

Fatores Associados ao Tempo de Espera no Transplante Hepático

João Gabriel Vicentini Karvat^{1,*}, Gabriela do Rego Monteiro¹, Julia Gabriela Oliveira Marchiori¹,
Matteus Cesar Miglioli¹, Natália Bernardi Ribeiro¹, Jean Rodrigo Tafarel²

1. Pontifícia Universidade Católica do Paraná – Departamento de Medicina – Curitiba (PR) – Brasil.

2. Hospital Universitário Cajuru – Departamento de Medicina Interna – Curitiba (PR) – Brasil.

*Autor correspondente: juliamarchiori1@hotmail.com

Editora de Seção: Ilka de Fátima Santana F. Boin

Recebido: Maio 02, 2024 | Aprovado: Jul 30, 2024

RESUMO

Objetivos: O transplante hepático (TH) é a principal terapia para pacientes com cirrose ou insuficiência hepática fulminante. No entanto, há uma desproporção entre a demanda e a disponibilidade de órgãos, de modo que a mortalidade na lista de espera variou de 20 a 38% quando o único critério de alocação era o tempo de inclusão na lista de espera. O Brasil adotou então o escore *Model for End-stage Liver Disease* (MELD), com objetivo de priorizar pacientes com maior risco de morte para TH. Portanto, este estudo teve como objetivo determinar fatores associados ao tempo de espera para TH. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo de pacientes adultos listados para TH de outubro de 2012 a dezembro de 2019 em um único estado do Brasil. **Resultados:** Foram analisados 1.262 pacientes no estudo [869 homens, 68,91%; mediana de idade, 53,33 ± 11,48 anos; mediana de tempo em lista de espera, 103,88 ± 162,05 dias; mediana do escore MELD Sódio (MELD-Na) de 22,41 ± 6,09]. A cirrose hepática alcoólica (n = 369; 29,24%) e a hepatite viral crônica (n = 295; 23,38%) foram os motivos mais prevalentes para TH. Os grupos sanguíneos O (n = 534; 42,31%) e A (n = 474; 37,56%) prevaleceram entre os receptores. A capital do estado e sua região metropolitana foram responsáveis por 91,20% (n = 1.151) de todos os transplantes de fígado realizados. A maioria dos doadores era falecida (n = 1.258; 99,68%). Pacientes com escores MELD-Na > 21 ($p < 0,001$), grupo sanguíneo não O ($p = 0,002$), idade < 53 anos ($p = 0,003$) e listados ≥ 2017 permaneceram ≤ 30 dias em lista de espera ($p < 0,001$). **Conclusão:** Um período ≤ 30 dias na lista de espera de TH foi associado a pontuações MELD-Na mais altas, idades mais baixas, grupos sanguíneos não O e listagens de TH antes de 2017.

Descritores: Transplante de Fígado; MELD; Qualidade, Melhoria de Desempenho; Saúde; Lista de Espera.

Factors Associated with Waitlist Time on Liver Transplantation

ABSTRACT

Objectives: Liver transplantation (LT) is the main therapy for patients with cirrhosis or fulminant liver failure. However, there is a disproportion between the demand and availability of organs, such that the waitlist mortality ranged from 20 to 38% when the only allocation criterion was the time of inclusion on the waitlist. Brazil then adopted the Model for End-stage Liver Disease (MELD) score, aiming to prioritize patients with a higher risk of death for LT. Therefore, this study aimed to determine factors associated with waitlist time for LT. **Methods:** Retrospective cohort study of adult patients listed for LT from October 2012 to December 2019 in a single state in Brazil. **Results:** The study analyzes 1,262 patients (869 males, 68.91%; median age, 53.33 ± 11.48 years; median waitlist time, 103.88 ± 162.05 days; median MELD Sodium [MELD-Na] score of 22.41 ± 6.09). Alcoholic liver cirrhosis (n = 369; 29.24%) and chronic viral hepatitis (n = 295; 23.38%) were the most prevalent reasons for LT. Blood groups O (n = 534; 42.31%) and A (n = 474; 37.56%) prevailed among the recipients. The state capital and its metropolitan region accounted for 91.20% (n = 1,151) of all liver transplants performed. Most donors were deceased (n = 1,258; 99.68%). Patients with MELD-Na scores > 21 ($p < 0.001$), non-O blood group ($p = 0.002$), age < 53 years ($p = 0.003$), and those listed ≥ 2017 spent ≤ 30 days on the waitlist ($p < 0.001$). **Conclusion:** A waitlist period of ≤ 30 days was associated with higher MELD-Na scores, younger ages, non-O blood groups, and LT listings before 2017.

Descriptors: Liver Transplantation; MELD; Quality, Performance Improvement; Health; Waitlist.

INTRODUÇÃO

O transplante hepático (TH) é o principal tratamento para pacientes com cirrose hepática ou insuficiência hepática fulminante. No entanto, a desproporção entre a procura e a disponibilidade de órgãos leva a que o tempo em lista de espera seja de vários meses.¹ Inicialmente, os critérios de atribuição de órgãos consideravam apenas a compatibilidade do grupo sanguíneo ABO e o tempo em lista de espera. Naquela época, a taxa de mortalidade durante a espera por um transplante era de aproximadamente 38%.² Assim, no início dos anos 2000, grandes países como Estados Unidos e Brasil adotaram o escore Modelo para Doença Hepática em Estágio Final, MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*, em inglês) como guia de decisão para alocação de fígado.^{2,3} Esse escore determina o risco de morte em 3 meses para pacientes cirróticos, priorizando a alocação de órgãos para aqueles com maior risco de mortalidade.⁴ O uso do MELD mudou não só a dinâmica da lista de espera de TH, mas também a característica dos pacientes submetidos ao TH.³

Há uma vasta pesquisa sobre o assunto. No entanto, a maioria delas avaliou pequenas populações durante apenas alguns meses. Portanto, este estudo analisou pacientes em lista de espera para TH durante um período de 7 anos após a definição do escore MELD no estado do Paraná (PR), Brasil, para avaliar as características epidemiológicas e os fatores associados ao tempo em lista de espera.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo com dados dos prontuários da Central de Transplantes do Paraná, órgão estadual responsável pelo cadastro e organização da lista de espera de TH e alocação de doadores de órgãos. O estudo foi devidamente submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR) (protocolo número 3.355.576) e está em conformidade com a Declaração de Helsinki de 1975.

Foram coletados dados referentes a um intervalo de tempo de outubro de 2012 a dezembro de 2019, relacionados à idade dos receptores, sexo, tipo sanguíneo (sistema ABO), principais causas de TH/cirrose, tempo de permanência em lista de espera, ano de realização da TH, escore MELD Sódico (MELD-Na) antes da TH, tipo de doador (falecido ou vivo, não aparentado) e hospital onde o procedimento foi realizado. Também foram registradas as áreas do estado de onde provinham os receptores e os doadores. Os pacientes com hemocromatose hereditária, colangite biliar secundária, síndrome de Budd-Chiari, polineuropatia amiloidótica familiar, síndrome hepatopulmonar, deficiência de alfa1-antitripsina e metástase hepática foram classificados em "outras causas de transplante hepático/cirrose". Foram excluídos os doentes com menos de 18 anos, os registros médicos com dados incompletos ou ausentes, os casos de retransplante ou de duplo transplante. Para efeitos de comparação, os participantes foram divididos em dois grupos: < 31 dias e ≥ 31 dias em lista de espera de TH.

Os dados foram tabulados em planilhas eletrônicas. Os resultados das variáveis quantitativas contínuas foram determinados pelo número de observações (n), média, valores mínimo e máximo. As variáveis qualitativas foram determinadas pelo número de classificação (n) e sua porcentagem. Para analisar a associação entre as variáveis dicotômicas, foram construídas tabelas 2 × 2 e utilizado o teste do qui-quadrado. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. A análise estatística foi realizada por meio do *software* STATA versão 16.

RESULTADOS

Um total de 1.360 prontuários foi inicialmente selecionado para análise. Desses, 98 foram excluídos seguindo critérios de exclusão, restando 1.262 para análise final. A análise epidemiológica dos participantes é apresentada na Tabela 1.

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos participantes.

Variáveis	n (%)
Sexo do receptor	
Feminino	393 (31,09)
Masculino	869 (68,91)
Idade média (anos)	53,33 ± 11,48
MELD-Na (pontos)	22,41 ± 6,09
Tempo em lista de espera para TH (dias)	103,88 ± 162,05
Causas da TH/cirrose	
Alcoolismo	369 (29,24)
Hepatite crônica B e/ou C	295 (23,38)
Criptogênica	150 (11,89)
AIH, PBC e PSC	109 (8,64)
NASH	94 (7,45)
HCC	123 (10,45)
Hepatite fulminante	25 (1,98)
Outras causas	97 (7,69)

continua...

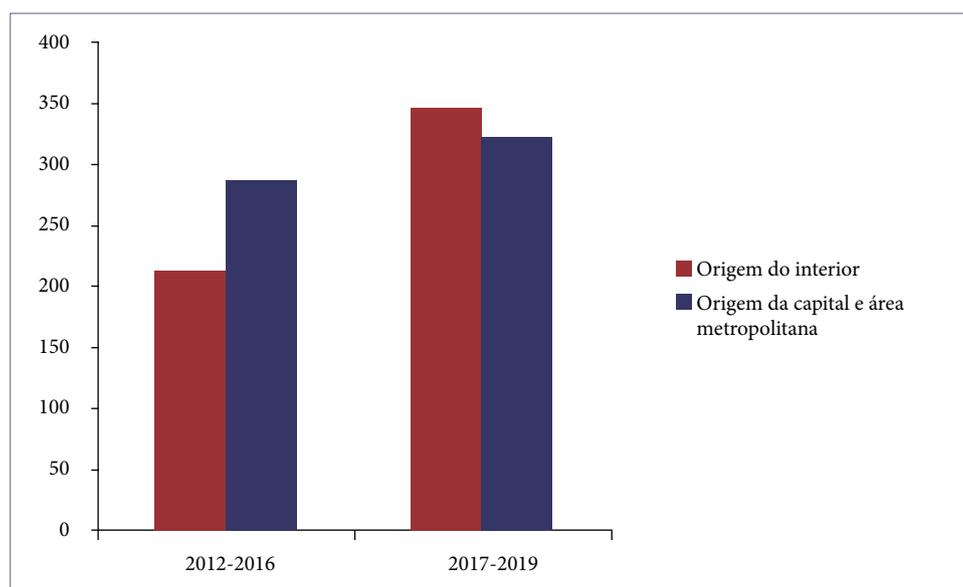
Tabela 1. Continuação...

Variáveis	n (%)
Grupo sanguíneo	
A	474 (37,56)
AB	84 (6,66)
B	170 (13,47)
O	534 (42,31)
Tipo de doador	
Falecido	1.258 (99,68)
Vivo	4 (0,32)
Cidade onde foi realizada o TH	
Curitiba (capital)	1.151 (91,20)
Cascavel	88 (6,98)
Londrina	11 (0,87)
Maringá	12 (0,95)
Ano do TH	
2012	16 (1,27)
2013	90 (7,13)
2014	79 (6,15)
2015	121 (9,59)
2016	201 (15,93)
2017	246 (19,49)
2018	288 (22,82)
2019	221 (17,51)

Fonte: Elaborada pelos autores.

AIH: hepatite autoimune; HCC: carcinoma hepatocelular; NASH: esteatohepatite não alcoólica; PBC: colangite biliar primária; PSC: colangite esclerosante primária.

A região do estado de origem da maioria dos receptores de TH mudou ao longo dos anos (Fig. 1). No intervalo de tempo de 2012 a 2016, a predominância de origem dos pacientes foi da capital e região metropolitana ($n = 289$ vs. $n = 217$ do interior). No entanto, de 2017 a 2019, essa relação se inverteu com mais receptores do interior ($n = 347$ vs. $n = 321$) do que da capital e região metropolitana, $p = 0,002$.



Fonte: Elaborado pelos autores.

Figura 1. Origem do receptor de TH de 2012 a 2019 no PR, Brasil.

Comparando o intervalo de tempo de ≤ 30 dias na lista de espera de LT, os participantes com escores MELD-Na ≤ 20 receberam menos órgãos do que aqueles com escores MELD-Na de ≥ 21 ($n = 146$ vs. $n = 335$, $p = 0,000$, respectivamente). As correlações entre o tempo gasto na lista de espera de LT e outras variáveis são mostradas na Tabela 2.

Tabela 2. Fatores associados ao tempo de permanência em lista de espera para TH de até 30 dias

	Tempo na lista de espera de TH		Valor de <i>p</i>
	< 31 dias	≥ 31 dias	
Sexo			
Masculino	324	485	<i>p</i> = 0.339
Feminino	157	208	
Idade (anos)			
< 53	219	256	<i>p</i> = 0.003
≥ 53	262	437	
Grupo sanguíneo			
Não O	305	375	<i>p</i> = 0.002
O	176	318	
Origem do receptor de TH			
Interior	227	337	<i>p</i> = 0.628
Capital e região metropolitana	254	356	
Ano do transplante			
2012-2016	174	333	<i>p</i> = < 0.001
2017-2019	344	411	

Fonte: Elaborada pelos autores

DISCUSSÃO

O receptor de TH predominante no PR era um homem de 50 anos, com tipo sanguíneo O e cirrose alcoólica ou hepatite crônica. Características semelhantes foram encontradas no banco de dados da United Network for Organ Sharing (UNOS) dos Estados Unidos.⁵

Os pacientes passaram quase 105 dias na lista de espera de TH com uma pontuação MELD-Na de 22. Um estudo realizado no Reino Unido encontrou resultados semelhantes, com uma pontuação MELD média de 18 e um tempo de espera de TH correspondente de 152 dias.⁶

Nos últimos anos, mais centros de TH foram abertos no interior do PR. Quanto maior o número de centros médicos especializados em TH, maior o número de pacientes diagnosticados com cirrose, listados e transplantados. Em nossa opinião, esse é o principal motivo da mudança observada após 2016 em relação à origem dos receptores e ao aumento das cirurgias de transplante.

O transplante de pacientes perto de sua residência é outro fator importante a ser considerado ao analisar a sustentabilidade dos centros de TH, especialmente considerando os custos associados a um receptor com escore MELD-Na ≥ 20. Em 2017, o Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos estabeleceu uma política de alocação de LT que também considerou como critério a distância entre os hospitais em que o receptor e o doador de órgãos foram admitidos.^{7,8} Como os custos da TH estão aumentando ano a ano, um programa regionalizado que favoreça a área de vizinhança do receptor poderia reduzir parte dessas despesas.

Os pacientes com escores MELD-Na ≤ 20 receberam menos transplantes do que aqueles com escores MELD-Na > 20 quando o tempo de 30 dias na lista de espera foi considerado (n = 146 vs. n = 335, *p* = 0,000, respectivamente). Acreditamos que isso se deve ao fato de que pontuações mais altas de MELD-Na correspondem a um risco maior de mortalidade, embora a pontuação originalmente estime o risco de morte em um período de 3 meses. Assim, os pacientes com pontuações mais altas são priorizados e tendem a receber transplantes mais cedo do que aqueles com pontuações mais baixas.

Em nossa amostra, mais receptores de sangue não tipo O receberam seu TH do que aqueles com tipo O dentro do período de 30 dias da lista de espera (n = 305 vs. n = 176, *p* = 0,002, respectivamente). Não temos uma explicação específica para esse fato, mas os possíveis motivos poderiam ser os seguintes: maior oferta de órgãos desses tipos sanguíneos *versus* um viés de amostra do nosso estudo. Um estudo holandês realizado com 517 pacientes constatou que, embora os indivíduos com sangue tipo O tenham tendência à deterioração clínica quando comparados a outros grupos sanguíneos, não há correlações estatisticamente significativas entre o tipo sanguíneo e a tendência ao transplante.⁹ Apesar disso, um estudo italiano com 21.000 pacientes encontrou resultados semelhantes aos nossos.¹⁰

O desenho retrospectivo e a análise de dados de um único estado do Brasil podem ser considerados limitações deste estudo, pois os resultados podem não refletir a realidade nacional ou mundial.

Entretanto, este é um dos maiores estudos realizados com receptores de transplante hepático no Brasil, com todos os dados coletados de um órgão oficial do governo e com todas as unidades estaduais de transplante incluídas. Essas características fazem deste estudo um importante levantamento epidemiológico do sul do Brasil, sendo o maior realizado nos últimos 10 anos.

Desde 2017, o TH aumentou quantitativamente, enquanto o tempo de espera diminuiu. Considerando o período ≤ 30 dias na lista de espera, o TH foi realizado predominantemente em indivíduos com escores MELD-Na ≥ 21 em comparação com aqueles com escores MELD-Na ≤ 20 e, após esse período, a relação se inverteu. Além disso, a preeminência foi invertida, e há um número maior de receptores do interior em comparação com os de Curitiba e da região metropolitana. Também foi observado que os receptores não tipo O aguardam por menos tempo na lista de espera, pois é realizado um número maior de transplantes não tipo O.

CONCLUSÃO

Em resumo, foi demonstrado que o perfil epidemiológico dos receptores de fígado no PR é, em sua maioria, de homens, com idade em torno de 50 anos, com tipo sanguíneo O, com cirrose hepática alcoólica ou hepatite viral crônica, e de Curitiba ou região metropolitana. Apesar de ser um país em desenvolvimento, o Brasil se assemelha aos países desenvolvidos no que se refere ao perfil epidemiológico da TH e, mesmo assim, apresenta um tempo de espera reduzido para TH na mesma comparação.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nada a declarar.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Contribuições científicas e intelectuais substantivas para o estudo: Karvat JGV, Monteiro GR, Marchiori JGO, Miglioli MC, Ribeiro NB e Tafarel JR; **Concepção e projeto:** Karvat JGV, Monteiro GR, Marchiori JGO, Miglioli MC, Ribeiro NB e Tafarel Jr; **Análise e interpretação dos dados:** Karvat JGV, Monteiro GR, Marchiori JGO, Miglioli MC, Ribeiro NB e Tafarel JR; **Redação do artigo:** Karvat JGV, Monteiro GR, Marchiori JGO, Miglioli MC, Ribeiro NB e Tafarel JR; **Revisão crítica:** Karvat JGV, Monteiro GR, Marchiori JGO, Miglioli MC, Ribeiro NB e Tafarel JR; **Aprovação final:** Marchiori JGO.

DISPONIBILIDADE DE DADOS DE PESQUISA

Dados serão disponibilizados sob solicitação.

FINANCIAMENTO

Não aplicável.

AGRADECIMENTOS

Não aplicável.

REFERÊNCIAS

1. Meirelles Júnior RF, Salvalaggio P, Rezende MB, Evangelista AS, Guardia BD, Matielo CE, et al. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. *Einstein (Sao Paulo)* 2015; 13(1): 149-52. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082015RW3164>
2. Chaib E, Massad E. Liver transplantation: waiting list dynamics in the state of São Paulo, Brazil. *Transplant Proc* 2005; 37(10): 4329-30. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2005.11.014>
3. Ahmad J, Downey KK, Akoad M, Cacciarelli TV. Impact of the MELD score on waiting time and disease severity in liver transplantation in United States veterans. *Liver Transpl* 2007; 13(11):1564-9. <https://doi.org/10.1002/lt.21262>
4. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. United Network for Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. *Gastroenterology* 2003;124: 91-6. <https://doi.org/10.1053/gast.2003.50016>
5. Trieu JA, Bilal M, Hmoud B. Factors associated with waiting time on the liver transplant list: an analysis of the United Network for Organ Sharing (UNOS) database. *Ann Gastroenterol* 2018; 31(1): 84-9. <https://doi.org/10.20524%2Faog.2017.0217>

6. Neuberger J. Liver transplantation in the United Kingdom. *Liver Transplant* 2016; 22(8): 1129-35. <https://doi.org/10.1002/lt.24462>
7. Lynch RJ, Patzer RE. Geographic inequity in transplant access. *Curr Opin Organ Transplant* 2019; 24(3): 337-42. <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000643>
8. Puri V, Hachem RR, Frye CC, Harrison MS, Semenkovich TR, Lynch JP, et al. Unintended consequences of changes to lung allocation policy. *Am J Transplant* 2019; 19(8): 2164-7. <https://doi.org/10.1111/ajt.15307>
9. Ijtsma AJC, van der Hilst CS, Nijkamp DM, Bottema JT, Fidler V, Porte RJ, et al. Does the meld system provide equal access to liver transplantation for patients with different ABO blood groups? *Transpl Int* 2016; 29(8): 883-9. <https://doi.org/10.1111/tri.12774>
10. Barone M, Avolio AW, Di Leo A, Burra P, Francavilla A. ABO blood group-related waiting list disparities in liver transplant candidates: effect of the MELD adoption. *Transplantation* 2008; 85(6): 844-9. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e318166cc38>