Como promover a desospitalização devido ao transplante de órgãos sólidos? Panorama atual no Brasil e profilaxia da infecção pelo citomegalovírus com valganciclovir

How to promote deinstitutionalization due to solid organ transplantation? Current landscape in Brazil and cytomegalovirus infection prophylaxis with valganciclovir

Camila Rufino¹, Daniela Carlini¹, Marcia Alves¹, Hellen Soo Jin Kim²

DOI: 10.21115/JBES.v8.n1.p47-57

Palavras-chave:

valganciclovir, ganciclovir, citomegalovírus, transplante, alta do paciente

Keywords:

valganciclovir, ganciclovir, cytomegalovirus, transplant, patient discharge

RESUMO

Objetivo: O estudo teve o objetivo de avaliar o panorama dos transplantes de órgãos sólidos (TOS) no Brasil e compreender as diferenças entre a profilaxia oral com valganciclovir e o tratamento preemptivo intravenoso com ganciclovir em pacientes de alto risco para desenvolvimento da doença pelo citomegalovírus (CMV) (D+/R-), e seu potencial impacto na desospitalização. **Métodos:** Por meio do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS), uma análise retrospectiva foi realizada para avaliar os principais centros de transplantes brasileiros e obter os TOS realizados em 2014. Os cálculos foram baseados na permanência hospitalar média por TOS, tempo de internação para cada abordagem farmacológica e número de pacientes D+/R-. A permanência hospitalar para tratamento preemptivo e profilaxia foram baseadas em diretrizes de uma instituição brasileira de referência. A taxa de infecção de CMV foi obtida de uma revisão da literatura. O desenvolvimento da doença pelo CMV após tratamento preemptivo ou profilaxia não foi considerado. **Resultados:** Em 2014, os centros de transplante avaliados realizaram um total de 6.912 TOS. O valganciclovir profilático proporcionou anualmente 21 dias a menos de hospitalização por paciente. A partir da relação do valor incremental (21 dias) entre a utilização de ganciclovir e valganciclovir e a média geral de permanência hospitalar no SUS para qualquer procedimento (5,6 dias), sugere-se que 3,75 novas internações por qualquer causa poderiam ocorrer por cada paciente em profilaxia. **Conclusão:** O valganciclovir profilático para pacientes D+/R- submetidos a TOS é potencialmente capaz de promover a desospitalização, permitindo maior comodidade ao paciente transplantado e utilização racional de recursos pela instituição.

ABSTRACT

Objective: The study aimed to assess the landscape of solid organ transplants (SOT) in Brazil and understand differences between oral prophylaxis with valganciclovir and intravenous preemptive treatment with ganciclovir in patients at high risk for developing disease by cytomegalovirus (D+/R-), and their potential impact on deinstitutionalization. **Methods:** Based on the Brazilian Hospital Information System (SIH/SUS) database, a retrospective analysis was performed to assess the main Brazilian transplantation centers and obtain the SOT performed in 2014. The analysis was based on time of hospitalization according to SOT, LOS (Length of Stay) of each pharmacological approach and number of D+/R- patients. LOS for preemptive treatment and prophylaxis was taken from a Brazilian reference institution guideline. The CMV infection rate was obtained from a literature

Recebido em: 24/02/2016. Aprovado para publicação em: 22/03/2016

¹Hoffmann-La Roche Ltd, São Paulo, Brazil

²Sense Company, São Paulo, Brazil.

Instituição onde o trabalho foi executado: Hoffmann-La Roche Ltd, São Paulo, SP, Brasil.

Informações sobre auxílios recebidos sob a forma de financiamento, equipamentos ou medicamentos: o estudo foi desenvolvido por colaboradores Hoffmann-La Roche Ltd, Brasil.

Conflitos de interesse: Hoffmann-La Roche Ltd é a detentora dos direitos de comercialização e promoção de valganciclovir no Brasil. O desenvolvimento deste manuscrito foi feito por Hoffmann-La Roche Ltd sob colaboração da Sense Company.

Congressos: o resumo do estudo foi submetido no 21st Annual International Meeting, organizado pela International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research.

Autor Correspondente: Camila Rufino. Av. Engenheiro Billings, 1729 – Jaguaré, São Paulo/SP – 05321-900. E-mail: camila.rufino@roche.com

review. Development of CMV disease after both prophylaxis and preemptive treatment was not considered in the analysis. **Results:** In 2014, the transplant centers performed a total of 6,912 SOT. The valganciclovir prophylaxis resulted in reduction of 21 days of LOS per patient. Based on the ratio of incremental daily between the use of ganciclovir and valganciclovir (21 days) and overall mean hospital stay in the SUS to any procedure (5.6 days), it may be suggested that 3.75 new admissions for any cause could occur in addition, for each patient treated with prophylactic valganciclovir. **Conclusion:** Valganciclovir prophylaxis for patients D+ /R- undergoing TOS is potentially able to promote deinstitutionalization, allowing greater convenience to patients transplanted and promoting the rational use of resources by the institution.

Introdução

O Brasil representa o segundo país do mundo em número de transplantes e possui um programa público de saúde respeitado globalmente voltado para esta finalidade. Apesar disso, ainda existem filas de espera e problemas relatados pelo sistema, entre eles a taxa de doadores insuficiente por não autorização familiar, parada cardíaca inviabilizando a doação do órgão ou contraindicação médica, carência de equipes especializadas e também a falta de estrutura e leitos hospitalares (Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), 2014; Marinho, 2006).

A desospitalização, ou redução do tempo de permanência hospitalar, é uma tendência mundial em um cenário cujos recursos e leitos hospitalares são cada dia mais limitados. Seu objetivo é evitar a longa e, algumas vezes, desnecessária permanência do paciente em ambiente hospitalar, o que impacta em questões clínicas - como aumento do número de infecções hospitalares - e em questões econômicas. Além disso, a ocupação de leitos por longos períodos resulta em impossibilidade de utilização dos mesmos por outros pacientes que possam necessitar, levando a um congestionamento no sistema. Desta forma, medidas como o home care, instituições e centros de reabilitação, e substituição de tratamentos venosos por orais podem contribuir para esta gestão mais eficiente dos sistemas de saúde (Bordonaro *et al.*, 2012).

Entre os fatores que influenciam no tempo de permanência hospitalar nos pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos (TOS) encontra-se a necessidade de profilaxia contra o citomegalovírus (CMV), um vírus ubíquo da família herpes vírus (HHV5) que pode ser transmitido pela transfusão de sangue, saliva, urina, transferência placentária, aleitamento materno e contato sexual, como também por transplante de células-tronco hematopoiéticas ou de órgãos sólidos (Alexopoulos *et al.*, 2012; Giakoustidis *et al.*, 2012). Sem a profilaxia adequada, aproximadamente 80% dos receptores de TOS podem desenvolver infecção pelo CMV (Junqueira *et al.*, 2008; Roman *et al.*, 2014).

A imunossupressão, necessária no momento do transplante para prevenir a rejeição aguda do órgão, coloca o receptor em alto risco de desenvolvimento da doença causada pelo CMV (Alexopoulos *et al.*, 2012). Os principais fatores de risco que influenciam na ocorrência da doença após o TOS incluem: o estado sorológico do receptor e do doador e o nível de imunossupressão. Os pacientes receptores soronegativos-CMV, cujos doadores são soropositivos-CMV com infecção primária (D+/R-), possuem maiores taxas de doença sintomática e disseminada, além de um maior risco de rejeição do enxerto, infecções secundárias, aterosclerose e menor sobrevida (Harvala *et al.*, 2013; Razonable, 2010).

A soroprevalência do CMV entre a população geral varia de 30-97%, aumentando com a idade (Giakoustidis *et al.*, 2012). Em pacientes imunocompetentes, a infecção primária de CMV pode ser assintomática, enquanto em pacientes com a função imunológica comprometida, o CMV pode ocasionar complicações clínicas mais graves e, em alguns casos, fatais (Junqueira *et al.*, 2008; Razonable, 2010).

A combinação D+/R- corresponde a 20% de todos os órgãos transplantados e há um risco de 50 a 70% para o desenvolvimento da doença causada pelo CMV. Já as combinações D+/R+ e D-/R+ somam 70% de todos os órgãos transplantados, com 10 a 20% de risco de desenvolver a doença (Junqueira *et al.*, 2008).

Podem ser observados efeitos diretos e indiretos causados por essa doença, que se manifestam clinicamente em qualquer órgão. Os efeitos diretos referem-se à própria infecção caracterizada como uma síndrome viral ou doença invasiva, que pode afetar o trato gastrointestinal, pulmão, fígado e rins. Já os efeitos indiretos podem ser vistos em pacientes que apresentam viremia pelo CMV, mesmo sem manifestação clínica, como o aumento de coinfeção com outros agentes infecciosos, maior incidência de rejeições, perda do enxerto e morte (Hospital Israelita Albert Einstein, 2011; Razonable, 2010; Roman *et al.*, 2014).

Atualmente, existem duas estratégias aceitas para a prevenção e o manejo da doença pelo CMV: profilaxia antiviral e tratamento preemptivo. Na profilaxia, os pacientes recebem um tratamento antiviral para prevenir o desenvolvimento da infecção pelo CMV (Alexopoulos *et al.*, 2012). Já na terapia preemptiva, os pacientes são monitorados para a evidência de sinais de replicação do CMV através de ensaios sensíveis, geralmente utilizando testes quantitativos de amplificação de ácidos nucleicos por reação em cadeia da polimerase (PCR) e detecção da replicação do CMV em infecções assintomáticas. A terapia antiviral é administrada para evitar a progressão da doença clínica sintomática (Alexopoulos *et al.*, 2012; Brumhant & Razonable, 2014).

De acordo com o Protocolo de Diagnóstico e Tratamento de infecção pelo CMV em transplantados de órgãos sólidos do Hospital Albert Einstein (Hospital Israelita Albert Einstein,

2012), o ganciclovir (GCV) e o valganciclovir (VGCV) são as opções antivirais mais adequadas respectivamente para tratamento preemptivo e profilaxia do CMV.

O VGCV é um pró-fármaco do GCV, indicado para a profilaxia da doença causada pelo CMV em receptores de transplante de órgãos sólidos de alto risco (D+/R-), de administração oral (Roche, 2014), sem necessidade de hospitalização durante sua administração.

Esse estudo teve como objetivo avaliar o panorama dos TOS no Brasil, incluindo sua distribuição geográfica, classificação por tipo de órgão e duração média das hospitalizações e compreender as diferenças entre a profilaxia oral com VGCV e o tratamento preemptivo intravenoso com GCV em pacientes de alto risco (D+/R-) e seu potencial impacto na desospitalização.

Métodos

Uma análise retrospectiva foi realizada por meio do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) para avaliar os principais centros de transplantes brasileiros em 2014 (Ministério da Saúde, 2016a). As informações obtidas foram classificadas e agrupadas de acordo com o órgão sólido transplantado e a instituição hospitalar.

O tempo médio de hospitalização para todos os TOS foi calculado a partir de uma média ponderada, baseada na quantidade de TOS realizados em 2014 (SIH/SUS) e seus respectivos valores de média de permanência hospitalar (específicos para cada órgão sólido), obtidos pelo Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses/Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP/SUS) (Ministério da Saúde, 2016b).

O tempo de permanência hospitalar específico para o tratamento preemptivo foi definido de acordo com as Diretrizes Assistenciais do Hospital Albert Einstein, que preconiza o total de 21 dias (Hospital Israelita Albert Einstein, 2011). O tempo de hospitalização para profilaxia com VGCV foi estimado como zero, assumindo-se a premissa de que o paciente tratado com VGCV não necessita de internação por sua administração oral (Roche, 2014). O desenvolvimento da doença pelo CMV após a profilaxia ou o tratamento preemptivo e seu respectivo tempo de hospitalização não foram considerados na análise.

Além dos panoramas com valores totais, demais cálculos foram realizados sob duas perspectivas: paciente e instituição hospitalar.

Sob a perspectiva do paciente, o cálculo de diárias de hospitalização para ambas abordagens (profilaxia e tratamento preemptivo) foi realizado por meio da comparação da soma do intervalo de tempo de internação entre VGCV profilático e GCV em tratamento preemptivo. Os resultados foram expressos em dias de hospitalização evitados por paciente tratado com VGCV e potenciais utilizações dos leitos desocupados por outros pacientes, para quaisquer finalidades terapêuticas. Para tal análise, ainda foi consultado o SIH/SUS, acerca da média de permanência para todos os procedimentos hospitalares disponíveis (cirúrgicos ou não cirúrgicos, em todas as especialidades médicas).

A população de pacientes de alto risco (D+/R-) foi calculada a partir da prevalência da infecção por CMV no Brasil (96,4%), obtida em um estudo brasileiro. A partir desse dado, assumiu-se que todos os doadores seriam soropositivos-CMV (D+), e que 3,6% dos pacientes não apresentariam a infecção, ou seja, soronegativos-CMV (R-) (Souza *et al.*, 2010).

Sob a perspectiva da instituição, o cálculo populacional foi realizado apenas para os centros de transplante que apresentaram valores de populações D+/R- maiores que 1. O cálculo foi elaborado por meio da multiplicação dos resultados por paciente pelo número de pacientes D+/R- por instituição.

Resultados

A partir do SIH/SUS, foram avaliados 122 centros de transplante brasileiros. No total, 6.912 TOS foram realizados no ano de 2014, com destaque para os transplantes de rim (n= 4.931) e fígado (n=1.538), que apresentaram os maiores números de procedimentos (Tabela 1). As maiores concentrações de centros de transplante estão localizadas nas regiões Sudeste e Sul do Brasil. As instituições brasileiras que apresentaram maiores quantidades de TOS foram a Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (n= 327 transplantes), Hospital das Clínicas da FMUSP (n= 397 transplantes) e Hospital do Rim e Hipertensão (n= 687 transplantes). As distribuições dos transplantes realizados por centro, por órgão e classificados de acordo com a região geográfica, estão apresentadas nas Tabelas 2 a 6.

Desconsiderando-se o tipo de abordagem farmacológica voltada para a prevenção da infecção por CMV (tratamento preemptivo e profilaxia), o tempo de internação médio para todos os órgãos sólidos transplantados foi de 11 dias, com base na média de permanência hospitalar obtida pelo SIG-

Tabela 1. Número total de transplantes de órgãos sólidos realizados. Brasil, SIH/SUS, 2014. (Ministério da Saúde, 2016a)

	Coração	Fígado	Pâncreas	Pâncreas/rim	Pulmão	Rim
TOTAL	263	1.538	20	102	58	4.931

SIH/SUS: Sistema de Informações Hospitalares do SUS.

Tabela 2. Relação de instituições e TOS realizados. Brasil, região Norte, SIH/SUS, 2014. (Ministério da Saúde, 2016a)

UF	Instituição	Coração	Fígado	Pâncreas	Pâncreas/Rim	Pulmão	Rim	TOTAL
PA	Hospital Ophir Loyola	-	-	-	-	-	25	25
AM	Hospital Santa Julia	-	-	-	-	-	23	23
AC	Fundação Hospital do Acre	-	3	-	-	-	9	12
PA	Hospital Regional Público do Araguaia	-	-	-	-	-	11	11
RO	Hospital de base Porto Velho	-	-	-	-	-	6	6
AM	Fundação Hospital Adriano Jorge	-	3	-	-	-	-	3
Total		0	6	0	0	0	74	80

AC: Acre; AM: Amazonas; PA: Pará; RO: Rondônia; UF: Unidade da Federação.

Tabela 3. Relação de instituições e TOS realizados. Brasil, região Nordeste, SIH/SUS, 2014. (Ministério da Saúde, 2016a)

UF	Instituição	Coração	Fígado	Pâncreas	Pâncreas/Rim	Pulmão	Rim	TOTAL
PE	IMIP	17	35	-	4	-	175	231
CE	Hospital Universitário Walter Cantídio	-	131	-	-	-	93	224
CE	Hospital Geral de Fortaleza	-	44	-	5	-	153	202
PE	Real Hospital Português	9	-	-	-	-	83	92
PE	Hospital Jayme da Fonte	-	72	-	-	-	-	72
RN	Hospital Universitário Onofre Lopes	-	-	-	-	-	67	67
BA	Hospital Ana Nery	-	-	-	-	-	52	52
BA	Hospital Português	-	36	-	-	-	3	39
PB	Hospital Antonio Targino	-	-	-	-	-	36	36
CE	Hospital de Messejana Dr Carlos Alberto Studart Gomes	19	-	-	-	8	-	27
MA	Hospital Universitário HUUFMA	-	-	-	-	-	25	25
BA	Hospital São Rafael	-	18	-	-	-	5	23
PE	Casa de Saúde Santa Efigênia Ltda	-	-	-	-	-	21	21
BA	Hospital Calixto Midlej Filho	-	-	-	-	-	20	20
PI	Casamater	-	-	-	-	-	18	18
PI	Hospital Getúlio Vargas	-	-	-	-	-	14	14
CE	Hospital São Carlos	-	12	-	-	-	-	12
CE	Hospital São Raimundo	-	-	-	-	-	12	12
AL	Chama	-	-	-	-	-	10	10
AL	Santa Casa De Misericórdia de Maceió	3	-	-	-	-	4	7
PE	Hospital das Clínicas	-	-	-	-	-	6	6
MA	Incor Santa Mônica	-	-	-	-	-	4	4
AL	Hospital do Açúcar	-	-	-	-	-	3	3
RN	Hospital do Coração de Natal	-	2	-	-	-	-	2
BA	Hospital Espanhol	-	-	-	-	-	1	1
PB	Hospital Unimed João Pessoa	-	1	-	-	-	-	1
Total		48	351	0	9	8	805	1221

AL: Alagoas; BA: Bahia; CE: Ceará; IMIP: Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira; MA: Maranhão; PB: Paraíba; PE: Pernambuco; PI: Piauí; RN: Rio Grande do Norte; UF: Unidade da Federação.

Tabela 4. Relação de instituições e TOS realizados. Brasil, região Centro-Oeste, SIH/SUS, 2014. (Ministério da Saúde, 2016a)

UF	Instituição	Coração	Fígado	Pâncreas	Pâncreas/Rim	Pulmão	Rim	TOTAL
DF	Instituto de Cardiologia do Distrito Federal	20	48	-	-	-	36	104
GO	Santa Casa de Misericórdia De Goiânia	-	-	-	-	-	39	39
DF	Hospital De Base Do Distrito Federal – HBDF	-	-	-	-	-	38	38
DF	Hospital Universitário De Brasília	-	-	-	-	-	27	27
GO	Hospital Santa Genoveva	-	-	-	3	-	22	25
MS	Santa Casa	-	-	-	-	-	3	3
Total		20	48	0	3	0	165	236

DF: Distrito Federal; GO: Goiás; MS: Mato Grosso do Sul; UF: Unidade da Federação.

Tabela 5. Relação de instituições e TOS realizados. Brasil, região Sudeste, SIH/SUS, 2014. (Ministério da Saúde, 2016a)

UF	Instituição	Coração	Fígado	Pâncreas	Pâncreas/Rim	Pulmão	Rim	TOTAL
SP	Hospital do Rim e Hipertensão	-	-	2	22	-	663	687
SP	Hospital das Clinicas São Paulo	-	135	1	7	-	254	397
RJ	Hospital São Francisco De Assis	-	62	-	-	-	206	268
SP	Hospital Albert Einstein	9	97	-	1	4	75	186
SP	Hospital das Clinicas da UNICAMP de Campinas	3	44	-	-	-	119	166
MG	Hospital Felicio Rocho	8	29	1	14	-	100	152
SP	Hospital Bandeirantes	-	56	12	13	-	56	137
SP	Hospital das Clinicas de Botucatu	-	-	-	-	-	124	124
SP	Hospital de Base de São José do Rio Preto	-	36	-	3	-	75	114
MG	Hospital das Clinicas da UFMG	29	47	-	2	1	13	92
SP	Hospital de Transplante Euryclides de Jesus Zerbini	-	33	-	-	-	59	92
MG	Santa Casa de Belo Horizonte	-	-	-	1	-	89	90
ES	Hospital Meridional	7	40	-	-	-	41	88
SP	HC da FMUSP Instituto do Coração Incor São Paulo	60	-	-	-	24	0	84
SP	Hospital São Joaquim Beneficência Portuguesa	4	17	-	1	-	60	82
MG	Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora	-	-	-	-	-	79	79
MG	Hospital Universitário São José	-	-	-	-	-	77	77
SP	Hospital das Clinicas FAEPA Ribeirão Preto	-	28	-	2	-	45	75
RJ	Hospital Adventista Silvestre	-	53	-	-	-	20	73
MG	Hospital Santa Casa de Montes Claros	-	17	-	-	-	48	65
RJ	Hospital Geral De Bonsucesso	-	-	-	-	-	59	59
SP	Instituto Dante Pazzanese De Cardiologia São Paulo	20	-	-	-	-	30	50
ES	Hospital Evangélico De Vila Velha	-	-	-	-	-	47	47
MG	Hospital Marcio Cunha	-	-	-	-	-	39	39
MG	Hospital Evangélico	-	-	-	-	-	34	34

SP	Santa Casa De Misericórdia De São Jose Dos Campos	-	34	-	-	-	34
SP	Santa Casa De São Paulo Hospital Central São Paulo	-	7	-	-	-	33
MG	Hospital das Clinicas Samuel Libanio Pouso Alegre	-	-	-	-	-	32
SP	Hospital Samaritano	-	-	-	-	-	32
SP	Hospital do câncer Antônio Cândido Camargo	-	32	-	-	-	32
SP	Hospital Santa Marcelina São Paulo	-	-	-	-	-	30
SP	Hospital São Paulo Hospital de Ensino da UNIFESP	1	23	-	-	-	27
MG	Hospital Santa Catarina	-	-	-	-	-	26
SP	Santa Casa de Marília	-	-	-	-	-	22
MG	Hospital De Clinicas De Uberlândia	-	-	-	-	-	19
RJ	Hospital Universitário Pedro Ernesto	-	-	-	-	-	19
RJ	Hospital Universitário Antonio Pedro	-	-	-	-	-	18
SP	Hospital Santa Lucinda Sorocaba	-	-	-	-	-	16
MG	Hospital da Baleia	-	-	-	-	-	14
SP	Santa Casa de Ribeirão Preto	-	-	-	-	-	14
RJ	Hospital Universitário Clementino Fraga Filho	-	13	-	-	-	13
RJ	Hospital Estadual Transplante câncer e cirurgia infantil	-	6	-	-	-	12
SP	Santa Casa Hospital Dr Aristoteles Oliveira Martins	-	-	-	-	-	7
MG	Hospital São Francisco De Assis	-	-	-	-	-	6
RJ	Instituto Nacional de Cardiologia	6	-	-	-	-	6
MG	Hospital São João de Deus	-	-	-	-	-	5
MG	Hospital Escola Da Universidade Federal Do Triângulo Mineiro	-	-	-	-	-	4
MG	Biocor Instituto	-	-	-	-	-	2
RJ	Hospital São Jose do Avai	-	2	-	-	-	2
SP	Hospital Santa Cruz	-	-	-	-	-	2
SP	Hospital dos Fornecedores de Cana de Piracicaba Djaldrova	1	-	-	-	-	1
SP	Hospital Unimed de Sorocaba	1	-	-	-	-	1
Total		149	811	16	66	29	3.786

ES: Espírito Santo; FAEPA: Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência; FMUSP: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; HC: Hospital das Clínicas; INCOR: Instituto do Coração; MG: Minas Gerais; RJ: Rio de Janeiro; SP: São Paulo; UF: Unidade da Federação; UFMG: Universidade Federal de Minas Gerais; UNIFESP: Universidade Federal de São Paulo; UNIMED: União dos Médicos; UNICAMP: Universidade Estadual de Campinas.

Tabela 6. Relação de instituições e TOS realizados. Brasil, região Sul, SIH/SUS, 2014. (Ministério da Saúde, 2016a)

UF	Instituição	Coração	Fígado	Pâncreas	Pâncreas/Rim	Pulmão	Rim	TOTAL
RS	Irmandade Santa Casa de Misericórdia De Porto Alegre	2	63	-	-	18	244	327
SC	Hospital Santa Isabel	4	93	2	5	-	107	211
RS	Hospital de Clinicas	3	39	-	-	3	120	165

PR	Hospital Angelina Caron	11	33	2	19	-	90	155
SC	Hospital Municipal São Jose	-	2	-	-	-	95	97
RS	Hospital São Lucas	-	-	-	-	-	87	87
PR	Hospital Universitário Cajuru	-	-	-	-	-	56	56
PR	Hospital Universitário Evangélico de Curitiba	-	-	-	-	-	56	56
PR	Hospital São Vicente	-	29	-	-	-	15	44
PR	Policlinica Pato Branco Sa	1	-	-	-	-	35	36
SC	Imperial Hospital de Caridade	-	-	-	-	-	31	31
PR	Hospital e Maternidade Santa Rita	-	-	-	-	-	30	30
PR	Hospital Infantil Pequeno Príncipe	4	7	-	-	-	18	29
SC	Associação Hospitalar Lenoir Vargas Hospital Regional	-	-	-	-	-	26	26
PR	Hospital Santa Casa	13	-	-	-	-	10	23
SC	Hospital Governador Celso Ramos	-	-	-	-	-	23	23
PR	Hospital Nossa Senhora das Graças	-	21	-	-	-	-	21
RS	Hospital São Vicente de Paulo	-	10	-	-	-	10	20
RS	Hospital Universitário de Santa Maria	-	-	-	-	-	19	19
SC	Hospital Universitário	-	15	-	-	-	-	15
PR	Cruz Vermelha Brasileira Filial do Estado do Paraná	-	-	-	-	-	14	14
PR	Hospital Salete	-	-	-	-	-	14	14
SC	Hospital Regional Hans Dieter Schmidt	-	-	-	-	-	14	14
PR	Hospital Evangélico de Londrina	-	-	-	-	-	13	13
PR	Hospital e Maternidade Maria Auxiliadora	-	-	-	-	-	12	12
PR	Santa Casa de Londrina	3	-	-	-	-	8	11
PR	Hospital de Clinicas	-	10	-	-	-	-	10
RS	Hospital Bruno Born	-	-	-	-	-	10	10
RS	Hospital Pompéia	-	-	-	-	-	7	7
RS	Hospital de Caridade de Ijuí	-	-	-	-	-	6	6
RS	Instituto de Cardiologia	5	-	-	-	-	-	5
RS	Hospital Universitário São Francisco de Paula	-	-	-	-	-	2	2
Total		46	322	4	24	21	1172	1589

PR: Paraná; RS: Rio Grande do Sul; SC: Santa Catarina; UF: Unidade da Federação.

TAP/SUS (para cada órgão sólido) (Ministério da Saúde, 2016b) e quantidade de procedimentos de TOS. O resultado apresentou mais influência dos órgãos sólidos com maior representatividade no valor total: rim e fígado (Tabela 7).

Soma-se a isso o tempo de hospitalização para um paciente transplantado submetido a tratamento preemptivo com GCV intravenoso, considerado como de 21 dias. Já para a profilaxia com VGCV oral, esse valor foi estimado como zero. Como resultados finais, o tempo de internação total por VGCV profilático foi de 11 dias, enquanto o tratamento pre-

emptivo foi de 32 dias, ou seja, um incremento de 21 dias de hospitalização.

O tempo médio de hospitalização para qualquer procedimento hospitalar de acordo com o SIH/SUS é de 5,6 dias.

A partir da relação do valor incremental entre a utilização de GCV e VGCV (21 dias) e a média geral de permanência hospitalar no SUS para qualquer procedimento (5,6 dias), pode-se sugerir que 3,75 novas internações por qualquer causa ou finalidade poderiam ocorrer de forma adicional por cada paciente submetido ao VGCV profilático. Em um cenário hipoté-

Tabela 7. Quantidade de transplantes realizados e média de permanência hospitalar, por órgão. Brasil, SIH/SUS, SIGTAP/SUS, 2014. (Ministério da Saúde, 2016b)

Órgão Sólido	Quantidade de transplantes	Código SIGTAP	Média de permanência (dias)
Coração	263	05.05.02.004-1	16
Fígado	1.538	05.05.02.005-0/05.05.02.006-8	14
Pâncreas	20	05.05.02.007-6	10
Pâncreas/Rim	102	05.05.02.011-4	10
Pulmão	58	05.05.02.008-4/05.05.02.012-2	20
Rim	4.931	05.05.02.009-2/05.05.02.010-6	10
Média de permanência hospitalar (dias)			11

SIH/SUS: Sistema de Informações Hospitalares do SUS; SIGTAP: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM; TOS: transplante de órgão sólido.

tico, no qual a falta de leitos representa um fator limitante aos transplantes, 2 novos procedimentos poderiam ser realizados a cada 1 paciente tratado com VGC profilático (Tabela 8).

Ao se aplicar a taxa total de pacientes R- (3,6%) na população total de transplantados, os pacientes considerados de alto risco D+/R- totalizaram 249 distribuídos em todas as instituições e para todos os tipos de órgãos sólidos analisados. Para as instituições com número significativo de pacientes classificados como população de alto risco (D+/R-) (n maior que um), os resultados para o número de pacientes tratados e as diárias de hospitalização potencialmente evitadas no período estão apresentados na Tabela 9.

De acordo com o panorama encontrado, o número de diárias de hospitalização potencialmente evitadas após adoção de VGCV profilático é de 5.225 em todo o território brasileiro. No Hospital do Rim e Hipertensão, foram estimados 25 pacientes D+/R- e valor resultou em 519 diárias evitadas anualmente. No Hospital das Clínicas da FMUSP, foram estimados 14 pacientes de alto risco, com resultado potencial de redução no tempo de internação de 300 dias anualmente. No caso da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, foram calculados 12 pacientes de alto risco (D+/R-), um potencial de redução de 247 dias de tempo de internação (Tabela 9).

Em relação ao tipo de órgão sólido, rim e fígado apresentaram maior representatividade em número de transplantes e maiores quantidades de pacientes D+/R-. Desta forma, foram os órgãos com maiores potenciais de desospitalização e consequente oportunidade de novas hospitalizações, sejam elas para realização de outro transplante ou qualquer procedimento hospitalar (Tabela 10).

Discussão

Este estudo foi desenvolvido com o objetivo de avaliar o panorama atual de TOS no Brasil e entender o impacto da utilização de VGCV profilático na desospitalização.

Ao analisar os dados obtidos, foi possível observar que, independentemente das condições de transplante, tipo de órgão sólido e instituição, a utilização de VGCV profilático tem o potencial de reduzir o tempo de permanência hospitalar em 21 dias. A partir de extrapolações baseadas nos tempos de permanência para transplante ou qualquer procedimento hospitalar, foi percebido o potencial de adicionar procedimentos pela desocupação de leitos.

De um ponto de vista clínico, Hodson *et al.*, 2013, (Hodson *et al.*, 2013) enfatizaram a importância da profilaxia para

Tabela 8. Tempo estimado de permanência hospitalar para VGCV profilático e GCV preemptivo e número potencial de hospitalizações adicionais disponíveis para outros pacientes. (Ministério da Saúde, 2016a)

	VGCV Profilático	GCV Preemptivo	Incremental
Tempo de hospitalização para transplante (dias)	11	11	0
Tempo de hospitalização para CMV (dias)	0	21	21
Total de dias de hospitalização	11	32	21
Tempo de hospitalização para qualquer procedimento hospitalar (dias)	5,6		
Número potencial de quaisquer procedimentos hospitalares adicionais disponibilizados a cada 1 paciente tratado com VGC profilático	3,75		
Número potencial de transplantes adicionais por desocupação de leito a cada 1 paciente tratado com VGC profilático	2		

CMV: citomegalovírus; GCV: ganciclovir; VGCV: valganciclovir.

Tabela 9. Potencial desospitalização com uso de VGCV profilático, por instituição. (Ministério da Saúde, 2016a)

Instituição	Número de pacientes de alto risco (D+/R-)	Diárias de hospitalização evitadas (dias)
Hospital Santa Marcelina São Paulo	1	23
Hospital e Maternidade Santa Rita	1	23
Imperial Hospital de Caridade	1	23
Hospital Samaritano	1	24
Hospital das Clínicas Samuel Libanio Pouso Alegre	1	24
Hospital do câncer Antônio Cândido Camargo	1	24
Santa Casa de São Paulo Hospital Central São Paulo	1	25
Hospital Evangélico	1	26
Santa Casa de Misericórdia de São José dos Campos	1	26
Hospital Antonio Targino	1	27
Policlinica Pato Branco Sa	1	27
Hospital de Base do Distrito Federal	1	29
Hospital Marcio Cunha	1	29
Hospital Português	1	29
Santa Casa de Misericórdia de Goiânia	1	29
Hospital São Vicente	2	33
Hospital Evangélico de Vila Velha	2	36
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia São Paulo	2	38
Hospital Ana Nery	2	39
Hospital Universitário Evangélico De Curitiba	2	42
Hospital Universitário Cajuru	2	42
Hospital Geral de Bonsucesso	2	45
Hospital Santa Casa de Montes Claros	2	49
Hospital Universitário Onofre Lopes	2	51
Hospital Jayme da Fonte	3	54
Hospital Adventista Silvestre	3	55
Hospital das Clínicas FAEPA Ribeirão Preto	3	57
Hospital Universitário São Jose	3	58
Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora	3	60
Hospital São Joaquim Beneficência Portuguesa	3	62
HC da FMUSP Instituto do Coração Incor São Paulo	3	64
Hospital São Lucas	3	66
Hospital Meridional	3	67
Santa Casa de Belo Horizonte	3	68
Hospital de Transplante do Euryclides de Jesus Zerbini	3	70
Hospital das Clínicas da UFMG	3	70
Real Hospital Português	3	70
Hospital Municipal São Jose	3	73
Instituto de Cardiologia do Distrito Federal	4	79
Hospital de Base de São Jose do Rio Preto	4	86
Hospital das Clínicas de Botucatu	4	94
Hospital Bandeirantes	5	104

Hospital Felício Rocho	5	115
Hospital Angelina Caron	6	117
Hospital das Clínicas da UNICAMP De Campinas	6	125
Hospital de Clínicas	6	132
Hospital Albert Einstein	7	141
Hospital Geral de Fortaleza	7	153
Hospital Santa Isabel	8	160
Hospital Universitário Walter Cantídio	8	169
IMIP	8	175
Hospital São Francisco de Assis	10	203
Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre	12	247
Hospital das Clínicas São Paulo	14	300
Hospital do Rim e Hipertensão	25	519
Todos	249	5.225

D+/R-: receptores soronegativos-CMV cujos doadores são soropositivos-CMV; FAEPA: Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência; FMUSP: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; HC: Hospital das Clínicas; IMIP: Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira; UNICAMP: Universidade Federal de Campinas; TOS: transplante de órgãos sólidos.

Tabela 10. Resultados da análise em relação ao tipo de órgão sólido. (Ministério da Saúde, 2016a)

Órgão sólido	Número de pacientes de alto risco (D+/R-)	Redução de tempo de hospitalização, em dias	Número potencial de hospitalizações adicionais disponibilizadas por ano	Número potencial de transplantes adicionais por desocupação de leito
Coração	9	199	36	12
Fígado	55	1.163	208	83
Pâncreas	1	15	3	2
Pâncreas/Rim	4	77	14	8
Pulmão	2	44	8	2
Rim	178	3.728	666	373

D+/R-: receptores soronegativos-CMV cujos doadores são soropositivos-CMV.

a diminuição do risco de doença pelo CMV e redução das complicações fatais causadas pelo vírus, no contexto do paciente transplantado. Sugere-se ainda que a profilaxia antiviral deveria ser utilizada rotineiramente em receptores de TOS soronegativos-CMV de doadores soropositivos-CMV (Hodson *et al.*, 2013).

Entre as limitações do estudo, destaca-se a impossibilidade de levantamento do número de hospitalizações dedicadas à prevenção da infecção por CMV das bases de dados. A codificação existente não permitiu a identificação de registros correspondentes a este período. Soma-se a isto a carência de dados sobre o desenvolvimento da doença pelo CMV após profilaxia ou tratamento preemptivo, uma vez que as informações presentes na literatura são limitadas, assim como a identificação do período nas bases. Desta forma, essa variável, assim como a eficácia dos tratamentos não foram consideradas nos cálculos (Hodson *et al.*, 2013).

Atualmente, existe outra opção oral além do VGCV, indicado para a profilaxia da doença pelo CMV em pacientes

submetidos a TOS, o GCV oral que, apesar de apresentar eficácia semelhante ao VGCV (Paya *et al.*, 2004), não foi considerado na análise. O VGCV foi o medicamento escolhido para a comparação por seu regime posológico simplificado. A dosagem do GCV oral consiste em 4 cápsulas ingeridas durante 3 períodos diários (Blau Farmacêutica S.A., 2014), enquanto o VGCV necessita de apenas 2 comprimidos administrados uma vez ao dia (Roche, 2014).

De acordo com o estudo desenvolvido, VGCV é uma opção vantajosa para potencializar o número de leitos livres, essencialmente pela falta de necessidade de hospitalizar o paciente durante a administração do medicamento, ao contrário do que ocorre com o GCV intravenoso em tratamento preemptivo, situação em que os pacientes necessitam de duas infusões diárias por um período mínimo de 21 dias, sob supervisão e monitoramento da viremia.

Considerada uma realidade de recursos escassos, principalmente no âmbito de saúde universal, e de intenso trabalho com o programa de transplantes nacional, aliada à

necessidade de desospitalização para a gestão eficiente de recursos, a liberação de leitos pode vir a favorecer a utilização dos recursos hospitalares para um número maior de pacientes.

Conclusão

As informações obtidas nesse estudo permitem concluir que a utilização de VGCV oral em regime profilático é potencialmente capaz de promover a desospitalização, permitindo maior comodidade ao paciente transplantado e favorecendo a utilização de recursos pela instituição.

Referências bibliográficas

- Alexopoulos SP, Lindberg L, *et al.* Cytomegalovirus prophylaxis in solid organ transplantation. *Curr Med Chem.* 2012;19(35):5957-63.
- Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO). Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado (2007-2014). Registro Brasileiro de Transplantes. São Paulo: ABTO; 2014. 98 p.
- Blau Farmacêutica S.A. Ganvirax® (ganciclovir) [Bula]. 2014. 6 p.
- Bordonaro S, Raiti F, *et al.* Active home-based cancer treatment. *J Multidiscip Healthc.* 2012;5:137-43.
- Bruminhent J, Razonable RR. Management of cytomegalovirus infection and disease in liver transplant recipients. *World J Hepatol.* 2014;6(6):370-83.
- Giakoustidis D, Antoniadis A, *et al.* Prevalence and clinical impact of cytomegalovirus infection and disease in renal transplantation: ten years of experience in a single center. *Transplant Proc.* 2012;44(9):2715-7.
- Harvala H, Stewart C, *et al.* High risk of cytomegalovirus infection following solid organ transplantation despite prophylactic therapy. *J Med Virol.* 2013;85:893-8.
- Hodson E, Ladhani M, *et al.* Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients (Review). *Cochrane database Syst Rev.* 2013;(2).
- Hospital Israelita Albert Einstein. Diretrizes Assistenciais Protocolo de Tratamento de Infecção pelo Citomegalovírus (CMV). 2011. p. 1-4.
- Hospital Israelita Albert Einstein. Diretrizes Assistenciais Protocolo de Tratamento de Infecção pelo Citomegalovírus (CMV). 2012. p. 1-9.
- Junqueira M, Sancho T, *et al.* Citomegalovírus: revisão dos aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos e de tratamento. *NewsLab.* 2008;86:88-104.
- Marinho A. Um estudo sobre as filas para transplantes no Sistema Único de Saúde brasileiro. *Cad Saúde Pública.* 2006;22(10):2229-39.
- Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde (SAS). Departamento de regulação e avaliação e controle (DRAC). [site na Internet] Sistema de Informações Hospitalares do SUS – SIH/SUS. 2016a [atualizado 2016; citado 2016 fev]. Disponível em: <http://ces.ibge.gov.br/base-de-dados/metadados/ministerio-da-saude/sistema-de-informacoes-hospitalares-do-sus-sih-sus.html>
- Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). [site na Internet] Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). 2016b [atualizado 2016; citado 2016 fev]. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br>
- Paya C, Humar A, *et al.* Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2004;4:611-20.
- Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Valcyte® (cloridrato de valganciclovir) [Bula]. 2014. 18 p.
- Razonable RR. Cytomegalovirus Infection After Liver Transplantation. *Liver Transplant.* 2010;16(10):45-53.
- Roman A, Manito N, *et al.* The impact of the prevention strategies on the indirect effects of CMV infection in solid organ transplant recipients. *Transplant Rev.* 2014;28(2):84-91.
- Souza MA, Passos AM, *et al.* Seroprevalence of cytomegalovirus antibodies in blood donors in southern, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010;43(4):359-61.