

## **Análises das autorizações de procedimentos de alta complexidade de medicamentos para pacientes transplantados renais do Estado do Rio de Janeiro**

**Analysis of authorizations for highly complex medication procedures for kidney transplant patients in the State of Rio de Janeiro**

**Análisis de la autorización de procedimientos de medicación de alta complejidad para pacientes con trasplante renal en el Estado de Río de Janeiro**

Recebido: 31/03/2021 | Revisado: 11/04/2021 | Aceito: 14/04/2021 | Publicado: 17/05/2021

**Márcia Maria Barros dos Passos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0416-6273>

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil

E-mail: [marciabpassos@pharma.ufrj.br](mailto:marciabpassos@pharma.ufrj.br)

**Gabriela Santos Barbosa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0471-6378>

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil

E-mail: [gabii.barbosa@hotmail.com](mailto:gabii.barbosa@hotmail.com)

**Milene Rangel da Costa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8153-1492>

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil

E-mail: [milene@pharma.ufrj.br](mailto:milene@pharma.ufrj.br)

### **Resumo**

A terapia imunossupressora de manutenção é administrada a quase todos os receptores de transplante renal para ajudar a prevenir a rejeição aguda e a perda do enxerto renal entre indivíduos geneticamente diferentes. O presente trabalho teve por objetivo analisar a dispensação de medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica para o tratamento de pacientes submetidos a transplante renal no Estado do Rio de Janeiro no período de 2008 a 2013. Com este propósito foi conduzido estudo descritivo que incluiu 156.527 registros de APAC de medicamentos selecionados para transplantes renais. Os resultados demonstraram que 55,7% das APAC geradas foram para pacientes do sexo masculino, sendo 28,1% para pacientes na faixa etária de 40 a 49 anos. 78,4% das APAC produzidas foram para pacientes que residiam em municípios da região metropolitana do Estado do Rio de Janeiro. O principal diagnóstico secundário foi doença renal crônica (30,9%). O grupo químico que mais gerou APAC foi dos antiproliferativos, com o micofenolato de mofetila em maior quantidade. Dentre os outros grupos químicos, inibidores de calcineurina e inibidores de rapamicina, os medicamentos que mais geraram APAC foram respectivamente tacrolimo e sirolimo. Existem poucos estudos de utilização de medicamentos sobre manutenção do transplante renal no Brasil. Os resultados observados indicam que os medicamentos que mais foram dispensados não são os medicamentos indicados de primeira escolha para o tratamento de manutenção do transplante renal. Este resultado permitiu ter um perfil dos medicamentos que tem maior impacto no tratamento do paciente em terapia de manutenção do transplante renal, o que pode ajudar para planejamentos futuros de assistência farmacêutica no SUS.

**Palavras-chave:** Transplante renal; Imunossupressores; Autorização de procedimento de alta complexidade; Componente especializado da assistência farmacêutica.

### **Abstract**

Maintenance immunosuppressive therapy is administered to almost all kidney transplant recipients to help prevent acute rejection and kidney graft loss among genetically different individuals. The present study aimed to analyze the dispensing of drugs from the Specialized Component of Pharmaceutical Assistance for the treatment of patients undergoing kidney transplantation in the State of Rio de Janeiro in the period from 2008 to 2013. For this purpose, a descriptive study was conducted that included 156,527 records of APAC for selected drugs for kidney transplants. The results showed that 55.7% of the APAC generated were for male patients, 28.1% for patients aged 40 to 49 years. 78.4% of the APAC produced were for patients who lived in municipalities in the metropolitan region of the State of Rio de Janeiro. The main secondary diagnosis was chronic kidney disease (30.9%). The chemical group that most generated APAC was antiproliferative, with mycophenolate mofetil in greater quantity. Among the other chemical groups, calcineurin inhibitors and rapamycin inhibitors, the drugs that generated the most APAC were tacrolimus and sirolimus, respectively. There are few studies on the use of drugs on the maintenance of kidney transplantation in Brazil. The results observed indicate that the drugs that were dispensed the most are not the drugs of first choice for the maintenance treatment of kidney transplantation. This result allowed us to have a profile of the medications that

have the greatest impact on the treatment of patients undergoing maintenance therapy for kidney transplantation, which can help for future planning of pharmaceutical assistance in SUS.

**Keywords:** Kidney transplantation; Immunosuppressants; Authorization of high complexity procedure; Specialized component of pharmaceutical assistance.

### Resumen

La terapia inmunosupresora de mantenimiento se administra a casi todos los receptores de trasplante de riñón para ayudar a prevenir el rechazo agudo y la pérdida del injerto de riñón entre individuos genéticamente diferentes. El presente estudio tuvo como objetivo analizar la dispensación de medicamentos del Componente Especializado de Asistencia Farmacéutica para el tratamiento de pacientes sometidos a trasplante renal en el Estado de Río de Janeiro en el período de 2008 a 2013. Para ello, se realizó un estudio descriptivo, que incluyó 156,527 registros de APAC para medicamentos seleccionados para trasplantes de riñón. Los resultados mostraron que el 55,7% de los APAC generados fueron para pacientes masculinos, el 28,1% para pacientes de 40 a 49 años. El 78,4% de los APAC producidos fueron para pacientes que vivían en municipios de la región metropolitana del Estado de Río de Janeiro. El principal diagnóstico secundario fue la enfermedad renal crónica (30,9%). El grupo químico que más generó APAC fue el antiproliferativo, con micofenolato de mofetilo en mayor cantidad. Entre los otros grupos químicos, inhibidores de calcineurina e inhibidores de rapamicina, los fármacos que más APAC generaron fueron tacrolimus y sirolimus, respectivamente. Existen pocos estudios sobre el uso de fármacos para el mantenimiento del trasplante de riñón en Brasil. Los resultados observados indican que los fármacos más dispensados no son los fármacos de primera elección para el tratamiento de mantenimiento del trasplante renal. Este resultado nos permitió tener un perfil de los medicamentos que tienen mayor impacto en el tratamiento de los pacientes en terapia de mantenimiento para el trasplante renal, lo que puede ayudar para la planificación futura de la asistencia farmacéutica en el SUS.

**Palabras clave:** Trasplante de riñón; Inmunosupresores; Autorización de procedimiento de alta complejidad; Componente especializado de asistencia farmacéutica.

## 1. Introdução

A rejeição aguda é um dos principais agravos que podem ocorrer após o transplante renal (Woodle et al., 2020), sendo classificada de acordo com o mecanismo imunológico envolvido, em rejeição mediada por células ou por anticorpos. A imunossupressão farmacológica contemplando os diferentes alvos da resposta imunológica possibilitou a manutenção dos transplantes de órgãos, uma vez que, os riscos de rejeição e complicações com o novo órgão inviabilizavam o mesmo (Gerra Junior et al., 2010). Anteriormente, pelo menos um episódio de RA ocorria em mais de 50% dos pacientes transplantados, configurando a principal causa de perda do enxerto, com grave limitação à sobrevida em longo prazo (Wiland et al, 2004). Na atualidade, os protocolos para imunoterapia de manutenção preveem vários fármacos administrados simultaneamente (Gomes et al., 2020). Em geral, o tratamento inclui um inibidor de calcineurina ou rapamicina, glicocorticoides e um inibidor do metabolismo de purinas, nomeados também como agentes antiproliferativos, cada qual dirigido para uma etapa diferente da ativação dos linfócitos T. No Brasil, o Sistema Único de Saúde é responsável pela cobertura do transplante e tratamento pós-transplante, isso inclui o atendimento médico completo, ambulatorial e hospitalar, e o fornecimento dos medicamentos usados após o transplante na terapia contra a rejeição do órgão. Todos os medicamentos utilizados na manutenção do transplante são cedidos pela rede pública para os pacientes. Os fármacos aprovados para utilização em pacientes transplantados renais estão descritos no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da seguinte maneira: Imunossupressão Tríplice, dentre os corticoides (Prednisona); Agentes antiproliferativos (Azatioprina ou Micofenolato de Mofetila ou Micofenolato de Sódio); Inibidores de Calcineurina (Ciclosporina ou Tacrolimo) e Inibidores de Rapamicina (Sirolimo ou Everolimo). Por serem medicamentos de alto custo, eles estão incluídos no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica-CEAF e são dispensados por meio de Autorizações de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC) (Brasil, 2012). Esta é uma estratégia de acesso a medicamentos no âmbito do SUS, cujas linhas de cuidado estão definidas no PCDT publicado pelo Ministério da Saúde. Tais medicamentos são tecnologias de alto custo, com expressivo impacto financeiro no sistema de saúde, representando parte substancial dos gastos com a assistência farmacêutica. Entretanto, são escassos estudos sobre a utilização destes fármacos em população brasileira. Foram encontrados na literatura recente três estudos sobre medicamentos integrantes do CEAF. Lima et al., (2020) analisaram o consumo da Isotretinoína oral no Piauí; Carvalho et al., (2020) determinaram o

perfil epidemiológico de pacientes com Hepatite C. Um estudo de coorte que avaliou a eficácia da manutenção da imunossupressão em transplantados renais no Brasil (Gomes et al., 2020), porém com uma abordagem focada no perfil do paciente, diferente do presente trabalho que enfatizou o perfil de utilização dos fármacos. O conhecimento do perfil dos medicamentos dispensados nas APAC pode ajudar a compreender a racionalidade das práticas prescritivas para manutenção do TR, considerando o padrão preconizado pelo PCDT.

Segundo Brandão et al., (2021) o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), tem se consolidado como uma importante estratégia para a garantia do acesso a medicamentos no SUS. Sua principal característica é a garantia da integralidade do tratamento medicamentoso para todas as doenças contempladas no seu escopo.

O presente trabalho descreve o perfil dos medicamentos dispensados para manutenção do transplante renal por meio da análise das APAC emitidas no período de estudo, com vistas a contribuir para o conhecimento da utilização destes no curso do tempo, assim como descrever as características dos medicamentos e de seus usuários, para subsidiar e qualificar a assistência farmacêutica neste campo.

## 2. Método

Trata-se de um estudo descritivo retrospectivo de natureza quantitativa baseado nos dados de Autorizações de Procedimentos de Alta Complexidade - APAC do SIA-SUS do Estado do Rio de Janeiro de 2008 a 2013. Os dados utilizados foram obtidos a partir do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA-SUS) e foram aqueles referentes às APAC atendidas no período de estudo. Estes dados estão disponíveis no sítio eletrônico do Departamento de Informática do SUS (DATASUS) no endereço eletrônico [www.datasus.gov.br](http://www.datasus.gov.br). Após o download dos arquivos, os meses foram agregados e os arquivos foram salvos no formato do Excel ano a ano. Os anos foram agrupados em um arquivo só, e a tabela foi filtrada para apresentar os dados apenas das CID principal Z940-Transplante Renal e T861- Falência ou rejeição de TR. A descrição das variáveis foi obtida a partir do Informe Técnico 2013-07 do SIA-SUS. A preparação de todo o banco de dados foi feita no programa EXCEL (2007) e a análise dos dados foi realizada com o programa estatístico SPSS versão 22.

As variáveis de interesse que foram selecionadas nos arquivos da APAC foram as seguintes: Data de Processamento/Movimento (AAAA/MM); Procedimento Principal da APAC/Medicamento; Número da Idade; Sexo UF e Município de Residência do paciente; e UF de Localização do Estabelecimento se diferente da Residência (Sim/Não); CID Principal e CID Secundário (Brasil, 2013). Algumas variáveis foram recodificadas para melhor entendimento do trabalho. Cada registro de APAC no arquivo de dados contém o código do procedimento principal para o qual ela foi aprovada. No caso das APAC de medicamentos, cada procedimento principal é referente ao medicamento que foi autorizado. A descrição de cada medicamento (procedimento principal) foi obtida a partir da tabela unificada do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) disponível no site: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>. Desta forma, a presente pesquisa abordou dados de domínio público, tendo os dados sido apresentados de forma agregada, mantendo o sigilo dos mesmos, não sendo necessária aprovação por parte do comitê de ética em pesquisa. Foi realizada a distribuição temporal das APAC geradas ao longo do período 2008-2013. Adicionalmente foram realizadas análises estratificadas por grupo químico.

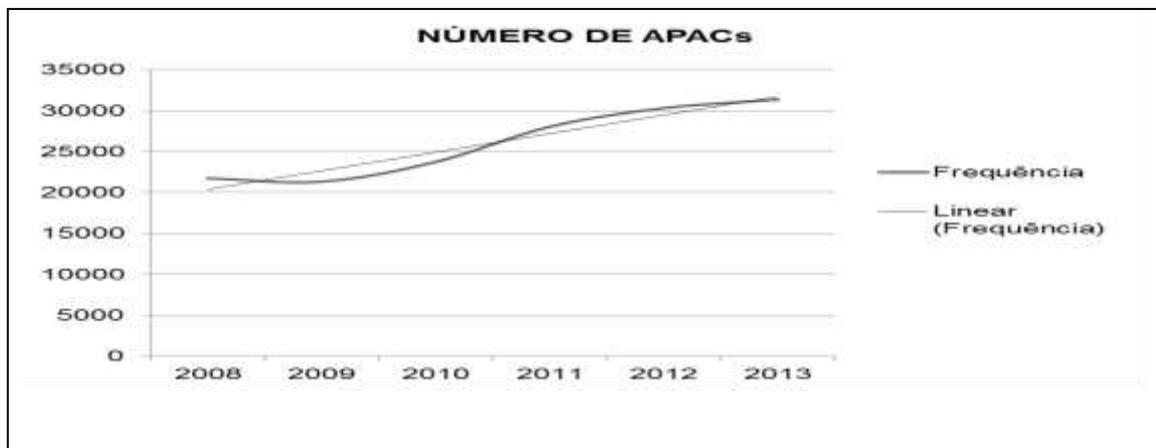
## 3. Resultados

O estudo incluiu 156.527 APAC de medicamentos utilizados para transplantes renais, no Estado do Rio de Janeiro, no período de 2008 a 2013. Verificou-se que 44,3% das APAC emitidas no período foram para pacientes do sexo feminino e 55,7% para pacientes do sexo masculino. A idade variou de 1 a 88 anos com média de  $46 \pm 13,7$  anos, sendo a maioria das APAC foram para pacientes que se encontravam na faixa etária de 40 a 49 anos.

Com relação ao município de residência verificou-se que 48,7% das APAC foram emitidas para residentes da capital do estado do Rio de Janeiro. E em torno de 78,4% das APAC foram originárias de municípios da região metropolitana do estado. Foram descritos apenas 15 APAC em que o usuário possuía residência diferente do município do estabelecimento de saúde. Os diagnósticos secundários apresentados nas APAC, ou seja, as doenças/lesões que iniciaram a cadeia de acontecimentos patológicos que conduziram diretamente a doença de base, mais frequentes foram doença renal crônica em estágio final (30,9%).

O Gráfico 1 mostra a distribuição temporal das APAC produzidas por ano no período estudado. Observa-se uma distribuição linear com tendência positiva em que apesar da leve queda observada entre 2008-2009 há um crescimento contínuo a partir de 2010 até 2013. Houve um crescimento médio de 50% no número de APAC produzidas entre 2008 e 2013.

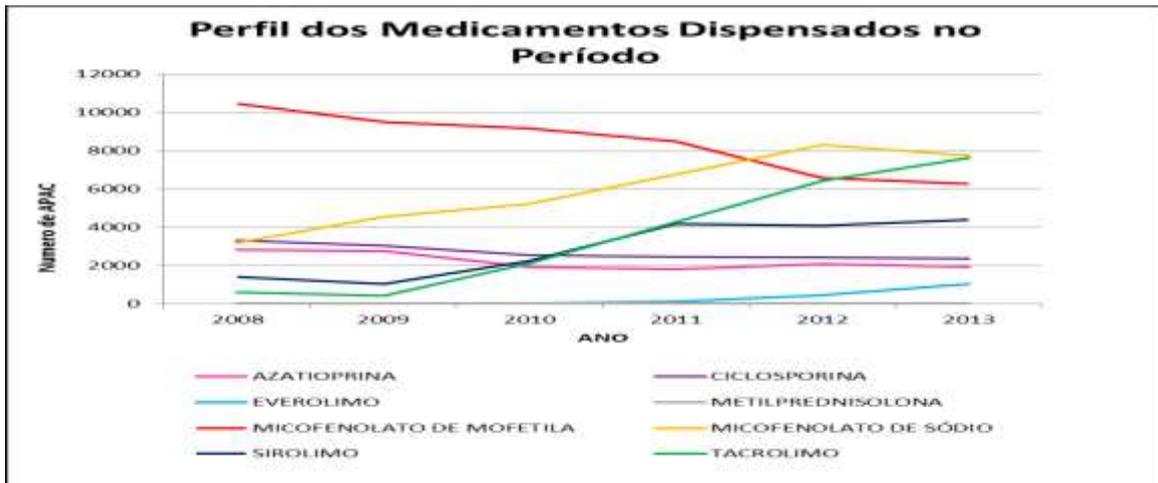
**Gráfico 1** - Frequência das APAC no período de 2008-2013.



Fonte: Dados extraídos do Sistema de Informações ambulatoriais do SUS (SIA-SUS/2013).

O Gráfico 2, mostra que os medicamentos tacrolimo, sirolimo, everolimo, sofreram aumento do número de dispensações ao longo dos anos, já os medicamentos azatioprina, ciclosporina, diminuíram o número de dispensações. O micofenolato de sódio sofreu um aumento até o ano de 2012 e a partir daí sofreu uma leve queda. Para metilprednisolona observou-se apenas 3 APAC geradas ocorridas no ano de 2008, este medicamento teve o seu código de procedimento revogado em Junho de 2010 com a Portaria nº 343 de 2/22/10 GM. Foram observadas 503 APAC no qual o campo do procedimento principal, ou seja, o código do medicamento não foi informado. Todos os dados não informados foram no ano de 2010.

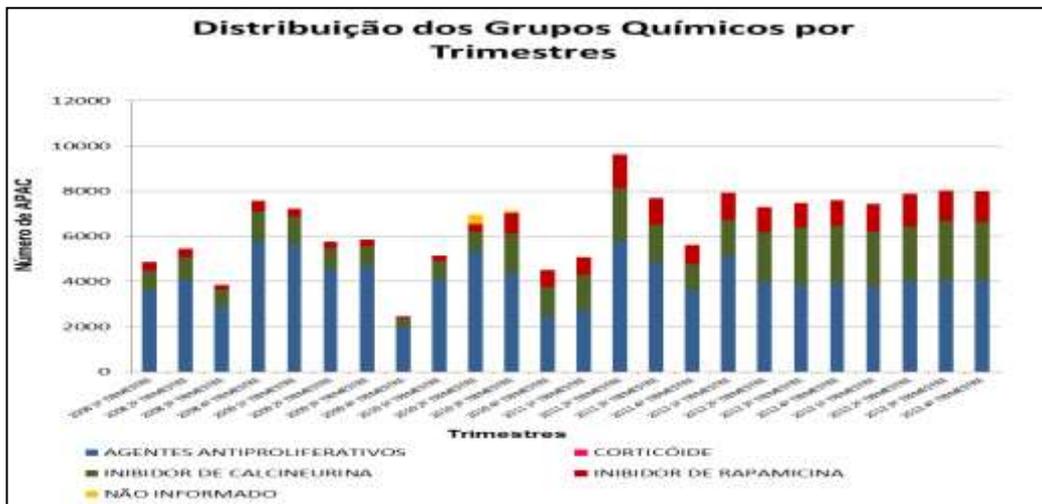
**Gráfico 2** - Distribuição de Frequência das APAC Produzidas no Período de 2008 a 2013 por Medicamento.



Fonte: Dados extraídos do Sistema de Informações ambulatoriais do SUS (SIA-SUS/2013).

A imunossupressão para manutenção do transplante renal está prevista no PCDT, e propõe como conduta a imunossupressão tríplice, que inclui os seguintes grupos químicos: um corticosteroide, um agente antiproliferativo e um inibidor de calcineurina ou rapamicina. Visto que as autorizações de procedimento de alta complexidade para manutenção do TR devem contemplar um representante de cada grupo químico e seu registro é gerado a cada trimestre, o gráfico 3 mostra a distribuição do número de APAC por grupo químico no período, para conhecermos o perfil desta distribuição, onde se observa uma predominância dos agentes antiproliferativos em todos os anos do período.

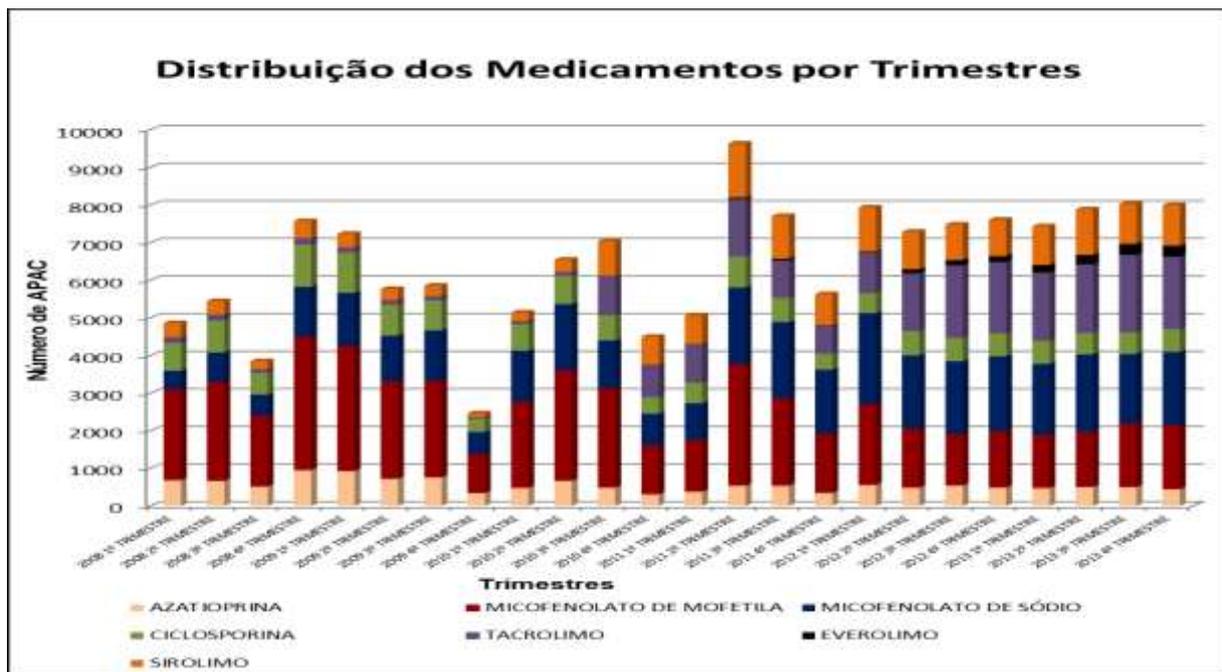
**Gráfico 3** – Distribuição das APAC por Grupos Químicos por Trimestres.



Fonte: Dados extraídos do Sistema de Informações ambulatoriais do SUS (SIA-SUS/2013).

O Gráfico 4 detalha os medicamentos dispensados dentro de cada grupo químico apresentado no Gráfico 3. Observa-se que no caso dos agentes antiproliferativos, ocorreu a prevalência da dispensação do micofenolato de mofetila comparativamente ao micofenolato de sódio nos anos iniciais de observação. No entanto, a partir do ano de 2012 a produção de APAC de micofenolato sódico aumentou e torna-se equivalente ao micofenolato de mofetila. A dispensação do agente antiproliferativo azatioprina foi muito inferior a dos micofenolatos durante todo o período de estudo.

**Gráfico 4** - Distribuição do número de APAC por medicamento por trimestres.



Fonte: Dados extraídos do Sistema de Informações ambulatoriais do SUS (SIA-SUS/2013).

Ainda no Gráfico 4 observa-se que houve uma inversão do perfil de utilização dos inibidores de calcineurina tacrolimo e ciclosporina. Enquanto no período entre 2008 e o 2º trimestre de 2010 a ciclosporina foi o inibidor mais prescrito, a partir do 3º trimestre de 2010, a dispensação de tacrolimo passa a prevalecer sobre a ciclosporina, com uma redução contínua na dispensação da ciclosporina até o final de 2013. Finalmente, com relação aos inibidores de rapamicina, verificou-se o aumento do número de APAC para o medicamento sirolimo principalmente a partir do segundo trimestre de 2011, juntamente com o aumento das APAC para o medicamento everolimo.

#### 4. Discussão

O presente estudo apontou que a maioria das autorizações de procedimento de alta complexidade de medicamentos para manutenção do transplante renal no período, foi gerada para pacientes do sexo masculino na idade adulta, e que residem principalmente na cidade do Rio de Janeiro e região metropolitana, onde estão os maiores índices demográficos e maior acesso a rede de saúde.

Nosso resultado confirma o resultado encontrado por outros estudos brasileiros que verificaram que a prevalência de transplantados renais foi maior entre homens na faixa etária de 20 a 44 anos, em sua maioria residiam na região sudeste (Silva Neto, 2006; Amaral, 2008; Cassini, 2009; Lira, 2005; Fontoura, 2012; Andrade et al., 2014).

No presente trabalho, não foi possível observar um perfil dos CID secundário que levaram ao transplante, por se verificar uma alta frequência de dados não informados para esta variável, em torno de 50%. Dentre as APACS que tiveram este campo preenchido, cerca de 30% referiam-se à doença renal crônica em estágio final. Estudos que investigaram TR verificaram também encontraram o diagnóstico mais frequente como sendo a insuficiência renal crônica com as glomerulonefrites/nefrites intersticiais/pielonefrites (Andrade et al., 2014; Guerra Junior et al., 2010 e Acúrcio et al., 2009). Tais resultados também são confirmados pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN, 2013).

No período estudado se observa uma série temporal linear de tendência positiva ao longo dos anos na produção de APACS de medicamentos para manutenção do transplante renal. Isso pode ser explicado pelo acúmulo das APAC que já vinham sendo atendidas e se mantêm somadas a novos indivíduos tratados para manutenção de transplantes. Além disso, com a

melhoria dos centros de transplante e aumento do número de doadores, tem feito com que aumente o número de transplantes de rim que vem ocorrendo. Em número absoluto o número de transplantes passou de 3.815 em 2008 para 5.433 em 2013 (ABTO, 2014b), e com isso mais APAC de medicamentos precisarão ser geradas, como vem sendo mostrado o aumento progressivo do número de APAC que foram produzidas durante o período do estudo.

O presente estudo verificou uma expressiva frequência dos medicamentos preconizados para o tratamento alternativo da manutenção do TR, em detrimento do tratamento de primeira escolha. Foi evidenciada uma grande heterogeneidade entre os grupos químicos que estes medicamentos pertencem, indicando uma predominância dos agentes antiproliferativos, em seguida dos inibidores de calcineurina e seguidos de inibidores de rapamicina. Na análise interna aos grupos, se verificou que entre os agentes antiproliferativos os fármacos mais prevalentes foram os derivados do ácido micofenólico; entre os inibidores de calcineurina, o tacrolimo; e entre os inibidores de rapamicina, o sirolimo. Tal resultado foi surpreendente, visto que, a partir da Consulta Pública nº 7 de 24 de Julho de 2008, e o PCDT vigente durante o período de estudo (Brasil, 2012) e que sofreu poucas alterações na sua revisão de 2014 (Brasil, 2012) a orientação para a imunossupressão de manutenção para transplante renal, para receptores de doador vivo (HLA idêntico ou distinto) ou falecido, é o esquema de imunossupressão tríplice com prednisona, azatioprina e ciclosporina ou tacrolimo. Um esquema terapêutico alternativo inclui prednisona, micofenolato de mofetila ou de sódio e ciclosporina ou tacrolimo. Sendo que o uso dos precursores do ácido micofenólico (micofenolato de mofetila (MMF) e micofenolato de sódio (MFS)) fica reservado para situações específicas e de intolerância à azatioprina.

Desta forma, os resultados deste trabalho indicam que no Rio de Janeiro de 2008 a 2013, o esquema terapêutico de manutenção mais frequente incluiu o micofenolato de mofetila e o micofenolato de sódio de forma crescente, que pode ser observado pelo número de APAC destes medicamentos no período. Esta situação, segundo os protocolos clínicos adotados pelo país, não deveria ocorrer com frequência. De acordo com o protocolo instituído, preconiza-se iniciar a imunossupressão com azatioprina e, após avaliação clínica, alternativamente, utilizar os derivados do ácido micofenólico, diferente do resultado observado.

Segundo o PCDT, a azatioprina é indicada como um dos imunossupressores preferenciais, o que é confirmado por ensaios clínicos recentes, que demonstraram resultados, de curto e longo prazo, semelhantes aos observados com micofenolato (taxas de rejeição aguda e chances de sobrevida em longo prazo do enxerto), inclusive para outros tipos de transplantes (Shah et al, 2006; Clayton et al, 2012; Kwon et al, 2013).

Por isso, a indicação dos derivados do ácido micofenólico está reservada para as situações de intolerância a azatioprina, que pode ser evidenciada clinicamente por leucopenia intensa e precoce ou, laboratorialmente, pela deficiência da enzima TPMT; para pacientes que apresentam nefropatia crônica do enxerto, comprovada com dados clínicos e histológicos; ou após rejeições celulares recorrentes e comprovadas por exame histológico, ou diante de comprovada rejeição mediada por anticorpos. Em tais situações recomenda-se também reformulação de outros imunossupressores, como reajuste na dose dos imunossupressores ou troca de ciclosporina por tacrolimo.

Tal orientação está fundamentada em trabalhos científicos, como por exemplo, um estudo multicêntrico, realizado na Austrália e Nova Zelândia, que demonstrou não haver diferenças estatisticamente significativas quanto à sobrevida de enxertos de pacientes, entre os tratamentos com Azatioprina, MMF 2 g/dia e MFS 3 g/dia (Clayton, 2012). Os autores enfatizaram que 42% dos pacientes pertencentes ao grupo MMF foram direcionados definitivamente para o grupo azatioprina, enquanto a mudança (“conversão”) do grupo azatioprina para o grupo MMF foi rara.

Ao comparar os dois precursores do ácido micofenólico, estudos mais remotos demonstraram que os efeitos adversos são similares nas duas formulações, e a eficácia e a segurança são similares para doses usuais de 1.000 mg, 2 vezes/dia de MMF e de 720 mg, 2 vezes/dia de MFS (Morris, 1992; Nashan, et al., 2009). Visto que os micofenolatos (mofetila e sódio) apresentam características semelhantes, não é possível justificar a disparidade entre os números de APAC geradas para ambos,

pois tal justificativa de indicação pode ter outra motivação, como por exemplo, de caráter financeiro ou até mesmo de presença ou ausência do medicamento no centro responsável pela dispensação.

Ao comparar os preços que o Ministério da Saúde comprou os medicamentos micofenolato de mofetila, micofenolato de sódio e azatioprina, nas compras durante o período do estudo, notou-se uma grande diferença entre os valores. O maior valor encontrado no período do estudo para a média ponderada do comprimido de azatioprina 50mg foi de R\$ 1,30; para o comprimido de micofenolato de mofetila 500mg foi R\$ 7,68; para o comprimido de micofenolato de sódio 360mg foi de R\$ 9,09 e o para o comprimido de micofenolato de sódio 180mg R\$ 3,59 (BPS, 2014). Com esses valores, pode-se estimar o custo do tratamento mensal dos pacientes que utilizam a dose usual recomendada desses medicamentos. Para a azatioprina de 50mg (2mg/kg/dia) aproximadamente R\$ 78,00/mês. Já os pacientes que utilizando o micofenolato de mofetila (2g/dia) o tratamento pode chegar a R\$ 460,80/mês e o micofenolato de sódio (1440mg/dia) o tratamento pode chegar a R\$ 1090,80. Esta informação juntamente com o resultado observado no presente trabalho atenta para o grande impacto que estes medicamentos acarretam para o sistema de saúde, visto que os micofenolatos são os medicamentos que mais geraram APAC durante o período de estudo.

Com relação aos inibidores de calcineurina, os resultados deste trabalho indicam que o esquema terapêutico de manutenção inclui a ciclosporina de forma constante por todo o período, mas observa-se crescente incremento do número de APAC para tacrolimo, tornando-se o medicamento mais frequente neste grupo. Esta situação, também está dissonante dos protocolos clínicos adotados pelo país, visto que o mesmo preconiza iniciar a imunossupressão com ciclosporina e, após avaliação clínica, alternativamente, utilizar tacrolimo. Tal resultado pode ser explicado, pelo fato que tacrolimo atua como a ciclosporina, entretanto, é mais utilizado em razão da evidência de melhores resultados na redução das taxas de rejeição aguda (Chocair et al., 1993). Um estudo de meta-análise verificou que a perda de enxerto em pacientes em uso de tacrolimo foi menor do que a dos que recebiam ciclosporina até o sexto mês pós-transplante, resultado que continuou sendo observado no terceiro ano de acompanhamento, além do que a incidência de rejeições agudas e rejeições resistentes a corticosteroides foram menores nos pacientes que recebiam tacrolimo (Mayer et al., 1997).

Já entre os inibidores de rapamicina, o sirolimo foi o mais utilizado. Já havia indicação para o sirolimo no PCDT do ano de 2002 como alternativa para ciclosporina/tacrolimo ou como alternativa para azatioprina/micofenolato de mofetila. Já o everolimo só foi incluído no SUS como indicação para prevenção de rejeição em transplante renal no ano de 2008 pela Comissão para Incorporação de Tecnologias no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS e da Saúde Suplementar – CITEC por meio do Registro de Recomendação nº 02/2008, não sendo possível ser notada a sua indicação no PCDT de 2002, apenas a partir da Consulta Pública nº 7, de 24 de Julho de 2008, e no presente trabalho a sua incorporação só foi observada a partir de 2010. E em um estudo apresentado pelo parecer técnico-científico publicado pelo ministério da saúde concluiu que a melhor evidência disponível sugeriu que everolimo não apresentou eficácia superior ao micofenolato de mofetila, ambos associados à ciclosporina e prednisona, para a profilaxia de rejeição de órgão em pacientes submetidos a transplante renal. E o preço para tratamento anual com everolimo no ano de 2008 variava de R\$14.844,00 a R\$41.844,00, enquanto o tratamento anual com micofenolato de mofetila variava de R\$9.427,11 a R\$14.441,76 (BRASIL, 2008), sugerindo avaliação prévia do custo para a tomada de decisão sobre a incorporação deste medicamento no esquema de imunossupressão dos pacientes.

Estudo de meta-análise avaliou os inibidores da rapamicina (sirolimo e everolimo) em quatro estratégias de imunossupressão: em substituição dos inibidores da calcineurina, combinando estes em baixas e altas doses e em esquemas com doses variáveis de inibidores da calcineurina. Quando as análises envolveram desfechos relacionados à sobrevida do enxerto (rejeição aguda e função renal), houve benefício para o sirolimo. Entretanto, quando os desfechos analisados foram toxicidade sobre a medula óssea e distúrbios metabólicos, observou-se piora nos grupos tratados com estes medicamentos. Assim, são necessários mais estudos e de longo prazo para sua recomendação (Webster et al., 2006a). Em uma revisão

sistemática realizada também por Webster *et al.*, (2006b) sobre o uso do sirolimo e everolimo, concluiu não haver diferença significativa na sobrevida dos pacientes, na perda do enxerto ou no risco de malignidade com qualquer comparação.

Entretanto, a utilização dos inibidores de rapamicina, segundo o PCDT (Brasil, 2012; Brasil, 2014) deveria ocorrer apenas em substituição aos inibidores de calcineurina nos pacientes com neoplasia; em pacientes com nefrotoxicidade crônica histologicamente comprovada; em casos de retransplante em pacientes previamente acometidos por tumor de Kaposi; ou nas raras situações de pacientes com citomegalia resistente aos antivirais. Contudo com os dados obtidos no presente trabalho não podemos afirmar se a indicação está seguindo o PCDT ou não.

A prednisona (primeira escolha) ou a prednisolona, são os corticoides indicado no esquema de imunossupressão de manutenção do transplante renal. No entanto, durante a realização do estudo foi notado que este medicamento não aparecia em número significativo, como se era de esperar visto que de acordo com o PCDT não existe nenhum esquema de imunossupressão que não utilize corticoide (Brasil, 2002; Brasil, 2012; Brasil, 2014), e no banco de dados do presente estudo apenas 3 APAC para metilprednisolona foram observadas. Tal fato se deve porque estes medicamentos fazem parte do grupo 3 citados na portaria nº 1.554 no qual os medicamentos estão sob responsabilidade das Secretarias de Saúde do Distrito Federal e dos Municípios para aquisição, programação, armazenamento, distribuição e dispensação e que está estabelecida em ato normativo específico que regulamenta o Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Brasil, 2013). Ou seja, o médico emite uma receita comum, e o paciente apresenta está no posto de saúde, e em seguida recebe o medicamento. Este tipo de atendimento não nos permite rastrear a dispensação.

Apesar de nossos resultados apresentarem divergências com relação o esquema preconizado pelo PCDT, este também pode ser visto no trabalho de Andrade et al. (2014) que nos anos entre 1987 e 2000 a imunossupressão com azatioprina, prednisona (corticoide) e ciclosporina foi predominante (74,9%). Nos anos entre 2001 e 2006 a prevalência de imunossupressão foi a utilização de micofenolato, prednisona e ciclosporina (38,3%) e micofenolato, prednisona e tacrolimo (35,8%). Já entre os anos de 2007 à 2011, foi predominante a imunossupressão utilizando micofenolato, prednisona e tacrolimo (79,3%).

ABTO (2012) logo após a publicação do novo PCDT (Brasil, 2012) fez uma análise crítica sobre ele no qual relatou que o novo PCDT por tentar definir os diagnósticos de um número maior de situações clínicas antes e após o transplante renal acabou comprometendo significativamente a clareza da informação apresentada em relação aos procedimentos e formas de tratamento que ora são recomendados e ora são obrigatórios. Entretanto, no inciso 2 do primeiro artigo diz que é obrigatória a observância do PDCT para fins de dispensação de medicamento nele previsto. Nesta mesma análise crítica a ABTO afirmou que a maior parte dos centros de transplantes já possui protocolos de imunossupressão bem definidos, estes principalmente baseados na consulta pública nº 07 de 24 julho de 2008, que utilizam há vários anos e com os quais tem larga experiência. Tal crítica faz com que o perfil de dispensação de medicamentos que não apresentam justificativa em bases literárias possa ser confirmado com a experiência clínicas dos centros de transplante com seus protocolos próprios (ABTO, 2012).

## 5. Limitações do Estudo

Ao longo da realização do estudo algumas limitações foram notadas, o que dificultou a compreensão de alguns pontos do trabalho. O banco de dados de APAC é uma fonte de informação para os prestadores de serviços serem capazes de reembolsar a compra dos medicamentos do componente especializado, no entanto muitos dados que deveriam estar no banco, não são informados pelos responsáveis, como por exemplo, 503 APAC sem o código do procedimento principal (no caso, o medicamento) e mais de 50% dos CID secundários não foram informados. Na realização de um estudo de utilização de medicamentos utilizando a APAC como fonte de dados, é possível qualificar os medicamentos, no entanto nem sempre é possível quantificar. Isso porque no caso dos medicamentos incluídos neste estudo, a compra é centralizada pelo Ministério da

Saúde (MS) ou seu financiamento é de responsabilidade da esfera estadual. Assim, as APACS registradas não geram reembolso ao gestor estadual por parte do MS e por isso seu valor não é registrado na base de dados. Outra limitação importante é o fato de não ser possível, com o banco de dados criptografado, identificar a primeira APAC gerada para cada paciente, não tornando possível afirmar qual medicamento o paciente utilizou no início do tratamento de manutenção após o transplante renal.

## 6. Considerações Finais

No Brasil, o SUS é responsável majoritariamente por atender os pacientes que necessitam de TR e garantir a cobertura financeira total, inclusive no fornecimento de medicamentos utilizados na terapia contra a rejeição do órgão após o transplante. Esses medicamentos correspondem a grande parte do orçamento do Ministério da Saúde. E como podemos notar com o presente trabalho, o que vem acontecendo é o aumento da demanda por estes medicamentos.

Os resultados observados indicam que os medicamentos que mais foram dispensados não são os medicamentos indicados como primeira escolha no tratamento de manutenção do transplante renal. Este resultado permitiu ter um perfil dos medicamentos que tem maior impacto no tratamento do paciente em terapia de manutenção do transplante renal, o que pode ajudar para planejamentos futuros de assistência farmacêutica no SUS. Com a realização do trabalho foi possível concluir que a base de dados do SIA-SUS representa uma importante ferramenta para estudos de utilização, no qual devem ser aproveitados por alunos e pesquisadores para gerar informações úteis, que contribuem para garantia da qualidade da assistência e para a alocação racional de recursos.

Desta forma, estudos futuros são necessários para avaliar o impacto financeiro dos medicamentos utilizados para a manutenção do transplante renal, tanto no CEAF quanto no orçamento destinado a assistência farmacêutica, para melhor planejar o arsenal terapêutico baseados em evidências e otimizando o cuidado farmacêutico ao paciente.

## Referências

- ABTO (2012). Associação Brasileira De Transplante De Órgãos. Histórico Do “Protocolo Clínico E Diretrizes Terapêuticas” Para O Transplante Renal.
- ABTO (2014a). Associação Brasileira De Transplante De Órgãos. Histórico da ABTO.
- ABTO (2014b). Associação Brasileira De Transplante De Órgãos. Registro Brasileiro de Transplantes.
- ABTO. (2014c). Associação Brasileira De Transplante De Órgãos. Manual de TR. [http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/manual\\_d\\_o\\_transplantado/manual\\_transplante\\_rim.pdf](http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/manual_d_o_transplantado/manual_transplante_rim.pdf).
- Acúrcio, F. A., Brandão, C. M. R., Guerra Jr, A. F., Cherchiglia, M. L., Andrade, I. G., Almeida, A. M., Silva, G. D., Queiroz, O. V., & Faleiros, D. R. (2009). Perfil demográfico e epidemiológico dos usuários de medicamentos de alto custo no Sistema Único de Saúde. *Revista Brasileira Estudos População*, 26 (2), 263-82. 10.1590/S1414-462X2013000300003.
- Amaral, R. C. (2008). Qualidade de vida do paciente transplantado renal submetido à ampliação vesical. (2008). 95 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
- Andrade, L. G. M., Garcia, P. D., & Contti, M. M., (2014). Os 600 transplantes renais do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC da FMB) – UNESP: Mudanças aolongo do tempo. *J. Brasil Nefrol*, 36(2), 194-200. 10.5935/0101-2800.201440030
- Bastos, M. G., & Kirsztajn, G. M. (2011). Doença Renal Crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. *Jornal Brasileiro Nefrologia*, 33(1), 93-108. 10.1590/S0101-28002011000100013
- Brandão, Y. H. C., Bormann, P. D. dos S., Queros, A. N., & Soler, O. Compliance with the clinical protocol for serving users of insulin analogs in patients with Diabetes Mellitus via judicial in Belém, Pará. *Research, Society and Development*, 10(1), e31310111800, 2021. 10.33448/rsd-v10i1.11800.
- BPS. (2014). Banco de Preços em Saúde. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva Departamento de Economia da Saúde, Investimentos e Desenvolvimento. Coordenação Geral de Economia da Saúde. Banco de Preços em Saúde.
- Brasil. (2008). Parecer Técnico-Científico: Uso de everolimo para prevenção de rejeição em transplante renal. Diário Oficial da União. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia.

- Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 666, de 17 de Julho de 2012. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Imunossupressão no TR. Diário Oficial União. Brasília, DF, 20 de Jul. 2012.
- Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 1.554, de 30 de Julho de 2013. Dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Diário Oficial da União. Brasília, DF. 31 de jul. 2013.
- Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 712, de 13 de Agosto de 2014. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Imunossupressão no Transplante Renal. Diário Oficial da União. Brasília, DF. 14 de agosto de 2014.
- Budde, K., Curtis, J., Knoll, G., Chan, L., Neumayer, H. Seifu, Y., & Hall, M. (2003). Enteric-coated mycophenolate sodium can be safely administered in maintenance renal transplant patients: results of a 1-year study. *Am J Transplant*, 4(2), 237-43. 10.1046/j.1600-6143.2003.00321.x
- Bunnapradist, S., Lentine, K. L., Burroughs, T. E., Pinsky, B. W., Hardinger, K. L., Brennan., & Schnitzler, M. A. (2006). Mycophenolate mofetil dose reductions and discontinuations after gastrointestinal complications are associated with renal transplant graft failure. *Transplantation*, 82(1), 102-7. 10.1097/01.tp.0000225760.09969.1f
- Carvalho, C. I. M., Ferreira, V. S., & Leitão, V. S. (2020). Epidemiological profile of patients with Hepatitis C in the specialized component of Piauí pharmaceutical assistance. *Research, Society and Development*, 9(3), e06932265, 2020. 10.33448/rsd-v9i3.2265.
- Cassini, M. F. (2009). Sobrevida de alotransplante renal com doador cadáver relacionado à idade do doador, tempo de isquemia fria e compatibilidade HLA. 2009. 57 f. Dissertação (Mestrado em Clínica Cirúrgica) – Faculdade de Medicina, Ribeirão Preto.
- Chocair, P., Duley, J., Simmonds, H.A., Cameron, J. S., Ianhez, L., Arap, S., & Sabbaga E. (1993). Low-dose allopurinol plus Azathioprine/cyclosporin/prednisolone, a novel immunosuppressive regimen. *Lancet*, 342(8863), 83-4. 10.1016/0140-6736(93)91287-V
- Clayton, P. A., McDonalds, S. P., Chapman, J. R., & Chadban, S. J. (2012). Mycophenolate versus azathioprine for kidney transplantation: a 15-year follow-up of a randomized trial. *Transplantation*, 94(2), 152-8. 10.1097/TP.0b013e31825475a3.
- Datasus, Departamento de Informática do SUS. 2011. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/qiuf.def>
- De Moura, L., Prestes, I. V., Duncan, B. B., Thome, F. S., & Schmidt. (2014). Dialysis for end stage renal disease financed through the Brazilian National Health System, 2000 to 2012. *Nephrology*, 15(1), 111. 10.1186/1471-2369-15-111
- Fontoura, F. A. P. (2012) A compreensão de vida de pacientes submetidos ao TR: significados, vivências e qualidade de vida. 2012. Dissertação (Mestrado em Psicologia) - Universidade Católica Dom Bosco, Campo Grande-MS.
- Gomes, R. M., Barbosa, W. B., Godman, B., Costa, J. A., Ribeiro Junior, N. G., Simão Filho, C., Cherchiglia, M. L., Acurcio, F. A., & Guerra Júnior, A. F. (2020). Effectiveness of Maintenance Immunosuppression Therapies in a Matched-Pair Analysis Cohort of 16 Years of Renal Transplant in the Brazilian National Health System. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 17(1974), 1-15. 10.3390/ijerph17061974
- Guerra Junior, A. A., Acúrcio, A. A., Andrade, E. I. G., Cherchiglia, M. L., Cesar, C. C., Queiroz O. V., & Silva, G. D. (2010). Ciclosporina versus tacrolimus no TR no Brasil: uma comparação de custos. *Caderno Saúde Pública*, 26(1), 163-174.
- Guimarães, R. (2010). Apresentação da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. In: BRASIL. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Da excepcionalidade às linhas de cuidado: o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 13-19. (Série B. Textos Básicos de Saúde).
- IPEA (2011). Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. Programas de assistência farmacêutica do governo federal: estrutura atual, evolução dos gastos com medicamentos e primeiras evidências de sua eficiência, 2005-2008.
- Kwon, O., Cho, J. H., Choi, J. Y., Park, S. H., Kim, Y. L., Huh, S., & Kim, C. D. (2013). Long-term outcome of azathioprine versus mycophenolate mofetil in cyclosporine-based immunosuppression in kidney transplantation: 10 years of experience at a single center. *Transplant Proc*, 45(4), 1487-90. 10.1016/j.transproceed.2013.02.046.
- Lima, M. F. da S., Barros, V. J., da S., & Neto, M. P. L. (2020). Analysis of oral isotretinoin consumption in the specialized component of pharmaceutical assistance in the state of Piauí. *Research, Society and Development*, 9(2), e170922235, 2020. 10.33448/rsd-v9i2.2235.
- Lira, A. L. B. C. (2005). Diagnóstico de enfermagem em pacientes transplantados renais de um hospital universitário de Fortaleza-CE. 2005. 106 f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) – Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza-CE.
- Mayer, A. D., Dmitrewski, J., Squifflet, J. P., Besse, T., Grabensee, B., Klein, B., Eigler, F. W., Heemann, U., & Pichlmayr, R. (1997). Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. *Transplantation*, 64(3), 436-43. 10.1097/00007890-199708150-00012.
- Morris, R. E. (1992). Immunopharmacology of new xenobiotic immunosuppressive molecules. *Semin Nephrol*, 12,304-14.
- Nashan, B., Saliba, F., Durand, F., Barcena, R., Herreo, J. I., Mentha, G., Neuhaus, P., Bowles, M., Patch, D., Bernardos, A., & Klempnauer, J. (2009). Pharmacokinetics, efficacy and safety of mycophenolate mofetil in combination with standard-dose or reduced-dose tacrolimus in liver transplant recipients. *Liver Transpl*, 15(2), 136-47. 10.1002/lt.21657.
- Oliveira, N. I., Harada, M. K., Spinelli, G. A., Park, S., Sampaio, E. L. M., Felipe, C. R., Silva Junior, H. T., & Pestana, J. O. M. (2009). Eficácia, tolerabilidade e segurança do uso do sirolimo após o transplante renal. *J. Bras. Nefrol*, 31(4), 258-268. 10.1590/S0101-28002009000400004
- Pascual, M., Theruvath, T., Kawai, T., Tolkoff-Rubin, N., & Cosimi, B. (2002). Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Eng J Med*, 346(8), 580-90. 10.1056/NEJMra011295.

Portal de Transplantes. Notícias 2012. Número de transplantes mais que dobra em dez anos.

Salvadori, M., Holzer, H., De Mattos, A., Sollinger, H., Arns, W., Oppenheimer F., Macca, J., & Hall, M. (2004). Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant*, 4(2), 231-6. 10.1046/j.1600-6143.2003.00337.x.

Shah, S., Collett, D., Johnson, R., Thuraisingham, C. R., Raftery, J. M., Rudge, C. J., & Yaqoob, M. M. (2006). Long-term graft outcome with mycophenolate mofetil and azathioprine: A paired kidney analysis. *Transplantation*, 82(12),1634-9. 10.1097/01.tp.0000250713.65004.35.

SBN. (2013). Sociedade Brasileira de Nefrologia. Censo de Diálise 2013. [http://www.sbn.org.br/pdf/censo\\_2013-14-05.pdf](http://www.sbn.org.br/pdf/censo_2013-14-05.pdf).

Webster, A. C., Woodroffe, R. C., Taylor, R.S., Chapman, J. R., & Craig, J. C. (2005). Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomized trial data. *BMJ*, 331 (7520), 810. 10.1136/bmj.38569.471007.AE.

Webster, A. C., Lee, V. W., & Chapman, J. R. (2006). Target of rapamycin inhibitors sirolimus and everolimus for primary immunosuppression in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*, CD0044290.

WHO, World Health Organization. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC Index with DDDs 2002: Oslo, Norway.

Wiland, A. M., Fink, J. C., Weir, M. R., Philosophe, B., Blahut, S., Weir Jr, M. R., Copenhaver, B., & Bartlett, S. T. (2004). Should living-unrelated renal transplant recipients receive antibody induction? Results of a clinical experience trial. *Transplantation*, 77(3), 422-5. 10.1097/01.TP.0000112435.51747.63.

Woodle, E. S., Kaufman, D. B., Shields, A. R., Leone, J., Matas, A., Wiseman, A., West-Thielke, P., As, T., King, E. C., & Alloway, R. R. (2020). Belatacept-based immunosuppression with simultaneous calcineurin inhibitor avoidance and early corticosteroid withdrawal: A prospective, randomized multicenter trial. *Am J Transplant*, 20:1039. 10.1111/ajt.15688.