



# Monitoramento de Tecnologias Incorporadas no SUS

Monitoramento do transplante cardíaco  
no Brasil: 2000 a 2015

*Incorporation monitoring of heart  
transplantation in Brazil: 2000 to 2015*

*Monitoreo de la incorporación del trasplante  
de corazón en Brasil: 2000 a 2015*

## 2021 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 área técnica. Este estudo é parte integrante do Projeto “Estudos para subsidiar as incorporações por recomendação da Conitec e decisões judiciais relacionadas às tecnologias em saúde” que tem o apoio do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde e tem por objetivo subsidiar a tomada de decisão, mas não expressa decisão formal para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

## DISTRIBUIÇÃO E INFORMAÇÕES

### MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde  
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde  
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar  
CEP: 70.058-900 – Brasília/DF Tel.: (61) 3315-3466  
Site: <http://conitec.gov.br/>  
E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

### Supervisão:

Vania Cristina Canuto Santos

### Elaboração:

CENTRO COLABORADOR DO  
SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLO-  
GIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE  
– CCATES

Natália Cristina Cardoso Freitas  
*Farmacêutica*  
*Mestre em Medicamentos e Assistência*  
*Farmacêutica – UFMG*

Ludmila Peres Gargano  
*Farmacêutica – Faculdade de Farmácia*  
*da UFMG*

### Revisão Técnica:

Carolina Zampiroli Dias  
*Farmacêutica*  
*Mestre em Medicamentos e Assistência*  
*Farmacêutica – UFMG*

Juliana Alvares Teodoro  
*Professora Doutora – Faculdade de*  
*Farmácia da UFMG*

Augusto Afonso Guerra Júnior  
*Farmacêutico*  
*Professor Doutor – Faculdade de Far-*  
*mácia da UFMG*

### **DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE**

Nenhum dos autores recebe qualquer patrocínio da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa representar conflitos de interesse.

## RESUMO EXECUTIVO

- Achados do estudo:** Em uma coorte retrospectiva, com 16 anos de acompanhamento, foram identificados 2.211 indivíduos que realizaram transplantes cardíacos no Brasil, por meio do Sistema Único de Saúde (SUS), e a sobrevida global estimada no término do acompanhamento foi de 30,5%.
- Tecnologia:** Neste documento discute-se o transplante cardíaco (TxC) e as terapias imunossupressoras utilizadas na manutenção do enxerto.
- Indicação:** Pacientes com insuficiência cardíaca refratária ao tratamento farmacológico e/ou cirúrgico, com sintomas graves e incapacitantes, com alto risco de morte.
- Descrição da tecnologia:** Consiste na substituição cirúrgica de coração obtido de doador cadáver, em receptor selecionado por uma lista única, sem possibilidade de obtenção de cura por outras modalidades terapêuticas.
- Objetivo:** Descrever características individuais, analisar a sobrevida do enxerto e seus fatores associados em pacientes que realizaram transplante cardíaco, atendidos pelo SUS. Além disso, avaliar a utilização da primeira linha dos esquemas de manutenção imunossupressora utilizados no Brasil, por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), durante o período de 2000 a 2015.
- Métodos:** Foi construída uma coorte retrospectiva de pacientes que realizaram transplante cardíaco pelo SUS no Brasil. Os indivíduos foram acompanhados de 01/01/2000 a 31/12/2015. A probabilidade cumulativa de sobrevida do enxerto ao longo dos 16 anos de acompanhamento da coorte foi avaliada pelo método de Kaplan-Meier e as curvas de sobrevida, de acordo com os imunossupressores, foram comparadas pelo teste de log-rank. Os fatores que influenciam a sobrevida do enxerto foram avaliados pela análise univariada de Cox. Considerou-se como evento para perda do enxerto óbito e retransplante.
- Resumo dos resultados:** Foram identificados 2.211 pacientes submetidos ao TxC de janeiro de 2000 a dezembro de 2014, com tempo médio de acompanhamento de 38 meses. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (70,6%), e a maior parte foi submetida ao transplante na região Sudeste (54,7%). A probabilidade de estar vivo no primeiro e 16º ano de acompanhamento dos pacientes que realizaram transplante cardíaco no Brasil, no período estudado, foi de 71,1 e 30,5%, respectivamente. Pacientes homens, com idade acima de 65 anos e de cor da pele declarada branca ou parda apresentaram piores taxas de sobrevida.

**Conclusão:** Os resultados aqui apresentados são de grande relevância para que se discuta a imunossupressão na manutenção dos enxertos do transplante cardíaco e possibilitam uma visão do panorama atual dos procedimentos realizados no SUS.

## ABSTRACT

- Findings:** In a cohort of 16 years of follow-up, 2,211 heart transplants were identified in Brazil, through the Unified Health System (SUS), and the estimated overall survival was 30.5%.
- Technology:** This document discusses heart transplantation (TxC) and immunosuppressive therapies used in graft maintenance.
- Indication:** Patients with heart failure refractory to pharmacological and / or surgical treatment, with severe and disabling symptoms, with a high risk of death.
- Technology description:** It consists of the surgical replacement of a heart obtained from a cadaver donor, in a recipient selected by a single list, with no possibility of obtaining a cure by other therapeutic modalities.
- Objective:** To analyze the characteristics and survival of patients who underwent a heart transplant, assisted by SUS, and the first line of immunosuppressive maintenance schemes used in Brazil, through the Specialized Component of Pharmaceutical Care (CEAF), during the period from 2000 to 2000. 2015.
- Methods:** A retrospective cohort was carried out with all patients submitted to TxC in the period between 01/01/2000 and 12/31/2014 through SUS. The individuals were followed up for at least one year, until 12/31/2015. All cases of death and retransplantation were considered as graft loss.
- Results:** 2,211 patients who underwent TxC from January 2000 to December 2014 were identified, with a mean follow-up time of 38 months. Most of the patients were male (70.6%), and most were submitted to transplantation in the Southeast (54.7%). The probability of being alive in the first and 16th year of monitoring of patients who underwent heart transplantation in Brazil is 71.1 and 30.5%, respectively. Male patients, over 65 years of age and skin color declared white or brown, had worse survival rates.
- Conclusion:** The results presented here are of great relevance for discussing the effectiveness of cardiac transplants performed by SUS, as well as immunosuppression in the maintenance of grafts, and provide a view of the current panorama of procedures performed at SUS.

## RESÚMEN

- Hallazgos:** en una cohorte de 16 años de seguimiento, se identificaron 2.211 trasplantes de corazón en Brasil, a través del Sistema Único de Salud (SUS), y la supervivencia global estimada fue del 30,5%.
- Tecnología:** este documento aborda el trasplante de corazón (TxC) y las terapias inmunosupresoras utilizadas en el mantenimiento del injerto.
- Indicación:** Pacientes con insuficiencia cardíaca resistente al tratamiento farmacológico y / o quirúrgico, con síntomas graves e incapacitantes, con alto riesgo de muerte.
- Descripción de la tecnología:** Consiste en el reemplazo quirúrgico de un corazón obtenido de un donante de cadáver, en un receptor seleccionado por una sola lista, sin posibilidad de obtener una cura por otras modalidades terapéuticas.
- Objetivo:** analizar las características y la supervivencia de los pacientes que se sometieron a un trasplante de corazón, asistido por SUS, y la primera línea de esquemas de mantenimiento inmunosupresor utilizados en Brasil, a través del Componente Especializado de Atención Farmacéutica (CEAF), durante el período de 2000 a 2015.
- Métodos:** se realizó una cohorte retrospectiva con todos los pacientes sometidos a TxC en el período comprendido entre el 01/01/2000 y el 12/31/2014 a través del SUS. Los individuos fueron seguidos durante al menos un año, hasta el 31/12/2015. Todos los casos de muerte y trasplante se consideraron como pérdida del injerto.
- Resultados:** se identificaron 2.211 pacientes que se sometieron a TxC desde enero de 2000 hasta diciembre de 2014, con un tiempo de seguimiento medio de 38 meses. La mayoría de los pacientes eran hombres (70,6%), y la mayoría fueron sometidos a trasplante en el sureste (54,7%). La probabilidad de estar vivo en el primer y décimo sexto año de monitoreo de pacientes que se sometieron a un trasplante de corazón en Brasil es 71,1 y 30,5%, respectivamente. Los pacientes masculinos, mayores de 65 años y con el color de la piel declarado blanco o marrón, tenían peores tasas de supervivencia.
- Conclusión:** Los resultados presentados aquí son de gran relevancia para discutir la efectividad de los trasplantes cardíacos realizados por el SUS, así como la inmunosupresión en el mantenimiento de los injertos, y proporcionan una visión del panorama actual de los procedimientos realizados en el SUS.

<b>SUMÁRIO</b>	
1 CONTEXTO.....	9
2 INTRODUÇÃO.....	10
2.1 Insuficiência cardíaca.....	10
2.2 Transplante cardíaco.....	10
2.3 Rejeição.....	11
3. OBJETIVO.....	12
4. MÉTODOS.....	13
5. RESULTADOS.....	15
5.1. Características da população.....	15
5.2. Sobrevida do enxerto na coorte .....	15
5.3. Imunossupressores.....	18
5.4. Análise de sensibilidade .....	22
6. CONCLUSÕES.....	25
7. REFERÊNCIAS .....	26



# 1. CONTEXTO

O CCATES é um núcleo de cooperação técnico-científica que integra a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias de Saúde (REBRATS) e tem, dentre outras atribuições, a função de elaborar estudos independentes a fim de subsidiar a tomada de decisão. Um dos objetivos do projeto “Estudos para subsidiar as incorporações por recomendação da Conitec e decisões judiciais relacionadas às tecnologias em saúde”, que tem o apoio do Departamento de Gestão, Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, é a elaboração de relatórios de monitorização de tecnologias incorporadas ao SUS.

Nas últimas décadas o Brasil tem aumentado sua experiência na realização de transplantes de órgãos humanos, sendo o SUS responsável por quase todos os transplantes realizados em território nacional. O conhecimento das características dessa população e do benefício dos procedimentos, bem como os gastos associados, é uma ferramenta importante para auxiliar os gestores na avaliação do impacto dessa tecnologia sobre os indivíduos e o Sistema.

Assim, dada a importância do tema, o CCATES, por meio da parceria com o Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS), realizou o monitoramento de tecnologias disponibilizadas no SUS, com foco nos procedimentos de transplante - renal, cardíaco, hepático e pulmonar - e das terapias de imunossupressão utilizadas neste contexto.

Este relatório possui caráter informativo, portanto as recomendações e conclusões apresentadas não refletem, necessariamente, a opinião dos gestores do Sistema Único de Saúde.

## 2. INTRODUÇÃO

### 2.1. Insuficiência cardíaca

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa, cuja principal característica é a incapacidade do coração de bombear o sangue em quantidades suficientes para atender às necessidades metabólicas de maneira adequada. Sendo tal condição consequência da perda estrutural ou funcional dos cardiomiócitos. Diversas etiologias podem levar à IC, sendo as doenças isquêmicas do coração, hipertensão e diabetes as mais comuns (KEMP & CONTE, 2012; MANN & CHAKINALA 2017).

A IC acomete cerca de 26 milhões de pessoas em todo o mundo, atingindo de 1 a 2% da população na Europa e na América do Norte (PONIKOWSKI et al., 2014). Entre os países em desenvolvimento os dados ainda não são plenamente conhecidos. Além da elevada prevalência, a condição apresenta alta morbimortalidade e é uma das principais causas de hospitalizações em indivíduos idosos (>65 anos), com taxa de sobrevida mediana (50%) de cinco anos (ROGER, 2013).

O prognóstico da IC é grave e inclui hospitalizações frequentes. Seu tratamento pode envolver a terapia medicamentosa, cirurgias cardiovasculares, uso de dispositivos de assistência circulatória mecânica e, como última opção, o transplante cardíaco (TxC) (PEARSE & COWIE, 2014; MANN & CHAKINALA, 2017).

### 2.2. Transplante cardíaco

Para pacientes com IC avançada e refratária ao tratamento otimizado, o TxC torna-se a principal opção terapêutica a ser considerada pelo paciente e cuidadores, contemplando a relação de risco-benefício individual. Para indicação de indivíduos candidatos ao TxC levam-se em consideração fatores como refratariedade ao tratamento farmacológico e/ou cirúrgico, presença de sintomas graves e incapacitantes, variáveis prognósticas, presença de comorbidades ou contra-indicações e outros fatores que possivelmente venham a reduzir a expectativa de sobrevida após o transplante (KHUSH et al., 2018; FIORELLI et al., 2008; MOREIRA, SAMPAIO, FIGUEROA, 2012; MANGINI et al., 2015).

O Brasil é considerado uma referência no transplante de coração devido à doença de Chagas na América Latina, e cerca de 96% de todos os TxC no país são realizados pelo SUS (BACAL et al., 2009; BRASIL, 2017). Entretanto, as estimativas do número de transplantes realizados são divergentes.

No mundo, de acordo com a International Society for Heart and Lung Transplantation, que reúne dados de diversas partes do mundo, a sobrevida estimada para indivíduos adultos no primeiro ano pós-transplante é de 81%, e 69% em cinco anos, enquanto a sobrevida mediana (50%) é de 10,8 anos. Para o Brasil, dados da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO) demonstraram uma taxa de 74% no primeiro ano e 64% em cinco anos, sem dados disponíveis até o momento para a mediana de sobrevida (KHUSH et al., 2018; ABTO, 2018).

### 2.3. Rejeição

A rejeição ao enxerto pode ocorrer logo após o transplante (hiperaguda), após alguns dias ou meses (aguda) ou de forma tardia (crônica), sendo mediada por células inflamatórias (rejeição celular) e/ou por anticorpos (rejeição humoral) (JOHNSON & SCHONDER, 2016; BACAL et al., 2009).

Ao longo dos anos, os cuidados pós-operatórios se desenvolveram amplamente, proporcionando melhores resultados no transplante. Dentre estes avanços, está a imunossupressão, que consiste no bloqueio do sistema imune visando controlar o fenômeno da rejeição (FIORELLI & STOLF, 1996).

A imunossupressão consta de três principais fases, mas pode apresentar diferenças entre os centros transplantadores, dando origem a diferentes esquemas

terapêuticos. As fases são: 1) terapia de indução, 2) terapia de manutenção e 3) terapia de resgate. A primeira fase consiste no tratamento imunossupressor usado de forma intensa durante o transplante ou em seu pós-operatório imediato e são utilizados, geralmente, imunoglobulinas antitimócitos e antagonistas dos receptores de IL-2. Já a segunda fase – que visa à diminuição dos episódios de rejeição e infecções oportunistas – é baseada em três classes farmacológicas, a dita terapia tripla: corticosteroides, inibidores da calcineurina (ciclosporina ou tacrolimus) e antiproliferativos (micofenolato ou azatioprina), utilizada pela maioria dos centros transplantadores. Mais recentemente, os inibidores do sinal de proliferação (sirolimus e everolimus), também têm sido utilizados na fase de manutenção (KRENSKY, BENNETT, VINCENTI, 2012; JOHNSON & SCHONDER, 2016; BACAL et al., 2018).

As terapias de imunossupressão têm apresentado bons resultados no controle da rejeição. Entretanto, sua utilização provoca uma supressão inespecífica em todo o organismo, tornando os indivíduos sujeitos à maior ocorrência de infecções e neoplasias, e eventos adversos inerentes aos fármacos (KRENSKY, BENNETT, VINCENTI, 2012).

Atualmente, os centros transplantadores brasileiros seguem as recomendações da 3ª Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e outras diretrizes internacionais. Apesar da ausência de um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o transplante cardíaco, os medicamentos indicados para manutenção e imunossupressão pós-transplante são disponibilizados pelo Ministério da Saúde por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF).

### 3.

## OBJETIVO

Descrever características individuais, analisar a sobrevivência do enxerto e seus fatores associados em pacientes que realizaram transplante cardíaco, atendidos pelo SUS. Além disso, avaliar a utilização da primeira linha dos esquemas de manutenção imunossupressora no Brasil, dispensados por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), durante o período de 2000 a 2015.

## 4. MÉTODOS

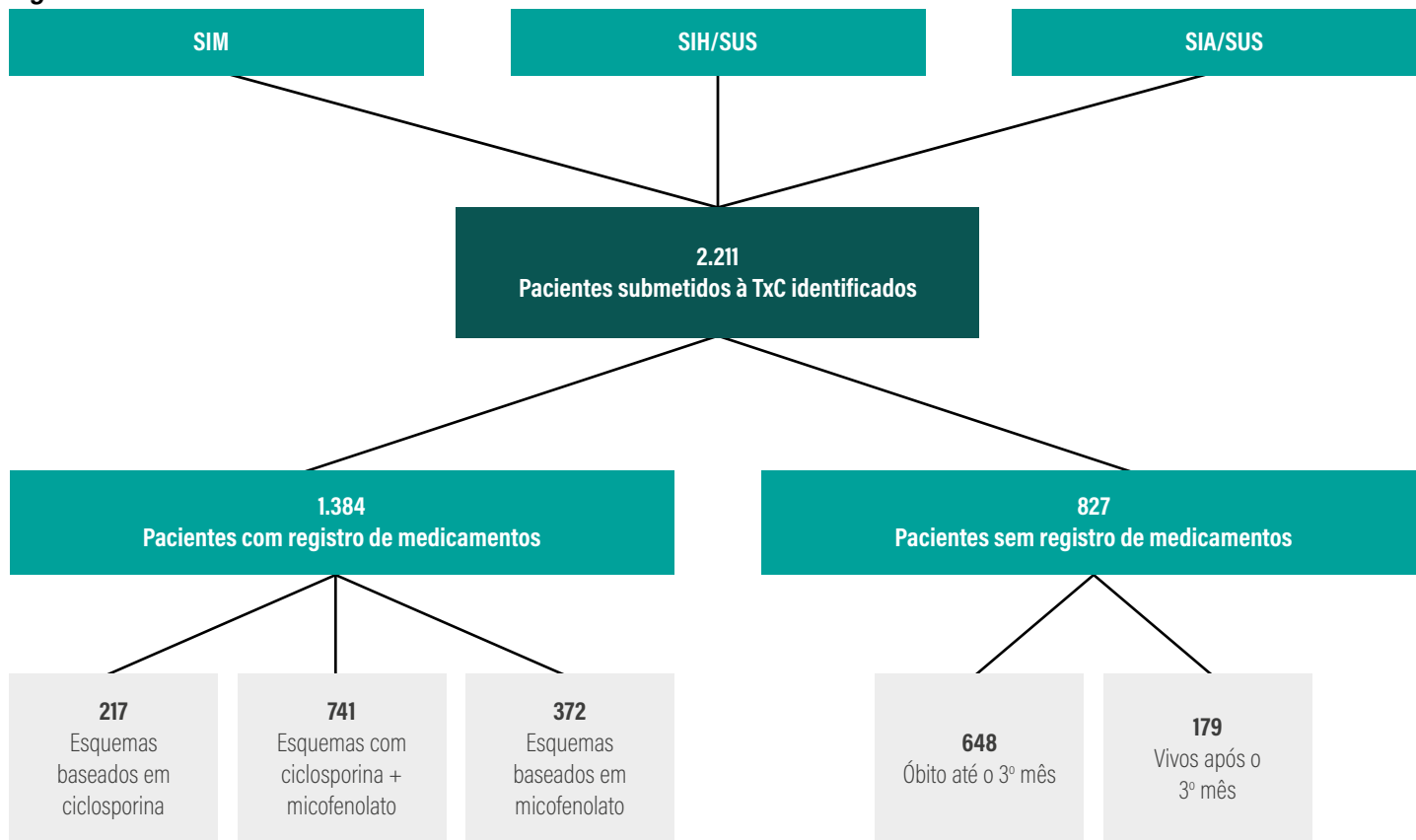
O estudo foi elaborado com os dados provenientes de uma coorte retrospectiva, aberta, de pacientes que realizaram transplante cardíaco pelo SUS no Brasil, no período de 01/01/2000 a 31/12/2014. A data de entrada na coorte foi definida pela data da realização do transplante registrada no SIH (Sistema de Internação Hospitalar). Os indivíduos foram acompanhados por um período mínimo de doze meses, entre 01/01/2000 a 31/12/2015. O evento perda do enxerto foi caracterizado por óbito ou retransplante. A censura à direita foi o término do acompanhamento e a censura informativa pela perda de seguimento.

Foi construída uma versão integralizada da Base Nacional de Dados, formada a partir dos registros existentes nos bancos de dados administrativos do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS), do Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA/SUS) e do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM), pareada determinística e probabilisticamente por paciente, de forma a possibilitar o seguimento farmacoterapêutico daqueles que fizeram uso de medicamentos imunossupressores fornecidos pelo Componente Especializado do SUS, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2015 (CONASS, 2015; GUERRA JUNIOR et al., 2018).

A probabilidade cumulativa de sobrevida do enxerto ao longo dos 16 anos da coorte foi avaliada pelo método de Kaplan-Meier e as curvas de sobrevida foram comparadas pelo teste de log-rank. Potenciais fatores que influenciam a sobrevida do enxerto foram avaliados pela análise univariada de riscos proporcionais de COX de cada variável.

A análise estatística foi realizada com o software RStudio, version 1.1.463, R Foundation for Statistical Computing considerando nível de significância de 5%. O projeto foi aprovado no Comitê de Ética e Pesquisa da UFMG número 16334413.9.0000.5149.

Figura 1. Desenho do estudo



SUS: Sistema Único de Saúde; SIM: Sistema de Informação de Mortalidade; SIH/SUS: Sistema de Informação Hospitalar do SUS; SIA/SUS Sistema de Informação Ambulatorial do SUS.

## 5. RESULTADOS

### 5.1. Características da população

Foram identificados 2.211 pacientes submetidos ao TxC de janeiro de 2000 a dezembro de 2014, totalizando 846 eventos (morte ou perda do enxerto). Os tempos médio e mediano de acompanhamento foram de 38 e 21 meses. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (70,6%), e a maior parte foi submetida ao transplante na região Sudeste do Brasil (54,7%). A mediana da idade foi de 47 anos. As características dos pacientes incluídos na coorte estão sumarizadas na Tabela 1.

Para grande parte dos pacientes não foi possível identificar o registro quanto à cor da pele (80,2%), sendo a cor branca mais frequente (13,2%). Ao longo dos anos, é possível observar um crescimento gradual na quantidade de transplantes.

### 5.2. Sobrevida do enxerto na coorte

A probabilidade de estar vivo no 1º e 16º ano de acompanhamento dos pacientes que realizaram transplante cardíaco no Brasil, no período estudado, foi de 71,1 e 30,5%, respectivamente (Quadro 1). A sobrevida mediana foi de 8,6 anos (Figura 2).

A taxa de sobrevida do enxerto foi significativamente pior nos homens comparativamente às mulheres, sendo estimada uma sobrevida mediana de 8,2 e 10,6 anos, respectivamente (HR = 1,218; IC 95% = 1,043 – 1,4422). Idosos (acima de 65 anos) tiveram sobrevida do enxerto significativamente pior comparativamente aos adultos, que também apresentaram resultados piores que os pacientes pediátricos (<18 anos) ( $p < 0,01$ ). A cor da pele declarada também apresentou diferenças: pardos e brancos apresentaram pior taxa de sobrevida ( $p < 0,01$ ). Segundo a região do centro transplantador, pacientes transplantados no Sul apresentaram pior taxa de sobrevida, sendo o HR de 1,623 (IC 95% 1,402 – 1,885) na análise de Cox, seguido pela região Centro-Oeste (Figura 3).

A era de transplantes entre 2004 a 2007 teve uma taxa de sobrevida significativamente pior do que as outras eras ( $p < 0,01$ ), enquanto a era entre os anos de 2012 a 2015, a melhor. Com

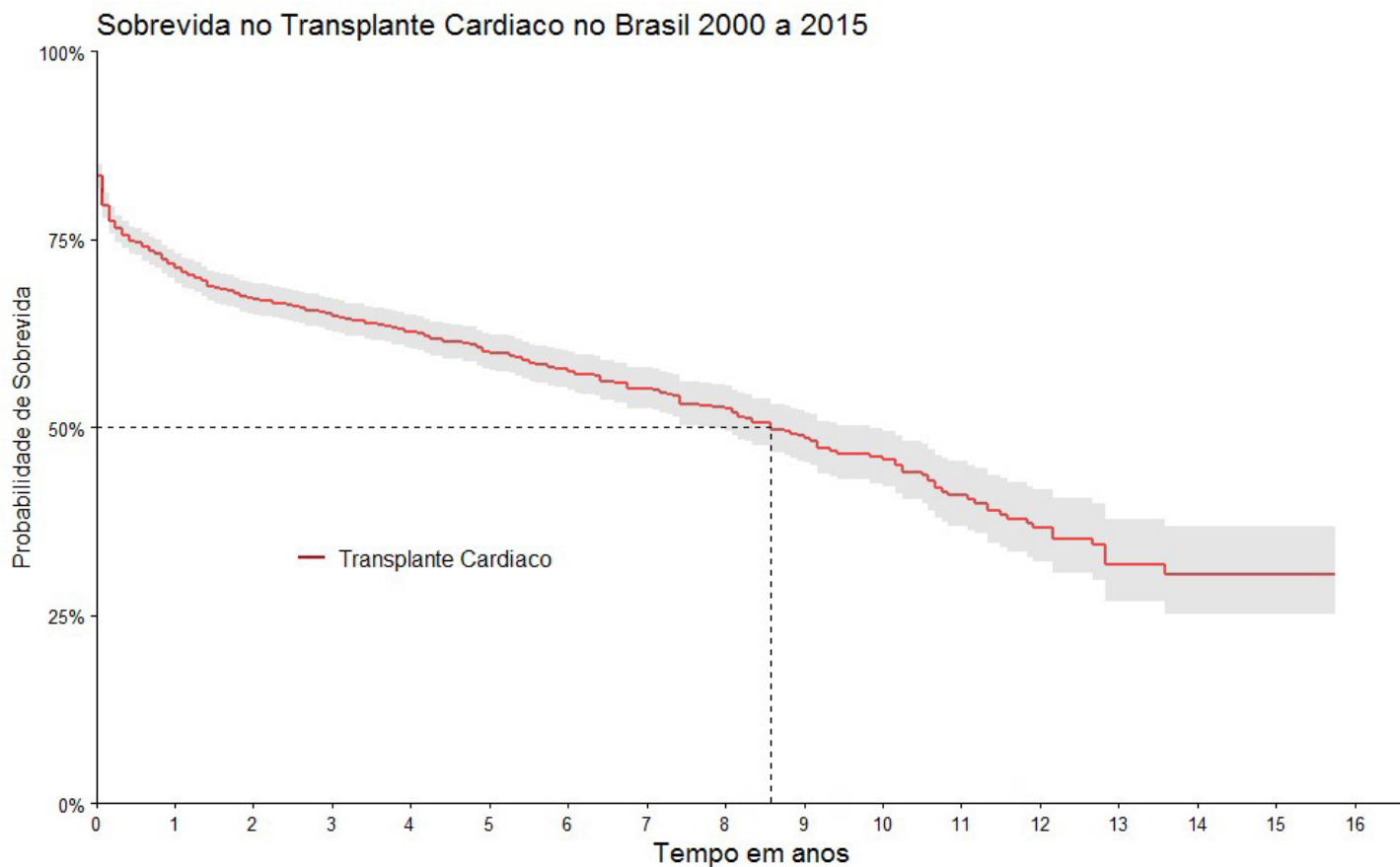
**Tabela 1.** Características dos pacientes incluídos na coorte

Variáveis	n (%)	Toda a Coorte			
		Com registro de medicamento	Sem registro de medicamento	Custo médio do primeiro ano* (USDPPP)	
<b>Total</b>	<b>2.211 (100)</b>	<b>1.384 (63)</b>	<b>827 (37)</b>	<b>34.211,08</b>	
<b>Sexo do receptor</b>	Feminino	650 (29,4)	412 (29,8)	238 (28,8)	35.510,16
	Masculino	1.561 (70,6)	972 (70,2)	589 (71,2)	33.670,15
<b>Faixa etária em anos</b>	0 -- 17	243 (11,0)	161 (11,6)	82 (9,9)	38.202,34
	18 -- 25	102 (4,6)	54 (3,9)	48 (5,8)	33.528,40
	26 -- 35	250 (11,3)	180 (13,0)	70 (8,5)	34.622,66
	36 -- 45	429 (19,4)	276 (19,9)	153 (18,5)	34.902,12
	46 -- 55	647 (29,3)	403 (29,1)	244 (29,5)	33.529,59
	55 -- 65	473 (21,4)	281 (20,3)	192 (23,2)	32.838,68
	≥ 65	67 (3,0)	29 (2,1)	28 (4,6)	31.083,94
	<b>Cor da pele</b>	Branca	292 (13,2)	265 (19,1)	27 (3,3)
Parda		72 (3,3)	71 (5,1)	1 (0,1)	39.094,55
Amarela		48 (2,2)	47 (3,4)	1 (0,1)	39.196,38
Preta		26 (1,2)	24 (1,7)	2 (0,2)	39.546,66
Sem registro		1.773 (80,2)	977 (70,6)	796 (96,3)	32.705,33
<b>Região do transplante</b>	Sudeste	1.210 (54,7)	773 (55,9)	437 (52,8)	35.930,09
	Sul	482 (21,8)	289 (20,9)	193 (23,3)	31.784,17
	Nordeste	412 (18,6)	256 (18,5)	156 (18,9)	31.762,39
	Centro--Oeste	96 (4,3)	58 (4,2)	38 (4,6)	35.664,54
	Norte	11 (0,5)	8 (0,6)	3 (0,4)	30.492,68
<b>Era do transplante</b>	2000 -- 2003	460 (20,8)	298 (21,5)	162 (19,6)	34.178,54
	2004 -- 2007	457 (20,7)	282 (20,4)	175 (21,2)	28.433,65
	2008 -- 2011	629 (28,4)	370 (26,7)	259 (31,3)	31.255,40
	2012 -- 2014	665 (30,1)	434 (31,4)	231 (27,9)	40.999,62
<b>Eventos</b>	Censura a direita	1.365 (61,7)	1.040 (75,1)	325 (39,3)	35.990,88
	Morte/perda do enxerto	846 (38,3)	344 (24,9)	502 (60,7)	31.339,41

\*Mediana do gasto total (SIA e AIH) em USDPPP (Purchasing Power Parities) por paciente durante o primeiro ano de acompanhamento.



Figura 2. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier do enxerto cardíaco no SUS entre 2000 e 2015



**Quadro 1.** Taxa de sobrevida anual do enxerto cardíaco na população da coorte

Ano	Nº sob risco <sup>a</sup>	Nº eventos <sup>b</sup>	Sobrevida (%) <sup>c</sup>	Erro padrão	95% IC
1	2211	606	71,1	0,998	69,2 - 73,1
2	1253	66	67,1	1,059	65,0 - 69,2
3	980	31	64,8	1,100	62,7 - 67,0
4	816	24	62,7	1,146	60,5 - 65,0
5	640	25	60,0	1,217	57,6 - 62,4
6	501	19	57,5	1,297	55,0 - 60,0
7	381	14	55,2	1,382	52,5 - 57,9
8	293	13	52,4	1,508	49,6 - 55,5
9	205	14	48,5	1,722	45,3 - 52,0
10	149	8	45,7	1,887	42,2 - 49,6
11	114	11	41,0	2,171	36,9 - 45,5
12	82	8	36,6	2,434	32,1 - 41,7
13	54	6	31,9	2,794	26,8 - 37,8
14	40	1	30,5	2,976	25,2 - 37,0
15	40	1	30,5	2,976	25,2 - 37,0
16*	40	1	30,5	2,976	25,2 - 37,0

<sup>a</sup> no primeiro mês do ano; <sup>b</sup> cumulativo do ano; <sup>c</sup> referente ao último mês do ano com evento registrado

\*não houve eventos nos últimos anos de acompanhamento da coorte

relação às causas declaradas de insuficiência cardíaca, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes na análise de Kaplan Meier (Figura 4).

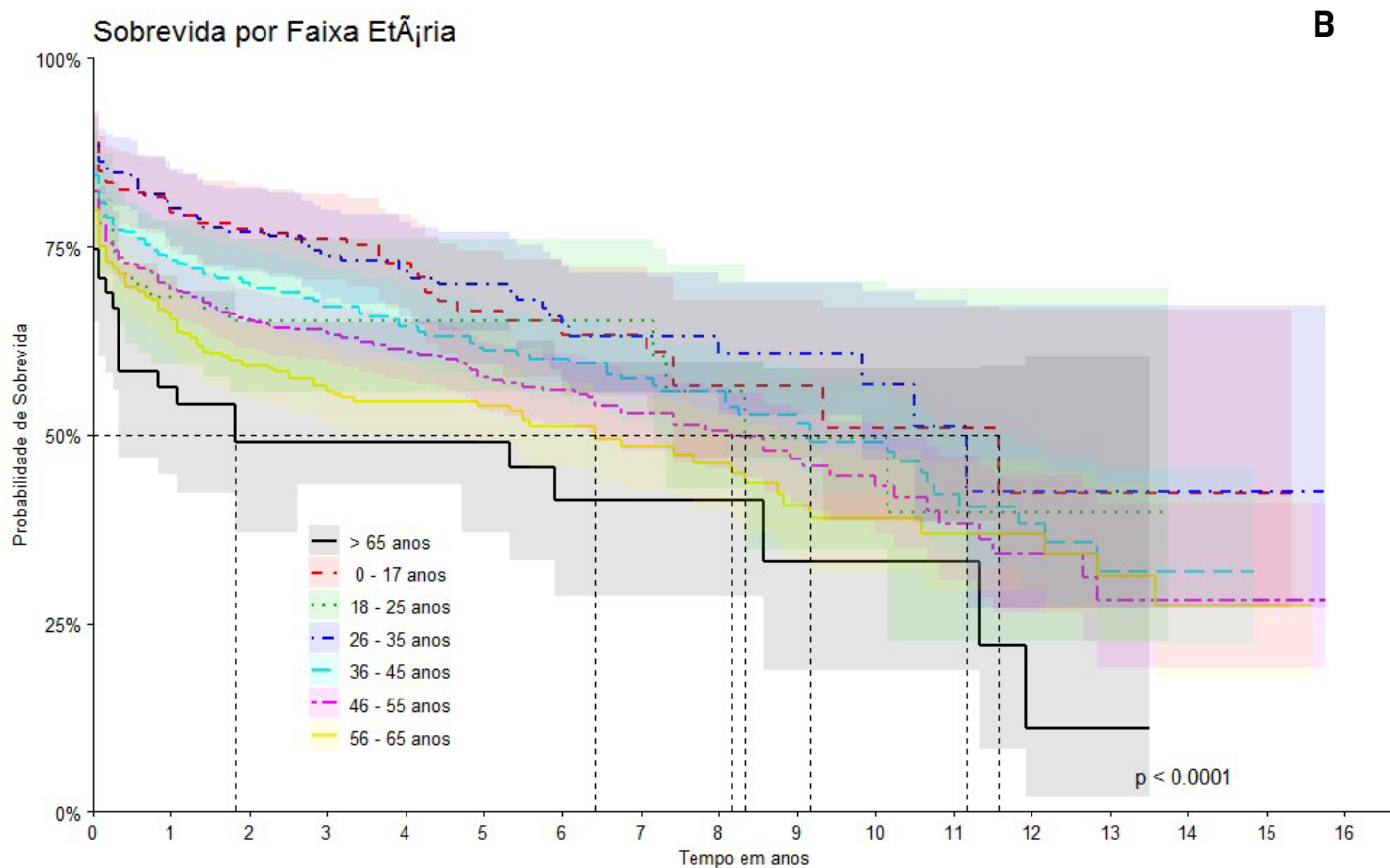
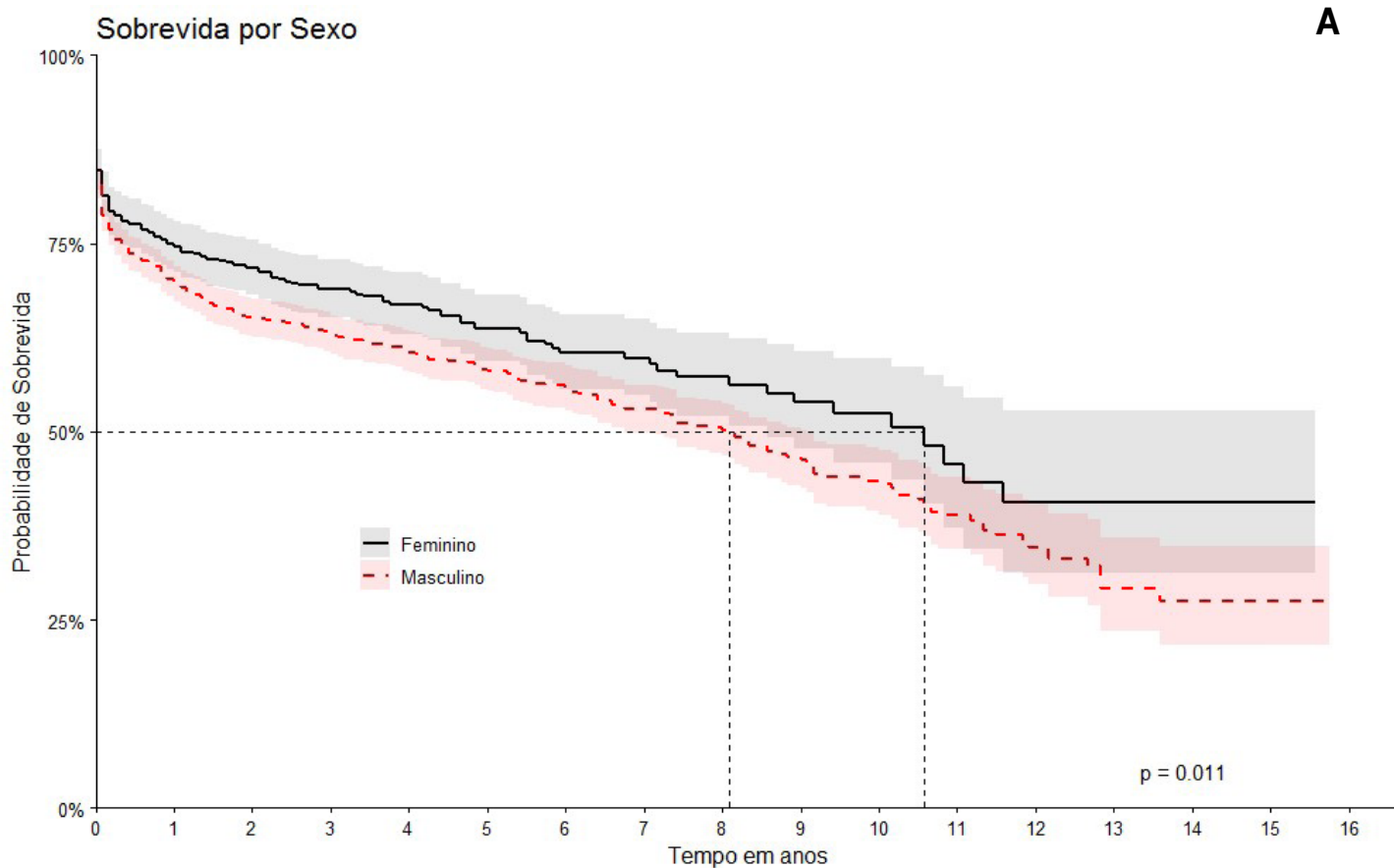
### 5.3. Imunossupressores

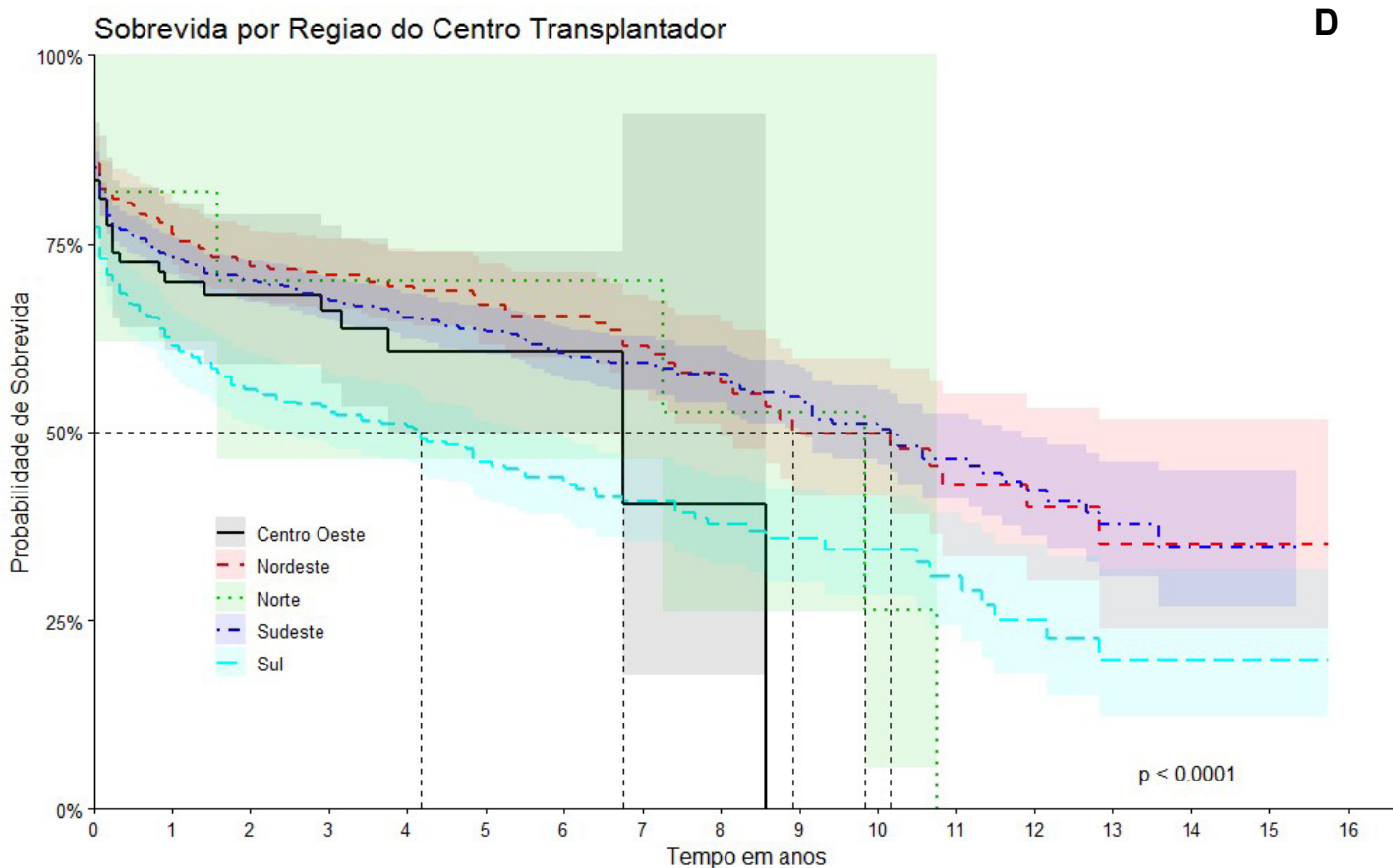
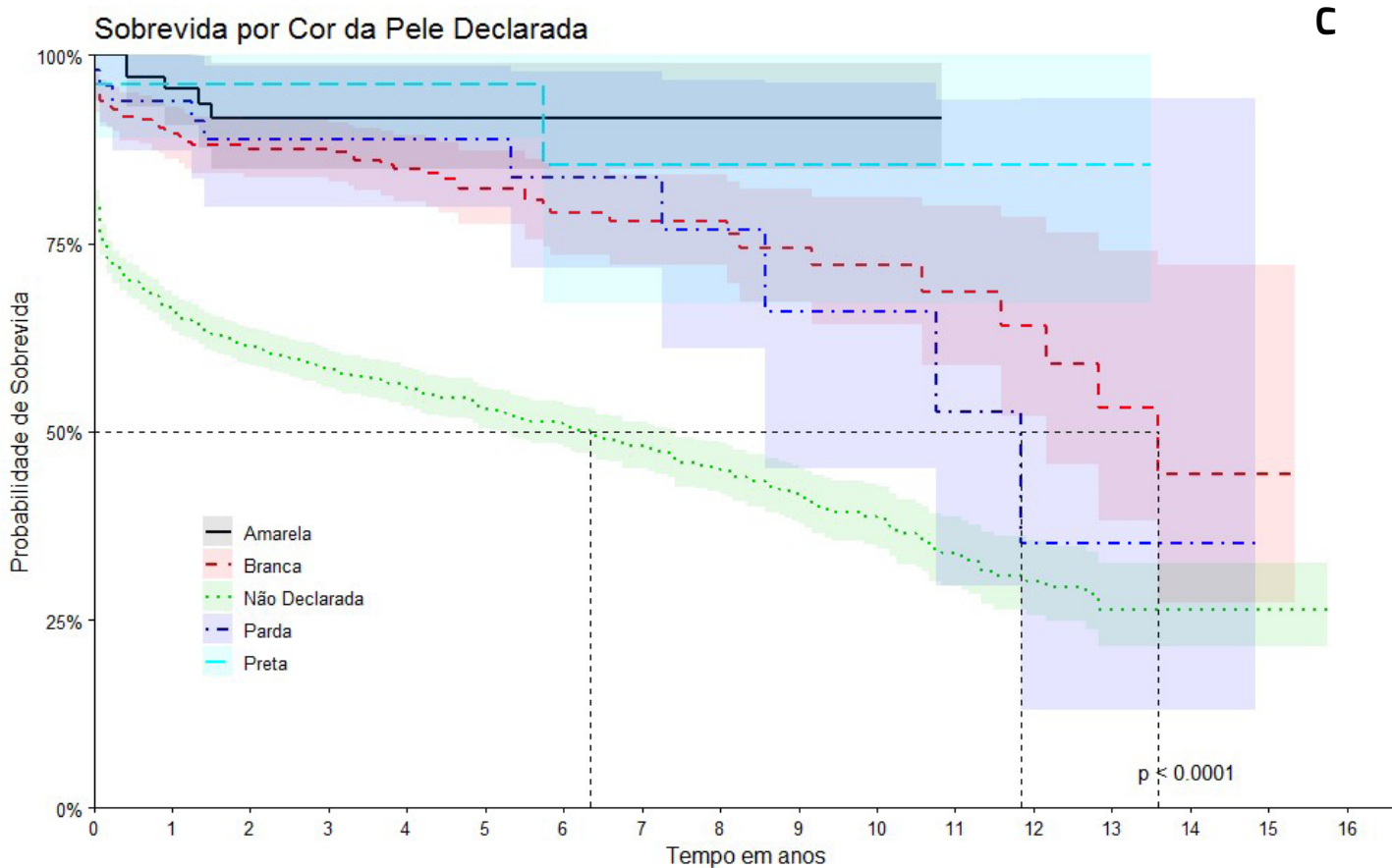
Não foram encontrados registros de utilização de medicamentos imunossupressores para 827 (37,4%) pacientes incluídos na coorte. A maioria destes pacientes teve perda do enxerto nos primei-

ros três meses após o transplante, antes de retirarem a terapia imunossupressora pelo CEAF. Outra parcela destes pacientes, possivelmente utilizou o sistema de saúde suplementar ou recursos próprios para adquirir os medicamentos.

A maior parte dos pacientes iniciou o esquema terapêutico utilizando associação de micofenolato com ciclosporina (33,3%), seguidos por micofenolato em monoterapia (14,0%) (Tabela 2). A figura 5 mostra as curvas de so-

**Figura 3.** Curva de sobrevivida de Kaplan-Meier do enxerto cardíaco na comparando A: sexo do paciente ( $p=0,01$ ), B: faixa etária ( $p<0,01$ ), C: cor da pele declarada ( $p<0,01$ ), e D: região do centro transplantador ( $p<0,01$ ).

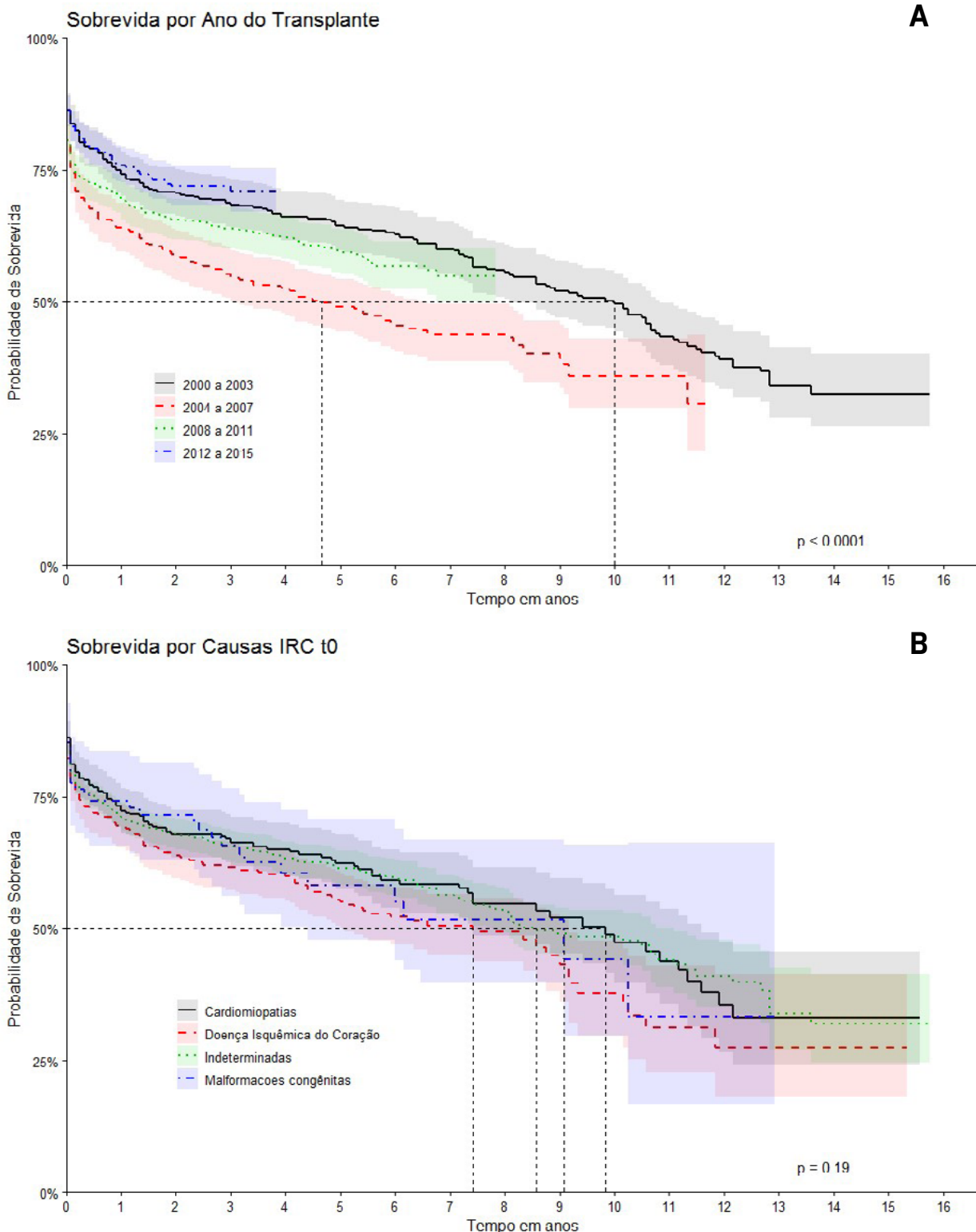




brevia estratificadas por esquema terapêutico, excluídos os pacientes que não apresentavam registro de uso medicamentos, e demonstra que aqueles pacientes que utilizaram ciclosporina

ou micofenolato como primeira linha de tratamento, apresentaram as melhores taxas, sendo de 13,6 e 12,2 anos, respectivamente, o tempo equivalente à mediana da sobrevida.

**Figura 4.** Curva de sobrevida de Kaplan-Meier do enxerto cardíaco na comparando A: era do transplante ( $p < 0,01$ ), B: diagnóstico prévio ao transplante ( $p = 0,19$ ).



**Tabela 2.** Frequência de uso de medicamentos e eventos de acordo com a terapia imunossupressora, Brasil – 2000 a 2015

Esquema Terapêutico	Pacientes em uso n (%)	% acumulada	Evento n (%)	Probabilidade de sobrevida em 16 anos(%)
Sem Registro de Medicamentos	4393 (34,6)	37,3	502 (58,8)	6,1
Ciclosporina + Micofenolato	4060 (32,0)	70,6	179 (21,0)	49,5
Micofenolato	2834 (22,3)	84,6	61 (7,1)	39,9
Ciclosporina + Azatioprina	320 (2,5)	91,3	56 (6,6)	31,4
Ciclosporina	304 (2,4)	94,4	22 (2,6)	40,9
Micofenolato + Tacrolimus	269 (2,1)	96,2	10 (1,2)	51,1
Outros Medicamentos	507 (4,0)	100	24 (2,8)	19,1

\*valores referentes ao último mês de acompanhamento com evento registrado

A Figura 6 mostra o risco de perder o enxerto, segundo a análise de Cox, estratificado por esquema terapêutico utilizado em primeira linha. Para o TxC, os esquemas terapêuticos micofenolato em monoterapia e micofenolato em associação com ciclosporina demonstraram menor risco para a sobrevida do enxerto quando comparado à associação de azatioprina e ciclosporina. A seção 5.4 deste relatório apresenta uma análise de sensibilidade que visa corrigir a curva de sobrevida excluindo os pacientes para os quais não constam registro de medicamento por motivo de óbito nos três primeiros meses após o transplante, o que faz que esse grupo apresente baixíssima curva de sobrevida.

#### 5.4. Análise de sensibilidade

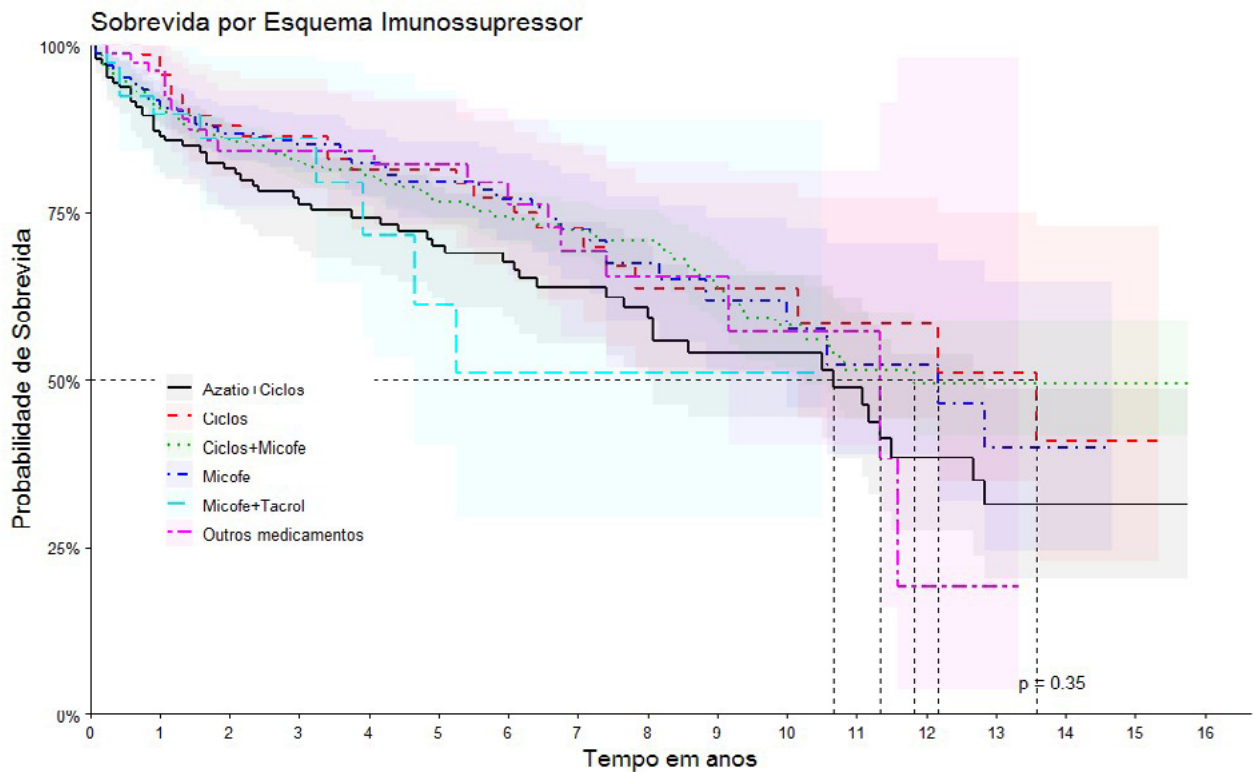
Uma análise de sensibilidade foi realizada para comparar a sobrevida do enxerto dos pacientes que não realizaram a terapia imunossupressora pelo SUS – ou seja, não possuíam registro de medica-

mentos na base de dados – comparado àqueles que o fizeram. Assim, foram excluídos da coorte todos os pacientes que vieram a óbito nos três primeiros meses (n=506). Destes que foram excluídos, 463 não possuíam registro de medicamentos.

A análise de sensibilidade resultou em 1.705 pacientes, que totalizaram 340 eventos (6 retransplantes e 334 óbitos). A figura 7 representa a análise de sobrevida comparando os esquemas terapêuticos com os pacientes que não apresentaram registro de medicamentos no banco de dados, excluídos aqueles que vieram a óbito nos primeiros 3 meses.

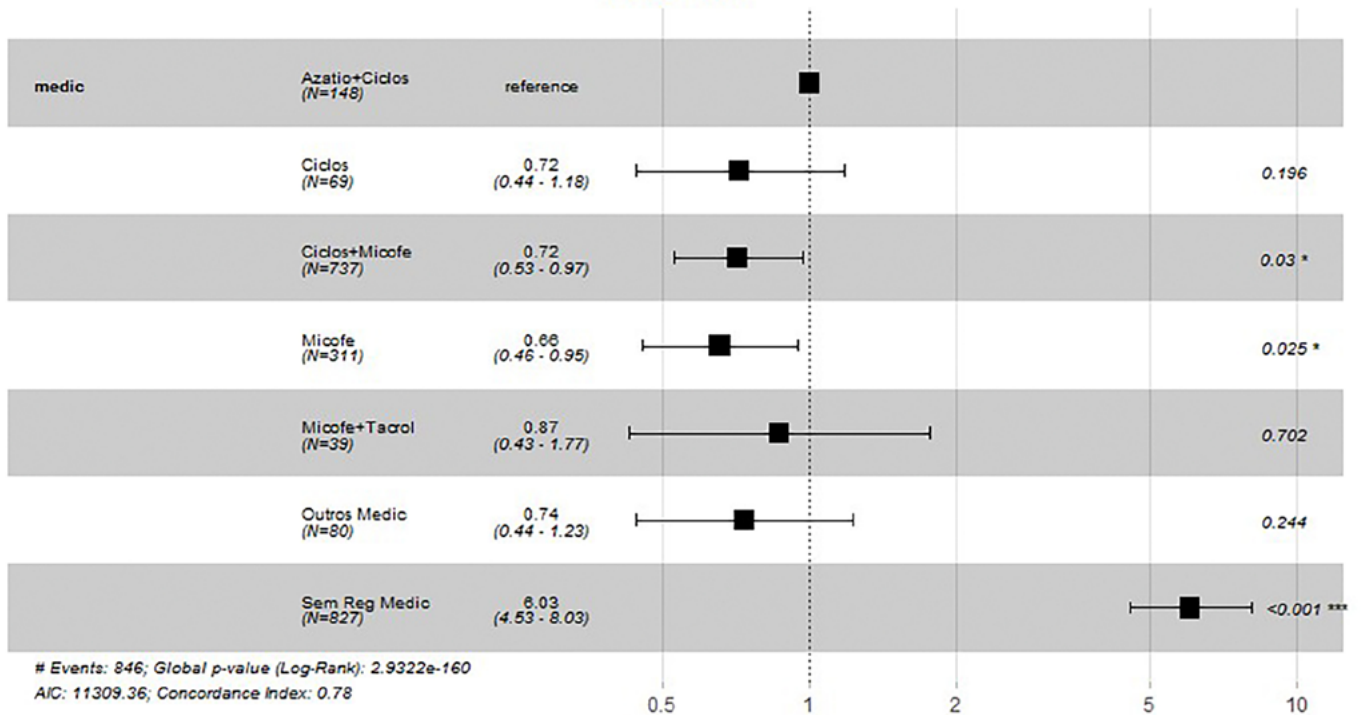
A figura 8 apresenta a análise de sobrevida do enxerto dos pacientes que possuem versus aqueles que não possuem registro de medicamentos no banco de dados. A curva demonstrou que, mesmo após a remoção dos indivíduos com óbito ou perda do enxerto nos primeiros três meses, os indivíduos sem registro continuam com uma pior probabilidade de sobrevida (p<0,01).

**Figura 5.** Curva de sobrevida de Kaplan-Meier do enxerto cardíaco comparando os diferentes esquemas terapêuticos utilizados em primeira linha



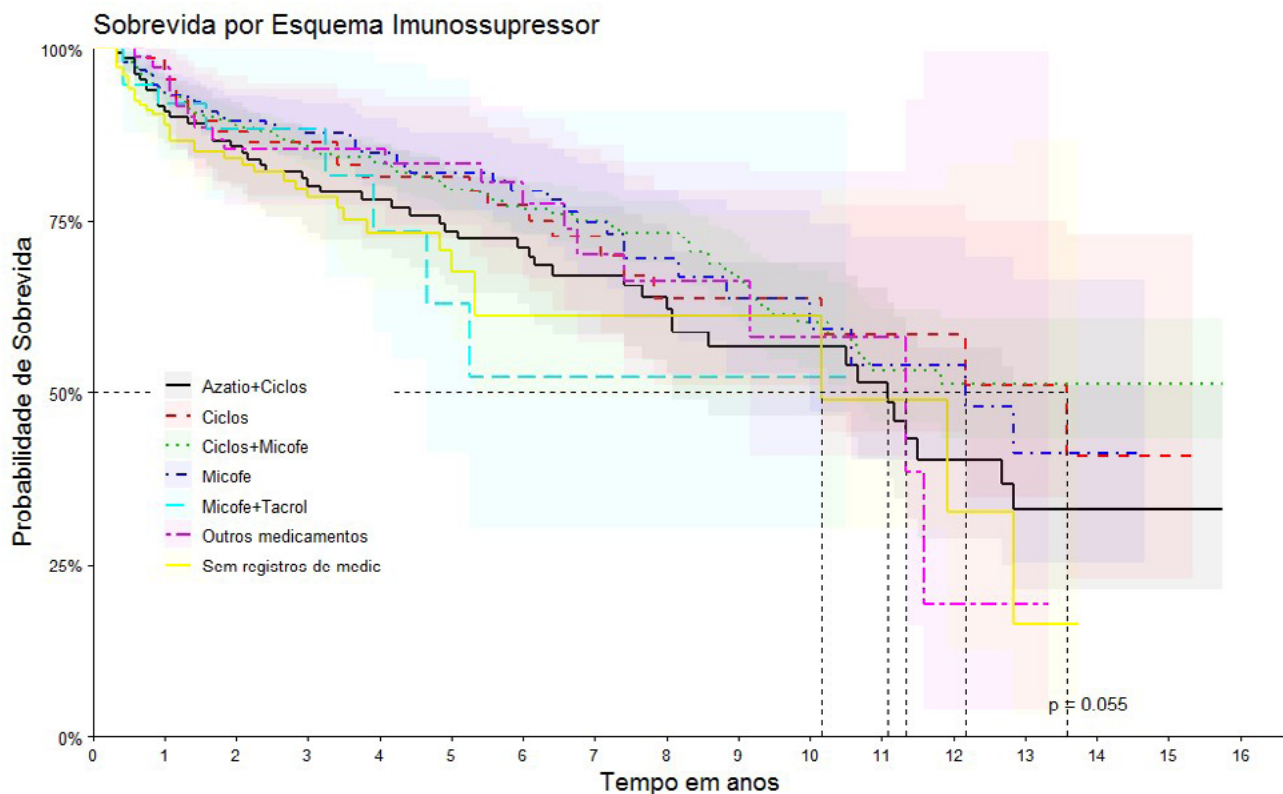
**Legenda:** Azatio+Ciclos = azatioprina associado à ciclosporina; Ciclos = ciclosporina em monoterapia; Ciclos+Micofe = ciclosporina associado à micofenolato; Micofe = micofenolato em monoterapia; Micofe+Tacrol = micofenolato associado à tacrolimus; Outros Medic = outros medicamentos.

**Figura 6.** Risco relativo de sobrevida do enxerto de acordo com esquema terapêutico utilizado em primeira linha (análise de Cox).



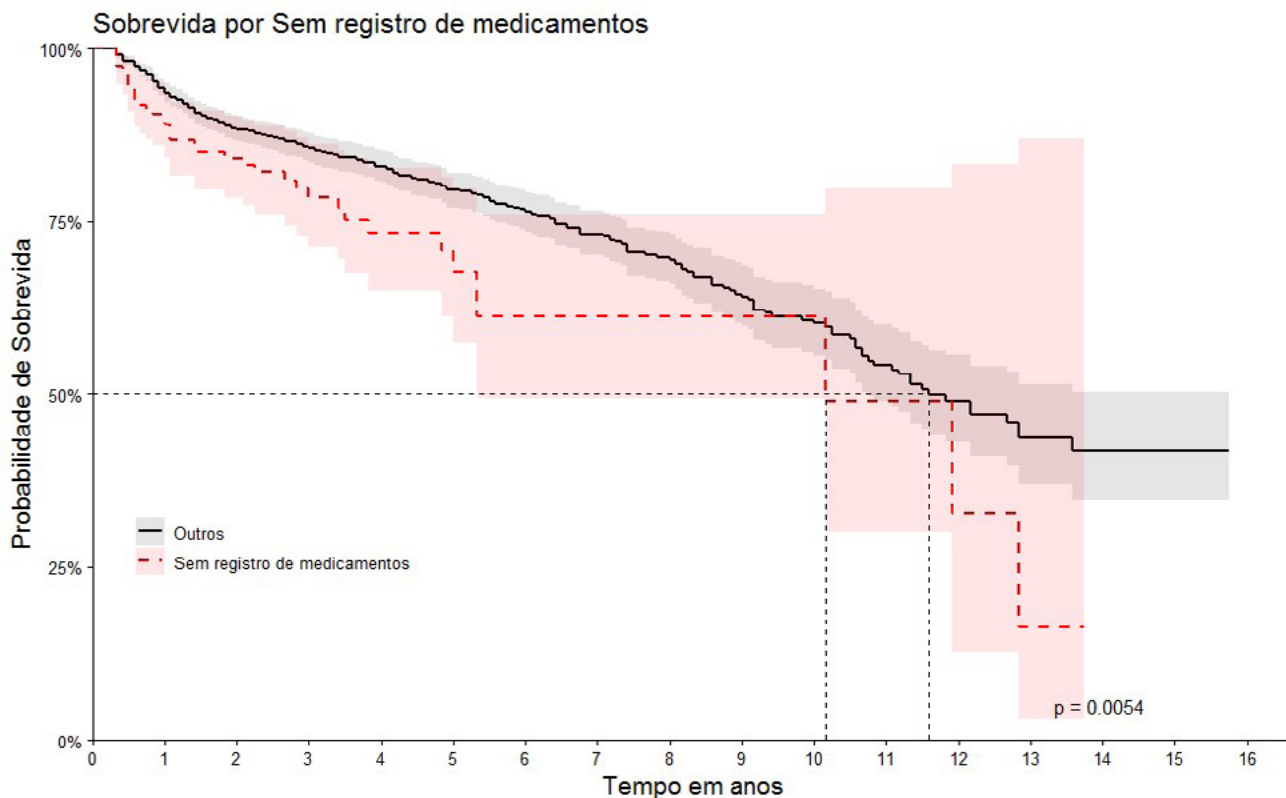
**Legenda:** Azatio+Ciclos = azatioprina associado à ciclosporina; Ciclos = ciclosporina em monoterapia; Ciclos+Micofe = ciclosporina associado à micofenolato; Micofe = micofenolato em monoterapia; Micofe+Tacrol = micofenolato associado à tacrolimus; Outros Medic = outros medicamentos; Sem Reg Medic = sem registro de medicamentos.

**Figura 7.** Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier do enxerto cardíaco comparando os diferentes esquemas terapêuticos utilizados em primeira linha após exclusão de eventos nos três primeiros meses de terapia



**Legenda:** Azatio+Ciclos = azatioprina associada à ciclosporina; Ciclos = ciclosporina em monoterapia; Ciclos+Micofe = ciclosporina associada à micofenolato; Micofe = micofenolato em monoterapia; Micofe+Tacrol = micofenolato associado à tacrolimus; Outros Medic = outros medicamentos; Sem Reg Medic = sem registro de medicamentos.

**Figura 8.** Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier do enxerto cardíaco comparando todos os esquemas terapêuticos versus pacientes que não possuíam registro de imunossupressores.



**Legenda:** Outros = todos os esquemas terapêuticos



## 6. CONCLUSÕES

Este relatório apresentou uma análise descritiva e original do panorama dos TxC realizados no Brasil. Isso foi possível a partir da construção de uma Base Nacional de Dados em Saúde, por meio de pareamento probabilístico e determinístico de registros existentes nos bancos de dados administrativos do Sistema de Informações Hospitalares (SIH/SUS), do Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA/SUS) e do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM). Essa base de dados centrada no indivíduo abrange 16 anos de dados históricos, preserva a privacidade dos pacientes e permite usar evidências do mundo real para conduzir estudos clínicos, epidemiológicos e econômicos, além de fornecer subsídios importantes para uma melhor tomada de decisão no processo de gestão do Sistema Único de Saúde (SUS).

A utilização desta base de dados possibilitou o seguimento farmacoterapêutico, em coorte histórica, daqueles pacientes que realizaram TxC pelo SUS e que fizeram uso de medicamentos imunossupressores fornecidos pelo Programa Nacional de Medicamentos do Componente Especializado do SUS, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2015. Ainda no plano descritivo, uma análise univariada propiciou a identificação preliminar de potenciais fatores associados à sobrevida e à perda de enxerto. Dentre os fatores que parecem oferecer proteção à sobrevida do enxerto, ou seja, aumentar a sobrevida dos pacientes e reduzir a necessidade de retransplante estão: ser do sexo feminino, ter realizado o transplante nas regiões Nordeste ou Sudeste e utilizar esquemas terapêuticos de imunossupressão baseados em micofenolato. Quanto aos potenciais fatores associados a uma menor sobrevida estão: idade avançada (acima de 65 anos), ter realizado o transplante nas regiões Sul ou Centro-Oeste e utilizar esquemas terapêuticos de imunossupressão baseados em azatioprina associado à ciclosporina.

Esta primeira abordagem, de caráter descritivo e informativo, deve se desdobrar em estudos analíticos que objetivem aprofundar o conhecimento sobre o perfil dos pacientes, a efetividade, a segurança e a eficiência do tratamento oferecido aos transplantados hepáticos no Brasil.

- ## 7. REFERÊNCIAS
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS (ABTO). Registro Brasileiro de Transplantes 2018 [Internet]. Ano XXIV, nº4; 2018. Acesso em 21 de setembro 2019. Disponível em: <http://www.abto.org.br>
- BACAL, F. et al. II Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. Arq Bras Cardiol.2009;94(1 supl.1):e16-e73
- BACAL, Fernando et al. 3ª Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 111, n. 2, p. 230-289, 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de Recomendação nº 75 – Everolimo, sirolimo e tacrolimo para imunossupressão em transplante cardíaco. Brasília, 2015. Acesso em 26 de maio de 2018. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio..Everolimo-Sirolimo-Tacrolimo..final.pdf>
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portal Ministério da Saúde. Brasil registra recorde de doadores de órgãos, mas recusa das famílias ainda é alta. Brasília, 2017. Acesso em: 26 de maio de 2018. Disponível em <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/setembro/27/27.09.2017.Doacao%20de%20orgaos%20e%20Transplantes..FINAL.pdf>
- BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Acesso em: 26 de setembro de 2019. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sih/cnv/niuf.def>
- FIORELLI A. I.; COELHO H. B.; OLIVEIRA JUNIOR, J. L.; OLIVEIRA A. S. Insuficiência cardíaca e transplante cardíaco. Rev Med (São Paulo). 2008 abr.-jun.;87(2):105-20.
- FIORELLI, Alfredo I.; STOLF, Noedir A. G... Cuidados no pós-operatório do transplante cardíaco. Rev Bras Cir Cardiovasc, v. 11, p. 30-8, 1996.
- GUERRA JUNIOR, A. A. et al. Building the national database of health centered on the individual: administrative and epidemiological record linkage-Brazil, 2000-2015. International

- Journal of Population Data Science, v. 3, n. 1, 2018.
- HUNT, S. A.; MALLIDI, H. R. Transplante cardíaco e circulação assistida prolongada. In: KASPER, D. L. Medicina interna de Harrison [recurso eletrônico]. Porto Alegre: AMGH, 2017. Cap. 281, pp.6308-6318.
- JOHNSON, H. J.; SCHONDER, K. S. In: DIPIRO, J. T.; et al. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. McGraw-Hill, 2016. Cap. 89, pp3935-3991.
- KEMP, C. D.; CONTE, J. V. The pathophysiology of heart failure. Cardiovascular Pathology 21 (2012) 365–371.
- KHUSH K. K. et al. The International Thoracic Organ Transplant. International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-fifth adult heart transplant report--2018; Focus Theme: Multiorgan Transplantation. 2018;37(10):1155-68
- KRENSKY, A. M.; BENNETT, W. M.; VINCENTI, F. Imunossupressores, tolerógenos e imunoestimulantes. In: BRUNTON, L .L. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman [recurso eletrônico]. Porto Alegre: AMGH, 2012. Cap. 35, pp.1005-1030.
- MANGINI et al. Transplante cardíaco: revisão. Einstein. 2015;13(2):310-8. DOI: 10.1590/S1679-45082015RW3154.
- MANN, D. L.; CHAKINALA, M. Insuficiência cardíaca: fisiopatologia e diagnóstico. In: KASPER, D. L. Medicina interna de Harrison [recurso eletrônico]. Porto Alegre: AMGH, 2017. Cap. 279, pp.6261-6280.
- MOREIRA, M. C. V.; SAMPAIO, D. T.; FIGUEROA, C. C. S. Transplante Cardíaco. Manual de transplantes de órgão e tecidos. In: PEREIRA W. A. Manual de transplantes de órgão e tecidos. Belo Horizonte: Coopmed, 2012. Cap. 15, pp.419-456.
- PEARSE, S. G.; COWIE, M.R. Heart failure: classification and pathophysiology. Journal Medicine. 2014
- PONIKOWSKI et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. ESC Heart Failure 2014; 1: 4–25. DOI: 10.1002/ehf2.12005.
- ROGER, V. L. Epidemiology of Heart Failure. Circ Res. 2013 August 30; 113(6): 646–659. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.113.300268.



# Monitoramento da Incorporação de Tecnologias em Saúde

DISQUE  
SAÚDE  
**136**



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE

**Governo  
Federal**



**Conitec**