



**Universidade do Estado do Rio de Janeiro**

**Centro de Biomédico**

**Instituto de Medicina Social**

**Frances Valéria Costa e Silva**

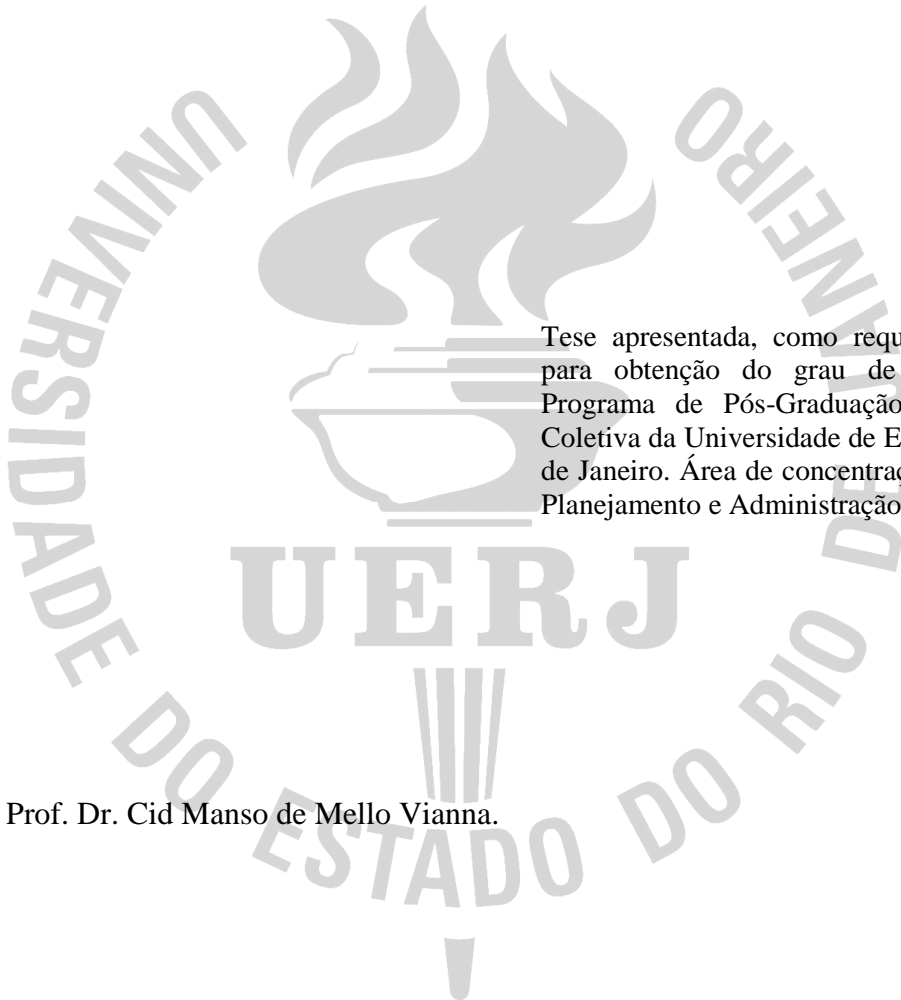
**Custo-efetividade do tratamento da infecção pelo vírus da hepatite C em  
candidatos a transplante renal submetidos à diálise**

**Rio de Janeiro**

**2009**

Frances Valéria Costa e Silva

**Custo-efetividade do tratamento da infecção pelo vírus da hepatite C em  
candidatos a transplante renal submetidos à diálise**



Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade de Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Política, Planejamento e Administração em Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Cid Manso de Mello Vianna.

Rio de Janeiro

2009

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
UERJ / REDE SIRIUS / BIBLIOTECA CB/C

S586 Silva, Frances Valéria Costa e.  
Custo-efetividade do tratamento da infecção pelo vírus da hepatite C em candidatos a transplante renal submetidos à diálise / Frances Valéria Costa e Silva. – 2009.  
151f.

Orientador: Cid Manso de Mello Vianna.  
Tese (doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social.

1. Rins – Transplante – Teses. 2. Hepatite C – Tratamento – Custo-benefício – Teses. 3. Hepatite por vírus – Tratamento – Teses. 4. Avaliação de custo-efetividade. I. Vianna, Cid Manso de Mello. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Medicina Social. III. Título.

CDU 616.61

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

---

Assinatura

---

Data

Frances Valéria Costa e Silva

**Custo-efetividade do tratamento da infecção pelo vírus da hepatite C em  
candidatos a transplante renal submetidos à diálise**

Tese apresentada, como requisito parcial  
para obtenção do grau de Doutor ao  
Programa de Pós-Graduação em Saúde  
Coletiva da Universidade de Estado do Rio  
de Janeiro. Área de concentração: Política,  
Planejamento e Administração em Saúde.

Aprovada em 17 de março de 2009.

Banca Examinadora:

---

Prof. Dr. Cid Manso de Mello Vianna (Orientador)  
Instituto de Medicina Social – UERJ

---

Prof. Dr. Edison Regio de Moraes Souza  
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Gabriela Bittencourt Gonzalez Mosegui  
Instituto de Saúde da Comunidade – UFF

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Renata de Mello Perez  
Faculdade de Medicina – UFRJ

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Rosângela Caetano  
Instituto de Medicina Social – UERJ

Rio de Janeiro

2009

## **DEDICATÓRIA**

À minha mãe, Maria Helena companheira de todas as horas.

## AGRADECIMENTO

Ao Ser Divino que está comigo em todos os momentos.

A meu orientador, pelas observações valiosas na construção deste trabalho.

À Prof.<sup>a</sup> Rosangela Caetano, pela ajuda, carinho e acolhida.

Ao companheiro de jornada, Antônio Peregrino, pela partilha de erros e acertos ao longo da construção de nossas teses.

À Prof.<sup>a</sup> Gabriela Bittencourt, pela disponibilidade para leitura previa da tese, em tempo recorde.

Ao Prof. Edison Régio, pela colaboração na discussão de dúvidas e “garimpagem” de bibliografias difíceis.

À Prof.<sup>a</sup> Renata Perez, pela colaboração, fundamental, na compreensão de questões relacionadas à hepatite C.

À amiga Rachel Bregman, pela ajuda e estímulo em momentos críticos.

Aos amigos da Secretaria de Saúde de Niterói, pelo apoio nesta caminhada, com destaque para Analice Martins e Leila Hansen, que garantiram a liberação necessária para realização do trabalho e para Graça Muniz, pela gentileza com que se dispõe a rever meus textos.

À equipe do laboratório de informática e da secretaria do IMS.

Aos amigos do HUPE, pelo apoio e estímulo.

Aos residentes de enfermagem do HUPE, por assumir situações de minha responsabilidade enquanto eu me dedicava à construção da tese.

A cada um de meus amigos, jóias valiosas, que compartilharam comigo essa jornada, tornando minha vida mais luminosa.

## RESUMO

SILVA, Frances Valéria Costa e. *Custo-efetividade do tratamento da infecção pelo vírus da hepatite C em candidatos a transplante renal submetidos à diálise*, 2009. 151f. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2009.

O estudo tem como objetivo geral avaliar a razão de custo-utilidade do tratamento da infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) em pacientes dialisados, candidatos a transplante renal, tendo como esquemas terapêuticos alternativos o interferon- $\alpha$  em monoterapia; o interferon peguilado em monoterapia; o interferon- $\alpha$  em terapia combinada com ribavirina e o interferon peguilado em terapia combinada com ribavirina, comparando-os com o não-tratamento. A perspectiva do estudo foi a do Sistema Único de Saúde(SUS), que também serviu de base para estimar o impacto orçamentário da estratégia de tratamento mais custo efetiva. Para o alcance dos objetivos, foi construído um modelo de Markov para simulação de custos e resultados de cada estratégia avaliada. Para subsidiar o modelo, foi realizada uma revisão de literatura, a fim de definir os estados de saúde relacionados à infecção pelo vírus da hepatite C em transplantados e a probabilidade de transição entre os estados. Medidas de utilidade foram derivadas de consultas a especialistas. Os custos foram derivados da tabela de procedimentos do SUS. Os resultados do estudo demonstraram que o tratamento da infecção pelo VHC antes do transplante renal é mais custo-efetivo que o não tratamento, apontando o interferon- $\alpha$  como a melhor opção. O impacto orçamentário para adoção dessa estratégia pelo SUS corresponde a 0,3% do valor despendido pelo SUS com terapia renal substitutiva ao longo do ano de 2007.

Palavras-chave: Custo-efetividade. Hepatite C. Transplante renal. Análise de impacto orçamentário.

## ABSTRACT

The objective of the study was to analyze the cost-utility of the treatment of hepatitis C in patients on dialysis awaiting renal transplantation. The aim was to compare among distinct treatments: monotherapy with interferon- $\alpha$ , monotherapy with pegylated interferon, interferon- $\alpha$  associated with ribavirin, and pegylated interferon with ribavirin, and with those without treatment. The perspective used was the Brazilian Public health system (SUS), which was also the base for calculating the costs of the treatment more cost effective. To analyze the data the Markov model was used for simulation of the costs and results obtained for each treatment used. Data from literature were used to define the health states of the transplanted patients infected by hepatitis C, and the probability of transition among the states. Utility measures derived from specialists evaluation. The costs derived from the procedures list of the SUS. The results show that treatment of hepatitis C before renal transplantation is more cost-effective compared with no treatment, and interferon- $\alpha$  is the best option. The budget impact of this strategy corresponds to 0.3% of the total amount used by the SUS with renal replacement therapy in the year of 2007.

Key-words: Cost-effectiveness. Hepatitis C. Renal transplantation. Budget impact analysis.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1	Caracterização dos estados de saúde inseridos no modelo de evolução do transplante renal .....	26
Figura 1	Manuseio do Candidato VHC + ao Transplante Renal .....	28
Figura 2	Impacto da infecção pelo vírus da Hepatite C no transplante renal .....	44
Figura 3	Modelo de análise do impacto orçamentário .....	48

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Razão incremental de Custo-utilidade das estratégias de tratamento da infecção pelo VHC em candidatos a transplante renal .....	45
Tabela 2	Razão incremental de custo utilidade sem as opções dominadas .....	46
Tabela 3	Estimativa dos candidatos a tratamento para o período 2008 - 2018 .....	48
Tabela 4	Custo médio do tratamento da infecção pelo VHC .....	49
Tabela 5	Custo da adoção das estratégias de tratamento .....	50

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DM	–	Diabetes Mellitus
DMPT	–	Diabetes Mellitus pós-transplante
DP	–	Diálise Peritoneal
GM	–	Glomerulopatias
HD	–	Hemodiálise
IRC	–	Insuficiência Renal Crônica
ICER	–	Índice de Custo-Efetividade Incremental
INF	–	Interferon
nRVS	–	Ausência de Resposta Viroológica Sustentada
OMS	–	Organização Mundial de Saúde
PEG	–	Interferon Peguilado
QALY	–	Quality Adjusted Life Years / Anos de Vida Ajustados por qualidade
RIBA	–	Ribavirina
RNA	–	Acido Ribonucleico
SBH	–	Sociedade Brasileira de Hepatologia
SBN	–	Sociedade Brasileira de Nefrologia
RVS	–	Resposta Viral Sustentada
SUS	–	Sistema Único de Saúde
Tx	–	Transplante
USRDS	–	United States Renal Data System
WHO	–	World Health Organization
VHC	–	Vírus da Hepatite C

## SUMÁRIO

<b>APRESENTAÇÃO</b> .....	13
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	15
1.1 <b>Questão investigada</b> .....	16
1.2 <b>Justificativa</b> .....	19
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	21
2.1 <b>Objetivo geral</b> .....	21
2.2 <b>Objetivos específicos</b> .....	21
<b>3 METODOLOGIA</b> .....	22
3.1 <b>Modelo para análise de custo-utilidade</b> .....	23
3.1.1 <u>Busca bibliográfica</u> .....	24
3.1.2 <u>Medidas de utilidade</u> .....	26
3.1.2 <u>Levantamento de custos</u> .....	27
3.1.4 <u>Cenários</u> .....	28
3.2 <b>Análise de impacto orçamentário</b> .....	29
3.2.1 <u>Pressupostos</u> .....	30
3.2.2 <u>Cenários</u> .....	30
<b>4 HEPATITE C E DOENÇA RENAL CRÔNICA: ELEMENTOS PARA ESTRUTURAR UM ESTUDO DE CUSTO-UTILIDADE</b> .....	32
4.1 <b>História Natural da Hepatite C em indivíduos dialisados</b> .....	32
4.2 <b>Evolução da hepatite C em indivíduos transplantados</b> .....	34
4.3 <b>Morbidade não-hepática associada à infecção pelo VHC em transplantados renais</b> .....	35
4.3.1 <u>Diabetes Mellitus pós-transplante</u> .....	35
4.3.2 <u>Glomerulopatias pós-transplante</u> .....	37
4.4 <b>Mortalidade associada à infecção pelo VHC em transplantados renais</b> .....	38

4.5	<b>Tratamento da infecção pelo VHC</b> .....	39
4.5.1	<u>Tratamento da infecção pelo VHC e a IRC</u> .....	40
5	<b>RESULTADOS</b> .....	44
5.1	<b>O modelo</b> .....	44
5.2	<b>Análise de custo-utilidade</b> .....	46
5.3	<b>Análise de impacto orçamentário</b> .....	48
6	<b>DISCUSSÃO</b> .....	52
7	<b>CONCLUSÃO</b> .....	54
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	56
	<b>APÊNDICE A</b> - Instrumento de Coleta de dados - Efetividade .....	67
	<b>APÊNDICE B</b> - Artigo 1 - Custo-efetividade do tratamento da infecção pelo vírus da hepatite C em candidatos a transplante renal submetidos à diálise .....	72
	<b>APÊNDICE C</b> - Artigo 2 - Tratamento da infecção pelo vírus da hepatite C em candidatos a transplante renal submetidos à diálise – Impacto orçamentário no SUS .....	94
	<b>ANEXO A</b> - Rotina do transplante renal do Serviço de Nefrologia do HUPE ..	104

## APRESENTAÇÃO

O propósito desta tese é avaliar cenários alternativos para o tratamento de candidatos a transplante renal infectados pelo vírus da hepatite C (VHC), oferecendo subsídios para a construção de uma proposta de atenção dirigida ao grupo atingido. O tema é destacado em virtude de duas questões: por um lado, têm-se as repercussões negativas da infecção no resultado do transplante renal, procedimento de elevado custo para o Sistema Único de Saúde (SUS), indicando a importância da extinção da infecção previamente ao transplante. Por outro lado, a efetividade clínica dos tratamentos disponíveis para a infecção pelo VHC abriga amplas variações, efeitos colaterais importantes, significativas taxas de interrupção de tratamento e custos muito elevados.

A proposta do Ministério da Saúde para o tratamento da hepatite C é apresentada no “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Hepatite Viral Crônica C” (BRASIL, 2007). Embora o documento cite a doença renal como situação especial para o tratamento da hepatite, não propõe um esquema terapêutico específico para esta população, advertindo que seu acompanhamento deve ser realizado em centros de alta complexidade vinculados ao SUS.

Do ponto de vista clínico, a infecção pelo VHC em candidatos a transplante renal pode ser discutida sob diferentes enfoques. Por exemplo, a partir do olhar do hepatologista, cujo foco é dado pela probabilidade da infecção evoluir para formas graves de hepatopatia. Neste contexto, o tratamento de indivíduos infectados será direcionado àquele grupo em que a infecção pode gerar uma doença hepática grave. Outro enfoque é o do nefrologista, cuja preocupação é o impacto da presença do vírus na evolução do transplante renal e, portanto, independente das chances de progressão da doença hepática, avalia o tratamento da infecção como uma forma de aumentar as probabilidades de sucesso do transplante.

Considerando a perspectiva do sistema de saúde, duas outras questões devem ser ressaltadas. Uma diz respeito à relação de custo-efetividade da opção de tratar *versus* não tratar a infecção. Embora o não-tratamento possa ser caracterizado, em princípio, como de menor custo, se a infecção impacta negativamente sobre os resultados do transplante renal (procedimento de alto-custo), não tratar pode não ser a melhor escolha. Por sua vez, tratar todos os infectados tem um alto custo financeiro para o sistema e é necessário estimar as possibilidades de absorção deste impacto, considerando diferentes alternativas terapêuticas e seus resultados.

Discutindo as questões acima, propõe-se uma tese composta por um texto principal e dois artigos colocados como apêndices. O texto central foi dividido em seis segmentos conforme descrito a seguir: na introdução, o problema de pesquisa é descrito em bases clínico-epidemiológicas, delimitando-se as condições que justificaram o estudo; no segundo segmento (capítulo 1) são listados os objetivos da tese, detalhando-se, no capítulo seguinte, o percurso metodológico utilizado para alcance dos objetivos. No capítulo três, é apresentada uma revisão bibliográfica que fundamenta os resultados obtidos. O capítulo quatro faz uma síntese dos resultados, explorados com mais detalhes nos artigos expostos ao final da tese. O quinto capítulo articula os resultados dos dois artigos e, por fim, as conclusões da tese são descritas no sexto capítulo.

Os artigos versam sobre duas questões intimamente articuladas: o primeiro discute a razão de custo-efetividade do tratamento da infecção pelo vírus da hepatite C em candidatos a transplante renal tendo como referência um modelo de Markov, onde são criados cenários representando esquemas terapêuticos alternativos ao não-tratamento. O segundo artigo toma por base o resultado obtido com a simulação desenvolvida no primeiro e faz uma análise do impacto orçamentário da adoção da estratégia selecionada no contexto do SUS.

## 1 INTRODUÇÃO

Este estudo estima a razão de custo-utilidade do tratamento da infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) em candidatos a transplante renal. Seu desenvolvimento está fundamentado na associação entre a infecção e doença renal crônica (TANG; LAI, 2005; CARNEIRO *et al.*, 2005; FISSEL *et al.*, 2004), descrita pela elevada prevalência da hepatite C em indivíduos submetidos à hemodiálise e explicada pela maior chance de exposição desta população ao vírus da hepatite C (VHC).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que aproximadamente 3% da população estejam infectados pelo vírus (WHO, 2002 p.33), percebendo-se ampla variação deste percentual entre os diversos países e, dentro de cada país, variações regionais. As informações sobre a hepatite C no Brasil ainda são escassas. A Sociedade Brasileira de Hepatologia (s.d.) aponta uma prevalência, estimada com base em estudo realizado na América Latina, de 1,6% de infectados pelo VHC na população brasileira, caracterizada como a mais alta do continente, mas ressalta que o número de amostras e o grupo estudado na pesquisa de referência não representam o universo verdadeiro (SBH, s.d).

Outros estudos de prevalência do VHC no Brasil foram voltados para segmentos específicos da população, com resultados que demonstram ampla variação desta medida, incluindo valores como 0,4% em puérperas em Cuiabá (ORIONE *et al.*, 2006 p.166), 15% entre alcoólatras estudados em Porto Alegre (GALPERIM *et al.*, 2006 p.82), chegando a 56% entre hemofílicos com idade superior a 10 anos na Bahia (SILVA *et al.*, 2005 p. 499).

Na população submetida às terapias de substituição renal, em particular a hemodiálise, a taxa de prevalência do VHC é descrita como expressivamente maior que a encontrada na população geral, podendo variar entre 4 a 59% (TANG; LAI, 2005 p.173).

No Brasil, dados da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) demonstram que proporção de pacientes com marcadores sorológicos<sup>1</sup> positivos para o VHC na população em diálise vem caindo ao longo dos últimos anos, passando de 20% em 2000 para aproximadamente de 10% em 2007, correspondendo a aproximadamente 7000 pessoas (SBN, 2006). A presença do vírus em indivíduos submetidos à hemodiálise (HD) é maior que naqueles que fazem diálise peritoneal (DP), existindo associação entre o tempo de diálise e a

---

<sup>1</sup> É importante considerar que as informações disponíveis sobre a infecção pelo VHC na população em diálise está baseada em exames que identificam anticorpos contra o vírus, não necessariamente a presença da infecção. Isto tem importância na definição do tamanho da população que deve ser efetivamente tratada.



presença do VHC (ZOULIN, 1999; FISSEL *et al.*, 2004). Tal associação é relacionada à maior exposição ao risco de contrair o vírus em decorrência da circulação extracorpórea, transfusões sanguíneas e a maior frequência que procedimentos hospitalares invasivos.

Na população geral, a infecção pelo VHC é caracterizada pela cronicidade, que determina diferentes graus de lesão hepática, cuja evolução é lenta e oligossintomática. Essas características contribuem para a existência de lacunas importantes no conhecimento acerca da história natural da doença. Na população com doença renal, tais lacunas são acentuadas pelas especificidades do tratamento dialítico ou do transplante renal, que parecem modificar a trajetória da infecção e a evolução da doença hepática.

Com o aperfeiçoamento das técnicas dialíticas ao longo das últimas décadas, o aumento da sobrevida da população em diálise criou para esse grupo a oportunidade de um transplante renal. Entretanto, a elevada prevalência da infecção pelo VHC nessa população coloca em debate a definição de condutas terapêuticas para candidatos a transplante renal VHC +. As controvérsias que cercam o debate tornam a discussão sobre o tratamento de candidatos a transplante renal infectados pelo VHC uma questão contemporânea (BATTY Jr *et al.*, 2001; NATOV; PEREIRA, 2002; GANE; PILMORE, 2002; CRUZADO *et al.*, 2003), marcada pelas incertezas sobre a evolução da doença hepática, pela variabilidade na efetividade de tratamentos voltados para eliminação da infecção pelo VHC e pelos elevados custos associados ao transplante renal, ao tratamento da infecção e às complicações da doença hepática. A partir do exposto, a questão que motivou o presente estudo é problematizada a seguir.

### 1.1 Questão investigada

A evolução da doença hepática é mais lenta em pessoas submetidas à diálise quando um grupo controle constituído de pessoas VHC + sem doença renal é tomado para comparação (OKUDA; YOSUKA, 2004). Entretanto, achados histológicos em transplantados renais soropositivos sugerem que a progressão da fibrose hepática pode ser mais rápida neste grupo em comparação ao não submetido ao transplante (PEREZ *et al.*, 2006). Embora o transplante renal possa modificar a evolução da hepatite, o procedimento ainda é visto como melhor opção terapêutica do que a permanência em diálise, associada à menor sobrevida da

população infectada pelo VHC (STEHMAN-BREEN *et al.*, 1998; PEREIRA *et al.*, 1998; NAKAYAMA *et al.*, 2000, SEZER, 2004)

Conforme demonstrado pela SBN (2008), 44 % da população em diálise no Brasil é candidata a um transplante renal. O mesmo trabalho evidencia que, no ano de 2008, cerca de 10% da população em diálise tinha sorologia positiva para o vírus da hepatite C. Apesar das informações disponíveis não permitirem identificar a proporção de candidatos ao transplante renal com sorologia positiva para o VHC, admitindo para este grupo uma proporção de soropositividade igual a 10 %, cerca de 3.200 candidatos ao transplante renal teriam sido infectados pelo VHC. Desse modo, torna-se importante estudar não só as implicações da infecção pelo VHC no resultado do transplante renal, bem como as implicações da imunossupressão decorrente do transplante no desenvolvimento da hepatite C.

A conduta diante da infecção pelo VHC e seus desdobramentos no transplante renal não é objeto de consenso (CORREA *et al.*, 2003). Seu tratamento antes do transplante renal tem sido advogado em estudos sobre a efetividade do interferon no indivíduo com doença renal crônica. Natov e Pereira (2002) referem-se ao tratamento prévio dessa população como “*safety, but probably less cost-effective strategy*” (NATOV; PEREIRA, 2002, p.487), indicando a necessidade de estudos controlados que avaliem os efeitos a longo prazo do uso do interferon antes do transplante.

Evidências preliminares sugerem que as terapias antivirais prévias ao transplante, associadas com novos regimes imunossupressores, podem diminuir a ocorrência de *diabetes mellitus* em pacientes infectados pelo VHC (FABRIZI *et al.*, 2005a). Além disso, o tratamento da infecção pelo VHC antes do transplante, independente do grau de lesão hepática, deve ser avaliado em face da possibilidade de redução de lesões extra-hepáticas, inclusive sobre o órgão transplantado (BLOOM; LAKE, 2006). Nesse sentido, o uso do interferon poderia reduzir a ocorrência de glomerulonefrites “*de novo*” em transplantados renais infectados pelo VHC, sugerindo-se o tratamento de todos os candidatos a transplante renal (CRUZADO *et al.*, 2003). Tal achado é corroborado por revisão empreendida por Fabrizi e colaboradores (2005<sub>b</sub>), que referem a prevenção potencial da glomerulonefrite imunomediada, decorrente da presença do VHC, como razão adicional para o tratamento de pacientes infectados antes do transplante renal.

Na população geral, a terapêutica medicamentosa corrente para o tratamento da hepatite C é representada pela associação da ribavirina ao interferon- $\alpha$  ou, mais recentemente, ao interferon peguilado<sup>2</sup> (SHEPHERD *et al.*, 2004).

A associação da ribavirina ao interferon, em um protocolo terapêutico indicado ao tratamento da infecção pelo VHC, trouxe incremento no *clearance* do RNA viral, além de melhora histológica hepática na população submetida ao tratamento (BROK *et al.*, 2006<sub>b</sub>). No entanto, seu uso em doentes renais tem sido restrito. A restrição decorre dos efeitos colaterais da ribavirina, particularmente os hematológicos, como fator capaz de agravar a anemia presente em doentes renais crônicos. Quanto ao interferon peguilado, sua utilização em indivíduos acometidos pela insuficiência renal crônica (IRC) não conta com evidências consolidadas sobre sua segurança e efetividade. Assim sendo, a terapêutica medicamentosa corrente para tratamento da infecção pelo VHC em renais crônicos tem sido baseada na monoterapia com interferon, existindo protocolos alternativos, testados em estudos preliminares, na busca de propostas mais apropriadas a essa população (KDIGO, 2008 p. s27).

No SUS, o tratamento da infecção pelo VHC segue as recomendações do “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a hepatite viral crônica C” (BRASIL, 2007). Neste protocolo, a infecção associada à doença renal crônica é destacada como condição especial a ser acompanhada em centros de referência, sem definir uma proposta terapêutica para esse grupo. O tratamento medicamentoso utilizado nessa população pode sofrer variações em função de protocolos de específicos de cada serviço, limitados segundo regras de liberação de medicamentos excepcionais estabelecidos pelas secretarias estaduais de saúde.

A falta de um consenso sobre o protocolo mais apropriado para tratamento da infecção pelo VHC em renais crônicos tem direcionado, no âmbito do SUS, a escolha terapêutica para uso do interferon- $\alpha$  em monoterapia (SBH, 2005). Além disso, em que pese à vinculação de muitos centros de referência a centros de pesquisa clínica, dificuldades na obtenção de medicamentos para protocolos alternativos podem constituir elemento explicativo adicional para a manutenção dessa opção terapêutica.

A situação descrita demonstra que há carência de informações, o que não anula a demanda pela tomada de decisão. A escolha pelo não-tratamento, ainda que baseado na falta de informações, tem reflexo sobre um número expressivo de pessoas que aguardam um transplante renal, procedimento de elevado custo, cujos resultados podem ser insatisfatórios

---

<sup>2</sup> Trata-se de um medicamento baseado na alteração da estrutura química do interferon, modificação que aumenta sua meia-vida e, conseqüentemente, a efetividade do tratamento (SHEPHERD *et al.*, 2004).

em virtude da infecção viral. Não está claro também se a resposta obtida com o tratamento medicamentoso modifica os custos e os resultados do transplante. Diante desse quadro, a simulação de cenários baseados nos dados, ora disponíveis, pode ser um indicativo do caminho para proposição de uma estratégia que representa a melhor aplicação dos recursos disponíveis. Dessa forma, o estudo apresentado buscou responder **qual é a razão de custo-utilidade dos diferentes esquemas terapêuticos no tratamento da infecção pelo VHC em portadores de doença renal crônica terminal candidatos a transplante renal**. Partiu-se do pressuposto que o tratamento prévio da infecção aumenta a qualidade de vida (utilidade) do indivíduo submetido ao transplante, admitindo-se como verdadeira a hipótese que tratar todos os candidatos é uma opção custo-efetiva.

## 1.2 Justificativa

A preocupação com a forma de utilização de recursos tem constituído tema de debate no campo da definição e execução de políticas de saúde. Essa preocupação se acentua na medida em que a disponibilidade de novas tecnologias para a atenção à saúde é contraposta pela viabilidade de sustentar seu custo. Na realidade brasileira, onde o SUS é o principal financiador de serviços e tem como pressupostos a universalidade e a integralidade da atenção, a discussão ganha relevância frente à necessidade de aplicar recursos de modo apropriado, a fim de garantir o atendimento a necessidades diversas, contando com recursos finitos.

A demanda por avaliações econômicas voltadas para o tratamento da hepatite C é evidente nos trabalhos empreendidos por organismos internacionais de avaliação tecnológica em saúde (SHEPHERD *et al.*, 2000; SHEPHERD *et al.*, 2004; NICE, 2004; BROK *et al.*, 2006<sub>a</sub>; BROK *et al.*, 2006<sub>b</sub>). O interesse pelo tema associa-se a significativas taxas de prevalência da infecção, que pode evoluir para formas graves ou fatais. Ademais, os protocolos de tratamento medicamentoso usados contra a infecção encontram-se em franco desenvolvimento, existindo entre as propostas mais consolidadas ampla variação em seus custos e resultados. Um recorte nessa temática é dado pela opção do tratamento da infecção pelo VHC em candidatos a transplante renal, situação em que a associação de tecnologias diversificadas e de elevado custo (diálise, transplante, tratamento da infecção pelo VHC) tem

resultados permeados por alto grau de incerteza, não só do ponto de vista dos custos, mas também dos resultados (KDIGO, 2008).

Diante da existência de diferentes alternativas e da dificuldade de testá-las de modo amplo na população, uma simulação de resultados possíveis de diferentes esquemas terapêuticos pode contribuir para o enfrentamento do problema. Isto porque permite direcionar recursos para investigação aprofundada de alternativas mais custo-efetivas, subsidiando o gestor do sistema de saúde para escolha da melhor forma de alocação de recursos.

## 2 - OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo geral

Avaliar a razão de custo-utilidade do tratamento da infecção pelo VHC em pacientes dialisados, candidatos a transplante renal, tendo como esquemas terapêuticos alternativos o interferon- $\alpha$  em monoterapia; o interferon peguilado em monoterapia; o interferon- $\alpha$  em terapia combinada com ribavirina e o interferon peguilado em terapia combinada com ribavirina, comparando-os com o não-tratamento. Pretende-se também estimar o impacto orçamentário da estratégia de tratamento mais custo efetivo no SUS.

### 2.2 Objetivos específicos

- ⇒ Revisar a literatura sobre a efetividade do interferon- $\alpha$  e do interferon peguilado em monoterapia e em terapia combinada com ribavirina no tratamento da infecção pelo VHC em indivíduos com insuficiência renal terminal;
- ⇒ Estimar, a partir da perspectiva do Sistema Único da Saúde, os custos do tratamento da infecção pelo VHC em indivíduos com insuficiência renal candidatos a transplante renal, segundo proposta terapêutica examinada;
- ⇒ Descrever os estados de saúde relacionados à condição de transplantado renal infectado pelo VHC;
- ⇒ Estimar a “utilidade” relacionada a cada estado de saúde descrito;
- ⇒ Construir um modelo para evolução do transplante renal em indivíduos infectados pelo VHC, avaliando as diferenças resultantes do uso de propostas terapêuticas alternativas antes do transplante, estimando os custos e relacionando-os aos anos de vida ajustados por qualidade, de acordo com a estratégia adotada;
- ⇒ Calcular a razão de custo-utilidade da adoção de cada proposta terapêutica;
- ⇒ Avaliar a sensibilidade do modelo proposto frente às variações nos parâmetros utilizados para sua construção.
- ⇒ Avaliar o impacto orçamentário da adoção da estratégia mais custo-efetiva, no âmbito do SUS.

### 3 - METODOLOGIA

Foi realizado um estudo de custo-utilidade, sendo construído um modelo matemático para simulação de custos e resultados, com posterior análise do impacto orçamentário da adoção da opção mais custo-efetiva. A perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) foi escolhida pela impossibilidade da adoção da perspectiva da sociedade. A condição do SUS, como principal agente de financiamento dos procedimentos envolvidos neste estudo, valida a escolha.

Dada a opção pelos anos de vida ajustados por qualidade (*quality-adjusted life years* – *QALY*) como medida de resultados, cabe tecer alguns esclarecimentos. O impacto da infecção pelo VHC na qualidade de vida da população infectada foi confirmado por revisão sistemática empreendida por Spiegel e colaboradores (2005). Com relação à insuficiência renal crônica, estes autores verificaram a diminuição da qualidade de vida dessa população em diferentes formas de tratamento.

A infecção pelo VHC em renais crônicos submetidos a transplante renal tem impacto na mortalidade deste grupo, mas seu peso no aumento da morbidade também deve ser considerado. Assim, o ajuste dos anos vividos por uma medida de qualidade é desejável, funcionando como medida de avaliação de resultados de uma intervenção que pode, potencialmente, reduzir a morbidade extra nesta população. Com isso, o significado subjacente a qualidade de vida aqui mensurada implica na compreensão que uma menor carga de morbidade produz uma vida melhor e, portanto, mais útil. A expressão “qualidade de vida” é então utilizada no desenvolvimento deste trabalho, salvo referência em contrário, com o sentido de preferência.

A opção metodológica baseou-se nas características da situação-problema, delimitada pela elevada prevalência da infecção pelo VHC em candidatos a transplante renal, condição cujo enfrentamento é cercado por incertezas associadas à evolução da doença hepática e sobre o impacto de seu tratamento na população estudada.

Os modelos baseados na transição de estados de saúde<sup>3</sup> são indicados para a análise da evolução de doenças crônicas e suas consequências ao longo do tempo (MANDELBLATT *et al.*, 1996). Um modelo de Markov, onde as probabilidades de transição entre estados de saúde dependem apenas do estado corrente (MANDELBLATT *et al.*, 1996 p. 152), foi

---

3 Estados de saúde podem ser definidos de acordo com o estágio da doença, fase do tratamento ou combinação dos dois (Mandelblatt *et al.*, 1996).

adotado por ser capaz de reproduzir eventos-chave na história natural do transplante renal.

A criação de cenários demonstrou ser uma estratégia útil na medida em que permitiu estimar os resultados da adoção de diferentes intervenções, oferecendo suporte para direcionamento de estudos aplicados na solução da questão tratada.

### **Modelo para análise de custo-utilidade**

Um modelo de Markov foi utilizado para simular a evolução do transplante renal em indivíduos infectados pelo VHC submetidos a transplante renal. O caso de referência foi constituído por pacientes idênticos, homens, com 40 anos de idade, apresentando infecção pelo VHC, que perderam função renal em decorrência de trauma e permanecem isentos de outras comorbidades no momento de realização do transplante. O transplante ocorre após um período máximo de seis meses em hemodiálise com um rim idêntico, sendo utilizado um esquema de imunossupressão duplo (prednisona+ciclosporina). A infecção é definida por resultados de exames que comprovem a presença da partícula viral. Já a doença hepática, quando existente, é caracterizada como leve. A árvore de decisão incorporou os pacientes após a realização do transplante renal, distribuindo-os segundo terapêutica, prévia ao transplante, para a infecção pelo vírus C.

Foram comparados quatro esquemas terapêuticos alternativos à opção do não-tratamento:

- ⇒ Interferon alfa em monoterapia;
- ⇒ Interferon alfa em terapia combinada com ribavirina;
- ⇒ Interferon peguilado em monoterapia;
- ⇒ Interferon peguilado em terapia combinada com ribavirina.

O modelo partiu dos seguintes pressupostos:

- ⇒ O tratamento é oferecido para todos os candidatos a transplante renal VHC / RNA positivo, supondo a infecção pelo VHC e a doença hepática leve como sinônimos;
- ⇒ Não foram incluídas pessoas coinfectadas com vírus da hepatite B e ou HIV;



- ⇒ Toda a coorte analisada é portadora do genótipo 1;
- ⇒ Apenas a população virgem de tratamento é tratada;
- ⇒ Pacientes não-tratados têm evolução semelhante àqueles tratados sem resposta sustentada;
- ⇒ Pacientes tratados com resposta virológica teriam evolução semelhante a de pacientes VHC negativos;
- ⇒ Os efeitos colaterais do tratamento na qualidade de vida de candidatos ao transplante não foram considerados;
- ⇒ Novo transplante, após a perda do enxerto, não foi considerado.

A construção do modelo esteve baseada em três eixos: (a) a busca bibliográfica e definição dos estados de saúde; (b) a obtenção das medidas de utilidade e (c) o levantamento de custos. As informações obtidas foram dispostas de forma a criar cenários distintos com a ajuda de um *software* (Tree Age Pro ®) que calculou a razão de custo-utilidade das escolhas subjacentes a cada cenário, ordenando os resultados obtidos com base na razão de custo-efetividade incremental (ICER) obtida pela comparação dos resultados de cada simulação.

### 3.1.1 Busca bibliográfica

Foi realizada uma revisão da literatura na base MEDLINE levando-se em conta um período de 10 anos (1997 a 2007). A definição de tempo considerou o intervalo decorrido entre a descoberta do vírus (1989) e a produção de evidências de alguma solidez em torno do tema tratado. Trabalhos relevantes produzidos em período anterior à data definida também foram incluídos. A obtenção dos textos selecionados ocorreu através das bases científicas de acesso gratuito, destacando-se o portal “Periódicos CAPES” como principal fonte de ingresso a essas bases. Foram elegíveis para a leitura os textos escritos em português, inglês ou espanhol. Como descritores para a busca utilizou-se os termos: “hepatitis C” em conjugação com “kidney transplant”, “kidney failure, chronic”, “therapeutics/adverse effects”, “therapeutics/classification”, “therapeutics/complications”, “therapeutics/contraindications”, “therapeutics/economics”, “therapeutics/history”.

A produção científica acerca da questão estudada é caracterizada pela escassez de estudos clínicos controlados. Estudos sobre o impacto da infecção pelo VHC em renais crônicos, tratados por diálise ou transplante renal, são de cunho observacional, frequentemente retrospectivos, contendo *vieses* importantes em seus resultados. Com relação ao tratamento da infecção pelo VHC nessa população, as evidências disponíveis também são limitadas pelas características dos estudos, que não contemplam o rigor de ensaios clínicos randomizados, envolvem amostras pequenas e seu potencial para generalização dos resultados obtidos é escasso. Mesmo as revisões sistemáticas sobre o tema, quando disponíveis, têm fragilidade evidente ao serem submetidas a uma avaliação de qualidade mais rigorosa. Por essa razão, o modelo foi subsidiado por uma revisão narrativa da literatura sobre o tema, ao contrário de uma revisão sistemática, desejável em um primeiro momento.

#### 3.1.1.1 Estados de saúde

Sua definição foi baseada nos achados presentes na literatura pesquisada, tendo como principal eixo condutor a história natural do transplante renal, modificada pela sobreposição de eventos decorrentes de infecção pelo VHC (CORREA *et al*, 2003; PEDROSO *et al*, 2006; MORALES *et al*, 1997). Os estados de saúde se agrupam em torno de dois eixos primários: o transplante em indivíduos infectados pelo VHC (não tratados / sem resposta ao tratamento) e o transplante em indivíduos tratados com resposta sustentada, assumindo-se que a evolução do transplante neste grupo se dá de forma idêntica aos indivíduos não-infectados. A partir dos eixos primários, foram destacados os desdobramentos do transplante potencialmente afetados pela infecção pelo VHC. No quadro 1, são descritos os estados de saúde incluídos no modelo. O diagrama de transição entre os estados de saúde é apresentado no capítulo de resultados.

### Quadro 1 : Caracterização dos estados de saúde inseridos no modelo de evolução do transplante renal

Estados de Saúde	Descrição
Tx nRVS / sem tratamento	Caracteriza indivíduos não-tratados ou tratados sem resposta sustentada, submetidos ao transplante renal na condição de VHC RNA +.
Tx RVS	Caracteriza indivíduos-tratados com resposta sustentada, submetidos ao transplante renal na condição de VHC RNA -.
Tx VHC + Estável	Caracteriza indivíduos VHC RNA + que, após o transplante renal, permanecem com enxerto funcionando, sem desenvolver <i>diabetes mellitus</i> ou glomerulopatia pós-transplante.
Tx VHC - Estável	Caracteriza indivíduos VHC RNA - que, após o transplante renal, permanecem com enxerto funcionando sem desenvolver <i>diabetes mellitus</i> ou glomerulopatia pós-transplante
Diabetes Mellitus pós- tx	Caracteriza indivíduos que desenvolveram <i>diabetes mellitus</i> após o transplante renal, demandando intervenções terapêuticas para tal condição. Este estado pode estar associado à condição de transplantados VHC RNA + ou -. Entretanto, as probabilidades de sua ocorrência são diferenciadas segundo <i>status</i> sorológico.
Diabetes Mellitus complicada	Caracteriza indivíduos que, após desenvolver <i>diabetes mellitus</i> pós-transplante, apresentam uma ou mais complicações associadas à doença.
Glomerulopatia pós-tx	Caracteriza indivíduos que desenvolveram uma glomerulopatia após o transplante renal, demandando intervenções terapêuticas para tal condição. Este estado pode estar associado à condição de transplantados VHC RNA + ou -. Entretanto, as probabilidades de sua ocorrência são diferenciadas segundo <i>status</i> sorológico.
Perda do enxerto / Diálise	Caracteriza indivíduos onde o enxerto renal deixou de funcionar, necessitando retornar a uma terapia dialítica.
Morte renal tx	Caracteriza indivíduos que morreram por alguma causa associada à condição de renal crônico transplantado. Para indivíduos que desenvolvem <i>diabetes</i> pós-transplante as chances de transição para este estado são diferenciadas.
Morte por outras causas	Caracteriza indivíduos que morreram por outras causas, não relacionadas à condição de doente renal crônica. Está associado à probabilidade que qualquer pessoa, de determinada idade e sexo, possui de morrer por outras causas de óbito presente na população geral.

Tx : transplante

#### 3.1.2 Medidas de utilidade

Os anos de vida ajustados por qualidade (*QALY*) foram utilizados como medida de efetividade. A estimativa dos *QALY* envolve dois componentes: o primeiro diz respeito à descrição do estado ou perfil de saúde, conforme exposto anteriormente, e o segundo refere-se à atribuição de valores para esse estado (BRAZIER *et al.*, 1999).

Existem duas abordagens distintas para atribuir valores aos estados de saúde. Uma implica na aplicação de instrumentos de *medida não-baseadas em preferências*, conferindo valores arbitrários a componentes de estados de saúde particulares, produzindo um *score* final. Na outra abordagem, baseada em preferências, pede-se aos indivíduos que façam julgamentos

a respeito de um estado de saúde, produzindo um *score* a partir dos valores obtidos (GOLD *et al.*, 1996 p.97).

Um outro enfoque sobre a atribuição de valores a estados de saúde diz respeito a quem valora a condição descrita. Esta valoração pode se dar de modo direto - questionando-se o próprio indivíduo atingido pela condição de interesse -, ou de modo indireto - através de consulta a terceiros.

Neste estudo, as dificuldades para a obtenção das medidas de modo direto encaminharam a escolha para a busca de informações junto a especialistas. Nefrologistas *staffs* de hospitais de referência em transplante renal no âmbito do SUS foram convidados a responder a um questionário (apêndice A) atribuindo valor (de 0 a 10) à qualidade de vida de um transplantado renal vivenciando condições clínicas representativas dos estados de saúde previamente descritos. Nove médicos, com tempo de experiência de 6 a 30 anos no acompanhamento de transplantados (Md = 25 anos), responderam ao questionário.

As respostas obtidas foram tratadas utilizando-se ferramentas da estatística descritiva, considerando-se a média de cada resposta como valor de referência para cada estado de saúde. Os valores obtidos pelo cálculo de um intervalo de confiança para média, com 0,05 % de significância, foram utilizados para o teste de sensibilidade do modelo.

### 3.1.3 Levantamento de custos

Os custos relacionados a cada estado de saúde derivaram da consulta à tabela de procedimentos do SUS (BRASIL, 2008). Listados os procedimentos associados a cada estado de saúde descrito, levantou-se o valor da tabela para os mesmos. O valor pago pelo SUS pelo interferon- $\alpha$  e interferon peguilado não constava da tabela. Neste caso, os valores utilizados foram derivados da consulta ao banco de preços do Ministério da Saúde<sup>4</sup>. O somatório dos custos do tratamento medicamentoso, somados aos custos do transplante e de seus desdobramentos, diferenciados segundo opção terapêutica, constituíram o custo total de cada cenário.

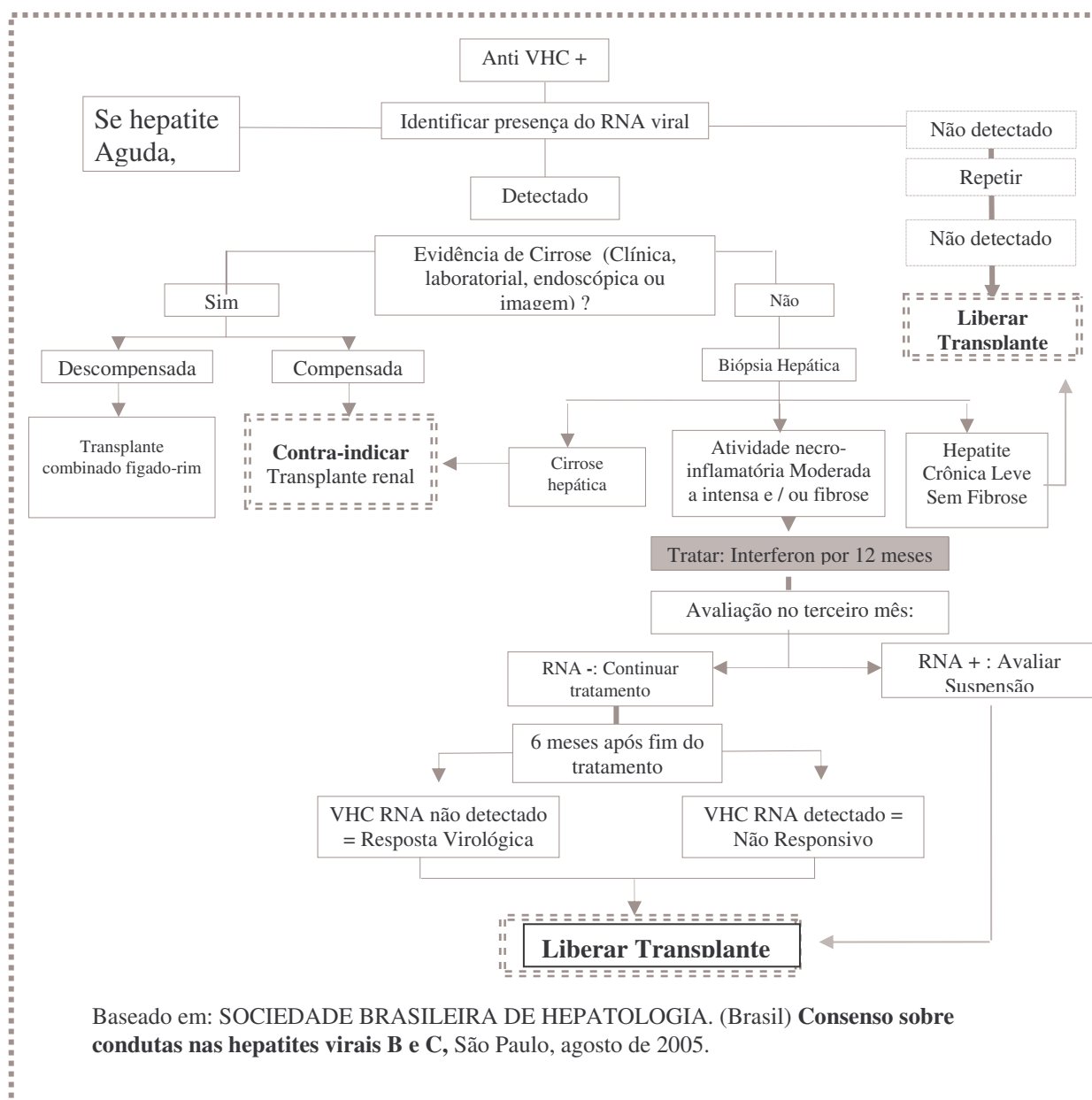
---

<sup>4</sup>Disponível em: < <http://bpreco.saude.gov.br/bprefd/owa/consulta.inicio>>. Acesso em: 12/09/2008

### 3.1.4 Cenários

O tratamento padrão para candidatos a transplante renal infectados pelo VHC é descrito na figura 1. Neste caso, o tratamento só é recomendado para a população cuja infecção resultou em uma doença hepática moderada. Tomando o cuidado-padrão como referência, foram criados quatro cenários alternativos, onde se admite o tratamento de todos os candidatos a transplante, infectados pelo VHC, independente do dano hepático. Cada cenário é caracterizado pelo uso de um protocolo medicamentoso diferente, considerando doses e duração do tratamento conforme referenciado na literatura.

**Figura 1 – Manuseio do Candidato VHC + ao transplante renal**



### 3.2 Análise de impacto orçamentário

Mauskopf e colaboradores (2005) descrevem as análises de impacto orçamentário como parte essencial de uma avaliação econômica ampliada, destacando que seu uso tem sido crescentemente demandado para subsidiar a incorporação de novos fármacos num contexto de gerenciamento de cuidados à saúde. O crescente uso desse tipo de análise pode ser explicado com os argumentos de Mar e colaboradores (2008) que propõem o produto das análises de custo-efetividade como medida de difícil tradução para o cenário orçamentário de um sistema nacional de saúde, ou mesmo de uma instituição privada para cuidados à saúde. Por consequência, os resultados dessas análises só seriam úteis a *especialistas* no assunto, que poderiam utilizar de maneira apropriada informações resultantes das pesquisas de avaliação tecnológica em saúde.

Um modo de enfrentamento do problema acima descrito tem sido incorporar, como um complemento às análises de custo-efetividade, análises de impacto orçamentário às avaliações tecnológicas em saúde (MAR *et al.*, 2008). Enquanto a análise de custo-efetividade estima os custos e benefícios incrementais da intervenção avaliada *versus* a alternativa padrão, uma análise de impacto orçamentário provê uma avaliação, em termos de seus custos anuais e outros resultados de interesse, ao longo do tempo subsequente a incorporação da nova tecnologia, pelo sistema nacional de saúde ou para a população de um sistema privado de cuidados à saúde (MAR *et al.*, 2008).

Mauskopf e colaboradores (2008) recomendam que a análise de impacto orçamentário seja feita a partir da perspectiva do gestor do cuidado à saúde. Os dados que alimentam a análise devem refletir a realidade da questão enfrentada, delimitada por elementos como: as características da população atingida, o padrão de tratamento corrente, a nova composição de tecnologias para enfrentamento do problema, a eficácia e a segurança do novo tratamento e do cuidado-padrão, bem como os recursos e custos consumidos a partir da aplicação de cada tratamento na população-alvo. Os autores continuam suas recomendações alertando que, da mesma maneira que as análises de custo-efetividade, análises de impacto orçamentário devem incorporar cenários diferenciados em análises de sensibilidade, oferecendo informações sobre possibilidades alternativas para o gestor do sistema. Mauskopf

e colaboradores (2008) propõem uma estrutura para criação de modelos de impacto orçamentário que subsidiou o modelo apresentado neste estudo.

### 3.2.1 Pressupostos

O subsídio à análise de impacto orçamentário foi dado pelos resultados da análise de custo-utilidade. Tomando-se a perspectiva do SUS, a opção mais custo-efetiva dentre as testadas constituiu a referência para a construção de um modelo de simulação para os custos. Três cenários alternativos ao padrão atual de cuidados foram considerados e são descritos a seguir.

Como a infecção pelo VHC é caracterizada pela cronicidade e os tratamentos ora existentes têm como objetivo a eliminação do vírus, na análise realizada o custo do tratamento envolve sua aplicação uma única vez à população elegível. Uma vez que a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) foi adotada, os custos do tratamento foram derivados das tabelas de procedimentos do SUS.

Uma análise de sensibilidade foi efetuada com variações nos parâmetros do modelo. Os *guidelines* para realização de análise de impacto orçamentário não recomendam a aplicação de taxa de desconto nos resultados obtidos e, portanto, esta não foi empregada.

### 3.2.2 Cenários

O subsídio à análise de impacto orçamentário foi dado pelos resultados da análise de custo-utilidade previamente realizada. Tomando a perspectiva do SUS, foi escolhida a opção mais custo-efetiva dentre as opções testadas. Feito isso, foi construído um modelo de simulação para os custos do atual padrão de cuidados e da substituição deste em três cenários alternativos.

### 3.2.2.1 População

Na estimativa da população-alvo para tratamento deve ser considerado o número de doentes, definido pela prevalência da condição estudada, bem como ocorrência de óbitos e o surgimento de novos casos ao longo do tempo.

Na atualidade, a elevada prevalência de infectados pelo VHC na população em diálise resulta de práticas de biossegurança inadequadas, realizadas ao longo de décadas passadas, quando a existência do vírus e medidas para controle de sua disseminação não eram conhecidas. O emprego de medidas de controle apropriadas tem reduzido a incidência de infecção pelo VHC na população em diálise, mas para a população brasileira ainda não é possível assumir que a incidência da infecção nesse grupo seja semelhante a da população geral, sendo necessário um ajuste para as taxas de incidência da infecção em anos vindouros.

Na simulação empreendida, foram estimados os casos incidentes e prevalentes, de forma a avaliar o valor total despendido pelo SUS para tratar esta população em um horizonte de tempo de dez anos.



#### **4- HEPATITE C E DOENÇA RENAL CRÔNICA: ELEMENTOS PARA ESTRUTURAR UM ESTUDO DE CUSTO-UTILIDADE**

A obtenção de uma medida de custo-utilidade do tratamento de indivíduos infectados pelo VHC antes do transplante renal implica na descrição dos possíveis desdobramentos da infecção em indivíduos transplantados, desenhando potenciais estados de saúde para compor um cenário de simulação capaz de gerar a resposta para a questão proposta. Os resultados obtidos a partir da busca bibliográfica são descritos a seguir, de forma a delimitar os estados de saúde sobre os quais está estruturada a árvore de decisão apresentada posteriormente.

O texto está dividido segundo temáticas que se destacaram na busca bibliográfica empreendida. A ordem de apresentação dos temas segue, tanto quanto possível, a sequência cronológica dos eventos ao longo da vida de um paciente transplantado renal infectado pelo VHC. Uma abordagem inicial da evolução da doença hepática em pessoas submetidas à diálise e a avaliação dos candidatos VHC + no período pré-transplante é feita a fim de favorecer a compreensão da questão tratada. Tomando o transplante como referência, o texto é dividido em 4 segmentos: doença hepática pós-transplante; morbidade pós-transplante não associada à doença hepática; sobrevida do enxerto e sobrevida do transplantado.

##### **4.1 História Natural da Hepatite C em indivíduos dialisados**

Poucos estudos exploram a história natural da infecção pelo VHC em indivíduos dialisados (ALRIC, 2002; AROLDI, 2005<sub>a</sub>; AROLDI, 2005<sub>b</sub>; BLOM, 2006). Somada à escassez de trabalhos, os estudos existentes têm limites metodológicos que podem ser relacionados às características da infecção e das medidas diagnósticas disponíveis para avaliar sua evolução. No que diz respeito às características da doença, ressalta-se a sua recente descoberta e sua evolução lenta, dificultando o desenvolvimento de estudos capazes de mapear seu desenvolvimento desde a infecção até seus possíveis desfechos.

Sobre as medidas diagnósticas, ressaltam-se os riscos da biópsia hepática, “padrão ouro” para definição do grau de atividade da hepatite (VARAUT, 2005). Em que pese a existência de técnicas não-invasivas para avaliação da progressão da doença hepática (VARAUT, 2005), a biópsia permanece como medida de referência e, uma vez que seu risco é

aumentado em pessoas acometidas pela doença renal, sua indicação deve ser criteriosa.

Buscando a compreensão da história da hepatite C em indivíduos dialisados, Okuda e Yokosuda (2004) acompanharam 189 indivíduos VHC + em diálise, concluindo que a hepatite C crônica neste grupo pode ser caracterizada como uma doença leve. Um limite deste estudo é o critério utilizados para classificar a atividade / evolução da doença hepática, baseado nos níveis séricos de enzimas hepáticas, medida que tem baixa correlação com a atividade da doença demonstrada pela histopatologia (COTLER *et al.*, 2002).

Cotler e colaboradores (2002) estudaram as diferenças da hepatite C entre indivíduos dialisados e população sem doença renal, incorporando o diagnóstico histológico como medida de avaliação da atividade da doença. Os autores ressaltam, como duas principais diferenças entre os dois grupos, os níveis de enzimas hepáticas significativamente mais baixos e menor dano hepático grave, demonstrados na histologia hepática em pacientes renais, concluindo que a evolução da hepatite em indivíduos desta população é menos severa (Ibid, p.193)

As chances de morte entre hemodialisados infectados pelo VHC são maiores que no grupo não infectado (STEHMAN-BREEN *et al.*, 1998; Espinosa *et al.*, 2001). Em revisão sistemática mais recente, Fabrizzi e colaboradores (2007) confirmam esta informação, assinalando que o maior risco de morte pode, pelo menos em parte, ser atribuído à doença hepática crônica e suas complicações.

Embora a relevância da doença hepática como questão a ser enfrentada diante de um transplante renal esteja identificada (CORREA *et al.*, 2003), não há um consenso sobre conduta diante de candidatos infectados com o VHC.

Natov e Pereira (2002) admitem que o indivíduo com hepatite C crônica persistente ou hepatite C leve pode ser aceito para o transplante renal sem reservas. Esses autores destacam que a controvérsia existe quando a biopsia hepática revela um quadro de hepatite C crônica avançada ou cirrose. Nesses casos, a questão a ser respondida é se estes indivíduos devem ser submetidos a um transplante renal ou devem permanecer em diálise.

## 4.2 Evolução da hepatite C em indivíduos transplantados

O desenvolvimento dos transplantes de órgão pode ser remetido, entre outros fatores, à disponibilidade de drogas imunossupressoras capazes de modular a resposta imune e reduzir os mecanismos que geram rejeição do órgão transplantado. Dentre os efeitos secundários dos imunossupressores, está o aumento da susceptibilidade a agentes infecciosos, fazendo com que os protocolos profiláticos da rejeição do enxerto sejam condição potencial para alteração no curso de doenças infecciosas.

Conforme afirmam Einav e Koziel (2002), os efeitos de diferentes regimes imunossupressores no dano hepático induzido pelo VHC não são completamente compreendidos. O desenvolvimento da cirrose está significativamente associado à carga inicial de imunossupressores após o transplante e a presença do vírus está diretamente relacionada à extensão do dano hepático (EINAV; KOZIEL, 2002, p.89), diferindo dos mecanismos de lesão em hospedeiros imunocompetentes, onde a ação citopática do VHC não parece significativa, sendo o dano hepatocelular imunomediado, ao invés de viral derivado (McCAUGHAN; ZEKRY, 2000).

A reativação da infecção pelo VHC após o transplante renal, demonstrada por Savas e colaboradores (2007), é informação relevante, embora a conclusão dos autores remeta a ausência de significado desta ocorrência na sobrevida do paciente, enxerto ou mesmo no desenvolvimento de outras morbidades.

Um estudo da evolução da hepatite C entre transplantados renais e pacientes imunocompetentes foi realizado por Perez e colaboradores (2005<sub>a</sub>), onde 41 pacientes transplantados foram comparados com controles imunocompetentes. Embora os resultados tenham demonstrado diferenças entre os achados laboratoriais e histológicos em transplantados e imunocompetentes, seu impacto na evolução da doença não foi estabelecido.

Hassan e colaboradores (1999) investigaram, em uma coorte retrospectiva, a incidência de VHC e suas consequências sobre pacientes e enxertos. Seus achados histopatológicos demonstram que 59% dos pacientes apresentavam hepatite crônica ativa, porém nenhum deles com lesão severa. Resultado diverso foi encontrado por Kamar e colaboradores (2005), que encontraram progressão da fibrose hepática em aproximadamente 40% do grupo estudado. A progressão da doença hepática em transplantados também foi demonstrada por Aroldi e colaboradores (2005a), em estudo com biópsias seriadas.

A comparação entre a doença hepática em indivíduos transplantados, pacientes

hemodialisados e pacientes sem doença renal, sugere que a progressão de fibrose em transplantados renais é mais baixa que nos demais grupos estudados (ALRIC *et al*, 2002).

As informações dispostas acima não permitem afirmativas seguras sobre a evolução da doença hepática após o transplante renal. A bibliografia consultada é caracterizada pela presença de estudos com pequeno número de pacientes, alguns com desenho retrospectivo, gerando evidências frágeis, com limitado potencial para generalização. Uma vez que informações sobre a progressão da doença hepática em transplantados renais é controversa, não sendo possível assegurar o impacto de sua ocorrência na evolução do paciente após o transplante renal, optou-se por desconsiderar a evolução da doença hepática como um estado de saúde integrante do modelo de decisão elaborado.

#### 4.3 Morbidade não-hepática associada à infecção pelo VHC em transplantados renais

A importância da morbidade não-hepática associada à infecção pelo VHC renal é mais bem documentada que a morbidade hepática. É expressa, sobretudo, pela presença de estudos que exploram a incidência de glomerulopatias e do *diabetes mellitus* na população transplantada, conforme pode ser visto a seguir.

##### 4.3.1 Diabetes Mellitus pós-transplante

Um estudo no início dos anos 90 foi o primeiro trabalho a sugerir a associação entre infecção pelo VHC e *diabetes mellitus* (DM) (FABRIZI *et al*, 2005<sub>c</sub>). Desde então, foram desenvolvidos estudos relacionando diabetes e infecção pelo VHC na população geral, em transplantados hepáticos e na população em diálise, existindo evidências sobre a ocorrência do DM em altas taxas em receptores de órgãos transplantados (FABRIZI *et al.*, 2005<sub>c</sub>).

O *diabetes mellitus* pós-transplante (DMPT) é compreendido como uma complicação no transplante de órgãos sólidos, cujas consequências negativas relacionam-se ao aumento no risco de rejeição do enxerto, redução de função do órgão transplantado, perda do enxerto e diminuição na sobrevida do transplantado (ALEBIOUSO, AYODELE, 2005).

A incidência reportada em estudos sobre a doença apresenta variações importantes, explicadas pela falta de uniformidade na definição de um caso de DMPT (ALEBIOUSO, AYODELE, 2005; MARKELL, 2004). Admite-se seu desenvolvimento de forma insidiosa nos primeiros seis meses pós-transplante, com incidência crescente ao longo do tempo e uma história natural semelhante ao diabetes mellitus tipo 2 (ALEBIOUSO, AYODELE, 2005 p.256).

O DM aumenta o risco de doenças cardiovasculares, que correspondem ao grupo de causas mais prevalentes na explicação da diminuição de sobrevida de pacientes acometidos pelo DMPT (MARKELL, 2004 p.958-959). Do ponto de vista do impacto direto da doença no enxerto renal, Markell (2004) destaca que a nefropatia decorrente da DMPT é tão frequente quanto a nefropatia decorrente da DM, mas seu desenvolvimento é mais rápido (Ibidi, p.960). Além dos processos fisiopatológicos característicos e das complicações cardiovasculares decorrentes do DMPT, deve ser assinalada a perda de qualidade de vida e o aumento na incidência de infecções como resultado da doença (KAMAR *et al.*, 2007).

A soropositividade para o VHC é fator de risco independente para o DMPT (KASISKE *et al.*, 2003; LÓPEZ HIDALGO *et al.*, 2004, GOURISHANKAR *et al.*, 2004), sendo demonstrado que receptores de transplante renal soropositivos para o VHC não diabéticos manifestam alterações em testes de tolerância a glicose, sugerindo um futuro desenvolvimento da doença (LOPEZ *et al.*, 2005).

Os mecanismos pelos quais o VHC leva ao DM não estão estabelecidos, acreditando-se que o vírus possa induzir a disfunções celulares, anormalidades no metabolismo da glicose e resistência insulínica secundária à disfunção hepática (MARKELL, 2004 p.958).

Abott e colaboradores (2004) salientam que a mortalidade em transplantados VHC + não pode ser explicada apenas pela doença hepática, indicando a ocorrência de *diabetes mellitus* pós-transplante (DMPT) como fator associado ao risco de morte (p. 3166). A soropositividade do doador para o VHC está associada a um elevado risco de DMPT (p.3174), que se repete, embora de modo menos intenso, em doadores VHC – com receptores VHC +, tendo uma incidência de aproximadamente 20% no primeiro ano e 30% em três anos (ABOTT *et al.*, 2004).

Burroughs e colaboradores (2007) examinaram, em uma coorte de seis anos, a ocorrência de DMPT e suas complicações ao longo dos primeiros três anos após o transplante renal (independente do status sorológico). Usando modelos prognósticos para avaliar as características dos pacientes e as opções de tratamento, os autores demonstraram que as

complicações do DMPT aconteceram em 58,3% da população atingida pela doença, em um período médio de 500 a 600 dias após seu diagnóstico, concluindo que as complicações do DMPT são similares às ocorridas na população geral, mas parecem ter uma taxa de desenvolvimento mais acelerada.

Em revisão sistemática Fabrizi e colaboradores (2005<sub>a</sub>) concluem pela associação significativa e independente de infecção pelo VHC e DMPT, sugerindo que esta pode ser um fator relacionado à menor sobrevida do enxerto e do paciente.

#### 4.3.2 Glomerulopatias pós-transplante

Lesões glomerulares associadas à infecção pelo VHC em transplantados foram citadas por Hassan *et al.* (1999) Cruzado *et al.* (2001) e Özdemir *et al.* (2006), entre outros.

Enquanto Hassan e colaboradores (1999) têm na ocorrência de glomerulopatias relacionadas ao VHC um achado secundário em seu estudo, Cruzado *et al.* (2001) desenvolveram trabalho objetivando investigar esta associação. Esses autores analisaram biópsias renais de pacientes transplantados apresentando proteinúria, concluindo que a glomerulonefrite membranoproliferativa está fortemente correlacionadas à infecção pelo vírus da hepatite C, resultando em perda acelerada do enxerto. A glomerulonefrite membranoproliferativa é “*a mais consistente lesão renal em associada a infecção pelo VHC em transplantados renais*” (CRUZADO *et al.* 2001: 171).

As glomerulopatias também foram estudadas por Özdemir e colaboradores. (2006), que as caracteriza como uma das mais importantes causas de falência do enxerto renal, apontando os pacientes VHC (+) como de alto risco para desenvolvimento de glomerulopatias imunomediadas (ÖZDEMIR *et al.*, 2006). Os resultados obtidos em seu trabalho demonstram associação com significância estatística para o desenvolvimento de glomerulopatia de enxerto renal, tendo como consequência impacto negativo na sobrevida do enxerto.

#### **4.4 - Mortalidade associada à infecção pelo VHC em transplantados renais**

---

Em 1997, Ianhez e colaboradores apresentaram os resultados de um estudo tendo como objeto os óbitos pós-transplante em decorrência de hepatopatias. Embora o estudo não permita identificar com clareza o papel da hepatite C nos resultados apresentados, a hepatopatia é marcada como causa relevante na mortalidade de receptores de um transplante renal na medida em que corresponde a 6,9% dos óbitos estudados (IANHEZ *et al*, 1997, p.139). Os autores assinalam que embora o tempo transcorrido entre o transplante e óbito por hepatoma tenha sido longo - 37% ocorreram após 10 anos de transplante (IANHEZ *et al*, 1997 p.140), o acontecimento se deu de forma mais precoce que na população geral.

Batty e colaboradores (2001) estudaram os registros de receptores de transplante renal do *United States Renal Data System* (USRDS), tendo como achado uma curva pior de sobrevida para pacientes VHC +. Os autores encontraram diferenças no peso proporcional das principais causas de morte, sendo mortes por infecções mais importantes em soropositivos (BATTY *et al*. 2001, p.182).

Os achados de Breitenfeld e colaboradores (2002) sobre a mortalidade transplantados VHC + não indicam pior sobrevida para este grupo, exceto quando a infecção acontece no pós-transplante. A sobrevida do enxerto em sete anos também não sofre impacto da infecção pelo VHC; entretanto este achado pode ser modificado quando as mortes são incluídas como perda de enxerto. Em sua discussão, argumentam que a diferença nos resultados deste estudo em relação a outros trabalhos que demonstram maior mortalidade em VHC + pode estar associada à população estudada, que reflete critérios rígidos de avaliação da doença hepática no pré-transplante.

Em estudo desenvolvido no Brasil, Corrêa e colaboradores (2003) avaliaram os resultados, em longo prazo, das infecções pelos vírus da hepatite B e C em transplantados renais. Seus resultados demonstram uma pior sobrevida para os coinfectados pelos dois vírus, mas não foi encontrada diferença significativa na sobrevida da população infectada isoladamente pelos vírus, quando comparada à população não infectada. Na mesma direção, o estudo de Einollahi *et al*. (2003), acerca da sobrevida de enxerto e paciente em soropositivos para o VHC, não demonstrou diferenças estatisticamente significativas para este grupo, quando comparado com o grupo soronegativo.

Em estudo prospectivo, Aroldi e colaboradores (2005a) encontraram menor taxa de sobrevivência no grupo VHC positivo. A soropositividade para o vírus C também foi citada

como fator independente para pior sobrevida do enxerto. A faixa etária desempenhou papel importante: adultos < 40 anos têm sobrevida menor, enquanto em maiores de 60 anos não há diferença na sobrevida.

A associação entre soropositividade para o VHC e morte em transplantados é reforçada pelos resultados de revisão sistemática realizada por Fabrizi e colaboradores (2005<sub>b</sub>). Tendo como principal desfecho de interesse o risco relativo ajustado para morte por todas as causas em transplantados renais infectados pelo vírus, em face de não-infectados, os autores encontraram um risco de morte aumentado em transplantados VHC +, *estando a doença hepática, pelo menos parcialmente relacionada a estas mortes* (FABRIZI *et al.* 2005, p.1458). O risco de perda do enxerto também é maior em soropositivos (RR = 1.56), podendo estar associado à ocorrência de glomerulopatias imunomediadas (IBID, p.1458).

Em estudo mais recente, Pedroso e colaboradores (2006) corroboram os dados de Fabrizi *et al.* (2005<sub>b</sub>), encontrando também uma correlação entre a infecção pelo VHC e a menor sobrevida para enxerto e transplantado.

Desta forma, registra-se a importância da condição de soropositividade para o VHC como elemento relacionado à morte pós-transplante e perda do enxerto renal.

#### **4.5 – Tratamento da infecção pelo VHC**

---

As opções para tratamento da infecção pelo VHC são restritas e frequentemente relacionadas à existência de danos hepáticos. Do ponto de vista farmacológico, as drogas antivirais são indicadas, mas poucos medicamentos têm efetividade comprovada para esta situação. Shepherd, Waugh e Hewtson (2004) informam que, na população geral, o tratamento inicial da hepatite C moderada a severa era feito com interferon- $\alpha$  (INF) SC 3 vezes por semana, com sucesso de 17% (SHEPHERD *et al.*, 2004, p.6). A terapia combinada - interferon- $\alpha$  + ribavirina (RIBA), recebeu licença em 1999, com taxas de resposta de 41% para pacientes não tratados previamente e 49% para casos de recidiva em previamente tratados com INF em monoterapia (IBID p.6). A terapia combinada demonstrou ser custo-efetiva (SHEPHERD *et al.*, 2002), sendo estabelecida como terapia padrão (NICE, 2004).

Mais recentemente, o interferon peguilado (PEG), medicamento derivado de alterações na estrutura química do INF, passou a ocupar o papel central nas terapias medicamentosas para a hepatite C.



Do ponto de vista da razão custo-efetividade dos tratamentos utilizados, Shepherd, Waugh e Hewtson (2004) concluíram que o uso do PEG em substituição ao interferon- $\alpha$  é mais custo-efetivo tanto em terapia combinada quanto em monoterapia. Ressaltam, porém, que a droga representa uma tecnologia nova, sendo desejáveis outros estudos que permitam avaliar o uso do medicamento em pacientes previamente tratados e portadores de comorbidades.

Assim como os esquemas terapêuticos, os critérios que definem o sucesso do tratamento também têm sofrido modificações. A medida de resultados inicialmente utilizada, baseada no grau de inflamação e dano hepático avaliados por exames bioquímicos (ALT), foi substituída pela eliminação do vírus na corrente sanguínea, condição definida como resposta viral sustentada (RVS). A resposta completa é obtida com a ausência do vírus em exame efetuado seis meses após o fim do tratamento. A RVS é associada a um melhor prognóstico em longo prazo, mas não está claro se isto significa a cura da doença (SHEPHERD, WAUGH, HEWTSON, 2004).

A efetividade do tratamento da infecção pelo VHC está relacionada a inúmeras variáveis, dentre as quais o genótipo viral tem maior importância. Existem 11 diferentes genótipos do VHC, com prevalência variável geograficamente. Os genótipos 1a, 1b e 4 respondem menos favoravelmente ao tratamento (SHEPHERD, WAUGH, HEWTSON, 2004). Há consenso que nos pacientes com genótipo 1, o tratamento ideal deve ser realizado com interferon peguilado e ribavirina, por um período de 48 semanas. Nos pacientes com genótipo 2 e 3, o tratamento pode também ser realizado com IFN convencional e ribavirina (SBH, 2005).

O tratamento da hepatite C em indivíduos com doença renal comporta variações no tratamento recomendado para a população geral e, portanto, devem ser tratados em separado.

#### **4.5.1 - Tratamento da infecção pelo VHC e a IRC**

O objetivo primário do tratamento de pacientes infectados pelo vírus da hepatite C é a erradicação da infecção (GANE, PILMORE, 2002). A avaliação do resultado do tratamento é definida pela resposta viral ao fim do tratamento e resposta viral sustentada (RVS) 24 semanas após o fim do tratamento. Entende-se por resposta viral sustentada níveis indetectáveis de RNA viral no plasma durante o período de seguimento pós-tratamento (SHEPHERD, WAUGH, HEWTSON, 2004).

A avaliação da resposta precoce ao tratamento da hepatite C tem sido recomendada como medida intermediária de resultados e informação para orientação de conduta (SHEPHERD, WAUGH, HEWTSON, 2004). É definida pela redução do RNA viral em pelo menos  $2 \log^{10}$  unidades, em relação à avaliação pré-tratamento, ou níveis indetectáveis do RNA viral na 12ª semana após início do tratamento (SHEPHERD, WAUGH, HEWTSON, 2004, p.vii).

Shepherd, Waugh, Hewtson, (2004) definem “não-responsivos”, os pacientes que não demonstram evidências de *clearance* do vírus da hepatite C durante ou após o tratamento e “recidivantes” aqueles pacientes que tiveram evidências do *clearance* do VHC durante o tratamento, mas não mantêm uma resposta sustentada.

A obtenção do *clearance* viral em indivíduos com doença renal crônica é vista por Terrault e Adey (2007) como uma possibilidade na minimização de riscos de longo prazo, tanto antes como após o transplante renal. Os autores citam a erradicação do vírus como explicação para estabilização de glomerulopatias induzidas pelo VHC e prevenção de glomerulopatias recorrentes após o transplante renal. Ressaltam ainda os riscos de rejeição do enxerto renal com o uso do interferon como estímulo ao tratamento da infecção pelo VHC previamente ao transplante renal (TERRAULT; ADEY, 2007 p.567).

O tratamento da infecção pelo VHC na população acometida pela doença renal crônica tem se baseado no uso do interferon- $\alpha$  em monoterapia, uma vez que o uso da ribavirina tem sido contra indicada neste grupo, em razão da intensidade de seus efeitos hematológicos, provocando um agravamento do quadro de anemia presente em indivíduos com doença renal. (POL *et al.*, 1999).

Diferenças na farmacocinética do interferon em indivíduos hemodialisados aumentam a meia-vida do interferon, em comparação com a população com função renal normal (TERRAULT, ADEY, 2007). Essas diferenças implicam na maior efetividade do medicamento, mas também na maior intensidade dos efeitos colaterais neste grupo (KAMAR *et al.*, 2006a).

A fim de determinar a eficácia e segurança no uso do interferon em monoterapia para tratamento da hepatite C crônica em pacientes submetidos à diálise, Russo e colaboradores (2003) realizaram uma revisão sistemática de estudos publicados entre 1986 e 2001. Os autores selecionaram 11 trabalhos, dentre os quais dois estudos randomizados do interferon *versus* placebo. Dos trabalhos identificados, oito avaliaram a terapia com interferon na dose de 3.000.000 UI, três vezes por semana e, os demais, investigaram doses mais elevadas. O *pool* de RVS encontrado para os estudos com doses de 3.000.000 UI foi de 33% (RUSSO *et*

al. 2003, p.1611) e a taxa de *drop-out* foi de 29,6% (RUSSO *et al.* 2003, p.1612). Considerando apenas o genótipo 1, a RVS foi de 26% (p.1613). Com relação aos estudos com doses mais elevadas de interferon, Russo e colaboradores (2003) informaram que os dados encontrados sugerem o aumento de efeitos colaterais, sem aumento correspondente de eficácia.

Uma meta-análise desenvolvida por Fabrizi e colaboradores (2003) considerou os estudos publicados entre 1990 e 2002, com vistas a identificar a eficácia e segurança do interferon na população tratada por diálise. Dentre os 14 estudos selecionados, 9 foram utilizados por Russo (2003) em seu trabalho. Os números encontrados para a RVS e *drop-out* foram, respectivamente, 37% e 17%. A RVS em pacientes portadores do genótipo 1 foi de 30,6% (FABRIZI *et al.* 2003, p.1076). Os autores comentaram a heterogeneidade dos estudos utilizados e destacaram que o resultado obtido no sumário de estimativas pode não gerar uma boa análise descritiva, pois assumem que as estimativas dos estudos individuais são baseadas em uma população homogênea.

Apesar dos limites do trabalho de Fabrizi e colaboradores (2003), os resultados encontrados demonstram que, embora a tolerância ao interferon seja menor na população acometida pela doença renal, a resposta ao interferon é mais promissora que a obtida na população com função renal normal. Uma nova revisão foi empreendida por esses autores (FABRIZI *et al.*, 2008), obtendo resultados semelhantes.

A investigação do interferon-peguilado na população em diálise é representada por número reduzido de trabalhos. Os resultados obtidos em alguns desses estudos (RUSSO *et al.*, 2006; KOKOGLU *et al.*, 2006; SPOREA *et al.*, 2006) foram sintetizados em revisão empreendida por Fabrizi e colaboradores (2008).

O uso da ribavirina em terapia combinada com interferon- $\alpha$  ou interferon peguilado é descrita em poucos estudos. Embora seus resultados pareçam promissores, geralmente envolvem pequenos grupos de pacientes, limitando a validade externa de seus achados. Neste sentido, destaca-se estudo empreendido por Bruchfeld e colaboradores (2001), que confirmou a efetividade da terapia combinada (ribavirina e interferon- $\alpha$ ) em renais crônicos. O desenho do estudo incluiu a redução na dose padrão da ribavirina e o gerenciamento da anemia com elevadas doses de eritropoetina. Resultados semelhantes foram apresentados por Mousa e colaboradores (2004), que argumentam a favor do uso da terapia combinada com base no aumento da taxa de resposta ao tratamento, com poucos efeitos adversos.

Com relação à associação do interferon peguilado e a ribavirina, destacam-se as elevadas taxas de resposta sustentada apresentados por *van Leusen* (2008) e *Rendina* (2008) para esta abordagem terapêutica em renais crônicos em diálise.

## 5 - RESULTADOS<sup>5</sup>

### 5.1 - O modelo

---

Dentre os resultados obtidos com a realização deste estudo destaca-se, em primeiro plano, como forma de subsidiar os demais achados, o modelo de evolução do transplante renal em indivíduos infectados pelo VHC.

Estudos de custo-efetividade relacionados ao tratamento da hepatite C na população geral têm sido apresentados ao longo da última década (BENNET, 1997; SHEPHERD, 2004 SHEPHERD, 2005). Esses trabalhos demonstraram preocupação com a evolução da doença hepática e os benefícios de diferenciados esquemas terapêuticos para enfrentamento do problema. Nesse contexto, é possível identificar a existência de modelos validados para a evolução da doença hepática, que dão suporte à avaliação de tecnologias destinadas ao tratamento da doença. Mas, para a análise empreendida, os modelos previamente desenvolvidos não se mostraram adequados. Isto se explica pela diferença no enfoque deste estudo, onde a preocupação com a evolução da doença hepática foi substituída pela intenção de avaliar o impacto da presença do vírus, independente do dano hepático, na evolução de transplantes renais. Portanto, um primeiro destaque nos resultados deste estudo é a construção de um modelo capaz de descrever a condição estudada e, calcular custos e resultados de diferentes intervenções para o enfrentamento do problema. Como não foram encontrados outros estudos abordando a questão tratada, a comparação dos resultados obtidos com estudos prévios é limitada. Assim, os resultados apresentados são postos sob avaliação crítica, subsidiando novas investigações que poderão validar ou refutar as respostas encontradas ao longo deste trabalho.

Para além da impossibilidade de comparação dos resultados obtidos com estudos anteriores, destaca-se a validação do modelo por mecanismos de controle interno do *software* utilizado, que verifica coerência dos parâmetros inseridos, assegurando que a soma das probabilidades totais gera um valor igual a 1. Sua validade externa está relacionada a utilização de estudos de referência sobre a temática investigada. Desse modo, a classificação

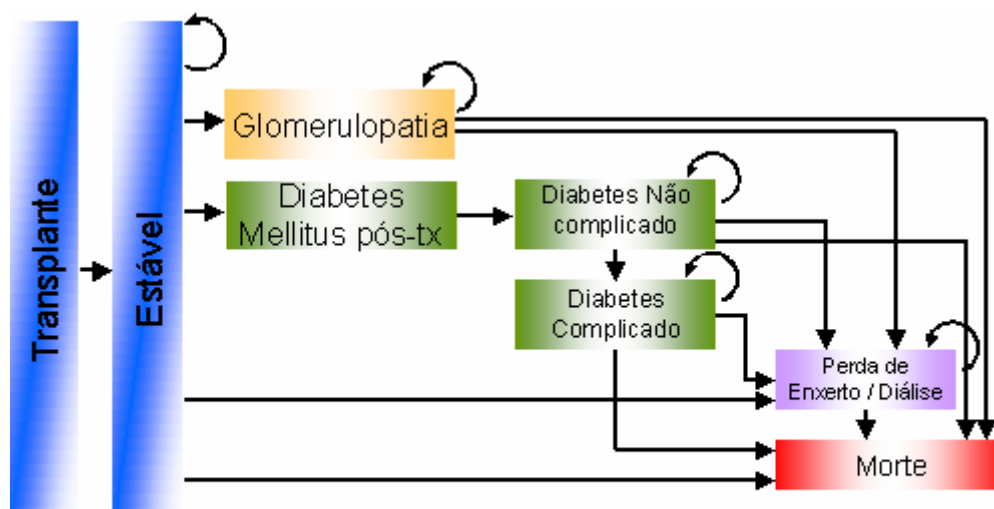
---

<sup>5</sup> Neste segmento da tese são apresentados, de forma sintética, os resultados obtidos com a análise de custo-utilidade e a análise de impacto orçamentário empreendidas. Maiores detalhes são apresentados e discutidos nos artigos apresentados ao final da tese (apêndices C e D).

quanto à manipulação da exposição e estratégia de observação dos estudos disponíveis (predominantemente observacionais, descritivos, não-aleatórios) pode ser causa de fragilidade do modelo.

Um diagrama de transição de estados que representa o processo de Markov para a situação avaliada é apresentado a seguir (Figura 2). Cada estado é representado por um retângulo, sendo a transição entre os estados representada por flechas. Flechas circulares que retornam para o retângulo de origem indicam que o paciente pode permanecer no estado por ciclos consecutivos. As únicas transições possíveis são as representadas pelas flechas.

Figura 2 – Impacto da infecção pelo vírus da Hepatite C no transplante renal



Na modelagem apresentada, os estados de Markov foram descritos com base nos resultados da literatura. É importante destacar que a fragilidade das informações derivadas de estudos primários sobre a infecção pelo VHC em transplantados renais limitou o número de estados de saúde inclusos.

A transição entre os estados ocorre após ciclos de um ano, sendo definida por “probabilidades de transição” fundamentadas em informações obtidas junto à literatura sobre o tema tratado. A descrição dos estados de saúde, bem como as probabilidades utilizadas e suas fontes, podem ser encontradas no corpo do artigo apresentado no apêndice C. Os custos associados a cada estado de saúde estão descritos no apêndice E.

## 5.2 - Análise de Custo-Utilidade

Os resultados derivados da análise de custo-utilidade do tratamento da infecção pelo VHC em candidatos a transplante renal estão elencados na tabela 1, onde os valores obtidos são dispostos sem a taxa de desconto. Na primeira coluna são descritas as estratégias sob análise, seguindo-se seu custo, custo incremental, efetividade, efetividade incremental, razão custo-efetividade e o índice de custo-efetividade incremental.

Tabela 1 - Razão incremental de custo-utilidade das estratégias de tratamento da infecção pelo VHC em candidatos a transplante renal

Estratégia	Custo		Efetividade	Efetividade Incremental	Custo/ Efetividade	Custo / Efetividade Incremental
	Custo (R\$)	Incremental (R\$)I				
Sem tratamento	42.244		4,83832		8731	
INF	44.127	1.883	5,16493	0,32662	8544	5767
InfRiba	45.481	1.354	5,38138	0,21644	8452	6255
PEG	69.221	23.740	5,15039	-0,23099	13440	(dominada)
PegRiba	74.626	29.145	5,78807	0,40669	12893	71663

A opção de menor custo é representada pelo não-tratamento da infecção pelo VHC previamente ao transplante. Quando a opção pelo tratamento é considerada, é perceptível um alinhamento de custos em duas faixas de valor, notando-se para as opções terapêuticas baseadas no interferon peguilado um custo incremental significativamente acentuado em relação aos tratamentos baseados no interferon- $\alpha$ . A efetividade, descrita em anos de vida ajustados por qualidade, é crescente e tem relação com a efetividade clínica dos esquemas terapêuticos utilizados.

Em uma análise de custo-efetividade, as estratégias sob análise são avaliadas com base em seu custo e seus resultados. Após avaliação de custos e resultados das estratégias sob comparação, algumas dessas podem ser eliminadas. Uma estratégia é dita dominada se tem custo maior e efetividade menor que um comparador. No caso analisado, a estratégia

representada pelo interferon peguilado em monoterapia (PEG) é dominada pelas demais, porque apresenta uma efetividade menor que o interferon- $\alpha$  em monoterapia, com um custo mais elevado.

A tabela 2 reorganiza os resultados obtidos com base na remoção da estratégia dominada, ou seja, o tratamento interferon peguilado em monoterapia (PEG), gerando um novo cálculo para o índice de custo-efetividade incremental (ICER). Em uma análise de custo-efetividade, quando duas estratégias não dominadas são comparadas, uma razão de custo-efetividade incremental deve ser calculada. O índice de custo-efetividade incremental da opção mais efetiva é a razão entre a média de custo incremental e a média da efetividade incremental. Dessa forma, o menor ICER corresponde a um melhor valor, isto é, um menor custo por efetividade adicional.

Tabela 2 - Razão incremental de custo-utilidade sem as opções dominadas.

Estratégia	Custo		Efetividade		Custo/ Efetividade	Custo / Efetividade Incremental
	Custo (R\$)	Incremental (R\$)	Efetividade	Incremental		
Sem tratamento	42.244		4,83832		8731	
INF	44.127	1.883	5,16493	0,32662	8544	5767
InfRiba	45.481	1.354	5,38138	0,21644	8452	6255
PegRiba	74.626	29.145	5,78807	0,40669	12893	71663

A partir dos dados descritos, percebe-se que a proposta terapêutica para tratamento do candidato a transplante VHC positivo que produziu os melhores resultados, medidos pelo número de anos de vida ajustados por qualidade (QALY), foi a associação do interferon peguilado com a ribavirina (PEGRiba), gerando para a coorte estudada 5,78 QALY. A estratégia representada pelo não-tratamento produziu o pior resultado (4,83 QALY). O maior e o menor custo foram representados, respectivamente, pelas estratégias PEGRiba e não-tratamento. A estratégia representada pelo interferon peguilado em monoterapia (PEG) foi dominada em todos os cenários, sendo eliminada (ver tabela 1).

O estudo demonstrou que é custo-efetivo tratar a infecção pelo VHC em todos os candidatos ao transplante renal, tendo como estratégia que apresenta a melhor razão de custo-utilidade a representada pela terapêutica com o interferon- $\alpha$  em monoterapia, com um custo



por QALY igual a R\$ 8.544,00. Expressando o índice de custo-efetividade incremental em termos de custo por QALY, a estratégia interferon- $\alpha$  em monoterapia produziu QALY extra por R\$ 5.767,00, em relação ao não tratamento.

Objetivando avaliar o impacto de variações nos parâmetros derivados da literatura no resultado final do modelo, foi realizada uma análise de sensibilidade para cada variável individual. Os valores utilizados para esta análise podem ser encontrados no artigo apresentado no apêndice C.

As variações nos custos foram feitas apenas para aqueles de maior peso (transplante e os custos dos medicamentos). Considerando que os procedimentos existentes nas tabelas SUS compreendem um valor fixo, o limite superior da análise de sensibilidade considerou um acréscimo de 100% ao valor referência, sem variação do valor mínimo. Não houve alteração nos resultados obtidos inicialmente, mesmo com a utilização do valor extremo da análise de sensibilidade para os custos. Variações na utilidade atribuída a cada estado de saúde também não impactaram no resultado final do modelo.

As únicas variações capazes de alterar os resultados da simulação foram aquelas relacionadas à efetividade clínica dos medicamentos testados. Neste caso, a redução da efetividade da estratégia representada pelo interferon em monoterapia para valores menores que 30% torna a estratégia interferon em terapia combinada com ribavirina mais custo-efetiva. Por outro lado, o aumento na efetividade da terapia combinada (inf+RIBA) para 60% torna esta opção mais custo-efetiva.

Foi aplicada uma taxa de desconto de 5% para custos e resultados, o que também não resultou em alteração no resultado final obtido, demarcando a robustez do modelo.

### **5.3 - Análise de impacto orçamentário**

---

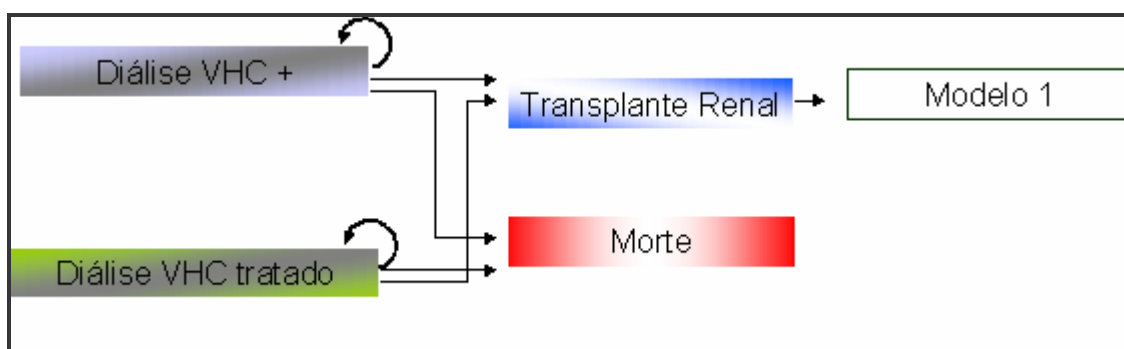
Procurando estimar o impacto orçamentário da adoção do tratamento para todos os candidatos a transplante renal infectados pelo VHC, no contexto do SUS, foi construído um modelo para estimar a população tratada e os custos relacionados a este tratamento. Estabeleceu-se um modelo de simulação para os custos, assumindo que no atual padrão de cuidados são tratados 10% da população com Interferon- $\alpha$  em monoterapia. Em três cenários alternativos, foram estimados os custos da ampliação da população tratada, considerando: (a) tratar 50% da população; (b) tratar 80% da população, e (c) tratar 100% da população.

A tabela 3 descreve a população alvo em um horizonte de tempo de dez anos. O diagrama apresentado na figura 3 descreve o modelo utilizado. A descrição do cálculo da população-alvo está disponível no artigo apresentado no apêndice D.

Tabela 3 - Estimativa dos candidatos a tratamento para o período 2008 - 2018

Ano	Casos novos em diálise	Casos prevalentes em diálise	Casos prevalentes anti-VHC +	Casos prevalentes PCR + (50% do VHC +)	Casos novos	Casos novos PCR + (50%)	População alvo (candidatos a tx)
2008		87.044	6.615	3.308			
2009	26.789	100.776			1.008	504	1601
2010	27.078	112.737			1.117	559	235
2011	27.360	123.186			1.221	610	256
2012	27.635	132.343			1.311	656	275
2013	27.902	140.394			1.391	695	292
2014	28.162	147.497			1.461	731	307
2015	28.414	153.786			1.523	762	320
2016	28.659	159.378			1.579	789	331
2017	28.897	164.368			1.628	814	342
2018	29.127	168.840			1.672	836	351

Figura 3 - Modelo de análise do impacto orçamentário.



Na avaliação da razão de custo-utilidade, o modelo elaborado admitia um transplante subsequente ao tratamento da infecção pelo VHC, desconsiderando os custos da terapia renal substitutiva, prévios ao transplante. Na realidade brasileira, a dinâmica que movimenta a transição de indivíduos entre transplante e diálise não permite essa abordagem. As taxas de

transplante são baixas, gerando uma permanência elevada dos pacientes no estado “diálise”, onde a taxa de mortalidade também é elevada. Desta forma, os custos “salvos” com tratamento da infecção pelo VHC, decorrentes da redução de complicações no pós-transplante, perdem muito significado. Por isso, foi necessário incorporar ao modelo anterior os estados de saúde prévios ao transplante renal, incorporando seus custos na coorte tratada. Assim, obtivemos um custo médio do tratamento para realização da análise de impacto orçamentário.

Na tabela 4, é apresentando o custo médio do tratamento da infecção pelo VHC para o atual padrão de cuidados em três cenários alternativos avaliados, considerando os resultados obtidos em um horizonte de 10 anos. Nesses valores, estão inclusos os custos da permanência em diálise, bem como o transplante e seus desdobramentos.

Tabela 4 - Custo médio, em reais, do tratamento da infecção pelo VHC

Ano	Cenário 1	Cenário 2	Cenário 3	Cenário 4
2009	13.989,38	15.063,22	15.868,60	16.405,52
2010	12.664,15	12.664,15	12.664,15	12.664,15
2011	9.350,16	9.349,63	9.349,23	9.348,97
2012	6.985,42	6.982,67	6.980,60	6.979,22
2013	5.289,40	5.283,08	5.278,35	5.275,19
2014	4.069,20	4.059,44	4.052,13	4.047,25
2015	3.204,71	3.197,05	3.191,30	3.187,47
2016	2.585,33	2.579,45	2.575,05	2.572,11
2017	2.139,21	2.134,92	2.131,70	2.129,56
2018	1.816,88	1.813,93	1.811,71	1.810,24
Total	62.093,84	63.127,54	63.902,81	64.419,66

Nota: Cenário 1 = Cuidado Padrão

Cenário 2 = Tratar 50% da população Alvo

Cenário 3 = Tratar 80% da população Alvo

Cenário 4 = Tratar 100% da população Alvo

A tabela 5 demonstra o custo da adoção de cada uma das estratégias avaliadas para a população-alvo. Na estimativa apresentada, foi incluído apenas o tratamento para infecção pelo VHC, excluindo-se os custos de cuidado relacionados ao tratamento da insuficiência renal crônica ao longo do horizonte de tempo definido.

Tabela 5 – Custo, em reais, da adoção das estratégias de tratamento.

Ano	Cenário 1		Cenário 2		Cenário 3		Cenário 4	
	Tratados	Custo total*	Tratados	Custo total*	Tratados	Custo total*	Tratados	Custo total*
2009	160	429.802,86	801	2.149.014,30	1281	3.438.422,87	1601	4.298.028,59
2010	24	63.111,37	118	315.439,33	188	504.702,92	235	630.878,65
2011	26	68.776,70	128	343.627,52	205	549.804,03	256	687.255,04
2012	28	73.908,73	138	369.131,13	220	590.609,80	275	738.262,25
2013	29	78.506,83	146	391.950,14	234	627.120,22	292	783.900,28
2014	31	82.570,41	154	412.084,57	246	659.335,30	307	824.169,13
2015	32	86.098,88	160	429.534,40	256	687.255,04	320	859.068,80
2016	33	89.091,63	166	444.299,65	265	710.879,43	331	888.599,29
2017	34	92.086,58	171	459.064,89	274	734.503,82	342	918.129,78
2018	35	94.545,01	176	471.145,55	281	753.832,87	351	942.291,09

\* Custo Médio Unitário: R\$2684,59 - Valores em reais de 2008

As variações nos custos associados a cada cenário avaliado estão diretamente relacionadas à proporção de novos segmentos populacionais incorporados à população a ser tratada. Em virtude dessa condição, o impacto orçamentário da incorporação da tecnologia para maiores parcelas da população só ganha significado quando o valor a ser despendido pelo sistema é comparado ao valor gasto com outras tecnologias de cuidado a saúde. Neste estudo, comparou-se o custo a ser despendido em cada cenário, tomando como referência o valor estimado para o ano de 2009, como valor pago pelo SUS pelas terapias de substituição da função renal, no ano de 2007 (até a conclusão do trabalho os dados de 2008 não estavam disponíveis).

O valor despendido pelo SUS para as terapias de substituição da função renal correspondeu, em 2007, a R\$1.391.879.586,15. O custo do tratamento de candidatos a transplante renal VHC positivo, considerando o cuidado-padrão, foi estimado em R\$ 29.802,86, o que significa cerca de 0,03 % do valor despendido com as TRS. A opção pelo tratamento de toda a população candidata a transplante, infectada pelo VHC corresponde a 0,3% do valor despendido com TRS pelo SUS.

## 6 - DISCUSSÃO

Os resultados apresentados ao final do estudo estimaram a razão custo-utilidade do tratamento da infecção pelo VHC em candidatos a transplante renal considerando quatro esquemas terapêuticos alternativos, comparados ao não-tratamento. Discussão empreendida por Natov e Pereira (2002) assinalava a segurança do tratamento do candidato a transplante renal VHC positivo como estratégia segura, porém presumiam-na como menos custo-efetiva. Este estudo demonstrou resultados que contrariam as expectativas daqueles autores, demonstrando que o tratamento desta população é uma alternativa mais custo efetiva que o não-tratamento, indicando o interferon- $\alpha$  em monoterapia como a melhor estratégia.

O estudo apresentou uma revisão da literatura sobre a efetividade do interferon- $\alpha$  e do interferon peguilado em monoterapia e em terapia combinada com ribavirina no tratamento da infecção pelo VHC, em indivíduos com insuficiência renal crônica em fase dialítica, utilizando as informações derivadas desta revisão para fundamentar o modelo de decisão apresentado. Nota-se, como característica importante da literatura pesquisada o predomínio de estudos observacionais fundamentando as informações sobre a infecção pelo VHC em renais crônicos e os resultados do tratamento da infecção no curso do transplante. Considerando uma escala de valoração para a confiabilidade de evidências em pesquisas clínicas, o valor dos estudos observacionais é reduzido, mas, na ausência de dados mais consistentes, sua contribuição é útil para compreensão do problema tratado.

A estimativa dos custos do tratamento da infecção pelo VHC em indivíduos com insuficiência renal crônica, bem como os custos relacionados às complicações do transplante em decorrência da infecção pelo VHC também foi realizada. Tomou-se como referência as tabelas de procedimentos do SUS. Convém ressaltar as dificuldades encontradas para estimar os custos relacionados às complicações do transplante renal.

Quanto à ocorrência do *diabetes mellitus* e suas complicações, destaca-se a dificuldade em estimar o consumo de recursos decorrentes da presença de cada uma das complicações relacionadas na literatura. A busca de informações nas bases de dados do SUS (Sistema de Informações Ambulatoriais e Hospitalares) mostrou-se infrutífera. Outra estratégia foi estimar este consumo de recursos, a partir dos protocolos de cuidado para o transplantado acometido pelo diabetes pós transplante. Como as informações disponíveis sobre os custos do *diabetes mellitus* pós-transplante eram escassas, acredita-se que estejam fortemente subestimados. Esta condição não invalida os resultados obtidos. Ao contrário, reforça-os, na medida em que

assume que, mesmo desconsiderando custos de complicações relacionadas à presença do VHC no pós-transplante, o tratamento permanece custo-efetivo.

Situação semelhante à encontrada para o diabetes pós-transplante ocorre com as glomerulopatias. A ausência de protocolos definidos para seu enfrentamento no pós-transplante fez com que fosse assumido como custo de sua ocorrência um consumo mínimo de recursos, relacionados ao aumento de frequência de consultas ambulatoriais e a taxa de internação pós-transplante. Neste caso, os custos também foram subestimados, afim de não favorecer os cenários indicativos de tratamento.

Os estados de saúde relacionados à condição de transplantado renal associados à infecção pelo VHC foram descritos com base na literatura pesquisada, estimando-se uma medida de utilidade associada a cada um desses estados. Embora a intenção inicial deste estudo fosse obtenção de uma medida de utilidade de modo direto, junto a transplantados renais, vivenciando a condição de portador do VHC, o empreendimento não foi possível. Optou-se pela aferição indireta da utilidade de cada estado de saúde. A inexistência de referências sobre valores de utilidade para os estados de saúde descritos impossibilitou a validação externa dos dados obtidos. Uma análise de sensibilidade do modelo incorporando variações nos valores utilizados foi realizada, não existindo impacto de tais variações nos resultados finais obtidos.

O modelo para evolução do transplante renal em indivíduos infectados pelo VHC foi apresentado, demonstrando as diferenças em termos de custos e resultados para cada uma das estratégias avaliadas e, após o cálculo da razão custo-utilidade da adoção de cada proposta, indicou-se o tratamento mais custo-efetivo.

O modelo proposto foi avaliado de forma a testar sua sensibilidade frente às variações nos parâmetros utilizados para sua construção, percebendo-se que somente as alterações na efetividade clínica dos medicamentos poderia alterar o resultado final.

O impacto orçamentário da adoção da estratégia mais custo-efetiva no âmbito do SUS, ou seja, o tratamento de todos os candidatos a transplante renal com uso de interferon- $\alpha$  em monoterapia, foi avaliado. O resultado obtido demonstrou que o custo do tratamento da população-alvo se perde no somatório dos custos das TRS, sendo passível de avaliação do gestor do sistema a possibilidade de incorporação desta tecnologia.

## CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo trazem à tona uma perspectiva nova para a discussão do tratamento da infecção pelo VHC previamente ao transplante renal, questão abordada pela literatura médica a partir de dois enfoques frequentemente separados. O primeiro, baseado na preocupação com a evolução da doença hepática no pós-transplante, predomina na definição de condutas no contexto do SUS, sendo expresso nos critérios utilizados para a definição sobre o tratamento: resultado da biópsia hepática e as chances, não claramente definidas, de evolução da lesão hepática após o transplante renal. Com base neste critério, o quantitativo de indivíduos tratados antes do transplante renal tende a ser mais reduzido, uma vez que o dano hepático na população em diálise parece ser leve, ainda que não estejam disponíveis estudos mais amplos que possam certificar este achado.

O segundo enfoque é descrito pela preocupação com a evolução do transplante na vigência da infecção pelo VHC e torna-se explícito na frequência de estudos sobre o tema, ainda que seus resultados não tenham força de evidência para oferecer suporte sólido para condutas sobre essa situação. A Sociedade Internacional de Nefrologia publicou recentemente um documento que aborda o tema de forma ampla, mas descreve as referências disponíveis com “fracas” para definir o tratamento da infecção pelo VHC como conduta a ser indicada previamente ao transplante (KDIGO, 2008).

A nova perspectiva apontada pelos resultados deste estudo expande a discussão para além dos horizontes clínicos, considerando os custos e os benefícios da adoção de uma ou outra opção terapêutica, chamando atenção para o benefício obtido com o tratamento em termos de anos de vida ajustados por qualidade. Tratar agrega benefícios à população tratada, e este benefício é tanto maior quanto maior for a efetividade clínica do tratamento utilizado. O tratamento é custo-efetivo, percebendo-se que um ano de vida ajustado por qualidade na população tratada custa menos que na população não tratada, quando considerados os esquemas terapêuticos baseados no interferon- $\alpha$ .

Uma vez que tratar é mais custo-efetivo, o constrangimento para adotar esta conduta poderia ser de ordem orçamentária. Assim, como complemento necessário ao estudo, foi realizada uma análise de impacto orçamentário da adoção da estratégia mais custo-efetiva para diferentes proporções da população-alvo. O custo inicial associado ao tratamento de todos os candidatos a transplante infectados pelo VHC no contexto do SUS corresponde a aproximadamente R\$ 4.296.028,00 (0,3% do valor despendido pelo sistema com a terapia

renal substitutiva). Levando em conta que o tratamento é ofertado uma única vez, após o investimento inicial para tratar casos prevalentes, o gasto do sistema seria de aproximadamente 1/5 do valor inicial (aproximadamente R\$ 850.000,00) para tratamento de casos incidentes, sem considerar a expectativa de redução no número de casos novos, dada pelo maior rigor nas práticas de biossegurança associadas à diálise. O valor despendido com a adoção da nova estratégia é pequeno quando comparado com o gasto com as TRS. Mas, sem dúvida, seu real significado deve ser avaliado à luz da política de saúde estabelecida pelo SUS.

Uma vez que os objetivos do trabalho foram alcançados, duas questões merecem ser ressaltadas. A primeira é relacionada à autora do trabalho, que agregou ao longo da construção do mesmo, capacidade para desenvolvimento de estudos no âmbito da avaliação tecnológica em saúde, objetivo de sua inserção no programa de pós-graduação em nível de doutorado. Tal capacitação contribui para sua atuação mais consequente no âmbito do SUS, notadamente na área de terapias de substituição renal, onde tem sua prática profissional predominante.

A outra questão diz respeito à contribuição do estudo para o Sistema Único de Saúde, que começa a incorporar estudos de avaliação tecnológica em saúde no processo de tomada de decisões. Dessa forma, o trabalho tem utilidade por estruturar uma questão que pode ser fonte de demanda para tomada de decisão por parte do gestor do sistema.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBOTT, K. C. *et al.* Hepatitis C and renal transplantation in the era of modern immunosuppression. **J Am Soc Nephrol**, v. 14, n. 11, p. 2908-18, Nov. 2003.
- ABBOTT, K. C. *et al.* Impact of diabetes and hepatitis after kidney transplantation on patients who are affected by hepatitis C virus. **J Am Soc Nephrol**, v. 15, n. 12, p. 3166-74, Dec. 2004.
- ABBOTT, K. C. *et al.* Differing manifestations of hepatitis C and tacrolimus on hospitalized diabetes mellitus occurring after kidney transplantation. **Ann Epidemiol**, v. 15, n. 8, p. 558-63, Sep. 2005.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (BRASIL. ANVISA). Resolução RDC nº 154, de 15 de junho de 2004 (Versão Republicada - 31.05.2006) . Estabelece o Regulamento Técnico para o funcionamento dos Serviços de Diálise. , D.O.U. - **Diário Oficial da União**; Poder Executivo, de 31 de maio de 2006.
- ALEBIOSU, O. C.; AYODELE O. E. Natural history and epidemiology of post transplantation diabetes mellitus. **African Health Sciences**, v. 5, n. 3, p. 255 - 60, Sep. 2005.
- ALRIC, L. *et al.* Long-term impact of renal transplantation on liver fibrosis during hepatitis C virus infection. **Gastroenterology**, v. 123, n. 5, p. 1494-9, Nov. 2002.
- ARANGO, J. *et al.* Kidney graft survival in patients with hepatitis C: a single center experience. **Clin Transplant**, v. 22, n. 1, p. 16-9, Jan/ Feb. 2008.
- AROLDI, A. *et al.* Natural History of Hepatitis C Virus Infection in Adult Renal Graft Recipients. **Transplantation Proceedings**, v. 37, n.2, p. 940-1, Mar. 2005<sub>a</sub>.
- AROLDI, A. *et al.* Natural history of hepatitis B and C in renal allograft recipients transplantation. **Transplantation**, v. 79, n. 9, p. 1132-6, May. 2005<sub>b</sub>.
- AYAZ, C. *et al.* Efficacy and safety of pegylated-interferon a-2a in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. **World J Gastroenterol**, v. 14, n. 2, p. 255-9, Jan. 2008.
- BALTAR, J. *et al.* Posttransplantation diabetes mellitus: prevalence and risk factors. **Transplantation Proceedings**, v.37, n.9, p.3817-3818, Nov. 2005
- BATTY Jr, S. D. *et al.* Hepatitis C Virus Seropositivity at the Time of Renal Transplantation in the United States: Associated Factors and Patient Survival. **American Journal of Transplantation** , v. 1, n. 2, p. 179-84, Jul. 2001.
- BENETT, WG *et al* - Estimates of the Cost-Effectiveness of a Single Course of Interferon-2b in Patients with Histologically Mild Chronic Hepatitis C. **Annals of Internal Medicine**, v.127, n.10, p.855-65, Nov. 1997.
- BESTARD, O. *et al.* Long-term effect of hepatitis C virus chronic infection on patient and renal graft survival. **Transplantation Proceedings**, v. 37, n. 9, p. 3774-7, Nov. 2005.

BLOOM, R. D. *et al.* Outcome of hepatitis C virus-infected kidney transplant candidates who remain on the waiting list. **American Journal of Transplantation**, v. 5, n. 1, p. 139-44, Jan. 2005.

BLOOM, R.D.; LAKE J. R. Emerging issues in hepatitis C virus-positive liver and kidney transplant recipients. **American Journal of Transplantation**. v. 6, n. 10, p. 2232-7, Oct. 2006.

BRANDÃO-MELLO, C. E. . *et al.* Diagnóstico imunossorológico das hepatites virais in: SOCIEDADE DE GASTROENTEROLOGIA DO RIO DE JANEIRO. **Hepatites**. Rio de Janeiro: Livraria Rubio, 2001. Cap 2. p. 13-42. .

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO A SAÚDE. **Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Proteses e Materiais Especiais do SUS. Competência 01/08.** Disponível em: <[http://w3.datasus.gov.br/sihd/arquivos/Tabela\\_Unificada\\_200801\\_2008\\_03\\_04.zip](http://w3.datasus.gov.br/sihd/arquivos/Tabela_Unificada_200801_2008_03_04.zip)> Acesso em: 20/01/09.

BRASIL. **Portaria Nº 34 de 28 de Setembro de 2007.** Dispõe sobre Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C.

BREITENFELDT, M. K. *et al.* Impact of hepatitis B and C on graft loss and mortality of patients after kidney transplantation. **Clin Transplant**, v. 16, n.2. p. 131-43, Apr. 2002.

BROK, J. *et al.* Ribavirin Monotherapy for Chronic Hepatitis C Infection: A Cochrane Hepato-Biliary Group Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. **The American Journal of Gastroenterology**, v.101, n.4, p.842-7. 2006<sub>a</sub>

BROK, J. *et al.* Ribavirin plus interferon versus interferon for chronic hepatitis C (Cochrane Review). In: **The Cochrane Library**, Issue 1, Oxford: Update Software. 2006<sub>b</sub>.

BROUMAND, B. *et al.* Impact of hepatitis C virus infection on short-term outcomes in renal transplantation. **Exp Clin Transplant**, v. 2, n. 2, p. 242-5, Dec. 2004.

BROWN, K. L. *et al.* Intermediate-term outcomes of hepatitis C-positive compared with hepatitis C-negative deceased-donor renal allograft recipients. **Am J Surg**, v. 195, n. 3, p.298-302, Mar. 2008.

BRUCHFELD, A. *et al.* Pegylated interferon and ribavirin treatment for hepatitis C in haemodialysis patients. **J Viral Hepat**, v. 13, n. 5, p. 316-21, May. 2006.

BRUCHFELD, A. *et al.* Hepatitis C infection, time in renal-replacement therapy, and outcome after kidney transplantation. **Transplantation**, v. 78, n.5, p. 745-50, Sep. 2004 .

BRUCHFELD, A. *et al.* Interferon and ribavirin treatment in patients with hepatitis C-associated renal disease and renal insufficiency. **Nephrol Dial Transplant**, v. 18, n. 8, p. 1573-80, aug. 2003.

BRUCHFELD, A *et al.* Ribavirin treatment in dialysis patients with chronic hepatitis C virus infection--a pilot study. □ **J Viral Hepat**, v. 84, p. 287-292, 2001.

BUCCI, J.R. *et al.* Outcomes associated with recipient and donor hepatitis C serology status after kidney transplantation in the United States: analysis of the USRDS/UNOS database. **Clin Transpl**, p. 51-61, Jan. 2004.

BURROUGHS, T. E. *et al.* Diabetic complications associated with new-onset diabetes mellitus in renal transplant recipients. **Transplantation**, v. 83, n. 8, p. 1027-34, Apr. 2007.

BUTT, Z. *et al.* Quality of life assessment in renal transplant: review and future directions. **Clin Transplant**, v.22, n.3, p. 292-303, May/Jun, 2008.

CAMPBELL, M.S. *et al.* Effects of hepatitis C-induced liver fibrosis on survival in kidney transplant candidates. **Dig Dis Sci**, v. 52, n. 10, p. 2501-7, Oct. 2007.

CAMPISTOL, J. M. *et al.* Efficacy and tolerance of interferon- 2b in the treatment of chronic hepatitis C virus infection in haemodialysis patients: Pre- and post-renal transplantation assessment. **Nephrol Dial Transplant**, v. 14, n. 11, p. 2704-9, Nov. 1999.

CARNEIRO, M. A. S. *et al.* Decline of hepatitis C infection in hemodialysis patients in Central Brazil: a ten years of surveillance. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v.100, n.4, p.345-9, Jul. 2005

CASANOVAS-TALTAVULL, T. *et al.* Efficacy of interferon for chronic hepatitis C virus-related hepatitis in kidney transplant candidates on hemodialysis: results after transplantation. **Am J Gastroenterol**, v. 96, n. 4, p. 1170-7, Apr. 2001.

CASANOVAS-TALTAVULL, T. *et al.* Preliminary results of treatment with pegylated interferon alpha 2A for chronic hepatitis C virus in kidney transplant candidates on hemodialysis. **Transplant Proc**, v. 39, n. 7, p. 2125-7, Sep. 2007.

CHAN, T. M. *et al.* Pilot study of pegylated interferon-alpha 2a in dialysis patients with chronic hepatitis C virus infection. **Nephrology**, v. 12, p. 11-17, Feb. 2007.

CHOW, W.C. *et al.* Treatment of chronic hepatitis C in patients with end-stage renal disease and hemophilia--the Singapore experience. **Intervirol**, v. 49, n. 1-2, p. 107-11, Jan. 2006.

CONTRERAS, A. M. *et al.* End-stage renal disease and hepatitis C infection: comparison of alanine aminotransferase levels and liver histology in patients with and without renal damage. **Ann Hepatol**, v. 6, n. 16, p. 48-54, Jan. 2007.

CORREA, J. R. *et al.* Efeito a longo prazo da infecção pelos vírus das hepatites B e C na sobrevida de pacientes transplantados renais. **Rev Assoc Med Bras**, v. 49, n. 4, p. 389-94, 2003<sub>a</sub>.

CORREA, J. R. *et al.* Long-term impact of hepatitis B and C virus infection in kidney transplant recipient's survival. **Transplant Proc**, v. 35, n. 3, p. 1076-7, May. 2003<sub>b</sub>.

COSIO, F. G. *et al.* Patient survival after renal transplantation: IV- Impact of post-transplant diabetes. **Kidney International**, v. 64, n.4, p. 1440-46, Oct. 2002.

COTLER, S. J. *et al.* Characteristics of hepatitis C in renal transplant candidates. **J Clin Gastroenterol**, v. 35, n. 2, p. 191-5, Aug. 2002.

CRUZADO, J. M. *et al.* Hepatitis C Virus Infection and de Novo Glomerular Lesions in Renal Allografts. **American Journal of Transplantation**, v. 1, n.2, p. 171-78, Jul. 2001.

CRUZADO, J. M. *et al.* Pretransplant interferon prevents hepatitis C virus-associated glomerulonephritis in renal allografts by VHC-RNA clearance. **Am J Kidney Dis**, v. 3, n. 3, p. 357-60, Mar. 2003.

DELLADETSIMA, I. *et al.* The course of hepatitis C virus infection in pretransplantation anti-hepatitis C virus-negative renal transplant recipients: a retrospective follow-up study. **Am J Kidney Dis**, v. 47, n. 2, p. 309-16, Feb. 2006.

EDGELL, E. T. *et al.* A review of health-related quality-of-life measures used in end-stage renal disease. **Clin Ther** . v.18, n.5, p. 877-38, Sep. 1996.

EINOLLAHI, B. *et al.* Iranian model of renal allograft transplantation in 3028 recipients: survival and risk factors. **Transplant Proc**, v. 39, n. 4, p. 907-10, May. 2007.

EINOLLAHI, B. *et al.* Pretransplant hepatitis C virus infection and its effect on the post-transplant course of living renal allograft recipients. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 18, p. 836-40, Jul. 2003.

ELMAGD, M. M. *et al.* Clinicoepidemiologic study of posttransplant diabetes after living-donor renal transplant. **Exp Clin Transplant.**, v. 6, n. 1, p. 42-47, Mar. 2008.

ENIAV, E.; KOZIEL, M. J. Immunopathogenesis of hepatitis c virus in the immunosuppressed host. **Transplant Infectious Disease** , v. 4, n.2, p. 85-92, Jun. 2002.

ESPINOSA, M. A. *et al.* Risk of death and liver cirrhosis in anti-HCV positive long-term haemodialysis patients. **Nephrol Dial Transplant**, v. 16, N.8, p. 1669-74, Aug. 2001.

FABRIZI, F. *et al* The impact of hepatitis C virus infection on survival in dialysis patients: meta-analysis of observational studies□. **J Viral Hepat**, v. 14, n.10, p. 697-703, Oct. 2007

FABRIZI F, BUNNAPRADIST S, MARTIN P. Treatment of hepatitis C in potential kidney and heart transplant patients. **Clin Liver Dis**, v. 9, n. 3, p. 487-503, Aug. 2005.

FABRIZI F, MARTIN P, BUNNAPRADIST S. Treatment of chronic viral hepatitis in patients with renal disease. **Gastroenterol Clin North Am**, v. 33, n. 3, p. 655-70, Sep. 2004 .

FABRIZI, F. *et al.* Meta-analysis: interferon for the treatment of chronic hepatitis C in dialysis patients. **Aliment Pharmacol Ther** , v. 18, n. 11-12, p. 1071-81, Dec. 2003.

FABRIZI, F. *et al* Hepatitis C virus antibody status and survival after renal transplantation: meta-analysis of observational studies. **American Journal of Transplantation**, v. 5, n. 6, p. 1452-61, Jun. 2005<sub>b</sub>.

FABRIZI, F. *et al* Post-transplant diabetes mellitus and VHC seropositive status after renal transplantation: meta-analysis of clinical studies. **American Journal of Transplantation**, v. 5, n. 10, p. 2433-40, Oct. 2005<sub>a</sub>

FABRIZI, F. *et al.* Interferon monotherapy of chronic hepatitis C in dialysis patients: meta-analysis of clinical trials **Journal of Viral Hepatitis**, v. 15, n.2, p. 79-88, Feb, 2008.

FABRIZI, F. *et al.* Meta-analysis: anti-viral therapy of hepatitis C virus-related liver disease in renal transplant patients. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 24, n. 10, p. 1413-22, Nov 15 2006.

FABRIZI, F. *et al.* Review article: hepatitis C virus infection and type-2 diabetes mellitus in renal diseases and transplantation. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 21, n. 6, p. 23-32, Mar. 2005.

FEHR, T. *et al.* Evaluation of hepatitis B and hepatitis C virus-infected renal allograft recipients with liver biopsy and noninvasive parameters. **Am J Kidney Dis**, v. 42, n. 1, p. 193-201., Jul 2003.

FINNI, P. E. *et al.* Is hepatitis C a risk factor to posttransplant diabetes mellitus after renal transplantation in patients using tacrolimus? **Transplant Proc**, v. 36, n. 4, p. 884-5, May 2004.

FISSELL, R.B. *et al.* Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: The DOPPS. **Kidney International**, v.65, n.6, p.2335-42, jun. 2004

GANE, E.; PILMORE, H. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. **Transplantation**, v. 74, n. 4, p. 427-37, Aug. 2002.

GENTIL, M.A. *et al.* Hepatitis C and the incidence of diabetes mellitus after renal transplant: influence of new immunosuppression protocols. **Transplant Proc**, v. 35, n. 5, p. 1748-50, Aug. 2003.

GERARD, K. Cost-utility in practice: a policy maker's guide to the state of the art. **Health Policy**, v.21, n.3, p. 249-79, Jul. 1992

GIORDANO, H.M. *et al.* Chronic liver disease in kidney recipients with hepatitis C virus infection. **Clin Transplant**, v. 17, n. 3, p. 195-9, Jun. 2003.

GONZÁLEZ-RONCERO, F. *et al.* Outcome of kidney transplant in chronic hepatitis C virus patients: effect of pretransplantation interferon-alpha2b monotherapy. **Transplantation Proceedings**, v. 35, n.5, p.1745-1747, Aug. 2003.

GOURISHANKAR, S. *et al.* Development of diabetes mellitus following kidney transplantation: a Canadian experience. **American Journal of Transplantation**, v. 4, n. 11, p. 1876-82, Nov. 2004.

GREENHALGH, T. How to read a paper: Papers that summarise other papers (systematic reviews and meta-analyses). **BMJ**. v. 315, n. 7109, p.672-75, sep. 1997

HASSAN, A. A. *et al.* Impact of Hepatitis C on Renal Transplantation: A Long Term Study. **Saudi J Kidney Dis Transplant**, v. 10, n. 4, p. 492-97, Oct.1999.

HIRAKAUVVA, E. Y. *et al.* Prevalence of diabetes mellitus in renal transplant patients with hepatitis B or C virus infection. **Transplant Proc**, v. 34, n. 8, p. 3220-2, Dec. 2002.

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO. **Transplante Renal - Rotina do Serviço de Nefrologia**. Rio de Janeiro, s.d. 71 p.

HURAIB, S. *et al.* Sustained virological and histological response with pretransplant interferon therapy in renal transplant patients with chronic viral hepatitis C. **Am J Nephrol**, v. 21, n. 6, p. 435-40, Nov-Dec. 2001.

HUSEREAU, D. *et al.* **Interferon-based Therapies for Chronic Hepatitis C Virus Infection: An Assessment of Clinical Outcomes**. Canada: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, 2004. 52 p.

IANHEZ, L. E. *et al.* Hepatopatia como causa de óbito pós-transplante renal. **J. Bras. Nefrol.**, v. 19, n. 2, p. 138-42, Jun. 1997.

ICHIKAWA, Y. Retrospective Study of the Effects of Cyclosporine in Comparison With Azathioprine on Renal Transplant Recipients Infected With Hepatitis C Virus. **Transplantation Proceedings**, v. 38, p. 3451-53, Dec. 2006.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Projeção da População do Brasil por sexo e idade: 1980-2050 - Revisão 2008**. Disponível em: <[http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao\\_da\\_populacao/2008/default.shtm](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2008/default.shtm)>. Acesso em: 28 dez. 2008.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Tábuas Completas de Mortalidade - 2007**. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/tabuadevida/2007/default.shtm>>. Acesso em: 28 set. 2008.

KAMAR, N. Does Cyclosporine Have a Beneficial Effect of the Course of Chronic Hepatitis C Infection After Renal Transplantation? **Transplantation Proceedings**, v. 38, p. 1329-32, Jun. 2006.

KAMAR, N. *et al.* Diabetes mellitus after kidney transplantation: a French multicentre observational study. **Nephrol Dial Transplant**, v. 22, n. 7, p. 1986-93, Jul 2007.

KAMAR, N. *et al.* Evidence that clearance of hepatitis C virus RNA after alpha-interferon therapy in dialysis patients is sustained after renal transplantation. **J Am Soc Nephrol**, v. 14, n. 8, p. 2092-8, Aug. 2003.

KAMAR, N. *et al.* Hepatitis C virus-related kidney disease: an overview. **Clin Nephrol.**, v. 69, n. 3, p. 149-60, Mar. 2008.

KAMAR, N. *et al.* Natural History of Hepatitis C Virus-Related Liver Natural History of Hepatitis C Virus-Related Liver. **American Journal of transplantation**, v. 5, p. 1704-12, Jul. 2005

KAMAR, N. *et al.* New-onset diabetes mellitus incidence and risk factors in kidney transplantation: results of the observational cross-sectional study diapason. **Transplant Proc**, v. 38, n. 7, p. 2295-2301, Sep 2006.

KAMAR, N. *et al.* Treatment of hepatitis C virus infection (VHC) after renal transplantation: implications for VHC-positive dialysis patients awaiting a kidney transplant. **Transplantation**, v.82, n.7, p.853-856, Oct. 2006<sub>a</sub>.

KASISKE, B.L. *et al.* Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. **American Journal of Transplantation**, v. 3, n. 2, p. 178-85, Feb. 2003.

Kidney disease improving global outcomes (KDIGO): clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. **Kidney Int**, v.73, sup. 109, p.S1–S99, Apr. 2008.

KOKOGLU, H. U. *et al.* Efficacy and tolerability of pegylated-interferon alpha-2a in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 21, n. 3, p. 575-80, Mar. 2006.

KOKSAL I. Pegylated interferon for treatment in hemodialysis patients With chronic hepatitis C. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 21, p. 491-94, Mar. 2006.

LÓPEZ R, *et al.* Minimal model analysis in nondiabetic renal transplant recipients with hepatitis C. **Transplant Proc**, v. 37, n. 3, p. 1446-8, Apr. 2005.

LÓPEZ-HIDALGO, R. *et al.* Association between diabetes mellitus and hepatitis C in kidney transplant patients. **Nefrologia**, v. 24, n. 6, p. 572-8, Jan. 2004.

MAHMOUD, I.M. *et al.* The impact of hepatitis C virus viremia on renal graft and patient survival: a 9-year prospective study. **Am J Kidney Dis**, v. 43, n. 1, p. 131-9, Jan; 2004.

MAHMOUD, I.M. *et al.* Interferon therapy in hemodialysis patients with chronic hepatitis C: study of tolerance, efficacy and post-transplantation course. **Nephron Clin Pract**, v. 100, n. 4, p. 133-9, Jan. 2005.

MAUSKOPF, J. A. *et al.* Principles of Good Practice for Budget Impact Analysis: Report of the ISPOR TaskForce on Good Research Practices – Budget Impact Analysis. **Value in Health**. v. 10, n 5, Sep. 2007

MAUSKOPF, J. A. *et al.* Budget impact analysis: review of the state of the art. **Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research**. v. 5 n. 1 p. 65-79, Feb. 2005

MANDELBLATT, J. S. *et al.* Assessing the effectiveness of health interventions in: GOLD, M. R. *et al.* **Cost-effectiveness in health and medicine**. New York: Oxford University Press, 1996. p. 135-75

MAR, J ; *et al.* Calculation of Prevalence with Markov Models: Budget Impact Analysis of thrombosis for Stroke. **Medical Decision Making**. v..28, n.4, p 481-90, Jul-Ago 2008

MARKELL M. New-onset diabetes mellitus in transplant patients: pathogenesis, complications, and management. **Am J Kidney Dis**, v. 43, n. 6, p. 953-65, Jun. 2004.

MCCAUGHAN, G.W.; ZEKRY, A. Effects of immunosuppression and organ transplantation on the natural history and immunopathogenesis of hepatitis C virus infection. **Transplant Infectious Disease**, v. 2, n.4, p.166-85, Dez. 2000.

McGREGOR, M, Cost-utility analysis: Use QALYs only with great caution. **CMAJ**, v.168, n.4, p. 433 -34 Feb. 2003.

MEDEIROS, M. T. G. *et al.* Prevalência e fatores associados à hepatite C em pacientes de hemodiálise. **Revista de Saúde Pública**, v.35 n.2, p.187-193, 2004

MEYERS, C.M. *et al.* Hepatitis C and renal disease: an update. **Am J Kidney Dis**, v. 42, n. 4, p. 631-57, Oct. 2003.

MORALES, J.M. *et al.* The influence of hepatitis B and hepatitis C virus infection in the recipient on late renal allograft failure. **Nephrol Dial Transplant**, v. 19, sup. 3, p. 72-6, Jun. 2004.

MORALES, J.M. *et al.* Membranous Glomerulonephritis Associated With Hepatitis C Virus Infection In Renal Transplant Patients. **Transplantation**, v. 63, n. 11, p. 1634-1639, Jun. 1997.

MOUSA, D H *et al.* Alpha-interferon with ribavirin in the treatment of hemodialysis patients with hepatitis C. **Transplantation Proceedings**, v. 36, n. 6, p. 1831-1834, 2004.

NAKAYAMA, E. *et al.* Prognosis of Anti-Hepatitis C Virus Antibody-Positive Patients on Regular Hemodialysis Therapy. **J Am Soc Nephrol**, v.11, n.10, p. 1896-902, Oct. 2000

NATIONAL INSTITUTE FOR CLÍNICAL EXCELLENCE.(NICE) Interferon alfa (pegylated and non-pegylated) and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. **Technology Appraisal Guidance 75**, England, 2004.

NATOV, S.N. Hepatitis C virus in chronic dialysis patients. **Minerva Urol Nefrol**, v. 57, n. 3, p. 175-97, Sep 2005.

NATOV, S.N.; PEREIRA, B.J.G. Management of Hepatitis C Infection in Renal Transplant Recipients. **American Journal of Transplantation**, v. 2, n.6, p. 483-90, Jul.2002.

OKUDA, K, YOKOSUKA, O. Natural history of chronic hepatitis C in patients on hemodialysis: Case control study with 4-23 years of follow-up. **World J Gastroenterol**, v. 10, n. 15, p. 2209-12, Aug. 2004.

OZDEMIR, B.H. *et al.* De novo glomerulonephritis in renal allografts with hepatitis C virus infection. **Transplant Proc**, v. 38, n. 2, p. 492-5, Mar 2006.

OZDEMIR, B.H. *et al.* VHC antibody positivity significantly affects renal allograft survival. **Transplant Proc**, v. 35, n. 7, p. 2701-2, Nov 2003.

OZDEMIR, B.H. *et al.* Influence of pretransplant IFN-alpha therapy on interstitial fibrosis in renal allografts with hepatitis C virus infection. **Ren Fail**, v. 29, n. 5, p. 615-22, Jan. 2007.

PEDROSO, S. *et al.* Impact of hepatitis C virus on renal transplantation: association with poor survival. **Transplant Proc**, v. 38, n. 6, p. 1890-4, Jul-Aug. 2006.

PEREIRA, B.J. *et al.* Effect of hepatitis C infection and renal transplantation on survival in end-stage renal disease. **Kidney International**, v.53, n.5, p.1374-81, May. 1998.



PEREZ, R.M. *et al.* Hepatitis C virus infection in renal transplant patients: a comparative study with immunocompetent patients. **Clin Transpl**, v. 19, p. 763-8, Dec. 2005<sub>a</sub>.

PEREZ, R.M. *et al.* Is alanine aminotransferase a good marker of histologic hepatic damage in renal transplant patients with hepatitis C virus infection? **Clin Transplant**, v. 19, n. 5, p. 622-5, Oct 2005<sub>b</sub>.

PEREZ, R.M. *et al.* Is hepatitis C more aggressive in renal transplant patients than in patients with end-stage renal disease? **J Clin Gastroenterol**, v. 40, n. 5, p. 444-8, May-Jun. 2006.

PEREZ, R.M. *et al.* Unexpected distribution of hepatitis C virus genotypes in patients on hemodialysis and kidney transplant recipients. **J Med Virol**, v. 69, n. 4, p. 489-94, Apr. 2003.

POL, S. *et al.* Treatment of chronic hepatitis C in special groups. **J Hepatol**, v. 31, n. Sup. 1, p. 205-9, Jan. 1999.

RENDINA, M. *et al.* The treatment of chronic hepatitis C with peginterferon alfa-2a (40 kDa) plus ribavirin in haemodialysed patients awaiting renal transplant. **J Hepatol**, v. 46, n. 5, p. 768-74, May 2007.

RICHARDSON, J. **Cost Utility Analysis: What Should be Measured; Utility, Value or Healthy Year Equivalents?** Paper presented to the 1990 Second World Congress on Health Economics University of Zurich, Switzerland September 10 - 14, 1990 ISSN 1038-9547 ISBN 1 875677 12 7

RIDRUEJO, E. *et al.* Hepatitis C virus infection and outcome of renal transplantation. **Transplant Proc**, v. 39, n. 10, p. 3127-30, Dec. 2007.

ROCHA, C. M. *et al.* Efficacy and tolerance of interferon-alpha in the treatment of chronic hepatitis C in end-stage renal disease patients on hemodialysis. **Liver Int.**, v. 3, n. 3, p. 305-10, Apr. 2006.

RODRIGO, E. *et al.* New-onset diabetes after kidney transplantation: risk factors. **J Am Soc Nephrol**, v. 17, n. 12 Sup. 3, p. S291-5, Dec. 2006.

RUSSO, M.W. *et al.* Interferon monotherapy for dialysis patients with chronic hepatitis C: an analysis of the literature on efficacy and safety. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 98, n. 7, p. 1610-15, Jul. 2003.

RUSSO, M.W. *et al.* Randomized trial of pegylated interferon a-2b monotherapy in haemodialysis patients with chronic hepatitis C. **Nephrol Dial Transplant**, v. 21, p. 437-43, Feb. 2006.

SAVAS, N. *et al.* Clínic course of hepatitis C virus infection in renal transplant recipients. **Transplant Proc**, v. 39, n. 4, p. 984-6, May. 2007.

SEEFF, L B. Natural History of Hepatitis C. **The American Journal of Medicine**, V. 107, n. 6, p.10-15, Sup. 2, Dec. 1999.

SEEFF, LB. **Natural History of Hepatitis C.** Apresentação de slides Disponível em: <<http://www.hepfi.org/learning/presentations/seef/index.htm>> Acesso em 16 nov. 2008

SENS, Y. A. *et al.* Posttransplant diabetes mellitus in renal transplant patients with hepatitis C virus. **Transplant Proc**, v. 36, n. 4, p. 886-8, May. 2004 .

SERÓN, D. *et al.* Late renal allograft failure between 1990 and 1998 in Spain: a changing scenario. **Transplantation**, v. 76, n. 11, p. 1588-94, Dec. 2003.

SEZER, S. *et al.* Risk factors for development of posttransplant diabetes mellitus in renal transplant recipients. **Transplant Proc**, v. 38, n. 2, p. 529-32, Mar. 2006.

SEZER, S. *et al.* Renal transplantation offers a better survival in VHC-infected ESRD patients. **Clin Transplant**, v. 18, n. 5, p. 619-23, Oct. 2004.

SHAH, T. *et al.* Risk factors for development of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. **Transplantation**, v. 82, n. 82, p. 1673-6, Dec. 2006.

SHARMA, R.K. *et al.* Chronic hepatitis C virus infection in renal transplant: treatment and outcome. **Clin Transplant**, v. 20, n. 6, p. 677-83, Nov. 2006.

SHEPHERD, J. *et al.* Clinical-and cost-effectiveness of pegylated interferon alfa in the treatment of chronic hepatitis C: A systematic review and economic evaluation. **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, v.21, n.1, p.47-54, Mar.2005

SHEPHERD, J. *et al.* Combination therapy (interferon alfa and ribavirin) in the treatment of chronic hepatitis C: a rapid and systematic review. **Health Technol Assess**, v. 4, n. 33, Jan. 2000.

SHEPHERD, J. *et al.* Pegylated interferon  $\alpha$ -2a and -2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. **Health Technol Assess**, v. 8, n. 39, Apr. 2004.

SIKOLE, A. *et al.* Treatment of hepatitis C in hemodialysis patients with pegylated interferon alpha-2a as monotherapy. **Ren Fail.**, v. 29, n. 8, p. 961-6, 2007.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA (Brasil). **Epidemiologia da Infecção pelo vírus da Hepatite C no Brasil**: Relatório do Grupo de Estudo da SBH. Disponível em: <[http://www.fmt.am.gov.br/trabalhos/anais/virologia/infec\\_brasil.htm](http://www.fmt.am.gov.br/trabalhos/anais/virologia/infec_brasil.htm)>. Acesso em: 02 fev. 2007.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA. (Brasil) **Consenso sobre condutas nas hepatites virais B e C**, São Paulo, agosto de 2005.  
<[http://www.sbhepatologia.org.br/pdf/uploads/34930consenso\\_redacao\\_final\\_c.pdf](http://www.sbhepatologia.org.br/pdf/uploads/34930consenso_redacao_final_c.pdf)> acesso em 13/07/2007

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA (Brasil). **Censo 2008**. Disponível em <<http://www.sbn.org.br/Censo/2008/censoSBN2008.pdf>> Acesso em 15 dez. 2008

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA (Brasil). **Censo 2007**. Disponível em <[http://www.sbn.org.br/Censo/2007/censo\\_SBN\\_2007.ppt](http://www.sbn.org.br/Censo/2007/censo_SBN_2007.ppt)> Acesso em 16 nov. 2008

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA (Brasil). **Censo 2006**. Disponível em:<<http://www.sbn.org.br/Censo/2006/censoSBN2006.ppt>>. Acesso em: 02 abr. 2007.

SONSOUNK, M. A. A Cost-Identification Analysis of Screening and Surveillance of Hepatitis C Infection in a Prospective Cohort of Dialysis Patients, **Dig Dis Sci** v.53, p.1093-1099, 2008.

SPIEGEL, B. M. *et al.* .Impact of Hepatitis C on Health Related Quality of Life: A Systematic Review and Quantitative Assessment. **Hepatology**. v.41, n.4, p.790-800, Apr. 2005.

SPOREA, I. *et al.* Pegylated-interferon alpha 2a treatment for chronic hepatitis C in patients on chronic haemodialysis. **World J Gastroenterol** , v.12, n.26, p.4191-94, Jul. 2006.

STEHMAN-BREEN, C.O. *et al.* Risk of death among chronic dialysis patients infected with hepatitis C virus. **Am J Kidney Dis**. v.32 n.4, p.629-34, Oct. 1998

TANG, T. LAI, K. N. Chronic viral hepatitis in hemodialysis patients. **Hemodialysis International** , v. 9 , p. 169-79, Apr. 2005.

TERRAULT, N. .A.; ADEY, D. B. The kidney transplant recipient with hepatitis C infection: pre- and posttransplantation treatment. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 2, n. 3, p. 563-75, Mar. 2007.

VAN LEUSEN, R, *et al.* Pegylated interferon- $\alpha$ -2a (40 kD) and ribavirin in haemodialysis patients with chronic hepatitis C. **Nephrol Dial Transplant**, v.23, n.2, p. 721-725, Feb. 2008.

VARAUT, A. *et al.* Diagnostic accuracy of the fibrotest in hemodialysis and renal transplant patients with chronic hepatitis C virus. **Transplantation**, v.80, n.11, p.1550-55, Dec. 2005

WORLD HEALTH ORGANIZATION. (WHO) **Hepatitis.2002**. Disponível em: <<http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/Hepc.pdf>>. Acesso em: 12 abr. 2007.

YILDIZ, A. *et al.* Association between hepatitis C virus infection and development of posttransplantation diabetes mellitus in renal transplant recipients. **Transplantation**, v. 74, n. 8, p. 1109-13., Oct. 2002.

YOUNOSSI, Z. M. *et al.* Assessment of Utilities and Health-Related Quality of Life in Patients With Chronic Liver Disease. **Am J Gastroenterol**. v.96, n.2, p.579-583, Feb. 2001.

## APÊNDICE A - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS - EFETIVIDADE

### Considerações Preliminares

As medidas de qualidade de vida vêm ocupando espaço cada vez maior nas pesquisas clínicas e na área de avaliação de tecnologias em saúde, tornando-se referência importante na aferição de resultados de diferentes intervenções. Isto porque medidas como os anos de vida ganho, nem sempre conseguem expressar todas as dimensões envolvidas das intervenções terapêuticas em um indivíduo. No campo da avaliação tecnológica em saúde, a utilização destas medidas permitiu o desenvolvimento de estudos mais apropriados à comparação de diferentes tecnologias de cuidado.

A obtenção destas medidas pode ser feita de modo direto, questionando-se o próprio indivíduo atingido pela condição de interesse, ou de modo indireto, através de consulta a terceiros, tais como especialistas no cuidado de pessoas acometidas pela condição estudada.

No estudo “Avaliação da razão custo-efetividade do tratamento da hepatite C em candidatos a transplante renal” as dificuldades para a obtenção das medidas de modo direto encaminharam a escolha para a busca de informações junto a especialistas. Desta forma, profissionais capacitados para o cuidado a transplantados renais estão sendo convidados a opinar sobre a qualidade de vida de um transplantado renal vivenciando condições clínicas pré-definidas. A fim de estabelecer um consenso entre as opiniões obtidas propõe-se um painel com base na técnica Delphi

O Painel será realizado contando com a participação de nefrologistas com sólida experiência no acompanhamento a clientes submetidos a transplante renal. Os participantes não serão identificados e suas opiniões serão coletadas através de questionários impressos ou disponibilizados através da internet. Após uma primeira rodada, em que todos os participantes irão atribuir uma pontuação para as situações descritas, a pontuação média encontrada será informada a cada participante. De posse desta informação, o participante poderá, caso julgue adequado, alterar os valores por ele atribuídos à questão proposta.

Existem 8 questões descrevendo condições hipotéticas, com objetivo de desenhar um cenário no qual um evento de interesse é destacado. Para cada condição o Sr (a) será convidado, com base em seus conhecimentos técnicos e sua experiência, a atribuir um valor representativo da qualidade de vida de uma pessoa vivenciando a situação descrita.

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, \_\_\_\_\_, R.G: \_\_\_\_\_, declaro, por meio deste termo, que concordei em participar da pesquisa intitulada **Avaliação da razão custo-efetividade do tratamento da Hepatite C em candidatos a transplante renal**, desenvolvida por Frances Valéria Costa e Silva (UERJ), como requisito do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva do Instituto de medicina Social / UERJ. Fui informado (a) de que a pesquisa é orientada pelo Profº Dr. Cid Manso de Mello Vianna e que poderei contatar a responsável pela pesquisa a qualquer momento que julgar necessário através do telefone nº. 8831-3487ou e-mail francesvcs@gmail.com

Afirmo que aceitei participar por minha própria vontade, sem receber qualquer incentivo financeiro e com a finalidade exclusiva de colaborar para o sucesso da pesquisa. Fui informado(a) dos objetivo estritamente acadêmico do estudo, que, em linhas gerais é: Avaliar o custo-efetividade dos diferentes esquemas terapêuticos propostos na literatura para o tratamento da hepatite C em pacientes dialisados candidatos a um transplante renal *versus* o não tratamento.

Fui também esclarecido(a) de que os usos das informações por mim oferecidas estão submetidos às normas éticas destinadas à pesquisa envolvendo seres humanos, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Conselho Nacional de Saúde, do Ministério da Saúde.

Minha colaboração se fará de forma anônima, por meio de emissão da opinião de especialista sobre estados de saúde hipotéticos, descritos em um formulário eletrônico. O acesso e a análise dos dados coletados se farão apenas pela pesquisadora e seu orientador.

Estou ciente de que, caso eu tenha dúvida ou me sinta prejudicado(a), poderei contatar a pesquisadora responsável, seu orientador, ou ainda o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Medicina Social da UERJ (CEP-IMS), situado na Rua São Francisco Xavier, 524 - sala 7.003-D, Maracanã, Rio de Janeiro (RJ), CEP 20559-900, telefone (x-21) 2587-7303 ramal 248 ou 232 e fax (x-21) 2264-1142.

A pesquisador(a) principal do estudo me ofertou uma cópia assinada deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme recomendações da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Fui ainda informado(a) de que posso me retirar desse estudo a qualquer momento, sem sofrer quaisquer sanções ou constrangimentos

Rio de Janeiro, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Assinatura do(a) participante: \_\_\_\_\_

Assinatura da pesquisadora: \_\_\_\_\_

### Características do Entrevistado:

Nome: \_\_\_\_\_

e-mail: \_\_\_\_\_

Vinculação institucional: \_\_\_\_\_

Tempo de experiência no acompanhamento de transplantados renais: \_\_\_\_\_

### Questões:

**Circule** o número que correspondente a sua opção de resposta em cada questão proposta

#### Questão 1

Considerando uma escala de 0 a 10, onde 0 significa a morte e 10 a melhor qualidade de vida que um indivíduo poderia experimentar, que número você atribuiria a um paciente com estas características: Homem, 40 anos, rim único perdido em decorrência de trauma, após seis meses em hemodiálise regular foi transplantado e recebeu um rim idêntico. Sua evolução após o transplante é isenta de complicações de qualquer natureza

Qual é a qualidade de vida deste indivíduo

No 1º ano pós-transplante?	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5	<input type="radio"/> 6	<input type="radio"/> 7	<input type="radio"/> 8	<input type="radio"/> 9	<input type="radio"/> 10
No 5º ano pós-transplante?	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5	<input type="radio"/> 6	<input type="radio"/> 7	<input type="radio"/> 8	<input type="radio"/> 9	<input type="radio"/> 10
No 10º ano pós-transplante?	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5	<input type="radio"/> 6	<input type="radio"/> 7	<input type="radio"/> 8	<input type="radio"/> 9	<input type="radio"/> 10

#### Questão 2

Tendo como referência o valor atribuído ao paciente descrito na questão nº 1, que número você atribuiria a um paciente homem, 40 anos, **VHC +**, rim único perdido em decorrência de trauma, foi transplantado e recebeu um rim idêntico, evoluindo sem quaisquer complicações após o transplante

Qual é a qualidade de vida deste indivíduo

No 1º ano pós-transplante?	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5	<input type="radio"/> 6	<input type="radio"/> 7	<input type="radio"/> 8	<input type="radio"/> 9	<input type="radio"/> 10
No 5º ano pós-transplante?	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5	<input type="radio"/> 6	<input type="radio"/> 7	<input type="radio"/> 8	<input type="radio"/> 9	<input type="radio"/> 10
No 10º ano pós-transplante?	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5	<input type="radio"/> 6	<input type="radio"/> 7	<input type="radio"/> 8	<input type="radio"/> 9	<input type="radio"/> 10

**Questão 3**

Tendo como referência o **valor atribuído** ao paciente descrito na questão nº 1, que número você atribuiria a um paciente homem, 40 anos, rim único perdido em decorrência de trauma, foi transplantado e recebeu um rim idêntico, evoluindo sem outras complicações EXCETO apresentar **HEPATITE C** crônica ativa no primeiro ano pós-transplante.

Qual é a qualidade de vida deste indivíduo

No 1º ano pós-transplante?	<input type="text" value="0"/>	1	<input type="text" value="2"/>	3	<input type="text" value="4"/>	5	<input type="text" value="6"/>	7	<input type="text" value="8"/>	9	<input type="text" value="10"/>
No 5º ano pós-transplante?	<input type="text" value="0"/>	1	<input type="text" value="2"/>	3	<input type="text" value="4"/>	5	<input type="text" value="6"/>	7	<input type="text" value="8"/>	9	<input type="text" value="10"/>
No 10º ano pós-transplante?	<input type="text" value="0"/>	1	<input type="text" value="2"/>	3	<input type="text" value="4"/>	5	<input type="text" value="6"/>	7	<input type="text" value="8"/>	9	<input type="text" value="10"/>

**Questão 4**

Tendo como referência o **valor atribuído** ao paciente descrito na questão nº 1, que número você atribuiria a um paciente homem, 40 anos, rim único perdido em decorrência de trauma, foi transplantado e recebeu um rim idêntico, evoluindo sem outras complicações EXCETO desenvolver **Cirrose** em consequência da hepatite C.

Qual é a qualidade de vida deste indivíduo na ocasião do diagnóstico da cirrose.

<input type="text" value="0"/>	1	<input type="text" value="2"/>	3	<input type="text" value="4"/>	5	<input type="text" value="6"/>	7	<input type="text" value="8"/>	9	<input type="text" value="10"/>
--------------------------------	---	--------------------------------	---	--------------------------------	---	--------------------------------	---	--------------------------------	---	---------------------------------

**Questão 5**

Tendo como referência o valor atribuído ao paciente descrito na questão nº 1, que número você atribuiria a um paciente homem, 40 anos, rim único perdido em decorrência de trauma, foi transplantado e recebeu um rim idêntico, evoluindo sem complicações EXCETO o **desenvolvimento de Diabetes Mellitus (DM)** nos primeiro ano pós-transplante. São efetuadas as medidas preconizadas para tratamento do DM pós- transplante e a doença cursa **SEM** complicações.

Qual é a qualidade de vida deste indivíduo

No 1º ano após diagnóstico do DM	<input type="text" value="0"/>	1	<input type="text" value="2"/>	3	<input type="text" value="4"/>	5	<input type="text" value="6"/>	7	<input type="text" value="8"/>	9	<input type="text" value="10"/>
No 5º ano após diagnóstico do DM	<input type="text" value="0"/>	1	<input type="text" value="2"/>	3	<input type="text" value="4"/>	5	<input type="text" value="6"/>	7	<input type="text" value="8"/>	9	<input type="text" value="10"/>
No 10º ano após diagnóstico do DM	<input type="text" value="0"/>	1	<input type="text" value="2"/>	3	<input type="text" value="4"/>	5	<input type="text" value="6"/>	7	<input type="text" value="8"/>	9	<input type="text" value="10"/>

**Questão 6**

Tendo como referência o valor atribuído ao paciente descrito na questão nº 1, que número você atribuiria a um paciente homem, 40 anos, rim único perdido em decorrência de trauma, foi transplantado e recebeu um rim idêntico, evoluindo sem outras complicações EXCETO o desenvolvimento de Diabetes Mellitus (DM) nos primeiro ano pós-transplante. Apesar da prescrição das medidas preconizadas para tratamento do DM pós-transplante a doença cursa COM complicações comuns ao DM.

Qual é a qualidade de vida deste indivíduo

No 1º ano após diagnóstico do DM	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	<input type="text" value="4"/>	<input type="text" value="5"/>	<input type="text" value="6"/>	<input type="text" value="7"/>	<input type="text" value="8"/>	<input type="text" value="9"/>	<input type="text" value="10"/>
No 5º ano após diagnóstico do DM	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	<input type="text" value="4"/>	<input type="text" value="5"/>	<input type="text" value="6"/>	<input type="text" value="7"/>	<input type="text" value="8"/>	<input type="text" value="9"/>	<input type="text" value="10"/>
No 10º ano após diagnóstico do DM	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	<input type="text" value="4"/>	<input type="text" value="5"/>	<input type="text" value="6"/>	<input type="text" value="7"/>	<input type="text" value="8"/>	<input type="text" value="9"/>	<input type="text" value="10"/>

**Questão 7**

Tendo como referência o valor atribuído ao paciente descrito na questão nº 1, que número você atribuiria a um paciente homem, 40 anos, rim único perdido em decorrência de trauma, foi transplantado e recebeu um rim idêntico, evoluindo sem outras intercorrências EXCETO desenvolver GLOMERULOPATIA membranoproliferativa no primeiro ano após o transplante.

Qual é a qualidade de vida deste indivíduo

No 1º ano pós-transplante?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	<input type="text" value="4"/>	<input type="text" value="5"/>	<input type="text" value="6"/>	<input type="text" value="7"/>	<input type="text" value="8"/>	<input type="text" value="9"/>	<input type="text" value="10"/>
No 5º ano pós-transplante?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	<input type="text" value="4"/>	<input type="text" value="5"/>	<input type="text" value="6"/>	<input type="text" value="7"/>	<input type="text" value="8"/>	<input type="text" value="9"/>	<input type="text" value="10"/>
No 10º ano pós-transplante?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	<input type="text" value="4"/>	<input type="text" value="5"/>	<input type="text" value="6"/>	<input type="text" value="7"/>	<input type="text" value="8"/>	<input type="text" value="9"/>	<input type="text" value="10"/>

**Questão 8**

Tendo como referência o valor atribuído ao paciente descrito na questão nº 1, que número você atribuiria a um paciente homem, 40 anos, rim único perdido em decorrência de trauma, foi transplantado e recebeu um rim idêntico PERDENDO O ENXERTO.

Qual é a qualidade de vida deste indivíduo se esta perda ocorre

1 ano após o transplante?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	<input type="text" value="4"/>	<input type="text" value="5"/>	<input type="text" value="6"/>	<input type="text" value="7"/>	<input type="text" value="8"/>	<input type="text" value="9"/>	<input type="text" value="10"/>
5 anos após o transplante?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	<input type="text" value="4"/>	<input type="text" value="5"/>	<input type="text" value="6"/>	<input type="text" value="7"/>	<input type="text" value="8"/>	<input type="text" value="9"/>	<input type="text" value="10"/>
10 anos após o transplante?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	<input type="text" value="4"/>	<input type="text" value="5"/>	<input type="text" value="6"/>	<input type="text" value="7"/>	<input type="text" value="8"/>	<input type="text" value="9"/>	<input type="text" value="10"/>



## APÊNDICE B - ARTIGO 1

### CUSTO-EFETIVIDADE DO TRATAMENTO DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C EM CANDIDATOS A TRANSPLANTE RENAL SUBMETIDOS À DIÁLISE.

Cost-effectiveness of hepatitis C treatment in patients on dialysis awaiting renal transplantation.

---

#### RESUMO:

O estudo estima a razão de custo-utilidade do tratamento da infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) em candidatos a transplante renal a partir da perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). Teve como objetivo geral avaliar a razão de custo-utilidade do tratamento da infecção pelo VHC em pacientes dialisados, candidatos a transplante renal, tendo como esquemas terapêuticos alternativos o interferon- $\alpha$  em monoterapia; o interferon peguilado em monoterapia; o interferon- $\alpha$  em terapia combinada com ribavirina e o interferon peguilado em terapia combinada com ribavirina, comparando-os com o não tratamento. Foi construído um modelo matemático para simulação de custos e resultados de cada estratégia avaliada. A definição dos estados de saúde relacionados à infecção pelo vírus da hepatite C em transplantados e a probabilidade de transição entre os estados foram derivadas da literatura. Medidas de utilidade foram derivadas de consultas a especialistas. Os custos foram derivados da tabela de procedimentos do SUS. Os resultados do estudo demonstraram que o tratamento da infecção pelo VHC antes do transplante renal é mais custo-efetiva que o não tratamento, apontando o interferon- $\alpha$  como a melhor opção.

Palavras-chave: Custo-efetividade; Hepatite C; Transplante Renal.

---

#### ABSTRACT:

The study analyze the cost-utility of the treatment of hepatitis C in renal transplant candidates using the Brazilian Public health system (SUS) perspective. The aim was to compare among distinct treatments: monotherapy with interferon- $\alpha$ , monotherapy with pegylated interferon, interferon- $\alpha$  associated with ribavirin, and pegylated interferon with ribavirin, and with those without treatment. A mathematic model was developed to analyze the simulation of costs and results of each strategy adopted. The definition of the states of health related to the hepatitis C and the probability of the transition among the states derived from the literature. Utility measures derived from the specialists consultation. The costs derived from the SUS table. The results show that hepatitis C treatment before renal transplantation is more cost-effective than no treatment, pointing to interferon- $\alpha$  as the best option.

Key-words: Cost-effectiveness; hepatitis C; renal transplantation.

---

## 1- Introdução:

A elevada prevalência da hepatite C em indivíduos com insuficiência renal crônica, submetidos à hemodiálise, é explicada pela maior chance de exposição desta população ao vírus da hepatite C (VHC). As chances de estar infectado aumentam proporcionalmente em função do tempo de diálise (FISSEL *et al.*, 2004), e a possibilidade de um transplante renal para esta população traz, como demanda, a definição de condutas diante de candidatos a um transplante infectados pelo vírus da hepatite C.

A evolução dos indivíduos infectados pelo VHC após o transplante envolve riscos. Entretanto, conforme demonstram Sezer *et al.* (2004), o transplante é uma opção melhor, quando comparado à permanência em diálise. A relevância da doença hepática como questão a ser enfrentada no transplante renal é conhecida, mas não há um consenso sobre a conduta apropriada para candidatos infectados com o VHC (CORREA *et al.* 2003).

O tratamento da infecção pelo vírus da hepatite C antes do transplante renal tem sido advogada em estudos sobre a efetividade do interferon no indivíduo com doença renal crônica. Natov e Pereira (2002), discutindo o manuseio do VHC no transplante renal, referem-se ao tratamento prévio do candidato ao transplante VHC + como “*safety, but probably less cost-effective strategy*” (p.487), indicando a necessidade de estudos controlados que avaliem os efeitos em longo prazo do uso do medicamento antes do transplante renal.

O tratamento da infecção pelo VHC antes do transplante renal, independente do grau de lesão hepática, deve ser avaliado em face da possibilidade de redução de lesões extra-hepáticas, inclusive sobre o órgão transplantado (BLOOM; LAKE, 2006). O uso do interferon pode reduzir a ocorrência de glomerulonefrites “*de novo*” em transplantados renais VHC positivo, sugerindo-se seu uso para todos os candidatos a um transplante renal nesta condição (CRUZADO *et al.*, 2003). Tal achado é corroborado por revisão empreendida por Fabrizi *et al.* (2005<sub>b</sub>), onde a potencial prevenção da glomerulonefrite imunomediada, decorrente da presença do VHC, é referida como razão adicional para o tratamento de pacientes infectados antes do transplante renal.

Evidências preliminares também sugerem que as terapias antivirais antes do transplante renal, associadas a novos regimes imunossupressores, podem diminuir a ocorrência de diabetes mellitus em pacientes infectados pelo VHC (FABRIZI *et al.*, 2005<sub>a</sub>).

A decisão sobre as condutas voltadas para esta clientela é perpassada por incertezas: além das repercussões negativas da infecção no resultado do transplante renal, a efetividade

clínica dos tratamentos disponíveis para indivíduos infectados pelo VHC abriga amplas variações, efeitos colaterais importantes, significativas taxas de interrupção de tratamento e custos muito variáveis. Diante deste quadro, um estudo explorando o custo e a efetividade do tratamento da infecção pelo vírus da hepatite C em candidatos a um transplante renal, considerando diferentes esquemas terapêuticos, pode contribuir com a definição de condutas relacionadas ao cuidado desta população. Este estudo teve como objetivo avaliar o custo-utilidade dos diferentes esquemas terapêuticos propostos na literatura para o tratamento da hepatite C em pacientes dialisados candidatos a um transplante renal *versus* o não-tratamento, considerando a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

## 2 - Material e métodos:

### 2.1 - Modelo de decisão:

A fim de estimar as consequências do tratamento da infecção pelo vírus da hepatite C em candidatos a um transplante renal, foi construído um modelo de decisão para simular a evolução de uma coorte de transplantados renais tratados, previamente ao transplante, com diferentes esquemas terapêuticos, comparando-se os resultados obtidos com o não-tratamento.

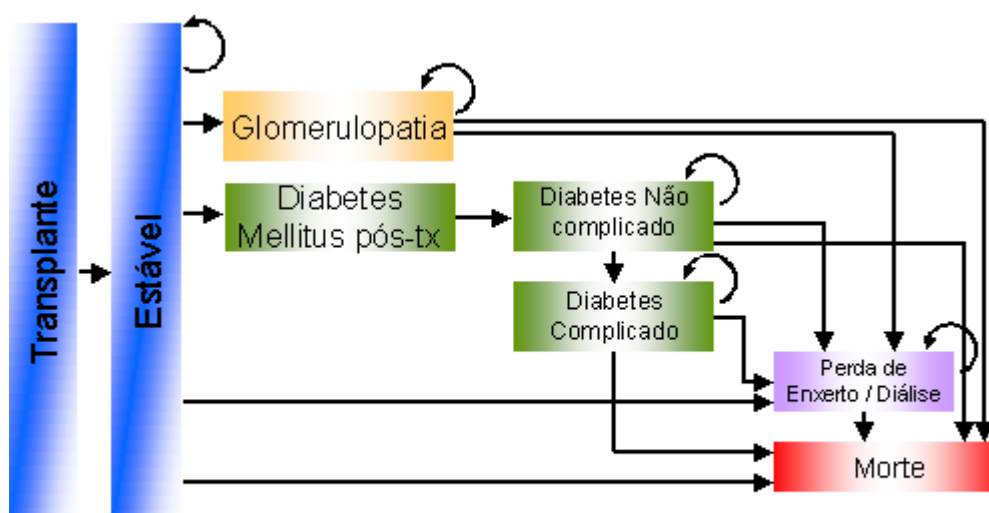
Foram criados cinco cenários. Uma vez que o cuidado-padrão para o caso-referência não está solidamente estabelecido (KDIGO, 2008) e a ausência de diretrizes terapêuticas claras para este grupo de pacientes faz com que o não-tratamento caracterize uma opção frequente, este foi tomada como cuidado-padrão.

Os demais cenários incorporaram o tratamento medicamentoso para todos os pacientes e se distinguem pelo protocolo de medicamento utilizado. As estratégias avaliadas foram: (a) interferon- $\alpha$  em monoterapia, 3000.000UI 3x/semana; (b) interferon- $\alpha$ , 3000.000UI 3x/semana combinado com ribavirina (200mg/3x semana); (c) interferon peguilado em monoterapia 120 mcg/ 1x semana e;(d) interferon peguilado 120 mcg/ 1x semana combinado com ribavirina (200mg/dia). A duração do tratamento foi de 48 semanas para todos os esquemas terapêuticos. As taxas de *drop-out* foram inseridas no modelos considerando-se a 24ª semana de tratamento como ponto de corte para interrupção do uso dos medicamentos, independente da razão da interrupção (efeitos adversos ou ausência de resposta precoce).

A história natural do transplante renal foi modelada usando-se uma simulação de Markov, onde coortes hipotéticas representadas por pacientes idênticos, com infecção pelo

VHC ou hepatite C leve, são transplantadas após intervenção terapêutica direcionada à infecção viral, e se movem entre estados de saúde definidos segundo descritores clínicos e histológicos (figura 1).

**Figura 1 – Impacto da infecção pelo vírus da Hepatite C no transplante renal**



O tempo foi representado por ciclos anuais durante os quais o paciente pode permanecer no mesmo estado de saúde, passar a um outro estado, morrer de causas relacionadas ao transplante renal ou morrer de outras causas relacionadas ao perfil epidemiológico da população geral. A simulação termina após 10 anos de acompanhamento do processo.

O caso de referência foi constituído por uma coorte de pacientes idênticos, composta por homens com 40 anos de idade, VHC+, que perderam função renal em decorrência de trauma e permanecem isentos de outras comorbidades no momento de realização do transplante. São transplantados após um período máximo de seis meses em hemodiálise, recebendo um rim idêntico, utilizando esquema de imunossupressão duplo (prednisona+ciclosporina). A infecção é definida por resultados de exames que comprovem a presença da partícula viral. A árvore de decisão incorporou os pacientes após a realização do transplante renal, distribuindo-os segundo terapêutica, prévia ao transplante, para a infecção

pelo vírus C.

O modelo considerou os custos diretos dos procedimentos transplante renal e do tratamento da hepatite C, adotando a perspectiva do sistema de saúde. As informações foram dispostas de forma a criar cinco cenários, conforme descritos anteriormente, com a ajuda de um *software* (Tree Age Pro ®) que calculou a razão de custo-utilidade das escolhas subjacentes a cada cenário, com ranqueamento dos resultados obtidos. Uma taxa de desconto de 5% foi adotada para custos e resultados.

## 2.2 - Fonte de Dados:

### 2.2.1 - Probabilidade de eventos

As modificações na história natural do transplante renal em decorrência da presença do VHC foram estimadas com base na literatura sobre o tema. A definição dos estados de transição do modelo foi atrelada à disponibilidade de informações de maior consistência sobre a associação de um dado evento após o transplante e a presença do VHC. Dados de revisão sistemática, quando disponíveis, foram selecionados em detrimento de estudos primários.

### 2.2.2 - Resposta ao tratamento

As estimativas de resposta ao tratamento foram extraídas da literatura. Foram considerados artigos abordando o resultado de diferentes esquemas terapêuticos no tratamento da infecção pelo VHC em renais crônicos. Revisões sistemáticas foram escolhidas, quando disponíveis. Na ausência destas, foram utilizados estudos primários. Em algumas situações (terapias combinadas com ribavirina), foram admitidos estudos-piloto para ajuste de dose de medicamento, dada a ausência de estudos de maior consistência dentre as bases pesquisadas.

### 2.2.3 - Custos

O custos foram derivados das tabelas de procedimentos do sistema único de saúde. Os valores do interferon- $\alpha$  e do interferon-peguilado, não especificados na referida tabela, foram obtidos através da consulta ao Banco de Preços do Ministério da Saúde (MS), identificando o preço de aquisição dos medicamentos para o SUS.

O valor do interferon-peguilado 2-b foi utilizado como referência para esta formulação do medicamento, diante ausência de informações sobre compras, pelo MS, do interferon peguilado 2-a.

### 2.2.4 - Utilidade

As medidas de utilidade foram obtidas de modo indireto, através da consulta a especialistas. Para tal, foi elaborado um questionário descrevendo estados de saúde associados com condições clínicas hipotéticas, passíveis de serem vivenciadas por um transplantado renal, tendo como referência inicial um transplantado renal em condições ideais (sem comorbidades, doador idêntico).

Os especialistas foram convidados a atribuir um valor representativo da qualidade de vida para cada estado de saúde descrito considerando uma escala de 0 a 10, em que 0 representava a morte e 10 a melhor qualidade de vida possível.

Os questionários foram respondidos por nove nefrologistas, vinculados a quatro serviços de referência para transplante renal no Estado do Rio de Janeiro.

## 2.3 - Pressupostos do Modelo

A infecção pelo VHC e a doença hepática leve são tratadas como sinônimos. Nesta condição, o cuidado-padrão, em candidatos a transplante renal, tem sido o não-tratamento, admitindo-se o transplante sem impedimentos. Considerou-se que toda a coorte é infectada pelo genótipo 1 do VHC.

Quanto à evolução após o transplante, foi aceita como verdade que pacientes não-

tratados teriam evolução semelhante àqueles tratados sem resposta sustentada, enquanto tratados com resposta virológica teriam evolução semelhante à de pacientes VHC negativos.

O impacto do tratamento da hepatite e seus efeitos colaterais na qualidade de vida de candidatos ao transplante não foi considerado. Foram estimados, apenas, os custos relacionados aos efeitos colaterais mais significativos, que implicavam na interrupção do tratamento ou na utilização de medicamentos de maior custo (cobertos pelo SUS) para seu controle. A possibilidade de retransplante não foi considerada. Desta forma, uma vez ocorrida a perda do enxerto renal, o paciente permanecesse em diálise até a morte.

## 2.4 - Parâmetros

### 2.4.1 – Estratégias avaliadas e efetividade clínica

O resultado do tratamento da infecção pelo VHC tem, como parâmetros, a resposta viral ao fim do tratamento, e a resposta viral sustentada (RVS) 24 semanas após o fim do tratamento. Entende-se por resposta viral sustentada níveis indetectáveis de RNA viral no plasma durante o período de seguimento pós-tratamento (SHEPHERD *et al.*, 2004).

Na população geral, o tratamento inicial da hepatite C moderada à severa era feito com interferon- $\alpha$  subcutâneo, 3 vezes na semana (SHEPHERD *et al.*, 2004). Entretanto, as evidências da superioridade da terapia combinada (interferon- $\alpha$  2a + ribavirina) na obtenção de taxas de resposta ao tratamento determinaram o estabelecimento desta como terapia padrão para tratamento da doença (NICE, 2004). Mais recentemente, o uso do interferon-peguilado tem sido proposto em substituição do interferon- $\alpha$  na terapia combinada, mediante sua maior efetividade na eliminação do vírus (SHEPHERD *et al.*, 2004).

Para a população acometida pela doença renal, as evidências sobre a superioridade do interferon-peguilado não se repetem, e a ribavirina tem sido contra-indicada em virtude da intensidade de seus efeitos hematológicos, que agravam o quadro de anemia presente em indivíduos renais crônicos (POL *et al.*, 1999). Por esta razão, o esquema terapêutico de referência para o tratamento da hepatite C nesta população tem sido o interferon- $\alpha$  em monoterapia.

Diferenças farmacocinéticas do interferon em indivíduos hemodialisados aumentam a meia-vida do medicamento nesse grupo (TERRAULT, ADEY, 2007), gerando maior efetividade do medicamento, mas também maior intensidade de seus efeitos colaterais (KAMAR *et al.*, 2006).

O suporte de estudos clínicos controlados na avaliação do tratamento da infecção pelo VHC na população renal crônica é escasso. As evidências mais sólidas sobre esquemas terapêuticos para este grupo tem foco no uso do interferon em monoterapia, sintetizadas em três revisões sistemáticas (RUSSO *et al.*, 2003; FABRIZI *et al.*, 2003; FABRIZI *et al.*, 2008), que abarcam 26 estudos singulares.

A investigação do interferon-peguilado na população em diálise é representada por número reduzido de trabalhos. Os resultados obtidos em alguns desses estudos (RUSSO *et al.*, 2006; KOKOGLU *et al.*, 2006; SPOREA *et al.*, 2006) foram sintetizados em revisão empreendida por Fabrizzi *et al.* (2008).

O uso da ribavirina em terapia combinada com interferon- $\alpha$  ou interferon peguilado é descrito em poucos estudos. Embora seus resultados pareçam promissores, geralmente envolvem pequenos grupos de pacientes, limitando a validade externa de seus achados. Destaca-se, no de estudo empreendido por Bruchfeld *et al.* (2001), a confirmação da efetividade da terapia combinada (ribavirina e interferon- $\alpha$ ) com redução na dose padrão da ribavirina e gerenciamento da anemia com elevadas doses de eritropoetina. Achados semelhantes foram apresentados por Mousa *et al.*, (2004), que argumenta a favor do uso da terapia combinada com base no aumento da taxa de resposta ao tratamento, com poucos efeitos adversos.

Com relação à associação do interferon peguilado e a ribavirina, van Leusen (2008) e Rendina (2008) enfatizam a elevada taxa de resposta sustentada para essa abordagem terapêutica em renais crônicos em diálise.

Tendo como referência os textos citados, foram selecionados três estudos dos quais foram derivadas as informações sobre a efetividade do tratamento inseridas na árvore de decisão (Quadro 1).



Quadro 1 –Parâmetros do Modelo - Efetividade do tratamento						
Esquema Terapêutico	Dose	% resposta sustentada <sup>5</sup>			% drop out	Referência
		Referência	Limite Inferior	Limite Superior		
INF <sup>1</sup>	3.000.000 UI 3x/sem <sup>6</sup>	33	19	47	19	Fabrizi, 2008
PEG <sup>2</sup>	135 µg/semana <sup>6</sup>	31	7	45	27	Fabrizi, 2008
InfRiba <sup>3</sup>	3.000.000UI + 200 mg 3x/sem	55	19 <sup>7</sup>	55 <sup>7</sup>	0	Mousa, 2004
PegRiba <sup>4</sup>	135 µg/semana+ 200 mg diariamente	97	19	97	14	Rendina, 2008

<sup>1</sup> INF: Interferon-α em monoterapia  
<sup>2</sup> Peg: Interferon-peguilado em monoterapia  
<sup>3</sup> InfRiba: Interferon-α em terapia combinada com ribavirina  
<sup>4</sup> PegRiba: Interferon-peguilado em terapia combinada com ribavirina  
<sup>5</sup> Taxas para infecção pelo genótipo 1  
<sup>6</sup> Existem variações nas doses/ duração dos estudos que fundamentam a revisão  
<sup>7</sup> Derivados

#### 2.4.2 - Estados de Saúde relacionados ao transplante e a infecção pelo VHC

A definição dos estados de saúde levou em consideração apenas as lesões extra-hepáticas relacionadas à presença do VHC em transplantados renais, destacando-se o *diabetes mellitus* pós-transplante (DMPT) e as glomerulopatias “*de novo*” como ocorrências mais solidamente documentadas. Assim sendo, após o transplante, os pacientes podem permanecer estáveis ou migrar para estados relacionados ao DMPT, as glomerulopatias, ou para estados absorvedores (perda de enxerto, morte associada à doença renal ou morte por outras causas).

Sobre o DMPT, a bibliografia consultada enfatiza o papel da soropositividade para o VHC como fator de risco independente para sua ocorrência (KASISKE *et al.*, 2003; LÓPEZ HIDALGO *et al.*, 2004; GOURISHANKAR *et al.*, 2004). Seu impacto no curso e no custo do transplante renal é definido pela necessidade de instituição de medidas terapêuticas específicas, incidência elevada de complicações próprias do diabetes (BURROUGHS *et al.*, 2007), e redução na sobrevida de enxerto e paciente (FABRIZI *et al.*, 2005). A ocorrência DMPT caracteriza um estado de transição que tem, como possibilidade de desdobramento o DMPT complicado, a perda do enxerto, a morte relacionada à condição de transplantado renal, além da morte por outras causas.

Com relação às lesões glomerulares, as mesmas são associadas à infecção pelo VHC em transplantados por HASSAN *et al.* (1999) CRUZADO *et al.* (2001) e ÖZDEMIR *et al.*

(2006), sendo a glomerulonefrite membrano-proliferativa “*a mais consistente lesão renal associada a infecção pelo VHC em transplantados renais*” (HASSAN *et al.*, 1999 p.171). A partir do estado “glomerulopatia”, a coorte pode migrar para os estados: perda do enxerto, morte relacionada à condição de transplantado renal, além da morte por outras causas.

O estado “morte relacionada à condição de transplantado renal” é definido pelas chances de morrer após o transplante. As probabilidades de morte podem assumir valores diferenciados para população acometida pelo DPMT ou por glomerulopatia.

O estado “morte por outras causas” representa as chances de morte da população geral para um grupo com dada faixa etária e sexo.

A relação dos estados de saúde, bem como as probabilidades de transição entre estados e as variações utilizadas para os testes de sensibilidade do modelo, e suas respectivas fontes, podem ser encontradas nos quadros 2 e 3. Uma variação de 20% sobre os valores de referência foi utilizada para a análise de sensibilidade desses parâmetros. Tal número foi arbitrado, na medida em que não foram encontradas, na literatura, informações apropriadas a subsidiar a análise de sensibilidade do modelo.

Quadro 2 - Probabilidades de Transição – VHC positivo						
Estado Inicial	Estado após transição	Probabilidades anuais			Fonte	
		Caso referência	Limite Inferior	Limite Superior		
Tx nRVS / sem tratamento	Tx VHC + Estável				Kasiske <i>et al.</i> , 2003	
	Diabetes Mellitus pós- tx VHC +					
	Ano 0	0,256	0,2048	0,3072		
	Ano1	0,049	0,0392	0,0588		
	Ano 2	0,049	0,0392	0,0588		
	Subsequentes	0				
	Total	0,354	0,2832	0,4248		
	Glomerulopatia pós-tx VHC +					Morales <i>et al.</i> , 1997
	Ano 0 -2	0,0122	0,00976	0,01464		
	Subsequentes	0	0	0		
	Total	0,0366	0,02928	0,04392		
	Perda do enxerto VHC +					Pedroso <i>et al.</i> , 2006
	Ano 0	0,111	0,0888	0,1332		
	Ano1 - 4	0,02575	0,0206	0,0309		
	Ano 5-9	0,0274	0,02192	0,03288		
	Morte pós-tx VHC +					Pedroso <i>et al.</i> , 2006
	Ano 0	0,026	0,0208	0,0312		
Ano1 - 4	0,01725	0,0138	0,0207			
Ano 5-9	0,014	0,0112	0,0168			
Morte por outras causas				IBGE – Tábua de Sobrevida, 2008		
DM pós-tx	DM pós-tx complicada				Burroughs, 2007	
	Ano 0					
	Ano 1 - 3	0,1943	0,15544	0,23316		
	Subsequentes	0	0	0		
	Total	0,583	0,46632	0,69948		
	Perda do enxerto VHC +					Pedroso, 2006
	Morte pós-tx em DM					Cosio, 2002
	Ano 0	0,027075053	0,02166	0,03249006		
	Ano 1	0,024016834	0,019213	0,0288202		
	Ano 2	0,031221884	0,024978	0,03746626		
	Ano 3	0,057640402	0,046112	0,06916848		
	Ano 4	0,026418518	0,021135	0,03170222		
	Ano 5	0,045631985	0,036506	0,05475838		
	Ano 6	0,024016834	0,019213	0,0288202		
	Ano 7	0,028820201	0,023056	0,03458424		
	Ano 8	0,033623568	0,026899	0,04034828		
	Ano 9	0	0	0		
Morte por outras causas				IBGE – Tábua de Sobrevida, 2008		
DM pós-tx complicada	Perda do enxerto <sup>1</sup>				Pedroso, 2006	
	Morte pós-tx em DM				Cosio, 2002	
	Morte por outras causas				IBGE, 2008	
Glomerulopatia pós-tx VHC +	Perda do enxerto				Cruzado, 2001	
	Ano 0	0,047399861	0,03792	0,047399861		
	Ano 1	0,240746609	0,192597	0,240746609		
	Ano 2	0,339079731	0,271264	0,339079731		
	Ano 3	0,155976676	0,124781	0,155976676		
	Ano 4	0,03729877	0,029839	0,03729877		
	Ano 5	0,091551527	0,073241	0,091551527		
	Ano 6	0,067815946	0,054253	0,067815946		
	Ano 7	0,020130878	0,016105	0,020130878		
	Ano 8	-	-	-		
	Ano 9	-	-	-		
	Morte pós-tx VHC + <sup>2</sup>					Pedroso, 2006
	Morte por outras causas					

<sup>1</sup>- Não foram encontradas referências para a probabilidade de perder o enxerto em transplantados diabéticos, sendo utilizados os valores decorrentes da curva de sobrevida de enxerto em transplantados VHC + e VHC - (Pedroso, 2006).

<sup>2</sup>- Não foram encontradas referências para a probabilidade de morte associada à ocorrência de glomerulopatia pós-transplante, sendo utilizados os valores decorrentes da curva de sobrevida do transplantado (Pedroso, 2006).

Quadro 3 - Probabilidades de Transição – VHC Negativo					
Estado Inicial	Estado após transição	Caso referência	Probabilidades anuais		Fonte
			Limite Inferior	Limite Superior	
Tx RVS	Tx VHC (-) estável				
	Diabetes Mellitus pós- tx VHC (-)-				Kasiske <i>et al.</i> , 2003
	Ano 0	0,154	0,1848	0,1232	
	Ano1	0,04	0,048	0,032	
	Ano 2	0,04	0,048	0,032	
	Subsequentes	0	0	0	
	Total	0,234	0,19	0,2808	
	Glomerulopatia pós- tx VHC (-)				Morales <i>et al.</i> , 1997
	Ano 0 - 2	0,00122	0,000976	0,001464	
	Subsequentes	0	0	0	
	Total	0,00366	0,002928	0,004392	
	Perda do enxerto VHC (-)				Pedroso <i>et al.</i> , 2006
	Ano 0	0,099	0,0792	0,1188	
	Ano1 - 4	0,0145	0,0116	0,0174	
	Ano 5-9	0,0268	0,02144	0,0321	
	Morte pós- tx VHC (-)				Pedroso <i>et al.</i> , 2006
	Ano 0	0,027	0,0216	0,0324	
Ano1 - 4	0,00525	0,0042	0,0063		
Ano 5-9	0,013	0,0104	0,0156		
Morte por outras causas				IBGE – Tábua de Sobrevida, 2008	
DM pós-tx	DM pós-tx complicada				Burroughs, 2007 Ref 21
	Ano 0	0	0	0	
	Ano 1 - 3	0,1943	0,15544	0,23316	
	Subsequentes	0	0	0	
	Total	0,583	0,46632	0,69948	
	Perda do enxerto VHC (-) <sup>1</sup>				Pedroso, 2006
	Morte pós-tx em DM				Cosio, 2002
	Ano 0	0,027075053	0,02166	0,03249006	
	Ano 1	0,024016834	0,019213	0,0288202	
	Ano 2	0,031221884	0,024978	0,03746626	
	Ano 3	0,057640402	0,046112	0,06916848	
	Ano 4	0,026418518	0,021135	0,03170222	
	Ano 5	0,045631985	0,036506	0,05475838	
	Ano 6	0,024016834	0,019213	0,0288202	
	Ano 7	0,028820201	0,023056	0,03458424	
Ano 8	0,033623568	0,026899	0,04034828		
Ano 9	0	0	0		
DM pós-tx complicada	Perda do enxerto VHC (-) <sup>1</sup>				Pedroso, 2006
	Morte pós-tx em DM				Cosio, 2002
	Morte por outras causas				IBGE, 2008
Glomerulopatia pós-tx VHC -	Perda do enxerto				Cruzado, 2001
	Ano 0	0,010628505	0,008503	0,01275421	
	Ano 1	0,396724299	0,317379	0,47606916	
	Subsequentes	0	0	0	
	Morte pós-tx VHC (-) <sup>2</sup>	0,164	0,13	0,1968	Pedroso, 2006
	Morte por outras causas	0,065272	0,05	0,0783264	

<sup>1</sup>- Não foram encontradas referências para a probabilidade de perder o enxerto em transplantados diabéticos, sendo utilizados os valores decorrentes da curva de sobrevida de enxerto em transplantados VHC + e VHC - (Pedroso, 2006).

<sup>2</sup>- Não foram encontradas referências para a probabilidade de morte associada à ocorrência de glomerulopatia pós-transplante, sendo utilizados os valores decorrentes da curva de sobrevida do transplantado (Pedroso, 2006)

## 2.4.3 – Utilidade:

Embora esteja documentado o impacto da hepatite C e do transplante renal na qualidade de vida de indivíduos que vivenciam estas situações (SPIEGELL *et al*, 2005; YOUNUSSI *et al*, 2001; EDGEL *et al*, 1996; BUTT *et al*, 2008), não foram encontradas medidas que conjugassem o valor das duas situações em um mesmo indivíduo. As dificuldades para a obtenção das medidas de modo direto junto a população atingida por tais condições encaminharam a escolha para a busca de informações junto a especialistas, que foram convidados a opinar sobre os estados de saúde previamente descritos, com base em uma escala linear. Para o caso-referência, foram utilizados os valores médios obtidos. Para a análise de sensibilidade foi calculado um intervalo de confiança de 95%, utilizando-se os valores daí obtidos como limite inferior e superior. Os parâmetros utilizados são demonstrados no quadro 4.

Quadro 4 - Parâmetros do Modelo - Qualidade de Vida relacionada a saúde			
Estado de Saúde	Caso referência <sup>1</sup>	Limite Inferior <sup>2</sup>	Limite Superior <sup>2</sup>
Estável VHC + (ano 1)	0,83	0,73	0,94
Estável VHC + (ano 5)	0,72	0,64	0,81
Estável VHC + (ano 10)	0,58	0,46	0,70
Estável VHC - (ano 1)	0,91	0,84	0,98
Estável VHC - (ano 5)	0,89	0,83	0,95
Estável VHC - (ano 10)	0,82	0,72	0,93
DMPT pós tx sem complicações (ano 1)	0,84	0,75	0,94
DMPT pós tx sem complicações (ano 1)	0,69	0,57	0,81
DMPT pós tx sem complicações (ano 5)	0,57	0,42	0,72
DMPT pós tx com complicações (ano 1)	0,77	0,66	0,72
DMPT pós tx com complicações (ano5)	0,58	0,46	0,87
DMPT pós tx com complicações (ano 10)	0,38	0,26	0,69
GM pós-tx (ano 1)	0,76	0,65	0,86
GM pós-TX (ano 5)	0,58	0,49	0,67
GM pós-tx (ano 10)	0,41	0,29	0,53
Perda do enxerto / retorno à diálise (ano 1)	0,58	0,46	0,69
Perda do enxerto / retorno à diálise (ano 5)	0,57	0,42	0,72
Perda do enxerto / retorno à diálise (ano 10)	0,54	0,31	0,78

<sup>1</sup>- Fonte: Consulta a especialistas

<sup>2</sup>- Variação considerando um intervalo de confiança de 95%

#### 2.4.4 - Análise de Sensibilidade:

A fim de testar o impacto das variações dos parâmetros empregados (probabilidades de transição entre estados, efetividade clínica, utilidade e custos) sobre os resultados da simulação, foi realizada uma análise de sensibilidade. Os valores utilizados foram derivados da literatura (efetividade clínica) e do intervalo de confiança da média amostral (qualidade de vida). Para custos e probabilidades de transição, os valores para análise de sensibilidade foram arbitrados.

#### 2.4.5 - Custos

Os custos associados aos procedimentos cobertos pelo SUS são apresentados nos quadros 6 e 7.

Quadro 6 - Custo Medicamento						
Esquema	Apresentação	Dose semanal	Semanas	Dose total	Valor /dose	Valor total (R\$)
Monoterapia Interferon						1.332,00
Interferon 3000.000 3x	Frasco amp 3.000.000	3	48	144	9,25	1.332,00
Monoterapia Peguinterferon						32.448,00
Peg $\alpha$ 2 b monoterapia	Frasco amp 120 mc	1	48	48	676,00	32.448,00
Combinada Interferon						3.517,44
Interferon 3000.000 3x	Frasco amp 3.000.000	3	48	144	9,25	1.332,00
Riba 200 mg 3x	Capsula 250	3	48	144	0,15	21,60
Eritropoetina	Frasco amp 10.000.000	2	48	96	22,54	2.163,84
Combinada Peguinterferon						34.662,24
Peg $\alpha$ 2 b combinada - PEG	Frasco amp 120 mc	1	48	48	676,00	32.448,00
Riba 200 mg	capsula 250	7	48	336	0,15	50,40
Eritropoetina	Frasco amp 10.000.000	2	48	96	22,54	2.163,84
Seleção / Acompanhamento <sup>1</sup>						1.053,59

<sup>1</sup> - Inclui procedimentos e exames recomendados para inclusão no protocolo e acompanhamento do tratamento.

Quadro 7 - Custos relacionados ao Transplante e suas intercorrências		
Descrição	Frequência	Custo (R\$)
<b>Transplante sem intercorrências</b>		
Custo do procedimento	Único	<b>17.918,05</b>
Custo acompanhamento ano 1 <sup>1</sup> (inclui imunossupressão) <sup>2</sup>	Total / ano	<b>4.731,64</b>
Custo acompanhamento ano 2 <sup>1</sup> (inclui imunossupressão) <sup>2</sup>	Total / ano	<b>2.009,28</b>
Custo acompanhamento ano 3 e subsequentes <sup>2</sup> (inclui imunossupressão) <sup>2</sup>	Total / ano	<b>1.148,12</b>
<b>Intercorrências pós-transplante<sup>3</sup></b>		
Custo glomerulopatia ano 1	Total / ano	1231,20
Custo glomerulopatia ano 2	Total / ano	135,00
Custo glomerulopatia ano 3 e subsequentes	Total / ano	52,65
Custo diabetes sem complicações ano 1	Total / ano	161,00
Custo diabetes sem complicações ano 2	Total / ano	306,00
Custo diabetes sem complicações ano 3 e subsequentes	Total / ano	461,60
Custo diabetes com complicações ano 1	Total / ano	1.011,00
Custo diabetes com complicações ano 2	Total / ano	1.156,00
Custo diabetes com complicações ano 3 e subsequentes	Total / ano	1.311,60
Hemodiálise	Total / ano	1.143,41
<sup>1</sup> Com base no protocolo de acompanhamento pós-transplante renal do HUPE		
<sup>2</sup> Considerando esquema duplo de imunossupressão (prednisona+ciclosporina).		
<sup>3</sup> Custo adicional ao acompanhamento padrão do transplante		

### 3 – Resultados

A modelagem do impacto da infecção pelo VHC em uma coorte de 1000 transplantados, utilizando a cadeia de Markov, demonstrou que é custo-efetivo tratar a infecção pelo VHC em todos os candidatos ao transplante renal. O esquema terapêutico mais custo-efetivo é representado pelo interferon- $\alpha$  em monoterapia, que gera uma efetividade incremental de 0,33 anos de vida ajustados por qualidade à população tratada, quando comparado ao não tratamento.

#### 3.1 - Validação do modelo

A validade interna do modelo é propiciada por mecanismos de controle interno do *software* utilizado, que verifica coerência dos parâmetros inseridos, assegurando que a soma

das probabilidades totais geram um valor igual a 1. A validade externa do modelo está relacionada à utilização de estudos de referência sobre a temática investigada. Como os estudos disponíveis eram predominantemente observacionais, descritivos e não-aleatórios, tais características podem causar fragilidade no modelo.

Com o interesse de avaliar o impacto de variações nos parâmetros derivados da literatura no resultado final do modelo foi realizada uma análise de sensibilidade para cada variável individual. Os valores utilizados para esta análise podem ser encontrados nos quadros 2, 3 e 4.

As variações nos custos foram feitas apenas para aqueles de maior peso (transplante e os custos dos medicamentos). Considerando que procedimentos das tabelas SUS compreendem um valor fixo, o limite superior da análise de sensibilidade considerou um acréscimo de 100% ao valor referência, sem variação do valor mínimo. Não houve alteração nos resultados obtidos inicialmente, mesmo com a utilização do valor extremo da análise de sensibilidade para os custos. Variações na utilidade atribuída a cada estado de saúde também não impactaram no resultado final do modelo.

As únicas variações capazes de alterar os resultados da simulação foram aquelas relacionadas à efetividade clínica dos medicamentos testados. Neste caso, a redução da efetividade da estratégia representada pelo interferon em monoterapia para valores menores que 30% torna a estratégia interferon em terapia combinada com ribavirina mais custo-efetiva. Por outro lado, o aumento na efetividade da terapia combinada (inf+RIBA) para 60% torna esta opção mais custo-efetiva.

Foi aplicada uma taxa de desconto de 5% para custos e resultados, o que também não resultou em alteração no resultado final obtido, demarcando a robustez do modelo.

### 3.2 - Análise do caso Referência

A proposta terapêutica para tratamento do candidato a transplante VHC positivo que produziu os melhores resultados, medidos pelo número de anos de vida ajustados por qualidade (QALY), foi a associação do interferon peguilado com a ribavirina (PEGRiba), produzindo para a coorte estudada 5,78 QALY. A estratégia representada pelo não-tratamento produziu o pior resultado (4,8 QALY). O maior e o menor custo foram representados, respectivamente, pelas estratégias PEGRiba e não-tratamento. A estratégia representada pelo interferon peguilado em monoterapia (PEG) foi dominada em todos os cenários, sendo



eliminada (ver tabela 1).

**Tabela 1 – Razão Incremental de custo-utilidade do tratamento da infecção pelo VHC em candidatos a transplante renal**

Estratégia	Custo		Efetividade		Custo/	Custo / Efetividade
	Custo (R\$)	Incremental (R\$)	Efetividade	Incremental	Efetividade	Incremental
Sem tratamento	42.244		4,83832		8731	
INF	44.127	1.883	5,16493	0,32662	8544	5767
InfRiba	45.481	1.354	5,38138	0,21644	8452	6255
PEG	69.221	23.740	5,15039	-0,23099	13440	(dominada)
PegRiba	74.626	29.145	5,78807	0,40669	12893	71663

A estratégia que apresenta a melhor razão de custo-utilidade é a representada pela terapêutica com o interferon- $\alpha$  em monoterapia, com um custo por QALY igual a R\$ 8.544,00. Expressando o índice de custo-efetividade incremental em termos de custo por QALY, a estratégia interferon- $\alpha$  em monoterapia produziu QALY extra por R\$5.767,00, em relação ao não-tratamento.

Tabela 2 Razão incremental de custo utilidade sem as opções dominadas.

Estratégia	Custo		Efetividade		Custo/	Custo / Efetividade
	Custo (R\$)	Incremental (R\$)	Efetividade	Incremental	Efetividade	Incremental
Sem tratamento	42.244		4,83832		8731	
INF	44.127	1.883	5,16493	0,32662	8544	5767
InfRiba	45.481	1.354	5,38138	0,21644	8452	6255
PegRiba	74.626	29.145	5,78807	0,40669	12893	71663

#### 4 – Discussão e Conclusões:

A simulação mostrou que tratar a infecção pelo VHC em todos os candidatos a transplante renal é custo-efetivo. Embora todas as opções terapêuticas testadas agreguem algum grau de efetividade ao grupo tratado, quando comparado ao não-tratamento, o uso do interferon peguilado em monoterapia não é caracterizado como uma boa escolha, em razão de seu custo elevado e efetividade mais baixa do que a obtida com opções de menor custo.

As opções mais efetivas são aquelas que resultam da associação da ribavirina ao tratamento com o interferon- $\alpha$  ou o peguinterferon. Entretanto, a efetividade incremental dessas opções terapêuticas tem custo mais elevado que o percebido para a opção mais custo-efetiva. Outro elemento que deve ser considerado na utilização da ribavirina no tratamento da população acometida pela doença renal crônica é a fragilidade das evidências sobre segurança e efetividade desses esquemas terapêuticos para além de protocolos experimentais.

As informações dispostas no estudo de referência para efetividade e efeitos colaterais da combinação InfRiba (Mousa, 2004), somados aos resultados da simulação descrita, sugerem que a investigação dessa associação medicamentosa pode contribuir para a adoção de protocolos de tratamento mais apropriados aos candidatos a transplante renal infectados pelo vírus da hepatite C. A elevada efetividade obtida com a associação PegRiba tornam também tal opção passível de investigação. Todavia, há que se considerar seu elevado custo, em comparação à opção alternativa, como um limite para sua adoção como medida terapêutica inicial.

Levando em conta apenas a prática terapêutica corrente no tratamento da hepatite em pessoas acometidas pela doença renal crônica, a opção de tratar a todos os candidatos a transplante renal com interferon- $\alpha$  em monoterapia configura-se como opção mais custo-efetiva que a opção do não-tratamento. Este resultado é valorizado por favorecer o cenário do não-tratamento sempre que as informações para a alimentação do modelo não estiverem disponíveis. Um exemplo desta atitude é expresso pela adoção, para eventos tais como as complicações do diabetes, de uma subestimativa de consumo de recursos, motivado pela ausência de informações confiáveis sobre o consumo no contexto do SUS.

Outro limite do modelo a favor do resultado encontrado é encontrado pela não-inclusão de consumo de recursos relacionados à doença hepática para o grupo que permanece soropositivo. A opção deveu-se à dificuldade em obter estimativas para a evolução do transplante renal em horizontes de tempo superiores aos dez anos simulados. Uma vez que a doença hepática configura-se em um quadro de evolução lenta, o horizonte de tempo

considerado não contempla os desdobramentos de sua ocorrência. Dessa forma, o custo relacionado à patologia hepática não é incluído na simulação.

Considerando a exposição preliminar, conclui-se que o tratamento de todos os candidatos a transplante renal infectados pelo VHC é custo-efetivo se efetuado preliminarmente ao transplante. Os resultados desta simulação, associados às evidências acumuladas sobre a segurança e efetividade do interferon em monoterapia fazem deste esquema terapêutico a opção de escolha inicial. Mas os dados obtidos em estudos que associam a este medicamento a ribavirina em doses ajustadas para doentes renais devem ser considerados em estudos futuros.

Uma vez que o modelo foi testado considerando dose de medicamento, duração da terapia e taxa de efetividade obtidas no tratamento da infecção para o genótipo 1, a adoção da recomendação não implica em aumento de custos para população infectada por outros genótipos virais. De qualquer modo, a disponibilidade das informações previamente apresentadas permite a simulação do impacto da adoção da recomendação em cenários diferenciados.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALRIC, L. *et al.* Long-term impact of renal transplantation on liver fibrosis during hepatitis C virus infection. **Gastroenterology**, v. 123, n. 5, p. 1494-9, Nov. 2002.

BLOOM, R.D.; LAKE J. R. Emerging issues in hepatitis C virus-positive liver and kidney transplant recipients. **American Journal of Transplantation**. v. 6, n. 10, p. 2232-7, Oct. 2006.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO A SAÚDE. **Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Proteses e Materiais Especiais do SUS. Competência 01/08.** Disponível em: <[http://w3.datasus.gov.br/sihd/arquivos/Tabela\\_Unificada\\_200801\\_2008\\_03\\_04.zip](http://w3.datasus.gov.br/sihd/arquivos/Tabela_Unificada_200801_2008_03_04.zip)> Acesso em: 20/01/09.

BRUCHFELD, A *et al.* Ribavirin treatment in dialysis patients with chronic hepatitis C virus infection--a pilot study. **J Viral Hepat**, v. 84, p. 287-292, 2001.

BURROUGHS, T. E. *et al.* Diabetic complications associated with new-onset diabetes mellitus in renal transplant recipients. **Transplantation**, v. 83, n. 8, p. 1027-34, Apr. 2007.

BUTT, Z. *et al.* Quality of life assessment in renal transplant: review and future directions. **Clin Transplant**, v.22, n.3, p. 292-303 , May-Jun, 2008.

CORREA, J. R. *et al.* Efeito a longo prazo da infecção pelos vírus das hepatites B e C na sobrevida de pacientes transplantados renais. **Rev. Assoc. Med. Bras**, v.49, n.4, p.389-394, 2003

COSIO, F. G. *et al.* Patient survival after renal transplantation: IV- Impact of post-transplant diabetes. **Kidney International**, v. 64, n.4, p. 1440-46, Oct. 2002.

CRUZADO, J. M. *et al.* Hepatitis C Virus Infection and de Novo Glomerular Lesions in Renal Allografts. **American Journal of Transplantation**, v. 1, n.2, p. 171-78, Jul. 2001.

CRUZADO, J. M. *et al.* Pretransplant interferon prevents hepatitis C virus-associated glomerulonephritis in renal allografts by VHC-RNA clearance. **Am J Kidney Dis**, v. 3, n. 3, p. 357-60, Mar. 2003.

EDGELL, E. T. *et al.* A review of health-related quality-of-life measures used in end-stage renal disease. **Clin Ther** . v.18, n.5, p. 877-938, 1996.

FABRIZI, F. *et al.* Interferon monotherapy of chronic hepatitis C in dialysis patients: meta-analysis of clinical trials **Journal of Viral Hepatitis**, v. 15, n.2, p. 79-88, Feb, 2008.

FABRIZI F, BUNNAPRADIST S, MARTIN P. Treatment of hepatitis C in potential kidney and heart transplant patients. **Clin Liver Dis**, v. 9, n. 3, p. 487-503, Aug. 2005.

FABRIZI, F. *et al.* Meta-analysis: interferon for the treatment of chronic hepatitis C in dialysis patients. **Aliment Pharmacol Ther** , v. 18, n. 11-12, p. 1071-81, Dec. 2003.

FABRIZI, F. *et al* Hepatitis C virus antibody status and survival after renal transplantation: meta-analysis of observational studies. **American Journal of Transplantation**, v. 5, n. 6, p. 1452-61, Jun. 2005<sub>b</sub>.

FABRIZI, F. *et al* Post-transplant diabetes mellitus and VHC seropositive status after renal transplantation: meta-analysis of clinical studies. **American Journal of Transplantation**, v. 5, n. 10, p. 2433-40, Oct. 2005<sub>a</sub>

FISSELL, R.B. *et al.* Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: The DOPPS. **Kidney International**, v.65, n.6, p.2335-42, jun. 2004

GIORDANO, H.M. *et al.* Chronic liver disease in kidney recipients with hepatitis C virus infection. **Clin Transplant**, v. 17, n. 3, p. 195-9, Jun. 2003.

GOURISHANKAR, S. *et al.* Development of diabetes mellitus following kidney transplantation: a Canadian experience. **American Journal of Transplantation** , v. 4, n. 11, p. 1876-82, Nov. 2004.

HASSAN, A. A. *et al.* Impact of Hepatitis C on Renal Transplantation: A Long Term Study. **Saudi J Kidney Dis Transplant**, v. 10, n. 4, p. 492-97, Oct.1999.

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO. **Transplante Renal - Rotina do Serviço de Nefrologia**. Rio de Janeiro, s.d. 71 p.

HUSEREAU, D. *et al.* **Interferon-based Therapies for Chronic Hepatitis C Virus Infection: An Assessment of Clinical Outcomes.** Canada: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, 2004. 52 p.

IANHEZ, L. E. *et al.* Hepatopatia como causa de óbito pós-transplante renal. **J. Bras. Nefrol.**, v. 19, n. 2, p. 138-42, Jun. 1997.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Projeção da População do Brasil por sexo e idade: 1980-2050 - Revisão 2008.** Disponível em: <[http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao\\_da\\_populacao/2008/default.shtm](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2008/default.shtm)>. Acesso em: 28 dez. 2008.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Tábuas Completas de Mortalidade - 2007.** Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/tabuadevida/2007/default.shtm>>. Acesso em: 28 set. 2008.

KAMAR, N. *et al.* Treatment of hepatitis C virus infection (VHC) after renal transplantation: implications for VHC-positive dialysis patients awaiting a kidney transplant. **Transplantation**, v.82, n.7, p.853-856, Oct. 2006<sub>a</sub>.

KASISKE, B.L. *et al.* Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. **American Journal of Transplantation**, v. 3, n. 2, p. 178-85, Feb. 2003.

Kidney disease improving global outcomes (KDIGO): clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. **Kidney Int**, v.73, sup. 109, p.S1–S99, Apr. 2008.

KOKOGLU, H. U. *et al.* Efficacy and tolerability of pegylated-interferon alpha-2a in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 21, n. 3, p. 575-80, Mar. 2006.

LÓPEZ-HIDALGO, R. *et al.* Association between diabetes mellitus and hepatitis C in kidney transplant patients. **Nefrologia**, v. 24, n. 6, p. 572-8, Jan. 2004.

MORALES, J.M. *et al.* The influence of hepatitis B and hepatitis C virus infection in the recipient on late renal allograft failure. **Nephrol Dial Transplant**, v. 19, sup. 3, p. 72-6, Jun. 2004.

MORALES, J.M. *et al.* Membranous Glomerulonephritis Associated With Hepatitis C Virus Infection In Renal Transplant Patients. **Transplantation**, v. 63, n. 11, p. 1634-1639, Jun. 1997.

MOUSA, D H *et al.* Alpha-interferon with ribavirin in the treatment of hemodialysis patients with hepatitis C. **Transplantation Proceedings**, v. 36, n. 6, p. 1831-1834, 2004.

NATIONAL INSTITUTE FOR CLÍNICAL EXCELLENCE.(NICE) Interferon alfa (pegylated and non-pegylated) and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. **Technology Appraisal Guidance 75**, England, 2004.

NATOV, S.N.; PEREIRA, B.J.G. Management of Hepatitis C Infection in Renal Transplant Recipients. **American Journal of Transplantation**, v. 2, n.6, p. 483-90, Jul.2002.

OZDEMIR, B.H. *et al.* De novo glomerulonephritis in renal allografts with hepatitis C virus infection. **Transplant Proc**, v. 38, n. 2, p. 492-5, Mar 2006.

PEDROSO, S. *et al.* Impact of hepatitis C virus on renal transplantation: association with poor survival. **Transplant Proc**, v. 38, n. 6, p. 1890-4, Jul-Aug. 2006.

POL, S. *et al.* Treatment of chronic hepatitis C in special groups. **J Hepatol**, v. 31, n. Sup. 1, p. 205-9, Jan. 1999.

RENDINA, M. *et al.* The treatment of chronic hepatitis C with peginterferon alfa-2a (40 kDa) plus ribavirin in haemodialysed patients awaiting renal transplant. **J Hepatol**, v. 46, n. 5, p. 768-74, May 2007.

RUSSO, M.W. *et al.* Interferon monotherapy for dialysis patients with chronic hepatitis C: an analysis of the literature on efficacy and safety. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 98, n. 7, p. 1610-15, Jul. 2003.

RUSSO, M.W. *et al.* Randomized trial of pegylated interferon a-2b monotherapy in haemodialysis patients with chronic hepatitis C. **Nephrol Dial Transplant**, v. 21, p. 437-43, Feb. 2006.

SEZER, S. *et al.* Renal transplantation offers a better survival in VHC-infected ESRD patients. **Clin Transplant**, v. 18, n. 5, p. 619-23, Oct. 2004.

SHEPHERD, J. *et al.* Pegylated interferon  $\alpha$ -2a and -2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. **Health Technol Assess**, v. 8, n. 39, Apr. 2004.

SPIEGEL, B. M. *et al.* .Impact of Hepatitis C on Health Related Quality of Life: A Systematic Review and Quantitative Assessment. **Hepatology**. v.41, n.4, p.790-800, Apr. 2005.

SPOREA, I. *et al.* Pegylated-interferon alpha 2a treatment for chronic hepatitis C in patients on chronic haemodialysis. **World J Gastroenterol** , v.12, n.26, p.4191-94, Jul. 2006.

TERRAULT, N. .A.; ADEY, D. B. The kidney transplant recipient with hepatitis C infection: pre- and posttransplantation treatment. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 2, n. 3, p. 563-75, Mar. 2007.

VAN LEUSEN, R, *et al.* Pegylated interferon- $\alpha$ -2a (40 kD) and ribavirin in haemodialysis patients with chronic hepatitis C. **Nephrol Dial Transplant**, v.23, n.2, p. 721-725, Feb. 2008.

YOUNOSSI, Z. M. *et al.* Assessment of Utilities and Health-Related Quality of Life in Patients With Chronic Liver Disease. **Am J Gastroenterol**. v.96, n.2, p.579-583, Feb. 2001.

## APÊNDICE C - ARTIGO 2

### TRATAMENTO DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C EM CANDIDATOS A TRANSPLANTE RENAL SUBMETIDOS À DIÁLISE – IMPACTO ORÇAMENTÁRIO NO SUS

Hepatitis C treatment in patients on dialysis awaiting renal transplantation – Budget impact analysis

---

#### RESUMO:

Trata-se de uma análise de impacto orçamentário derivada dos resultados do estudo “Custo-efetividade do tratamento da infecção pelo vírus da hepatite C em candidatos a transplante renal submetidos à diálise”. Teve como objetivo estimar o impacto orçamentário da adoção da ampliação da oferta do tratamento da infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) para candidatos a transplante renal. Para tal, foi construído um modelo de Markov para estimar o custo médio do tratamento de diferentes proporções da população-alvo. Também foram estimados os casos prevalentes e incidentes da infecção pelo VHC na população em diálise, candidata a transplante renal, em um horizonte de tempo de dez anos. Com base nestas estimativas, foi calculado o valor a ser despendido pelo SUS para tratamento desta população em três cenários diferenciados, caracterizados pela proporção da população que é submetida ao tratamento. Os valores encontrados foram comparados com o gasto do sistema para garantia de terapias de substituição renal no período de um ano identificando-se que o custo do tratamento de toda a população candidata a transplante, infectada pelo VHC, corresponde a 0,3% do valor despendido com TRS pelo SUS.

Palavras-chave: Hepatite C; Transplante Renal; Análise de Impacto orçamentário.

---

#### ABSTRACT:

This is an analyses of the budget impact derived from the study of cost-effectiveness of the hepatitis C treatment in candidates for renal transplantation under dialysis. The aim of the study was to estimate the budget impact of an offer of hepatitis C treatment for all candidates for renal transplantation. A Markov model was developed to estimate the mean cost for treatment of distinct proportions of the target population. The prevalence and incidence of hepatitis C in the candidates for renal transplantation in the dialysis population was also estimated in an horizon of ten years. Based on these estimative we calculate the amount necessary for treatment of these population in three distinct scenarios characterized by the proportion of the population under treatment. The budget impact of this strategy corresponds to 0.3% of the total amount used by the SUS with renal replacement therapy in one year.

Key-words: Hepatitis C; renal transplantation; budget impact analysis.

---

## 1- Introdução:

A pressão gerada pelo intenso desenvolvimento de tecnologias de cuidado à saúde trouxe, como reflexo, uma demanda cada vez mais intensa por estudos de avaliação dos custos e resultados de sua incorporação. Análises de custo-efetividade, tipo de estudo que estima custos e benefícios incrementais de um procedimento em relação a outro, são realizadas com mais facilidade a partir do emprego da informática, sendo possível obter, em uma busca rápida em bases apropriadas, avaliações de grande variedade de tecnologias com resultados que indicam o custo segundo medida de resultado escolhida.

Apesar da disponibilidade crescente dessas avaliações e da percepção de que as mesmas são importantes instrumentos gerenciais, seu uso ainda é limitado no processo de tomada de decisões em saúde. Este fato pode estar associado à dificuldade de tradução do resultado das análises de custo-efetividade para o cenário orçamentário de um sistema nacional de saúde, ou mesmo de uma instituição privada para cuidados à saúde (MAR *et al.*, 2008), tornando as informações advindas desses estudos instrumento gerencial de utilidade restrita. As análises de impacto orçamentário têm sido descritas como um complemento desejável dos estudos de custo-efetividade, permitindo ampliar o seu uso na medida em que fornece estimativas do impacto da nova intervenção, ao longo do tempo subsequente a sua incorporação, pelo sistema nacional de saúde ou para a população de um sistema privado de cuidados à saúde (MAR *et al.*, 2008).

Neste artigo é apresentada uma de análise de impacto orçamentário, no Sistema Único de Saúde (SUS), da alteração dos protocolos terapêuticos utilizados para o tratamento à infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) em candidatos a transplante renal. O tratamento da infecção pelo VHC antes do transplante renal é advogada em estudos sobre a efetividade do interferon no indivíduo com doença renal crônica, sendo descrita como estratégia segura, porém menos custo-efetiva (NATOV; PEREIRA, 2002). Contrariando a expectativa de Natov e Pereira (2002), uma avaliação da razão custo-utilidade de quatro diferentes esquemas terapêuticos para o tratamento da hepatite C em candidatos a um transplante renal *versus* o não-tratamento, demonstrou que o tratamento de toda a população-alvo é custo-efetivo, sendo a terapêutica representada pelo interferon- $\alpha$  em monoterapia a melhor alternativa, com um custo de R\$ 8.544,00 / ano de vida ajustado por qualidade (QALY). Assim, tendo como objetivo estimar o impacto orçamentário da adoção das recomendações do estudo “Avaliação da razão custo-efetividade do tratamento da infecção pelo vírus da hepatite C em candidatos a transplante renal”, no Sistema Único de Saúde (SUS), foi elaborado um modelo para calcular



a população-alvo da intervenção proposta e os custos relacionados a quatro diferentes composições para oferta de cuidados para esta população ao longo da próxima década.

## **2 - Material e métodos:**

O subsídio à análise de impacto orçamentário foi o resultado da análise de custo-utilidade previamente realizada. Tomando a perspectiva do SUS, a opção mais custo-efetiva dentre as testadas foi o tratamento da população-alvo com o interferon- $\alpha$  em monoterapia. Foi construído um modelo de simulação para os custos assumindo que no atual padrão de cuidados são tratados 10% da população com Interferon- $\alpha$  em monoterapia. Em três cenários alternativos, foram estimados os custos da ampliação da população tratada, considerando: (a) tratar 50% da população; (b) tratar 80% da população, e (c) tratar 100% da população.

Como infecção pelo VHC é caracterizada pela cronicidade e os tratamentos ora existentes tem como objetivo a eliminação do vírus, na análise realizada foi considerado o custo do tratamento aplicado uma única vez a população elegível. A perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) foi adotada e os custos do tratamento foram derivados das tabelas de procedimentos do SUS.

Uma análise de sensibilidade foi efetuada com base em variações nos parâmetros do modelo.

### **2.1 - População-Alvo**

A estimativa da população-alvo do tratamento deve considerar os casos prevalentes da condição de interesse, bem como o surgimento de novos casos ao longo do tempo. Embora a estimativa de casos prevalentes da infecção pelo VHC seja mais simples que a estimativa de casos novos, devem ser consideradas algumas questões que podem distorcer os resultados obtidos. Uma delas diz respeito ao marcador utilizado para definir a infecção – sorológico ou virológico. Quando um marcador sorológico é utilizado, identifica-se a presença de anticorpos contra o vírus, mas não é possível assegurar que a infecção exista sem a utilização de exames adicionais que identifiquem a presença do VHC no sangue. Sonsonk (2007) encontrou uma correlação de aproximadamente 50% entre exames sorológicos e virológicos aplicados na população submetida regularmente à diálise.

As taxas de prevalência da infecção pelo VHC na população em diálise podem variar em função das características dos serviços (MEDEROS *et al*, 2004; CARNEIRO *et al*, 2005). No Brasil o regulamento técnico para funcionamento de serviços de diálise (ANVISA, 2004) determina que o monitoramento de marcadores sorológicos para o VHC seja realizado mensalmente para a população submetida à hemodiálise regular, entretanto, os dados resultantes deste monitoramento não estão disponíveis, de forma agregada, nos sistemas de informação do SUS. Desta forma, as informações mais difundidas sobre presença VHC são derivadas dos censos anuais da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), que apresentam a prevalência de marcadores sorológicos positivos para o VHC na população em diálise, o que não significa, necessariamente, a prevalência da infecção.

Tendo em vista o exposto para a simulação empreendida os casos prevalentes foram estimados conforme descrito a seguir (Fórmula 1).

Fórmula 1 - Cálculo de casos prevalentes:

$$C_p = (P_d * p_{rv}) * C_{or}$$

**Onde:**

$C_p$  = Casos prevalentes

$P_d$  = População em diálise

$p_{rv}$  = Taxa de prevalência de anticorpos para o VHC em diálise

$C_{or}$  = 0,5 - indica a proporção de testes sorológicos que encontram correspondência com testes

Quando da identificação dos casos prevalentes, o número obtido foi multiplicado pela proporção da população em diálise candidata a transplante renal.

A estimativa de casos incidentes é mais complexa, pois envolve a maior número de variáveis. O primeiro passo foi estabelecer o número de casos novos em diálise ao longo do horizonte de tempo estimado. Com base nas estimativas populacionais para o Brasil (IBGE, 2008), aplicou-se uma taxa de incidência de diálise baseada em informações derivadas do censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN, 2008). Ao número de casos novos obtidos foram somados os de casos prevalentes do ano anterior, excluindo-se as saídas por óbito e transplante. Têm-se, então, os casos prevalentes em diálise. Excluindo-se dos casos prevalentes em diálise a população infectada pelo VHC, aplicou-se à população restante uma taxa de soroconversão pra o VHC de 1%. A taxa aplicada foi arbitrada, uma vez que esta informação não está disponível nas bases de dados oficiais.

Como cálculo da população-alvo para o tratamento considerou-se a proporção de candidatos a transplante renal da população em diálise aplicada sobre a população infectada pelo VHC. As taxas utilizadas para estimar os casos incidentes e sua referência são descritas no quadro 2.

<b>Quadro 1</b>		
<b>Valores de referência para Cálculo da População Alvo</b>		
Descrição	Valor	Referência
População em diálise em 2008 - estimativa	87.044	SBN, 2008
Prevalência de sorologia positiva (VHC) em diálise em 2008 (estimativa)	7,6	SBN, 2008
Casos prevalentes da infecção pelo VHC em 2008 (estimativa)	6.615	SBN, 2008
Proporção de sorologias positivas que correspondem à infecção	0,5	Sonsonk, 2008
População estimada para o Brasil 2009 a 2019	-	IBGE, 2008
Taxa de incidência de diálise por milhão de habitantes (estimativa)	141	SBN, 2008
Taxa de mortalidade em diálise (%)	15	SBN, 2008
Taxa de soroconversão para o VHC em diálise (%)	1%	arbitrado
Proporção da população em diálise candidata a transplante renal	0,44	SBN, 2008
Taxa de saída de diálise por transplante renal (estimativa)	0,12	ABTO, 2008

Mauskopf e colaboradores (2007) recomendam que em um modelo de análise de impacto orçamentário devem ser considerados subgrupos populacionais para os quais existem aplicações diferenciadas da intervenção sob análise. A proporção de portadores do VHC que desenvolveram doença hepática em diferentes níveis de gravidade poderia ser um elemento para estruturar cenários alternativos. Entretanto, estimar o quantitativo de indivíduos em cada subgrupo esbarrou na escassez de dados que permitissem avaliar a velocidade de evolução da doença hepática na população em diálise e, portanto, esses dados foram desconsiderados.

### **3 – Resultados**

A população-alvo é apresentada no quadro 1. Foi aplicada uma taxa de incidência de 141 casos novos em diálise por milhão de habitantes, obtendo-se num período de 10 anos, um incremento de aproximadamente 70% na população em diálise. Considerando as taxas de prevalência atuais e a proporção de indivíduos infectados pelo VHC candidatos a transplante renal, a população-alvo estimada para 2009 corresponde a 1601 indivíduos. Os casos novos

são definidos por uma taxa de soroconversão constante, porém, o número total é crescente em virtude do aumento na incidência da população em diálise.

O custo médio do tratamento da infecção pelo VHC nos três cenários avaliados, considerando os resultados obtidos em um horizonte de 10 anos, é apresentado na tabela 1. Nesses valores estão inclusos os custos da permanência em diálise, bem como o transplante e seus desdobramentos. A observação do quadro permite notar que variação significativa dos custos nos diferentes cenários ocorre apenas no primeiro ano, quando o tratamento para a infecção é ofertado à população-alvo. Neste caso, a alteração do esquema terapêutico padrão e a ampliação da população a ser tratada implicam no aumento de custos para o cuidado a essa população. Após este período, é perceptível a redução nos custos do tratamento da população que sofreu a intervenção mais cara. Entretanto, a redução obtida não tem qualquer expressão em termos de impacto financeiro.

**Tabela 1 – Custo Médio\* do tratamento da infecção pelo VHC**

Ano	Cenário 1	Cenário 2	Cenário 3	Cenário 4
2009	13.989,38	15.063,22	15.868,60	16.405,52
2010	12.664,15	12.664,15	12.664,15	12.664,15
2011	9.350,16	9.349,63	9.349,23	9.348,97
2012	6.985,42	6.982,67	6.980,60	6.979,22
2013	5.289,40	5.283,08	5.278,35	5.275,19
2014	4.069,20	4.059,44	4.052,13	4.047,25
2015	3.204,71	3.197,05	3.191,30	3.187,47
2016	2.585,33	2.579,45	2.575,05	2.572,11
2017	2.139,21	2.134,92	2.131,70	2.129,56
2018	1.816,88	1.813,93	1.811,71	1.810,24
Total	62.093,84	63.127,54	63.902,81	64.419,66

Nota: Cenário 1 = Cuidado Padrão

Cenário 2 = Tratar 50% da população -alvo

Cenário 3 = Tratar 80% da população -alvo

Cenário 4 = Tratar 100% da população -alvo

\* Expressos em reais

A tabela 2 demonstra o custo da adoção de cada uma das estratégias avaliadas para a população-alvo. Na estimativa apresentada foi incluso apenas o tratamento para infecção pelo VHC, excluindo-se os custos de cuidado relacionados ao tratamento da insuficiência renal crônica ao longo do horizonte de tempo definido.

Tabela 2 - Custo, em reais, da ampliação do tratamento em diferentes cenários

Ano	Cenário 1		Cenário 2		Cenário 3		Cenário 4	
	Tratados	Custo total*	Tratados	Custo total*	Tratados	Custo total*	Tratados	Custo total*
2009	160	429.802,86	801	2.149.014,30	1281	3.438.422,87	1601	4.298.028,59
2010	24	63.111,37	118	315.439,33	188	504.702,92	235	630.878,65
2011	26	68.776,70	128	343.627,52	205	549.804,03	256	687.255,04
2012	28	73.908,73	138	369.131,13	220	590.609,80	275	738.262,25
2013	29	78.506,83	146	391.950,14	234	627.120,22	292	783.900,28
2014	31	82.570,41	154	412.084,57	246	659.335,30	307	824.169,13
2015	32	86.098,88	160	429.534,40	256	687.255,04	320	859.068,80
2016	33	89.091,63	166	444.299,65	265	710.879,43	331	888.599,29
2017	34	92.086,58	171	459.064,89	274	734.503,82	342	918.129,78
2018	35	94.545,01	176	471.145,55	281	753.832,87	351	942.291,09

\* Custo Médio Unitário: R\$2684,59 - Valores em reais de 2008

As variações nos custos associados a cada cenário avaliado estão diretamente relacionadas à proporção de novos segmentos populacionais incorporados à população selecionada para tratameto. Em virtude desta condição, o impacto orçamentário da incorporação da tecnologia para maiores parcelas da população só ganha significado quando o valor a ser despendido pelo sistema é comparado ao valor gasto com outras tecnologias de cuidado à saúde. Neste estudo, comparou-se o custo a ser despendido em cada cenário, tomando como referência o valor estimado para o ano de 2009, como valor pago pelo SUS pelas terapias de substituição da função renal no ano de 2007. O valor despendido pelo SUS para as terapias de substituição da função renal correspondeu, em 2007, a R\$ 1.391.879.586,15. O custo do tratamento de candidatos a transplante renal VHC positivo, considerando o cuidado padrão, foi estimado em R\$ 29.802,86, o que significa cerca de 0,03 % do valor despendido com as TRS. A opção pelo tratamento de toda a população candidata a transplante, infectada pelo VHC corresponde a 0,3% do valor despendido com TRS pelo SUS.

#### 4 – Discussão e conclusões:

A estimativa apropriada da população-alvo de uma intervenção é elemento fundamental para efetuar uma análise de impacto orçamentário. Este estudo apresentou uma proposta para modelagem da população candidata a transplante renal, infectada pelo VHC,

mostrando os resultados obtidos a partir da aplicação da proposta à realidade brasileira.

A aplicação dos parâmetros previamente descritos a uma coorte hipotética de análise baseada na Cadeia de Markov demonstrou que a população-alvo para o tratamento sofre impacto das taxas de mortalidade em diálise e de transplante renal, além das taxas de incidência e prevalência da infecção.

A fragilidade de informações sobre a incidência e a prevalência da infecção pelo VHC em diálise no Brasil são grandes. Os dados disponíveis derivam, em grande parte, dos censos realizados pela SBN, uma das principais referências em informações consolidadas sobre terapia renal substitutiva na realidade nacional. Entretanto, como a resposta aos censos empreendidos pela SBN é voluntária, as informações advindas não correspondem a totalidade da população em diálise, sendo necessário contar com estimativas sobre diversos objetos de interesse.

Nesse contexto, as informações sobre a prevalência do VHC na população em diálise são marcadas pela dificuldade de diferenciar a positividade sorológica (definida pela presença de anticorpos contra o vírus) da infecção (demarcada pela presença do vírus na corrente sanguínea). Tal condição implicou, no modelo testado, na necessidade de arbitrar uma correlação entre soropositividade para o VHC e infecção. Isso foi feito com base na literatura internacional, que pode não encontrar correspondência com dados nacionais.

Os limites encontrados para calcular a prevalência se acentuam na estimativa da incidência, uma vez que informações sobre taxa de conversão sorológica para o VHC na população brasileira não é disponível. Dessa forma, neste caso também foi arbitrada uma taxa com base na literatura internacional.

Independente dos limites citados para estimativa populacional, com base nos resultados obtidos, é possível perceber a queda no número de infectados pelo VHC na população em diálise, tal como observado em estudos isolados na realidade nacional (CARNEIRO *et al*, 2005). Este fato está associado ao maior conhecimento dos mecanismos de transmissão do vírus nas unidades de diálise, além da incorporação de práticas de biossegurança mais rigorosas ao longo dos últimos anos. Nesse sentido, assinala-se uma tendência a taxas de soroconversão cada vez mais próximas de zero, diminuindo o quantitativo de candidatos a tratamento da infecção pelo VHC na população em diálise.

O impacto orçamentário da modificação do padrão de cuidados ofertados à população infectada pelo VHC candidata a transplante renal pode ser visualizado a partir de dois enfoques. No primeiro enfoque considerou-se o custo médio da aplicação de cada uma das estratégias testadas, envolvendo, além do tratamento da infecção, os resultados da

intervenção num horizonte de tempo de dez anos. Nesta avaliação, a manutenção do padrão terapêutico atual resulta em menor custo. As intervenções alternativas, relacionadas à ampliação na população-alvo do tratamento, implicam em custo aumentado. O tratamento da infecção pelo VHC previamente ao transplante impacta favoravelmente em sua evolução, reduzindo custos futuros de sua complicação. Entretanto, esta redução é pequena e, em razão da elevada taxa de mortalidade da população em diálise e a baixa taxa de transplante renal, seu impacto orçamentário é nulo.

A partir da constatação do impacto nulo da redução das complicações do transplante renal em termos de custo, uma outra simulação foi feita considerando apenas o custo do tratamento da hepatite C na população-alvo, comparando-se os resultados obtidos nos quatro cenários com o valor despendido pelo SUS para a terapia renal substitutiva. A comparação torna evidente que embora a ampliação da população-alvo implique em um aumento importante dos gastos do sistema, a comparação destes com o valor despendido para garantia das terapias de substituição da função renal demonstram que seu valor relativo é pequeno.

Para concluir, algumas observações sobre os resultados obtidos devem ser feitas. A importância de análise de impacto orçamentário como instrumento adicional para incorporação das avaliações tecnológicas em saúde no contexto do SUS é ressaltada, uma vez que a disponibilidade de informações sobre o valor a ser despendido com a adoção de uma determinada estratégia, ao logo do tempo, permite ao gestor maior segurança para escolher esta ou aquela opção. Além disso, a construção de modelos matemáticos permite, com pequenas variações de parâmetros, estimar diferentes composições no padrão de cuidados ofertados, de forma a obter maiores benefícios possíveis frente a limitações orçamentárias.

Considerando que o desenvolvimento de estudos de impacto orçamentário estão atrelados à aplicação de seus resultados no contexto de um sistema de cuidados a saúde, a qualidade da informação que subsidia a análise e sua aproximação com a realidade são fundamentais. Assim, um dos limites deste estudo foi a utilização de estimativas derivadas da literatura em substituição a informações não disponíveis sobre a real incidência e prevalência da condição estudada no cenário nacional. Nesse sentido, em virtude do elevado custo dos procedimentos relacionados à população submetida a terapias de substituição renal, devem ser valorizadas as iniciativas para agregar informações sobre os resultados do cuidado ofertado a este grupo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (BRASIL. ANVISA). Resolução RDC nº 154, de 15 de junho de 2004 (Versão Republicada - 31.05.2006) . Estabelece o Regulamento Técnico para o funcionamento dos Serviços de Diálise. , D.O.U. - **Diário Oficial da União**; Poder Executivo, de 31 de maio de 2006.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Projeção da População do Brasil por sexo e idade: 1980-2050 - Revisão 2008**. Disponível em: <[http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao\\_da\\_populacao/2008/default.shtm](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2008/default.shtm)>. Acesso em: 28 dez. 2008.

CARNEIRO, M. A. S. *et al.* Decline of hepatitis C infection in hemodialysis patients in Central Brazil: a ten years of surveillance, **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v.100, n.4, p.345-349, Jul. 2005

FISSELL, R.B. *et al.* Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: The DOPPS. **Kidney International**, v.65, n.6, p.2335-42, jun. 2004

MAUSKOPF, J. A. *et al.* Principles of Good Practice for Budget Impact Analysis: Report of the ISPOR TaskForce on Good Research Practices – Budget Impact Analysis. **Value in Health**. v. 10, n 5, Sep. 2007

MAUSKOPF, J. A. *et al.* Budget impact analysis: review of the state of the art. **Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research**. v. 5 n. 1 p. 65-79, Feb. 2005

MAR, J ; *et al.* Calculation of Prevalence with Markov Models: Budget Impact Analysis of thrombosis for Stroke. **Medical Decision Making**. v..28, n.4, p 481-90, Jul-Ago 2008

MEDEIROS, M. T. G. *et al.* Prevalência e fatores associados à hepatite C em pacientes de hemodiálise. **Revista de Saúde Pública**, v.35 n.2, p.187-193, 2004

NATOV, S.N.; PEREIRA, B.J.G. Management of Hepatitis C Infection in Renal Transplant Recipients. **American Journal of Transplantation**, v. 2, n.6, p. 483-90, Jul.2002.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA (Brasil). **Censo 2008**. Disponível em <<http://www.sbn.org.br/Censo/2008/censoSBN2008.pdf>> Acesso em 15 dez. 2008

SONSOUNK, M. A. A Cost-Identification Analysis of Screening and Surveillance of Hepatitis C Infection in a Prospective Cohort of Dialysis Patients, **Dig Dis Sci** v.53, p.1093-1099, 2008.



**ANEXO A – ROTINA DO TRANSPLANTE RENAL DO SERVIÇO DE  
NEFROLOGIA DO HUPE/UERJ<sup>6</sup>**

**TRANSPLANTE RENAL  
ROTINA  
DO SERVIÇO DE NEFROLOGIA**

---

<sup>6</sup> O protocolo transcrito foi elaborado para auxiliar a prática clínica de um serviço específico, cujas alterações podem não estar descritas no texto impresso. Foi tomado como referência para seleção de procedimentos associados ao transplante renal, com vistas a estimativas de custos, mas não deve ser tomado como consenso no cuidado a clientela submetida a transplantes renais. Os anexos constantes do protocolo foram excluídos.

## PRÉ-TRANSPLANTE

### AVALIAÇÃO DOADOR VIVO

#### 1. PRÉ-SELEÇÃO

Anamnese com o receptor e possíveis doadores:

- Esclarecimentos sobre o transplante (riscos e benefícios) e sobre o processo de seleção.
- Avaliação psicológica, da motivação e do estado emocional de cada indivíduo.
- Compatibilidade ABO (confirmar sempre!). *Fator Rh não é importante para o transplante.*

Avaliação da condição clínica do doador:

- História e exame físico completos
- Atentar para: *hipertensão, diabetes, nefrolitíase, doenças renais hereditárias, ITU de repetição, doenças infecto-contagiosas (tuberculose, hanseníase, etc), obesidade, neoplasias, doenças cardiovasculares e pulmonares.*
- Se houver mais de um doador, avalie a realização precoce da tipagem HLA para identificação do doador com melhor match, após avaliação mínima inicial. Dar preferência ao de maior compatibilidade e ao de maior idade.

#### 2. SELEÇÃO

**Exames a serem solicitados:**

##### 1ª. Consulta:

- Grupo Sanguíneo ABO (confirmar)
- Sangue (2)\*: hemograma, glicose, uréia, creatinina, eletrólitos, função hepática, perfil lipídico.
- Urina (2)\*: EAS, URC, urina 24hs (clearance creatinina e proteinúria)
- Sorologias: HIV, HBV, VHC, CMV, toxoplasmose, d. Chagas, sífilis; PPD
- TIG: gravidez. Quando da possibilidade clínica.
- Fezes (2)\*: EPF a fresco
- RX de tórax
- ECG
- USG abdominal total

\* *Estes exames deverão ser repetidos no intervalo de 1 semana.*

Avaliar a necessidade, segundo história e exame físico, de complementar a investigação com os seguintes exames:

**Tabela 1 – Exames a serem solicitados conforme suspeita clínica**

<b>HAS</b>	MAPA, fundoscopia, ECO.
<b>DM</b>	Hb glicosilada, glicose pós-prandial, fundoscopia
<b>Doença coronariana</b>	ECO ou cintilografia com “stress”, ergometria
<b>Doença pulmonar e/ou tabagismo</b>	PFR
<b>História familiar PKD</b>	TC abdominal
<b>&gt;50 anos</b>	Avaliação urológica

**Demais exames conforme necessário.**

- Doadores com historia familiar de DM devem ter idade mínima de 30anos, além de 03 glicemias de jejum, pós-prandial, Hb glicosilada e frutamina testados.
- Doadores com HAS leve e acima dos 40 anos, podem ser considerados aptos se não tiverem comprometimento de órgãos alvo.
- Doadores com litíase renal (unilateral) devem ser submetidos a estudo metabólico; aqueles com litíase bilateral devem ser excluídos como doadores e encaminhados para investigação.
- Doadores com formações císticas devem realizar TC / cintilografia, para melhor avaliação.
- Doadores com hematúria encaminhar para investigação (estudo - dismorfismo/ citologia).
- Doadores com proteinúria devem ser afastados até esclarecimento do diagnóstico pelo ambulatório de nefrologia clínica. Apenas será permitida a doação se possuir diagnóstico de doença por membrana fina ou ausência de anormalidades.
- Doadores com história familiar de doença policística renal só devem ser considerados se > 40anos; se história familiar de Doença de Alport considerar se > 25anos – homens e >40-50 anos - mulheres; e se história de glomerulopatias, considerar quando > 30anos.

**2ª. Consulta**

- Avaliação dos exames solicitados e complementar investigação conforme necessário
- Urografia excretora
- Tipagem HLA / Crossmatch

**3ª. Consulta**

- Arteriografia renal; angiorressonância; ou angioTC
- Crossmatch pré-Tx
- Exames pré-operatórios (sangue, coagulograma e urina)
- RX de Tórax: se o anterior possuir cicatrizes fibróticas apicais

**Tabela 2 - Principais critérios de exclusão**

idade <25a ou >70a (discutir)	doenças clínicas significativas
hipertensão	obesidade (>30% peso ideal)
diabetes mellitus	história de trombose ou TEP
Proteinúria* >250mg/24hr	hematúria microscópica, glomerular
história de nefrolitíase recorrente	história familiar de doença renal, HAS e DM (<40a)
TFG <80ml/min	alteração psiquiátrica
infecção ativa	anormalidades urológicas significativas

\* Excluir proteinúria intermitente – não impede doação;

**AVALIAÇÃO DO RECEPTOR****1. PRÉ- SELEÇÃO**

Avaliação psicológica e aderência ao tratamento

Esclarecimento sobre o transplante

Avaliação Clínica do receptor:

- História clínica e exame físico completos;
- Características da diálise;
- Doença renal primária;
- Doenças pré-existentes: DM, cardiovasculares, neoplasias, infecções;
- História familiar: predisposição para comorbidades pós-transplante.

Compatibilidade ABO (confirmar!). Fator Rh não é considerado para o transplante.

## 2. SELEÇÃO

**Exames a serem solicitados:**

### 1ª. Consulta

- Tipagem sanguínea
- Carimbão (2)\*: Hemograma, bioquímica, eletrólitos, função hepática, perfil lipídico,
- Urina 24h\* (se função renal residual): clearance e proteinúria
- EAS + URC (2)\*
- EPF (2)\*
- Sorologias: HBV, HCV, HIV, Sífilis, Chagas, CMV, Toxoplasmose
- PPD
- TIG: gravidez
- Rx tórax
- ECG
- ECOcardiograma
- USG abdominal total
- Endoscopia digestiva
- Avaliação pela Ginecologia: preventivo e exame da mama
- Avaliar saúde dentária (possível foco para infecção pós-Tx)
- Avaliação urológica (>50anos)
- \* Estes exames deverão ser repetidos no intervalo de 1 semana.

**Conforme avaliação solicitar:**

- Sangue oculto nas fezes + colonoscopia: H ou M >50a;
- Ergometria, ECO c/ stress, cintigrafia miocárdica, coronariografia: quando há suspeita de doença coronariana e em diabéticos com nefropatia / microangiopatia;
- Doppler sistema vascular: suspeita de doença vascular periférica e estudo de vasos ilíacos;
- PFR + parecer para pneumologia: tabagistas ou suspeita de doença pulmonar;
- Outros.
- Crianças candidatas a receptores de Tx renal devem ter > 5 anos e > 15kg.
- Receptores com LES devem estar pelo menos 1 ano em remissão completa da doença para serem submetidos ao Tx renal.
- Receptores com doença renal policística ou refluxo vésico-ureteral grau V ou com ITU de repetição, devem ser avaliados pela urologia e considerada a necessidade de nefrectomia prévia.
- Receptores idosos ou portadores de doença vascular devem ter ecodoppler aorto-ilíaco e se necessário arteriografia/ angiotomografia de MMII.

### 2ª. Consulta

- Avaliação dos exames solicitados e complementar investigação conforme necessário;
- Na presença de gastrite (EDA) iniciar tratamento; se positivo, tratar H. pylori;
- Checar sorologias, seguir condutas conforme tabelas abaixo;
- Uretrocistografia miccional;
- Tipagem HLA e crossmatch com possíveis doadores.
- 

### 3ª. Consulta

- Crossmatch pré-Tx;
- Exames pré-operatórios (sangue, coagulograma, urina e fezes).

Tabela 3 - Condutas conforme sorologias para Hepatites

Doença	Doador	Receptor	Conduta
HBV	HbsAg+; ou AntiHbc IgM	HbsAg-	Contra-indicação ao Tx
	Independente do doador!	HBV DNA; HBeAg	Contra-indicação ao Tx
	HbsAg -	AntiHBs+	Tx, sem profilaxia.
	HbsAg +	AntiHBs+ / AntiHbc+	Tx, sem profilaxia.
	HbsAg +	AntiHBs+ e AntiHbc-	Dosar títulos do Anti-Hbs: se >1:100 = Tx s/ profilaxia; se <1:100 = Reforço vacinal!
		HbsAg+	Avaliar função hepática e realizar Bx hepática pré-Tx. Pesquisa de DNA (Fiocruz)
VHC	+	-	Contra-indicação ao Tx
	+ ou -	+	Tratar receptor pré-Tx, pós Bx, se necessário.

**HBV:**

- **Pacientes com HbsAg + devem ter Bx hepática pré-Tx;** aqueles com hepatite crônica severa, com fibrose Grau III (precursor da cirrose) ou cirrose estabelecida (Grau IV) possuem um risco de descompensação após Tx, sendo o Tx renal **contra-indicado**. Tentar transplante duplo – rim/fígado.
- Se há replicação presente (HbeAg ou HBV DNA), deve-se iniciar terapia antiviral pré-Tx com Interferon ou Lamivudina em todos os pacientes, para diminuir a progressão da doença hepática pós-Tx.
- Naqueles com lesão hepática menos severa o Tx é permitido, porém todos os pacientes infectados com HBV devem ser monitorizados pois mesmo com doença leve possuem risco de deterioração pela influência da imunossupressão. E todos os pacientes com HBV devem ser submetidos a terapia antiviral pós-Tx – Lamivudina (Epivir®) 150mg/12meses.
- Nos receptores antiHbs+, com doadores HbsAg+ deve-se avaliar o uso de lamivudina 150mg/d por período ≥ 3meses pós-Tx.

**VHC:**

Nos receptores com VHC+ deve-se avaliar transaminases e/ou alterações USG/doppler do fígado, se com alterações, deverão ser encaminhados à Bx. Conforme indicação devem receber tratamento antiviral pré-Tx – Ribavirina + Interferon.

Tabela 4 - Condutas conforme outras sorologias

Doença	Doador	Receptor	Conduta
Toxoplasmose	Ig M+ ou	Ig M+	Contra-indicação – tratar antes do Tx
	IgG+	Ig G+	Tx, sem profilaxia.
Doença de Chagas	IgM+ ou	IgM+	Contra-indicação – tratar antes do Tx
	IgG+	IgG - ou IgM -	Tx, sem profilaxia.
	IgG + ou -	IgG+	Vide Profilaxias pós Tx
Sífilis	VDRL+	VDRL-	Vide Profilaxias pós Tx
	VDRL + ou -	VDRL+	Contra-indicação – tratar antes do Tx
HIV	+		Contra-indicação ao Tx
		+	Contra-indicação relativa – Discutir caso*
CMV	+	-	Risco de infecção severa - Vide Profilaxias pós Tx
	+	+	Risco de superinfecção – Vide Profilaxias pós Tx
	-	+	Risco de reativação- Vide Profilaxias pós Tx
	-	-	Sem Profilaxia
PPD	Forte reator		Vide Profilaxias pós Tx
		Forte reator	Vide Profilaxias pós Tx

\*Se carga viral zero por 3 meses e CD4 > 400cels/ $\mu$ l por 6 meses, o Tx pode ser realizado. Porém sempre levar caso à sessão da nefrologia.

## 2. PROFILAXIAS PRÉ-TRANSPLANTES

- Tratamento odontológico prévio
- Vacinas

Tabela 5 – Vacinas pré-transplante

Influenza	Pneumocócica
Varicela	Hepatite B
Pólio inativada	Difteria-pertussis-tetano (DPT)
Sarampo-caxumba-rubeola (MMR)	

## 3. HLA e CROSSMATCHES PRÉ-TX:

**HLA** (Antígenos Leucocitários Humanos)

Classe I: HLA-A, HLA-B, HLA-C presentes em todas as células nucleadas.

Classe II: HLADR, HLA-DQ, HLA-DP presentes nos linfócitos B, macrófagos, cel.dendríticas, e linfócitos T ativados.

### Relação doador/receptor:

#### Relacionados:

Idênticos: quando os dois haplótipos do doador e receptor são iguais;

Haplo-Idêntico: quando apenas um dos haplótipos do doador é igual ao do receptor;

HLA distinto: haplótipos diferentes.

#### Doador vivo não relacionado:

Para as duplas que não tem parentesco (vizinhos, amigos, ...) é necessário que haja liberação judicial.

Esta liberação deve ser emitida por juiz da vara civil.

#### Cadáver

### Tipagem HLA

Técnica por citotoxicidade (sorológico) ou tipagem do DNA (por PCR). Define:

Doador vivo: relação receptor/doador

Doador cadáver: número de matches (critério para seleção)

Obs.: Quando a tipagem é identificada por um (\*) significa técnica por DNA

Atenção: Correlação dos resultados entre as técnicas de sorologia e DNA

Sorologia	DNA
DR <sub>xx</sub>	DRB1* <sub>xx</sub>
DR52	DRB3* <sub>xx</sub>
DR53	DRB4* <sub>xx</sub>
DR51	DRB5* <sub>xx</sub>

### PRA (Reatividade contra Pannel)

Avalia a porcentagem de reatividade do soro do receptor contra um painel de linfócitos de um pool aleatório de doadores.

Mede sensibilização do receptor:

Não sensibilizados: 0 – 10%

Sensibilizados: 11 – 50%

Hipersensibilizados: 51 – 100%

Deve ser realizado de rotina nos receptores de doador cadáver.

Pacientes com PRA elevado tem prioridade na seleção.

### Crossmatch

Crossmatch (XM) Pré-Tx: teste contra subpopulação de linfócitos T e B, em busca de anticorpos anti-HLA no soro do receptor, específicos contra os antígenos do doador.

XM T+: Ac contra HLA classe I ⇒ Tx contra-indicado

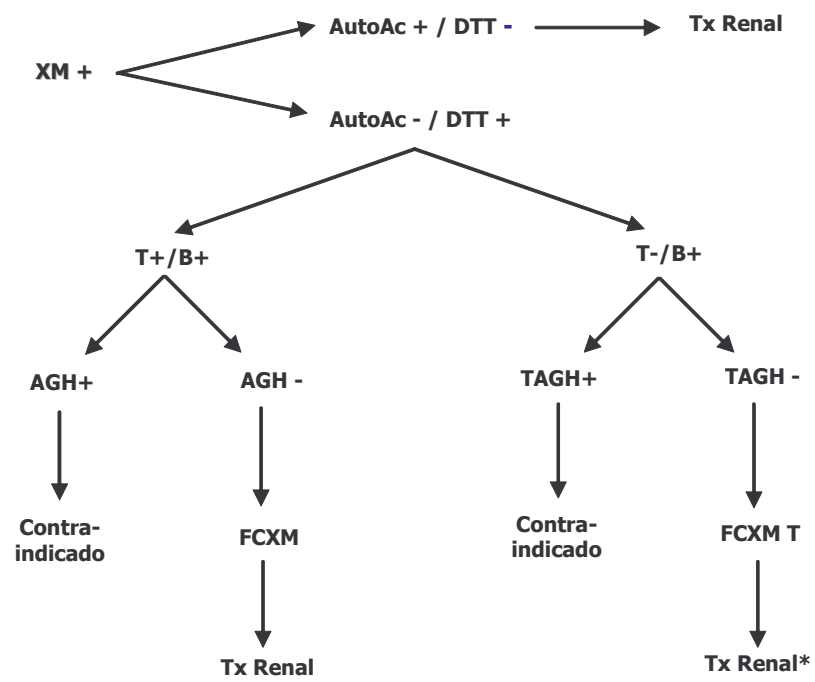
XM B+: Ac contra HLA classeII (Tx permitido, porém deve ser discutido em sessão); ou Ac contra HLA classe I em baixos títulos ⇒ confirmar XM T negativo (adição de AGH ou citometria de fluxo)

DTT: se positivo significa IgG ⇒ aloanticorpos; se após sua adição o XM torna-se negativo ⇒ IgM / auto-anticorpos

AGH (anti-globulina humana): aumenta sensibilidade do XM

Citometria de fluxo: método mais sensível

FIGURA 1 – INTERPRETANDO CROSSMATCH





## TRANSPLANTE

### INTERNAÇÃO DO RECEPTOR

Doador vivo: Internar 2 dias pré-Tx, geralmente 3<sup>a</sup> feira.

Procedimento SUS - Tx renal doador vivo: 31.802.01-0

Tx renal doador cadáver: 31.805.01-9

CID: Z94.0

### 1. HISTÓRIA/EXAME FÍSICO:

#### 1.1 ANAMNESE

Na anamnese deve constar:

- História da IRC: Causa, tempo, métodos dialíticos já realizados; diurese residual.
- Diálise: método atual, prescrição, última sessão, GID, PSE, última heparinização/dose.
- Cirurgias Prévias.
- Hemotransfusões. Correlacionar data da última transfusão com data da última coleta de sangue para o banco de HLA – (*Não transplantar se exame foi realizado com soro do laboratório HLA colhido antes da última hemotransfusão*).
- Dieta zero (para seleção do receptor de Tx cadáver) – tempo mínimo de 6h.
- Anotar o lado do rim doado e lado de implantação.

\* Vide NOTA DE INTERNAÇÃO – ANEXO II

\* TRANSPLANTE DE CADÁVER - a seleção é baseada na melhor compatibilidade HLA, sendo dado 3 pontos para cada compatibilidade DR, 2 pontos para cada locus B e 0,5 ponto para cada locus A. Em caso de empate é transplantado aquele com mais tempo na fila. Porém lembre-se, pacientes com alto PRA tem prioridade.

***IMPORTANTE: Preencher Folhão no dia da internação***

#### 1.2. EXAME FÍSICO

- Ectoscopia: grau de hidratação, sinais de anemia, lesões cutâneas (atenção para presença de micoses), presença de deformidades, acessos vasculares;
- Orofaringe: Afastar sinusite, faringite, amidalite; avaliar saúde dentária (possível foco para infecção pós-Tx);
- Aparelho cardiovascular: sinais de ICC, alterações do ritmo, sopro;
- Pulsos Periféricos (presença, simetria, sopros);
- Aparelho respiratório: afastar congestão e infecção;
- Abdome: Presença de hérnias? Seqüelas/aderências cirúrgicas? Cicatrizes? Cateter de Tenckoff?
- MMII: edemas, pulsos, varizes.

### 2. EXAMES LABORATORIAIS:

#### Receptor de Doador Vivo:

- Avaliar se exames pré-Tx completos;
- Apresentar Arteriografia do doador na sessão da urologia, juntamente com urografia excretora e ureterocistografia do receptor;
- Checar últimos exames e coagulograma - Liberar risco cirúrgico (Vide Mapa Cirúrgico)

**Receptor de Doador Cadáver:**

- Anamnese e exame físico (ver acima).
- Avaliar se exames pré-Tx completos;
- Checar exames e coagulograma;
- ECG
- RX Tórax;
- Repetir Tipagem Sanguínea.

## DIALISE PRÉ-TX

**Receptor de Doador Vivo:**

- Programar HD no dia que antecede o Tx (D -1), sem heparinização. Opcional: manter o paciente 1kg acima do PSE.
- Caso diálise peritoneal, manter até o dia da cirurgia. Esvaziar cavidade abdominal antes de subir para o centro cirúrgico.

**Receptor de Doador Cadáver:**

- Realizar HD pré-tx se última HD > 24h; sem heparinização.
- Se na última HD <24h foi administrado heparina, fazer protamina e checar coagulograma e tempo de coagulação pré-tx.

## PRESCRIÇÃO

## 1. IMUNOSSUPRESSORES

Tabela 6 – Imunossupressores utilizados no HUPE		
Drogas	Código	Apresentações
Ciclosporina A comprimidos	20.071.04-3	100mg
	20.071.03-5	50mg
	20.071.02-7	25mg
Solução oral	20.071.01-9	100ml (100mg/ml)
FK 506 / Tacrolimus	99.879.01-8	Comprimidos de 1mg
	99.880.01-6	5mg
Rapamicina	36.071.10-2	60ml (1mg/ml)
		Comprimidos de 1mg
Azatioprina	36.071.09-9	Comprimidos de 50mg
Micofenolato de Mofetil	20.071.05-1	Comprimidos de 500mg
Prednisona	-	Comprimidos de 5mg e 20mg
Metilprednisolona/ Solumedrol	99.073.01-3	Amp. de 2ml com 125mg; e amp. de 8ml com 500mg
OKT3	99.874.01.6	Ampola de 5ml (1mg/ml)
Basiliximab (Simulect)	99.882.01.9	Frasco de 20mg (p/ reconstituir)

Dose CyA pré-tx máxima é de 8 mg/Kg/dia: dividida em 2 doses, exceto no dia do Tx.

Dose de FK inicial 0,2 a 0,3 mg/Kg/dia: dividida em 2 doses, exceto no dia do Tx.

Dose de Aza: 2-3 mg/Kg/dia. Dose única.

Simulect dias 1 e 4. Há trabalhos em que fazem as 2 doses no 1º dia.

Rapamicina (Sirolimus): 6mg e depois 2mg/d, no esquema tríplice (*vide esquema duplo*). Administrar diluída em suco de laranja, 4 horas após o uso da CyA (quando associadas);

# Vide protocolos de imunossupressão.

Outros:

Ciclosporina Neoral - Novartis

MYFORTIC (ERL80) é o Micofenolato Sódico, "um MMF c/ revestimento entérico".

FTY 720 ainda vai chegar para competir com MMF

CERTICAN (RAD 001) = EVEROLIMUS, é equivalente a rapamicina.

## 2. PROFILAXIA PÓS-TX

Tabela 7 – Profilaxia pós-Tx	
Doença de Chagas	Rochagan® (Benzonidazol): Iniciar apenas nos casos de agudização da doença. Dose: 5 – 7mg/kg/d em 2 doses, por 1 a 4 meses.
CMV	Avaliar profilaxia nos receptores que utilizam indução com OKT3 ou anticorpos policlonais e possuem sorologia positiva no doador ou receptor. Ganciclovir pós OKT3: 2.5-5mg/kg/dia IV durante toda administração do OKT3. Profilaxia D+/R-: Ganciclovir 1-3g/d VO por 3 meses (5x/sem, dose única).
Sífilis	Doador e/ou receptor IgM +: Penicilina Benzatina 2400000U IM 1x.
P.carinii*	Bactrim (400/80mg) 1cp/dia ou Bactrim F (800/160mg) 1cp, 3x/semana. Iniciar no D3 pós-Tx e manter profilaxia por 6 meses. O uso do Bactrim oferece também cobertura profilática para Toxoplasma gondii.
Cândida*	Nistatina oral 5ml – bochechar e engolir, 5x/d. Iniciar no D3 pós-Tx e manter profilaxia por 3 - 6meses.
BK	Isoniazida - Nos receptores ou doadores com PPD forte reator: usar durante 1 ano 200mg/d; Associar piridoxina (Vitamina B6). Nos receptores com passado de BK usar indefinidamente 200mg/dia. <b>(Cuidado: a rifampicina diminui muito os níveis de ciclosporina).</b>
Gastrite/Úlcera*	Ranitidina 150mg/d, ou cimetidina 300mg/d, ou omeprazol 20mg/d, por 6 meses. Se assintomático e EDA normal, manter até redução da imunossupressão, ~ 2 meses.
Strongyloidis	Tiabendazol 25mg/kg 2x/d por 2dias (máx=3g/d).

\* Iniciar em todos os pacientes receptores de Tx Renal a partir do 3º. dia pós-Tx (D3).

### 3. ESQUEMAS DE IMUNOSSUPRESSÃO

#### Conforme HLA

##### ▪ HLA Idêntico:

- Inibidor da calcineurina (CyA 4mg/kg/d), por 6 meses. Retirar após 6 meses na ausência de episódios de rejeição, mantendo esquema duplo (AZA+PRED ou MMF+PRED).
- Azatioprina (2mg/kg) ou MMF (2g/d)
- Prednisona (0,10mg/kg/d após o 2º mês)

##### ▪ HLA Haplo Idêntico:

- Aceitos todos os imunossupressores. Avaliar outros critérios.
- Esquema tríplice:

FK + MMF ou AZA + PRED	CyA + MMF ou AZA + PRED
RAPA + FK ou CyA + PRED	RAPA + MMF + PRED

##### ▪ HLA distinto:

- Idem. Porém dar preferência ao FK, Rapamicina, MMF.

#### Necessitam maior imunossupressão:

Tx doador cadáver; > 0 mismatches; > 1 episódio de rejeição pós-Tx; negros; <18 anos; rejeição aguda severa ou vascular. *Preferir imunossupressão com FK ou Rapamicina ou MMF.*

#### Necessitam menor imunossupressão:

Tx doador vivo; >60 anos; 0 mismatches.

- ↪ Preferir FK quando adolescentes, mulheres (efeitos estéticos da CyA), negros, doador cadáver.
- ↪ Preferir CyA quando pacientes de raça branca, não sensibilizados, ou > 60a.
- ↪ Evitar FK nos pacientes com VHC + pelo maior risco de desenvolver DM.

## PROTÓCOLOS

## Protocolo 1 – Idêntico: CyA + AZA + PRED

DIA	AZA	PRED	CICLO	METILPRED	KEFAZOL	PROFILAXIA*
-2	2mg/Kg	-	4mg/kg/d			
-1	2mg/Kg	0,5mg/Kg	↓			
TX	2mg/Kg	0,5mg/Kg		250 mg pré-op	1gr 2h antes	
+1	↓	↓		250 mg	500mg 8/8h - 3 doses	
2				250mg		
3			6 meses			

Ciclosporina: Dividida em 2 doses, exceto no dia do Tx. Ajustar dose conforme nível sérico. Manter por 6 meses, e retirar se não houver rejeição neste período.

Prednisona: Dose mínima: 30mg/d. Redução: 5mg/sem, até 20mg. Depois 2,5 mg/sem, até 7,5 a 10 mg/dia ou 0,10 a 0,15 mg/Kg/dia.

## Protocolo 2 – Idêntico: CyA + MMF + PRED

DIA	MMF	PRED	CICLO	METILPRED	KEFAZOL	PROFILAXIA*
-2	2g/d	-	4mg/kg/d			
-1	2g/d	0,5mg/Kg	↓			
TX	2g/d	0,5mg/Kg		250 mg pré-op	1gr 2h antes	
+1	↓	↓		250 mg	500mg 8/8h – 3 doses	
2				250mg		
3			6 meses			

Ciclosporina: idem ao esquema anterior. Prednisona: idem.

MMF: 1g de 12/12h.

Prednisona: Dose mínima: 30mg/d. Redução: 5mg/sem, até 20mg. Depois 2,5 mg/sem, até 7,5 a 10 mg/dia ou 0,10 a 0,15 mg/Kg/dia.

\**Acréscimo na prescrição o esquema profilático (vide pg. 14) - Iniciar no 3º dia pós-Tx e manter por 6 meses.*

## Protocolo 3 – Esquema Tríplex: CyA + AZA + PRED

DIA	AZA	PRED	CICLO	METILPRED	KEFAZOL	PROFILAXIA*
-2	2mg/kg		8 mg/kg/d			
-1	2mg/kg	0,5 mg/kg	8 mg/kg/d			
Tx	2mg/kg	0,5 mg/kg	Dose total pré	250 mg pré-op	1gr 2hr antes	
1	2mg/kg	0,5 mg/kg	8mg/kg/d	250mg	500mg 8/8h	
2	↓	↓	↓	250mg		
3			Manter nível sérico			

CyA: dividida em 2 doses, exceto no dia do Tx.

Prednisona: Dose mínima: 30mg/d. Redução: 5mg/sem, até 20mg. Depois 2,5 mg/sem, até 7,5 a 10 mg/dia ou 0,10 a 0,15 mg/Kg/dia.

## Protocolo 4 – Esquema Tríplex: CyA + MMF + PRED

DIA	MMF	PRED	CICLO	METILPRED	KEFAZOL	PROFILAXIA*
-2	2g/d		8 mg/kg/d			
-1	2g/d	0,5 mg/kg	8 mg/kg/d			
Tx	2g/d	0,5 mg/kg	Dose total pré	250 mg pré-op	1gr 2 hr antes	
1	2g/d	0,5 mg/kg	8 mg/kg/d	250mg	500mg 8/8h	
2	↓	↓	↓	250mg		
3			Manter nível sérico			

CyA: dividida em 2 doses, exceto no dia do Tx.

MMF: 1g 12/12h.

Prednisona: Dose mínima: 30mg/d. Redução: 5mg/sem, até 20mg. Depois 2,5 mg/sem, até 7,5 a 10 mg/dia ou 0,10 a 0,15 mg/Kg/dia.

**Protocolo 5 – Esquema Tríptico: FK + MMF + PRED**

DIA	MMF	PRED	FK	METILPRED	KEFAZOL	PROFILAXIA*
-2	2g/d		0.2-0.3 mg/kg/d			
-1	2g/d	0,5 mg/kg	0.2-0.3 mg/kg/d			
Tx	2g/d	0,5 mg/kg	Dose total pré	250 mg pré-op	1 gr 2 hr antes	
1	2g/d	0,5 mg/kg	0.2-0.3 mg/kg/d	250mg	500mg 8/8h	
2	↓	↓	↓	250mg		
3						
			Manter nível sérico			

FK: dividido em 2 doses, exceto no dia do Tx.

MMF: 1g 12/12h.

Prednisona: Dose mínima: 30mg/d. Redução: 5mg/sem, até 20mg. Depois 2,5 mg/sem, até 7,5 a 10 mg/dia ou 0,10 a 0,15 mg/Kg/dia.

\*Acréscimo na prescrição o esquema profilático (vide pg. 14) - Iniciar no 3º dia pós-Tx e manter por 6 meses.

**Protocolo 6 – Esquema Tríptico: FK + AZA + PRED**

DIA	AZA	PRED	FK506	METILPRED	KEFAZOL	PROFILAXIA*
-2	2mg/kg		0.2-0.3mg/kg/d			
-1	2mg/kg	0,5 mg/kg	0.2-0.3mg/kg/d			
Tx	2mg/kg	0,5 mg/kg	Dose total pré	250mg pré-op	1 gr 2hr antes	
1	2mg/kg	0,5 mg/kg	0.2-0.3mg/kg/d	250mg	500mg 8/8h	
2	↓	↓	↓	250mg		
3						
			Manter nível sérico			

FK: dividido em 2 doses, exceto no dia do Tx.

Prednisona: Dose mínima: 30mg/d. Redução: 5mg/sem, até 20mg. Depois 2,5 mg/sem, até 7,5 a 10 mg/dia ou 0,10 a 0,15 mg/Kg/dia.

**Protocolo 7 – Esquema Tríptico: FK + RAPA + PRED**

DIA	RAPA	PRED	FK	METILPRED	KEFAZOL	PROFILAXIA*
-2			0.2-0.3 mg/kg/d			
-1		0,5mg/kg	0.2-0.3 mg/kg/d			
Tx		0,5mg/kg	Dose total pré	250mg pré-op	1gr 2hr antes	
1	6ml	0,5mg/kg	0.2-0.3 mg/kg/d	250mg	500mg 8/8h	
2	2ml	↓	↓	250mg		
3	↓					
			Manter nível sérico			

RAPA: deve ser administrada sempre após 4h da administração do FK, com suco de laranja ou água. Em caso de vômito após administração, repetir a dose, se ocorreu antes de 2h.

FK: dividido em 2 doses, exceto no dia do Tx.

Prednisona: Dose mínima: 30mg/d. Redução: 5mg/sem, até 20mg. Depois 2,5 mg/sem, até 7,5 a 10 mg/dia ou 0,10 a 0,15 mg/Kg/dia.

**Protocolo 8 – Esquema tríptico CyA + RAPA + PRED**

DIA	RAPA	PRED	CyA	METIL-PRED	KEFAZOL	PROFILAXIA*
-2			8 mg/kg/d			
-1		0,5 mg/kg	8 mg/kg/d			
Tx		0,5 mg/kg	Dose total pré	250 mg	1gr 2hr antes	
1	6ml	0,5 mg/kg	8 mg/kg/d	250mg	500mg 8/8h	
2	2ml	↓	↓	250mg		
3	↓					
			Manter nível sérico			

RAPA: deve ser administrada sempre após 4h da administração do FK, com suco de laranja ou água. Em caso de vômito após administração, repetir a dose, se ocorreu antes de 2h.

CyA: dividida em 2 doses, exceto no dia do Tx.

Prednisona: Dose mínima: 30mg/d. Redução: 5mg/sem, até 20mg. Depois 2,5 mg/sem, até 7,5 a 10 mg/dia ou 0,10 a 0,15 mg/Kg/dia.

**Protocolo 9 – Esquema Tríplice: RAPA + MMF + PRED**

DIA	RAPA	PRED	MMF	METIL-PRED	KEFAZOL	PROFILAXIA*
-2			2g/d			
-1		0,5 mg/kg	2g/d			
Tx		0,5 mg/kg	2g/d	250 mg pré-op	1gr 2hr antes	
1	6ml	0,5 mg/kg	2g/d	250mg	500mg 8/8h	
2	2ml	↓	↓	250mg		
3	↓					

RAPA: deve ser administrada com suco de laranja ou água. Em caso de vômito após administração, repetir a dose, se ocorreu antes de 2h.

MMF: 1g 12/12h

Prednisona: Dose mínima: 30mg/d. Redução: 5mg/sem, até 20mg. Depois 2,5 mg/sem, até 7,5 a 10 mg/dia ou 0,10 a 0,15 mg/Kg/dia.

\*Acréscitar na prescrição o esquema profilático (vide pg. 14) - Iniciar no 3º dia pós-Tx e manter por 6 meses.

**TRANSPLANTE EM CRIANÇAS (<12anos ou < 30 Kg)**

Esquemas propostos:

CyA + AZA + PRED	CyA + MMF + PRED
FK + AZA + PRED	FK + MMF + PRED

**Protocolo 10 – Esquema Tríplice em Crianças: CyA + AZA + PRED**

DIA	AZA	PRED	CICLO	METIL-PRED	KEFAZOL	PROFILAXIA*
-2	2mg/Kg	0,75mg/Kg	16 mg/kg/d			
-1	2mg/Kg	0,75mg/Kg	16 mg/Kg/d			
TX	2mg/Kg	0,75mg/Kg	Dose total pré	7,5mg/kg pré	75mg/kg dose única	
1	↓	↓	16 mg/Kg/d	7,5mg/kg	25 mg/Kg 8/8h por 48h	
2			15 DIAS	7,5mg/kg		
3			↓			

CyA: iniciar 16 mg/kg/d (dividida em duas doses) ou discutir o esquema de 500 mg/m<sup>2</sup> de área corpórea. Diminuir 1 mg/kg cada 15 dias até manutenção de 6 a 8 mg/kg/dia.

Prednisona: 0,75 mg/Kg (Mínimo de 20 mg).

Redução: 2,5 mg/dose cada 15 dias até manutenção de 0,2 mg/Kg. Discutir dias alternados após o 6º mês.

Ranitidina: 4-5mg/kg/d (divida em 2 doses).

Bactrim: 20mg/kg.

Nistatina: 50000 U, 5x/dia.

Atenção: Dose do MMF para criança: Se associado a CyA = 600mg/m<sup>2</sup>, 2x/d; se associado com FK = 300mg/m<sup>2</sup>, 2x/d; se sem inibidor da calcineurina = 500mg/m<sup>2</sup>, 2x/d.

\*Acréscitar na prescrição o esquema profilático (vide pg. 14) - Iniciar no 3º dia pós-Tx e manter por 6 meses.

**Protocolo 11 – Esquema Tríplice em Crianças: FK + MMF + PRED**

DIA	MMF	PRED	FK	METIL-PRED	KEFAZOL	PROFILAXIA*
-2	600mg/m <sup>2</sup>	0,75mg/Kg	0,2-0,3mg/kg			
-1	2x/d	0,75mg/Kg	0,2-0,3mg/kg			
TX	↓	0,75mg/Kg	Dose total pré	7,5mg/kg pré	75mg/kg dose única	
1		↓	0,2-0,3mg/kg	7,5mg/kg	25 mg/Kg 8/8h por 48h	
2			↓	7,5mg/kg		
3						

MMF: dose total crianças 1200 mg/m<sup>2</sup>

FK: crianças necessitam de doses maiores. Manter dose conforme nível sérico. Fundamental checar níveis séricos devido a alta metabolização.

Prednisona: 0,75 mg/Kg (Mínimo de 20 mg). Redução: 2,5 mg/dose cada 15 dias até manutenção de 0,2 mg/Kg. Discutir dias alternados após o 6º mês

Ranitidina: 4-5mg/kg/d (divida em 2 doses)

Bactrim: 20mg/kg

Nistatina: 50000 U, 5x/dia

\*Acréscitar na prescrição o esquema profilático (vide pg. 14) - Iniciar no 3º dia pós-Tx e manter por 6 meses.

## INDUÇÃO

**Tabela 8 – Indicações para o uso de indução**

---

Vivos não relacionados ou match pobre  
 Re-Transplante  
 Haplo com crossmatch histórico +  
 Crianças  
 Cadáveres

---

Pacientes re-Tx, sensibilizados (>40%) e com perda precoce por causa imunológica devem receber indução com OKT3 ou ATG (e imunossupressão de preferência com FK, MMF e Pred).

### **DACLIZUMAB (ZENAPAX®)**

Anticorpo monoclonal bloqueador da cadeia alfa do receptor da IL2 (CD25). Possui as mesmas indicações de indução do ATG e OKT3.

↳ ZENAPAX® - Ampola: 25mg em 5ml.

↳ Dose: 1mg/kg no pré-Tx e repetida a cada 2 semanas, completando 5 doses. Atualmente é considerado igualmente eficaz o esquema de 2mg/kg indução no pré-Tx e 1mg/kg entre o 7º e 10º dia pós-Tx.

↳ Não altera esquema dos demais imunossupressores.

↳ Não é necessário profilaxia para CMV.

### **BASILIXIMAB (SIMULECT®)**

Anticorpo monoclonal quimérico – bloqueia os receptores da IL-2, por 30 a 45 dias.

Primeira opção para indução.

SIMULECT® - Frasco (reconstituir): 20mg.

↳ Dose: 20mg, dias 0 e 4 . Há trabalhos em que fazem as 2 doses no dia do Tx (D0). Crianças: 12mg/m².

↳ Não altera esquema dos demais imunossupressores.

↳ Não é necessário profilaxia para CMV.

### **ANTICORPOS POLICLONAIS: ATGAM E TIMOGLOBULINA**

Anticorpos policlonais contra linfócitos. Não usar em idosos

**Atgam/ALG®**: globulina anti-linfocítica obtida de cavalos.

↳ Ampola: 50mg em 1ml.

↳ Dose indução: 10 – 15mg/kg, por 10 dias.

**Timoglobulina/ ATG®**: globulina anti-timocítica obtida de coelhos.

↳ Ampola: 25mg.

↳ Dose indução: 1,0-1,25mg/kg (1,5mg/kg), por 10 dias.



Diluir em 500ml SF0,9% ou SG5%. Preferência infundir por acesso venoso central ou FAV (ALG), num intervalo de 6hrs. Se utilizar veia periférica (ATG) associar heparina 1000U + hidrocortisona 20md na solução de infusão. Aferir sinais vitais de 15/15min na 1ª hora de infusão e de 1/1h ate o termino da mesma.

**Antes da 1ª. dose** (30min): Hidrocortisona 200mg IV + anti-histamínico + Dipirona Prescrever profilaxia para CMV (Ganciclovir IV durante e após o uso, nos pacientes sob risco).

*Suspender AZA ou MMF e reduzir ou suspender CyA ou FK durante o curso da terapia.*

Avaliar número de linfócitos (hemograma) ou contagem de CD3. Manter linfócitos <250cél/mm<sup>3</sup> ou CD3 <30cél/mm<sup>3</sup>, podendo-se diminuir a dose após 3 dias, se mantendo estes parâmetros

### ORTHOCLONE (OKT3®):

Anticorpo IgG monoclonal contra CD3. Usado como indução e na terapia da rejeição aguda. Não usar em idosos.

**OKT3®** - Ampola: 5mg em 5ml.

↳ Dose indução: 2,5mg/d por 10 dias. Ou 2,5mg/d em dias alternados, dependendo da depleção de linfócitos.

↳ Dose para Rejeição Vascular aguda: 5 mg/d por 10 dias.

**Tabela 9 - Medidas a tomar antes da 1a dose do OKT3 (Avaliar antes da 2a dose)**

Checar necessidade de dialisar ou ultrafiltrar em caso de hipervolemia;

Peso seco não deve exceder 3%

Exame clínico

Balanço hídrico

Ver RX de Tórax

Checar material de parada cardíaca

**Administrar em "bolus", MENOS de 1 minuto. Não utilizar infusão lenta.**

**30 minutos antes do OKT3 fazer:** Solumedrol 250 mg IV + Dipirona 1 ampola IV + Anti-histamínico.

Se houver reação importante após o OKT3 fazer 100 mg de hidrocortisona EV.

**Profilaxia** para CMV com Ganciclovir IV. (Vide Tabela 7, pg. 14)

*Diminuir pela metade a dose da AZA/MMF e suspender CyA/FK.*

**Protocolo 12 - Esquema Quádruplo Sequencial: OKT3 + FK +MMF +PRED**

DIA	MMF	PRED	FK506	METIL-PRED	OKT3	KEFAZOL	PROFILAXIA**
-2	2g/d	0,5mg/kg	Não				
-1	2g/d	0,5mg/kg	-				
Tx	1g/d	0,5mg/kg	-	250 mg pré	2,5mg*	1g 2hr pré	
1	1g/d	0,5mg/kg	-	250mg	2,5mg	500mg 8/8h	
2	↓	↓	-	250mg	2,5mg	-	
3			-	-	2,5mg	-	
4			-	-	2,5mg	-	
5			-	-	2,5mg	-	
6			-	-	2,5mg	-	
7			-	-	2,5mg	-	
8	2g/d		0.15-0.2mg/kg/d	-	2,5mg	-	
9	↓		↓	-	2,5mg	-	
10				-	-	-	

\*A primeira dose do OKT3 deve ser administrada até 6h pós-op. (viavel até 24h pós-Tx).

**FK:** Iniciar no D8, dividido em 2 doses.

**MMF:** dividido em 2 doses.

**Prednisona:** Dose mínima: 30mg/d. **Redução:** 5mg/sem, até 20mg. Depois 2,5 mg/sem, até 7,5 a 10 mg/dia ou 0,10 a 0,15 mg/Kg/dia.

**\*\*Acrescentar na prescrição o esquema profilático (vide pg. 14) -Iniciar no 3º dia pós-Tx e manter por 6 meses.**

**Protocolo 13 – Esquema Quádruplo Sequencial: OKT3 + CYA + AZA + PRED**

DIA	AZA	PRED	CICLO	METIL-PRED	OKT3	KEFAZOL	PROFILAXIA**
-2	1,5mg/Kg	0,5mg/Kg	Não				
-1	1,5mg/Kg	0,5mg/Kg	-				
TX	1,5mg/Kg	0,5mg/Kg	-	250 mg pré-op	2,5mg*	1g 2hr pré	
+1	25 mg	↓	-	250mg	2,5mg	500mg 8/8h	
2	25 mg		-	250mg	2,5mg	-	
3	25 mg		-		2,5mg	-	
4	25 mg		-		2,5mg	-	
5	25 mg		-		2,5mg	-	
6	25 mg		-		2,5mg	-	
7	25mg		-		2,5mg	-	
8	2 mg/Kg		8 mg/Kg		2,5mg	-	
9	↓		↓		2,5mg	-	
						-	

\*A primeira dose do OKT3 deve ser administrada até 6h pós-op. (viavel até 24h pós-Tx).

CyA: dividida em 2 doses, exceto no dia do Tx. Manter conforme nível sérico

AZA: reduzir 75% da dose total (2mg/kg) durante uso do OKT3.

Prednisona: Dose mínima: 30mg/d. Redução: 5mg/sem, até 20mg. Depois 2,5 mg/sem, até 7,5 a 10 mg/dia ou 0,10 a 0,15 mg/Kg/dia.

OBSERVAR SOROLOGIAS PARA CMV DOS DOADORES E RECEPTORES – Profilaxia: Ganciclovir

\*\*Acrescentar na prescrição o esquema profilático (vide pg. 14) Iniciar no 3º dia pós-Tx e manter por 6 meses.

**Atenção:** A indução com anticorpo está associada com maior risco de morbi/mortalidade, pelo significativo aumento do risco de infecções e doenças cardiovasculares, especialmente durante os primeiros 6 meses pós-Tx. O maior risco de infecções deve-se a maior imunossupressão com conseqüente suscetibilidade a sérias infecções no período per-indução, podendo levar ao óbito. Maior incidência de óbitos por causas cardiovasculares também são observadas, e podem ser justificadas pelo efeito pró-coagulante destas drogas ou talvez pelo estresse das citocinas liberadas pela administração destes agentes biológicos. O risco cardiovascular em longo prazo também pode ser relacionado ao dano cardiovascular precoce.

**INTERNAÇÃO DO DOADOR**

Procedimento SUS: 31.800.01-7

**1. HISTÓRIA / EXAME FÍSICO:**

- 1.1. Anamnese: queixas, cirurgias prévias, sinais de infecção...
- 1.2. Exame Físico.

**2. EXAMES:** Hemograma completo, uréia, creatinina, Na, K, glicose. Coagulograma. ECG.

**3. PRESCRIÇÃO:**

Internar na véspera do Tx na Urologia.

Prescrever:

1. Dieta zero a partir das 22h do dia anterior ao Tx.
2. Hidratação: 2000 ml de Líquidos (1000 ml de SF 0,9% + 1000 ml de SG 5%);  
Reforçar que esta hidratação deve ser toda feita até às 6h do dia do Tx.
3. Profilaxia: Cefazolina 1g pré-op, manter 500mg de 8/8h (3 doses) pós-op.
4. Sintomáticos: Dipirona 50% 2ml IV, até de 6/6h (SOS), em caso de dor.  
Plasil 10mg IV até de 8/8h (SOS).
5. Balanço hídrico rigoroso.
6. Sinais Vitais.

**Escrever no prontuário o lado da Nefrectomia. E as características das artérias renais, além da presença ou não de colaterais.**

**Atenção:** O pós-op é de responsabilidade da Urologia, mas é recomendável checar diariamente a evolução clínica dos doadores.

**4. MAPA CIRÚRGICO:**

- a. Liberar o mapa na secretária da urologia até às 10h da 4ª feira (dia anterior à cirurgia);
- b. Anexar hemograma completo, glicemia, U, Cr, Na, K; Coagulograma; ECG e laudo de RX de Tórax do doador e do receptor e liberar risco cirúrgico, classificando o ASA.

**CIRURGIA**

**AVISAR NO CENTRO CIRÚRGICO: NÃO PUNÇIONAR O MEMBRO DA FAV OU AFERIR PA!**  
Subir para o Centro Cirúrgico com prontuário e prescrição.

**Cuidados pré-operatórios:**

- 1) Tricotomia: da cicatriz umbilical até 1/3 médio das coxas;
- 2) Manter FAV aquecida com ataduras de crepon + algodão ortopédico.

**Na cirurgia:**

- 1) Preparar líquido de perfusão;
- 2) Perfundir enxerto;
- 3) Anotar tempos;
- 4) Controlar HIDRATAÇÃO;
- 5) Estimular diurese;
- 6) Avaliação clínica pós-Tx.

## SOLUÇÃO DE PERFUSÃO

Tabela 10 – Materiais necessários para preparar a solução de perfusão

Solução de Euro-Collins (2)	Jelcos 14, 16 e 18
Ampola de Collins (2)	Soro congelado (2)
Frasco de Heparina	Agulhas 18 gauge
Cubas (2)	Compressas de algodão
Lâmina bisturi	Soros gelados
Equipos de soro (2)	

**Solução de Euro-Collins:** contém fosfato de potássio, cloreto de potássio, bicarbonato de sódio, glicose. É uma solução rica em potássio, hiperosmolar, com uma composição semelhante ao intracelular para estabilizar a membrana celular e prevenir o edema celular. (Sódio 10mmol/l, Potássio 108 mmol/l, Bicarbonato 10 mmol/l, Cloreto 15 mmol/l, fosfato 60 mmol/l, glicose 180 mmol/l, osmolaridade 340mmol/kg, pH 7,3.)

**Preparação:** Misturar no frasco de Collins 01 ampola de Collins + 1ml de heparina + 02 ampolas de verapamil (opcional). O frasco de Collins deve estar frio, e todo o preparo é feito em condição estéril.

Preparar duas cubas, com soro congelado e moído, protegido com compressa de algodão. A primeira para suporte do enxerto durante a perfusão e a segunda para transporte do enxerto entre as salas.

Caso não esteja a disposição a solução de Euro-Collins, substitui-se pelo **Ringer Lactato** (osm=272, Na 130mEq/l, Cl 109 mEq/l, K 4 mEq/l, Ca 5 mEq/l, Lactato 26 mEq/l) +1ml heparina + 02 ampolas verapamil.

Como 3ª opção temos **Soro Fisiológico 0.9%** + 1ml heparina + 02 ampolas verapamil

O líquido para perfusão deve ser fixado há aproximadamente 1m do rim e drenar por equipo de soro conectado a capa de um jelco até a mesa estéril da perfusão.

### 1. PERFUSÃO:

Na perfusão utiliza-se preferencialmente a solução de Euro-Collins. Com o rim sobre superfície gelada (soro congelado moído protegido por compressa de algodão), cateteriza-se a artéria renal com jelco do tamanho mais adequado para a espessura da mesma. Deve-se ter a disposição jelcos de tamanho 14, 16, 18. Caso a perfusão pela artéria renal esteja difícil (artéria com bifurcação precoce, vasoconstricção...) pode-se optar por iniciar ou completar a perfusão pela veia renal (com jelco de maior calibre).

O tempo médio de perfusão é de 10 minutos (no mínimo) ou mais, se necessário para se obter uma coloração clara de todo o rim, e do líquido de perfusão na saída (deve estar incolor). Durante a perfusão pode-se optar por massagear delicadamente o rim, especialmente em áreas de mais difícil perfusão.

Durante todo o processo de perfusão o enxerto deve ser banhado com soro gelado *continuamente*.

Após perfusão adequada, o rim é levado até a sala do receptor, com imediata avaliação do urologista.

Só após a avaliação e liberação do urologista é que a equipe de nefrologia pode retirar a vestimenta estéril, porém permanecendo na sala para concluir anotações sobre os tempos cirúrgicos, observações de intercorrências, orientações clínicas e aptos para realizar re-perfusões se necessário.

### 2. TEMPOS:

Anotar os tempos cirúrgicos:

1. Clampeamento da artéria renal (doador);	4. Início da anastomose venosa;
2. Início da perfusão;	5. Descampeamento da artéria renal;
3. Fim da perfusão;	6. Início da diurese.

O TEMPO DE ISQUEMIA QUENTE é referente ao intervalo entre o clampeamento da artéria renal do doador e início da perfusão renal.

O TEMPO DE ISQUEMIA FRIA é referente ao intervalo entre o início da perfusão renal e o desclameamento da artéria renal no receptor.

No TX cadáver o tempo de isquemia fria é ainda mais importante por ser mais prolongado, mantendo-se o rim pós-perfusão resfriado em gelo e mantido no isopor dentro da geladeira a ~ 4°C. O ideal é encurtar ao máximo este período, mantendo < 24h. Tempo de isquemia fria de 36h compromete o prognóstico, e quando ~ 48h deve-se discutir a viabilidade Tx.

**Atenção para hidratação e PA per-operatório; Manter PAM ~100mmHg.**

**Observar todas as intercorrências cirúrgicas. Avaliar perfusão renal pós desclampe.**

**Anotar no folhão qualquer área de isquemia pós-desclampe e sobreposição de alças (importante para biópsias futuras e avaliação da evolução pós-Tx).**

### 3. HIDRATAÇÃO :

Uma adequada hidratação é mandatória. NTA pós-operatória pode ser resultado de uma hidratação inadequada. Deve-se manter a PVC entre 10-15mmHg, PAP de 20mmHg e PAM ~100mmHg, e/ou PAS >120mmHg para garantir uma boa expansão intravascular e menor incidência de NTA pós-Tx.

O volume a ser infundido varia com o ganho interdialítico médio do receptor, tolerado com segurança por este. Deve-se programar volume próximo ao ganho máximo interdialítico, sempre mantendo paciente monitorizado para sinais de hipervolemia, evitando o risco de edema pulmonar; deve-se ainda considerar doença cardíaca, freqüente nestes pacientes.

Considerar, ainda, volume de diurese residual no cálculo da hidratação.

A expansão intravascular deve ser alcançada utilizando-se SF 0,9%, albumina e manitol.

**ALBUMINA:** Estudos mostram benefício no uso da albumina no tx cadáver: 1g/Kg (0,8-1,6g/kg) – uso opcional. Frasco a 20% com 10g em 50ml.

**HUPE:** Tx Cadáver – 03 frascos de albumina + 01 ampola de furosemida em cada frasco.

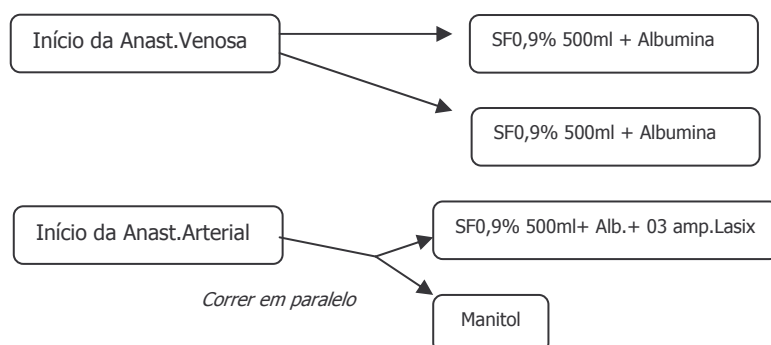
**MANITOL:** Proteção contra isquemia cortical por expandir o intravascular, aumenta o fluxo tubular por diminuir a reabsorção em túbulo proximal e diminuir a potencial obstrução tubular; diminui a liberação intrarenal de prostaglandinas e de radicais livres.

Riscos: ICC ou EAP. Altas doses (>200g/d) pode levar a IRA anúrica (vasoconstrição renal)

**HUPE:** 01 frasco (250ml a 20% com 50g) antes do desclampe da artéria renal.

Alguns autores utilizam o *Cocktail Renal* (Tx Cadáver) infundido a partir do início da anastomose arterial. A solução contém: 300ml de Dextrose 0,45% em SF0,45%, 37,5g de albumina, 37,5g de manitol e 80mg de furosemida.

Resumo para Hidratação no Tx Cadáver: Calcular volume máximo a ser infundido per-op.; Iniciar infusão com início da cirurgia, programando os últimos 2000ml SF0,9% para iniciar após início da anastomose venosa. Pós-Tx manter HV conforme diurese.



**4. DROGAS:**

- ✓ **HEPARINA:** Utilizado 1ml no preparo do líquido de perfusão, e intra-operatório para lavar vasos antes das anastomoses.
- ✓ **VERAPAMIL:** Opcional no preparo do líquido de perfusão (02 ampolas). Alguns autores infundem 5mg na artéria renal antes do desclampe com o objetivo de diminuir o espasmo capilar e melhorar o fluxo sanguíneo renal (não utilizado no HUPE). Contra-indicação: Bloqueio AV > 1º grau; Uso de digital + bloqueio AV > 1º grau ; Defeitos de condução AV; Disfunção de VE grave. Não devem ser associadas com b-bloqueadores.
- ✓ **FUROSEMIDA:** Facilita a diurese, e o mecanismo de inibir a bomba de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase diminui o transporte ativo de NaCl, diminuindo o consumo de oxigênio, o qual poderia resultar em maior resistência renal à injúria isquêmica. Danovitch: dose até 200mg.  
HUPE: Tx Vivo – 03 ampolas (de 20mg) pós desclampe; + 2ampolas na ausência de diurese. Rever novas doses na enfermaria.  
Tx Cadáver - 03 ampolas + 01 frasco de albumina no SF0,9% (vide acima) ou 01 ampola para cada 3 frascos de albumina.

**5. LABORATÓRIO:**

Colher exames pós-op.: Hemogramag, U, Cr, Na, K, glicose. Gasometria se necessário.

**6. CINTILOGRAFIA:**

Solicitar no pós-tx imediato se receptor de doador vivo anúrico, ou quando de intercorrências cirúrgicas, ou paciente apresentando outras intercorrências (hemorragia, instabilidade ou dor intensa...); **ROTINA:** DIA 0, 1, 4, 7, 15 E 30 PÓS-Tx.

**7. BIÓPSIA:** Realizar Bx de primeira hora em todo enxerto com doador cadáver

## PÓS-TRANSPLANTE IMEDIATO

### 1. DIÁLISE PÓS-TX:

Avaliar necessidade de diálise no pós-operatório imediato nos casos de hipervolemia, acidose ou hipercalemia. As sessões de diálise pós-Tx terão indicação individualizada, orientadas pela função do enxerto.

Nos casos com indicação precisa de hemodiálise, esta deve ser realizada sem heparina no pós-op imediato – 1ª semana. Manter o paciente 1kg acima do PSE. Capilar de uso único.

#### **Atenção para o paciente imunossuprimido em hemodiálise!**

### 2. HIDRATAÇÃO:

**Doador Cadáver:** Restringir hidratação na ausência de função renal, e monitorar rigorosamente a entrada de fluidos quando função renal estiver iniciando.

#### **Doador vivo ou cadáver com função no pós-operatório imediato:**

Hidratação horária conforme volume da diurese, ½ SF0,9% e ½ SG5%.

Se o paciente estiver hipertenso, pode-se optar por fazer reposição apenas com SG5%, até controle pressórico ideal.

Acrescentar na prescrição para avisar plantão médico se diurese <100ml/h ou se >600ml/h.

Se diurese >600ml/h programar redução de HV em 10-25%; se <100ml/h avaliar aumento da HV (repor o dobro do último volume de diurese) e/ou estímulo diurético com furosemida 40mg IV bolus, dependendo da carga hídrica retida no paciente.

Manter diurese horária por ~36h, e passar para hiperhidratação se paciente mantiver boa diurese. Hiperhidratação varia com o tamanho do paciente, capacidade cardíaca e volume da diurese. Em média manter 3000-5000ml/24h.

Diminuir hidratação venosa e estimular ingesta hídrica nas 24h seguintes.

**Tabela 11 – Hidratação pós-Tx**

Dia pós-Tx	Forma Hidratação	Volume
Imediato (D0)	Hidratação horária	SF0,9% + SG5% ( ½ + ½)
D1	Hidratação horária	SF0,9% + SG5% ( ½ + ½)
D2	Hiperhidratação	3000-5000ml (individualizar)
D3	HV + Ingesta hídrica	Individualizar conforme PSE e diurese
D4	Ingesta hídrica	Avaliar retirada da HV

### 3. SONDA: Retirar com 4 -5 dia PO se anastomose Gregoir; Se anastomose Politano, retirar com 7- 8 dia PO.

Se houver necessidade de maior permanência da sonda, avaliar prolongamento do esquema profilático com cefazolina.

Se receptor anúrico retirar precocemente a sonda vesical.

Sempre retirar primeiro a sonda – observar volume do dreno; se sem alteração, retirar dreno.

### 4. DRENO: Retirada do dreno dia 3 ou 4 PO, se drenagem <50ml. Se houver grande volume de drenagem ou persistência do vol>50ml deve-se dosar Cr, Na e K do líquido do dreno para comparação com sangue, com o objetivo de descartar possibilidade de fístula urinária. Complementar investigação com Cintilografia.

### FUNÇÃO RETARDADA DO ENXERTO

Principal causa é NTA.

Afastar rejeição aguda associada:

Palpar enxerto – avaliar presença e intensidade de dor

avaliar consistência;

Observar se há presença de eosinofilia ;

Atentar para queixas de dor espontânea;  
Manter curva térmica para detecção precoce de febre.

↪ Se mantendo anúrico até o 7º dia pós-Tx ⇒ Biópsia renal.

### 5. ROTINAS:

- Colher exames laboratoriais completos (carimbão) às 2ª e 5ª feiras; e exames simplificados (carimbinho) todos os dias da semana;
- Solicitar nível sérico dos inibidores da calcineurina 2x/sem (2ª e 5ª feiras) e 1x/sem da rapamicina;
- Cintilografia: Dia 0, 1, 4, 7, 15 e 30 pós-Tx.
- USG: no 1º dia pós-Tx e no dia da alta hospitalar.
- Checar exames e liberar imunossupressão diariamente: Suspende Aza ou MMF se leucopenia <4000. Em presença de infecções, hepatopatia ou uso de alopurinol (no caso da Aza) avaliar diminuição ou suspensão destas.

### MONITORAMENTO DO NÍVEL SÉRICO

Semana 1	Semanas 2 – 4	Mês 2	Meses 3 – 12
DIARIAMENTE	2 X / SEMANA	1 X / SEMANA	2 X / MÊS

Registrar cada amostra coletada com os seguintes dados:

- Identificação do paciente;
- Dose administrada na última tomada do medicamento;
- Data e hora da coleta;
- Data e hora da administração da última dose do medicamento.

Tabela 12 – Níveis séricos desejados

TEMPO Tx	CICLO C0	CICLO C2	FK 506	RAPA*
0 – 30 DIAS	200 – 400 ng/ml	800-1200ng/ml (até 6 meses)	15 – 20 ng/ml	5-15ng/ml Ideal = 10ng/ml
30 – 90 DIAS	150 – 300 ng/ml		10 – 15 ng/ml	
> 90 DIAS	100 – 200 ng/ml		5 – 12 ng/ml	
6-12meses	↓	600-1000ng/ml	↓	
>12meses		400-800ng/ml		

\* Dosagem realizada na segunda 2ª feira de cada mês, colhida na enfermaria da nefrologia.

Nível desejado de FK após conversão de CyA = 15-25mg/ml.

Nível do FK após diagnóstico de nefrotoxicidade = 5-15mg/ml.

Hepatopatas necessitam de doses menores de FK.

Tabela 13 – Ajuste da dose conforme nível sérico

Nível Sérico	Alteração da Dose
Dentro dos limites	Nenhuma
Abaixo do limite	Nenhuma se não há ↑ dos níveis de creatinina; ou >25% quando há ↑ escórias
Acima do limite, porém <2x	<25%
Acima do limite 2x, porém <3x	<50%
Acima do limite em 3x	Suspender uma tomada e <50%

Confirmada toxicidade por Ciclosporina pode-se diminuir a dose em 1-2 mg/Kg, o que deve diminuir a creatinina sérica em 5-10 dias. Reduzir no máximo 50mg por vez. O FK deve ser reduzido em 0,05 mg/kg. Porém avaliar cada caso.

**Atenção:** Níveis baixos dos imunossupressores podem predispor a rejeição e níveis elevados a nefrotoxicidade, efeitos adversos ou maior suscetibilidade a infecções.



**ORIENTAÇÕES DA ENFERMAGEM:****O QUE FAZER APÓS O TRANSPLANTE RENAL:**

- Verificar o peso todos os dias, em jejum;
- Medir e anotar o volume de urina, todos os dias;
- Verificar a temperatura axilar 2x/dia;
- Beber, no mínimo, 2 a 3 litros de líquidos por dia;
- Verificar a pressão, diariamente nos primeiros 30 dias de pós-operatório, e após, 3x/semana;
- Usar máscara diariamente nos primeiros 30 dias de pós-operatório (discutível);
- Não fumar ou ingerir bebida alcoólica;
- Evitar:
  - Ficar em lugares fechados onde hajam muitas pessoas e com má circulação de ar;
  - Levantar peso;
  - Praticar esportes radicais e de contato;
  - Expor-se ao sol entre 10 e 15 horas;
  - Engravidar nos primeiros 12 meses de transplante;
  - Manter relações sexuais nos primeiros 30 dias após o transplante;
  - Contato com pessoas com gripe ou qualquer outra infecção.

**COMPARECER AO HOSPITAL CASO APRESENTE ALGUM DOS PROBLEMAS ABAIXO:****Problemas que podem significar infecção:**

- Temperatura  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ;
- Secreção no local da cirurgia;
- Local dos pontos avermelhado;
- Dor no local da cirurgia;
- Urina com mau cheiro e/ou com coloração diferente da habitual;
- Dor ao urinar;
- Tosse com secreção;
- Diarréia;
- Falta de ar.

**Problemas que podem significar rejeição:**

- Temperatura  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ;
- Dor no local da cirurgia;
- Dor articular;
- Inchaço (edema) nas mãos, pés e pálpebras;
- Aumento de 2 a 2,5 Kg por dia;
- Pressão alta;
- Diminuição do volume de urina;
- Inquietação.

**Outros Problemas:**

- Aftas múltiplas na boca;
- "Sapinho" na boca (candidíase oral);
- Sangramento na gengiva;
- Lesões na pele.

**NÃO ESQUECER:**

- Retornar ao hospital para as CONSULTAS e para REALIZAÇÃO DE EXAMES;

- Tomar as medicações todos os dias na HORA CERTA e na QUANTIDADE PRESCRITA;
- Não esqueça de levar a medicação consigo aonde quer que vá, e NUNCA altere a dose por conta própria;
- Retornar ao hospital para retirada de pontos 14 dias após a alta;
- Não tomar vacinas sem antes comunicar-se com o setor de nefrologia;
- Comparecer ao hospital sempre que tiver contato com portadores de doença infecciosa.

## AMBULATÓRIO

### CONDUTAS AMBULATORIAIS:

#### Frequência das Consultas\*:

- 1º mês: semanal, manter consultas semanais para crianças até o 3º mês.
- 2º mês: se evolução sem intercorrências, pode-se passar para consultas quinzenais.
- 3º mês: 3-3semanas
- 4º - 12º mês: mensais para crianças e a cada 1 a 2 meses para adultos.
- 12 - 24 meses: de 3 a 6 meses.
- >24meses: semestral.

*\*Sempre que houver alterações na imunossupressão ou intercorrências as consultas devem ser mais frequentes, independente do tempo pós-Tx.*

### CONSULTAS

1. Solicitar Exames Laboratoriais pelo menos 3 vezes por ano:  
Hemograma completo, uréia, creatinina, eletrólitos, TGO, TGP, bilirrubinas, FA, GGT, glicose, ac. úrico, bicarbonato, proteína total, albumina, globulina; EAS; Urina de 24h - clearance de creatinina e proteinúria. Nível de CyA ou FK.
2. Solicitar USG e Cintilografia do enxerto 1 vez por ano.
3. Solicitar exame ginecológico: investigar neoplasia e infecção. Orientar anticoncepção.
4. Solicitar exame próstata e PSA: anual para > 50 anos.
5. Tratar rigorosamente hipertensão arterial e hiperlipidemia.
6. Screen para Ca de mama, cervical, próstata, colorretal, e pele.
7. Imunização anual contra influenza e pneumonia pneumocócica.
8. Avaliar profilaxia com aspirina (com risco de doença CV).
9. Cálcio e reposição hormonal para os pacientes com redução da densidade óssea (osteopenia corticóide induzida).

### INTERCORRÊNCIAS AMBULATORIAIS

**1) AUMENTO DE URÉIA E CREATININA > 15%:** (Creatinina em mmol ÷ 83,3 = mg%)

#### Repetir exame:

- Avaliar nível de imunossupressores (vide pg. 30); Afastar nefrotoxicidade.
- USG - Afastar obstrução;
- Ecodoppler e cintilografia - Afastar estenose de art. renal / avaliar função renal;
- Checar Drogas Nefrotóxicas: AINES e IECA;
- Afastar infecção, principalmente ITU;
- Eosinofilia é dica de rejeição;
- Avaliar Biópsia Renal diagnóstica. (Vide “Biopsia”, pg. 62).
- Avaliar se disfunção crônica do enxerto

*Na Dúvida: Interne, Voltar Amanhã ou no Máximo Na Próxima Semana.*

## 2) REJEIÇÃO

Descartar outras causas;

Checar sempre DOSE e ADERÊNCIA à medicação;

*Discutir pulsoterapia sempre após USG e BX Renal:*

Discutir troca de imunossupressores: Em rejeições agudas ou refratárias discutir troca de Cya por FK e vice-versa ou introdução da RAPAMICINA. (Vide características histopatológicas – Tabela 34)

## 3) REJEIÇÃO AGUDA

### Rejeição Celular: Pulsoterapia

Prescrição:

Solumedrol 1g IV por 3 dias;

Associar Micostatin VO;

Ranitidina ou Cimetidina;

Checar EDAs prévias;

Atenção para possíveis verminoses. NA DÚVIDA TRATE.

### Rejeição Vascular: OKT3 10 DOSES

#### TRATAMENTO DA REJEIÇÃO COM OKT3

*Guardar o OKT3 em geladeira, não congelar.*

**Indicações:** Rejeições resistentes aos esteróides e rejeição vascular/humoral.

**Prescrição:**

1) OKT3: 5mg/kg IV por 10 a 14 dias;

Cuidados: Antes da 1ª dose (Avaliar necessidade antes da 2ª dose)

2) Solumedrol 250mg IV, 30min antes do OKT3;

3) Dipirona 1 ampola IV, 30min antes do OKT3;

4) Hidrocortisona IV 100 mg, 30min após o OKT3, caso apresente reação após administração

5) Polaramine 1cp, 30min após o OKT3.

Prevenção de Edema Agudo de Pulmão: Checar necessidade de dialisar ou ultrafiltrar em caso de hipervolemia. **Ganho de Peso não deve exceder a 3%;** Exame clínico, Balanço hídrico. Ver RX de Tórax. **Temperatura não deve estar acima de 37,8 °C.**

Checar material de parada cardíaca.

Febre e Calafrios: Paracetamol ou Dipirona e Compressas frias.

### Imunossupressores associados

Suspender Ciclosporina/FK506 até a 7ª dose (inclusive). Retornar dose convencional no 8º dia.

Diminuir a Azatioprina em 75% da dose total (~ 25mg/dia) até a 7ª dose (inclusive).

Reduzir pela metade a dose do MMF.

Manter a dose de Prednisona.

Se houver leucopenia suspender AZA ou MMF.

### ATENÇÃO PARA OCORRÊNCIA DE CMV

OBSERVAR sorologias para CMV dos doadores e receptores (Vide profilaxia)

Atenção para possíveis verminoses. Na Dúvida Trate. (Vide profilaxia)

Tabela 14 – Esquema para o uso do OKT3

DIA	AZA	PRED	CICLO FK	SOLUMEDROL	OKT3*	Dipirona ou Paracetamol
1	Diminuir para 25mg/d	Manter a Dose que vinha sendo usada	Suspender	250mg IV antes e 100 mg de hidrocortisona 30 min após	5 mg	3 ml IV antes do OKT3
2	25 mg	↓	Suspender	só repetir se houve reação GRAVE na 1ª dose	5 mg	
3	25 mg	↓	Suspender	NÃO	5 mg	
4	25 mg	↓	Suspender	↓	5 mg	
5	25 mg	↓	Suspender	↓	5 mg	
6	25 mg	↓	Suspender	↓	5 mg	
7	25 mg	↓	Suspender	↓	5 mg	
8	Voltar a dose inicial	↓	Voltar a dose inicial	↓	5 mg	
9		↓		↓	5 mg	
10	↓	↓	↓	↓	5 mg	

\*Dose 5 mg em “bolus”, em menos de 1 minuto. **Não utilizar infusão lenta.**

#### 4) REJEIÇÃO CRÔNICA:

Discutir troca de imunossuppressores (AZA x MMF / CyA x FK).

Discutir suspensão da CyA ou FK se creatinina > 4mg/dl.

Discutir troca do Inibidor da Calcineurina por Rapamicina (vide pg. 37 ).

Controle a PA com rigor, trate as dislipidemias, controle a proteinúria, elimine drogas nefrotóxicas e cheque infecções.

*Informe sempre ao paciente quanto à situação funcional do seu enxerto, principalmente quando a rejeição é crônica.*

*Quando o clearance estiver < 40 ml/min inicie tratamento p/ IRC e, de maneira habilidosa, converse sobre possível re-TX e programe retorno à diálise.*

*Se após retirada do inibidor da calcineurina persistir perda da função renal (ClCr <10ml/min), retirar AZA/MMF e programar retirada da prednisona. Encaminhar para re-Tx ou HD/CAPD.*

Vide características histopatológicas – Tabela 34, pg.63.

#### Retirada da Prednisona

Diminuir 2,5mg a cada 15 dias até 5mg; observar sintomas - febre ou dor no local do enxerto.

Se assintomático retirar completamente a prednisona.

Caso o paciente apresente sintomatologia durante a redução do corticóide deve-se retornar a dose anterior. Persistindo sintomatologia pode-se administrar 40mg por 3 dias seguidos e então retornar a dose anterior a sintomatologia. Em ambos os casos, programar nefrectomia.

#### 5) NEFROTOXICIDADE POR IMUNOSSUPRESSORES:

Tabela 12 – Níveis séricos desejados

TEMPO Tx	CICLO C0	CICLO C2	FK 506	RAPA*
0 – 30 DIAS	200 – 400 ng/ml	800-1200ng/ml (até 6meses)	15 – 20 ng/ml	5-15ng/ml Ideal = 10ng/ml
30 – 90 DIAS	150 – 300 ng/ml		10 – 15 ng/ml	
> 90 DIAS	100 – 200 ng/ml		5 – 12 ng/ml	
6-12meses	↓	600-1000ng/ml	↓	
>12meses		400-800ng/ml		

\*Dosagem realizada na segunda 2ª feira de cada mês, colhida na enfermaria da nefrologia.

Ajuste da dose conforme nível sérico – vide Tabela 13, pg.30

Sinais de Toxicidade por CyA\* e FK: Tremores; Hipertensão arterial; Hipercalemia; Hiperuricemia; Hipercolesterolemia\*; Hipertriglicose\*; alteração do Mg; Hipertrofia gengival\*; Dor Abdominal; microangiopatia trombótica; Toxicidade SNC e neuropatia periférica; Doença óssea metabólica; e Disfunção renal. FK pode dar alopecia, diarreia ou constipação, e DM.

(\*) Sinais e sintomas mais prevalentes com o uso da CyA que com o FK.

- ✓ Hipertrofia gengival também pode ser causada pelo uso de bloq. de canais de cálcio.
- ✓ Tremores podem melhorar com o uso de  $\beta$ -bloqueadores.
- ✓ Quando há dor abdominal deve-se realizar diagnóstico de exclusão, após USG e EDA.

Vide características histopatológicas – Tabela 34, pg.63.

#### CONVERSÃO DE CICLO PARA FK:

Suspender CYA 24h antes de iniciar dose do Fk conforme indicação:

**Rejeição** - 0,10 a 0,15 mg/kg/dia. **Toxicidade/ Dor abdominal** - 0,05 a 0,10 mg/kg/dia.

Manter Nível Sérico adequado conforme Tabela 12, pg.30

#### CONVERSÃO DO INIBIDOR DA CALCINEURINA PARA RAPAMICINA:

Se **Rejeição** com CICLO/ FK: Iniciar RAPA 15mg, manter 5mg/dia.

Se **Toxicidade** com CICLO/FK: Iniciar RAPA 6mg, manter 2 a 4mg/dia.

Overlapping: ↓ CICLO/FK 30%/sem. Iniciar RAPA: 5mg/d se rejeição ou 2mg/d se toxicidade.

Tabela 15 – Conversão do Inibidor da Calcineurina para Rapamicina

Drogas	Rejeição		Toxicidade		Overlapping	
	RAPA	CyA/FK	RAPA	CyA/FK	RAPA	CyA/FK
D1	15mg	suspender	6mg	suspender	2mg se rejeição	Reduzir em 30%/sem.
Segmento	5mg	∅	2mg	∅	5mg se toxicidade	

Manter nível sérico de rapamicina entre 5 a 15ng/ml (Ideal = 10ng/ml).

Sinais de Toxicidade por Rapamicina: Hipertrigliceridemia; Hipercolesterolemia; Trombocitopenia; Leucopenia; Anemia; Elevação da TGP; Hipomagnesemia; Hipocalemia; Diarréia; Microangiopatia trombótica; Úlceras cutâneas; e Linfocitoses. É antiproliferativa podendo dar complicações na cicatrização. Pode ser tubulotóxica.

Sinais de Toxicidade pelo Micofenolato de Mofetil: Supressão de medula óssea (potencialmente fatal): Leucopenia, Anemia e Trombocitopenia; Dor abdominal; Vômitos; Esofagite/Gastrite/Sangramento GI;

- ✓ O Tacrolimus diminui a área sob a curva do MMF, podendo ser necessária ↓ dose MMF.

Sinais de Toxicidade pela Azatioprina: Supressão de medula óssea (potencialmente fatal): Leucopenia, Anemia (mais rara); Trombocitopenia; *Macrocitose*; Hepatotxicidade, hepatite / colestase; Náuseas; Vômitos; Hipersensibilidade semelhante a gastroenterite;

Sinais de Toxicidade pelo Corticosteróide: Fácies Cushingóide; Déficit de crescimento; Osteonecrose; Catarata; Glaucoma; Hiperlipidemia; Intolerância à Glicose;

- ✓ O Clearance da Prednisona é diminuído pelo uso da CyA, *Contraceptivos orais* e *Cetoconazol*, podendo aumentar seus efeitos colaterais, como ganho de peso e perda de massa óssea; Aumenta seu Clearance a associação com *Fenitoína*, *Fenobarbital* ou *Rifampicina*.

No paciente com dose estável dos imunossupressores a administração de outras drogas que diminuem seu metabolismo pode estar associada ao desenvolvimento de nefrotoxicidade.

**Prescrevendo outra droga: Cheque interações c/ CyA e FK. (pg. 67).**

## 6) HEMATÚRIA:

**Tabela 16 – Principais Causas de Hematúria**

GN IgA	Litíase
Recidivas de outras GN	BK
Rejeição crônica	Neo nos rins nativos
GN de novo	

INVESTIGUE SEMPRE: Rever doença de base – causa da IRC e investigar Dismorfismo

## 7) PROTEINÚRIA:

Transitória nas primeiras semanas pós-Tx; possível, nos primeiros 3 meses (até 6m), proteinúria  $\leq$  1g/dia.

Geralmente associada durante episódios de rejeição aguda.

Pesquisar através de urina de 24h ou relação proteína/creatinina “spot” de urina (anormal se  $>200$ mg proteína/g creatinina).

### Causas de proteinúria persistente no pós-Tx:

- Nefropatia crônica do enxerto	- Nefropatia diabética
- Nefropatia do Transplante	- Rejeição
- Nefrotoxicidade crônica por ciclosporina ou FK	- Recidiva de outras doenças renais
- Glomerulonefrite “de novo” ou recorrente	- Rins nativos?

Avaliar indicação de Biópsia renal.

**Tratamento:** Tratar causa base, conforme resultado de Bx renal, se indicada.

- ✓ **IECA:** Se paciente normotenso iniciar em dose baixa. Ajustar a dose conforme resposta na redução da proteinúria e tolerância da PA.

Enalapril 2,5 a 40mg/d	Captopril 6,25mg a 50mg 2 a 3x/d	Lisinopril 5 a 20mg/d.
------------------------	----------------------------------	------------------------

- ✓ **Inibidores da Angiotensina II:** outra opção, necessitando os mesmos cuidados.

Losartan 25 a 100mg/d	Valsartan 80 a 160mg/d	Irbesartan 150 a 300mg/d
-----------------------	------------------------	--------------------------

Controlar colesterolemia e alterações metabólicas/coagulação, associadas a síndrome. Nefrótica.

## 8) ANEMIA:

Hemoglobina: H =  $<13$ g/dl, e M =  $<12$ mg/dl)

**Tabela 17 – Principais Causas de Anemia**

<b>Perda externa</b>	Insuficiência renal	IECA ou Antagonistas da Angio II
<b>Infecção viral</b>	Deficiência de ferro	Deficiência de Ác. Fólico e/ou vit. B12
<b>Hemólise</b>	MMF ou AZA	Ausência dos rins primitivos

Toxicidade por MMF ou AZA, em geral por doses altas e/ou associações com outras drogas e com déficit de função renal pode levar à anemia além de associar-se com leucopenia.

A característica da anemia causada pela AZA é o VCM aumentado.

Se por Infecção viral pensar no *Parvovirus B19* ou *CMV*.

O uso da Eritropoetina só é justificado quando enxerto com disfunção (precoce ou crônica)

Se necessário, solicitar parecer para a Hematologia.

**9) FEBRE:**Investigar causa

**Solicitar:** - Rotina Laboratorial (Hemograma / Ureia / Creatinina / Na / K / glicose);  
- Radiografia de tórax; - EAS / UCT; - Hemocultura (conforme necessidade);

Outros exames conforme sintomatologia.

Descartar CMV e BK: *checar sorologias pré-Tx.*

**10) ERITROCITOSE:**

Aumento da hemoglobina acima de 17 a 18g/dl e hematócrito acima de 51% a 52%.

**Tratamento:** iniciar quando Ht% >55%.

- ✓ Suspende diuréticos, fumo;
- ✓ Iniciar IECA ou antagonistas da angiotensina II, Aminofilina/Teofilina;

Enalapril 10-40mg/d	Captopril 12,5-50mg 2 a 3x/d	Lisinopril 5-20mg/d
Losartan 25-100mg/d	Valsartan 80-160mg/d	Irbersartan 150-300mg/d
Aminofilina 200 a 600mg/d (inibe a ação da eritropoetina)		

- ✓ Flebotomia, se terapia medicamentosa não efetiva.;
- ✓ Como medida definitiva pode-se optar pela retirada dos rins primitivos.

Pode surgir devido ao uso de ferro pós-Tx ou quando da suspensão/redução da Azatioprina.

Está associado a doenças cardiovasculares e aumento da razão da morbi/mortalidade. Hematócrito >60% leva a aumento da viscosidade e risco de fenômenos trombo-embólicos.

**11) DIARRÉIA:**

**Tabela 18 – Principais Causas de Diarréia**

<b>Infecção bacteriana</b>	Efeito colateral do MMF Parasitoses
<b>Microsporidiose</b>	Distúrbios inerentes ao DM

Solicitar:

- Coprocultura;
- Parasitológico (perigo de *estrongilóides*);
- Pesquisa de *criptosporidium* nas fezes e cultura urinária para microsporidiose.

Tratamento:

Aumentar ingestão hídrica ou iniciar hidratação venosa (se internado)

Evitar cafeína

Dieta livre de lactose;

Anti-diarréico - avaliar necessidade: Loperamida (Imosec® 2mg) 2cp + 1cp a cada episódio de diarréia (Max=8cp/dia).

Na suspeita que a diarréia seja efeito colateral do MMF, deve-se dividir ou diminuir a dose total da droga. *Sempre afastar infecção/enteroparasitoses; pesquisar microsporídeo nas fezes.*

Antibioticoterapia:

**Infecção bacteriana** - Opções para iniciar tratamento empírico:

Ciprofloxacino (Cipro®, Proflox®, 250 ou 500mg) VO 500mg 2x/d por 3-5dias ou IV 400mg (Frascos de 200 ou 400mg), 2x/d por 3-5dias. *Ajustar dose se disfunção renal.
Bactrim F® 800/160mg, VO, 2x/d, por 3 a 5 dias.

Checar resultados de coprocultura, sempre.

**Colite por Clostridium difficile** – Se houve terapia recente com antibiótico, suspeitar!



Metronidazol (Flagyl<sup>®</sup>, 250 ou 400mg) VO 500mg 3x/d por 10 por 14dias.

**Estrongiloidíase**, na suspeita tratar!

Albendazol (Zentel<sup>®</sup>, Zolben<sup>®</sup>, 200 ou 400mg) VO 400mg, 2x/d, por 3 dias.

Tiabendazol (Thiaben<sup>®</sup>, 500mg) VO 25mg/kg, 2x/d (max=3g/d), por 2 dias, prolongar por 7 a 10 dias na síndrome de hiperinfecção.

**Microsporidiose** é mais frequente nos pacientes em uso de MMF. Tratamento:

Albendazol (Zentel<sup>®</sup>, Zolben<sup>®</sup>, 200 ou 400mg) VO, 2x/d, por 3 semanas.

Pode ser necessária a substituição do MMF pela AZA, nos casos de recidiva ou resistência.

Diarréia do DM – pode-se utilizar cisaprida, domperidona ou até metoclopramida:

Tabela 19 – Agentes Pró-Cinéticos		
Droga	®	Posologia
Bromoprida	Digesan	10mg até de 8/8h
Cisaprida	Prepulsid	5-10mg até 8/8h, 15-30min antes das refeições
Domperidona	Motilium	10mg até 8/8h, 15-30min antes das refeições
Metoclopramida	Plasil	10mg, 30min antes e/ou após as refeições

## 12) LEUCOPENIA:

Se leucopenia discreta: suspender próxima(s) dose(s) de AZA ou MMF, até resolução da leucopenia. Ajustar doses seguintes da AZA ou MMF, se necessário. Manter paciente em acompanhamento rigoroso, com consultas e exames em curtos períodos até resolução.

Se leucopenia com febre ou leucopenia grave (Leucócitos <1000), com ou sem febre = internação + parecer da Hematologia. Suspender AZA ou MMF até resolução da leucopenia. Iniciar antibioticoterapia: Cefepime. Se mantiver febre ou queda do estado geral, iniciar, após 24h, Vancomicina e avaliar início de antifúngico. Avaliar necessidade de Granulokine.

Uso do Granulokine: Leucopenia febril, sem resposta eficiente às medidas iniciais.

Dose: 3-5mcg/kg/d, subcutânea. Frasco-ampola = 300mcg de filgrastima.

## 13) OBSTRUÇÃO / DILATAÇÃO PÉLVICA

Tabela 20 – Principais Causas de Obstrução Urinária	
Causas	Características
Cálculo	<b>Litotripsia é contra indicada</b>
Poliomavírus	<b>Quadro de obstrução ureteral e nefrite intersticial. Diagnóstico: detecção do vírus intracelular no sedimento urinário e sorológico.</b>
Linfocele	<b>USG. Análise do líquido puncionado - comparação da linfa com o plasma (níveis semelhantes de Cr, Na e K)</b>
Cistite viral	Rara. Adenovírus ou CMV. Diagnóstico: Cistoscopia c/ Bx e sorologias. <b>Adenovírus apresenta cura espontânea; CMV trata-se com ganciclovir.</b>
Disfunção vesical	Bexiga neurogênica, DM, válvula de uretra posterior, lesão medular-H.simples/H.zoster
<b>Estenose de anastom Ureterovesical :</b>	<b>Avaliar necessidade de correção cirúrgica</b>
<b>Outras: Cistocele, Coágulo pós-Bx renal; Patologias ginecológicas; Fibrose retroperitoneal</b>	

#### 14) HIPERTENSÃO ARTERIAL:

Relaciona-se com maior perda do enxerto a longo prazo e doença cardio-vascular.

Tabela 21 – Principais Causas de Hipertensão Arterial

Causas	Mecanismos
HAS prévia	HAS essencial (?)
Inibidores da Calcineurina (CyA e FK)	↑ da resistência periférica. CyA > FK
Nefrotoxicidade	idem
Corticóide	↑ da retenção de sódio e ↑ da atividade simpática
Presença de rins nativos*	liberação excessiva de renina com ↑ da angioII
Recidiva de doença primária	Rever causa da IRC
Estenose de artéria renal**	↑ liberação de renina com ↑ da angiotensina II
Fístula arteriovenosa	Estímulo do sistema renina-angiotensina
Rejeição crônica	Proliferação subintimal da parede arteriolar
Ingesta excessiva de sal	Aumento da reatividade vascular
Obesidade	multifatorial

\*Realizar o teste do captopril (dosagem de renina), se positiva = a nefrectomia bilateral.

- ✓ Para esclarecer o diagnóstico e controle de HAS pode-se utilizar do MAPA.
- ✓ Investigar e acompanhar comprometimento de órgãos alvo.
- ✓ Manter receptores com PA ≤ 135/85 mmHg quando sem proteinúria; e PA ≤ 125/75 mmHg quando com proteinúria.

\*\*A **Estenose de Artéria Renal** leva a um agravamento da HAS pós-Tx, e piora da função renal quando do uso de IECA ou AAI. Ao exame pode-se observar presença de sopro sobre o enxerto renal. O diagnóstico é feito com auxílio do USG/Doppler e Cintilografia. E o tratamento através da angioplastia com colocação de stent (evita reestenose), iniciando inibidores plaquetários como Clopidogrel ou Ticlopidina associado com aspirina no primeiro mês e depois manter com aspirina.

Ticlodipina (Ticlid <sup>®</sup> ) 250mg/d	Clopidogrel (Plavix <sup>®</sup> ) 75mg/d	Aspirina 200mg/d
--	---	------------------

#### Tratamento:

Resolução da causa base.

Exercícios físicos, controle do peso, dieta adequada, restrição de álcool e fumo.

#### Medicamentos:

↪ **Inibidores dos canais de cálcio:** Nifedipina diminui o tônus das arteríolas aferentes induzido pelo FK e CyA. (Druga de escolha no pós-tx imediato). Podem apresentar sinergismo para hiperplasia gengival quando com CyA, e elevar nível sérico (diltiazem e Verapamil).

↪ **B-Bloqueadores:** Indicado nos casos com estimulação adrenérgica; principalmente na doença isquêmica do miocárdio, frequente no pós-Tx. Contra-indicado na doença vascular periférica, ICC, DPOC, bloqueios A-V.

↪ **IECA e AAI:** Tratamento da HAS, profilaxia da nefropatia diabética, tratamento da poliglobulia, ICC, insuficiência coronariana. (Drugas de escolha para os pacientes diabéticos). *Reduzem a proteinúria e estabiliza a deteriorização da função renal na disfunção crônica do enxerto.* Elevam a creatinina quando há insuficiência renal ou estenose de artéria renal.

↪ **Alfa-Bloqueadores:** São anti-hipertensivos potentes. Podem causar taquicardia reflexa, sendo necessária associação com B-bloqueadores.

↪ **Diuréticos:** Quando as drogas acima não alcançam eficiente controle pressórico associa-se um diurético Tiazídicos em baixa dose são efetivos e pouca ação sobre o metabolismo lipídico e glicídico. Cuidado com desidratação! Evitar tiazídicos quando ClCr < 25-30ml/min.

Tabela 22 – Antihipertensivos usualmente utilizados

Drogas	Dose (mg/d)	Efeitos Adversos
Alfa-Metildopa	250-1500, 3x/d	Anemia hemolítica e lesão hepática
Atenolol	25-100, 1-2x/d	Broncoespasmo, bradicardia, bloqueio AV, disf. sexual
Captopril	25-150, 2-4x/d	Tosse seca, hipercalemia, anemia
Clonidina	0,1-0,6, 2-3x/d	HAS rebote com suspensão
Enalapril	5-40, 1-2x/d	Tosse seca, hipercalemia, anemia
Furosemida	40-400, 1-4x/d	Hipopotassemia e hiperuricemia
Hidralazina	50-300, 2-4x/d	Hipotensão postural e taquicardia reflexa
Hidroclorotiazida	6,25-25, 1x/d	Hipopotassemia, hipomagnesemia e hiperuricemia
Lisinopril	10-40, 1x/d	Tosse seca, hipercalemia, anemia
Minoxidil	5-10, 1x/d	Hirsurtismo
Nifedipina	30-120, 2-4x/d	Cefaléia, rubor facial, edema, hipertrofia gengival
Propranolol	40-480, 2-4x/d	Broncoespasmo, bradicardia, bloqueio AV, disf. sexual

**Associações:** Diurético + IECA (+ BloqCanaisCa); BloqCanaisCa +  $\beta$ bloqueador + diurético; Vasodilatador (Minoxidil) +  $\beta$ bloqueador (+diurético).

#### Emergências Hipertensivas

Nitroprussiato de Sódio (Niprid): 0,25-10  $\mu$ g/Kg/min. Primeira opção.

Nitroglicerina (Tridil): 5-100  $\mu$ g/min. Primeira opção nos coronariopatas.

#### 15) DIABETES MELLITUS:

O DM está associado com maior incidência de doenças cardio-vasculares, infecções, retinopatia, neuropatia e nefropatia. Merecendo diagnóstico precoce e controle adequado.

Tabela 23 – Fatores Predisponentes para DM pós-Tx

<i>Tacrolimus</i>	<b>Negros</b>
Ciclosporina	<b>&gt; idade</b>
<i>Prednisona</i>	<b>Doença policística renal</b>
Diuréticos	<b>Doador cadáver</b>
Pancreatite por CMV	<b>Obesidade</b>
Antecedentes familiares	<b>HLA A26</b>

Tem sido observado maior incidência de DM nos pacientes portadores de VHC+ em uso de FK – manter dose mínima e, se necessário, discutir esquema imunossupressor.

✓ Evitar *iniciar* FK nos pacientes VHC+!

#### Controle:

✓ Manter controle do peso e suspender fumo.

✓ Profilaxia com IECA ou IAI: enalapril 20mg/d; captopril 75mg/d; ramipril 5mg/d, losartan 50-100mg/d, irbesartan 300mg/d.

✓ Controle rigoroso da PA - manter PA < 130x80mmHg.

Iniciar IECA.

Se necessário associar diurético (especialmente quando há disfunção renal) e/ou Bloq.Canais de Cálcio (Nifedipina retard 30-60mg/d) para controle pressórico ideal.

Os  $\beta$ -bloqueadores, não são contra-indicados, porém nos pacientes com doença vascular periférica deve-se optar pelo Pindolol (Viskon) 5-30mg 2x/d.

- ✓ Controle das dislipidemias – dieta, uso de vastatinas, exercícios.
- ✓ Diminuição da Homocisteinemia: Vitamina B6, B12 e Ácido Fólico.
- ✓ Avaliação doença coronariana:  
Cintigrafia com MIB + Dipiridamol; ECO c/ stress; Coronariografia.
- ✓ Ajustar imunossupressão:  
Especialmente dose do FK - Mantendo níveis < 10ng/ml nos primeiros meses e 5ng/ml a seguir.  
Diminuir Prednisona - dose de manutenção ≤ 0,10mg/kg ou 7,5mg apresenta menor incidência de DM.
- ✓ Avaliar complicações:  
Examinar pulsos periféricos, pés.  
Controle da retinopatia ⇒ Controle oftalmológico anual: Acuidade visual, FO, tonometria.  
Manuseio da neuropatia.
- ✓ Controle das glicemias:  
Dieta + uso de hipoglicemiantes ou insulina (múltiplas doses).
  - Glicemias de 7/7 dias nos primeiros 3 meses;
  - 1x/mês nos 6 - 12 meses seguintes.
  - Anualmente solicitar glicemia em jejum e/ou hemoglobina glicosilada.

Dosar Peptídeo C sérico - para investigar reserva de insulina. Se normal: iniciar hipoglicemiante oral; se diminuído iniciar insulina.

Tabela 24 – Drogas Utilizadas no Controle da Neuropatia Diabética

Drogas	®	Dose
Amitriptilina	Tryptanol	75-100mg/noite ou dividir dose. Max=300mg/d
Carbamazepina	Tegretol	100-400mg, 2x/d
Diazepam	Valium	2-5mg, 1-3x/d.
Fenitoína	Hidantal	200-400mg/d
Flufenazina	Permitil/Prolimix	1-3mg/d, dividido em 3-4x/d.

*Sempre avalie as interações medicamentosas com os imunossupressores (vide pg. 67)*

Tabela 25 – Hipoglicemiantes Oraís

Medicamento	®	comprimido	Posologia (mg/d)
<b><u>Sulfoniluréias</u></b>			
<b>Clorpropamida:</b>	Diabinese	100 e 250mg	100-750, 1x/d
<b>Glibenclamida:</b>	Daonil/Lisaglucon	5mg	2,5-20, 2x/d
<b>Glipizida:</b>	Minidiab	5mg	2,5-20, 2x/d
<b>Glicazida:</b>	Diamicron	80mg	40-160, 2x/d
<b>Glimepirida:</b>	Amaryl	1-2mg	1-2, 1x/d
<b><u>Glicinas</u></b>			
<b>Repaglidina:</b>	Novonorm/Prandim	0,5-1-2mg	0,5-4, 3x/d
<b>Nateglidina*:</b>	Starlix		360, 2-3x/d
<b><u>Biguanidas</u></b>			
<b>Metformina:</b>	Dimefor/Glifage Glucoformin	850mg/850mg 500-850mg	1000-2550, 2x/d

***Inibidores da 2-glicosidase***

<b>Acarbose:</b>	Glucobay	25-50-100mg	25-300, 3x/d
------------------	----------	-------------	--------------

\*Correção para IRC

## 16) OBESIDADE

Predispõe a HAS, DM, dislipidemias e doença cardiovascular.

Sobrepeso: IMC  $\geq$  25-29,9; Obeso  $\geq$  30-39,9; Muito obeso  $\geq$  40.

### Tratamento:

Dieta + exercícios

Sibutramina (Plenty ou Reductil) 10-15mg/d - preferência.

Sertralina (Zoloft ou Tolrest) 50mg/d - dentre os serotoninérgicos é o que menos interfere no metabolismo da drogas imunossupressoras.

Orlistat (Xenical) não deve ser usado pois interfere na absorção da CyA, e não há dados de sua ação sobre os outros imunossupressores.

## 17) DESNUTRIÇÃO

Albumina baixa, encontrada 10-20% dos receptores; maior incidência com maior tempo de Tx.

Pode ser resultado de um maior catabolismo ou baixa produção (em geral associados a nutrição insuficiente), ou ainda de um aumento na excreção renal. Os corticosteróides também aceleram o catabolismo proteico.

Predispõe a infecção, demora no reestabelecimento da saúde, dores musculares e astenia.

*Trabalho conjunto com a equipe de nutrição é de extrema importância na manutenção destes pacientes.*

## 18) DISLIPIDEMIA

Aproximadamente 60% dos receptores de Tx renal apresentam hipercolesterolemia.

✓ A Hiperlipidemia está diretamente associada a doenças cardiovasculares, sendo esta a principal *causa mortis* nestes pacientes. Também se associando com a vasculopatia crônica do enxerto.

Tabela 26 – Valores de Lipídeos Séricos\*

Colesterol Total	LDL	HDL	Triglicerídeo
Desejável <200	Ótimo <100	Baixo <35	Normal <150
Limítrofe 200-239	Subótimo 100-129		Limítrofe 150-199
Elevado >240	Limítrofe 130-159		Elevado 200-499
	Elevado 160-189		Muito elevado $\geq$ 500
	Muito elevado >190		

Referencia da III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. \* Valores em mg/dl.

### Causas:

- Drogas - CyA, FK, RAPA, corticóides, diuréticos;
- Dieta inadequada;
- Obesidade;
- Hereditária;
- Proteinúria nefrótica;
- Resistência à insulina.

*A incidencia de hipercolesterolemia é maior com a CyA que com o FK.*

### Tratamento:

- Dieta hipocalórica hipoglicídica;
- Atividade física;
- Vastatinas, Metformina, Genfibrosila - *A principal medida terapêutica é o inicio das vastatinas* (drogas inibidoras da HMG-CoA-redutase);
- Ajuste da dose da CyA, FK, RAPA, corticóides;
- Reduzir dose de CyA ou conversão para FK que possui efeitos mais brandos no metabolismo lipídico.

Tabela 27 – Principais Vastatinas Usadas

Nome	®	Dose mg/d
Atorvastatina	Citalor / Lipitor	10-80, sem relação com ingesta alimentar
Fluvastatina	Lescol	20-40, até 40mg 2x/d
Lovastatina	Mevacor	10-20 com o jantar, aumentar para 20-80 (dose única ou dividida. Max=80mg/d)
Pravastatina	Pravacol	10-20 max= 40mg/d
Sinvastatina	Sinvascor / Zocor	5-10 à tarde, max= 80mg/d

- Após iniciar tratamento com vastatinas reavaliar níveis lipídicos, TGP e CK entre 1 a 2 meses após o início, para ajuste da dose.
- **Pravastatina** é a de escolha.
- Nos pacientes com níveis muito alto de TG deve-se preferir o atorvastatina (10mg/d). Entretanto Atorvastatina é a mais tóxica.
- Se em uso de Rapamicina, tratar com fluvastatina ou pravastatina.

⇒ Nos casos em que não se consegue baixar os lipídios apenas com as vastatinas deve-se pesquisar Hg glicosilada: se elevada = associar Metformina. Associar genfibrósila (Lopid) 600-900mg/d dose única;

⇒ Não empregar outros fibratos, como clofibrato (Lipofacton), Benzafibrato (Cedur), Etofibrato (Tricerol), Fenofibrato (Lipanon), pois possuem menor efeito nos transplantados e podem levar a perda da função renal e rabdomiólise!

## 19) HIPER-HOMOCISTEINEMIA

Dosar nível sérico de homocisteína nos pacientes transplantados com maior risco de doença cardiovascular: se >10mmol/l iniciar tratamento.

Previne doenças cardiovasculares (frequente na IRC / HD e pós-Tx).

Tratamento:

Vitamina B12 0,5mg – 1x/d

Vitamina B6 50mg – 1x/d

Ácido Fólico 5mg - 1x/d.

## 20) DOENÇAS CARDIOVASCULARES

SEMPRE INVESTIGAR! Inicie investigação e encaminhe ao cardiologista.

Aumento no aparecimento de miocardiopatia isquêmica, doença vascular cerebral e periférica.

PRINCIPAL CAUSA DE ÓBITO ⇒ DOENÇA CARDIOVASCULAR.

Investigação:

Isquemia miocárdica: ECG, Teste de esforço; Cintilografia miocárdica

ICC: Ecocardiograma

Doença vascular cerebral: exame físico - ausculta das art.carótidas; USG-Doppler

Doença vascular periférica: exame físico - palpar pulsos periféricos; USG-Doppler

- ✓ Manter profilaxia com aspirina nos pacientes com doença cardiovascular e também naqueles com fatores de risco para a mesma, pelo efeito antiplaquetário. (Aspirina 65-325mg/d)
- ✓ O FK/ CyA aumentam o risco de HAS, dislipidemias e DM aumentando assim o risco para doenças cardiovasculares.

## 21) DOENÇA ÓSSEA



### Osteoporose

Causada principalmente pelo uso crônico de Corticosteróides. O hiperparatireoidismo secundário pode contribuir. Evidente em 60% dos pacientes após 18 meses pós-Tx. Podem complicar com dores ósseas e fraturas patológicas. O diagnóstico é dado pela Densitometria óssea – encaminhar os pacientes sintomáticos e através da Radiografia de coluna lombar 6 meses pós-Tx.

Profilaxia: Tx precoce – menor tempo em diálise;  
Ingesta de Cálcio; e Atividade física;  
Menor dose de corticóides.

*Mulheres na pós-menopausa devem ser encaminhadas para reposição hormonal por especialista.*

Tratamento:

- Cálcio; Rocaltrol;
- Bifosfonados - Etidronato dissódico 400mg por 2 sem, repetir cada 12 semanas. Suspender cálcio e rocaltrol;
- Alendronato de Sódio 10mg/d
- Redução de CE (7,5mg de prednisona); uso crônico pode levar a necrose avascular.



### Hiperparatireoidismo Secundário

Pode causar hipercalcemia sintomática, disfunção renal, calcificação tecidual e desmineralização óssea.

Dosar o PTH após 6 meses pós-Tx – repetir se resultado > em 2 a 3 vezes o nível normal. Manter dosagens anuais. Se necessário controlar com dosagem de Ca, P, FA, Calciúria, ajustar doses de Ca e Vit.D. Avaliar necessidade de paratireoidectomia após estudo de imagem com USG e cintilografia.

## 22) HIPOFOSFATEMIA

Fosforo sérico < 2,6mg/dl. Comum no pós-Tx imediato, tende a diminuir com o tempo de Tx, porém pode manter-se persistente. É resultado de fosfatúria devido hiperparatireoidismo persistente, efeitos do CE na reabsorção renal do fosfato, ou má absorção intestinal. Causa fraqueza muscular e osteomalácia.

Tratamento: Fosfato oral por 12 semanas.

## 23) HIPERURICEMIA

H >6,5mg/dl e M > 7,0mg/dl – episódio frequente no pós-Tx.

Causas:

- uso de diuréticos;
- perda da função renal;
- uso dos inibidores da calcineurina - principal causa. Ocasionalmente pela diminuição da filtração glomerular e aumento da reabsorção tubular do ácido úrico.

Tratamento:

Deve ser iniciado se existir Gota ou elevação da creatinina. Se < 10mg/dl = dieta; se > 10mg/dl = iniciar alopurinol.

Tabela 28 – Tratamento com Alopurinol

Ajustar dose da CyA/FK;	CICr	Dose
Alopurinol - dose menor se disfunção renal (Dose inicial = 50-100mg/d e > de 2-4sem).	>100	300-400
	80	250
<u>Cuidados ao usar Alopurinol:</u>	60	200
	40	150
	20	100
	10	50-100 dias alternados
	<10	50-100 3-3dias

- Drogas uricosúricas (como benzobromarona = Nancaricina) não estão indicadas;

- Losartan 50mg/d, aumenta a excreção de ácido úrico, pode ser usada;

- Uso de Pirazinamida leva a grande aumento no ácido úrico, necessidade de intervenção.

## 27) AUMENTO DE BILIRRUBINAS E TRANSAMINASES

Descartar: Hepatite B, C, CMV – sorologias

Litíase biliar, neo de pâncreas ou trato biliar – exames de imagem.

Pode ser devido ao uso da AZA ou do MMF –ajustar doses destas drogas.

## 28) INFECÇÕES VIRAIS

### Herpes Vírus

Infecção comum no pós-tx.

Pode acometer pele, cavidade oral, perianal e até esôfago, com diferentes graus de intensidade.

A biópsia cutânea pode ser necessária para o diagnóstico, porém o quadro clínico muitas vezes é claro.

As lesões são pequenas, múltiplas, bolhosas ou ulceradas com bordas profundas.

Tratamento:

Tópico: Aciclovir creme (Zovirax) aplicar 2-3x/d após banho.

	Aciclovir	Fanciclovir	Valaciclovir
<b>Apresentação:</b>	Zovirax amp 250mg	Fanvir Tiltab	Valtrex cp 500mg
<b>ClCr x doses</b>	Cp 200 ou 400mg	Cp 125 ou 250mg	
<b>&gt;50</b>	5mg/kg IV 8/8h, 7d	500mg VO 2x/d, 7dias	1g VO 3x/d, 7dias
<b>10-50</b>	12/12h ou q24h	12/12h ou q24h	12/12h ou q24h
<b>&lt;10</b>	2,5mg/kg q24h	250mg q24h	500mg q24h

### Herpes Zoster - Varicela

Vacinar pré-Tx, especialmente as crianças.

Após adquirir a doença a dose de AZA e MMF deve ser reduzida ou suspensa pela interferência na formação de anticorpo pelo hospedeiro.

A infecção disseminada pode levar a pneumonia, encefalite, coagulação intravascular disseminada e disfunção do enxerto.

Tratamento:

Aciclovir VO 800mg 5x/d por 7 a 10 dias, infecções leves.

Aciclovir IV 10-15mg/kg 8/8h por 7-14dias, infundir por 1h. Diminuir dose em idosos e ajustar conforme função renal. Se encefalite tratar por 14 a 21 dias.

Profilaxia

Imunoglobulina – previne o contágio ou diminui a gravidade da doença.

Até 72h após o contato.

Dose: 12,5U/kg (Max=625U) IM, dose única. Reptir em 3 semanas.

Descontinuar AZA ou MMF.

### Adenovírus

Causa de cistite hemorrágica, rara.

### Parvovírus B19

Causa de anemia importante e refratária, pode levar a pancitopenia por aplasia de medula. Pode levar a microangiopatia trombótica. O diagnóstico é dado pelos achados de proeritroblastos gigantes típicos em medula óssea e confirmado por PCR.



Tratamento:

Globulina hiperimune 25-50g/d, por 5 dias.  
 Diminuir imunossupressão.

↪ **PAPILOMAVÍRUS**

Causa lesões verrucosas em diferentes partes do corpo.

Possui potencial neoplásico, por isso devem ser acompanhadas com especialistas, como dermatologista, ginecologista ou urologista, dependendo do local da lesão.

↪ **Influenza**

Vacinar anualmente os receptores de transplante renal como também pessoas que auxiliam nos seus cuidados, ou mantém convívio próximo.

↪ **HTLV-1 e -2**

HTLV-1: associado à leucemia; HTLV-2: associado à doença neurológica.

↪ **Poliomavírus**

BK vírus: tropismo pelo urotélio – pode levar a ulceração ou estenose ureteral.

Pode-se apresentar com quadro semelhante a rejeição, com Bx sem rejeição.

O diagnóstico diferencial também deve ser feito com outras causas de obstrução – uma das suas formas de apresentação.

JC vírus: raro. Causa leucoencefalopatia progressiva multifocal. Fatal.

↪ **Hepatites**

✓ **HBV**

Indicação para o tratamento:

HbsAg +, Hbe+ e ↑ significativo da TGP + Bx hepática;

HbsAg+, Hbe-, carga viral ↑ e TGP ↑ + Bx hepática;

HbsAg +, Hbe+ e TGP normal + Bx hepática;

Se Bx = atividade inflamatória moderada a acentuada e escore de fibrose aumentados ⇒ tratamento.

Tratamento:

Lamivudine 100-150mg/d por 12 meses,

Interferon - contra-indicado no transplante pelo grande risco de rejeição.

Avaliar a necessidade de retirada da Azatioprina, conforme lesão hepática.

Encaminhar à gastroenterologia para acompanhamento conjunto.

✓ **VHC**

Deve ser tratada no pré-transplante.

Indicação:

Viremia aumentada – PCR quantitativo;

Elevação das enzimas hepáticas;

Alterações histológicas – Bx hepática com atividade inflamatória.

Tratamento:

Interferon + Ribavirina.

Interferon - contra-indicado no transplante pelo grande risco de rejeição.

Ribavirina 1g/d (monoterapia com ribavirina é questionável).

Avaliar a necessidade de retirada da Azatioprina, conforme lesão hepática.

Encaminhar à gastroenterologia para acompanhamento conjunto.

## ↪ Citomegalovírus

Importante causa de morbimortalidade pós-Tx, associada a diminuição da sobrevida do enxerto.

Tem-se iniciado tratamento preemptivo – busca precoce de infecção por PCR ou Antigenemia nos transplantes com doador e/ou receptor positivos. Não utilizado no Brasil.

### Quadro Clínico:

*Febre + bom estado geral/astenia + Leucopenia; Trombocitopenia*

Comprometimento gastrointestinal

Dor abdominal difusa ou epigástrica;

Esofagite, colecistite, duodenite, colite, pancreatite e hepatite;

EDA: úlceras múltiplas ou únicas e hemorragia;

Pneumonite (infiltrado intersticial + dispnéia + hipoxemia);

SNC (meningite e encefalite); Retinite

### Laboratório:

Leucopenia. Pode apresentar anemia e plaquetopenia, também;

↑ transaminases e amilase.

### Fatores predisponentes:

Doador e/ou Receptor CMV+;

Episódios de rejeição aguda;

Estado de imunossupressão;

Retransplante / doador cadáver (> imunossupressão);

Transfusão pós-Tx;

Terapia com anticorpos mono ou policlonais.

### Diagnóstico:

PCR – precoce, é detectado 13 dias antes dos sintomas da doença;

Antigenemia – detecta infecção ~ 2 dias antes doença;

Sorologia: sem valor para definição do diagnóstico. Ajuda na suspeita diagnóstica.

### Tratamento: (Critério de cura: negatificação da antigenemia)

Indicação: Quadro clínico sugestivo + Antigenemia positiva;

Ganciclovir por no mínimo 14 dias, IV ou VO. Demora de 4 a 5 dias, após o início da terapia para fazer efeito – paciente afebril e com ↑ leucócitos. Trata CMV e HHV-6.

Foscarnet IV

Dosar antigenemia no D7 da terapia e manter dosagem semanal ou, se paciente assintomático, de 15/15dias.

Em caso de CMV recidivante ou medicação insuficiente ou resistência ao ganciclovir deve-se:

↑ dose em ~20% de 5-7mg/kg, manter por 1 semana e rever resposta; ou trocar por Foscarnet.

Tabela 30 – Tratamento do CMV

Ganciclovir - Cymevene® amp 500mg	Foscarnet - Foscavir® fsc 250ml (24mg/ml)
5mg/kg IV 2x/dia, 14-21dias	60mg/kg IV 8/8h, 14-21dias
Deve-se fazer dose total até Cr=3!	ClCr/Kg: >1.4 = 60mg/kg/8h
ClCr: >50 = 5mg/kg 2x/d;	1-1.4 = 45mg/kg/8h; 0.8-1 = 50mg/kg/12h;
10-50 = 1,25-2,5mg/kg 1x/d;	0.6- 0.8 = 40mg/kg/12h; 0.5-0.6 = 60mg/kg/d
<10 = 1,25mg/kg 3x/sem	0.4-0.5 = 50mg/kg/d
	Abaixo de 0.4 seu uso é contra-indicado.

### **Manter terapia até zerar a antigenemia (14-21dias).**

Utilizar bomba infusora – infundir por 1h.

Observar ↓ K e Mg. Se Mg↓: repor 20-25mg/d.

Manter hidratação rigorosa para prevenir intoxicação renal.

Risco de toxicidade em SNC – Convulsão: piora quando associado a Cipro ou CyA, diminuem o limiar de convulsão.

Profilaxia

## Indicações:

- Uso de terapia com anticorpo mono ou policlonal;
- Pulsoterapia com metilprednisolona em pacientes CMV+;

## Opções Terapêuticas:

- Monoterapia com Ganciclovir;
- Monoterapia com Globulina Hiperimune;
- Associação Ganciclovir e Globulina Hiperimune;

A globulina hiperimune melhora a resposta do paciente ao ganciclovir.

**29) PNEUMONIAS**

Pacientes com quadro clínico compatível com pneumonia, necessitando internação hospitalar devem seguir a rotina:

- ✓ Exames laboratoriais de urgência;
- ✓ Radiografia de Tórax PA e Perfil, se necessário Laurel para esclarecimento de derrame pleural;
- ✓ Colher hemoculturas (febre);
- ✓ Colher gasometria arterial;
- ✓ Solicitar parecer para pneumologia para realização de *Broncoscopia de rotina* –
  - Pesquisa para fungo - cultura e exame direto;
  - Pesquisa para BK – cultura e BAAR;
  - Cultura e GRAM para germes piogênicos.

- ✓ Iniciar Antibioticoterapia: Ceftriaxona 1g IV 2x/d + Claritromicina 500mg IV 12/12h;

Avaliar necessidade de colher BAAR (3 amostras de escarro);

Avaliar necessidade de tomografia computadorizada de tórax.

Afastar *Pneumocystis carinii*;

Lembrar de Legionella sp., Influenza, Micoplasma e Clamídia.

↪ **Pneumonia por Pneumocystis Carinii**

Apresenta-se geralmente, como pneumonite intersticial difusa ou focal.

Hipoxemia discreta a grave.

Tratamento:

- ✓ Bactrim (SMX/TMP) por 14 a 21 dias (ajuste com a função renal).

Alternativamente: Pentamidina.

- ✓ Se PO<sub>2</sub><70mmHg, pode-se administrar prednisona 15-20min antes, por até 72h.

Suporte com oferta de O<sub>2</sub> nasal, de preferência por máscara – 5 litros.

**Tabela 31 – Tratamento de Pneumonia por PCP**

SMX/TMP – Bactrim® (Amp 400/80mg em 5m)	15mg/kg/d do TMP (IV) dividido a cada 6 a 8 horas.
Pentamidina (Amp 300mg)	3-4mg/kg/d. Dose única.
Prednisona (Cp 5 e 20mg)	40mg 2x/d, nos primeiros 3 a 5 dias. Manter 20mg/d durante o tratamento, se necessário.

**30) TUBERCULOSE**

O diagnóstico pode ser difícil, por isso deve sempre ser descartado!

O PPD não tem valor nos pacientes imunossuprimidos e a pesquisa de BAAR no escarro pode ser negativa.

Observar a evolução, as características clínicas da apresentação (evolução arrastada, emagrecimento, febre vespertina...) e sempre pedir a broncoscopia para esclarecimento diagnóstico.

Tratamento:

- ✓ Esquema RIP – Rifampicina, Isoniazida e Pirazinamida.
- ✓ Manter esquema tríplice por 2 meses e então retirar a Pirazinamida, mantendo esquema duplo com Rifampicina e Isoniazida até completar 6 meses de tratamento.

Caso seja necessária suspensão do esquema, por intolerância/efeitos adversos, deve-se reintroduzir a cada 3 dias na seguinte ordem: I --- R --- P, com controle após cada uma.

*Encaminhe sempre o paciente para o Ambulatório de Tuberculose!*

Atenção:

- ✓ A Pirazinamida aumenta o ácido úrico, sendo necessário introduzir o Alopurinol na terapia;
- ✓ A Isoniazida e a Rifampicina alteram o nível sérico dos inibidores da calcineurina, devendo-se controlar mais rigorosamente seu nível sérico. Maior risco de rejeição devido a diminuição do nível sérico dos inibidores da calcineurina pelo uso destas drogas.
- ✓ A Isoniazida está associada a neuropatia periférica por deficiência funcional de piridoxina. Precever **piridoxina 100 a 200mg VO 1x/dia** como medida profilática.

*Cuidado com a Hepatotoxicidade destes medicamentos!*

**Tabela 32 – Medicamentos Utilizados no Tratamento da Tuberculose**

<b>Rifampicina</b>	10mg/kg/d (600mg/d) VO, dose única.
<b>Isoniazida</b>	5-10mg/kg/d (>300mg total) VO, dose única. (Pode-se dividir a dose em 2 tomadas)
<b>Pirazinamida</b>	25mg/kg/d (max=2,5g/d) VO, dose única.
<b>Estreptomina</b>	15mg/kg/d, IM. Inicialmente, 0,75-1g/d por 2-3meses, então passar para 1g 3x/sem.
<b>Etambutol</b>	25mg/kg/d VO por 2meses, então 15mg/kg/d dose única.

### 31) LESÕES DE PELE

**Causas:** Neoplasias, drogas, infecções bacterianas (BK), virais, fungicas.

*A neoplasia de pele é a neoplasia mais comum no receptor de Tx renal.*

- ✓ Efeitos colaterais de drogas: Corticóides; CyA.
- ✓ Infecções bacterianas: impetigo, foliculite, furúnculo, abscesso, celulite, erisipela e micobacteriose atípica; *Descartar BK cutâneo.*
- ✓ Infecções Fúngicas: Cândida, Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum, Ptíriase versicolor, onicomicoses;
- ✓ Infecções Virais: Herpes vírus - simples, zoster, CMV; Papilomavírus - verruga comum, plantar, plana; Molluscum contagiosum;
- ✓ Lesões Tumorais não malignas: Queratose actínica, queratoacantoma, Doença de Bowen
- ✓ Lesões Tumorais malignas: Carcinoma espinocelular, basocelular, melanoma, sarcoma de Kaposi. Atenção à face (baso e espinocelular) e pernas (Kaposi).

### 32) HIPERPLASIA GENGIVAL

CyA e Bloqueadores dos canais de cálcio são possíveis causadores.

Tratamento:

Metronidazol 500mg 8/8h por 7 a 14 dias ou Azitromicina 500mg/dia por 7 a 14 dias.

### 34) TRATAMENTO ODONTOLÓGICO

Profilaxia com Amoxicilina 2g (bolus) VO antes de cada manipulação.

#### Cirurgias Pós-Tx

Antes de subir para SO:

- ✓ Antibióticos profiláticos: Cefazolina 1g IV; ou Rocefin 2g IV;
- ✓ Hidrocortisona 100mg EV.
- ✓ Manter Hidratação adequada pré e per-operatória.
- ✓ Cuidados com a FAV – aquecer com algodão ortopédico, não puncionar, evitar hipotensão.

Pós-operatório:

- ✓ Manter ABT profilática por, pelo menos, 24h: Cefazolina 8/8h; Rocefin 2g/d.
- ✓ Manter Hidratação adequada.
- ✓ Checar exames: hemograma e bioquímica (U,Cr, Na, K, Glicose), diariamente.

### 33) TX E GESTAÇÃO

A gestação após o Tx é preferida em relação a gestação em IRC (HD). Ciclos menstruais em 6 meses pós-Tx; Apenas 2% engravidam.

#### ↳ Critérios:

- ✓ >2a após Tx, e bom estado geral, pelo menos por 1 ano;
- ✓ Função renal estabilizada, normal (Cr <2mg/dl, de preferência <1,5mg/dl);
- ✓ Sem episódios de rejeição aguda recentes e sem rejeição em curso;
- ✓ Ausência ou mínima proteinúria (<0,5g/d);
- ✓ USG normal (sem dilatação);
- ✓ PA normal ou controle da HAS adequado com regime mínimo de anti-hipertensivos (apenas 1 droga);
- ✓ Imunossupressão segura para gestação:

Recomendações:

- Pred <15mg/d;
- AZA ≤ 2mg/kg/d;
- CyA ou FK = níveis terapêuticos;
- MMF e Sirolimus: Contra-indicados;
- MMF e Sirolimus devem ser suspensos 6 meses antes da concepção ser tentada.

#### ↳ Riscos:

*Sempre considerar como gestação de alto risco, e manter com monitorização multidisciplinar.*

Feto:

- baixo peso / prematuridade.

Mãe:

- infecção;
- glomeruloesclerose e redução da função renal em razão da ↑ TFG;
- proteinúria;
- HAS;
- anemia;
- rejeição aguda; aparece com maior frequência 3 meses após o parto, entretanto a incidência é igual a receptoras não gestantes. A gestação não confere fator de risco para rejeição crônica
- redução dos níveis séricos de CyA/FK, em razão do metabolismo destas drogas pelo fígado do feto. Acompanhar nível sérico frequentemente (15/15 a 30/30d)

### ↪ **Calendário Para Monitorização E Manejo Da GestaçãO No Tx**

- ✓ Pré-tx: Vacinação contra rubéola nas pcs em idade fértil (contra indicado pós-Tx);
- ✓ Pré-gestaçãO: (pacientes com critérios +)
  - Compatibilidade Rh mãe/pai;
  - Estudo para: HBV, VHC, HSV, CMV
  - Toxoplasmose e rubéola;
  - Glicose sérica;
  - Descontinuar IECA ou IRAII;
  - Descontinuar MMF e Sirolimus;
- ✓ MonitorizaçãO durante gravidez:

**Tabela 33 – MonitorizaçãO durante a Gravidez**

Diariamente	Aferir PA
1 a 2x/mês	Visita ao nefro e obstetra Hemograma e bioquímica Creatinina sérica e clearance Eletrólitos e proteinúria 24h Níveis de CyA/FK UCT
Mensal	USG, a partir do 1º trimestre
Trimestral	IgM p/ CMV e Toxo p/ as pacientes negativas
Último trimestre	IgM p/ HSV, pacientes negativas Vitalidade fetal, 2x/sem Cuidadosa monitorizaçãO da PA

### ↪ **Cuidados Pré-Natal**

Equipe multidisciplinar;

AtençãO para infecçãO bacteriana e viral, HAS e com a imunossupressãO.

### ↪ **InfecçãO:**

Investigar/ acompanhar: ITU; Hepatite B; Hepatite C; CMV; Herpes; Toxoplasmose.

### ↪ **HAS**

- 30% desenvolvem pré-eclâmpsia; Monitorizar cuidadosamente.

- Anti-hipertensivos:

Contra-indicados: IECA e ARAII.

Indicados:

Ambulatorial: Metildopa; Clonidina; Bloq. Canais de Cálcio;

Crise Hipertensiva: Labetalol, Hidralazina. (Avaliar necessidade de internaçãO e induçãO).

### ↪ **Proteinúria**

- Pode aparecer ou piorar nos 3 últimos meses, mas normalmente desaparece após o parto;

- Em geral, só tem implicaçãO clínica associada a HAS.

### ↪ **Imunossupressores**

*Prednisona:*

- Atravessa a barreira placentária sem supressãO usual da corticotropina fetal;

- Raramente leva a insuficiênciA adrenal e hiperplasia do timo, principalmente se dose entre 10-15mg/d;

- A dose deve ser aumentada no dia do parto e na primeira semana pós-parto;

- Doses altas: infecçãO, HAS, amniorrexe prematura;

*Ciclosporina*

- É transferida para o feto e seu metabolismo está aumentado provavelmente devido a presença do fígado fetal;
- A dose deve ser aumentada e o nível avaliado mais freqüentemente, principalmente após a metade da gravidez.

*Tacrolimus*

- Estudos demonstram não haver necessidade de alterar a dose.

*Micofenolato De Mofetil*

- Acredita-se que não se deve permitir gravidez na vigência de MMF até que mais estudos sejam realizados.

*Azatioprina*

- Atravessa a barreira placentária
- Não se altera a dose.

*Sirolimus*

- Contra-indicado, devendo ser suspenso 6 meses antes do início da gestação.

↳ **Parto**

- Existe tendência ao parto prematuro. Não existe contra-indicação para o parto normal.

↳ **Puerpério**

- Monitorizar: Função renal; proteinúria; PA; nível sérico de CyA/ FK; balanço hidro-eletrolítico.
- NÃO É RECOMENDADA A AMAMENTAÇÃO PARA OS FILHOS DE TRANSPLANTADAS!

**35) BIÓPSIA RENAL****Material:**

Bandeja com campo, pinça e cuba estéril	
Agulha para Bx renal 16 ou 18G / 15 cm com disparo automático ou Vim-Silverman 14G	
Seringa de 5ml	Agulhas
Luva estéril	Gaze estéril
Lâmina de bisturi	Lidocaína 1%

**Cuidados pré-bx:**

- ✓ Coagulação: solicitar plaquetas, TAP/PTT, tempo de sangramento (nos urêmicos);
- ✓ Manter controle pressórico (PA<140x90mmHg);
- ✓ Suspender drogas que alterem a coagulação;
- ✓ Avaliar necessidade de Plasma fresco, DDAVP ou HD.
- ✓ Paciente cooperativo.

**Técnica:**

Marcar pólo superior do enxerto com USG (sempre se certificar se há área de isquemia descrita no prontuário pós-operatório);

Anestesiá local com lidocaína 1% 5ml (importante fazer bom botão anestésico em subcutâneo);

Pequena incisão cutânea com bisturi, apenas para facilitar penetração da agulha;

Introduzir agulha conforme inclinação e profundidade programada pelo USG;

Disparar agulha, retirar e comprimir imediatamente o local;

Verificar qualidade do fragmento retirado (tamanho, consistência/coloração);

Armazenar fragmento em frasco com formol – o fragmento deve se depositar no fundo do frasco!

Se necessário, retirar novo fragmento para Imunofluorescência (pesquisa de recorrência de nefropatia ou doença de novo). Armazenar em líquido de transporte.

**Cuidados pós-Bx:**

Repouso absoluto nas primeiras 8h pós-Bx;

Repouso relativo nas 48h seguintes;

Verificar PA de 15/15min nas primeiras duas horas e de 1/1h nas horas seguintes;

Coletar urina separadamente e observar presença de hematúria.

**Tabela 34 – Histopatologia Básica**

Lesão	Interstício	Túbulos	Glomérulo	Artérias
<b>Rejeição aguda celular</b>	Edema, linfócitos	Linfócitos, degeneração celular	Linfócitos capilares	Endotélio edemaciado, linfócitos, células espumosas?
<b>Rejeição aguda humoral</b>	Hemorragias, zonas de necrose (infarto)	Necrose	Neutrófilos, trombose	Necrose, Neutrófilos, trombose
<b>NTA</b>	Edema	Degeneração celular, necrose, figuras mitóticas	Normal	Normal
<b>Toxicidade aguda por ciclosporina</b>	Edema	Vacuólos isométricos	Normal	Normal
<b>Toxicidade crônica por ciclosporina</b>	Estrias fibrosas	Atrofia	Colapso isquêmico	Arteriopatia, hialinização
<b>Rejeição Crônica</b>	Fibrose, linfócitos	Atrofia, drop-out	Glomerulopatia crônica do TX	Fibrose, linfócitos, lúmen reduzido

\*BIÓPSIA RENAL COM INCLUSÕES NAS CÉLULAS EPITELIAIS TUBULARES PODE SER CMV OU BK POLYOMA VIRUS.

**Tabela 35 – Classificação simplificada Banff 97**

Achados Histológicos	Classificação
Normal, alterações mínimas, ou infiltrados sem invasão tubular.	Normal ou alterações não-específicas
Invasão linfocítica tubular (tubulite) leve ( $\leq 4$ cels mononucleares/10 cels tubulares) e infiltrado intersticial $<10\%$ .	Suspeita / Bordeline para Rejeição Aguda
Infiltrado intersticial difuso com tubulite moderada	Rejeição Aguda Tipo Ia
Infiltrado intersticial difuso com tubulite grave	Rejeição Aguda Tipo Ib
Arterite intimal leve a moderada	Rejeição Aguda Tipo IIa
Arterite intimal grave	Rejeição Aguda Tipo IIb
Arterite transmural com necrose fibrinóide	Rejeição Aguda Tipo III
Espessamento arteriolar hialino e/ou vacuolização isométrica tubular extensa; degeneração músculo liso, microangiopatia trombótica	Toxicidade por Ciclosporina
Necrose e perda de células tubulares; alterações regenerativas	Necrose Tubular Aguda
Fibrose intersticial; atrofia tubular	Nefropatia Crônica do Transplante