilescu, 2011	15-year actuarial survival of heart allografts in patients monitored for anti-HLA antibodies before and after transplantation	Resumo de congresso.
Villa, 2020	Hyperacute graft dysfunction in an orthotopic heart transplant in the presence of non-HLA antibodies.	Outra intervenção.
Waechter, 2016	Bortezomib and ONX0914 in experimental heart transplantation	Resumo de congresso.
Youn, 2020	Desensitization in Mechanical Circulatory Support Patients Awaiting Heart Transplantation: What is the Post-Transplant Outcome?	Resumo de congresso.
Pulmão		
Florez, 2024	Real World Evaluation of Lung Transplant Antibody Mediated Rejection Treatment	Resumo de Congresso.
Fígado		

Akabane, 2025	Immunotherapy in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: A comprehensive review	Outro desfecho.
Akhtar, 2019	Long term disease free survival after treating PFIC-2 recurrence with modified protocol of Plasmapheresis, Intravenous Immunoglobulin, Rituximab and immune suppression modification	Resumo de congresso.
Angeli, 2008	Nephrotoxicity of intravenous immunoglobulin in the setting of liver transplantation or HBV-related cirrhosis: an undervalued topic.	Outro desfecho.
Annicchiarico	Orthotopic liver transplantation after successful treatment with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for severe steroid-resistant autoimmune hemolytic anemia: a case report.	Outra intervenção.
An, 2025	Outcomes After Emergent ABO-Incompatible Living Donor Liver Transplantation	Resumo de congresso.
Atchaneeyasakul, 2017	Osmotic demyelination syndrome: plasmapheresis versus intravenous immunoglobulin?	Outra intervenção.
Balachandran, 2023	Safe ABOi Living donor liver transplantation after desensitisation using ultra-low dose Rituximab and Plasmapheresis	Outra intervenção.
Balakrishnan, 2021	Anaesthetic implications and transfusion practices in ABO incompatible living donor liver transplantation: Case series	Outra intervenção.
Baradaran, 2022	Antibody-Mediated Rejection in Adult Liver Transplant Recipients: A Case Series and Literature Review.	Outra intervenção.
Bejaoui, 2013	Proteasome inhibition protects steatotic liver graft through modulation of the AMPK, AKT and mtor pathways	Resumo de congresso.
Bejaoui, 2013	Bortezomib protects steatotic liver graft against ischemia reperfusion injury. Modulation of the AMPK, AKT and mTOR pathways	Resumo de congresso.
Botha, 2021	ABO incompatible liver transplantation in children with acute liver failure	Resumo de congresso.
Bowden, 1991	Cytomegalovirus (CMV)-specific intravenous immunoglobulin for the prevention of primary CMV infection and disease after marrow transplant	Outra intervenção.
Bueno, 2010	Impact of rituximab on chemotherapy in the treatment of postransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) after pediatric liver transplantation	Resumo de congresso.
Burns, 2020	Real-world Outcomes With Rituximab-based Therapy for Posttransplant Lymphoproliferative Disease Arising After Solid Organ Transplant.	Outra intervenção.
Cai, 2020	A common error in using combined treatment with rituximab and plasmapheresis (PP) to prevent or treat antibody mediated rejection (AMR)	Resumo de congresso.
Cantarovich, 1998	Successful treatment of post-transplant lymphoproliferative disorder with interferon-alpha and intravenous immunoglobulin.	Outra intervenção.
Carbone, 2018	Intravenous immunoglobulin replacement therapy in solid organ transplantation with severe infections and secondary antibody deficiency: proof of concept	Resumo de congresso.
Carbone, 2022	Intravenous Immunoglobulin is Associated with Lower Rates of Reinfection in Solid Organ Recipients with Infection and Secondary Antibody Deficiency: A Multicenter Randomized Clinical Trial	Resumo de congresso.
Choi, 2016	ABO incompatible liver transplantation using plasma exchange and Anti-CD20 monoclonal antibody	Resumo de congresso.
Choi, 2014	First experience of ABO incompatible liver transplantation in local transplant center using plasma exchange and anti-cd20 monoclonal antibody	Resumo de congresso.
Cho, 2025	Impact of the High Baseline Anti-AB Antibody Titer on the Clinical Outcomes in Living Donor Liver Transplantation	Resumo de congresso.
Cicalese, 2024	Antibody-Mediated Rejection in Liver Transplantation: Immuno-Pathological Characteristics and Long-Term Follow-Up.	Outra intervenção.
Cornejo, 2009	Intestinal perforation associated with rituximab therapy for post-transplant lymphoproliferative disorder after liver transplantation.	Outra intervenção.
De Magnée, 2021	Is abo incompatible living donor liver transplantation really a good alternative for pediatric recipients?	Outra intervenção.
De man, 1993	Long-term application of human polyclonal hepatitis-B immunoglobulin to prevent hepatic allograft infection. A review of the literature and presentation of five cases	Outra intervenção.

Desai, 2013	Use of bortezomib and rituximab after abo incompatible liver transplantation	Resumo de congresso.
Dopazo, 2013	A case of acute humoral rejection in liver transplantation as cause of acute liver failure 1 year after liver transplantation	Resumo de congresso.
Duan, 2018	Multiple combined treatment of acute Hmoral rejection after abo-comptible liver transplantation	Resumo de congresso.
Dugar, 2023	Management of antibody-mediated rejection in pediatric liver transplant	Resumo de congresso.
Egawa, 2014	Impact of rituximab desensitization on blood-type-incompatible adult living donor liver transplantation: a Japanese multicenter study.	Outra intervenção.
Egawa, 2017	Optimal dosage regimen for rituximab in ABO-incompatible living donor liver transplantation.	Outra intervenção.
Egawa, 2014	ABO-incompatible liver transplantation	Resumo de congresso.
Egawa, 2014	Effects of rituximab on ABO-incompatible pediatric liver transplantation: A japanese multicenter study	Resumo de congresso.
Egawa, 2015	The best regimen using rituximab for blood type incompatible living donor liver transplantation	Resumo de congresso.
Egawa, 2012	Impact of rituximab desensitization in blood type incompatible adult living donor liver transplantation - Japanese multicenter study	Resumo de congresso.
Flagras, 1996	Incidence and predictors of cytomegalovirus pneumonia in orthotopic liver transplant recipients. Boston Center for Liver Transplantation CMVIG Study Group.	Outra intervenção.
Flagras, 1997	Cytomegalovirus immune globulin (CMVIG) prophylaxis is associated with increased survival after orthotopic liver transplantation. The Boston Center for Liver Transplantation CMVIG Study Group.	Outra população.
Gül, 2023	Prevention of Gestational Alloimmune Liver Disease by Intravenous Immunoglobulin Administration in the Second Trimester: A Presentation of Two Cases	Outra população.
Gocho, 2020	Overcoming ABO Blood Type Incompatibility in Living Donor Liver Transplantation	Resumo de congresso.
Gurevich, 2013	Pediatric non-abo-identical living donor liver transplantation (LDLT)	Resumo de congresso.
Han, 2019	Are only pre-transplant rituximab and plasma exchange sufficient for desensitization protocol of ABO incompatible LDLT?	Resumo de congresso.
Hartmann, 2011	Posttransplant lymphoproliferative disease in liver transplant patients.	Outra intervenção.
Hayashida, 2007	Successful prolonged rituximab treatment for post-transplant lymphoproliferative disorder following living donor liver transplantation in a child.	Outra intervenção.
Herrero, 2018	Post-transplant lymphoproliferative disease after liver transplantation.	Outro desfecho.
Ho, 2010	Concurrent acute cellular and humeral rejection in a liver recipient rescued by sequential administration of plasmapheresis, IVIG and Rituximab	Resumo de congresso.
Hsu, 2020	ABO-Incompatible Living Donor Liver Transplantation with Reduced Rituximab Dose: A Retrospective Analysis of 65 Patients - Can We Fast-Track Liver Transplant Surgery and Improve Long-Term Survival?	Outra intervenção.
Hsu, 2014	Acute hepatic failure caused by hepatitis B virus reactivation in patients receiving immunomodulatory agents for autoimmune diseases	Outra população.
Hsu, 2017	Reduced rituximab with prophylactic antibiotic treatment improves the infectious complications in patients undergoing abo-incompatible living donor liver transplantation	Resumo de congresso.
Ichida, 2021	ABO incompatible living donor liver transplantation at our institution	Resumo de congresso.
Ikegami, 2014	Simple and safe ABO incompatible adult-to-adult living donor liver transplantation protocol	Resumo de congresso.
Ikegami, 2009	Rituximab, IVIG, and plasma exchange without graft local infusion treatment: a new protocol in ABO incompatible living donor liver transplantation.	Outra intervenção.

Iso, 2013	Discrepancy of B cell frequency between periphery and spleen after rituximab treatment in ABO-incompatible liver transplantation.	Sem acesso ao texto completo.
Jain, 2005	Rituximab (chimeric anti-CD20 antibody) for posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation in adults: long-term experience from a single center.	Outra intervenção.
Jung, 2011	Successful ABO-incompatible adult living donor liver transplantation without local infusion therapy under rituximab prophylaxis	Resumo de congresso.
Karasu, 2003	Hemophagocytic syndrome after living-related liver transplantation.	Outra intervenção.
Kawagishi, 2005	New strategy for ABO-incompatible living donor liver transplantation with anti-CD20 antibody (rituximab) and plasma exchange.	Outra intervenção.
Kawagishi, 2013	iABO KT in Japan: Impact of rituximab desensitization on blood-type incompatible living donor liver transplantation in adults: A Japanese multicenter study	Resumo de congresso.
Khalaf, 2010	Malignancies after liver transplantation: A single center experience	Resumo de congresso.
Kim, 2017	Single-center experience of aboincompatible living donor liver transplantation with a simplified desensitization protocol	Resumo de congresso.
Kim, 2015	An early single-center experience of ABO incompatible living donor liver transplantation: New simplified intravenous immunoglobulin protocol without local infusion therapy	Resumo de congresso.
Kim, 2013	Short-term outcome of ABO-incompatible adult living donor liver transplantation	Resumo de congresso.
Kim, 2018	A simplified protocol using rituximab and immunoglobulin for ABO-incompatible low-titre living donor liver transplantation.	Outra intervenção.
Kim, 2010	Desensitization of T lymphocytotoxic cross-match strong positive patients in adult living donor liver transplantation	Resumo de congresso.
Klaudel-Dreszler, 2021	The efficacy and safety of Rituximab treatment in children affected with giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia-a single center experience	Resumo de congresso.
Koch, 2013	Four-year allograft survival in a highly sensitized combined liver-kidney transplant patient despite unsuccessful anti-HLA antibody reduction with rituximab, splenectomy, and bortezomib.	não aborda a população
Kornberg, 2015	Intravenous immunoglobulins in liver transplant patients: Perspectives of clinical immune modulation.	Outro desfecho.
Kumar, 2019	ABO incompatible living donor liver transplant: Result from a single institution	Resumo de congresso.
Kuroki, 2025	Impact of pre-transplant anti-cd20 antibody administration on post-transplant ebv infection after pediatric liver transplantation	Resumo de congresso.
Luterio, 2023	The role of intravenous immunoglobulin in the treatment of community - Acquired West Nile virus encephalitis after liver transplantation.	Outra população.
Lee, 2014	ABO-incompatible liver transplantation using therapeutic plasma exchange	Resumo de congresso.
Lee, 2018	ABO-incompatible liver transplantation using only rituximab for patients with low anti-ABO antibody titer	Resumo de congresso.
Lee, 2012	Post-operative anti-CD20 monoclonal antibody infusion therapy without splenectomy for ABO-incompatible living-donor liver transplantation	Resumo de congresso.
Lee, 2017	Outcomes after liver transplantation in accordance with ABO compatibility: A systematic review and meta-analysis.	Outra intervenção.
Lee, 2018	A comparison of desensitization methods: Rituximab with/without plasmapheresis in ABO-incompatible living donor liver transplantation.	Outra intervenção.
Lee, 2017	Pediatric ABO-incompatible living donor liver transplantation without pre-transplant plasmapheresis: Report of four cases	Resumo de congresso.
Lee, 2013	Rituximab, plasma exchange, basiliximab, and IVIG without graft local infusion and splenectomy: A new simplified protocol in ABO incompatible living donor liver transplantation	Resumo de congresso.
Lee, 2014	A novel protocol for abo incompatible living donor liver transplantation without graft local infusion and splenectomy	Resumo de congresso.

Lee, 2014	ABO-incompatible living donor liver transplantation without graft local infusion and splenectomy.	Outra intervenção.
Lee, 2015	ABO incompatible living donor liver transplantation using rituximab without plasma exchange	Resumo de congresso.
Lee, 2018	ABO-incompatible living donor liver transplantation using a desensitizing protocol without local graft infusion therapy and splenectomy	Resumo de congresso.
Ludwig, 2011	Plasmapheresis and Intravenous Immune Globulin Improve Neurologic Outcome of Central Pontine Myelinolysis Occurring Post Orthotopic Liver Transplant.	Outro desfecho.
Mack, 2017	Correlation of immune markers with short-term outcomes in biliary atresia following IVIG treatment	Resumo de congresso.
Maecker-Kolhof, 2016	Response-adapted sequential immuno-chemotherapy of post-transplant lymphoproliferative disorders in pediatric solid organ transplant recipients: results from the prospective Ped-PTLD 2005 trial	Resumo de congresso.
Mejía, 2025	ABO - incompatible liver transplantation from deceased donors: a promising alternative for latin america in low organ donation scenarios	Resumo de congresso.
Mendes, 2013	ABO-incompatible liver transplantation in acute liver failure: a single Portuguese center study.	Outra intervenção.
Mohan, 2021	Pediatric ABO-incompatible Living Related Donor Liver Transplantation: Experience from Indian Subcontinent.	Sem acesso ao texto completo.
Montgomery, 2018	Antibody-mediated rejection: New approaches in prevention and management.	Outra população.
Moreno, 2011	Complete response to rituximab® in liver-transplant patient with diffuse large cell lymphoma	Resumo de congresso.
NCT00473824	Randomized Phase II Study of Hepatitis C Immune Globulin Intravenous (Human), Civacir(TM), in Liver Transplantation	Resumo de congresso.
Na, 2018	Modified protocol for ABO-incompatible living donor liver transplantation with rituximab and intravenous immunoglobulin without plasma exchange	Resumo de congresso.
Nakao, 2015	Outcome of ABO-incompatible living donor liver transplantation in single center experience	Resumo de congresso.
Nacimbene, 2007	Acute thrombocytopenia after liver transplant: role of platelet activation, thrombopoietin deficiency and response to high dose intravenous IgG treatment.	Outra população.
Matsuda, 2019	Outcomes of a tailored rituximab-based desensitization protocol without local infusion therapy for ABO-incompatible adult living donor liver transplantation	Resumo de congresso.
Ng, 2018	Autoimmune haemolytic anaemia with giant cell hepatitis and concurrent bile salt export pump deficiency: Challenges in diagnosis and management	Resumo de congresso.
Nooruddin, 2016	Final results of IHC analysis and prognostic factors in post transplant lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation	Resumo de congresso.
Oertel, 2005	Effect of anti-CD 20 antibody rituximab in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD).	Outra intervenção.
Ogura, 2015	Rituximab desensitization for living donor liver transplantaiton with preformed class-II donor specific antibodies	Resumo de congresso.
Ogura, 2019	Rituximab desensitization to liver transplantaiton recipients with preformed donor specific antibodies to prevent antibody mediated rejecton	Resumo de congresso.
Oh, 2016	Bortezomib treatment of PFIC II recurrence in a child with liver transplantation: 2 year follow-up	Resumo de congresso.
Okada, 2015	The impact of rituximab in ABOincompatible pediatric living donor liver transplantation: The experience of a single center	Outra intervenção.
Okada, 2014	The impact of rituximab in ABOincompatible pediatric living donor liver transplantation: The experience of a single center	Resumo de congresso.
Onda, 2020	The impact of rituximab in ABOincompatible pediatric living donor liver transplantation: The experience of a single center	Resumo de congresso.
Paterno, 2012	Bortezomib for acute antibody-mediated rejection in liver transplantation.	Sem acesso ao texto completo.

Poola, 2017	Reversal of ductopenic rejection after pediatric liver transplantation	Resumo de congresso.
Protopapadakis, 2024	A systematic review of treatment and outcomes for late cellular rejection, chronic ductopenic rejection, and antibody mediated rejection after liver transplantation	Resumo de congresso.
Raut, 2011	Is splenectomy necessary for ABO-incompatible liver transplantation in the era of rituximab?	Resumo de congresso.
Reji, 2025	Incidence and outcomes of post-transplant lymphoproliferative disorder in the Western Australian liver transplant population: a 24-year retrospective study.	Outra população.
Rhee, 2011	West Nile virus encephalitis acquired via liver transplantation and clinical response to intravenous immunoglobulin: case report and review of the literature.	Outra intervenção.
Rodríguez, 2017	Maintenance immunosuppression for adults undergoing liver transplantation: a network meta-analysis	Outra intervenção.
Sakai, 2014	The impact of FC receptor polymorphism on infection-related complications in ABO-incompatible living donor liver transplantation under rituximab-based immunosuppressive regimen	Resumo de congresso.
Sakuma, 2023	Factors Associated with Rituximab-Mediated B Cell Depletion in ABO-Incompatible Adult Living Donor Liver Transplantation	Resumo de congresso.
Samarakoon, 2013	Excellent clinical outcomes in ABO incompatible liver transplantation with rituximab and plasmapheresis	Resumo de congresso.
Sarmiento, 2017	Potential intravenous immunoglobulin mediated protection against severe infections in a randomized clinical trial in solid organ transplantation	Resumo de congresso.
Semash, 2025	Bortezomib as a Potential Treatment for Recurrent Autoimmune Hepatitis Following Pediatric Liver Transplantation.	Outra intervenção.
Serinet, 2002	Anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) treatment for Epstein-Barr virus-associated, B-cell lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant recipients.	Outra população.
Shagrani, 2016	Plasmapheresis, intravenous immunoglobulin and rituximab successfully treat recurrent progressive familial intrahepatic cholestasis type 2 (PFIC-2) after liver transplantation	Resumo de congresso.
Shen, 2014	A modified protocol with rituximab and intravenous immunoglobulin in emergent ABO-incompatible liver transplantation for acute liver failure.	Outra intervenção.
Shizuku, 2023	Clinical Outcomes of Administration of Rituximab for Desensitization in Liver Transplant Patients with Preformed Donor-Specific Antibodies: A Single-Center Experience.	Outra intervenção.
Soejima, 2011	Strategic breakthrough and paradigm shift in adult ABO-incompatible liver transplantation	Resumo de congresso.
Soin, 2014	Improving safety of abo-incompatible LDLT with a simplified protocol of low-dose rituximab and double-filtration plasmapheresis	Resumo de congresso.
Song, 2014	A single center experience of ABO-incompatible adult living donor liver transplantation: 230 cases over 5 years	Resumo de congresso.
Song, 2013	Risk factor analysis of biliary stricture in ABO incompatible (ABOi) adult living donor liver transplantation (ALDLT)	Resumo de congresso.
Song, 2014	Biliary stricture is the only concern in ABO-incompatible adult living donor liver transplantation in the rituximab era.	Outra intervenção.
Song, 2016	Largest single center experience of ABO-incompatible adult living donor liver transplantation under the desensitization protocol with rituximab	Resumo de congresso.
Song, 2012	No immunological failure in 100 cases of ABO-incompatible adult living donor liver transplantation under rituximab prophylaxis	Resumo de congresso.
Song, 2014	Risk factor analysis of biliary stricture in abo incompatible adult living donor liver transplantation	Resumo de congresso.
Soyama, 2024	Consecutive disruption of intrahepatic bile ducts after ABO-incompatible living-donor re-liver transplantation: A case report	Outra intervenção.
Stange, 2010	Fulminant hepatic failure due to chemotherapy-induced hepatitis B reactivation: role of rituximab.	Outra intervenção.
Suh, 2025	Efficacy and Safety of Intravenous Immunoglobulin in ABO-Incompatible Adult Living Donor Liver Transplantation: A Phase 2 Clinical Trial	Resumo de congresso.

Sun, 2023	An adult case of refractory autoimmune neutropenia after liver transplantation.	Outra intervenção.
Tajima, 2019	Risk factors for antibody-mediated rejection after adult ABO-incompatible living-donor liver transplantation in the era of rituximab desensitization: A single center experience	Resumo de congresso.
Takaki, 2007	Short-term high-dose followed by long-term low-dose hepatitis B immunoglobulin and lamivudine therapy prevented recurrent hepatitis B after liver transplantation.	Outra intervenção.
Takano, 2016	Successful living donor liver transplantation for primary biliary cirrhosis with ABO blood type incompatibility and strongly positive donor-specific HLA antibodies	Resumo de congresso.
Takatsuki, 2014	The analysis of the changes of immunologic factors in long-term adult abo-incompatible living donor liver transplantation	Resumo de congresso.
Tanabe, 2010	Adult ABO-incompatible living donor liver transplantation: No immunological losses using intra-portal infusion combined with rituximab	Resumo de congresso.
Testa, 2008	Adult living-donor liver transplantation with ABO-incompatible grafts.	Outra intervenção.
Tran, 2020	Acute hepatitis b infection in a liver transplant recipient: Possible role of IVIG	Resumo de congresso.
UMIN000023064	To control antibody mediated rejection following kidney and liver transplantation in ABO-incompatible, donor specific antibody positive patients by using rituximab, proteasome inhibitor, complement inhibitor, and immunoglobulin administration	Sem acesso ao texto completo.
Uryuhara, 2015	Successful protocol with rituximab in adult living donor liver transplantation across ABO barrier	Resumo de congresso.
Venkataraman, 2025	ABO-Incompatible Living Donor Liver Transplantation (ABOi LDLT): The Gleneagles Hospital Experience	Resumo de congresso.
Wai, 2009	Humoral rejection of the liver	Resumo de congresso.
Wischlen, 2023	Iterative antibody-induced bile salt export pump deficiency after successive liver transplantations successfully treated with plasmapheresis and rituximab.	Outra intervenção.
Xiao, 2023	ABO-Incompatible Liver Transplantation under the Desensitization Protocol with Rituximab: Effect on Biliary Microbiota and Metabolites	Outra intervenção.
Yedibla, 2003	Anti-CD20 monoclonal antibody treatment of Epstein-Barr virus-induced intrahepatic lymphoproliferative disorder following liver transplantation.	Outra intervenção.
Yokota, 2021	Intravenous immunoglobulin protects liver allograft from ischemia reperfusion injury in human liver transplantation	Resumo de congresso.
Zaouali, 2013	Proteasome inhibitors protect the steatotic and non-steatotic liver graft against cold ischemia reperfusion injury.	Outra população.
Zavala-Rodriguez, 2024	[Adenovirus-related acute liver failure treated with intravenous immunoglobulin].	Outra população.
Zhang, 2021	A novel MSC-based immune induction strategy for ABO-incompatible liver transplantation: a phase I/II randomized, open-label, controlled trial.	Outra intervenção.
Zhilkin, 2018	Cytomegalovirus infection after transplantation in pediatric liver recipients	Resumo de congresso.
Zompi, 2000	Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with clonal lymphoproliferative disorders after orthotopic liver transplantation: a report of three cases	Outra intervenção.
Pâncreas		

Biglarnia, 2015	Impact of duodenal cuff inflammation on outcome after pancreas transplantation	Resumo de Congresso.
Covach, 2015	Plasmapheresis in the setting of antibody and cellular rejection after pancreas transplant	Resumo de Congresso.
Everly, 2009	A summary of bortezomib use in transplantation across 29 centers	Outro delineamento.
Fridell, 2015	Pancreas transplantation induction with rabbit antithymocyte globulin	Resumo de Congresso.
Govil, 2010	Antibody mediated rejection in pancreas allografts	Resumo de Congresso.
Gruessner, 2011	Improved outcome of pancreas transplants alone with antibody induction	Resumo de Congresso.
Leino, 2016	Evaluation of the toxicity profile of proteasome inhibitor bortezomib in kidney transplant recipients	Resumo de Congresso.
Martins, 2011	Pancreas-kidney transplantation—analysis on 12 years of experience	Resumo de Congresso.
Minué, 2015	Responsiveness to rituximab, plasmapheresis and IVIG in AMR	Resumo de Congresso.
Oertel SH, 2006	Effect of anti-CD20 antibody rituximab in patients with PTLT	Outra população.
Trappe, 2012	Interim analysis of the largest prospective trial of rituximab in PTLT	Resumo de Congresso.
Verschuuren, 2005	Treatment of post-transplant lymphoproliferative disease with rituximab	Outra população.
Intestino Delgado		
Berney, 2002	Successful treatment of posttransplant lymphoproliferative disease with prolonged rituximab treatment in intestinal transplant recipients	Outra intervenção.
Chiou, 2018	Hypogammaglobulinemia and bacterial infections following pediatric post-transplant lymphoproliferative disorder in the rituximab era.	Outra população.
Chiou, 2019	Hypogammaglobulinemia and bacterial infections following pediatric post-transplant lymphoproliferative disorder in the rituximab era.	Outra intervenção.
Czubkowski, 2011	Immune-mediated hemolytic anemia in children after liver and small bowel transplantation.	Outro desfecho.
Garcia, 2024	B-Cell Induction Therapies in Intestinal	Outra intervenção.
Gerlach, 2011	Salvage therapy for refractory rejection and persistence of donor-specific antibodies after intestinal transplantation using the proteasome inhibitor bortezomib.	Outra intervenção.
Knops, 2020	Bortezomib for autoimmune hemolytic anemia after intestinal transplantation.	Outra população.
Ptit, 2017	Impacts of donor-specific anti-HLA antibodies and antibody-mediated rejection on outcomes after intestinal transplantation in children.	Outra intervenção.
Ravindra, 2012	Survey of practices at small bowel transplant centers in the united states	Outra população.
Vianna, 2009	Intestinal and multivisceral transplantation at Indiana University: 6 years' experience with 100 cases.	Outra intervenção.
Wu, 2017	Successful Rescue of Late-onset Antibody-mediated Rejection 12 Years After Living-donor Intestinal Transplantation: A Case Report.	Outra intervenção.
Rim		

Bahena Méndez, 2020	Antibody-Mediated Rejection Treatment With Bortezomib in Renal Transplant Recipients: A Single-Center 24-Month Follow-up Case Report	Desenho de estudo.
Bahena Méndez, 2020	Antibody-Mediated Rejection Treatment With Bortezomib in Renal Transplant Recipients: A Single-Center 24-Month Follow-up Case Report	Duplicado.
Claes, 2014	Protective immunity and use of bortezomib for antibody-mediated rejection in a pediatric kidney transplant recipient	Desenho de estudo.
Faguer, 2007	Rituximab therapy for acute humoral rejection after kidney transplantation	Desenho de estudo.
Flechner, 2010	The role of proteasome inhibition with bortezomib in the treatment of antibody-mediated rejection after kidney-only or kidney-combined organ transplantation	Desenho de estudo.
Gheith, 2017	Early Versus Late Acute Antibody-Mediated Rejection Among Renal Transplant Recipients in Terms of Response to Rituximab Therapy: A Single Center Experience	Outro comparador.
Gulleroglu, 2013	Antibody-mediated rejection and treatment in pediatric patients: one center's experience	Desenho de estudo.
Hurtado-Castillo, 2025	Respuesta terapéutica y seguimiento del rechazo del injerto renal mediado por anticuerpos	Desenho de estudo.
Kaposztas, 2009	Impact of rituximab therapy for treatment of acute humoral rejection	Desenho de estudo.
Kolonko, 2020	The Preliminary Results of Bortezomib Used as A Primary Treatment for An Early Acute Antibody-Mediated Rejection after Kidney Transplantation – A Single-Center Case Series	Desenho de estudo.
Kranz, 2011	Acute antibody-mediated rejection in paediatric renal transplant recipients	Desenho de estudo.
Lachmann, 2017	Treatment of Antibody-Mediated Renal Allograft Rejection: Improving Step by Step	Desenho de estudo.
Lee, 2024	Effect of Plasmapheresis on the Efficacy of Rituximab in Antibody-Mediated Rejection Patients	Desenho de estudo.
Rodríguez Ferrero, 2010	Treatment of acute antibody-mediated rejection: a single-center experience	Desenho de estudo.
Twombly, 2013	Acute antibody-mediated rejection in pediatric kidney transplants: a single center experience	Desenho de estudo.
Waiser, 2012	Comparison between bortezomib and rituximab in the treatment of antibody-mediated renal allograft rejection	Desenho de estudo.
Wang, 2015	Bortezomib-based treatment of acute antibody-mediated rejection: a case report	Desenho de estudo.
Wong, 2009	Bortezomib in kidney transplant recipients with antibody mediated rejection: three case reports	Desenho de estudo.
Yilmaz, 2025	Rituximab in antibody-mediated rejection following kidney transplantation: clinical and pathological outcomes	Desenho de estudo.
Abbas, 2019	Management of Plasma Cell-Rich Acute Rejection in Living-Related Kidney Transplant: Role of Proteasome Inhibitor	Desenho de estudo.
Ahmadi, 2017	Rituximab-Related Late-Onset Neutropenia in Kidney Transplant Recipients Treated for Antibody-Mediated Acute Rejection	Outro desfecho.
Amélie, 2012	Failure of bortezomib in acute antibody-mediated rejection after a pediatric renal transplantation	Resumo de Congresso.
Ayvazoglu Soy, 2016	Management of humoral rejection in renal transplantation: Results of a single center	Resumo de Congresso.
Bailly, 2016	Prognosis value of C1Q binding anti-HLA antibodies in acute antibody-mediated rejection in kidney transplantation	Protocolo de Pesquisa.
Bailly, 2018	Five-year outcomes after randomized treatment by rituximab in early acute antibody-mediated rejection in renal transplantation: long term outcomes of the RITUX ERAH study	Resumo de Congresso.
Bailly, 2020	An extension of the RITUX-ERAH study, multicenter randomized clinical trial comparing rituximab to placebo in acute antibody-mediated rejection after renal transplantation.	Outro comparador.
Buttigieg, 2020	Treatment strategies of antibody mediated rejection in kidney transplantation: A systematic review and meta-analysis	Resumo de Congresso.

Dalili, 2020	SAT-330 COULD ADDING BORTEZOMIB HAVE BENEFIT FOR ANTIBODY MEDIATED REJECTION AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION?	Resumo de Congresso.
Dalili, 2020	Could adding bortezomib have benefit for antibody mediated rejection after kidney transplantation?	Resumo de Congresso.
Dasgupta, 2016	Single centre experience on treatment of antibody mediated rejection in renal transplant recipients	Resumo de Congresso.
Dobiliene, 2012	The comprehensive treatment for acute humoral rejection after renal transplantation for 14 years old boy	Resumo de Congresso.
Duerr, 2014	Superior long-term efficacy of bortezomib combined with high dose IVIG in contrast to rituximab based antibody-mediated rejection therapy in renal transplant patients-a comparative retrospective analysis	Resumo de Congresso.
Engen, 2022	Treatment Modality and Outcomes of Antibody-Mediated Rejection in Pediatric Kidney Transplant Recipients: The PARAMOUR Study.	Resumo de Congresso.
Eskandary, 2014	Late Antibody-Mediated Rejection in a Large Prospective Cross-Sectional Study of Kidney Allograft Recipients--Preliminary Results of the Screening Phase of the BORTEJECT Trial.	Desenho de estudo.
Eskandary, 2014	Bortezomib in late antibody-mediated kidney transplant rejection (BORTEJECT Study): study protocol for a randomized controlled trial.	Outra população.
Etemadifar, 2023	Rituximab-associated PRES in antibody-mediated kidney rejection: A case report.	Outro comparador.
Flechner, 2010	The role of proteasome inhibition with bortezomib in the treatment of antibody mediated rejection (AMR) after renal transplantation	Resumo de Congresso.
Gheith, 2013	Acute antibody-mediated rejection in paediatric renal transplant recipients: Single centre experience	Resumo de Congresso.
Grenda, 2016	Rituximab is not a "magic drug" in post-transplant recurrence of nephrotic syndrome.	Outro comparador.
Gupta, 2014	Late antibody-mediated rejection in renal allografts: outcome after conventional and novel therapies.	Outro desfecho.
Halim, 2010	Late acute antibody mediated rejection after nine years of renal transplantation.	Outra população.
Hamawi, 2009	Use of bortezomib for treatment of antibody mediated rejection in kidney transplant recipients--case report.	Desenho de estudo.
Hardinger, 2009	Bortezomib for acute humoral rejection in two repeat transplant recipients.	Desenho de estudo.
Hardinger, 2010	Bortezomib as rescue therapy for antibody mediated rejection: a single-center experience.	Desenho de estudo.
Hidayati, 2016	Medium and Long-Term Outcomes following Treatment of Acute Antibody Mediated Rejection Complicating Renal Transplantation- Low Morbidity and Mortality	Resumo de Congresso.
Ibernón, 2005	Therapy with plasmapheresis and intravenous immunoglobulin for acute humoral rejection in kidney transplantation	Outra população.
Kassis, 2014	Impact of bortezomib on the treatment of antibody mediated rejection following kidney transplant	Resumo de Congresso.
Kaynar, 2018	A case with acute antibody-mediated kidney transplant rejection and long term follow-up results	Desenho de estudo.
Kizilbash, 2017	Bortezomib in the treatment of antibody-mediated rejection in pediatric kidney transplant recipients: A multicenter Midwest Pediatric Nephrology Consortium study	Outra intervenção.
Kranz, 2010	Acute humoral rejection in pediatric renal transplant recipients: Therapy and outcome in three cases	Resumo de Congresso.
Kumar, 2009	Pneumocystis jirovecii pneumonia after rituximab therapy for antibody-mediated rejection in a renal transplant recipient	Outro desfecho.
Lachmann, 2009	Antihumoral rejection therapy by proteasome inhibitor bortezomib: a case series	Desenho de estudo.
Lee, 2015	Bortezomib treatment in antibody mediated rejection after kidney transplantation	Duplicado.
Leino, 2016	Randomized controlled trial of mixed acute rejection therapy in renal allografts: 3 year follow up	Resumo de Congresso.

Lowery, 2021	Comparing bortezomib protocol versus IVIG/rituximab in the treatment of antibody mediated rejection (AMR) in kidney transplantation	Resumo de Congresso.
Mai, 2009	Bortezomib in the treatment of antibody-mediated rejection--a report of 3 cases	Desenho de estudo.
Mattiazzi, 2018	Comparison of bortezomib in addition to rituximab based treatment of acute antibody mediated rejection in kidney transplantation	Resumo de Congresso.
McAvoy, 2025	POSITIVE IMPACT on GRAFT FUNCTION with REPEATED COURSES of BORTEZOMIB in ANTIBODY-MEDIATED REJECTION in A PAEDIATRIC RENAL TRANSPLANT RECIPIENT	Resumo de Congresso.
Naciri, 2021	Treatment of antibody-mediated rejection with double-filtration plasmapheresis, low dose IVIG plus rituximab after kidney transplantation	Outro comparador.
Oblak, 2017	Treatment of antibody-mediated rejection of kidney grafts with bortezomib and/or rituximab compared to standard regimen: experience of Slovene National Center	Desenho de estudo.
Okada, 2018	Development of antibody mediated rejection shortly after acute cellular rejection in a pediatric kidney transplantation recipient	Outro escopo.
Parajuli, 2019	Subclinical Antibody-mediated Rejection After Kidney Transplantation: Treatment Outcomes	Outro escopo.
Pavakis, 2009	Case presentations on two patients who received bortezomib for antibody mediated rejection at BIDMC	Desenho de estudo.
Perrottet, 2021	Infectious complications and graft outcome following treatment of acute antibody-mediated rejection after kidney transplantation: A nationwide cohort study	Outro comparador.
Perrottet, 2018	Acute antibody-mediated rejection and its treatment in kidney transplantation: Report from a national cohort study	Resumo de Congresso.
Piñero, 2018	Rituximab, plasma exchange and immunoglobulins: an ineffective treatment for chronic active antibody-mediated rejection	Outra população.
Roberti et al, 2015	Successful treatment of severe acute antibody-mediated rejection of renal allografts with bortezomib--a report of two pediatric cases	Desenho de estudo.
Ruangkanchanasetr, 2014	Intensive plasmapheresis and intravenous immunoglobulin for treatment of antibody-mediated rejection after kidney transplant	Desenho de estudo.
Ruangkanchanasetr, 2014	Renal outcomes after treatment with intensive plasmapheresis and intravenous immunoglobulin in renal allograft patients with antibody-mediated rejection: a single-center experience	Resumo de Congresso.
Ruangkanchanasetr, 2014	Renal outcomes after treatment with intensive plasmapheresis and intravenous immunoglobulin in renal allograft patients with antibody-mediated rejection: A single-center experience	Duplicado.
Ryckewaert, 2013	Failure of bortezomib to cure acute antibody-mediated rejection in a non-compliant renal transplant patient	Desenho de estudo.
Sautenet, 2013	Ritux-erah: multicenter randomized trial of rituximab on acute humoral rejection in transplantation	Resumo de Congresso.
Shelton E, 2009	Late onset Pneumocystis pneumonia in patients receiving rituximab for humoral renal transplant rejection	Outro desfecho.
Sin, 2015	Treatment of acute antibody-mediated rejection using bortezomib: a case report.	Resumo de Congresso.
Sin, 2015	Treatment of acute antibody mediated rejection using bortezomib in kidney transplantation	Desenho de estudo.
Slatinska, 2018	Efficacy and safety of BORTEZOMIB treatment for refractory acute antibody-mediated rejection-a pilot study.	Desenho de estudo.
Slatinska, 2013	Bortezomib in the treatment of resistant acute antibody-mediated rejection: A single centre experience	Resumo de Congresso.
Slatinska, 2014	Bortezomib in the treatment of resistant acute antibody-mediated rejection: A single centre experience	Resumo de Congresso.
Slatinska, 2015	Bortezomib in the treatment of resistant acute antibody-mediated rejection: A single centre experience	Resumo de Congresso.
Slatinska, 2016	Do we know how to treat resistant antibody-mediated rejection effectively? A single centre experience	Resumo de Congresso.
Slatinská, 2010	Rituximab in the treatment of acute antibody mediated rejection	Resumo de Congresso.

Song, 2024	The treatment of antibody-mediated rejection in kidney transplantation with recent drugs: a network meta-analysis	Resumo de Congresso.
Sureshkumar, 2012	Proteasome inhibition with bortezomib: an effective therapy for severe antibody mediated rejection after renal transplantation.	Outra intervenção.
Tasaki, 2019	Bortezomib Eliminates Plasma Cells From a Renal Graft in Plasma Cell-Rich Acute Rejection.	Outro desfecho.
Tzvetanov, 2012	The use of bortezomib as a rescue treatment for acute antibody-mediated rejection: report of three cases and review of literature	Desenho de estudo.
Waiser J N, 2012	Comparison between bortezomib and rituximab in the treatment of antibody-mediated renal allograft rejection	Outro comparador.
Walsh, 2010	Proteasome inhibitor-based primary therapy for antibody-mediated renal allograft rejection	Outro comparador.
Wan, 2018	The treatment of antibody-mediated rejection in kidney transplantation: An updated systematic review and meta-analysis	Resumo de Congresso.
Yashwanth, 2020	Leukocytoclastic Vasculitis Associated with Bortezomib Therapy	Outro escopo.
Zarkhin, 2009	A randomized, prospective trial of Rituximab for acute rejection in pediatric renal transplantation	Resumo de Congresso.
Zhao, 2014	Clinical efficacy of rituximab for acute rejection in kidney transplantation: a meta-analysis	Desenho de estudo.
Zheng, 2014	Treatment of Biopsy-Proven Acute Antibody-Mediated Rejection Using Thymoglobulin (ATG) Monotherapy and a Combination of Rituximab, Intravenous Immunoglobulin, and Plasmapheresis: Lesson Learned from Primary Experience	Capítulo de livro.
Roberti I, 2015	Successful treatment of severe acute antibody-mediated rejection of renal allografts with bortezomib--a report of two pediatric cases	Desenho de estudo.
Ruangkanchanasetr, 2014	Intensive plasmapheresis and intravenous immunoglobulin for treatment of antibody-mediated rejection after kidney transplant	Desenho de estudo.
Ruangkanchanasetr, 2014	Renal outcomes after treatment with intensive plasmapheresis and intravenous immunoglobulin in renal allograft patients with antibody-mediated rejection: a single-center experience	Resumo de Congresso.
Ruangkanchanasetr, 2014	Renal outcomes after treatment with intensive plasmapheresis and intravenous immunoglobulin in renal allograft patients with antibody-mediated rejection: A single-center experience	Duplicado.
Ryckewaert, 2013	Failure of bortezomib to cure acute antibody-mediated rejection in a non-compliant renal transplant patient	Outro escopo.
Sautenet, 2013	Ritux-erah: multicenter randomized trial of rituximab on acute humoral rejection in transplation	Resumo de Congresso.
Shelton E, 2009	Late onset Pneumocystis pneumonia in patients receiving rituximab for humoral renal transplant rejection.	Outro desfecho.
Sin, 2015	Treatment of acute antibody-mediated rejection using bortezomib: a case report.	Resumo de Congresso.
Sin, 2015	Treatment of acute antibody mediated rejection using bortezomib in kidney transplantation	Duplicado.
Slatinska, 2018	Efficacy and safety of BORTEZOMIB treatment for refractory acute antibody-mediated rejection-a pilot study	Desenho de estudo.
Slatinska, 2013	Bortezomib in the treatment of resistant acute antibody-mediated rejection: A single centre experience	Resumo de Congresso.
Slatinska, 2014	Bortezomib in the treatment of resistant acute antibody-mediated rejection: A single centre experience	Resumo de Congresso.
Slatinska, 2015	Bortezomib in the treatment of resistant acute antibody-mediated rejection: A single centre experience	Resumo de Congresso.
Slatinska, 2016	Do we know how to treat resistant antibody-mediated rejection effectively? A single centre experience	Resumo de Congresso.
Slatinská, 2010	Rituximab in the treatment of acute antibody mediated rejection	Resumo de Congresso.
Song, 2024	The treatment of antibody-mediated rejection in kidney transplantation with recent drugs: a network meta-analysis	Resumo de Congresso.

Sureshkumar, 2012	Proteasome inhibition with bortezomib: an effective therapy for severe antibody mediated rejection after renal transplantation.	Outra intervenção.
Tasaki, 2019	Bortezomib Eliminates Plasma Cells From a Renal Graft in Plasma Cell-Rich Acute Rejection.	Outro desfecho.
Tzvetanov, 2012	The use of bortezomib as a rescue treatment for acute antibody-mediated rejection: report of three cases and review of literature	Desenho de estudo.
Waiser J N, 2012	Comparison between bortezomib and rituximab in the treatment of antibody-mediated renal allograft rejection.	Desenho de estudo.
Walsh, 2010	Proteasome inhibitor-based primary therapy for antibody-mediated renal allograft rejection.	Outro comparador.
Wan, 2018	The treatment of antibody-mediated rejection in kidney transplantation: An updated systematic review and meta-analysis	Resumo de Congresso.
Yashwanth, 2020	Leukocytoclastic Vasculitis Associated with Bortezomib Therapy	Outro escopo.
Zarkhin, 2009	A randomized, prospective trial of Rituximab for acute rejection in pediatric renal transplantation	Resumo de Congresso.
Zhao, 2014	Clinical efficacy of rituximab for acute rejection in kidney transplantation: a meta-analysis.	Desenho de estudo.
Zheng, 2014	Treatment of Biopsy-Proven Acute Antibody-Mediated Rejection Using Thymoglobulin (ATG) Monotherapy and a Combination of Rituximab, Intravenous Immunoglobulin, and Plasmapheresis: Lesson Learned from Primary Experience.	Desenho de estudo.

Fonte: elaboração própria.

ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Análise de Custo-efetividade

Imunossupressores no tratamento da rejeição em pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos

Julho de 2026

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação de imunossupressores para o tratamento da rejeição (metotrexato, ciclofosfamida, imunoglobulina humana intravenosa (IVIG), rituximabe e bortezomibe) em pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos (coração, rim, fígado, pulmão, pâncreas e intestino delgado) 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 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 custo-efetividade dos imunossupressores metotrexato, ciclofosfamida, imunoglobulina humana intravenosa (IVIG), rituximabe e bortezomibe utilizados no tratamento da rejeição em pacientes submetidos a transplantes de coração, pulmão, fígado, pâncreas, intestino e rim, na perspectiva do SUS.

2. CONFLITO DE INTERESSES

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

3. INTRODUÇÃO

O manejo da rejeição do enxerto após transplantes de órgãos sólidos envolve múltiplas estratégias terapêuticas, que variam conforme o órgão transplantado, o mecanismo imunológico envolvido e a gravidade clínica da rejeição. De modo geral, a pulsoterapia com corticosteroides constitui a terapia inicial para episódios de rejeição celular aguda, podendo ser associada à globulina antitimocítica (ATG) em casos graves, refratários ou resistentes ao tratamento inicial. Na rejeição mediada por anticorpos, são frequentemente empregadas terapias de remoção e modulação de anticorpos circulantes, como plasmaférese e imunoglobulina humana intravenosa (IVIG), além de terapias direcionadas a linfócitos B e plasmócitos, como rituximabe e bortezomibe, utilizados de forma isolada ou em combinação, conforme o contexto clínico e a disponibilidade institucional^{1,2}.

No Sistema Único de Saúde (SUS), o manejo da rejeição do enxerto é respaldado principalmente pelos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de imunossupressão para transplantes renal, cardíaco, hepático e pancreático, os quais diferenciam os esquemas de imunossupressão de manutenção das estratégias utilizadas para tratamento dos episódios de rejeição. Nesses protocolos, corticosteroides em altas doses e ATG constituem as principais terapias padronizadas para rejeição aguda, enquanto plasmaférese e IVIG podem ser utilizadas em situações específicas, especialmente em casos de rejeição mediada por anticorpos³⁻⁷.

Outras terapias imunossupressoras, como rituximabe e bortezomibe, vêm sendo empregadas em situações específicas, principalmente em casos refratários de rejeição mediada por anticorpos. Entretanto, essas estratégias terapêuticas baseiam-se predominantemente em estudos observacionais, séries de casos e experiências de centros especializados^{1,2,8}, com limitada padronização entre protocolos clínicos e ausência de incorporação formal nos PCDT de imunossupressão em transplantes de órgãos sólidos do Ministério da Saúde, caracterizando uso *off label* nesse contexto^{1,2,8}.

Adicionalmente, observa-se importante heterogeneidade entre os estudos disponíveis quanto às definições de rejeição, combinações terapêuticas empregadas, tempo de seguimento e desfechos avaliados, dificultando comparações diretas entre as tecnologias disponíveis e a consolidação de evidências robustas para subsidiar decisões em saúde^{2,9}. Nesse contexto, torna-se relevante avaliar, de forma integrada, os custos e os desfechos clínicos associados ao tratamento da rejeição do enxerto, especialmente no âmbito do SUS.

Dessa forma, foi realizada uma avaliação econômica do tipo custo-efetividade, sob a perspectiva do SUS, considerando desfechos clinicamente relevantes, como mortalidade e perda do enxerto. A análise contemplou as tecnologias metotrexato para tratamento de rejeição refratária do coração, rituximabe para tratamento da rejeição aguda do coração, pulmão, Pâncreas e rim e bortezomibe para o tratamento da rejeição aguda do pulmão, fígado e intestino, com base nas evidências identificadas no parecer técnico-científico-PTC (Anexo 1).

Devido à ausência ou insuficiência de dados disponíveis na literatura, não foram incluídas na análise as tecnologias ciclofosfamida para rejeição refratária do coração, rituximabe para rejeição aguda do fígado e do intestino, Bortezomibe para rejeição aguda do coração, pâncreas e rim, e IVIG para rejeição aguda do coração e Imunoglobulina Humana IV (IVIG) para rejeição aguda do coração, pulmão, fígado e pâncreas.

Foram utilizados modelos de Markov ou árvores de decisão, conforme a disponibilidade de dados e a natureza dos desfechos clínicos para cada órgão transplantado. O horizonte temporal adotado foi de até 12 meses, compatível com o seguimento dos estudos incluídos, sendo considerados como principais desfechos a mortalidade e a perda do enxerto¹⁰⁻¹⁵.

4. MÉTODOS

O planejamento da avaliação econômica foi precedido por uma revisão da literatura científica com o objetivo de identificar modelos econômicos previamente utilizados e parâmetros que pudessem subsidiar a construção do modelo analítico adotado neste estudo^{10-13,16-25}. Os métodos da avaliação econômica foram previamente definidos com base nas Diretrizes Metodológicas da Conitec e seguiram estrutura analítica pré-especificada (população, comparadores, desfechos, horizonte temporal e análises)²⁶, bem como com as recomendações da ferramenta CHEERS (*Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards*)²⁸, utilizada para orientar o relato de avaliações econômicas em saúde.

As alternativas terapêuticas relacionadas aos diferentes esquemas de imunossupressão utilizados no tratamento da rejeição do enxerto foram comparadas por meio de análise de custo-efetividade, tendo como medida de efetividade os desfechos clínicos associados ao tratamento da rejeição do enxerto, especialmente eventos relacionados à perda ou à disfunção do enxerto (Quadro 1).

A avaliação econômica foi estruturada considerando os principais parâmetros metodológicos, incluindo perspectiva do estudo, população analisada, intervenções avaliadas,

desfechos clínicos, horizonte temporal e componentes de custos. Também foram definidas as medidas de efetividade, o método de modelagem e a análise de sensibilidade (Quadro 1).

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

Quadro 1. Características das avaliações econômicas

Avaliação econômica	Custo-efetividade
Perspectiva	Sistema Único de Saúde
População em estudo	Pacientes adultos submetidos a transplante de órgãos sólidos (coração, pulmão, fígado, pâncreas, intestino e rim) em tratamento para rejeição do enxerto.
Intervenções	Coração rejeição refratária: metotrexato (+ IVIG ± plasmáfereze ± ATG) Coração rejeição aguda: rituximabe (+ IVIG ± plasmáfereze ± ATG) Pulmão: bortezomibe e rituximabe (+ IVIG ± plasmáfereze ± ATG) Fígado: bortezomibe (+ rituximabe + plasmáfereze) Pâncreas: rituximabe (+ IVIG ± plasmáfereze) Intestino: bortezomibe (+ATG) Rim: rituximabe (+ IVIG ± plasmáfereze)
Comparadores:	Coração rejeição refratária: IVIG ± plasmáfereze ± ATG Coração rejeição aguda: IVIG ± plasmáfereze ± ATG Pulmão: IVIG ± plasmáfereze ± ATG Fígado: rituximabe + plasmáfereze Pâncreas: IVIG ± plasmáfereze Intestino: ATG Rim: IVIG ± plasmáfereze
Desfechos em saúde	Perda do enxerto ou mortalidade.
Horizonte de tempo	Coração rejeição refratária: 12 anos (12 ciclos de 12 meses) Coração rejeição aguda: 12 anos (12 ciclos de 12 meses) Pulmão: 1 ano (12 ciclos de 1 mês) Fígado: 12 anos (12 ciclos de 12 meses) Pâncreas: 6 meses Intestino: 12 meses Rim: 6 meses
Taxa de desconto	5% (apenas quando > 12 meses, incluindo ciclo) ou sem desconto (< 12 meses)
Medidas de efetividade	Perda do enxerto evitada ou óbito evitado
Método de modelagem	Análise de custo-efetividade (árvore de decisão para perda do enxerto e Markov para mortalidade)
Estimativa de custos	Custos médicos diretos associados aos esquemas terapêuticos
Moeda	Real (R\$)
Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada e probabilística

Fonte: elaboração própria.

4.1. População alvo

A população do estudo é composta por pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos (coração, pulmão, fígado, pâncreas, intestino e rim) e que necessitam de imunossupressão para o tratamento de rejeição.

Não foram incorporadas ao modelo outras características clínicas do paciente, como histórico de procedimentos cirúrgicos, uso prévio de medicamentos ou comorbidades. Adicionalmente, não foi considerado o uso concomitante de terapias destinadas ao tratamento de condições associadas.

4.2. Perspectiva

O estudo foi conduzido sob a perspectiva do SUS.

4.3. Intervenções e comparadores

As PICOs da síntese de evidências contemplaram diferentes intervenções e comparadores para o tratamento da rejeição em transplantes de órgãos sólidos. Para a rejeição refratária após transplante cardíaco, foram incluídos metotrexato e ciclofosfamida. Para a rejeição aguda após transplantes cardíaco, pulmonar, hepático e pancreático, as PICOs contemplaram rituximabe, bortezomibe e imunoglobulina humana intravenosa (IVIG). No transplante renal, as PICOs incluíram rituximabe e bortezomibe, enquanto, no transplante intestinal, contemplaram rituximabe e bortezomibe para rejeição mediada por anticorpos. Os comparadores previstos nas PICOs incluíram diferentes esquemas terapêuticos utilizados na prática clínica, como metilprednisolona em pulsos intravenosos, timoglobulina (ATG), plasmaférese, azatioprina, tacrolimo, micofenolato de mofetila, micofenolato de sódio e IVIG, de acordo com a indicação clínica e o órgão transplantado. Destaca-se que a IVIG esteve presente em algumas PICOs como intervenção e, em outras, como comparador, refletindo sua utilização em diferentes estratégias terapêuticas para o manejo da rejeição pós-transplante (Anexo 1).

Entretanto, não foram identificados estudos elegíveis para todas as intervenções e/ou comparadores definidos nas PICOs, ou os estudos encontrados não apresentaram os desfechos e/ou horizonte temporal compatíveis com a avaliação econômica. Dessa forma, para viabilizar a construção dos modelos econômicos, foram selecionadas as tecnologias com maior disponibilidade de evidências clínicas e comparações mais consistentes na literatura. Assim, foram avaliados: metotrexato no transplante cardíaco com rejeição refratária; rituximabe na rejeição aguda após transplante cardíaco, pulmonar, pancreático e renal; e bortezomibe na rejeição após transplante pulmonar, hepático e intestinal (Quadros 2, 3 e 4).

Os esquemas terapêuticos definidos na PICO da síntese de evidências (Anexo 1) que não foram contemplados na avaliação econômica, em razão da ausência de dados clínicos que permitissem sua adequada modelagem, incluem: ciclofosfamida para rejeição refratária do coração, rituximabe para rejeição aguda do fígado e do intestino, bortezomibe para rejeição aguda do coração, pâncreas e rim, e IVIG para rejeição aguda do coração e Imunoglobulina Humana IV (IVIG) para rejeição aguda do coração, pulmão, fígado e pâncreas.

Os comparadores utilizados nos modelos econômicos foram definidos com base nos tratamentos de resgate e suporte descritos nos estudos incluídos^{10-13,19,28,29} e na prática clínica no SUS, consistindo principalmente em IVIG, plasmaférese e/ou ATG, conforme o órgão avaliado. Ressalta-se que nem sempre foi possível utilizar os comparadores exatamente conforme definidos nas PICO, uma vez que os estudos identificados frequentemente empregavam esquemas terapêuticos combinados ou comparadores distintos daqueles inicialmente previstos. Em alguns cenários, tecnologias consideradas como intervenção na pergunta de pesquisa, como a IVIG, compunham o tratamento de ambos os grupos avaliados nos estudos primários, passando a integrar o esquema comparador na análise de efetividade e, consequentemente, nos modelos econômicos. Nesses casos, as adaptações foram realizadas com base na melhor evidência disponível, buscando preservar a comparabilidade entre as estratégias e refletir de forma mais fiel a prática clínica observada.

Para rejeição refratária após transplante cardíaco, o comparador adotado foi ATG^{28,29}. Para rejeição aguda após transplante cardíaco, os comparadores consistiram em IVIG e plasmaférese^{28,29}. No transplante pulmonar, foram utilizados IVIG, plasmaférese e ATG¹². Para transplante hepático, o comparador foi rituximabe associado à plasmaférese^{11,19}. Nos transplantes pancreático e renal, os comparadores incluíram IVIG e plasmaférese¹³. Já no transplante intestinal, foi utilizada ATG como comparador¹⁰.

Para a estimativa da posologia dos imunossupressores, foram adotadas as doses e frequências descritas nos estudos que subsidiaram os dados de efetividade¹⁰⁻¹⁵, considerando-se um indivíduo adulto padrão com peso de 70 kg e altura de 1,70 m³⁰.

Ressalta-se que, embora o corticoide seja utilizado em combinação com os demais imunossupressores e esteja descrito nos protocolos terapêuticos^{3-7,10-25}, ele não foi considerado na análise de custos, uma vez que se trata de medicamento já incorporado e disponibilizado no SUS³¹. Adicionalmente, considerou-se que seu uso ocorre de forma semelhante nos grupos de intervenção e comparador, não impactando a análise incremental de custos^{3-7,10-25}.

4.4. Horizonte temporal

O horizonte temporal foi definido de acordo com o tempo de seguimento dos estudos incluídos no PTC (Anexo 1). Para o tratamento da rejeição após transplante pulmonar, adotou-se horizonte de 1 mês¹²; para transplantes de pâncreas e rim, 6 meses¹³; e, para transplantes de coração (rejeição aguda e refratária)^{14,15}, fígado¹¹ e intestino¹⁰, 12 meses.

O número de ciclos foi definido de acordo com o horizonte temporal adotado no modelo e com a dinâmica clínica de cada órgão.

Para o transplante pulmonar, o estudo disponível apresentou desfechos em horizonte de 1 mês¹². Assim, foram adotados 12 ciclos mensais, totalizando 1 ano de acompanhamento. Essa escolha se justifica pelo fato de que o primeiro ano de acompanhamento pós-transplante representa o período de maior relevância clínica, caracterizado por maior risco de mortalidade, disfunção do enxerto e necessidade de intervenções adicionais, sendo amplamente utilizado como marco temporal em estudos clínicos e registros internacionais de transplante pulmonar¹⁸.

Para os transplantes cardíacos (rejeição aguda e refratária)^{14,15} e hepáticos¹¹, nos quais os estudos apresentavam horizonte temporal de 12 meses, foram adotados 12 ciclos anuais, totalizando aproximadamente 12 anos de acompanhamento. Essa abordagem permite extrapolar os desfechos de curto prazo para um horizonte mais condizente com a história natural desses transplantes, considerando que a sobrevida média após o transplante para esses órgãos situa-se, em geral, em torno de uma década^{24,32}.

Já para os transplantes de pâncreas¹⁴, intestino¹⁰ e rim¹⁴, a modelagem adotada foi por árvore de decisão. Nesses casos, não há estrutura cíclica, sendo considerado apenas o horizonte temporal definido para cada análise, em função da disponibilidade dos dados e da natureza dos desfechos avaliados.

A extrapolação dos dados de curto prazo foi realizada assumindo constância das probabilidades de transição ao longo do tempo, hipótese frequentemente adotada em modelos de Markov na ausência de dados de longo prazo, devendo ser interpretada com cautela.

4.5 Taxa de desconto

A taxa de desconto adotada foi de 5% ao ano para custos e desfechos em saúde, conforme as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde²⁶.

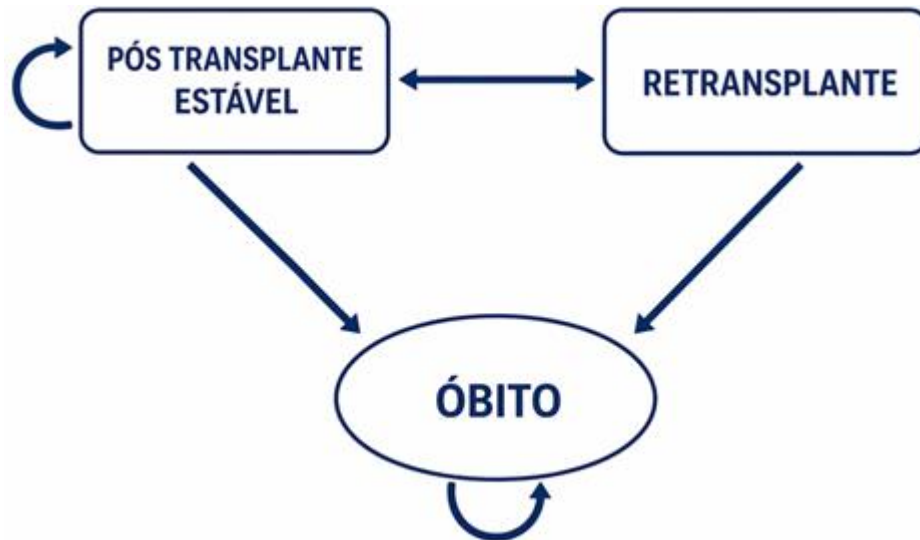
A taxa de desconto foi aplicada apenas nos modelos com horizonte temporal superior a 12 meses. Para as análises com horizonte temporal igual ou inferior a 12 meses — incluindo transplante pulmonar, pâncreas, intestino e rim — não foi aplicada taxa de desconto, em conformidade com as recomendações das diretrizes metodológicas vigentes²⁶.

4.6 Modelo de avaliação econômica em saúde

Nos casos de rejeição cardíaca (refratária ou aguda), pulmonar e hepática, quando o desfecho mais frequentemente reportado na revisão sistemática para o órgão em questão foi a mortalidade, adotou-se um modelo de Markov para a análise econômica (Figura 1). Essa escolha

se justifica pela natureza recorrente e pela necessidade de modelar eventos ao longo do tempo, incluindo transições entre estados clínicos e risco contínuo de óbito.

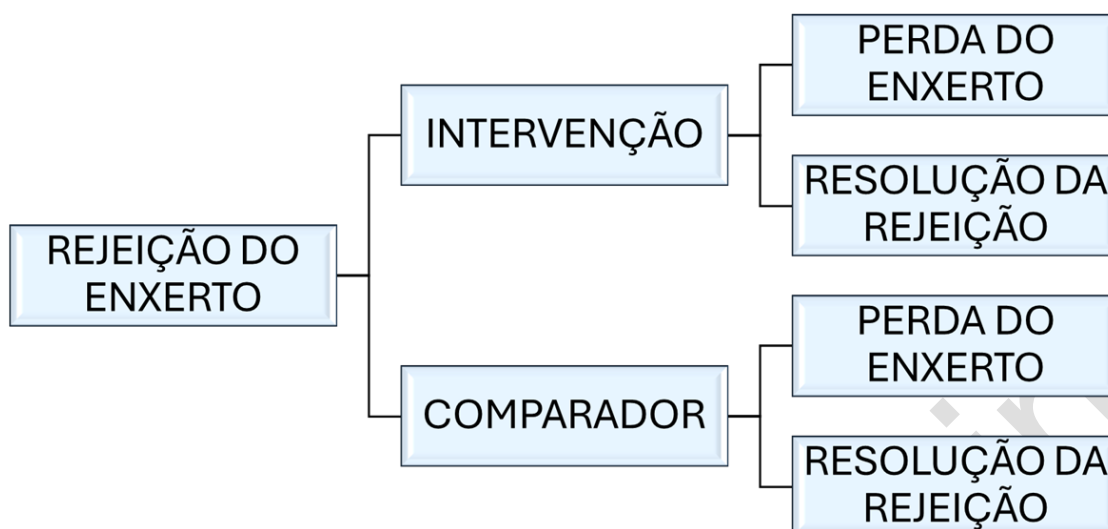
Figura 1. Modelo de Markov para tratamento de paciente com rejeição do órgão transplantado.



Fonte: Elaboração própria. Nota: Estados (indicados por círculos/caixas) e transições (indicadas por setas)

Por outro lado, nos casos de rejeição de pâncreas, intestino e rim, quando o desfecho mais prevalente identificado na revisão sistemática foi a perda do enxerto, utilizou-se um modelo de árvore de decisão (Figura 2). Nesses cenários, a árvore de decisão mostrou-se mais adequada por representar eventos de ocorrência mais imediata e não recorrente, com desfechos bem definidos em horizonte temporal de curto prazo.

Figura 2. Modelo de árvore de decisão para tratamento de paciente com rejeição do órgão transplantado.



Fonte: elaboração própria.

4.7 Desfechos em saúde

Os desfechos em saúde foram obtidos a partir da literatura científica, incluindo os estudos selecionados no PTC (Anexo 1)^{10-13,15,29,34,35} e evidências complementares provenientes de outras fontes relevantes^{14,16-26,29,35,36}.

Nesta avaliação econômica, os desfechos em saúde considerados foram mortalidade e perda do enxerto. Optou-se por utilizar desfechos clínicos diretos (óbito evitado e perda do enxerto evitada) em virtude da indisponibilidade de utilidades robustas para cálculo de QALY na população analisada. Essa abordagem é consistente com avaliações em contextos de dados limitados, conforme diretrizes metodológicas nacionais³¹. A mortalidade foi modelada por meio de modelo de Markov, enquanto a perda do enxerto foi modelada por árvore de decisão, de acordo com a disponibilidade dos dados nos estudos incluídos no PTC (Anexo 1), bem como com as particularidades clínicas e o comportamento de cada órgão transplantado^{10-25,29,33-36}.

No modelo de Markov, foram considerados três estados de saúde: pós-transplante estável, rejeição e óbito. A partir do estado de rejeição, os pacientes podiam evoluir para recuperação do enxerto (retorno ao estado pós-transplante estável), retransplante ou óbito. A possibilidade de recorrência da rejeição após o retransplante não foi incorporada ao modelo. Essa decisão foi fundamentada na avaliação de especialistas, que consideraram esse evento raro no horizonte temporal adotado, bem como na ausência de evidências robustas para subsidiar a

estimativa dessa probabilidade. Assim, assumiu-se probabilidade nula para essa transição, com potencial impacto limitado sobre os resultados da análise.

As estruturas dos modelos, incluindo estados de saúde e possibilidades de transição, encontram-se detalhadas nos Quadros 2 e 3.

Relatório Preliminar

Quadro 2. Probabilidades utilizadas no modelo de Markov.

Parâmetro	Tempo (meses)	%	Fonte
Rejeição refratária após transplante cardíaco – Metotrexato			
PROBABILIDADES INTERVENÇÃO (COM METOTREXATO = Metotrexato + imunoglobulina intravenosa ± plasmáfereze ± ATG)			
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto VOLTAR AO ACOMPANHAMENTO pós transplante	12	0,899	inferência***
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto RETRANSPLANTAR*	12	0,001	Barghash & Pinney, 2019 ¹⁷ ; Colvin et al., 2015 ²⁰ ; Khush et al., 2019 ²² ; Kobashigawa et al., 2018 ²³
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto vir a ÓBITO*	12	0,100	(Bouchart et al., 1993; Chan et al., 1995; Olsen et al., 1990 ^{15,33,34})
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO VOLTAR AO ACOMPANHAMENTO pós transplante	12	0,650	inferência***
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO apresentar REJEIÇÃO do enxerto**	12	0,000	**
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO vir a ÓBITO*	12	0,350	Barghash & Pinney, 2020 ³⁷
PROBABILIDADES COMPARADOR (SEM METOTREXATO = Imunoglobulina intravenosa ± plasmáfereze ± ATG)			
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto VOLTAR AO ACOMPANHAMENTO pós transplante	12	0,499	inferência***
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto RETRANSPLANTAR*	12	0,001	Barghash & Pinney, 2019 ¹⁷ ; Colvin et al., 2015 ²⁰ ; Khush et al., 2019 ²² ; Kobashigawa et al., 2018 ²³
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto vir a ÓBITO*	12	0,500	(Coutance et al., 2015; Hodges et al., 2012) ^{28,29}
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO VOLTAR AO ACOMPANHAMENTO pós transplante	12	0,650	inferência***
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO apresentar REJEIÇÃO do enxerto**	12	0,000	**
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO vir a ÓBITO*	12	0,350	Barghash & Pinney, 2020 ³⁸
Rejeição aguda após transplante cardíaco – Rituximabe			
PROBABILIDADES INTERVENÇÃO (COM RITUXIMABE = Rituximabe + imunoglobulina intravenosa ± plasmáfereze ± ATG)			
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto VOLTAR AO ACOMPANHAMENTO pós transplante	12	0,763	inferência***
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto RETRANSPLANTAR*	12	0,006	(Barghash & Pinney, 2020; Singh et al., 2025) ^{36,37}
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto vir a ÓBITO*	12	0,231	Ravichandran et al., 2013 ¹⁴
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO VOLTAR AO ACOMPANHAMENTO pós transplante	12	0,650	inferência***
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO apresentar REJEIÇÃO do enxerto**	12	0,000	**
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO vir a ÓBITO*	12	0,350	Barghash & Pinney, 2020 ³⁸
PROBABILIDADES COMPARADOR (SEM RITUXIMABE = Imunoglobulina intravenosa ± plasmáfereze ± ATG)			
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto VOLTAR AO ACOMPANHAMENTO pós transplante	12	0,494	inferência***
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto RETRANSPLANTAR*	12	0,006	(Barghash & Pinney, 2020; Singh et al., 2025) ^{36,37}
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto vir a ÓBITO*	12	0,500	(Coutance et al., 2015; Hodges et al., 2012) ^{28,29}
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO VOLTAR AO ACOMPANHAMENTO pós transplante	12	0,650	inferência***
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO apresentar REJEIÇÃO do enxerto**	12	0,000	**
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO vir a ÓBITO*	12	0,350	Barghash & Pinney, 2020 ³⁷
Rejeição após transplante pulmonar – Rituximabe			

PROBABILIDADES INTERVENÇÃO (COM RITUXIMABE = Rituximabe + imunoglobulina intravenosa ± plasmáfereze ± ATG)			
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto VOLTAR AO ACOMPANHAMENTO pós transplante	1	0,899	Neuhaus et al., 2022 ¹²
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto RETRANSPLANTAR*	1	0,001	Barghash & Pinney, 2019 ¹⁷ ; Colvin et al., 2015 ²⁰ ; Khush et al., 2019 ²² ; Kobashigawa et al., 2018 ²³
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto vir a ÓBITO*	1	0,100	Neuhaus et al., 2022 ¹²
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO do enxerto VOLTAR AO ACOMPANHAMENTO pós transplante	1	0,970	inferência***
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO apresentar REJEIÇÃO do enxerto**	1	0,000	**
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO vir a ÓBITO*	1	0,030	Chambers et al., 2021; Kawut et al., 2008 ^{18,21}
PROBABILIDADES COMPARADOR (SEM RITUXIMABE = Imunoglobulina intravenosa ± plasmáfereze ± ATG)			
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto VOLTAR AO ACOMPANHAMENTO pós transplante	1	0,529	Neuhaus et al., 2022 ¹²
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto RETRANSPLANTAR*	1	0,001	Barghash & Pinney, 2019 ¹⁷ ; Colvin et al., 2015 ²⁰ ; Khush et al., 2019 ²² ; Kobashigawa et al., 2018 ²³
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto vir a ÓBITO*	1	0,470	Neuhaus et al., 2022 ¹²
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO VOLTAR AO ACOMPANHAMENTO pós transplante	1	0,970	inferência***
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO apresentar REJEIÇÃO do enxerto**	1	0,000	**
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO vir a ÓBITO*	1	0,030	Chambers et al., 2021; Kawut et al., 2008 ^{18,21}
Rejeição após transplante pulmonar – Bortezomibe			
PROBABILIDADES INTERVENÇÃO (COM BORTEZOMIBE = Bortezomibe + imunoglobulina intravenosa ± plasmáfereze ± ATG)			
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto VOLTAR AO ACOMPANHAMENTO pós transplante	1	0,999	inferência***
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto RETRANSPLANTAR*	1	0,001	Barghash & Pinney, 2019 ¹⁷ ; Colvin et al., 2015 ²⁰ ; Khush et al., 2019 ²² ; Kobashigawa et al., 2018 ²³
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto vir a ÓBITO*	1	0,000	Neuhaus et al., 2022 ¹²
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO VOLTAR AO ACOMPANHAMENTO pós transplante	1	0,970	inferência***
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO apresentar REJEIÇÃO do enxerto**	1	0,000	**
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO vir a ÓBITO*	1	0,030	(Chambers et al., 2021; Kawut et al., 2008) ^{18,21}
PROBABILIDADES COMPARADOR (SEM BORTEZOMIBE = imunoglobulina intravenosa ± plasmáfereze ± ATG)			
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto VOLTAR AO ACOMPANHAMENTO pós transplante	1	0,649	inferência***
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto RETRANSPLANTAR*	1	0,001	Barghash & Pinney, 2019 ¹⁷ ; Colvin et al., 2015 ²⁰ ; Khush et al., 2019 ²² ; Kobashigawa et al., 2018 ²³
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto vir a ÓBITO*	1	0,350	Neuhaus et al., 2022 ¹²
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO VOLTAR AO ACOMPANHAMENTO pós transplante	1	0,970	inferência***
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO apresentar REJEIÇÃO do enxerto**	1	0,000	**
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO vir a ÓBITO*	1	0,030	Chambers et al., 2021; Kawut et al., 2008 ^{18,21}
Rejeição após transplante hepático – Bortezomibe			
PROBABILIDADES INTERVENÇÃO (COM BORTEZOMIBE = Bortezomibe + Rituximabe + plasmáfereze)			
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto VOLTAR AO ACOMPANHAMENTO pós transplante	12	0,690	inferência***
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto RETRANSPLANTAR*	12	0,010	Angelico et al., 2021 ¹⁶
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto vir a ÓBITO*	12	0,300	Cicalese et al., 2024; Lee et al., 2012b ^{11,19}

probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO VOLTAR AO ACOMPANHAMENTO pós transplante	12	0,700	inferência***
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO apresentar REJEIÇÃO do enxerto**	12	0,000	**
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO vir a ÓBITO *	12	0,300	Kwong et al., 2023 ²⁴
PROBABILIDADES COMPARADOR (SEM BORTEZOMIBE = Rituximabe + plasmaférese)			
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto VOLTAR AO ACOMPANHAMENTO pós transplante	12	0,419	inferência***
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto RETRANSPLANTAR *	12	0,010	Angelico et al., 2021 ¹⁶
probabilidade do paciente com REJEIÇÃO do enxerto vir a ÓBITO	12	0,571	Cicalese et al., 2024; Lee et al., 2012b ^{11,19}
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO VOLTAR AO ACOMPANHAMENTO pós transplante	12	0,700	inferência***
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO apresentar REJEIÇÃO do enxerto	12	0,000	**
probabilidade do paciente RETRANSPLANTADO vir a ÓBITO	12	0,300	Kwong et al., 2023 ²⁴

Fonte: elaboração própria. Legenda: ATG, globulina antitimócito. Nota: *Na ausência de dados diretos na literatura, determinadas probabilidades foram estimadas por decomposição com base em registros internacionais e consenso clínico, bem como por transformação exponencial para conversão de taxas entre diferentes horizontes temporais (mensal e anual); ** Não foi considerada a ocorrência de nova rejeição em pacientes retransplantados, devido à ausência de dados na literatura; ***Os parâmetros sem dados diretos na literatura foram estimados por inferência do modelo, utilizando complemento probabilístico e pressupostos clínicos fundamentados na literatura disponível.

Quadro 3. Probabilidades utilizadas no modelo de árvore de decisão.

Parâmetro	Tempo (meses)	%	Fonte
Rejeição após transplante pancreático*			
probabilidade do paciente tratado com RITUXIMABE ter perda de enxerto	6	0,000	Sautenet et al., 2016 ¹³
probabilidade do paciente tratado com CONTROLE ter perda de enxerto	6	0,500	Sautenet et al., 2016 ¹³
Rejeição após transplante intestinal			
probabilidade do paciente tratado com BORTEZOMIBE ter perda de enxerto	12	0,000	Fujiwara et al., 2016 ¹⁰
probabilidade do paciente tratado com CONTROLE ter perda de enxerto	12	0,500	Wu, 2016 ²⁶
Rejeição após transplante renal			
probabilidade do paciente tratado com RITUXIMABE ter perda de enxerto	6	0,000	Sautenet et al., 2016 ¹³
probabilidade do paciente tratado com CONTROLE ter perda de enxerto	6	0,500	Sautenet et al., 2016 ¹³

Fonte: elaboração própria. Legenda: %, porcentagem. Nota: *Probabilidades extrapoladas de rejeição pós-transplante renal, devido à ausência de dados específicos para transplante pancreático (ver Anexo 1).

4.8 Mensuração e valoração de custos e desfechos

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

Os custos dos medicamentos bortezomibe, globulina antitimócito (ATG), metotrexato, rituximabe, imunoglobulina intravenosa (IVIG) e ciclofosfamida, pertencentes ao Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), foram obtidos por meio de consulta ao Banco de Preços em Saúde (BPS), utilizando como referência os registros do Catálogo de Materiais

(CATMAT) do Governo Federal³⁸, considerando-se a mediana das aquisições atualizadas até 09 de março de 2026.

O custo por sessão de aférese terapêutica (plasmaférese) foi obtido a partir do SIGTAP³⁹, em consulta realizada em 09 de março de 2026, considerando sua realização em ambiente hospitalar. Assumiu-se, como pressuposto do modelo, que o manejo da rejeição ocorreria em ambiente hospitalar tanto no grupo intervenção quanto no grupo comparador. Dessa forma, embora a plasmaférese possa demandar recursos adicionais, como acesso venoso, monitorização, exames laboratoriais, equipe assistencial e suporte hospitalar, esses componentes foram considerados comuns às estratégias avaliadas. Assim, tais custos não foram contabilizados separadamente, com o objetivo de evitar dupla contagem, uma vez que tenderiam a se anular na comparação incremental entre intervenção e comparador.

O custo unitário por dose e o número total de doses utilizadas no tratamento da rejeição foram estimados com base em um adulto padrão (70 kg, 1,70 m de altura e superfície corporal calculada)³¹, considerando os esquemas terapêuticos e os horizontes temporais descritos nos estudos que fundamentaram as evidências^{12,14,15,19,24,28,29,33-35}. Ressalta-se que, nos estudos incluídos, as tecnologias avaliadas foram utilizadas como terapia adjuvante ao tratamento padrão, de modo que os custos da intervenção corresponderam ao custo adicional da tecnologia incorporada ao esquema terapêutico já previsto no comparador^{12,14,15,19,24,28,29,33-35}. Os resultados são apresentados no Quadro 4.

Quadro 4. Construção do custo do tratamento da rejeição no transplante de órgãos sólidos, considerando intervenção versus comparador.

Procedimento	Qtde	Custo unitário (R\$)	Custo total (R\$)	Fonte
Rejeição refratária após transplante cardíaco				
Comparador				
ATG (1,65 mg/kg - dose cumulativa)*	1	2.782,70	2.782,70	BPS (CATMAT 343089)***
2.782,70				
Intervenção – Metotrexato				
Custo comparador	1	2.782,70	2.782,70	-
Metotrexato (12,5 mg/dose/semana)	6	5,20	31,20	BPS (CATMAT 292249)***
2.813,90				
Rejeição aguda após transplante cardíaco				
Comparador				
IVIg (1 g/kg/dose)*	5	2.718,16	13.590,80	BPS (CATMAT 450104)***
Aférese terapêutica** sessão	4	17,04	68,16	SIGTAP (0306020017)
13.658,96				
Intervenção – Rituximabe				
Custo comparador	1	13.658,96	13.658,96	-
Rituximabe (375 mg/m²/dose)*	1	2.366,66	2.366,66	BPS (CATMAT 268520)***
16.025,62				
Rejeição após transplante pulmonar				
Comparador				

IVIG (1 g/kg/dose)*	5	2.718,16	13.590,80	CATMAT ***
Aférese terapêutica** sessão	4	17,04	68,16	SIGTAP (0306020017)
ATG (1,65 mg/kg/dose cumulativa)*	1	2.782,70	2.782,70	BPS (CATMAT 343089)***
16.441,66				
Intervenção – Rituximabe				
Custo comparador	1	16.441,66	16.441,66	-
Rituximabe (375 mg/m ² /dose)*	1	2.366,66	2.366,66	BPS (CATMAT 268520)***
18.808,32				
Intervenção – Bortezomibe				
Custo comparador	1	16.441,66	16.441,66	-
Bortezomibe (1,3 mg/m ² /dose)*	3	2.366,66	7.099,98	BPS (CATMAT 268520)***
23.541,64				
Rejeição após transplante hepático				
Comparador				
Aférese terapêutica** sessão	4	17,04	68,16	SIGTAP (0306020017)
Rituximabe (375 mg/m ² /dose)*	1	2.366,66	2.366,66	BPS (CATMAT 268520)***
2.434,82				
Intervenção – Bortezomibe				
Custo comparador	1	2.434,82	2.434,82	-
Bortezomibe (1,3 mg/m ² /dose)*	1	2.366,66	2.366,66	BPS (CATMAT 268520)***
4.801,48				
Rejeição após transplante pancreático				
Comparador				
IVIG (1 g/kg/dose)*	5	2.718,16	13.590,80	BPS (CATMAT 450104)***
Aférese terapêutica** (sessão)	3	17,04	51,12	SIGTAP (0306020017)
13.641,92				
Intervenção – Rituximabe				
Custo comparador	1	13.641,92	13.641,92	-
Rituximabe (375 mg/m ² /dose)*	1	2.366,66	2.366,66	BPS (CATMAT 268520)***
16.008,58				
Rejeição após transplante intestinal				
Comparador				
ATG (1,5 mg/kg/dia)*	10	2.782,70	27.827,00	BPS (CATMAT 343089)***
27.827,00				
Intervenção – Bortezomibe				
Custo comparador	1	27.827,00	27.827,00	-
Bortezomibe (1,6 mg/m ² /dose)	4	286,25	1.145,00	BPS (CATMAT 280201)***
28.972,00				
Rejeição após transplante renal				
Comparador				
IVIG (1 g/kg/dose)*	5	2.718,16	13.590,80	BPS (CATMAT 450104)***
Aférese terapêutica** (sessão)	3	17,04	51,12	SIGTAP (0306020017)
13.641,92				
Intervenção – Rituximabe				
Custo comparador	1	13.641,92	13.641,92	-
Rituximabe (375 mg/m ² /dose)*	1	2.366,66	2.366,66	BPS (CATMAT 268520)***
16.008,58				

Fonte: elaboração própria. Legenda: EV, endovenosa; IVIG, Imunoglobulina humana intravenosa; ATG, Imunoglobulina antitímocitos humanos; BPS, Banco de Preços em Saúde; CATMAT, Catálogo de Materiais do Governo Federal; SIGTAP, Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Nota: *considerando um adulto de 70 quilos e 1,70 metro de altura; **plasmaférese; ***foram utilizadas as medianas de preço.

Quanto aos desfechos, para os órgãos sólidos em que a medida de efetividade foi expressa em óbitos evitados (transplantes cardíaco, pulmonar e hepático), foram considerados três estados de saúde no modelo: pós-transplante estável, retransplante por rejeição e óbito.

No estado de pós-transplante estável, foram considerados os custos relacionados ao acompanhamento ambulatorial de rotina dos pacientes transplantados, incluindo consultas médicas, teleconsultas, exames laboratoriais, exames de imagem e demais procedimentos de monitoramento clínico e imunológico previstos no Sistema Único de Saúde (SUS). Para a composição desses custos, foram considerados procedimentos assistenciais rotineiramente utilizados no seguimento de receptores de órgãos sólidos, tais como consulta médica em atenção especializada (SIGTAP 03.01.01.007-2), teleconsulta a pacientes transplantados (SIGTAP 08.04.04.002-8), acompanhamento ambulatorial pós-transplante (ex.: acompanhamento de paciente pós-transplante de pulmão – SIGTAP 05.06.01.012-0), exames laboratoriais periódicos (proteína C reativa, creatinina, bilirrubinas, glicemia, perfil lipídico, proteínas totais e frações, entre outros) e exames de imagem para avaliação do enxerto e rastreamento de complicações (ex.: tomografia computadorizada de tórax – SIGTAP 02.06.02.003-1). Considerando a similaridade dos protocolos de seguimento e das frequências de monitoramento adotadas para os transplantes cardíaco, pulmonar e hepático no horizonte temporal avaliado, foi utilizada uma estrutura padronizada de acompanhamento para esses órgãos. Dessa forma, adotou-se um custo mensal de R\$ 746,50 (R\$ 8.958,00 por ano) como aproximação do acompanhamento pós-transplante estável nos modelos econômicos (Quadros 5 e 6).

Para o estado de retransplante por rejeição, foi considerado o custo do respectivo procedimento de transplante para cada órgão, acrescido de 30% sobre os valores do SIGTAP. Esse acréscimo teve como objetivo aproximar os custos do financiamento atualmente praticado no SUS para procedimentos transplantadores, contemplando atualizações e incrementos financeiros previstos na Portaria GM/MS nº 3.264, de 15 de agosto de 2022⁴⁸ (Quadros 5 e 6).

Por fim, para o estado de óbito, não foi atribuído custo direto ao evento em si, uma vez que a morte representa um estado absorvente no modelo. Entretanto, foi considerado um custo assistencial relacionado ao manejo hospitalar do paciente crítico que evolui para óbito. Para essa estimativa, utilizou-se um procedimento do SIGTAP compatível com cuidados hospitalares prolongados de alta complexidade, de forma a representar os recursos assistenciais consumidos na fase final da internação e imediatamente anteriores ao desfecho fatal (Quadros 5 e 6).

Para os órgãos sólidos em que a medida de efetividade foi expressa como perda do enxerto evitada, foram consideradas as probabilidades de perda do enxerto e os custos associados às terapias substitutivas necessárias após a falência do órgão transplantado. Dessa forma, para a perda do enxerto pancreático foi considerado o custo da insulinoterapia^{41,42}; para a perda do enxerto intestinal, os custos relacionados à nutrição parenteral^{43,44}; e para a perda

do enxerto renal, os custos da terapia renal substitutiva por hemodiálise⁴⁵⁻⁴⁷. Essas estratégias foram selecionadas por representarem o manejo clínico padrão dos pacientes após a perda funcional do respectivo enxerto e por refletirem o impacto assistencial e econômico associado a esse desfecho (Quadros 5 e 7).

Quadro 5. Construção do custo do desfecho (perda do enxerto ou mortalidade).

Procedimento	Qtde*	Custo unitário (R\$)	Custo total (R\$)	Fonte
Rejeição refratária após transplante cardíaco				
Desfecho: óbito				
Atendimento a paciente sob cuidados prolongados por enfermidades cardiovasculares	45	74,75	3.363,75	SIGTAP (03.03.13.002-4)
Rejeição aguda após transplante cardíaco				
Desfecho: óbito				
Atendimento a paciente sob cuidados prolongados por enfermidades cardiovasculares	45	74,75	3.363,75	SIGTAP (03.03.13.002-4)
Rejeição após transplante pulmonar				
Desfecho: óbito				
Atendimento a paciente sob cuidados prolongados por enfermidades pneumológicas	45	73,72	3.317,40	SIGTAP (03.03.13.003-2)
Rejeição após transplante hepático				
Desfecho: óbito				
Atendimento a paciente sob cuidados prolongados devido a causas externas	45	66,47	2.991,15	SIGTAP (03.03.13.001-6)
Rejeição após transplante pancreático				
Desfecho: perda do enxerto - insulinoaterapia				
Insulina NPH 100 UI/mL (frasco)	4	56,00	224,00	BPS
Insulina regular 100 UI/mL (frasco)	4	43,00	172,00	BPS
Seringas (unidade)	900	0,22	198,00	BPS
Tiras reagentes (unidade)	540	0,21	113,40	BPS
Lancetas (unidade)	540	0,03	16,20	BPS
Total			723,60	
Rejeição após transplante intestinal				
Desfecho: perda do enxerto - nutrição parenteral				
Nutrição parenteral (acompanhamento anual)	1	600000,00	600.000,00	Convênio MS (No.956577/19-004)
Rejeição após transplante renal				
Desfecho: perda do enxerto - hemodiálise				
Hemodiálise (sessão)	78	240,97	18.795,66	SIGTAP (03.05.01.010-7)
Acesso vascular	1	200,00	200,00	SIGTAP (04.18.01.004-8)
Total			18.995,66	

Fonte: elaboração própria. Legenda: NPH, *Neutral Protamine Hagedorn* (insulina de ação intermediária associada à protamina, que retarda sua absorção); UI, unidade internacional; mL, mililitro; SIGTAP, Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS; BPS, Banco de Preços em Saúde; MS, Ministério da Saúde. Nota: * As quantidades foram estimadas de acordo com o horizonte temporal adotado para cada população e/ou conforme os limites máximos recomendados. ** As doses foram calculadas considerando um adulto padrão de 70 kg e 1,70 m de altura. *** Foram utilizados valores medianos de preços provenientes de bases públicas de compras governamentais de preço.

Quadro 6. Custos utilizados no modelo de Markov.

Parâmetro	Tempo (meses)	R\$	Fonte
Rejeição refratária após transplante cardíaco - Metotrexato			
Custo do acompanhamento pós-transplante	12	8.958,00	Construção própria (SIGTAP)*
Custo do tratamento de rejeição do órgão transplantado (COM METOTREXATO)	12	2.813,90	Quadro 4
Custo do tratamento de rejeição do órgão transplantado (SEM METOTREXATO)	12	2.782,70	Quadro 4
Custo do retransplante	12	48.168,50	SIGTAP (05.05.02.004-1) + 30%
Custo do óbito	12	3.363,75	Quadro 5
Rejeição aguda após transplante cardíaco - Rituximabe			
Custo do acompanhamento pós-transplante	12	8.958,00	Construção própria (SIGTAP)*
Custo do tratamento de rejeição do órgão transplantado (COM RITUXIMABE)	12	16.025,62	Quadro 4
Custo do tratamento de rejeição do órgão transplantado (SEM RITUXIMABE)	12	13.658,96	Quadro 4
Custo do retransplante	12	48.168,50	SIGTAP (05.05.02.004-1) + 30%
Custo do óbito	12	3.363,75	Quadro 5
Rejeição após transplante pulmonar - Rituximabe			
Custo do acompanhamento pós-transplante	1	746,50	Construção própria (SIGTAP)*
Custo do tratamento de rejeição do órgão transplantado (COM RITUXIMABE)	1	18.808,32	Quadro 4
Custo do tratamento de rejeição do órgão transplantado (SEM RITUXIMABE)	1	16.441,66	Quadro 4
Custo do retransplante	1	83.765,07	SIGTAP (05.05.02.012-2) + 30%
Custo do óbito	1	3.317,40	Quadro 5
Rejeição após transplante pulmonar - Bortezomibe			
Custo do acompanhamento pós-transplante	1	746,50	Construção própria (SIGTAP)*
Custo do tratamento de rejeição do órgão transplantado (COM BORTEZOMIBE)	1	23.541,64	Quadro 4
Custo do tratamento de rejeição do órgão transplantado (SEM BORTEZOMIBE)	1	16.441,66	Quadro 4
Custo do retransplante	1	83.765,07	SIGTAP (05.05.02.012-2) + 30%
Custo do óbito	1	3.317,40	Quadro 5
Rejeição após transplante hepático - Bortezomibe			
Custo do acompanhamento pós-transplante	12	8.958,00	Construção própria (SIGTAP)*
Custo do tratamento de rejeição do órgão transplantado (COM BORTEZOMIBE)	12	4.801,48	Quadro 4
Custo do tratamento de rejeição do órgão transplantado (SEM BORTEZOMIBE)	12	2.434,82	Quadro 4
Custo do retransplante	12	89.490,56	SIGTAP (05.05.02.005-0) + 30%
Custo do óbito	12	2.991,15	Quadro 5

Fonte: elaboração própria. Nota: *Nota: O custo do acompanhamento pós-transplante (R\$ 746,50/mês ou R\$ 8.958,00/ano) foi estimado com base em procedimentos de seguimento ambulatorial rotineiramente realizados no SUS para pacientes transplantados, incluindo consultas médicas especializadas (03.01.01.007-2), teleconsultas para pacientes transplantados (08.04.04.002-8), acompanhamento pós-transplante (05.06.01.012-0), exames laboratoriais periódicos e exames de imagem.

Quadro 7. Custos utilizados no modelo de árvore de decisão.

Parâmetro	Tempo (meses)	R\$	Fonte
Rejeição após transplante pancreático			
Custo do tratamento de rejeição do órgão transplantado (COM RITUXIMABE)	6	16.008,58	Quadro 4
Custo do tratamento de rejeição do órgão transplantado (SEM RITUXIMABE)	6	13.641,92	Quadro 4
Custo da perda do enxerto	6	723,60	Quadro 5
Rejeição após transplante intestinal			
Custo do tratamento de rejeição do órgão transplantado (COM BORTEZOMIBE)	12	28.972,00	Quadro 4
Custo do tratamento de rejeição do órgão transplantado (SEM BORTEZOMIBE)	12	27.827,00	Quadro 4

Custo da perda do enxerto	12	600.000,00	Quadro 5
Rejeição após transplante renal			
Custo do tratamento de rejeição do órgão transplantado (COM RITUXIMABE)	6	16.008,58	Quadro 4
Custo do tratamento de rejeição do órgão transplantado (SEM RITUXIMABE)	6	13.641,92	Quadro 4
Custo do da perda do enxerto	6	18.995,66	Quadro 5

Fonte: elaboração própria. Legenda: R\$, real.

4.9 Moeda

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

4.10 Pressupostos

Foram adotados os seguintes pressupostos no modelo econômico:

- Considerou-se que o tratamento da rejeição ocorreu em ambiente hospitalar.
- Os desfechos clínicos utilizados no modelo foram a perda do enxerto e a mortalidade do paciente.
- Não foram considerados pacientes submetidos a transplantes duplos (ex.: coração-pulmão, pâncreas-rim, intestino-fígado).
- Para o transplante pancreático, na ausência de evidência específica para o tratamento da rejeição aguda, assumiu-se a utilização de parâmetros clínicos e econômicos derivados do transplante renal, considerando a similaridade dos mecanismos imunológicos envolvidos e a predominância da modalidade de transplante simultâneo pâncreas-rim na prática clínica.
- Para o transplante pulmonar, considerou-se o transplante bilateral, por representar a modalidade mais frequente na prática clínica^{32,40}.
- Quando os dados não estavam disponíveis diretamente na literatura, foram estimados indiretamente com base em estudos da mesma população ou contexto clínico semelhante.
- Conforme consulta com especialistas, a ocorrência de nova rejeição em pacientes retransplantados é considerada pouco frequente no horizonte temporal analisado. Adicionalmente, não foram identificadas evidências robustas que permitissem estimar essa probabilidade de forma adequada. Considerou-se, portanto, probabilidade igual a zero para essa transição, com expectativa de impacto mínimo nos resultados do modelo.
- Na ausência de dados diretos na literatura, algumas probabilidades — especialmente relacionadas ao óbito após tratamento da rejeição refratária ou aguda com intervenção e comparador nos transplantes cardíaco e

hepático — foram estimadas por decomposição de probabilidades com base em registros internacionais e consenso clínico. Adicionalmente, foi utilizada transformação exponencial para conversão de taxas entre diferentes horizontes temporais (mensal e anual)^{12,14,15,19,24,28,29,33-35}.

- Os custos dos medicamentos foram estimados utilizando-se a mediana dos valores de aquisição, a fim de minimizar a influência de preços elevados decorrentes de compras emergenciais e/ou registros inconsistentes.
- Considerou-se acréscimo de 30% sobre os valores SIGTAP dos procedimentos de transplante, com o objetivo de aproximar os custos do financiamento atualmente praticado no SUS para procedimentos transplantadores, considerando as atualizações e incrementos financeiros previstos na Portaria GM/MS nº 3.264, de 15 de agosto de 2022⁴⁸.
- Os esquemas terapêuticos definidos na PICO que não foram contemplados na avaliação econômica, em razão da ausência de dados clínicos que permitissem sua adequada modelagem, incluem: ciclofosfamida no transplante refratário cardíaco; bortezomibe nos transplantes cardíaco, renal e pancreático; rituximabe nos transplantes hepático e intestinal; e IVIG nos transplantes hepático, pulmonar, pancreático e intestinal.
- Nos casos em que as probabilidades foram iguais a zero, adotou-se, para fins de análise de sensibilidade, valores mínimo e base de 0 e valor máximo de 0,01, de modo a permitir a avaliação da incerteza associada a eventos raros.
- O custo do acompanhamento pós-transplante (estado estável) foi considerado constante ao longo dos ciclos, independentemente do horizonte temporal, uma vez que os custos mais elevados se concentram no período pós-transplante imediato e não estão diretamente relacionados aos eventos de rejeição, evitando assim viés na análise. Adicionalmente, para horizontes temporais superiores a um ano, foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% aos custos futuros, em conformidade com as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde²⁶.
- Os custos adicionais relacionados ao manejo assistencial e à realização dos tratamentos não foram considerados separadamente no modelo. Assumiu-se que o tratamento da rejeição ocorre em ambiente hospitalar para ambas as estratégias avaliadas, de modo que custos associados à internação,

monitorização, equipe assistencial, exames complementares, materiais e demais recursos de suporte seriam incorridos de forma semelhante tanto no grupo comparador quanto no grupo intervenção. Além disso, as intervenções avaliadas foram modeladas como acréscimos dentro de esquemas terapêuticos já estabelecidos, compartilhando grande parte dos recursos assistenciais necessários ao tratamento. Dessa forma, optou-se por considerar apenas os custos diretamente atribuíveis às tecnologias e procedimentos de interesse, evitando dupla contagem de recursos comuns às estratégias comparadas, os quais tenderiam a se anular na análise incremental.

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

4.11 Análise de sensibilidade

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

Adicionalmente, foi conduzida análise de sensibilidade probabilística, utilizando simulações de Monte Carlo com 1.000 iterações, com atribuição de distribuições de probabilidade aos principais parâmetros do modelo, a fim de capturar a incerteza conjunta, avaliar a dispersão dos resultados no plano de custo-efetividade e verificar a robustez do modelo.

Na ausência de limiares de disposição a pagar específicos para desfechos clínicos expressos em eventos, como óbito evitado ou perda do enxerto evitada, utilizou-se como parâmetro de referência o valor correspondente a aproximadamente um PIB per capita brasileiro (R\$ 40.000), em consonância com a recomendação da Conitec para avaliações econômicas expressas em QALY⁴⁹. Considerando a inexistência de limiares específicos para os desfechos avaliados, esse valor foi empregado de forma exploratória para contextualização dos resultados de custo-efetividade, sendo ajustado proporcionalmente ao horizonte temporal de cada modelo^{49,50}.

Adicionalmente, foi realizada análise de sensibilidade variando-se o LDP em $\pm 20\%$, com o objetivo de avaliar a robustez dos resultados frente às incertezas inerentes à estimativa do benefício clínico ao longo do tempo.

5. RESULTADOS

5.1 Rejeição refratária após transplante de coração

Com base no modelo de Markov e nas análises realizadas, o custo incremental do tratamento com metotrexato para rejeição refratária após transplante cardíaco, por paciente, foi de R\$ 29.859,54. A efetividade incremental foi de 40%. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$ 74.648,85 por óbito evitado. (Quadro 8).

Quadro 8. RCEI do tratamento com **METOTREXATO** para rejeição refratária após **TRANSPLANTE CARDÍACO**, expressa como custo incremental por óbito evitado.

Estratégia	Custo Esperado Total	Custo Incremental	Efetividade Esperada Total	Efetividade Incremental	RCEI
Comparador	R\$ 43.402,11		0,500		
Intervenção	R\$ 73.261,65	R\$ 29.859,54	0,900	0,400	R\$ 74.648,85

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

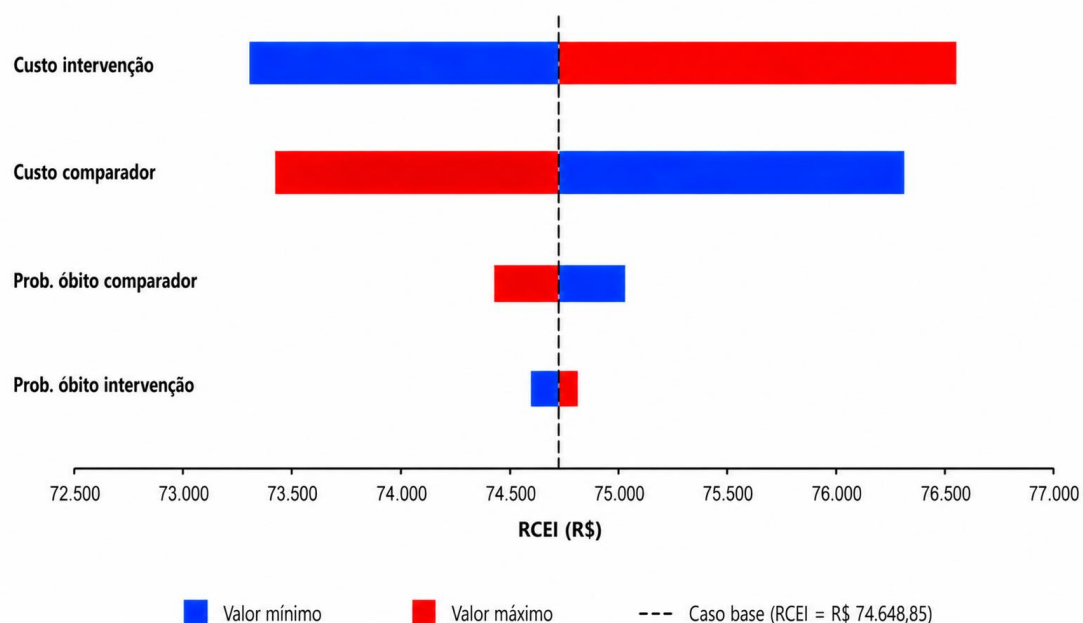
A análise de sensibilidade determinística, representada no Quadro 9 e na Figura 3, indica variação nos valores de RCEI encontrados. A análise foi realizada com a variação de $\pm 20\%$ no custo e na efetividade dos esquemas avaliados.

Quadro 9. Análise de sensibilidade determinística dos esquemas **METOTREXATO** e **COMPARADOR** no tratamento da rejeição refratária após **TRANSPLANTE CARDÍACO**.

Caso Base, RCEI: R\$ 74.648,85			
Parâmetros	Mínimo	Máximo	Amplitude
Custo INTERVENÇÃO	R\$ 73.241,90	R\$ 76.055,80	R\$ 2.813,90
Custo COMPARADOR	R\$ 76.040,20	R\$ 73.257,50	R\$ 2.782,70
% óbito COMPARADOR	R\$ 74.645,14	R\$ 74.652,95	R\$ 41,59
% óbito INTERVENÇÃO	R\$ 74.674,83	R\$ 74.633,24	R\$ 7,81

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

Figura 3. Gráfico Tornado para avaliação de sensibilidade dos esquemas **METOTREXATO** e **COMPARADOR** no tratamento da rejeição refratária após **TRANSPLANTE CARDÍACO**.

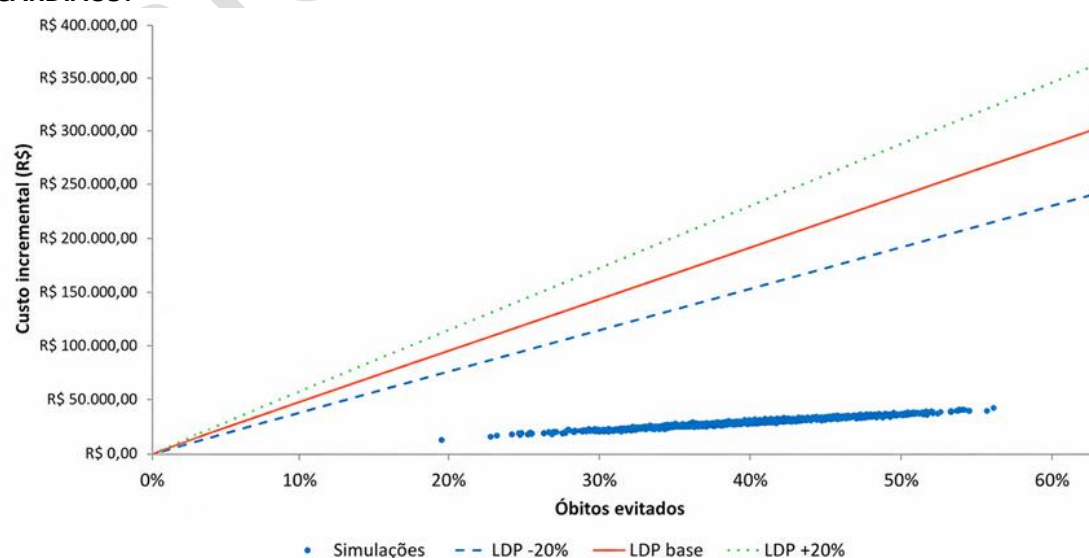


Fonte: elaboração própria.

A análise de sensibilidade determinística demonstrou variação do RCEI principalmente em função dos custos da intervenção e do comparador, que apresentaram as maiores amplitudes. As variações nos parâmetros de efetividade e no custo do desfecho resultaram em alterações de menor magnitude.

O plano de custo-efetividade foi gerado a partir das simulações de Monte Carlo da análise de sensibilidade probabilística, sendo plotados os valores de custo incremental (eixo vertical) e efetividade incremental (eixo horizontal) (Figura 4).

Figura 4. Plano de custo-efetividade da análise de sensibilidade probabilística dos esquemas **METOTREXATO** e **COMPARADOR** no tratamento da rejeição refratária após **TRANSPLANTE CARDÍACO**.



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

A análise de sensibilidade probabilística demonstrou uma RCEI média de R\$ 74.453,64 por óbito evitado (IC 95%: R\$ 70.509,03–R\$ 78.678,46). Considerando o limiar de disposição a pagar (LDP) de R\$ 480.000,00 — estimado com base no PIB *per capita* (R\$ 40.000,00) ajustado ao horizonte temporal —, a intervenção foi custo-efetiva em 100% das simulações.

A curva de aceitabilidade de custo-efetividade indicou probabilidade de custo-efetividade de 100%, mesmo quando o LDP foi variado em $\pm 20\%$.

Esses achados demonstram elevada robustez do modelo e alta probabilidade de custo-efetividade da intervenção.

5.2 Rejeição aguda após transplante de coração

Com base no modelo de Markov e nas análises realizadas, o custo incremental do tratamento com rituximabe para rejeição aguda após transplante cardíaco, por paciente, foi de R\$ 20.090,76. A efetividade incremental foi de 27%. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$ 74.686,10 por óbito evitado. (Quadro 10).

Quadro 10. RCEI do tratamento com **RITUXIMABE** para rejeição aguda após **TRANSPLANTE CARDÍACO**, expressa como custo incremental por óbito evitado.

Estratégia	Custo Esperado Total	Custo Incremental	Efetividade Esperada Total	Efetividade Incremental	RCEI
Comparador	R\$ 43.253,28		0,500		
Intervenção	R\$ 63.344,04	R\$ 20.090,76	0,769	0,269	R\$ 74.686,10

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

A análise de sensibilidade determinística, representada no Quadro 11 e na Figura 5, indica variação nos valores de RCEI encontrados. A análise foi realizada com a variação de $\pm 20\%$ no custo e na efetividade dos esquemas avaliados.

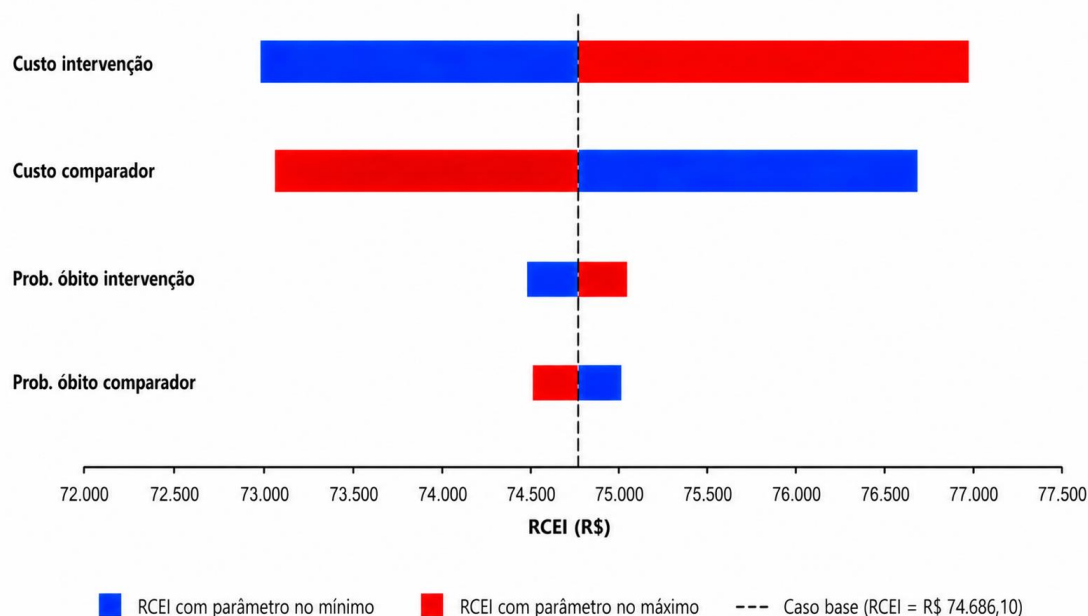
Quadro 11. Análise de sensibilidade determinística dos esquemas **RITUXIMABE** e **COMPARADOR** no tratamento da rejeição aguda após **TRANSPLANTE CARDÍACO**.

Caso Base, RCEI: R\$ 74.686,10			
Parâmetros	Mínimo	Máximo	Amplitude

Custo INTERVENÇÃO	R\$ 72.594,72	R\$ 76.778,95	R\$ 4.184,23
Custo COMPARADOR	R\$ 76.755,76	R\$ 72.617,91	R\$ 4.137,85
% óbito COMPARADOR	R\$ 74.755,47	R\$ 74.655,40	R\$ 100,07
% óbito INTERVENÇÃO	R\$ 74.717,24	R\$ 74.643,89	R\$ 73,35

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

Figura 5. Gráfico Tornado para avaliação de sensibilidade dos esquemas **RITUXIMABE** e **COMPARADOR** no tratamento da rejeição aguda após **TRANSPLANTE CARDÍACO**.



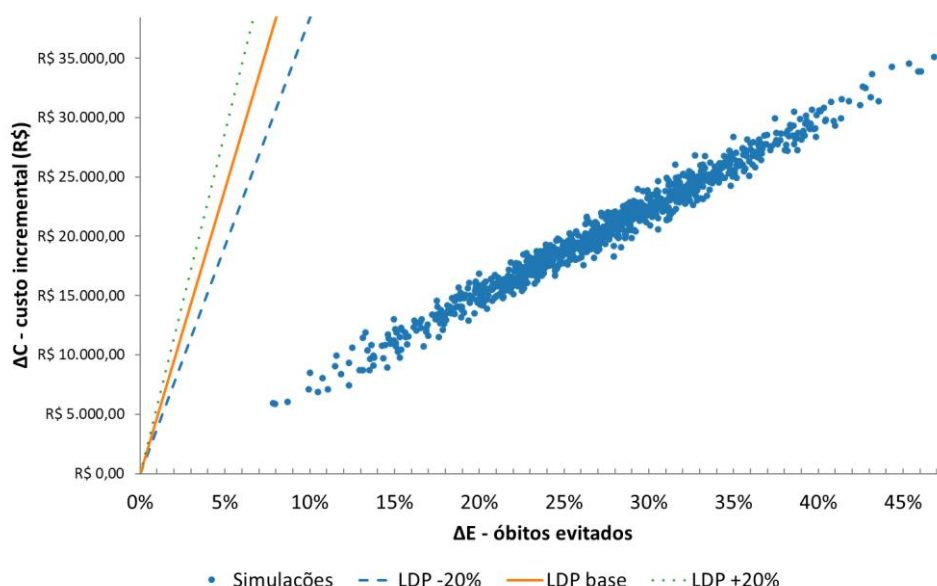
Fonte: elaboração própria. Legenda: RCEI - Razão de Custo-efetividade Incremental.

Observou-se variação do RCEI associada principalmente aos custos da intervenção e do comparador. As variações nos parâmetros de efetividade apresentaram impacto mais limitado sobre os resultados.

Adicionalmente, foi conduzida análise de sensibilidade probabilística por meio de simulações de Monte Carlo, considerando a variação simultânea dos parâmetros do modelo conforme distribuições previamente definidas.

O plano de custo-efetividade foi gerado a partir dessas simulações, sendo plotados os valores de custo incremental (eixo vertical) e efetividade incremental (eixo horizontal) (Figura 6).

Figura 6. Plano de custo-efetividade da análise de sensibilidade probabilística dos esquemas **RITUXIMABE** e **COMPARADOR** no tratamento da rejeição aguda após **TRANSPLANTE CARDÍACO**.



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

A análise de sensibilidade probabilística demonstrou uma RCEI média de R\$ 74.591,64 (IC 95%: R\$ 68.417,36-R\$80.795,60) por óbito evitado. Considerando o limiar de disposição a pagar (LDP) de R\$ 480.000,00 — estimado com base no PIB per capita (R\$ 40.000,00) ajustado ao horizonte temporal —, a intervenção foi custo-efetiva na totalidade das simulações.

A curva de aceitabilidade de custo-efetividade indicou probabilidade de custo-efetividade de 100%, mesmo quando o LDP foi variado em $\pm 20\%$.

Esses achados demonstram elevada robustez do modelo e alta probabilidade de custo-efetividade da intervenção.

5.3 Rejeição após transplante de pulmão

No transplante pulmonar, a disponibilidade de dados na síntese de evidências para rituximabe e bortezomibe possibilitou a condução de duas análises econômicas independentes, uma para cada intervenção.

5.3.1 Rituximabe

Na primeira análise, com base no modelo de Markov e nas análises realizadas, o custo incremental do tratamento com rituximabe para rejeição após transplante pulmonar, por paciente, foi de R\$ 4.453,68. A efetividade incremental foi de 37%. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$ 12.036,97 por óbito evitado. (Quadro 12).

Quadro 12. RCEI do tratamento com **RITUXIMABE** para rejeição após **TRANSPLANTE PULMONAR**, expressa como custo incremental por óbito evitado.

Estratégia	Custo Esperado Total	Custo Incremental	Efetividade Esperada Total	Efetividade Incremental	RCEI
Comparador	R\$ 22.823,39		0,530		
Intervenção	R\$ 27.277,07	R\$ 4.453,68	0,900	0,370	R\$ 12.036,97

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

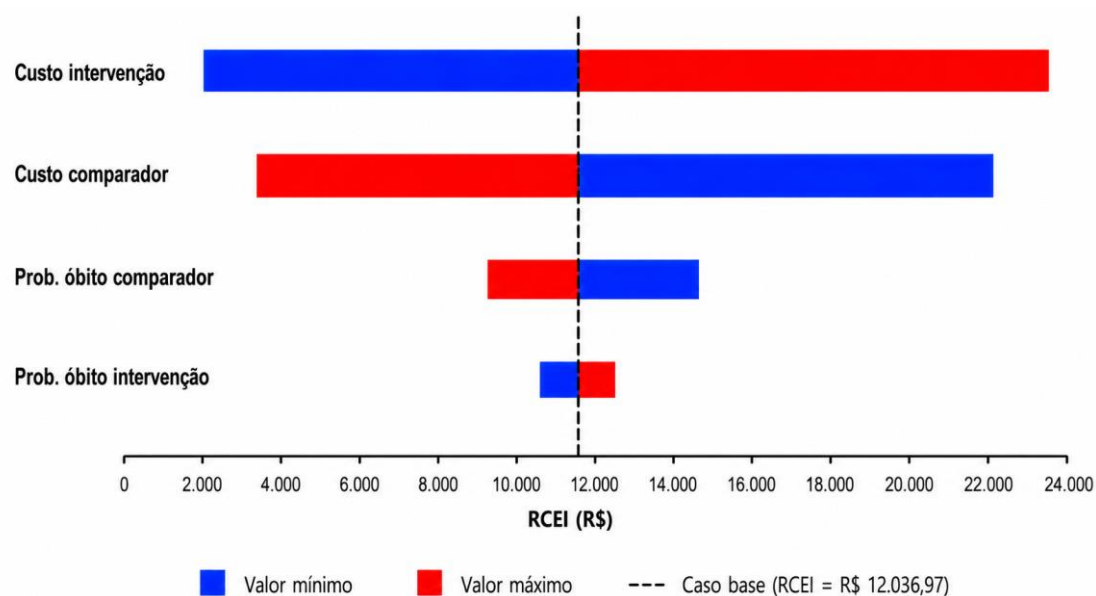
A análise de sensibilidade determinística, representada no Quadro 13 e na Figura 7, indica variação nos valores de RCEI encontrados. A análise foi realizada com a variação de $\pm 20\%$ no custo e na efetividade dos esquemas avaliados.

Quadro 13. Análise de sensibilidade determinística dos esquemas **RITUXIMABE** e **COMPARADOR** no tratamento da rejeição após **TRANSPLANTE PULMONAR**.

Caso Base, RCEI: R\$ R\$ 12.036,97			
Parâmetros	Mínimo	Máximo	Amplitude
Custo INTERVENÇÃO	R\$ 1.870,32	R\$ 22.203,64	R\$ 20.333,32
Custo COMPARADOR	R\$ 20.924,36	R\$ 3.149,59	R\$ 17.774,77
% óbito COMPARADOR	R\$ 14.215,43	R\$ 10.741,16	R\$ 3.474,27
% óbito INTERVENÇÃO	R\$ 11.708,95	R\$ 12.402,49	R\$ 693,54

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

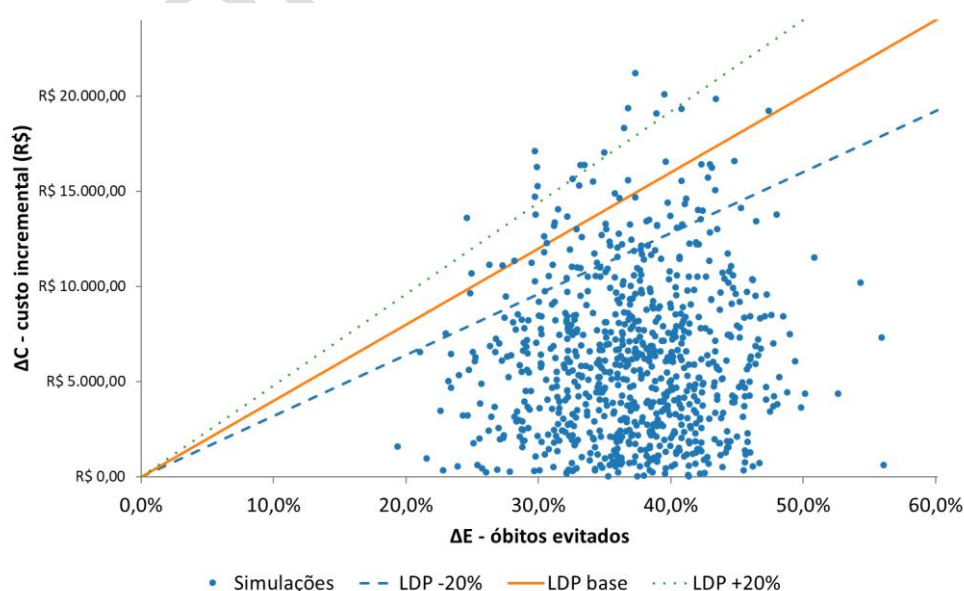
Figura 7. Gráfico Tornado para avaliação de sensibilidade dos esquemas **RITUXIMABE** e **COMPARADOR** no tratamento da rejeição após **TRANSPLANTE PULMONAR**.



A variação do RCEI foi predominantemente influenciada pelos custos da intervenção e do comparador. Os parâmetros de efetividade e o custo do desfecho apresentaram menor impacto na variação dos resultados.

O plano de custo-efetividade foi construído a partir das simulações de Monte Carlo da análise de sensibilidade probabilística, plotando-se os valores de custo incremental no eixo y e efetividade incremental no eixo x (Figura 8).

Figura 8. Plano de custo-efetividade da análise de sensibilidade probabilística dos esquemas **RITUXIMABE** e **COMPARADOR** no tratamento da rejeição após **TRANSPLANTE PULMONAR**.



A análise de sensibilidade probabilística demonstrou uma RCEI média de R\$ 11.991,61 (IC 95%: -R\$ 15374,81–R\$ 42296,70) por óbito evitado. Considerando o limiar de disposição a pagar (LDP) estimado com base no PIB per capita (R\$ 40.000,00) ajustado ao horizonte temporal, a intervenção foi custo-efetiva em 98,1% das simulações.

A probabilidade de custo-efetividade variou de 94,1% a 99,7% com a alteração do LDP em $\pm 20\%$.

Esses achados demonstram elevada robustez do modelo e alta probabilidade de custo-efetividade da intervenção.

5.3.1 Bortezomibe

Na segunda análise, com base no modelo de Markov e nas análises realizadas, o custo incremental do tratamento com bortezomibe para rejeição após transplante pulmonar, por paciente, foi de R\$ 12.209,49. A efetividade incremental foi de 35%. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$ 34.884,26 por óbito evitado. (Quadro 14).

Quadro 14. RCEI do tratamento com **BORTEZOMIBE** para rejeição após **TRANSPLANTE PULMONAR**, expressa como custo incremental por óbito evitado.

Estratégia	Custo Esperado Total	Custo Incremental	Efetividade Esperada Total	Efetividade Incremental	RCEI
Comparador	R\$ 29.329,93		0,650		
Intervenção	R\$ 41.539,42	R\$ 12.209,49	1,000	0,350	R\$ 34.884,26

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

A análise de sensibilidade determinística, representada no Quadro 15 e na Figura 9, indica variação nos valores de RCEI encontrados. A análise foi realizada com a variação de $\pm 20\%$ no custo e na efetividade dos esquemas avaliados.

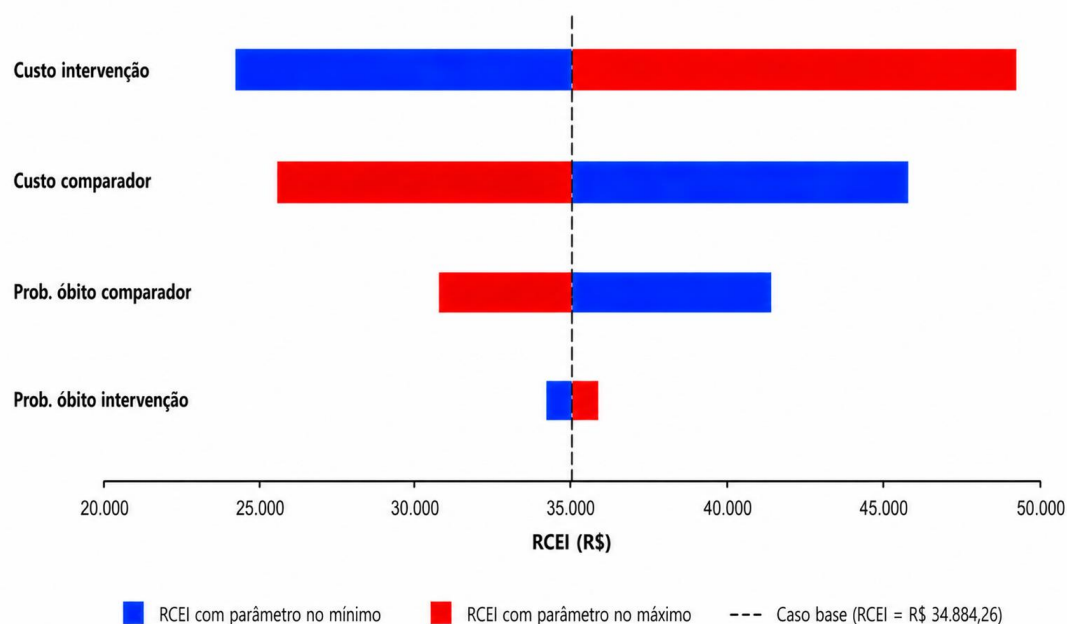
Quadro 15. Análise de sensibilidade determinística dos esquemas **BORTEZOMIBE** e **COMPARADOR** no tratamento da rejeição após **TRANSPLANTE PULMONAR**.

Caso Base, RCEI: R\$ 34.884,26			
Parâmetros	Mínimo	Máximo	Amplitude

Custo INTERVENÇÃO	R\$ 21.431,89	R\$ 48.336,62	R\$ 26.904,73
Custo COMPARADOR	R\$ 44.279,49	R\$ 25.489,02	R\$ 18.790,47
% óbito COMPARADOR	R\$ 39.924,22	R\$ 31.524,28	R\$ 8.399,93
% óbito INTERVENÇÃO	R\$ 34.884,26	R\$ 35.478,49	R\$ 594,23

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

Figura 9. Gráfico Tornado para avaliação de sensibilidade dos esquemas **BORTEZOMIBE** e **COMPARADOR** no tratamento da rejeição após **TRANSPLANTE PULMONAR**.

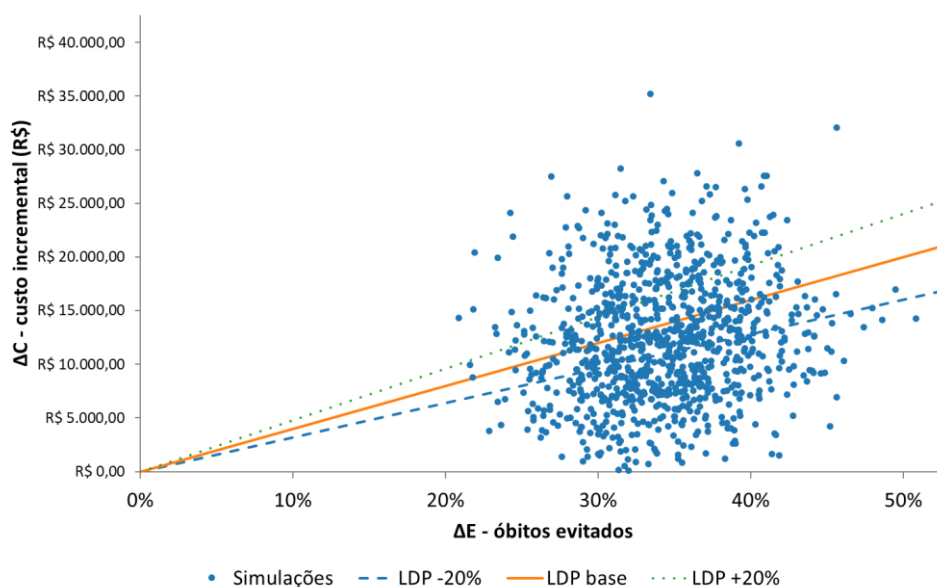


Fonte: elaboração própria.

A análise indicou variação do RCEI principalmente em função dos custos da intervenção e do comparador. As variações na efetividade e no custo do desfecho apresentaram menor amplitude.

O plano de custo-efetividade foi gerado a partir das simulações de Monte Carlo da análise de sensibilidade probabilística, com os valores de custo incremental representados no eixo y e os de efetividade incremental no eixo x (Figura 10).

Figura 10. Plano de custo-efetividade da análise de sensibilidade probabilística dos esquemas **BORTEZOMIBE** e **COMPARADOR** no tratamento da rejeição após **TRANSPLANTE PULMONAR**.



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

A análise de sensibilidade probabilística demonstrou uma RCEI média de R\$ 36.034,84 (IC 95%: R\$ 4.449,96–R\$ 74.069,16) por óbito evitado. Considerando o limiar de disposição a pagar (LDP) de R\$ 40.000,00, estimado com base no PIB per capita, a intervenção foi custo-efetiva em 63% das simulações.

A probabilidade de custo-efetividade variou de 43% a 75% com a alteração do LDP em $\pm 20\%$.

Esses achados demonstram elevada robustez do modelo e alta probabilidade de custo-efetividade da intervenção.

5.4 Rejeição após transplante de fígado

Com base no modelo de Markov e nas análises realizadas, o custo incremental do tratamento com bortezumibe para rejeição após transplante hepático, por paciente, foi de R\$ 22.676,33. A efetividade incremental foi de 27%. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$ 84.613,19 por óbito evitado. (Quadro 16).

Quadro 16. RCEI do tratamento com **BORTEZOMIBE** para rejeição após **TRANSPLANTE HEPÁTICO**, expressa como custo incremental por óbito evitado.

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

Comparador	R\$ 37.692,27		0,429		
Intervenção	R\$ 60.368,60	R\$ 22.676,33	0,700	0,271	R\$ 84.613,17

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

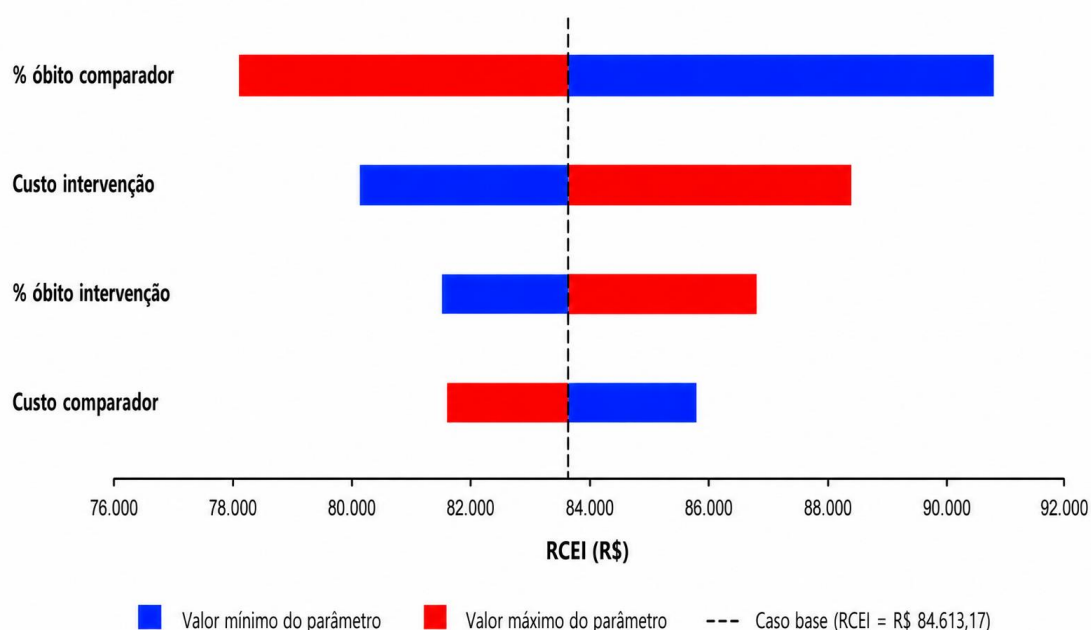
A análise de sensibilidade determinística, representada no Quadro 17 e na Figura 11, indica variação nos valores de RCEI encontrados. A análise foi realizada com a variação de $\pm 20\%$ no custo e na efetividade dos esquemas avaliados.

Quadro 17. Análise de sensibilidade determinística dos esquemas **BORTEZOMIBE** e **COMPARADOR** no tratamento da rejeição após **TRANSPLANTE HEPÁTICO**.

Caso Base, RCEI: R\$ 84.613,17			
Parâmetros	Mínimo	Máximo	Amplitude
% óbito COMPARADOR	R\$ 89.922,23	R\$ 81.129,56	R\$ 8.792,67
Custo INTERVENÇÃO	R\$ 80.132,95	R\$ 87.220,04	R\$ 7.087,09
% óbito INTERVENÇÃO	R\$ 82.093,47	R\$ 86.159,81	R\$ 4.066,34
Custo COMPARADOR	R\$ 85.473,43	R\$ 81.879,59	R\$ 3.593,84

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

Figura 11. Gráfico Tornado para avaliação de sensibilidade dos esquemas **BORTEZOMIBE** e **COMPARADOR** no tratamento da rejeição após **TRANSPLANTE HEPÁTICO**.

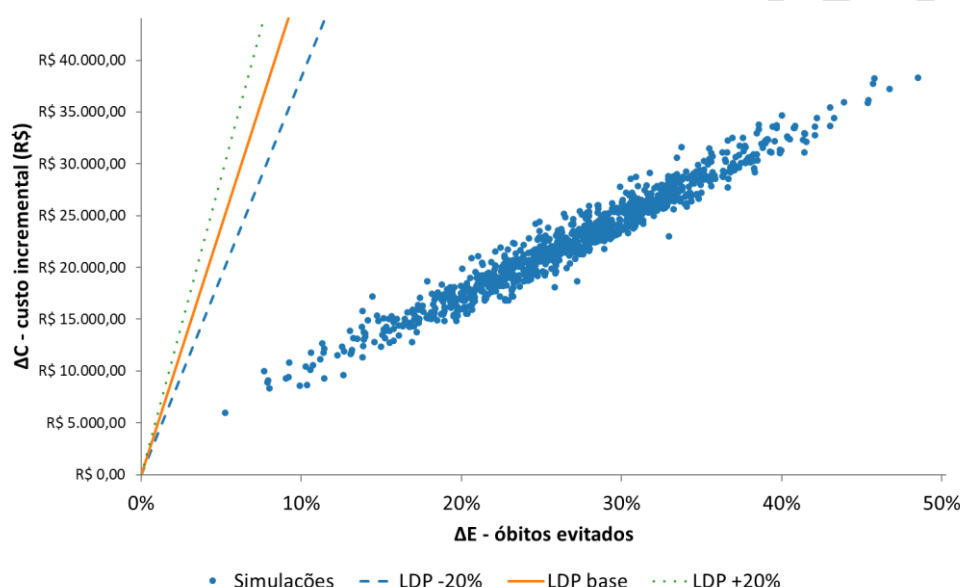


Fonte: elaboração própria.

A variação do RCEI foi principalmente influenciada pela probabilidade de óbito no grupo comparador e pelo custo da intervenção, que se configuraram como os parâmetros de maior impacto no modelo. Em contraste, as variações nos parâmetros de efetividade da intervenção e nos custos do comparador exerceram influência mais limitada sobre os resultados.

O plano de custo-efetividade foi gerado a partir das simulações de Monte Carlo da análise de sensibilidade probabilística, com os valores de custo incremental plotados no eixo y e os de efetividade incremental no eixo x (Figura 12)

Figura 12. Plano de custo-efetividade da análise de sensibilidade probabilística dos esquemas **BORTEZOMIBE** e **COMPARADOR** no tratamento da rejeição após **TRANSPLANTE HEPÁTICO**.



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

A análise de sensibilidade probabilística demonstrou uma RCEI média de R\$ 84.608,61 (IC 95%: R\$ 76.692,00-R\$ 99.547,40) por óbito evitado. Considerando o limiar de disposição a pagar (LDP) de R\$ 480.000,00 — estimado com base no PIB per capita (R\$ 40.000,00) ajustado ao horizonte temporal —, a intervenção foi custo-efetiva na totalidade das simulações.

A curva de aceitabilidade de custo-efetividade indicou probabilidade de custo-efetividade de 100%, mesmo quando o LDP foi variado em $\pm 20\%$.

Esses achados demonstram elevada robustez do modelo e alta probabilidade de custo-efetividade da intervenção.

5.5 Rejeição após transplante de pâncreas

De acordo com o modelo de árvore de decisão e as análises realizadas, o custo incremental do tratamento com rituximabe para rejeição após transplante pancreático, por paciente, foi de R\$ 2.004,86. A efetividade incremental foi de 50%. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$ 4.009,72 por perda do enxerto evitada. (Quadro 18).

Quadro 18. RCEI do tratamento com **RITUXIMABE** para rejeição após **TRANSPLANTE PANCREÁTICO**, expressa como custo incremental por perda do enxerto evitada.

Estratégia	Custo Esperado Total	Custo Incremental	Efetividade Esperada Total	Efetividade Incremental	RCEI
Comparador	R\$ 14.003,72		0,500		
Intervenção	R\$ 16.008,58	R\$ 2.004,86	1,000	0,500	R\$ 4.009,72

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

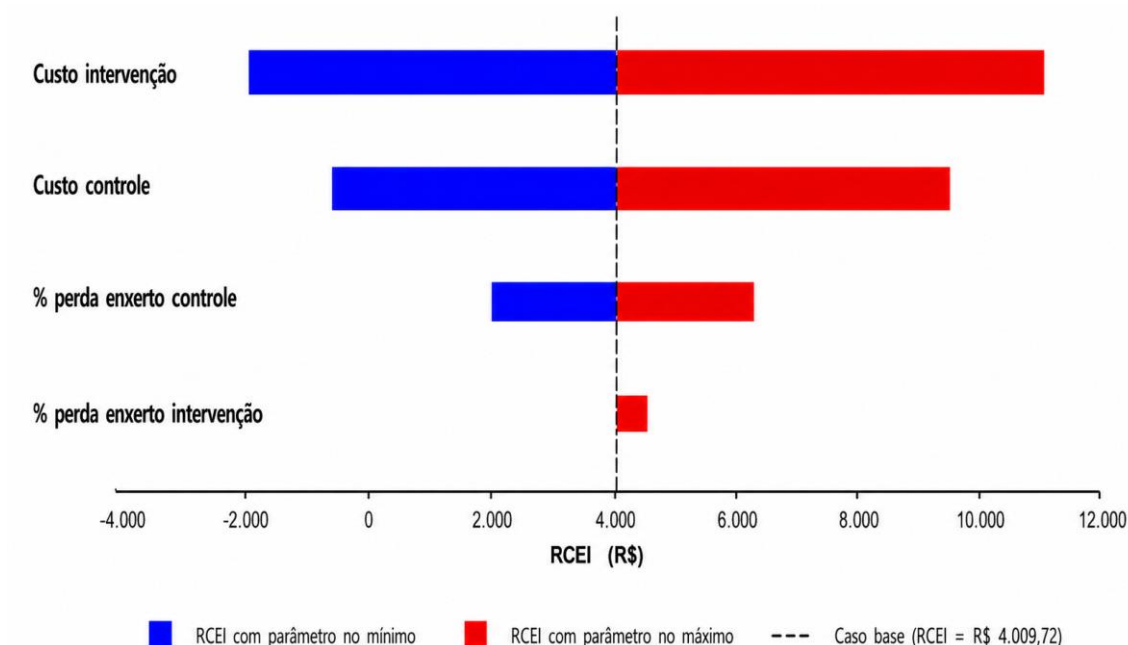
A análise de sensibilidade determinística, representada no Quadro 19 e na Figura 13, indica variação nos valores de RCEI encontrados. A análise foi realizada com a variação de $\pm 20\%$ no custo e na efetividade dos esquemas avaliados.

Quadro 19. Análise de sensibilidade determinística dos esquemas **RITUXIMABE** e **COMPARADOR** para o tratamento da rejeição após **TRANSPLANTE PANCREÁTICO**.

Caso Base, RCEI: R\$ 4.009,72			
Parâmetros	Mínimo	Máximo	Amplitude
Custo INTERVENÇÃO	-R\$ 2.393,71	R\$ 10.413,15	R\$ 12.806,86
Custo CONTROLE	-R\$ 1.447,05	R\$ 9.466,49	R\$ 10.913,54
% perda enxerto CONTROLE	R\$ 3.220,83	R\$ 5.193,05	R\$ 1.972,22
% perda enxerto INTERVENÇÃO	R\$ 4.009,72	R\$ 4.106,32	R\$ 96,60

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

Figura 13. Gráfico Tornado para avaliação de sensibilidade dos esquemas **RITUXIMABE** e **COMPARADOR** para o tratamento da rejeição após **TRANSPLANTE PANCREÁTICO**.

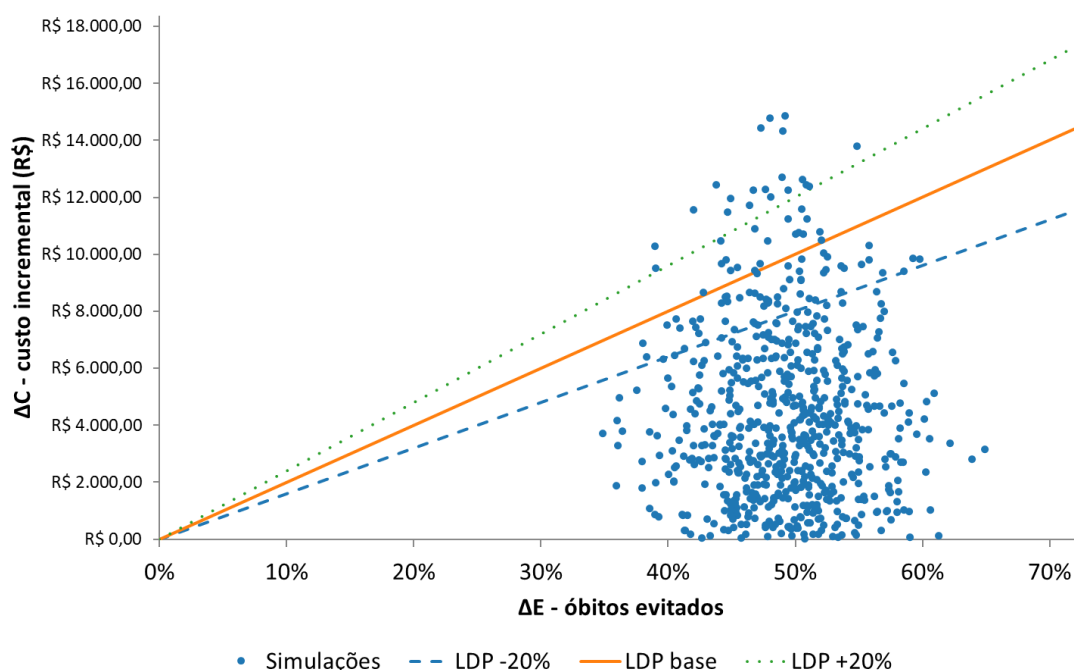


Fonte: elaboração própria.

A variação do RCEI esteve associada principalmente aos custos da intervenção e do comparador. As variações nos parâmetros de efetividade e no custo do desfecho apresentaram impacto reduzido.

O plano de custo-efetividade foi gerado a partir das simulações de Monte Carlo da análise de sensibilidade probabilística, com os valores de custo incremental plotados no eixo y e os de efetividade incremental no eixo x (Figura 14).

Figura 14. Plano de custo-efetividade da análise de sensibilidade probabilística dos esquemas **RITUXIMABE** e **COMPARADOR** no tratamento da rejeição após **TRANSPLANTE PANCREÁTICO**.



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

A análise de sensibilidade probabilística demonstrou uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) média de R\$ 4.042,27 (IC-95%: -R\$12.779,29-R\$ 21.072,99) por perda do enxerto evitada. Considerando o limiar de disposição a pagar (LDP) de R\$ 20.000,00, ajustado para o horizonte temporal de 0,5 ano com base no PIB per capita, a intervenção apresentou probabilidade de custo-efetividade de 96% nas simulações realizadas.

Ao se variar o LDP em $\pm 20\%$, a probabilidade de custo-efetividade oscilou entre 91% (e 99% com a alteração do LDP em $\pm 20\%$).

Esses resultados indicam elevada robustez do modelo e reforçam a alta probabilidade de custo-efetividade da intervenção no cenário analisado.

5.6 Rejeição após transplante de intestino

De acordo com o modelo de árvore de decisão e as análises realizadas, o custo incremental do tratamento com bortezomibe para rejeição após transplante intestinal, por paciente, foi de -R\$ 298.855,00. A efetividade incremental foi de 50%. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de -R\$ 597.710,00 por perda do enxerto evitada. (Quadro 20).

Quadro 20. RCEI do tratamento com **BORTEZOMIBE** para rejeição após **TRANSPLANTE INTESTINAL**, expressa como custo incremental por perda do enxerto evitada.

Estratégia	Custo Esperado	Custo	Efetividade	Efetividade	RCEI
------------	----------------	-------	-------------	-------------	------

	Total	Incremental	Esperada Total	Incremental	
Comparador	R\$ 327.827,00		0,500		
Intervenção	R\$ 28.972,00	-R\$ 298.855,00	1,000	0,500	-R\$ 597.710,00

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

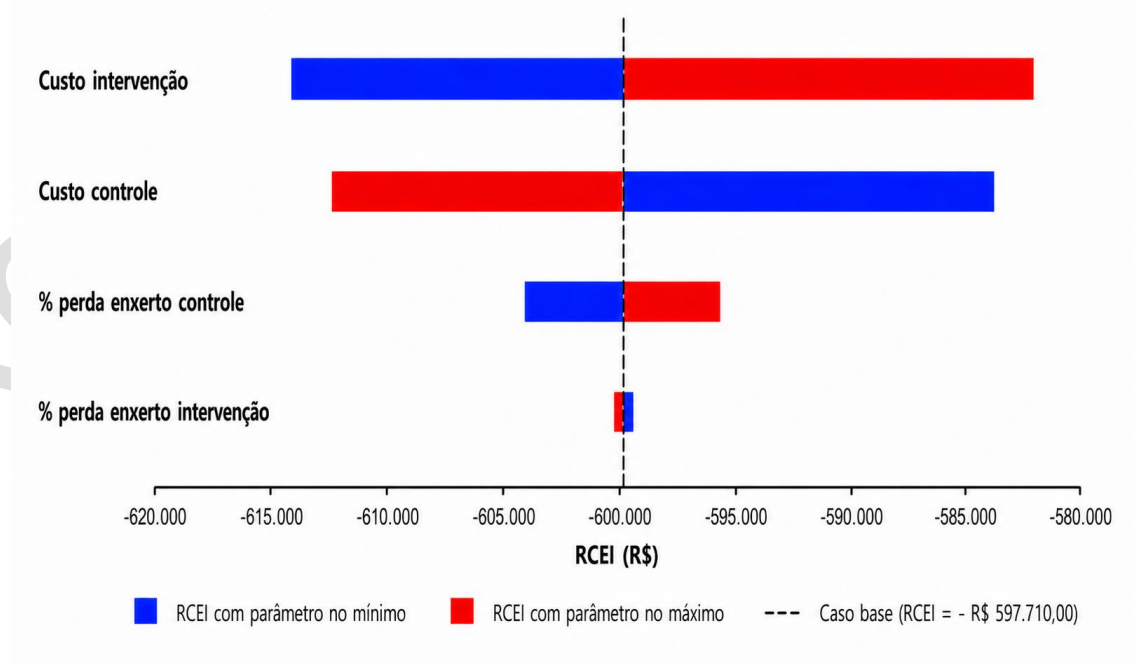
A análise de sensibilidade determinística, representada no Quadro 21 e na Figura 15, indica variação nos valores de RCEI encontrados. A análise foi realizada com a variação de $\pm 20\%$ no custo e na efetividade dos esquemas avaliados.

Quadro 21. Análise de sensibilidade determinística dos esquemas **BORTEZOMIBE** e **COMPARADOR** no tratamento da rejeição após **TRANSPLANTE INTESTINAL**.

Caso Base, RCEI: - R\$ 597.710,00			
Parâmetros	Mínimo	Máximo	Amplitude
Custo INTERVENÇÃO	-R\$ 609.298,80	-R\$ 586.121,20	R\$ 23.177,60
Custo CONTROLE	-R\$ 586.579,20	-R\$ 608.840,80	R\$ 22.261,60
% perda enxerto CONTROLE	-R\$ 597.137,50	-R\$ 598.091,67	R\$ 954,17
% perda enxerto INTERVENÇÃO	-R\$ 597.710,00	-R\$ 597.663,27	R\$ 46,73

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

Figura 15. Gráfico Tornado para avaliação de sensibilidade dos esquemas **BORTEZOMIBE** e **COMPARADOR** no tratamento da rejeição após **TRANSPLANTE INTESTINAL**.

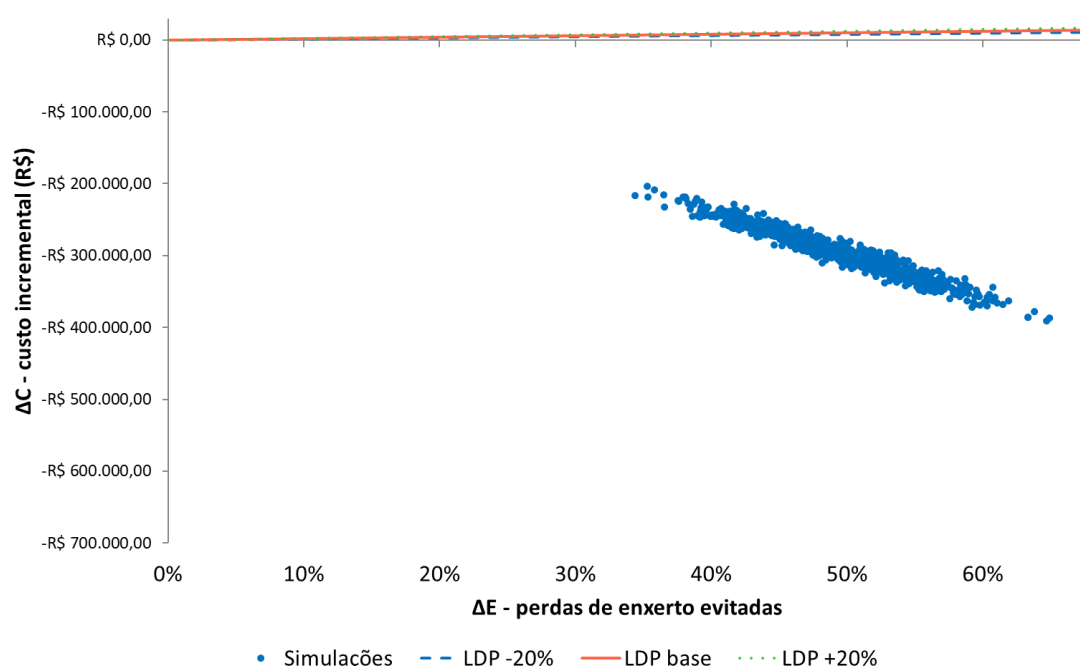


Fonte: elaboração própria.

A variação do RCEI esteve associada principalmente aos custos da intervenção e do comparador. As variações nos parâmetros de efetividade apresentaram impacto reduzido.

O plano de custo-efetividade foi gerado a partir das simulações de Monte Carlo da análise de sensibilidade probabilística, com os valores de custo incremental plotados no eixo y e os de efetividade incremental no eixo x (Figura 16)

Figura 16. Plano de custo-efetividade da análise de sensibilidade probabilística dos esquemas **BORTEZOMIBE** e **COMPARADOR** no tratamento da rejeição após **TRANSPLANTE INTESTINAL**.



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

A análise de sensibilidade probabilística demonstrou uma RCEI média de -R\$ 597.609,38 (IC 95%: R\$ -629.697,77- -R\$565.707,01) por perda do enxerto evitada. Considerando o limiar de disposição a pagar (LDP) de R\$ 40.000,00, estimado com base no PIB per capita, a intervenção foi custo-efetiva na totalidade das simulações.

A curva de aceitabilidade de custo-efetividade indicou probabilidade de custo-efetividade de 100%, mesmo quando o LDP foi variado em $\pm 20\%$.

Esses achados demonstram elevada robustez do modelo e alta probabilidade de custo-efetividade da intervenção.

5.7 Rejeição após transplante de rim

De acordo com o modelo de árvore de decisão e as análises realizadas, o custo incremental com o esquema COM Rituximabe usando como comparador o esquema SEM Rituximabe, por paciente, seria de -R\$ 7.131,17. Já a efetividade incremental seria de 50%. Por fim, a RCEI encontrada foi de -R\$ 14.262,34 por perda do enxerto evitada (Quadro 22).

Quadro 22. RCEI do tratamento com **RITUXIMABE** para rejeição após **TRANSPLANTE RENAL**, expressa como custo incremental por perda do enxerto evitada.

Estratégia	Custo Esperado Total	Custo Incremental	Efetividade Esperada Total	Efetividade Incremental	RCEI
Comparador	R\$ 23.139,75		0,500		
Intervenção	R\$ 16.008,58	-R\$ 7.131,17	1,000	0,500	-R\$ 14.262,34

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

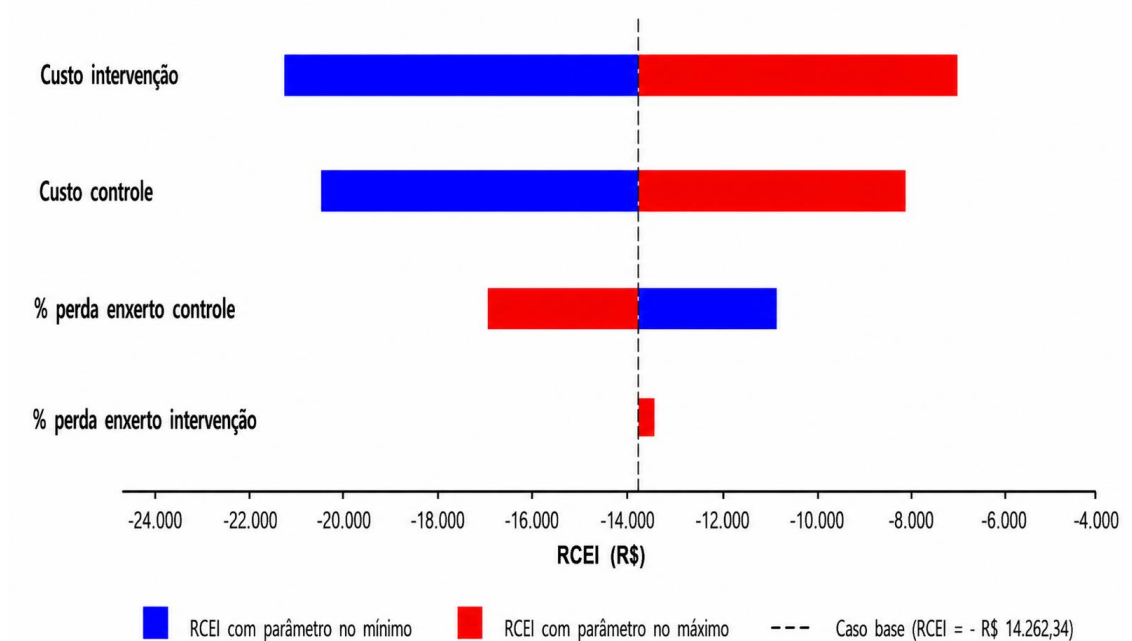
A análise de sensibilidade determinística, representada no Quadro 23 e na Figura 17, indica variação nos valores de RCEI encontrados. A análise foi realizada com a variação de $\pm 20\%$ no custo e na efetividade dos esquemas avaliados.

Quadro 23. Análise de sensibilidade determinística dos esquemas **RITUXIMABE** e **COMPARADOR** no tratamento da rejeição após **TRANSPLANTE RENAL**.

Caso Base, RCEI: -R\$ 14.262,34			
Parâmetros	Mínimo	Máximo	Amplitude
Custo INTERVENÇÃO	-R\$ 20.665,77	-R\$ 7.858,91	R\$ 12.806,86
Custo CONTROLE	-R\$ 8.805,57	-R\$ 19.719,11	R\$ 10.913,54
% perda enxerto CONTROLE	-R\$ 13.079,01	-R\$ 15.051,23	R\$ 1.972,22
% perda enxerto INTERVENÇÃO	-R\$ 14.262,34	-R\$ 14.165,74	R\$ 96,60

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

Figura 17. Gráfico Tornado para avaliação de sensibilidade dos esquemas **RITUXIMABE** e **COMPARADOR** no tratamento da rejeição após **TRANSPLANTE RENAL**.

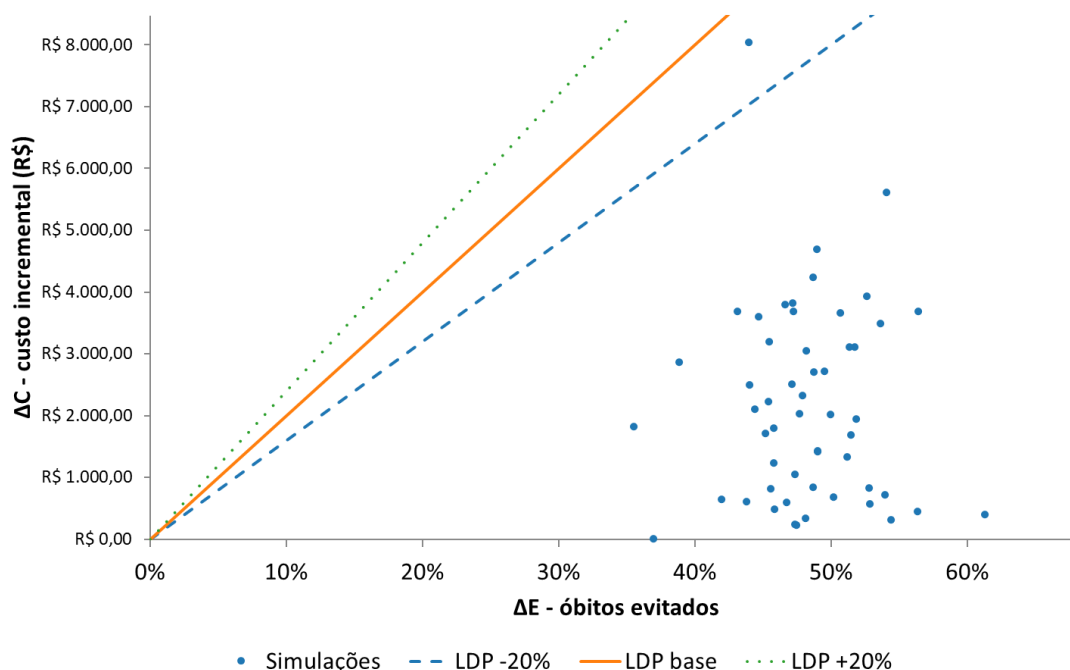


Fonte: elaboração própria.

A variação do RCEI esteve associada principalmente aos custos da intervenção e do comparador. As variações nos parâmetros de efetividade apresentaram impacto reduzido.

O plano de custo-efetividade foi gerado a partir das simulações de Monte Carlo da análise de sensibilidade probabilística, com os valores de custo incremental plotados no eixo y e os de efetividade incremental no eixo x (Figura 18)

Figura 18. Plano de custo-efetividade da análise de sensibilidade probabilística dos esquemas **RITUXIMABE** e **COMPARADOR** no tratamento da rejeição após **TRANSPLANTE RENAL**.



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

A análise de sensibilidade probabilística demonstrou uma RCEI média de -R\$ 13.989,68 (IC 95%: -R\$ 13.989,68- -R\$30.342,25) por perda do enxerto evitada. Considerando o limiar de disposição a pagar (LDP) de R\$ 20.000,00 — estimado com base no PIB per capita (R\$ 40.000,00) ajustado ao horizonte temporal —, a intervenção foi custo-efetiva na totalidade das simulações.

A curva de aceitabilidade de custo-efetividade demonstrou probabilidade de custo-efetividade de 99,9% no cenário com redução de 20% do LDP e de 100% no cenário com aumento de 20%.

Esses achados demonstram elevada robustez do modelo e alta probabilidade de custo-efetividade da intervenção.

6. REFERÊNCIAS

1. Böhmig GA, Naesens M, Viklicky O, Thaunat O, Diebold M, Rostaing L, et al. Antibody-mediated rejection-treatment standard. *Nephrol Dial Transplant*. 2025;40(8):1615-27. doi:10.1093/ndt/gfaf097.
2. Schinstock CA, Mannon RB, Budde K, Chong AS, Haas M, Knechtle S, et al. Recommended treatment for antibody-mediated rejection after kidney transplantation: the 2019 expert consensus from the Transplantation Society Working Group. *Transplantation*. 2020;104(5):911-22. doi:10.1097/TP.0000000000003095.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: imunossupressão no transplante renal em adultos. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.

4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: imunossupressão no transplante cardíaco. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: imunossupressão no transplante hepático em adultos. Brasília: Ministério da Saúde; 2022.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: imunossupressão no transplante hepático em pediatria. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Imunossupressão em transplante pulmonar: relatório de recomendação. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.
8. Wan SS, Ying TD, Wyburn K, Roberts DM, Wyld M, Chadban SJ. The treatment of antibody-mediated rejection in kidney transplantation: an updated systematic review and meta-analysis. *Transplantation*. 2018;102(4):557-68. doi:10.1097/TP.0000000000002049.
9. Macklin PS, Morris PJ, Knight SR. A systematic review of the use of rituximab for the treatment of antibody-mediated renal transplant rejection. *Transplant Rev (Orlando)*. 2017;31(2):87-95. doi:10.1016/j.trre.2017.01.002.
10. Fujiwara S, Wada M, Kudo H, Yamaki S, Fujishima F, Ishida K, et al. Effectiveness of bortezomib in a patient with acute rejection associated with an elevation of donor-specific HLA antibodies after small-bowel transplantation: case report. *Transplant Proc*. 2016;48(2):525-7. doi:10.1016/j.transproceed.2015.09.073.
11. Lee CF, Eldeen FZ, Chan KM, Wu TH, Soong RS, Wu TJ, et al. Bortezomib is effective to treat acute humoral rejection after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2012;44(2):529-31. doi:10.1016/j.transproceed.2012.01.051.
12. Neuhaus K, Hohlfelder B, Bollinger J, Haug M, Torbic H. Antibody-mediated rejection management following lung transplantation. *Ann Pharmacother*. 2022;56(1):60-4. doi:10.1177/10600280211012410.
13. Sautenet B, Blancho G, Büchler M, Morelon E, Toupance O, Barrou B, et al. One-year results of the effects of rituximab on acute antibody-mediated rejection in renal transplantation: RITUX ERAH, a multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial. *Transplantation*. 2016;100(2):391-9. doi:10.1097/TP.0000000000000958.
14. Ravichandran AK, Schilling JD, Novak E, Pfeifer J, Ewald GA, Joseph SM. Rituximab is associated with improved survival in cardiac allograft patients with antibody-mediated rejection: a single center review. *Clin Transplant*. 2013;27(6):961-7. doi:10.1111/ctr.12277.
15. Chan GL, Weinstein SS, Vijayanagar RR. Treatment of recalcitrant cardiac allograft rejection with methotrexate. *Clin Transplant*. 1995;9(2):106-14.
16. Angelico R, Sensi B, Manzia TM, Tisone G, Grassi G, Signorello A, et al. Chronic rejection after liver transplantation: opening the Pandora's box. *World J Gastroenterol*. 2021;27(45):7771-803. doi:10.3748/wjg.v27.i45.7771.
17. Barghash MH, Pinney SP. Heart retransplantation: candidacy, outcomes, and management. *Curr Transplant Rep*. 2019;7(1):12-17. doi:10.1007/s40472-019-00257-y.
18. Chambers DC, Perch M, Zuckermann A, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes D, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-eighth adult lung transplantation report—2021; focus on recipient characteristics. *J Heart Lung Transplant*. 2021;40(10):1060-72. doi:10.1016/j.healun.2021.07.021.

19. Cicalese L, Walton ZC, Du X, Kulkarni R, Qiu S, El Hag M, et al. Antibody-mediated rejection in liver transplantation: immuno-pathological characteristics and long-term follow-up. *Transpl Int*. 2024;37:13232. doi:10.3389/ti.2024.13232.
20. Colvin MM, Cook JL, Chang P, Francis G, Hsu DT, Kiernan MS, et al. Antibody-mediated rejection in cardiac transplantation: emerging knowledge in diagnosis and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(18):1608-39. doi:10.1161/CIR.0000000000000093.
21. Kawut SM, Lederer DJ, Keshavjee S, Wilt JS, Daly T, D'Ovidio F, et al. Outcomes after lung retransplantation in the modern era. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(1):114-20. doi:10.1164/rccm.200707-1132OC.
22. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D, Hsich E, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-sixth adult heart transplantation report—2019; focus theme: donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(10):1056-66. doi:10.1016/j.healun.2019.08.004.
23. Kobashigawa J, Colvin M, Potena L, Dragun D, Crespo-Leiro MG, Delgado JF, et al. The management of antibodies in heart transplantation: an ISHLT consensus document. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37(5):537-47. doi:10.1016/j.healun.2018.01.1291.
24. Kwong AJ, Ebel NH, Kim WR, Lake JR, Smith JM, Schladt DP, et al. OPTN/SRTR 2021 annual data report: liver. *Am J Transplant*. 2023;23(Suppl 1):S178-S263. doi:10.1016/j.ajt.2023.02.006.
25. Wu GS. Updates on antibody-mediated rejection in intestinal transplantation. *World J Transplant*. 2016;6(3):564-72. doi:10.5500/wjt.v6.i3.564.
26. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. 2 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
27. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. *Value Health*. 2022;25(1):3-9. doi:10.1016/j.jval.2021.11.1351.
28. Coutance G, Ouldamar S, Rouvier P, Saheb S, Suberbielle C, Bréchet N, et al. Late antibody-mediated rejection after heart transplantation: mortality, graft function, and fulminant cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(8):1050-7. doi:10.1016/j.healun.2015.03.002.
29. Hodges AM, Lyster H, McDermott A, Rice AJ, Smith JD, Rose ML, et al. Late antibody-mediated rejection after heart transplantation following the development of de novo donor-specific human leukocyte antigen antibody. *Transplantation*. 2012;93(6):650-6. doi:10.1097/TP.0b013e318244f7b8.
30. International Commission on Radiological Protection. Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection: reference values. ICRP Publication 89. *Ann ICRP*. 2002;32(3-4).
31. 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.
32. Hsich E, Singh TP, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes D, Perch M, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-nine adult heart transplantation report—2022; focus on transplant for restrictive heart disease. *J Heart Lung Transplant*. 2022;41(10):1366-75. doi:10.1016/j.healun.2022.07.018.

33. Bouchart F, Gundry SR, Van Schaack-Gonzales J, Razzouk AJ, Marsa RJ, Kawauchi M, et al. Methotrexate as rescue/adjunctive immunotherapy in infant and adult heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1993;12(3):427-33.
34. Olsen SL, O'Connell JB, Bristow MR, Renlund DG. Methotrexate as an adjunct in the treatment of persistent mild cardiac allograft rejection. *Transplantation*. 1990;50(5):773-5. doi:10.1097/00007890-199011000-00007.
35. Harba C, David-Papadopoulos A, Frering A, Lebreton G, Guendouz S, Varnous S, et al. Cardiogenic shock in heart transplant recipients: a multicenter cohort study with matched analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2026. doi:10.1016/j.healun.2026.03.03.
36. Singh TP, Hsich E, Cherikh WS, Perch M, Hayes D, Lewis A, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 2025 annual report of heart and lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2025;44(12):1857-73. doi:10.1016/j.healun.2025.04.014.
37. Barghash MH, Pinney SP. Heart retransplantation: candidacy, outcomes, and management. *Curr Transplant Rep*. 2020;7(1):12-17. doi:10.1007/s40472-019-00257-y.
38. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde (BPS) [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; [citado em 2026 abr 30]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/banco-de-precos/banco-de-precos>
39. Brasil. Tabela SIGTAP 2026: consulta de procedimentos do SUS atualizada [Internet]. [Local de publicação desconhecido]: [Editora desconhecida]; [citado em 2026 abr 30]. Disponível em: <https://sigtap.com.br/>
40. Valapour M, Lehr CJ, Schladt DP, Swanner K, Poff K, Handarova D, et al. OPTN/SRTR 2023 annual data report: lung. *Am J Transplant*. 2025;25(2):S422-S489. doi:10.1016/j.ajt.2025.01.025.
41. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellitus Tipo 1. Brasília: Ministério da Saúde; 2024.
42. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024 jan 1;47(Suppl 1):S158-S178. doi:10.2337/dc24-S009. Erratum em: *Diabetes Care*. 2024 jul 1;47(7):1238.
43. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec). Transplante de intestino delgado e multivisceral para o tratamento de pacientes com falência intestinal e demais indicações: relatório de recomendação nº 959. Brasília: Ministério da Saúde; 2025.
44. Pironi L, Boeykens K, Bozzetti F, Joly F, Klek S, Lal S, et al. ESPEN guideline on home parenteral nutrition. *Clin Nutr*. 2020 jun;39(6):1645-66. doi:10.1016/j.clnu.2020.03.005.
45. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Diretrizes clínicas para o cuidado ao paciente com doença renal crônica – DRC no Sistema Único de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 37 p.
46. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, Foster BJ, Kasiske BL, Kher V, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2020 abr;104(4S1 Suppl 1):S11-S103. doi:10.1097/TP.0000000000003136.
47. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant*. 2004 mar;4(3):378-83. doi:10.1111/j.1600-6143.2004.00332.x.

48. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 3.264, de 11 de agosto de 2022 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2022 [citado em 2026 jun 19]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2022/prt3264_15_08_2022.html
49. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec). O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações finais da Conitec [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2022 [citado em 2026 jun 16]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/Relatorio_Diretriz_Limiar_Custo_Efetividade_Final.pdf
50. Floriano Nascimento H, Ferreira Fernandes Machado J, Assunção Costa L. Uso de Limiares de Custo-Efetividade nas Decisões em Saúde: reflexões sobre a viabilidade da proposta da Conitec. JAFF [Internet]. 2024 ago 28 [citado em 2026 jun 16];7(3). Disponível em: <https://ojs.jaff.org.br/ojs/index.php/jaff/article/view/636>

Análise de Impacto Orçamentário

Imunossuppressores no tratamento da rejeição em pacientes
submetidos a transplante de órgãos sólidos

Junho de 2026

1.APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação de imunossupressores para o tratamento da rejeição (metotrexato, ciclofosfamida, imunoglobulina humana intravenosa (IVIG), rituximabe e bortezomibe) em pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos (coração, rim, fígado, pulmão, pâncreas e intestino delgado) no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS).

Esta análise de impacto orçamentário foi elaborada pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (NATS/HC-FMUSP), sob a tutoria do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Moinhos de Vento (NATS/HMV), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar o impacto orçamentário dos imunossupressores metotrexato, ciclofosfamida, imunoglobulina humana intravenosa (IVIG), rituximabe e bortezomibe utilizados no tratamento da rejeição em pacientes submetidos a transplantes de coração, pulmão, fígado, pâncreas, intestino e rim, na perspectiva do SUS.

2.CONFLITO DE INTERESSES

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

3. INTRODUÇÃO

No contexto brasileiro, existem terapias imunossupressoras disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento da rejeição após transplante de órgãos sólidos, incluindo corticosteroides, globulina antitimócito (ATG), imunoglobulina intravenosa (IVIG) e plasmaférese, conforme o tipo e a gravidade da rejeição apresentada¹⁻⁵. Entretanto, uma parcela dos pacientes não apresenta resposta adequada às terapias convencionalmente utilizadas como primeira e segunda linha, evoluindo com rejeição refratária e necessidade de terapias de resgate adicionais⁶⁻⁸.

Nesses casos, medicamentos imunossupressores utilizados como estratégias de resgate terapêutico, apesar de descritos na literatura científica e empregados na prática clínica de centros transplantadores, ainda não apresentam incorporação específica para essa indicação no âmbito do SUS. Dessa forma, o acesso a essas terapias pode ocorrer de maneira heterogênea entre os serviços, frequentemente condicionado à disponibilidade institucional ou aquisição local¹⁻⁵.

Diante desse cenário, a análise de impacto orçamentário foi conduzida considerando imunossupressores utilizados como terapias de resgate para pacientes com rejeição refratária após transplante de órgãos sólidos, especialmente nos casos de falha terapêutica aos esquemas convencionalmente disponíveis no SUS.

4. MÉTODOS

Foi realizada uma análise de impacto orçamentário das tecnologias imunossupressoras com base em esquemas terapêuticos definidos conforme os protocolos clínicos⁹, com o objetivo de refletir de forma mais acurada a prática clínica. Os esquemas considerados corresponderam àqueles identificados na síntese de evidências apresentada no Anexo 1 e avaliados economicamente no Anexo 2.

As principais características da avaliação são apresentadas no Quadro 1.

Quadro 1. Características da análise de impacto orçamentário

Antecedentes e objetivos	Avaliar o impacto orçamentário da incorporação de imunossupressores para o tratamento da rejeição 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 que apresente episódio de rejeição ao órgão transplantado.
Intervenções	Coração rejeição refratária: metotrexato (+ IVIG ± plasmáférese ± ATG) Coração rejeição aguda: rituximabe (+ IVIG ± plasmáférese ± ATG) Pulmão: bortezomibe e rituximabe (+ IVIG ± plasmáférese ± ATG) Fígado: bortezomibe (+ rituximabe + plasmáférese) Pâncreas: rituximabe (+ IVIG ± plasmáférese) Intestino: bortezomibe (+ATG) Rim: rituximabe (+ IVIG ± plasmáférese)
Comparadores	Coração rejeição refratária: IVIG ± plasmáférese ± ATG Coração rejeição aguda: IVIG ± plasmáférese ± ATG Pulmão: IVIG ± plasmáférese ± ATG Fígado: rituximabe + plasmáférese Pâncreas: IVIG ± plasmáférese Intestino: ATG Rim: IVIG ± plasmáférese
Horizonte de tempo	5 anos
Taxa de desconto	Não se aplica
Método de modelagem	Análise de impacto orçamentário
Estimativa de custos	Custos do tratamento medicamentoso específico para episódios de rejeição aguda e/ou refratária.
Moeda	Real (R\$)

Fonte: elaboração própria.

4.1 Perspectiva

O estudo foi conduzido sob a perspectiva do 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. 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^{10,11}.

Embora existam terapias imunossupressoras disponíveis no SUS para o manejo da rejeição após transplante de órgãos sólidos, incluindo corticosteroides, globulina antitímocito (ATG), imunoglobulina intravenosa (IVIG) e plasmáférese, parte dos pacientes não apresenta resposta adequada às terapias convencionalmente utilizadas como primeira e segunda linha, evoluindo com rejeição refratária e necessidade de terapias de resgate adicionais^{7,12,13}.

Nesses casos, medicamentos utilizados como terapias de resgate, apesar de descritos na literatura científica e empregados na prática clínica de centros transplantadores, ainda não

apresentam incorporação específica para essa indicação no SUS, o que pode resultar em acesso heterogêneo entre os serviços e unidades federativas.

4.2 População do estudo

O cálculo da população elegível foi iniciado pelo cálculo da população submetida a transplante de órgãos sólidos.

Para o cálculo da população submetida ao transplante 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 ou com base nos dados dos Sistema Nacional de Transplantes, a partir dos quais se identificou o quantitativo de pacientes em uso de imunossupressores de manutenção^{14,15}.

Para a estimativa da população incidente nos anos seguintes, utilizou-se o número de transplantes realizados no ano utilizado como base (2025), ajustado por uma taxa de crescimento anual dos transplantes e pela probabilidade de sobrevida do enxerto no primeiro ano até o quinto ano pós-transplante¹⁵⁻¹⁹.

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.

A população elegível foi estimada a partir do número de pacientes em acompanhamento pós-transplante de órgãos sólidos, estratificados conforme o ano pós-transplante. Para cada ano de acompanhamento, aplicou-se a proporção de pacientes que

apresentam episódios de rejeição aguda e/ou refratária²⁰⁻²⁵ e, subsequentemente, a proporção daqueles que não respondem aos tratamentos atualmente disponíveis no SUS. A população-alvo anual correspondeu à soma dos pacientes elegíveis em cada estrato de tempo pós-transplante. O impacto orçamentário foi então calculado pela multiplicação da população-alvo pelo custo do esquema medicamentoso específico avaliado (Figura 1).

Figura 1. Estrutura de cálculo da população-alvo e do impacto orçamentário para o tratamento da rejeição pós-transplante de órgãos sólidos.



Fonte: Elaboração própria.

Considerou-se a incidência de rejeição de 30% no primeiro ano após o transplante, com redução progressiva para 15%, 8%, 5% e 3% entre o segundo e quinto anos, respectivamente. Esses valores foram adotados como aproximação conservadora baseada no padrão temporal de ocorrência da rejeição descrito na literatura de transplantes de órgãos sólidos²⁰⁻²⁵. Estudos em transplantes cardíacos, pulmonares, hepáticos, pancreáticos, intestinais e renais demonstram que a maior parte dos episódios de rejeição ocorre durante o primeiro ano pós-transplante, especialmente nos primeiros meses após o procedimento, com redução progressiva da incidência nos anos subsequentes em decorrência da estabilização da imunossupressão e da adaptação imunológica ao enxerto²⁰⁻²⁵. Na ausência de estimativas padronizadas e comparáveis para todos os órgãos avaliados, optou-se pela utilização de uma distribuição temporal única para todos os modelos, permitindo maior consistência metodológica entre as análises²⁰⁻²⁵.

Considerou-se taxa de não resposta de 4,5% ao tratamento padrão da rejeição. Na ausência de estimativas padronizadas e comparáveis para todos os órgãos sólidos avaliados, esse parâmetro foi adotado como premissa conservadora de modelagem para representar a falha terapêutica inicial após o tratamento convencional da rejeição. O valor foi definido com base em opinião de especialistas e em evidências que demonstram elevadas taxas de resposta clínica aos esquemas terapêuticos atualmente utilizados, sendo posteriormente explorado em análise de sensibilidade determinística^{26,27}.

Na ausência de dados robustos e comparáveis para todos os órgãos sólidos avaliados, assumiu-se que 15% dos episódios de rejeição evoluem para formas refratárias, exigindo intensificação imunossupressora ou terapias de resgate. Essa proporção foi definida de forma conservadora com base na literatura de transplante e validada por especialistas^{6,12,27}.

Os Quadros 2 a 7 apresentam os parâmetros populacionais referente a cada transplante de órgão.

Quadro 2. Parâmetros populacionais considerados na rejeição pós transplante cardíaco.

TRANSPLANTE DE CORAÇÃO		
Parâmetros - População	Quantidade	Referência
Pacientes em uso imunossupressor manutenção pós transplante cardíaco 2025	518	Brasil, 2025 ¹⁴
Adultos em uso imunossupressor manutenção pós transplante cardíaco 2025	445	Brasil, 2025 ¹⁴
Aumento anual do número de transplantes cardíacos realizados	26	ABTO, 2024 ¹⁶
Aumento anual do número de transplantes cardíacos realizados em adultos	22	Brasil, 2026 ¹⁵
Número de transplantes cardíacos 2025	428	Brasil, 2026 ¹⁵
Número de transplantes cardíacos em adultos 2025	368	Brasil, 2026 ¹⁵
% de adultos	86%	Brasil, 2025 ¹⁴
Sobrevida enxerto primeiro ano pós transplante	71%	Brasil, 2021 ¹⁷
Sobrevida enxerto segundo ano pós transplante	67%	Brasil, 2021 ¹⁷
Sobrevida enxerto terceiro ano pós transplante	65%	Brasil, 2021 ¹⁷
Sobrevida enxerto quarto ano pós transplante	63%	Brasil, 2021 ¹⁷
Sobrevida enxerto quinto ano pós transplante	60%	Brasil, 2021 ¹⁷
Sobrevida enxerto após quinto ano	58%	Brasil, 2021 ¹⁷
% rejeição no ano 1	30%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% rejeição no ano 2	15%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% rejeição no ano 3	8%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵

% rejeição no ano 4	5%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% rejeição no ano 5	3%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% não resposta ao tratamento padrão	4,5%	Brasil, 2024; Velleca et al. 2023 ^{26,27}
% rejeição refratária	15%	Coutance et al. 2015; Colvin et al. 2015; Velleca et al. 2023 ^{6,12,27}

Fonte: elaboração própria. Legenda: ABTO: Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos.

Quadro 3. Parâmetros populacionais considerados no transplante pulmonar.

TRANSPLANTE DE PULMÃO		
Parâmetros - População	Quantidade	Referência
Pacientes em uso imunossupressor manutenção pós transplante pulmonar 2025	44	Brasil, 2025 ¹⁴
Adultos em uso imunossupressor manutenção pós transplante pulmonar 2025	43	Brasil, 2025 ¹⁴
Aumento anual do número de transplantes pulmonares realizados	5	ABTO, 2024 ¹⁶
Aumento anual do número de transplantes pulmonares realizados em adultos	5	Brasil, 2026 ¹⁵
Número de transplantes pulmonares 2025	96	Brasil, 2026 ¹⁵
Número de transplantes pulmonares em adultos 2025	94	Brasil, 2026 ¹⁵
% de adultos	98%	Brasil, 2025 ¹⁴
Sobrevida enxerto primeiro ano pós transplante	76%	Brasil, 2021 ¹⁷
Sobrevida enxerto segundo ano pós transplante	68%	Brasil, 2021 ¹⁷
Sobrevida enxerto terceiro ano pós transplante	62%	Brasil, 2021 ¹⁷
Sobrevida enxerto quarto ano pós transplante	56%	Brasil, 2021 ¹⁷
Sobrevida enxerto quinto ano pós transplante	52%	Brasil, 2021 ¹⁷
Sobrevida enxerto após quinto ano	43%	Brasil, 2021 ¹⁷
% rejeição no ano 1	30%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% rejeição no ano 2	15%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% rejeição no ano 3	8%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% rejeição no ano 4	5%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al.

		2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% rejeição no ano 5	3%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% não resposta ao tratamento padrão	4,5%	Brasil, 2024; Velleca et al. 2023 ^{26,27}
% não resposta ao tratamento padrão + rituximabe	15%	Coutance et al. 2015; Colvin et al. 2015; Velleca et al. 2023 ^{6,12,27}

Fonte: elaboração própria. Legenda: ABTO: Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos.

Quadro 4. Parâmetros populacionais considerados no transplante hepático

TRANSPLANTE DE FÍGADO		
Parâmetros - População	Quantidade	Referência
Pacientes pós transplante hepático 2025	2785	Brasil, 2025 ¹⁴
Adultos pós transplante hepático 2025	2339	Brasil, 2025 ¹⁴
Aumento anual do número de transplantes hepáticos realizados	77	ABTO, 2024 ¹⁶
Aumento anual do número de transplantes hepáticos realizados em adultos	65	Brasil, 2026 ¹⁵
Número de transplantes hepáticos 2025	2573	Brasil, 2026 ¹⁵
Número de transplantes hepáticos em adultos 2025	2161	Brasil, 2026 ¹⁵
% de adultos	84%	Brasil, 2025 ¹⁴
Sobrevida enxerto primeiro ano pós transplante	74%	ABTO, 2024 ¹⁶
Sobrevida enxerto segundo ano pós transplante	69%	ABTO, 2024 ¹⁶
Sobrevida enxerto terceiro ano pós transplante	67%	ABTO, 2024 ¹⁶
Sobrevida enxerto quarto ano pós transplante	63%	ABTO, 2024 ¹⁶
Sobrevida enxerto quinto ano pós transplante	61%	ABTO, 2024 ¹⁶
Sobrevida enxerto após quinto ano	51%	ABTO, 2024 ¹⁶
% rejeição no ano 1	30%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% rejeição no ano 2	15%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% rejeição no ano 3	8%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% rejeição no ano 4	5%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% rejeição no ano 5	3%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024;

		Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% não resposta ao tratamento padrão	4,5%	Brasil, 2024; Velleca et al. 2023 ^{26,27}

Fonte: elaboração própria. Legenda: ABTO: Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos.

Quadro 5. Parâmetros populacionais considerados no transplante pancreático.

TRANSPLANTE DE PÂNCREAS		
Parâmetros - População	Quantidade	Referência
Pacientes pós transplante pancreático 2025	32	Brasil, 2026 ¹⁵
Adultos pós transplante pancreático 2025	29	Brasil, 2026 ¹⁵
Aumento anual do número de transplantes pancreáticos realizados	8	Brasil, 2026 ¹⁵
Aumento anual do número de transplantes pancreáticos realizados em adultos	7	Brasil, 2026 ¹⁵
Número de transplantes pancreáticos 2025	25	Brasil, 2026 ¹⁵
Número de transplantes pancreáticos em adultos 2025	23	Brasil, 2026 ¹⁵
% de adultos	92%	Brasil, 2026 ¹⁵
Sobrevida enxerto primeiro ano pós transplante	50%	Perosa et al. 2025 ¹⁸
Sobrevida enxerto segundo ano pós transplante	50%	Perosa et al. 2025 ¹⁸
Sobrevida enxerto terceiro ano pós transplante	47%	Perosa et al. 2025 ¹⁸
Sobrevida enxerto quarto ano pós transplante	47%	Perosa et al. 2025 ¹⁸
Sobrevida enxerto quinto ano pós transplante	47%	Perosa et al. 2025 ¹⁸
Sobrevida enxerto após quinto ano	43%	Perosa et al. 2025 ¹⁸
% rejeição no ano 1	30%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% rejeição no ano 2	15%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% rejeição no ano 3	8%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% rejeição no ano 4	5%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% rejeição no ano 5	3%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% não resposta ao tratamento padrão	4,5%	Brasil, 2024; Velleca et al. 2023 ^{26,27}

Fonte: elaboração própria. Legenda: ABTO: Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos.

Quadro 6. Parâmetros populacionais considerados no transplante intestinal.

TRANSPLANTE DE INTESTINO		
Parâmetros - População	Quantidade	Referência
Pacientes pós transplante intestinal 2025	2	Brasil, 2025 ¹⁴
Adultos pós transplante intestinal 2025	2	Brasil, 2025 ¹⁴
Aumento anual do número de transplantes intestinais realizados	15	Brasil, 2025 ¹⁹
Aumento anual do número de transplantes intestinais realizados em adultos	15	Brasil, 2025 ¹⁹
Número de transplantes intestinais 2025	1	Brasil, 2026 ¹⁵
Número de transplantes intestinais em adultos 2025	1	Brasil, 2026 ¹⁵
% de adultos	100%	Brasil, 2025 ¹⁴
Sobrevida enxerto primeiro ano pós transplante	76%	Brasil, 2025 ¹⁹
Sobrevida enxerto segundo ano pós transplante	68%	Brasil, 2025 ¹⁹
Sobrevida enxerto terceiro ano pós transplante	61%	Brasil, 2025 ¹⁹
Sobrevida enxerto quarto ano pós transplante	59%	Brasil, 2025 ¹⁹
Sobrevida enxerto quinto ano pós transplante	54%	Brasil, 2025 ¹⁹
Sobrevida enxerto após quinto ano	51%	Brasil, 2025 ¹⁹
% rejeição no ano 1	30%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% rejeição no ano 2	15%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% rejeição no ano 3	8%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% rejeição no ano 4	5%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% rejeição no ano 5	3%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% não resposta ao tratamento padrão	4,5%	Brasil, 2024; Velleca et al. 2023 ^{26,27}

Fonte: elaboração própria. Legenda: ABTO: Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos.

Quadro 7. Parâmetros populacionais considerados no transplante renal.

TRANSPLANTE DE RIM		
Parâmetros - População	Quantidade	Referência
Pacientes pós transplante renal 2025	5.510	Brasil, 2026 ¹⁵
Adultos pós transplante renal 2025	5.345	Brasil, 2026 ¹⁵
Aumento anual do número de transplantes renais realizados	150	Brasil, 2026 ¹⁵

Aumento anual do número de transplantes renais realizados em adultos	146	Brasil, 2026 ¹⁵
Número de transplantes renais 2025	5.510	Brasil, 2026 ¹⁵
Número de transplantes renais em adultos 2025	5.345	Brasil, 2026 ¹⁵
% de adultos	97%	Brasil, 2026 ¹⁵
Sobrevida enxerto primeiro ano pós transplante	94%	KDIGO, 2009; Lentine et al. 2025 ^{28,29}
Sobrevida enxerto segundo ano pós transplante	88%	KDIGO, 2009; Lentine et al. 2025 ^{28,29}
Sobrevida enxerto terceiro ano pós transplante	83%	KDIGO, 2009; Lentine et al. 2025 ^{28,29}
Sobrevida enxerto quarto ano pós transplante	78%	KDIGO, 2009; Lentine et al. 2025 ^{28,29}
Sobrevida enxerto quinto ano pós transplante	73%	KDIGO, 2009; Lentine et al. 2025 ^{28,29}
Sobrevida enxerto após quinto ano	94%	KDIGO, 2009; Lentine et al. 2025 ^{28,29}
% rejeição no ano 1	30%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% rejeição no ano 2	15%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% rejeição no ano 3	8%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% rejeição no ano 4	5%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% rejeição no ano 5	3%	Gemelli et al. 2024; Vaillant et al. 2024; Choudhary et al. 2017; Akhil et al. 2024; OPTN, 2025; NHS, 2024 ²⁰⁻²⁵
% não resposta ao tratamento padrão	4,5%	Brasil, 2024; Velleca et al. 2023 ^{26,27}

Fonte: elaboração própria. Legenda: ABTO: Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos.

4.3 Intervenções

Foram consideradas as intervenções identificadas na síntese de evidências (Anexo 1) e avaliadas economicamente (Anexo 2), incluindo metotrexato para o tratamento da rejeição refratária após transplante cardíaco, em associação à imunoglobulina antitimócitos humanos (ATG)³⁰⁻³²; rituximabe para o tratamento da rejeição aguda após transplante cardíaco, em associação à imunoglobulina humana intravenosa (IVIG) e à aférese terapêutica³³; rituximabe e bortezomibe para o tratamento da rejeição após transplante pulmonar, ambos em associação à IVIG, à aférese terapêutica e à ATG⁷; bortezomibe para o tratamento da rejeição após transplante hepático, em associação à aférese terapêutica e ao rituximabe³⁴; rituximabe para o tratamento da rejeição após transplantes pancreático e renal, em associação à IVIG e à aférese terapêutica³⁵; e bortezomibe para o tratamento da rejeição após transplante intestinal, em associação à ATG³⁶ (Quadro 8).

4.4 Comparadores

Os comparadores corresponderam aos esquemas terapêuticos utilizados como tratamento padrão nos estudos incluídos na síntese de evidências. Para a rejeição refratária após transplante cardíaco, o comparador consistiu em ATG³⁰⁻³². Para a rejeição aguda após transplante cardíaco, foi considerado o uso combinado de IVIG e aférese terapêutica³³. Nos transplantes pulmonares, o comparador foi composto por IVIG, aférese terapêutica e ATG⁷. Para o transplante hepático, foi considerada a combinação de aférese terapêutica e rituximabe³⁴. Nos transplantes pancreático e renal, o tratamento padrão foi representado pela associação entre IVIG e aférese terapêutica³⁵.

Considerando que as intervenções foram avaliadas em associação aos tratamentos de base, os comparadores representam o manejo padrão da rejeição descrito em cada estudo. O Quadro 8 apresenta os esquemas terapêuticos considerados para cada órgão transplantado.

Quadro 8. Esquemas do tratamento da rejeição no transplante de órgãos sólidos, considerando intervenção *versus* comparador.

Procedimento	Qtde	Custo unitário (R\$)
Rejeição refratária após transplante cardíaco		
Comparador		
ATG (1,65 mg/kg - dose cumulativa)*	1	Bouchart et al. 1993 ³⁰ ; Chan et al. 1995 ³¹ ; Olsen et al. 1990 ³²
Intervenção - Metotrexato		
ATG (1,65 mg/kg - dose cumulativa)*	1	Bouchart et al. 1993 ³⁰ ; Chan et al. 1995 ³¹ ; Olsen et al. 1990 ³²
Metotrexato (12,5 mg/dose/semana)	6	Bouchart et al. 1993 ³⁰ ; Chan et al. 1995 ³¹ ; Olsen et al. 1990 ³²
Rejeição aguda após transplante cardíaco		
Comparador		
IVIG (1 g/kg/dose)*	5	Ravichandran et al., 2013 ³³
Aférese terapêutica** sessão	4	Ravichandran et al., 2013 ³³
Intervenção - Rituximabe		
IVIG (1 g/kg/dose)*	5	Ravichandran et al., 2013 ³³
Aférese terapêutica** sessão	4	Ravichandran et al., 2013 ³³
Rituximabe (375 mg/m ² /dose)*	1	Ravichandran et al., 2013 ³³
Rejeição após transplante pulmonar		
Comparador		
IVIG (1 g/kg/dose)*	5	Neuhaus et al., 2022 ⁷
Aférese terapêutica** sessão	4	Neuhaus et al., 2022 ⁷
ATG (1,65 mg/kg/dose cumulativa)*	1	Neuhaus et al., 2022 ⁷
Intervenção - Rituximabe		
IVIG (1 g/kg/dose)*	5	Neuhaus et al., 2022 ⁷
Aférese terapêutica** sessão	4	Neuhaus et al., 2022 ⁷
ATG (1,65 mg/kg/dose cumulativa)*	1	Neuhaus et al., 2022 ⁷
Rituximabe (375 mg/m ² /dose)*	1	Neuhaus et al., 2022 ⁷
Intervenção - Bortezomibe		
IVIG (1 g/kg/dose)*	5	Neuhaus et al., 2022 ⁷
Aférese terapêutica** sessão	4	Neuhaus et al., 2022 ⁷
ATG (1,65 mg/kg/dose cumulativa)*	1	Neuhaus et al., 2022 ⁷
Bortezomibe (1,3 mg/m ² /dose)*	3	Neuhaus et al., 2022 ⁷
Rejeição após transplante hepático		
Comparador		
Aférese terapêutica** sessão	4	Lee et al., 2012 ³⁴
Rituximabe (375 mg/m ² /dose)*	1	Lee et al., 2012 ³⁴
Intervenção - Bortezomibe		
Aférese terapêutica** sessão	4	Lee et al., 2012 ³⁴
Rituximabe (375 mg/m ² /dose)*	1	Lee et al., 2012 ³⁴
Bortezomibe (1,3 mg/m ² /dose)*	1	Lee et al., 2012 ³⁴
Rejeição após transplante pancreático		
Comparador		
IVIG (1 g/kg/dose)*	5	Sautenet et al., 2016 ³⁵
Aférese terapêutica** (sessão)	3	Sautenet et al., 2016 ³⁵
Intervenção - Rituximabe		
IVIG (1 g/kg/dose)*	5	Sautenet et al., 2016 ³⁵
Aférese terapêutica** (sessão)	3	Sautenet et al., 2016 ³⁵
Rituximabe (375 mg/m ² /dose)*	1	Sautenet et al., 2016 ³⁵

Rejeição após transplante intestinal		
Intervenção - Bortezomibe		
ATG (1,5 mg/kg/dia)*	10	Fujiwara et al., 2016 ³⁶
Bortezomibe (1,6 mg/m ² /dose)	4	Fujiwara et al., 2016 ³⁶
Rejeição após transplante renal [3] [4]		
Comparador [5] [6]		
IVIG (1 g/kg/dose)*	5	Sautenet et al., 2016 ³⁵
Aférese terapêutica** (sessão)	3	Sautenet et al., 2016 ³⁵
Intervenção - Rituximabe		
IVIG (1 g/kg/dose)*	5	Sautenet et al., 2016 ³⁵
Aférese terapêutica** (sessão)	3	Sautenet et al., 2016 ³⁵
Rituximabe (375 mg/m ² /dose)*	1	Sautenet et al., 2016 ³⁵
Fonte: elaboração própria. Legenda: EV, endovenosa; IVIG, Imunoglobulina humana intravenosa; ATG, Imunoglobulina antitímocitos humanos. Nota: *considerando um adulto de 70 quilos e 1,70 metro de altura; **plasmáfese.		

4.5 Horizonte temporal

O horizonte temporal foi de cinco anos, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas para Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde⁹.

4.6 Taxa de desconto

Não foi adotada taxa de desconto.

4.7 Mensuração e valoração de custos

Foram considerados os custos médicos diretos dos imunossuppressores incluídos nos esquemas de tratamento, utilizados isoladamente ou em associação, conforme os esquemas descritos nas referências identificadas na síntese de evidências apresentada no Anexo 1 e avaliadas economicamente no Anexo 2^{6-8,30-34,37,38}.

Os custos dos medicamentos foram obtidos por meio de consulta ao Banco de Preços em Saúde (BPS)³⁹, enquanto os custos da aférese terapêutica foram obtidos no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP)⁴⁰. O detalhamento dos custos considerados encontra-se apresentado no Anexo 2 e no Quadro 9.

Quadro 9. Construção do custo do tratamento da rejeição no transplante de órgãos sólidos, considerando intervenção *versus* comparador.

Procedimento	Qtde	Custo unitário (R\$)	Custo total (R\$)	Fonte
Rejeição refratária após transplante cardíaco				
Comparador				

ATG (1,65 mg/kg - dose cumulativa)*	1	2.782,70	2.782,70	BPS (CATMAT 343089)***
2.782,70				
Intervenção - Metotrexato				
Custo comparador	1	2.782,70	2.782,70	-
Metotrexato (12,5 mg/dose/semana)	6	5,20	31,20	BPS (CATMAT 292249)***
2.813,90				
Rejeição aguda após transplante cardíaco				
Comparador				
IVIG (1 g/kg/dose)*	5	2.718,16	13.590,80	BPS (CATMAT 450104)***
Aférese terapêutica** sessão	4	17,04	68,16	SIGTAP (0306020017)
13.658,96				
Intervenção - Rituximabe				
Custo comparador	1	13.658,96	13.658,96	-
Rituximabe (375 mg/m ² /dose)*	1	2.366,66	2.366,66	BPS (CATMAT 268520)***
16.025,62				
Rejeição após transplante pulmonar				
Comparador				
IVIG (1 g/kg/dose)*	5	2.718,16	13.590,80	CATMAT ***
Aférese terapêutica** sessão	4	17,04	68,16	SIGTAP (0306020017)
ATG (1,65 mg/kg/dose cumulativa)*	1	2.782,70	2.782,70	BPS (CATMAT 343089)***
16.441,66				
Intervenção - Rituximabe				
Custo comparador	1	16.441,66	16.441,66	-
Rituximabe (375 mg/m ² /dose)*	1	2.366,66	2.366,66	BPS (CATMAT 268520)***
18.808,32				
Intervenção - Bortezomibe				
Custo comparador	1	16.441,66	16.441,66	-
Bortezomibe (1,3 mg/m ² /dose)*	3	2.366,66	7.099,98	BPS (CATMAT 268520)***
23.541,64				
Rejeição após transplante hepático				
Comparador				
Aférese terapêutica** sessão	4	17,04	68,16	SIGTAP (0306020017)
Rituximabe (375 mg/m ² /dose)*	1	2.366,66	2.366,66	BPS (CATMAT 268520)***
2.434,82				
Intervenção - Bortezomibe				
Custo comparador	1	2.434,82	2.434,82	-
Bortezomibe (1,3 mg/m ² /dose)*	1	2.366,66	2.366,66	BPS (CATMAT 268520)***
4.801,48				
Rejeição após transplante pancreático				
Comparador				
IVIG (1 g/kg/dose)*	5	2.718,16	13.590,80	BPS (CATMAT 450104)***
Aférese terapêutica** (sessão)	3	17,04	51,12	SIGTAP (0306020017)
13.641,92				
Intervenção - Rituximabe				
Custo comparador	1	13.641,92	13.641,92	-
Rituximabe (375 mg/m ² /dose)*	1	2.366,66	2.366,66	BPS (CATMAT 268520)***
16.008,58				
Rejeição após transplante intestinal				
Comparador				
ATG (1,5 mg/kg/dia)*	10	2.782,70	27.827,00	BPS (CATMAT 343089)***
27.827,00				
Intervenção - Bortezomibe				

Custo comparador	1	27.827,00	27.827,00	-
Bortezomibe (1,6 mg/m ² /dose)	4	286,25	1.145,00	BPS (CATMAT 280201)***
28.972,00				
Rejeição após transplante renal				
Comparador				
IVIG (1 g/kg/dose)*	5	2.718,16	13.590,80	BPS (CATMAT 450104)***
Aférese terapêutica** (sessão)	3	17,04	51,12	SIGTAP (0306020017)
13.641,92				
Intervenção - Rituximabe				
Custo comparador	1	13.641,92	13.641,92	-
Rituximabe (375 mg/m ² /dose)*	1	2.366,66	2.366,66	BPS (CATMAT 268520)***
16.008,58				
Fonte: elaboração própria. Legenda: EV, endovenosa; IVIG, Imunoglobulina humana intravenosa; ATG, Imunoglobulina antitímocitos humanos; BPS, Banco de Preços em Saúde; CATMAT, Catálogo de Materiais do Governo Federal; SIGTAP, Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Nota: *considerando um adulto de 70 quilos e 1,70 metro de altura; **plasmaférese; ***foram utilizadas as medianas de preço.				

4.8 Moeda

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

4.9 Difusão da tecnologia

Estimou-se uma taxa de difusão entre 50% e 100% ao longo do horizonte temporal analisado (Cenário alternativo 1). Em um cenário mais agressivo, considerou-se uma taxa de difusão variando entre 80% e 100% (Cenário alternativo 2).

5. Resultados

5.1 Rejeição refratária no transplante de coração

A projeção da população transplantada baseou-se no número de novos transplantes anuais e na estimativa de pacientes em seguimento longitudinal (anos 1 a 5 pós-transplante), conforme o Quadro 10.

No transplante cardíaco, estima-se um crescimento populacional de 261 pacientes em 2027 para 1.352 em 2031, mantendo uma média de 801 pacientes por ano.

Quadro 10. Quantidade estimada de pacientes transplantados e em acompanhamento pós-transplante cardíaco, no período de 2027 a 2031.

Parâmetros	2027	2028	2029	2030	2031
Pacientes em acompanhamento no Ano 1	261	277	293	309	325
Pacientes em acompanhamento no Ano 2	0	247	262	277	292
Pacientes em acompanhamento no Ano 3	0	0	239	254	268

Pacientes em acompanhamento no Ano 4	0	0	0	232	246
Pacientes em acompanhamento no Ano 5	0	0	0	0	221
População transplantada/pós-transplante	261	524	794	1.072	1.352

Fonte: elaboração própria.

Após a estimativa do número de pacientes submetidos a transplante cardíaco, aplicou-se a proporção de pacientes que apresentaram episódios de rejeição em cada ano pós-transplante (30%, 15%, 8%, 5% e 3% para o primeiro, segundo, terceiro, quarto e quinto anos, respectivamente). Sobre essa população, foi aplicada a proporção de pacientes com rejeição refratária (15%). Em seguida, considerou-se que 4,5% desses pacientes não responderiam aos tratamentos atualmente disponíveis no SUS e, portanto, seriam elegíveis para terapias de resgate de terceira linha, representadas neste modelo pelo uso de metotrexato (Quadro 11).

Quadro 11. Quantidade estimada de pacientes com necessidade de tratamento de resgate com metotrexato para rejeição refratária após transplante cardíaco, no período de 2027 a 2031.

Parâmetros	2027	2028	2029	2030	2031
População transplantada	261	524	794	1.072	1.352
População ano 1 pós transplante	261	277	293	309	325
% pacientes com rejeição aguda ano 1	30%	30%	30%	30%	30%
% de rejeição refratária entre os casos de rejeição	15%	15%	15%	15%	15%
% elegível para terapias de resgate	4,50%	4,50%	4,50%	4,50%	4,50%
População elegível ano 1	0,529	0,561	0,593	0,626	0,658
População ano 2 pós transplante	0	247	262	277	292
% pacientes com rejeição aguda ano 2	15%	15%	15%	15%	15%
% de rejeição refratária entre os casos de rejeição	15%	15%	15%	15%	15%
% elegível para terapias de resgate	4,50%	4,50%	4,50%	4,50%	4,50%
População elegível ano 2	0,000	0,250	0,265	0,280	0,296
População ano 3 pós transplante	0	0	239	254	268
% pacientes com rejeição aguda ano 3	8%	8%	8%	8%	8%
% de rejeição refratária entre os casos de rejeição	15%	15%	15%	15%	15%
% elegível para terapias de resgate	4,50%	4,50%	4,50%	4,50%	4,50%
População elegível ano 3	0,000	0,000	0,129	0,137	0,145
População ano 4 pós transplante	0	0	0	232	246
% pacientes com rejeição aguda ano 4	5%	5%	5%	5%	5%
% de rejeição refratária entre os casos de rejeição	15%	15%	15%	15%	15%
% elegível para terapias de resgate	4,50%	4,50%	4,50%	4,50%	4,50%
População elegível ano 4	0,000	0,000	0,000	0,078	0,083
População ano 5 pós transplante	0	0	0	0	221
% pacientes com rejeição aguda ano 5	3%	3%	3%	3%	3%
% de rejeição refratária entre os casos de rejeição	15%	15%	15%	15%	15%
% elegível para terapias de resgate	4,50%	4,50%	4,50%	4,50%	4,50%
População elegível ano 5	0,000	0,000	0,000	0,000	0,045
População-alvo (População elegível anos 1, 2, 3, 4 e 5)	0,529	0,811	0,988	1,122	1,226

Fonte: elaboração própria.

Foram elaborados dois cenários alternativos para a incorporação do metotrexato: um conservador (Cenário 1), com difusão inicial de 50%, e um agressivo (Cenário 2), com difusão inicial de 80%. Em ambos os cenários, assumiu-se aumento progressivo da difusão ao longo do

horizonte temporal, atingindo 100% no quinto ano, sendo a progressão mais gradual no cenário conservador e mais acelerada no cenário agressivo (Quadro 12).

Quadro 12. Custos dos tratamentos por paciente/ano, conforme o avanço tecnológico do metotrexato no tratamento da rejeição refratária após transplante cardíaco.

Parâmetros Custos		Cenário Base	Cenário 1	Cenário 2
Ano 1	Custo médio total por pessoa/ano	% de uso	% de uso	% de uso
Tratamento Padrão	R\$ 2.782,70	100%	50%	20%
Intervenção	R\$ 2.813,90	0%	50%	80%
Ano 2 + pós transplante	Custo médio total por pessoa/ano	% de uso	% de uso	% de uso
Tratamento Padrão	R\$ 2.782,70	100%	40%	15%
Intervenção	R\$ 2.813,90	0%	60%	85%
Ano 3 + pós transplante	Custo médio total por pessoa/ano	% de uso	% de uso	% de uso
Tratamento Padrão	R\$ 2.782,70	100%	30%	10%
Intervenção	R\$ 2.813,90	0%	70%	90%
Ano 4 + pós transplante	Custo médio total por pessoa/ano	% de uso	% de uso	% de uso
Tratamento Padrão	R\$ 2.782,70	100%	15%	5%
Intervenção	R\$ 2.813,90	0%	85%	95%
Ano 5 + pós transplante	Custo médio total por pessoa/ano	% de uso	% de uso	% de uso
Tratamento Padrão	R\$ 2.782,70	100%	0%	0%
Intervenção	R\$ 2.813,90	0%	100%	100%

Fonte: elaboração própria.

No horizonte temporal de cinco anos, o desembolso estimado para o cenário atual variou de R\$ 1.470,73 no primeiro ano a R\$ 3.412,35 no quinto ano, totalizando R\$ 13.009,45 ao longo do período analisado. Para os cenários de incorporação do metotrexato, o desembolso estimado variou de R\$ 1.478,97 no primeiro ano a R\$ 3.450,61 no quinto ano, resultando em um custo acumulado de R\$ 13.122,45 no Cenário 1. No Cenário 2, o desembolso estimado foi de R\$ 1.483,92 no primeiro ano e R\$ 3.450,61 no quinto ano, totalizando R\$ 13.143,39 em cinco anos.

Os impactos orçamentários calculados para ambos os cenários estão apresentados no Quadro 13.

Quadro 13. Impacto orçamentário estimado para os cenários de incorporação do metotrexato no tratamento da rejeição refratária após transplante cardíaco.

Cenário	2027	2028	2029	2030	2031
Cenário Atual					
Tratamento padrão	R\$ 1.470,73	R\$ 2.256,80	R\$ 2.748,36	R\$ 3.121,21	R\$ 3.412,35
Cenário 1					
Tratamento padrão	R\$ 735,36	R\$ 902,72	R\$ 824,51	R\$ 468,18	R\$ 0,00
Intervenção	R\$ 743,61	R\$ 1.369,26	R\$ 1.945,42	R\$ 2.682,77	R\$ 3.450,61
Total Cenário 1	R\$ 1.478,97	R\$ 2.271,99	R\$ 2.769,93	R\$ 3.150,95	R\$ 3.450,61
IO Cenário 1	R\$ 8,24	R\$ 15,18	R\$ 21,57	R\$ 29,75	R\$ 38,26
Total em cinco anos				R\$ 113,00	

Cenário 2					
Tratamento padrão	R\$ 294,15	R\$ 338,52	R\$ 274,84	R\$ 156,06	R\$ 0,00
Intervenção	R\$ 1.189,77	R\$ 1.939,79	R\$ 2.501,26	R\$ 2.998,39	R\$ 3.450,61
Total Cenário 2	R\$ 1.483,92	R\$ 2.278,31	R\$ 2.776,09	R\$ 3.154,45	R\$ 3.450,61
IO Cenário 2	R\$ 13,19	R\$ 21,51	R\$ 27,73	R\$ 33,25	R\$ 38,26
Total em cinco anos				R\$ 133,94	

Fonte: Elaboração própria.

5.2 Rejeição aguda no transplante de coração

A projeção da população transplantada baseou-se no número de novos transplantes anuais e na estimativa de pacientes em seguimento longitudinal (anos 1 a 5 pós-transplante), conforme o Quadro 14.

No transplante cardíaco, estima-se um crescimento populacional de 261 pacientes em 2027 para 1.352 em 2031, mantendo uma média de 801 pacientes por ano.

Quadro 14. Quantidade estimada de pacientes transplantados e em acompanhamento pós-transplante cardíaco, no período de 2027 a 2031.

Parâmetros	2027	2028	2029	2030	2031
Pacientes em acompanhamento no Ano 1	261	277	293	309	325
Pacientes em acompanhamento no Ano 2	0	247	262	277	292
Pacientes em acompanhamento no Ano 3	0	0	239	254	268
Pacientes em acompanhamento no Ano 4	0	0	0	232	246
Pacientes em acompanhamento no Ano 5	0	0	0	0	221
População transplantada/pós-transplante	261	524	794	1.072	1.352

Fonte: elaboração própria.

Após a estimativa do número de pacientes submetidos a transplante cardíaco, aplicou-se a proporção de pacientes que apresentaram episódios de rejeição aguda em cada ano pós-transplante. Sobre essa população, foi aplicada a proporção de pacientes que não respondem aos tratamentos de rejeição atualmente disponíveis no SUS (Quadro 15).

Quadro 15. Quantidade estimada de pacientes com necessidade de tratamento de resgate com rituximabe para rejeição aguda após transplante cardíaco, no período de 2027 a 2031.

Parâmetros	2027	2028	2029	2030	2031
População transplantada	261	524	794	1.072	1.352
População ano 1 pós transplante	261	277	293	309	325
% pacientes com rejeição aguda ano 1	30,00%	30%	30%	30%	30%
% final elegível para terapias de resgate	4,50%	4,50%	4,50%	4,50%	4,50%
População elegível ano 1	3,52	3,74	3,96	4,17	4,39
População ano 2 pós transplante	0	247	262	277	292
% pacientes com rejeição aguda ano 2	15%	15%	15%	15%	15%
% final elegível para terapias de resgate	4,50%	4,50%	4,50%	4,50%	4,50%
População elegível ano 2	0,00	1,67	1,77	1,87	1,97
População ano 3 pós transplante	0	0	239	254	268
% pacientes com rejeição aguda ano 3	8%	8%	8%	8%	8%
% final elegível para terapias de resgate	4,50%	4,50%	4,50%	4,50%	4,50%

População elegível ano 3	0,00	0,00	0,86	0,91	0,96
População ano 4 pós transplante	0	0	0	232	246
% pacientes com rejeição aguda ano 4	5%	5%	5%	5%	5%
% final elegível para terapias de resgate	4,50%	4,50%	4,50%	4,50%	4,50%
População elegível ano 4	0,00	0,00	0,00	0,52	0,55
População ano 5 pós transplante	0	0	0	0	221
% pacientes com rejeição aguda ano 5	3%	3%	3%	3%	3%
% final elegível para terapias de resgate	4,50%	4,50%	4,50%	4,50%	4,50%
População elegível ano 5	0,000	0,000	0,000	0,000	0,298
População-alvo (População elegível anos 1, 2, 3, 4 e 5)	3,52	5,41	6,58	7,48	8,18

Fonte: elaboração própria.

Foram elaborados dois cenários alternativos para a incorporação do rituximabe: um conservador (Cenário 1), com difusão inicial de 50%, e um agressivo (Cenário 2), com difusão inicial de 80%. Em ambos os cenários, assumiu-se aumento progressivo da difusão ao longo do horizonte temporal, atingindo 100% no quinto ano, sendo a progressão mais gradual no cenário conservador e mais acelerada no cenário agressivo (Quadro 16).

Quadro 16. Custos dos tratamentos por paciente/ano, conforme o avanço tecnológico do rituximabe no tratamento da rejeição aguda após transplante cardíaco.

Parâmetros Custos		Cenário Base	Cenário 1	Cenário 2
Ano 1	Custo médio total por pessoa/ano	% de uso	% de uso	% de uso
Tratamento Padrão	R\$ 13.658,96	100%	50%	20%
Intervenção	R\$ 16.025,62	0%	50%	80%
Ano 2 + pós transplante	Custo médio total por pessoa/ano	% de uso	% de uso	% de uso
Tratamento Padrão	R\$ 13.658,96	100%	40%	15%
Intervenção	R\$ 16.025,62	0%	60%	85%
Ano 3 + pós transplante	Custo médio total por pessoa/ano	% de uso	% de uso	% de uso
Tratamento Padrão	R\$ 13.658,96	100%	30%	10%
Intervenção	R\$ 16.025,62	0%	70%	90%
Ano 4 + pós transplante	Custo médio total por pessoa/ano	% de uso	% de uso	% de uso
Tratamento Padrão	R\$ 13.658,96	100%	15%	5%
Intervenção	R\$ 16.025,62	0%	85%	95%
Ano 5 + pós transplante	Custo médio total por pessoa/ano	% de uso	% de uso	% de uso
Tratamento Padrão	R\$ 13.658,96	100%	0%	0%
Intervenção	R\$ 16.025,62	0%	100%	100%

Fonte: elaboração própria.

No horizonte temporal de cinco anos, o desembolso estimado para o cenário atual variou de R\$ 48.127,35 em 2027 a R\$ 111.664,05 em 2031, totalizando R\$ 425.714,95 ao longo do período analisado. Para os cenários de incorporação do rituximabe, o desembolso estimado variou de R\$ 52.296,81 em 2027 a R\$ 131.011,85 em 2031, resultando em um custo acumulado de R\$ 482.860,40 no Cenário 1. No Cenário 2, o desembolso estimado foi de R\$ 54.798,49 em 2027 e R\$ 131.011,85 em 2031, totalizando R\$ 493.447,38 em cinco anos. Em comparação ao

cenário atual, os impactos orçamentários incrementais acumulados foram de R\$ 57.145,45 no Cenário 1 e de R\$ 67.732,42 no Cenário 2.

Os impactos orçamentários calculados para ambos os cenários estão apresentados no Quadro 17.

Quadro 17. Impacto orçamentário estimado para os cenários de incorporação do rituximabe no tratamento da rejeição aguda após transplante cardíaco.

Cenário	2027	2028	2029	2030	2031
Cenário Atual					
Tratamento padrão (100%)	R\$ 48.127,35	R\$ 73.850,58	R\$ 89.936,06	R\$ 102.136,92	R\$ 111.664,05
Cenário 1					
Tratamento padrão	R\$ 24.063,67	R\$ 29.540,23	R\$ 26.980,82	R\$ 15.320,54	R\$ 0,00
Intervenção	R\$ 28.233,14	R\$ 51.987,91	R\$ 73.863,36	R\$ 101.858,88	R\$ 131.011,85
Total Cenário 1	R\$ 52.296,81	R\$ 81.528,15	R\$ 100.844,18	R\$ 117.179,42	R\$ 131.011,85
IO Cenário 1	R\$ 4.169,46	R\$ 7.677,56	R\$ 10.908,13	R\$ 15.042,50	R\$ 19.347,80
Total em cinco anos				R\$ 57.145,45	
Cenário 2					
Tratamento padrão	R\$ 9.625,47	R\$ 11.077,59	R\$ 8.993,61	R\$ 5.106,85	R\$ 0,00
Intervenção	R\$ 45.173,02	R\$ 73.649,54	R\$ 94.967,18	R\$ 113.842,28	R\$ 131.011,85
Total Cenário 2	R\$ 54.798,49	R\$ 84.727,13	R\$ 103.960,79	R\$ 118.949,12	R\$ 131.011,85
IO Cenário 2	R\$ 6.671,14	R\$ 10.876,55	R\$ 14.024,73	R\$ 16.812,20	R\$ 19.347,80
Total em cinco anos				R\$ 67.732,42	

Fonte: elaboração própria.

5.3 Rejeição no transplante de pulmão

A projeção da população transplantada baseou-se no número de novos transplantes anuais e na estimativa de pacientes em seguimento longitudinal (anos 1 a 5 pós-transplante), conforme o Quadro 18.

No transplante pulmonar, estima-se um crescimento populacional de 72 pacientes em 2027 para 328 em 2031, mantendo uma média de 202 pacientes por ano.

Quadro 18. Quantidade estimada de pacientes transplantados e em acompanhamento pós-transplante pulmonar, no período de 2027 a 2031.

Parâmetros	2026	2027	2028	2029	2030
Pacientes em acompanhamento no Ano 1	72	75	79	83	86
Pacientes em acompanhamento no Ano 2	0	64	67	71	74
Pacientes em acompanhamento no Ano 3	0	0	58	61	64
Pacientes em acompanhamento no Ano 4	0	0	0	53	55
Pacientes em acompanhamento no Ano 5	0	0	0	0	49
População transplantada/pós-transplante	72	139	204	268	328

Fonte: elaboração própria.

Após a estimativa do número de pacientes submetidos a transplante pulmonar, aplicou-se a proporção de pacientes que apresentaram episódios de rejeição em cada ano pós-

transplante. Sobre essa população, foi aplicada a proporção de pacientes que não respondem aos tratamentos atualmente disponíveis no SUS e, subsequentemente, a proporção daqueles que também não respondem ao tratamento com rituximabe, a fim de estimar a população elegível para o tratamento com bortezomibe (Quadro 19)

Quadro 19. Quantidade estimada de pacientes com necessidade de tratamento de resgate com rituximabe e/ou bortezomibe para rejeição aguda após transplante pulmonar, no período de 2027 a 2031.

Parâmetros	2026	2027	2028	2029	2030
População transplantada	72	139	204	268	328
População ano 1 pós transplante	72	75	79	83	86
% pacientes com rejeição aguda ano 1	30%	30%	30%	30%	30%
% elegível para terapias de resgate RTX	15%	15%	15%	15%	15%
População elegível RTX ano 1	3,24	3,38	3,56	3,74	3,87
% elegível para terapias de resgate BTZ	4,50%	4,50%	4,50%	4,50%	4,50%
População elegível BTZ ano 1	0,15	0,15	0,16	0,17	0,17
População elegível (RTX + BTZ) ano 1	3,386	3,527	3,715	3,903	4,044
População ano 2 pós transplante	0	64	67	71	74
% pacientes com rejeição aguda ano 2	15%	15%	15%	15%	15%
% elegível para terapias de resgate RTX	15%	15%	15%	15%	15%
População elegível RTX ano 2	0,00	1,44	1,51	1,60	1,67
% elegível para terapias de resgate BTZ	4,50%	4,50%	4,50%	4,50%	4,50%
População elegível BTZ ano 2	0,00	0,06	0,07	0,07	0,07
População elegível (RTX + BTZ) ano 2	0,000	1,505	1,575	1,669	1,740
População ano 3 pós transplante	0	0	58	61	64
% pacientes com rejeição aguda ano 3	8%	8%	8%	8%	8%
% elegível para terapias de resgate RTX	15%	15%	15%	15%	15%
População elegível RTX ano 3	0,00	0,00	0,70	0,73	0,77
% elegível para terapias de resgate BTZ	4,50%	4,50%	4,50%	4,50%	4,50%
População elegível BTZ ano 3	0,00	0,00	0,03	0,03	0,03
População elegível (RTX + BTZ) ano 3	0,000	0,000	0,727	0,765	0,803
População ano 4 pós transplante	0	0	0	53	55
% pacientes com rejeição aguda ano 4	5%	5%	5%	5%	5%
% elegível para terapias de resgate RTX	15%	15%	15%	15%	15%
População elegível RTX ano 4	0,00	0,00	0,00	0,40	0,41
% elegível para terapias de resgate BTZ	4,50%	4,50%	4,50%	4,50%	4,50%
População elegível BTZ ano 4	0,00	0,00	0,00	0,02	0,02
População elegível (RTX + BTZ) ano 4	0,000	0,000	0,000	0,415	0,431
População ano 5 pós transplante	0	0	0	0	49
% pacientes com rejeição aguda ano 5	3%	3%	3%	3%	3%
% elegível para terapias de resgate RTX	15%	15%	15%	15%	15%
População elegível RTX ano 5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,22
% elegível para terapias de resgate BTZ	4,50%	4,50%	4,50%	4,50%	4,50%
População elegível BTZ ano 5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01
População elegível (RTX + BTZ) ano 5	0,000	0,000	0,000	0,000	0,230
População-alvo RTX (anos 1, 2, 3, 4 e 5)	3,240	4,815	5,759	6,462	6,936
População-alvo BTZ (anos 1, 2, 3, 4 e 5)	0,146	0,217	0,259	0,291	0,312
População-alvo RTX+BTZ (anos 1, 2, 3, 4 e 5)	3,386	5,032	6,018	6,753	7,248

Fonte: elaboração própria.

Foram elaborados dois cenários alternativos para a incorporação do rituximabe e do bortezomibe: um conservador (Cenário 1), com difusão inicial de 50%, e um agressivo (Cenário

2), com difusão inicial de 80%. Em ambos os cenários, assumiu-se aumento progressivo da difusão ao longo do horizonte temporal, atingindo 100% no quinto ano, sendo a progressão mais gradual no cenário conservador e mais acelerada no cenário agressivo (Quadro 20).

Quadro 20. Custos dos tratamentos por paciente/ano, conforme o avanço tecnológico no tratamento da rejeição após transplante pulmonar.

Parâmetros Custos		Cenário Base	Cenário 1	Cenário 2
Ano 1	Custo médio total por pessoa/ano	% de uso	% de uso	% de uso
Tratamento Padrão	R\$ 16.441,66	100%	50%	20%
Intervenção	R\$ 19.021,32	0%	50%	80%
Ano 2 + pós transplante	Custo médio total por pessoa/ano	% de uso	% de uso	% de uso
Tratamento Padrão	R\$ 16.441,66	100%	40%	15%
Intervenção	R\$ 19.021,32	0%	60%	85%
Ano 3 + pós transplante	Custo médio total por pessoa/ano	% de uso	% de uso	% de uso
Tratamento Padrão	R\$ 16.441,66	100%	30%	10%
Intervenção	R\$ 19.021,32	0%	70%	90%
Ano 4 + pós transplante	Custo médio total por pessoa/ano	% de uso	% de uso	% de uso
Tratamento Padrão	R\$ 16.441,66	100%	15%	5%
Intervenção	R\$ 19.021,32	0%	85%	95%
Ano 5 + pós transplante	Custo médio total por pessoa/ano	% de uso	% de uso	% de uso
Tratamento Padrão	R\$ 16.441,66	100%	0%	0%
Intervenção	R\$ 19.021,32	0%	100%	100%

Fonte: elaboração própria.

No horizonte temporal de cinco anos, o desembolso estimado para o cenário atual variou de R\$ 55.668,17 em 2027 a R\$ 119.171,12 em 2031, totalizando R\$ 467.535,33 ao longo do período analisado. Para os cenários de incorporação do rituximabe e do bortezomibe, o desembolso estimado variou de R\$ 60.019,75 em 2027 a R\$ 137.802,32 em 2031, resultando em um custo acumulado de R\$ 523.860,46 no Cenário 1. No Cenário 2, o desembolso estimado foi de R\$ 62.630,70 em 2027 e R\$ 137.802,32 em 2031, totalizando R\$ 534.534,32 em cinco anos. Em comparação ao cenário atual, os impactos orçamentários incrementais acumulados foram de R\$ 56.325,13 no Cenário 1 e de R\$ 66.998,99 no Cenário 2.

Os impactos orçamentários calculados para ambos os cenários estão apresentados no Quadro 21.

Quadro 21. Impacto orçamentário estimado para os cenários de incorporação do rituximabe/bortezomibe no tratamento da rejeição após transplante pulmonar.

Cenário de referência	2027	2028	2029	2030	2031
Cenário Atual					
Tratamento padrão (100%)	R\$ 55.668,17	R\$ 82.729,09	R\$ 98.939,87	R\$ 111.027,08	R\$ 119.171,12
Cenário 1					

Tratamento padrão	R\$ 27.834,09	R\$ 33.091,64	R\$ 29.681,96	R\$ 16.654,06	R\$ 0,00
Intervenção	R\$ 32.185,66	R\$ 57.397,77	R\$ 80.085,68	R\$ 109.127,28	R\$ 137.802,32
Total Cenário 1	R\$ 60.019,75	R\$ 90.489,40	R\$ 109.767,64	R\$ 125.781,34	R\$ 137.802,32
IO Cenário 1	R\$ 4.351,58	R\$ 7.760,31	R\$ 10.827,77	R\$ 14.754,27	R\$ 18.631,20
Total em cinco anos				R\$ 56.325,13	
Cenário 2					
Tratamento padrão	R\$ 11.133,63	R\$ 12.409,36	R\$ 9.893,99	R\$ 5.551,35	R\$ -
Intervenção	R\$ 51.497,06	R\$ 81.313,50	R\$ 102.967,30	R\$ 121.965,79	R\$ 137.802,32
Total Cenário 2	R\$ 62.630,70	R\$ 93.722,87	R\$ 112.861,29	R\$ 127.517,14	R\$ 137.802,32
IO Cenário 2	R\$ 6.962,52	R\$ 10.993,78	R\$ 13.921,42	R\$ 16.490,06	R\$ 18.631,20
Total em cinco anos				R\$ 66.998,99	

Fonte: elaboração própria.

5.4 Rejeição no transplante de fígado

A projeção da população transplantada baseou-se no número de novos transplantes anuais e na estimativa de pacientes em seguimento longitudinal (anos 1 a 5 pós-transplante), conforme o Quadro 22.

No transplante hepático, estima-se um crescimento populacional de 1.599 pacientes em 2027 para 7.671 em 2031, mantendo uma média de 4.653 pacientes por ano.

Quadro 22. Quantidade estimada de pacientes transplantados e em acompanhamento pós-transplante hepático, no período de 2027 a 2031.

Parâmetros	2027	2028	2029	2030	2031
Pacientes em acompanhamento no Ano 1	1599	1647	1695	1743	1791
Pacientes em acompanhamento no Ano 2	0	1491	1536	1581	1625
Pacientes em acompanhamento no Ano 3	0	0	1448	1491	1535
Pacientes em acompanhamento no Ano 4	0	0	0	1362	1402
Pacientes em acompanhamento no Ano 5	0	0	0	0	1318
População transplantada/pós-transplante	1.599	3.138	4.679	6.177	7.671

Fonte: elaboração própria.

Após a estimativa do número de pacientes submetidos a transplante hepático, aplicou-se a proporção de pacientes que apresentaram episódios de rejeição em cada ano pós-transplante. Sobre essa população, foi aplicada a proporção de pacientes que não respondem aos tratamentos de rejeição atualmente disponíveis no SUS (Quadro 23).

Quadro 23. Quantidade estimada de pacientes com necessidade de tratamento de resgate com bortezomibe para rejeição após transplante hepático, no período de 2027 a 2031.

Parâmetros	2027	2028	2029	2030	2031
População transplantada	1.599	3.138	4.679	6.177	7.671
População ano 1 pós transplante	1599	1647	1695	1743	1791
% pacientes com rejeição aguda ano 1	30,00%	30%	30%	30%	30%
% final elegível para terapias de resgate	4,50%	4,50%	4,50%	4,50%	4,50%
População elegível ano 1	21,59	22,23	22,88	23,53	24,18

População ano 2 pós transplante	0	1491	1536	1581	1625
% pacientes com rejeição aguda ano 2	15%	15%	15%	15%	15%
% final elegível para terapias de resgate	4,50%	4,50%	4,50%	4,50%	4,50%
População elegível ano 2	0,00	10,06	10,37	10,67	10,97
População ano 3 pós transplante	0	0	1448	1491	1535
% pacientes com rejeição aguda ano 3	8%	8%	8%	8%	8%
% final elegível para terapias de resgate	4,50%	4,50%	4,50%	4,50%	4,50%
População elegível ano 3	0,00	0,00	5,21	5,37	5,53
População ano 4 pós transplante	0	0	0	1362	1402
% pacientes com rejeição aguda ano 4	5%	5%	5%	5%	5%
% final elegível para terapias de resgate	4,50%	4,50%	4,50%	4,50%	4,50%
População elegível ano 4	0,00	0,00	0,00	3,06	3,15
População ano 5 pós transplante	0	0	0	0	1318
% pacientes com rejeição aguda ano 5	3%	3%	3%	3%	3%
% final elegível para terapias de resgate	4,50%	4,50%	4,50%	4,50%	4,50%
População elegível ano 5	0,000	0,000	0,000	0,000	1,779
População-alvo (População elegível anos 1, 2, 3, 4 e 5)	21,59	32,30	38,46	42,63	45,61

Fonte: elaboração própria.

Foram elaborados dois cenários alternativos para a incorporação do bortezomibe: um conservador (Cenário 1), com difusão inicial de 50%, e um agressivo (Cenário 2), com difusão inicial de 80%. Em ambos os cenários, assumiu-se aumento progressivo da difusão ao longo do horizonte temporal, atingindo 100% no quinto ano, sendo a progressão mais gradual no cenário conservador e mais acelerada no cenário agressivo (Quadro 24)

Quadro 24. Custos dos tratamentos por paciente/ano, conforme o avanço tecnológico do bortezomibe no tratamento da rejeição após transplante hepático.

Parâmetros Custos		Cenário Base	Cenário 1	Cenário 2
Ano 1	Custo médio total por pessoa/ano	% de uso	% de uso	% de uso
Tratamento Padrão	R\$ 2.434,82	100%	50%	20%
Intervenção	R\$ 4.801,48	0%	50%	80%
Ano 2 + pós transplante	Custo médio total por pessoa/ano	% de uso	% de uso	% de uso
Tratamento Padrão	R\$ 2.434,82	100%	40%	15%
Intervenção	R\$ 4.801,48	0%	60%	85%
Ano 3 + pós transplante	Custo médio total por pessoa/ano	% de uso	% de uso	% de uso
Tratamento Padrão	R\$ 2.434,82	100%	30%	10%
Intervenção	R\$ 4.801,48	0%	70%	90%
Ano 4 + pós transplante	Custo médio total por pessoa/ano	% de uso	% de uso	% de uso
Tratamento Padrão	R\$ 2.434,82	100%	15%	5%
Intervenção	R\$ 4.801,48	0%	85%	95%
Ano 5 + pós transplante	Custo médio total por pessoa/ano	% de uso	% de uso	% de uso
Tratamento Padrão	R\$ 2.434,82	100%	0%	0%
Intervenção	R\$ 4.801,48	0%	100%	100%

Fonte: elaboração própria.

No horizonte temporal de cinco anos, o desembolso estimado para o cenário atual variou de R\$ 52.559,24 em 2027 a R\$ 111.044,96 em 2031, totalizando R\$ 439.704,02 ao longo

do período analisado. Para os cenários de incorporação do bortezomibe, o desembolso estimado variou de R\$ 78.103,19 em 2027 a R\$ 218.981,34 em 2031, resultando em um custo acumulado de R\$ 768.535,00 no Cenário 1. No Cenário 2, o desembolso estimado foi de R\$ 93.429,57 em 2027 e R\$ 218.981,34 em 2031, totalizando R\$ 835.032,48 em cinco anos. Em comparação ao cenário atual, os impactos orçamentários incrementais acumulados foram de R\$ 328.830,98 no Cenário 1 e de R\$ 395.328,46 no Cenário 2.

Os impactos orçamentários calculados para ambos os cenários estão apresentados no Quadro 25.

Quadro 25. Impacto orçamentário estimado para os cenários de incorporação do bortezomibe no tratamento da rejeição após transplante hepático.

Cenário de referência	2027	2028	2029	2030	2031
Cenário Atual					
Tratamento padrão (100%)	R\$ 52.559,24	R\$ 78.641,64	R\$ 93.651,21	R\$ 103.806,97	R\$ 111.044,96
Cenário 1					
Tratamento padrão	R\$ 26.279,62	R\$ 31.456,66	R\$ 28.095,36	R\$ 15.571,05	R\$ 0,00
Intervenção	R\$ 51.823,57	R\$ 93.049,08	R\$ 129.276,54	R\$ 174.001,78	R\$ 218.981,34
Total Cenário 1	R\$ 78.103,19	R\$ 124.505,74	R\$ 157.371,90	R\$ 189.572,83	R\$ 218.981,34
IO Cenário 1	R\$ 25.543,95	R\$ 45.864,10	R\$ 63.720,69	R\$ 85.765,86	R\$ 107.936,38
Total em cinco anos				R\$ 328.830,98	
Cenário 2					
Tratamento padrão	R\$ 10.511,85	R\$ 13.481,66	R\$ 10.703,18	R\$ 5.931,93	R\$ 0,00
Intervenção	R\$ 82.917,72	R\$ 131.819,53	R\$ 166.212,69	R\$ 194.472,58	R\$ 218.981,34
Total Cenário 1	R\$ 93.429,57	R\$ 145.301,19	R\$ 176.915,87	R\$ 200.404,51	R\$ 218.981,34
IO Cenário 1	R\$ 40.870,32	R\$ 66.659,55	R\$ 83.264,66	R\$ 96.597,54	R\$ 107.936,38
Total em cinco anos				R\$ 395.328,46	

Fonte: elaboração própria.

5.5 Rejeição no transplante de pâncreas

A projeção da população transplantada baseou-se no número de novos transplantes anuais e na estimativa de pacientes em seguimento longitudinal (anos 1 a 5 pós-transplante), conforme o Quadro 26.

No transplante pancreático, estima-se um crescimento populacional de 12 pacientes em 2027 para 92 em 2031, mantendo uma média de 49 pacientes por ano.

Quadro 26. Quantidade estimada de pacientes transplantados e em acompanhamento pós-transplante pancreático, no período de 2027 a 2031.

Parâmetros	2027	2028	2029	2030	2031
Pacientes em acompanhamento no Ano 1	12	15	19	23	26
Pacientes em acompanhamento no Ano 2	0	12	15	19	23
Pacientes em acompanhamento no Ano 3	0	0	11	14	18
Pacientes em acompanhamento no Ano 4	0	0	0	11	14
Pacientes em acompanhamento no Ano 5	0	0	0	0	11
População transplantada/pós-transplante	12	27	45	67	92

Fonte: elaboração própria.

Após a estimativa do número de pacientes submetidos a transplante pancreático, aplicou-se a proporção de pacientes que apresentaram episódios de rejeição em cada ano pós-transplante. Sobre essa população, foi aplicada a proporção de pacientes que não respondem aos tratamentos de rejeição atualmente disponíveis no SUS (Quadro 27).

Quadro 27. Quantidade estimada de pacientes com necessidade de tratamento de resgate com rituximabe para aguda após transplante pancreático, no período de 2027 a 2031.

Parâmetros	2027	2028	2029	2030	2031
População transplantada	12	27	45	67	92
População ano 1 pós transplante	12	15	19	23	26
% pacientes com rejeição aguda ano 1	30%	30%	30%	30%	30%
% final elegível para terapias de resgate	4,5%	4,5%	4,5%	4,5%	4,5%
População elegível ano 1	0,16	0,20	0,26	0,31	0,35
População ano 2 pós transplante	0	12	15	19	23
% pacientes com rejeição aguda ano 2	15%	15%	15%	15%	15%
% final elegível para terapias de resgate	4,5%	4,5%	4,5%	4,5%	4,5%
População elegível ano 2	0,00	0,08	0,10	0,13	0,16
População ano 3 pós transplante	0	0	11	14	18
% pacientes com rejeição aguda ano 3	8%	8%	8%	8%	8%
% final elegível para terapias de resgate	4,5%	4,5%	4,5%	4,5%	4,5%
População elegível ano 3	0,00	0,00	0,04	0,05	0,06
População ano 4 pós transplante	0	0	0	11	14
% pacientes com rejeição aguda ano 4	5%	5%	5%	5%	5%
% final elegível para terapias de resgate	4,5%	4,5%	4,5%	4,5%	4,5%
População elegível ano 4	0,00	0,00	0,00	0,02	0,03
População ano 5 pós transplante	0	0	0	0	11
% pacientes com rejeição aguda ano 5	3%	3%	3%	3%	3%
% final elegível para terapias de resgate	4,5%	4,5%	4,5%	4,5%	4,5%
População elegível ano 5	0,000	0,000	0,000	0,000	0,015
População-alvo (População elegível anos 1, 2, 3, 4 e 5)	0,16	0,28	0,40	0,51	0,62

Fonte: elaboração própria.

Foram elaborados dois cenários alternativos para a incorporação do rituximabe: um conservador (Cenário 1), com difusão inicial de 50%, e um agressivo (Cenário 2), com difusão inicial de 80%. Em ambos os cenários, assumiu-se aumento progressivo da difusão ao longo do horizonte temporal, atingindo 100% no quinto ano, sendo a progressão mais gradual no cenário conservador e mais acelerada no cenário agressivo (Quadro 28).

Quadro 28. Custos dos tratamentos por paciente/ano, conforme o avanço tecnológico do rituximabe no tratamento da rejeição após transplante pancreático.

Parâmetros Custos		Cenário Base	Cenário 1	Cenário 2
Ano 1	Custo médio total por pessoa/ano	% de uso	% de uso	% de uso
Tratamento Padrão	R\$ 13641,92	100%	50%	20%
Intervenção	R\$ 16.008,58	0%	50%	80%
Ano 2 + pós transplante	Custo médio total por pessoa/ano	% de uso	% de uso	% de uso
Tratamento Padrão	R\$ 13641,92	100%	40%	15%
Intervenção	R\$ 16.008,58	0%	60%	85%

Ano 3 + pós transplante	Custo médio total por pessoa/ano	% de uso	% de uso	% de uso
Tratamento Padrão	R\$ 13641,92	100%	30%	10%
Intervenção	R\$ 16.008,58	0%	70%	90%
Ano 4 + pós transplante	Custo médio total por pessoa/ano	% de uso	% de uso	% de uso
Tratamento Padrão	R\$ 13641,92	100%	15%	5%
Intervenção	R\$ 16.008,58	0%	85%	95%
Ano 5 + pós transplante	Custo médio total por pessoa/ano	% de uso	% de uso	% de uso
Tratamento Padrão	R\$ 13641,92	100%	0%	0%
Intervenção	R\$ 16.008,58	0%	100%	100%

Fonte: elaboração própria.

No horizonte temporal de cinco anos, o desembolso estimado para o cenário atual variou de R\$ 2.209,99 em 2027 a R\$ 8.422,52 em 2031, totalizando R\$ 26.931,20 ao longo do período analisado. Para os cenários de incorporação do rituximabe, o desembolso estimado variou de R\$ 2.401,69 em 2027 a R\$ 9.883,70 em 2031, resultando em um custo acumulado de R\$ 30.678,71 no Cenário 1. No Cenário 2, o desembolso estimado foi de R\$ 2.516,71 em 2027 e R\$ 9.883,70 em 2031, totalizando R\$ 31.271,17 em cinco anos. Em comparação ao cenário atual, os impactos orçamentários incrementais acumulados foram de R\$ 3.747,51 no Cenário 1 e de R\$ 4.339,97 no Cenário 2.

Os impactos orçamentários calculados para ambos os cenários estão apresentados no Quadro 29.

Quadro 29. Impacto orçamentário estimado para os cenários de incorporação do rituximabe no tratamento da rejeição após transplante pancreático.

Cenário de referência	2027	2028	2029	2030	2031
Cenário Atual					
Tratamento padrão (100%)	R\$ 2.209,99	R\$ 3.867,48	R\$ 5.420,62	R\$ 7.010,58	R\$ 8.422,52
Cenário 1					
Tratamento padrão	R\$ 1.105,00	R\$ 1.546,99	R\$ 1.626,19	R\$ 1.051,59	R\$ -
Intervenção	R\$ 1.296,69	R\$ 2.723,06	R\$ 4.452,71	R\$ 6.992,79	R\$ 9.883,70
Total Cenário 1	R\$ 2.401,69	R\$ 4.270,05	R\$ 6.078,89	R\$ 8.044,38	R\$ 9.883,70
IO Cenário 1	R\$ 191,70	R\$ 402,57	R\$ 658,27	R\$ 1.033,79	R\$ 1.461,18
Total em cinco anos				R\$ 3.747,51	
Cenário 2					
Tratamento padrão	R\$ 442,00	R\$ 580,12	R\$ 542,06	R\$ 350,53	R\$ -
Intervenção	R\$ 2.074,71	R\$ 3.857,67	R\$ 5.724,91	R\$ 7.815,47	R\$ 9.883,70
Total Cenário 1	R\$ 2.516,71	R\$ 4.437,79	R\$ 6.266,97	R\$ 8.166,00	R\$ 9.883,70
IO Cenário 1	R\$ 306,72	R\$ 570,31	R\$ 846,35	R\$ 1.155,42	R\$ 1.461,18
Total em cinco anos				R\$ 4.339,97	

Fonte: elaboração própria.

5.6 Rejeição no transplante de intestino

A projeção da população transplantada baseou-se no número de novos transplantes anuais e na estimativa de pacientes em seguimento longitudinal (anos 1 a 5 pós-transplante), conforme o Quadro 30.

No transplante intestinal, estima-se um crescimento populacional de 1 paciente em 2027 para 106 em 2031, mantendo uma média de 47 pacientes por ano.

Quadro 30. Quantidade estimada de pacientes transplantados e em acompanhamento pós-transplante intestinal, no período de 2027 a 2031.

Parâmetros	2026	2027	2028	2029	2030
Pacientes em acompanhamento no Ano 1	1	12	24	35	46
Pacientes em acompanhamento no Ano 2	0	1	11	21	31
Pacientes em acompanhamento no Ano 3	0	0	1	10	19
Pacientes em acompanhamento no Ano 4	0	0	0	1	9
Pacientes em acompanhamento no Ano 5	0	0	0	0	1
População transplantada/pós-transplante	1	13	36	67	106

Fonte: elaboração própria.

Após a estimativa do número de pacientes submetidos a transplante intestinal, aplicou-se a proporção de pacientes que apresentaram episódios de rejeição em cada ano pós-transplante. Sobre essa população, foi aplicada a proporção de pacientes que não respondem aos tratamentos de rejeição atualmente disponíveis no SUS (Quadro 31).

Quadro 31. Quantidade estimada de pacientes com necessidade de tratamento de resgate com bortezomibe para rejeição após transplante intestinal, no período de 2027 a 2031.

Parâmetros	2027	2028	2029	2030	2031
População transplantada	1	13	36	67	106
População ano 1 pós transplante	1	12	24	35	46
% pacientes com rejeição aguda ano 1	30%	30%	30%	30%	30%
% final elegível para terapias de resgate	4,5%	4,5%	4,5%	4,5%	4,5%
População elegível ano 1	0,01	0,16	0,32	0,47	0,62
População ano 2 pós transplante	0	1	11	21	31
% pacientes com rejeição aguda ano 2	15%	15%	15%	15%	15%
% final elegível para terapias de resgate	4,5%	4,5%	4,5%	4,5%	4,5%
População elegível ano 2	0,00	0,01	0,07	0,14	0,21
População ano 3 pós transplante	0	0	1	10	19
% pacientes com rejeição aguda ano 3	8%	8%	8%	8%	8%
% final elegível para terapias de resgate	4,5%	4,5%	4,5%	4,5%	4,5%
População elegível ano 3	0,00	0,00	0,00	0,04	0,07
População ano 4 pós transplante	0	0	0	1	9
% pacientes com rejeição aguda ano 4	5%	5%	5%	5%	5%
% final elegível para terapias de resgate	4,5%	4,5%	4,5%	4,5%	4,5%
População elegível ano 4	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02
População ano 5 pós transplante	0	0	0	0	1
% pacientes com rejeição aguda ano 5	3%	3%	3%	3%	3%
% final elegível para terapias de resgate	4,5%	4,5%	4,5%	4,5%	4,5%
População elegível ano 5	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001
População-alvo (População elegível anos 1, 2, 3, 4 e 5)	0,01	0,17	0,40	0,65	0,92

Fonte: elaboração própria.

Foram elaborados dois cenários alternativos para a incorporação do bortezomibe: um conservador (Cenário 1), com difusão inicial de 50%, e um agressivo (Cenário 2), com difusão inicial de 80%. Em ambos os cenários, assumiu-se aumento progressivo da difusão ao longo do horizonte temporal, atingindo 100% no quinto ano, sendo a progressão mais gradual no cenário conservador e mais acelerada no cenário agressivo (Quadro 32).

Quadro 32. Custos dos tratamentos por paciente/ano, conforme o avanço tecnológico do bortezomibe no tratamento da rejeição após transplante intestinal.

Parâmetros Custos		Cenário Base	Cenário 1	Cenário 2
Ano 1	Custo médio total por pessoa/ano	% de uso	% de uso	% de uso
Tratamento Padrão	R\$ 27.827,00	100%	50%	20%
Intervenção	R\$ 28.972,00	0%	50%	80%
Ano 2 + pós transplante	Custo médio total por pessoa/ano	% de uso	% de uso	% de uso
Tratamento Padrão	R\$ 27.827,00	100%	40%	15%
Intervenção	R\$ 28.972,00	0%	60%	85%
Ano 3 + pós transplante	Custo médio total por pessoa/ano	% de uso	% de uso	% de uso
Tratamento Padrão	R\$ 27.827,00	100%	30%	10%
Intervenção	R\$ 28.972,00	0%	70%	90%
Ano 4 + pós transplante	Custo médio total por pessoa/ano	% de uso	% de uso	% de uso
Tratamento Padrão	R\$ 27.827,00	100%	15%	5%
Intervenção	R\$ 28.972,00	0%	85%	95%
Ano 5 + pós transplante	Custo médio total por pessoa/ano	% de uso	% de uso	% de uso
Tratamento Padrão	R\$ 27.827,00	100%	0%	0%
Intervenção	R\$ 28.972,00	0%	100%	100%

Fonte: elaboração própria.

No horizonte temporal de cinco anos, o desembolso estimado para o cenário atual variou de R\$ 375,66 em 2027 a R\$ 25.607,80 em 2031, totalizando R\$ 60.018,66 ao longo do período analisado. Para os cenários de incorporação do bortezomibe, o desembolso estimado variou de R\$ 383,39 em 2027 a R\$ 26.661,48 em 2031, resultando em um custo acumulado de R\$ 62.153,14 no Cenário 1. No Cenário 2, o desembolso estimado foi de R\$ 388,03 em 2027 e R\$ 26.661,48 em 2031, totalizando R\$ 62.372,82 em cinco anos. Em comparação ao cenário atual, os impactos orçamentários incrementais acumulados foram de R\$ 2.134,47 no Cenário 1 e de R\$ 2.354,15 no Cenário 2.

Os impactos orçamentários calculados para ambos os cenários estão apresentados no Quadro 33.

Quadro 33. Impacto orçamentário estimado para os cenários de incorporação do bortezomibe no tratamento da rejeição após transplante intestinal

Cenário de referência	2027	2028	2029	2030	2031
Cenário Atual					
Tratamento padrão (100%)	R\$ 375,66	R\$ 4.695,81	R\$ 11.182,28	R\$ 18.157,12	R\$ 25.607,80
Cenário 1					
Tratamento padrão	R\$ 187,83	R\$ 1.878,32	R\$ 3.354,68	R\$ 2.723,57	R\$ 0,00
Intervenção	R\$ 195,56	R\$ 2.933,42	R\$ 8.149,68	R\$ 16.068,60	R\$ 26.661,48
Total Cenário 1	R\$ 383,39	R\$ 4.811,74	R\$ 11.504,36	R\$ 18.792,16	R\$ 26.661,48
IO Cenário 1	R\$ 7,73	R\$ 115,93	R\$ 322,08	R\$ 635,05	R\$ 1.053,69
Total em cinco anos				R\$ 2.134,47	
Cenário 2					
Tratamento padrão	R\$ 75,13	R\$ 704,37	R\$ 1.118,23	R\$ 907,86	R\$ 0,00
Intervenção	R\$ 312,90	R\$ 4.155,67	R\$ 10.478,16	R\$ 17.959,02	R\$ 26.661,48
Total Cenário 1	R\$ 388,03	R\$ 4.860,04	R\$ 11.596,39	R\$ 18.866,87	R\$ 26.661,48
IO Cenário 1	R\$ 12,37	R\$ 164,24	R\$ 414,11	R\$ 709,76	R\$ 1.053,69
Total em cinco anos				R\$ 2.354,15	

Fonte: elaboração própria.

5.7 Rejeição no transplante de rim

A projeção da população transplantada baseou-se no número de novos transplantes anuais e na estimativa de pacientes em seguimento longitudinal (anos 1 a 5 pós-transplante), conforme o Quadro 34.

No transplante renal, estima-se um crescimento populacional de 5.660 pacientes em 2027 para 27.352 em 2031, mantendo uma média de 16.539 pacientes por ano.

Quadro 34. Quantidade estimada de pacientes transplantados e em acompanhamento pós-transplante renal, no período de 2027 a 2031.

Parâmetros	2027	2028	2029	2030	2031
Pacientes em acompanhamento no Ano 1	5660	5810	5960	6110	6260
Pacientes em acompanhamento no Ano 2	0	5320	5461	5602	5743
Pacientes em acompanhamento no Ano 3	0	0	5151	5288	5425
Pacientes em acompanhamento no Ano 4	0	0	0	4981	5113
Pacientes em acompanhamento no Ano 5	0	0	0	0	4811
População transplantada/pós-transplante	5.660	11.130	16.572	21.981	27.352

Fonte: elaboração própria.

Após a estimativa do número de pacientes submetidos a transplante renal, aplicou-se a proporção de pacientes que apresentaram episódios de rejeição em cada ano pós-transplante.

Sobre essa população, foi aplicada a proporção de pacientes que não respondem aos tratamentos de rejeição atualmente disponíveis no SUS (Quadro 35).

Quadro 35. Quantidade estimada de pacientes com necessidade de tratamento de resgate com rituximabe para rejeição após transplante renal, no período de 2027 a 2031.

Parâmetros	2027	2028	2029	2030	2031
População transplantada	5.660	11.130	16.572	21.981	27.352
População ano 1 pós transplante	5660	5810	5960	6110	6260
% pacientes com rejeição aguda ano 1	30,00%	30%	30%	30%	30%
% final elegível para terapias de resgate	4,50%	4,50%	4,50%	4,50%	4,50%
População elegível ano 1	76,41	78,44	80,46	82,49	84,51
População ano 2 pós transplante	0	5320	5461	5602	5743
% pacientes com rejeição aguda ano 2	15%	15%	15%	15%	15%
% final elegível para terapias de resgate	4,50%	4,50%	4,50%	4,50%	4,50%
População elegível ano 2	0,00	35,91	36,86	37,81	38,77
População ano 3 pós transplante	0	0	5151	5288	5425
% pacientes com rejeição aguda ano 3	8%	8%	8%	8%	8%
% final elegível para terapias de resgate	4,50%	4,50%	4,50%	4,50%	4,50%
População elegível ano 3	0,00	0,00	18,54	19,04	19,53
População ano 4 pós transplante	0	0	0	4981	5113
% pacientes com rejeição aguda ano 4	5%	5%	5%	5%	5%
% final elegível para terapias de resgate	4,50%	4,50%	4,50%	4,50%	4,50%
População elegível ano 4	0,00	0,00	0,00	11,21	11,50
População ano 5 pós transplante	0	0	0	0	4811
% pacientes com rejeição aguda ano 5	3%	3%	3%	3%	3%
% final elegível para terapias de resgate	4,50%	4,50%	4,50%	4,50%	4,50%
População elegível ano 5	0,000	0,000	0,000	0,000	6,495
População-alvo (População elegível anos 1, 2, 3, 4 e 5)	76,41	114,35	135,87	150,54	160,80

Fonte: elaboração própria.

Foram elaborados dois cenários alternativos para a incorporação do rituximabe: um conservador (Cenário 1), com difusão inicial de 50%, e um agressivo (Cenário 2), com difusão inicial de 80%. Em ambos os cenários, assumiu-se aumento progressivo da difusão ao longo do horizonte temporal, atingindo 100% no quinto ano, sendo a progressão mais gradual no cenário conservador e mais acelerada no cenário agressivo (Quadro 36).

Quadro 36. Custos dos tratamentos por paciente/ano, conforme o avanço tecnológico no tratamento da rejeição após transplante renal.

Parâmetros Custos		Cenário Base	Cenário 1	Cenário 2
Ano 1	Custo médio total por pessoa/ano	% de uso	% de uso	% de uso
Tratamento Padrão	R\$ 13641,92	100%	50%	20%
Intervenção	R\$ 16.008,58	0%	50%	80%
Ano 2 + pós transplante	Custo médio total por pessoa/ano	% de uso	% de uso	% de uso
Tratamento Padrão	R\$ 13641,92	100%	40%	15%
Intervenção	R\$ 16.008,58	0%	60%	85%
Ano 3 + pós transplante	Custo médio total por pessoa/ano	% de uso	% de uso	% de uso
Tratamento Padrão	R\$ 13641,92	100%	30%	10%
Intervenção	R\$ 16.008,58	0%	70%	90%
Ano 4 + pós transplante	Custo médio total por pessoa/ano	% de uso	% de uso	% de uso
Tratamento Padrão	R\$ 13641,92	100%	15%	5%

Intervenção	R\$ 16.008,58	0%	85%	95%
Ano 5 + pós transplante	Custo médio total por pessoa/ano	% de uso	% de uso	% de uso
Tratamento Padrão	R\$ 13641,92	100%	0%	0%
Intervenção	R\$ 16.008,58	0%	100%	100%

Fonte: elaboração própria.

No horizonte temporal de cinco anos, o desembolso estimado para o cenário atual variou de R\$ 1.042.379,11 em 2027 a R\$ 2.193.680,08 em 2031, totalizando R\$ 8.703.680,08 ao longo do período analisado. Para os cenários de incorporação do rituximabe, o desembolso estimado variou de R\$ 1.132.797,35 em 2027 a R\$ 2.574.249,30 em 2031, resultando em um custo acumulado de R\$ 9.864.378,64 no Cenário 1. No Cenário 2, o desembolso estimado foi de R\$ 1.187.048,30 em 2027 e R\$ 2.574.249,30 em 2031, totalizando R\$ 10.086.221,24 em cinco anos. Em comparação ao cenário atual, os impactos orçamentários incrementais acumulados foram de R\$ 1.161.280,45 no Cenário 1 e de R\$ 1.383.123,05 no Cenário 2.

Os impactos orçamentários calculados para ambos os cenários estão apresentados no Quadro 37.

Quadro 37. Impacto orçamentário estimado para os cenários de incorporação do rituximabe no tratamento da rejeição após transplante renal.

Cenário de referência	2027	2028	2029	2030	2031
Cenário Atual					
Tratamento padrão (100%)	R\$ 1.042.379,11	R\$ 1.559.885,34	R\$ 1.853.464,24	R\$ 2.053.689,42	R\$ 2.193.680,08
Cenário 1					
Tratamento padrão	R\$ 521.189,55	R\$ 623.954,14	R\$ 556.039,27	R\$ 308.053,41	R\$ 0,00
Intervenção	R\$ 611.607,80	R\$ 1.098.300,65	R\$ 1.522.507,93	R\$ 2.048.476,59	R\$ 2.574.249,30
Total Cenário 1	R\$ 1.132.797,35	R\$ 1.722.254,79	R\$ 2.078.547,20	R\$ 2.356.530,00	R\$ 2.574.249,30
IO Cenário 1	R\$ 90.418,25	R\$ 162.369,44	R\$ 225.082,96	R\$ 302.840,58	R\$ 380.569,22
Total em cinco anos				R\$ 1.161.280,45	
Cenário 2					
Tratamento padrão	R\$ 208.475,82	R\$ 233.982,80	R\$ 185.346,42	R\$ 102.684,47	R\$ 0,00
Intervenção	R\$ 978.572,48	R\$ 1.555.925,92	R\$ 1.957.510,19	R\$ 2.289.473,83	R\$ 2.574.249,30
Total Cenário 1	R\$ 1.187.048,30	R\$ 1.789.908,72	R\$ 2.142.856,62	R\$ 2.392.158,30	R\$ 2.574.249,30
IO Cenário 1	R\$ 144.669,19	R\$ 230.023,38	R\$ 289.392,38	R\$ 338.468,88	R\$ 380.569,22
Total em cinco anos				R\$ 1.383.123,05	

Fonte: elaboração própria.

5.8 Impacto orçamentário consolidado: incorporação simultânea em todos os órgãos

Considerando a incorporação de todos os imunossuppressores avaliados para o tratamento de rejeição aguda e/ou refratária nos cinco tipos de transplante de órgão sólido analisados: metotrexato para rejeição refratária no transplante de coração, rituximabe para rejeição nos transplantes de coração, pulmão, pâncreas e rim e bortezomibe para rejeição nos

transplantes de pulmão, fígado e intestino. Apresenta-se a seguir o impacto orçamentário total consolidado (Quadro 38). Os valores correspondem à soma dos impactos incrementais estimados por tipo de rejeição/órgão nos cenários 1 (difusão iniciando em 50%) e 2 (difusão iniciando em 80%), ao longo do horizonte temporal de cinco anos (2027–2031).

No cenário 1, o total de desembolsos em cinco anos foi de R\$ 11.745.588,79. Já o cenário 2 apresentou valor total de desembolso de R\$ 12.056.022,78.

Quadro 38. Impacto orçamentário estimado em cinco anos para os cenários de incorporação de imunossupressores no tratamento da rejeição após transplante de órgãos sólidos.

Cenários	2027	2028	2029	2030	2031	Total 5 anos
Cenário atual	R\$ 1.202.790,25	R\$ 1.805.926,74	R\$ 2.155.342,64	R\$ 2.398.949,30	R\$ 2.573.002,88	R\$ 10.136.011,81
Total Cenário 1	R\$ 1.327.481,15	R\$ 2.030.131,86	R\$ 2.466.884,10	R\$ 2.819.051,08	R\$ 3.102.040,60	R\$ 11.745.588,79
IO Cenário 1	R\$ 124.690,91	R\$ 224.205,09	R\$ 311.541,47	R\$ 420.101,80	R\$ 529.037,73	R\$ 1.609.577,00
Total Cenário 2	R\$ 1.402.295,72	R\$ 2.125.236,05	R\$ 2.557.234,02	R\$ 2.869.216,39	R\$ 3.102.040,60	R\$ 12.056.022,78
IO Cenário 2	R\$ 199.505,45	R\$ 319.309,32	R\$ 401.891,38	R\$ 470.267,11	R\$ 529.037,73	R\$ 1.920.010,99

Fonte: elaboração própria. Legenda: IO, impacto orçamentário.

6. Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: imunossupressão no transplante renal em adultos. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: imunossupressão no transplante cardíaco. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: imunossupressão no transplante hepático em adultos. Brasília: Ministério da Saúde; 2022.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: imunossupressão no transplante hepático em pediatria. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec). Imunossupressão em transplante pulmonar: relatório de recomendação. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.

6. Coutance G, Ouldamar S, Rouvier P, Saheb S, Suberbielle C, Bréchet N, et al. Late antibody-mediated rejection after heart transplantation: mortality, graft function, and fulminant cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(8):1050-7. doi:10.1016/j.healun.2015.03.002.
7. Neuhaus K, Hohlfelder B, Bollinger J, Haug M 3rd, Torbic H. Antibody-mediated rejection management following lung transplantation. *Ann Pharmacother*. 2022;56(1):60-64. doi:10.1177/10600280211012410.
8. Hodges AM, Lyster H, McDermott A, Rice AJ, Smith JD, Rose ML, et al. Late antibody-mediated rejection after heart transplantation following the development of de novo donor-specific human leukocyte antigen antibody. *Transplantation*. 2012;93(6):650-6. doi:10.1097/TP.0b013e318244f7b8.
9. 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.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação GM/MS nº 2, de 28 de setembro de 2017 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2017 [citado 2026 jun 18]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0002_03_10_2017_comparquivo1.html
11. Brasil. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2024 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2025 [citado 2026 jun 18]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/renome/renome-2024>
12. Colvin MM, Cook JL, Chang P, Francis G, Hsu DT, Kiernan MS, et al. Antibody-mediated rejection in cardiac transplantation: emerging knowledge in diagnosis and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(18):1608-39. doi:10.1161/CIR.0000000000000093.
13. Kobashigawa J, Colvin M, Potena L, Dragun D, Crespo-Leiro MG, Delgado JF, et al. The management of antibodies in heart transplantation: an ISHLT consensus document. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37(5):537-47. doi:10.1016/j.healun.2018.01.1291.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Autorização de Procedimento Ambulatorial (APAC). Brasília: Ministério da Saúde; 2025.

15. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema Nacional de Transplantes. Lista de espera e transplantes realizados no Brasil no ano recorrente [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2026 [citado 2026 jun 18]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/snt/lista-de-espera-e-transplantes-realizados-no-brasil-no-ano-recorrente>
16. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO). Registro Brasileiro de Transplantes 2024. São Paulo: ABTO; 2024.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Monitoramento da incorporação de tecnologias em saúde: monitoramento do transplante cardíaco no Brasil, 2000 a 2015 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2021 [citado 2026 jun 18]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/mt/monitoramento_transplante_cardiaco_brasil_2000-2015.pdf
18. 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;109(11):e656-e665. doi:10.1097/TP.0000000000005421.
19. Brasil. Ministério da Saúde. 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 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2025 [citado 2026 jun 18]. 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>
20. Gemelli M, Doulamis IP, Tzani A, Rempakos A, Kampaktsis P, Alvarez P, et al. Rejection requiring treatment within the first year following heart transplantation: the UNOS insight. J Pers Med. 2024;14(1):52. doi:10.3390/jpm14010052.
21. Vaillant AA, Misra S, Fitzgerald BM. Acute transplantation rejection. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
22. Choudhary NS, Saigal S, Bansal RK, Saraf N, Mohanka R, Rastogi A, et al. Acute and chronic rejection after liver transplantation. J Clin Exp Hepatol. 2017;7(4):358-366. doi:10.1016/j.jceh.2017.11.001.

23. Akhil R, Mathew E, Prasannan B, Urs VD, Unni VN. Incidence, risk factors, and treatment outcome of acute renal allograft rejection. *Indian J Transplant*. 2024;18(4):419-424. doi:10.4103/ijot.ijot_54_24.
24. Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN), Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR). OPTN/SRTR 2023 Annual Data Report [Internet]. Rockville (MD): U.S. Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration; 2025 [citado 2026 jun 18]. Disponível em: [SRTR Annual Data Report](#)
25. NHS Blood and Transplant. Rejection of a transplanted liver [Internet]. Bristol: NHS Blood and Transplant; 2024 [cited 2026 Jun 18]. Available from: <https://www.nhsbt.nhs.uk/organ-transplantation/liver/benefits-and-risks-of-a-liver-transplant/risks-of-a-liver-transplant/rejection-of-a-transplanted-liver/>
26. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2024.
27. Velleca A, Shullo MA, Dhital K, Taylor DO, Mehra MR, Crespo-Leiro MG, et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2023;42(5):e1-e141. doi:10.1016/j.healun.2022.10.015.
28. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9 Suppl 3:S1-S155. doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x.
29. Lentine KL, Smith JM, Lyden GR, Miller JM, Booker SE, Dolan TG, et al. OPTN/SRTR 2023 Annual Data Report: kidney. *Am J Transplant*. 2025;25(2 Suppl 1):S22-S137. doi:10.1016/j.ajt.2025.01.020.
30. Bouchart F, Gundry SR, Van Schaack-Gonzales J, Razzouk AJ, Marsa RJ, Kawauchi M, et al. Methotrexate as rescue/adjunctive immunotherapy in infant and adult heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1993;12(3):427-33.
31. Chan GL, Weinstein SS, Vijayanagar RR. Treatment of recalcitrant cardiac allograft rejection with methotrexate. Cardiac Transplant Team. *Clin Transplant*. 1995;9(2):106-14.

32. Olsen SL, O'Connell JB, Bristow MR, Renlund DG. Methotrexate as an adjunct in the treatment of persistent mild cardiac allograft rejection. *Transplantation*. 1990;50(5):773-5. doi:10.1097/00007890-199011000-00007.
33. Ravichandran AK, Schilling JD, Novak E, Pfeifer J, Ewald GA, Joseph SM. Rituximab is associated with improved survival in cardiac allograft patients with antibody-mediated rejection: a single center review. *Clin Transplant*. 2013;27(6):961-7. doi:10.1111/ctr.12277.
34. Lee CF, Eldeen FZ, Chan KM, Wu TH, Soong RS, Wu TJ, et al. Bortezomib is effective to treat acute humoral rejection after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2012;44(2):529-31. doi:10.1016/j.transproceed.2012.01.051.
35. Sautenet B, Blanco G, Büchler M, Morelon E, Toupance O, Barrou B, et al. One-year results of the effects of rituximab on acute antibody-mediated rejection in renal transplantation: RITUX ERAH, a multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial. *Transplantation*. 2016;100(2):391-9. doi:10.1097/TP.0000000000000958.
36. Fujiwara S, Wada M, Kudo H, Yamaki S, Fujishima F, Ishida K, et al. Effectiveness of bortezomib in a patient with acute rejection associated with an elevation of donor-specific HLA antibodies after small-bowel transplantation: case report. *Transplant Proc*. 2016;48(2):525-7. doi:10.1016/j.transproceed.2015.09.073.
37. Cicalese L, Walton ZC, Du X, Kulkarni R, Qiu S, El Hag M, et al. Antibody-mediated rejection in liver transplantation: immuno-pathological characteristics and long-term follow-up. *Transpl Int*. 2024;37:13232. doi:10.3389/ti.2024.13232.
38. Harba C, David-Papadopoulos A, Frering A, Lebreton G, Guendouz S, Varnous S, et al. Cardiogenic shock in heart transplant recipients: a multicenter cohort study with matched analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2026. doi:10.1016/j.healun.2026.03.035.
39. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2026 [citado 2026 maio 1]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/banco-de-precos>.
40. Brasil. Ministério da Saúde. SIGTAP: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2026 [citado 2026 maio 1]. Disponível em: <https://sigtap.datasus.gov.br/>