

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO

DANIELLA MAIA MARQUES

Fatores de risco para a mortalidade em candidatos ao transplante de  
fígado em lista de espera: estudo de coorte retrospectivo

Ribeirão Preto  
2021

DANIELLA MAIA MARQUES

Fatores de risco para a mortalidade em candidatos ao transplante de fígado em lista de espera: estudo de coorte retrospectivo

Tese apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem Fundamental.

Linha de pesquisa: O cuidar de adultos e idosos

Orientadora: Profa. Dra. Cristina Maria Galvão  
Coorientadora: Profa. Dra. Karina Dal Sasso Mendes

Ribeirão Preto

2021

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Marques, Daniella Maia

Fatores de risco para a mortalidade em candidatos ao transplante de fígado em lista de espera: estudo de coorte retrospectivo. Ribeirão Preto, 2021.

97 p. : il. ; 30 cm

Tese de Doutorado, apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Enfermagem Fundamental.

Orientador: Cristina Maria Galvão

Coorientador: Karina Dal Sasso Mendes

1. Mortalidade. 2. Transplante de fígado. 3. Fatores de risco. 4. Enfermagem.

MARQUES, Daniella Maia

Fatores de risco para a mortalidade em candidatos ao transplante de fígado em lista de espera: estudo de coorte retrospectivo

Tese apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem Fundamental.

Aprovado em        /        /

Presidente

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Comissão Julgadora

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

## DEDICATÓRIA

Ao Pai Celestial e Jesus Cristo que me dão força e ânimo para fazer todas as coisas que eu preciso.

Aos meus pais, Alexandre César de Farias Marques e Artemisa Rodrigues Maia Marques, que me ensinaram a andar nos caminhos da justiça, e sempre foram meu suporte em todos os aspectos da minha vida.

Às minhas irmãs, Alessandra Maia Marques Martinez Perez e Rosana Maia Marques Ferreira, que são minhas amigas fiéis e bons exemplos para mim.

Aos meus cunhados, Caio Frederico Fonseca Martinez Perez e Murilo Alexandre Ferreira, os irmãos que eu nunca tive, que ajudaram a minha família a ser mais completa.

Aos meus lindos e amados sobrinhos, Helena Marques Martinez Perez, Luísa Marques Martinez Perez e Pedro Marques Martinez Perez, que são a luz e a alegria da minha família.

Aos meus avós Pedro Jerônimo Rodrigues (*in memoriam*), Alice Maia Rodrigues (*in memoriam*), José de Souza Marques (*in memoriam*) e Dulcinéa Maria de Farias Marques, pois graças aos seus sacrifícios eu tenho uma família com princípios sólidos de integridade e amor.

## **AGRADECIMENTOS**

À Profa. Dra. Cristina Maria Galvão, obrigada por me orientar com dedicação e comprometimento, e me ajudar no meu crescimento acadêmico.

À Profa. Dra. Karina Dal Sasso Mendes, obrigada pela paciência ao me passar seus conhecimentos desde a iniciação científica.

À Dra. Isabel Cristina Martins de Freitas, obrigada por me ajudar a ampliar meus horizontes em relação à análise estatística.

Ao Prof. Dr. Ajith Kumar Sankarankutty e Dra. Fernanda Fernandes Souza, obrigada por trabalharem em conjunto conosco nessa pesquisa para auxiliar na melhoria dos cuidados prestados aos candidatos ao transplante de fígado.

À Lara Ribeiro Siqueira, Laura Ribeiro Siqueira, Stephani Emanuely Marinho Moreno, Nathalia Piccoli Prochnon e todos da gestão da Liga de Transplantes de Órgãos e Tecidos da EERP-USP, obrigada pelos momentos compartilhados de aprendizado.

À Ana Rafaela Felippini, Michele Ogrizio Daguano e Kamilla Alice de Lima Ramachotte, obrigada por estarem dispostas a esclarecer minhas dúvidas e me ajudarem ao escrever meu projeto e durante o período da minha coleta de dados.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da minha bolsa de doutorado.

À Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (EERP-USP), ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem Fundamental da EERP-USP e à Divisão de Cirurgia Digestiva do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP, pela infraestrutura e todo o suporte no desenvolvimento da minha tese de doutorado.

“Pois em verdade vos digo:  
bem-aventurado é o que  
guarda meus mandamentos,  
seja na vida ou na morte;  
e o que é fiel nas tribulações recebe  
maior recompensa no reino do céu.  
Por agora não podeis,  
com vossos olhos naturais,  
ver o desígnio de vosso Deus com respeito  
às coisas que virão mais tarde nem a glória que  
se seguirá depois de muitas tribulações.  
Pois após muitas tribulações vêm as bênçãos.  
Portanto, vem o dia em que sereis  
coroados de muita glória;  
ainda não é chegada a hora, mas está próxima”.

(DOUTRINA E CONVÊNIOS, 2006, p. 117)



## RESUMO

MARQUES, Daniella Maia. **Fatores de risco para a mortalidade em candidatos ao transplante de fígado em lista de espera:** estudo de coorte retrospectivo. 2021. 97 f. Tese (Doutorado em Enfermagem Fundamental) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

O transplante de fígado é procedimento cirúrgico complexo que possibilita o tratamento de pessoas com doenças hepáticas progressivas, terminais e irreversíveis, promovendo a melhoria da qualidade de vida. Porém, a mortalidade em candidatos ao transplante de fígado é preocupação constante, tanto para os pacientes quanto para os profissionais da saúde. O objetivo geral do estudo foi estimar a taxa de incidência de mortalidade em candidatos ao transplante de fígado em lista de espera. Trata-se de estudo de coorte retrospectivo. A população foi composta por pacientes com idade  $\geq 18$  anos, de ambos os sexos e inscritos em lista de espera para o transplante de fígado, no período de 1 de janeiro de 2015 até 31 de julho de 2018. Com o auxílio de um roteiro, os dados foram transcritos de prontuários eletrônicos de hospital de nível terciário, do interior do estado de São Paulo. A coleta de dados foi realizada no período de outubro de 2020 até abril de 2021. A análise estatística foi realizada em duas etapas (descritiva e analítica). Curvas de sobrevivência bruta e estratificadas foram calculadas por meio do estimador produto de Kaplan-Meier. Para a identificação de fatores associados à mortalidade foram construídos modelos univariados, parciais e multivariados, utilizando-se os modelos de Cox Estendidos (*Hazards* proporcionais). Os dados foram analisados utilizando o software Stata (versão 13.1). No período delimitado do estudo, 284 inscrições foram realizadas para o transplante de fígado, sendo que a amostra da pesquisa foi composta de 177 candidatos, desses, 130 foram considerados censuras e 47 faleceram devido às complicações hepáticas. As médias de idade nas censuras e óbitos foram de 55,8 e 58,1 anos, respectivamente. A maioria dos pacientes era do sexo masculino nas censuras (74,6%) e óbitos (70,2%). O diagnóstico principal para indicação do transplante de fígado com frequência maior foi a cirrose alcoólica, tanto nas censuras (37,7%) quanto nos óbitos (34,0%). Na entrada da lista de espera, as médias do *Model for End-stage Liver Disease* (MELD) nas censuras e óbitos foram de 15,2 e 19,0 pontos, respectivamente. As médias do tempo de permanência na lista de espera, nas censuras e óbitos foram de 209,1 e 227,9 dias, respectivamente. A taxa geral de incidência de mortalidade foi de 0,18%. No modelo final 1, os fatores de risco independentes associados com a mortalidade foram a idade (Razão de *hazards* ajustada (aHR)=1,05; IC 95%:1,01-1,11), MELD na entrada da lista de espera (aHR=1,10; IC 95%:1,01-1,19), ascite (aHR=1,01; IC 95%: 1,01-1,02) e infecção (aHR= 1,02; IC95%; 1,01-1,03). No modelo final 2, os fatores de risco independentes foram a idade (aHR=1,06; IC 95%; 1,01-1,12), peritonite bacteriana espontânea (aHR=1,02; IC 95%: 1,00-1,03) e internação (aHR= 1,01; IC95%: 1,01-1,02). Os resultados do presente estudo produziram conhecimento sobre o perfil epidemiológico, complicações decorrentes da doença hepática, taxa de incidência de mortalidade e fatores de risco associados à mortalidade de candidatos ao transplante de fígado, sendo que as evidências geradas podem subsidiar a tomada de decisão do enfermeiro para o gerenciamento do cuidado de enfermagem.

Palavras-chave: Mortalidade. Transplante de fígado. Fatores de risco. Enfermagem.

## ABSTRACT

MARQUES, Daniella Maia. **Risk factors for mortality in liver transplant candidates in waiting list:** a retrospective cohort study. 2021. 97 f. Thesis (Doctorate in Fundamental Nursing) - Ribeirão Preto School of Nursing, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

Liver transplantation is a complex surgical procedure that enables the treatment of people with progressive, terminal and irreversible liver diseases, improving their quality of life. However, mortality in candidates for liver transplantation is a constant concern for both patients and health professionals. The overall objective of the study was to estimate the mortality incidence rate in candidates for liver transplantation on a waiting list. This is a retrospective cohort study. The population consisted of patients aged  $\geq 18$  years, of both sexes and enrolled on the waiting list for liver transplantation, from January 1, 2015 to July 31, 2018. With the help of a script, the data were transcribed from electronic medical records of a tertiary-level hospital, in the interior of the state of São Paulo. Data were collected from October 2020 to April 2021. Statistical analysis was performed in two stages (descriptive and analytical). Crude and stratified survival curves were calculated using the Kaplan-Meier product estimator. Univariate, partial and multivariate models were constructed to identify factors associated with mortality, using the Extended Cox models (proportional hazards). Data were analyzed using the software Stata (version 13.1). A total of 284 applications were made for liver transplantation in the study period, and the research sample was composed of 177 candidates, of which 130 were censored and 47 died due to liver complications. The mean age at censoring and death was 55.8 and 58.1 years, respectively. Most patients were male at censoring (74.6%) and death (70.2%). The main diagnosis for indication of liver transplantation was alcoholic cirrhosis, both at censoring (37.7%) and at death (34.0%). At the entrance to the waiting list, the averages of the Model for End-stage Liver Disease (MELD) in censoring and death were 15.2 and 19.0 points, respectively. The average length of stay on the waiting list, in censoring and death were 209.1 and 227.9 days, respectively. The overall mortality rate was 0.18%. In the final model 1, the independent risk factors associated with mortality were age (adjusted hazards ratio (aHR)=1.05; 95% CI:1.01-1.11), MELD at the entrance of the waiting list (aHR=1.10; 95% CI:1.01-1.19), ascites (aHR=1.01; 95% CI: 1.01-1.02) and infection (aHR= 1.02; 95% IC: 1.01-1.03). In the final model 2, the independent risk factors were age (aHR=1.06; 95% CI; 1.01-1.12), spontaneous bacterial peritonitis (aHR=1.02; 95% CI: 1.00-1.03) and hospitalization (aHR= 1.01; 95% IC: 1.01-1.02). The results of the present study contributed to the assessment of the epidemiological profile, complications resulting from liver disease, mortality incidence rate and risk factors associated with mortality of candidates for liver transplantation, and the evidence generated can support the nurse's decision-making for the management of nursing care.

Keywords: Mortality. Liver transplant. Risk factors. Nursing.

## RESUMEN

MARQUES, Daniella Maia. **Factores de riesgo para la mortalidad en candidatos al trasplante de hígado en lista de espera:** estudio de cohorte retrospectivo. 2021. 97 f. Tesis (Doctorado en Enfermería Fundamental) - Escuela de Enfermería de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

El trasplante de hígado es un procedimiento quirúrgico complejo que permite el tratamiento de personas con enfermedades hepáticas progresivas, terminales e irreversibles, promoviendo una mejora en la calidad de vida. Sin embargo, la mortalidad en candidatos a trasplante hepático es una preocupación constante, tanto para los pacientes como para los profesionales de salud. El objetivo general del estudio fue estimar la tasa de incidencia de mortalidad en candidatos al trasplante de hígado en lista de espera. Este es un estudio de cohorte retrospectivo. La población se compuso por pacientes  $\geq 18$  años, de ambos sexos e inscritos en lista de espera para trasplante de hígado, desde el 1 de enero de 2015 al 31 de julio de 2018. Con ayuda de un guión, se transcribieron los datos de los registros clínicos electrónicos de un hospital de nivel terciario, del interior del estado de São Paulo. La recolecta de datos se realizó desde octubre de 2020 hasta abril de 2021. El análisis estadístico se realizó en dos etapas (descriptiva y analítica). Las curvas de supervivencia crudas y estratificadas se calcularon utilizando el estimador de producto de Kaplan-Meier. Para identificar los factores asociados a la mortalidad se construyeron modelos univariados, parciales y multivariados, utilizando los modelos de Cox extendidos (*Hazards* proporcionales). Los datos se analizaron con el programa Stata (versión 13.1). En el transcurso del estudio, se presentaron 284 solicitudes de trasplante de hígado, y la muestra de la investigación estuvo compuesta por 177 candidatos, de los cuales 130 fueron considerados censurados y 47 fallecieron por complicaciones hepáticas. La edad media de los pacientes censurados y fallecidos fue de 55,8 y 58,1 años, respectivamente. La mayoría de los pacientes eran del sexo masculino en las censuras (74,6%) y en los óbitos (70,2%). El principal diagnóstico para indicación de trasplante hepático con mayor frecuencia fue la cirrosis alcohólica, tanto en las censuras (37,7%) como en los óbitos (34,0%). Al entrar en la lista de espera, las medias del *Model for End-stage Liver Disease* (MELD) en las censuras y óbitos fueron de 15,2 y 19,0 puntos, respectivamente. La duración media de permanencia en la lista de espera en las censuras y óbitos fue de 209,1 y 227,9 días, respectivamente. La tasa general de incidencia de mortalidad fue del 0,18%. En el modelo final 1, los factores de riesgo independientes asociados a la mortalidad fueron la edad (Razón de *hazards* ajustada [aHR]=1,05; IC 95%: 1,01-1,11), el MELD al entrar en la lista de espera (aHR= 1,10; IC 95%: 1,01-1,19), la ascitis (aHR = 1,01; IC 95%: 1,01-1,02) y la infección (aHR= 1,02; IC 95%: 1,01-1,03). En el modelo final 2, los factores de riesgo independientes fueron la edad (aHR=1,06; IC 95%: 1,01-1,12), la peritonitis bacteriana espontánea (aHR=1,02; IC 95%: 1,00-1,03) y la hospitalización (aHR= 1,01; IC 95%: 1,01-1,02). Los resultados del estudio agregan conocimiento a cerca del perfil epidemiológico, las complicaciones derivadas de la enfermedad hepática, tasa de incidencia de mortalidad y los factores de riesgo asociados a la mortalidad en los candidatos a trasplante de hígado. Las evidencias encontradas pueden contribuir en las decisiones de los enfermeros para la gestión de los cuidados de enfermería.

Palabras clave: Mortalidad. Trasplante de hígado. Factores de riesgo. Enfermería.

## LISTA DE FIGURAS

|   |    |
|---|----|
| Figura 1 – Fluxograma do processo de amostragem dos candidatos ao transplante de fígado em lista de espera.....   | 30 |
| Figura 2 – Curva de Kaplan-Meier das estimativas de sobrevivência dos candidatos ao transplante de fígado inscritos em lista de espera.....   | 49 |
| Figura 3 – Curvas de Kaplan-Meier das estimativas de sobrevivência, segundo o Model for End-stage Liver Disease (MELD) dos candidatos ao transplante de fígado na entrada em lista de espera..... | 50 |
| Figura 4 – Curvas de Kaplan-Meier das estimativas de sobrevivência, segundo o escore Child-Pugh dos candidatos ao transplante de fígado na entrada em lista de espera.....                        | 51 |

## LISTA DE TABELAS

|             |   |    |
|-------------|---|----|
| Tabela 1 –  | Número de novas inserções em lista de espera para o transplante de fígado no período de 01/01/2015 até 31/07/2018.....  | 29 |
| Tabela 2 –  | Distribuição das características sociodemográficas e clínica da população do estudo e das perdas de seguimento.....   | 39 |
| Tabela 3 –  | Distribuição das características sociodemográficas das censuras e óbitos no momento da entrada em lista de espera (baseline).....                                     | 41 |
| Tabela 4 –  | Distribuição das características clínicas das censuras e óbitos no momento da entrada em lista de espera (baseline).....  | 43 |
| Tabela 5 –  | Distribuição do número de visitas de acompanhamento e tempo de permanência na lista de espera das censuras e óbitos.....  | 44 |
| Tabela 6 –  | Distribuição das características clínicas e complicações das censuras e óbitos, segundo o número de visitas de seguimento.....  | 46 |
| Tabela 7 –  | Distribuição da condição dos candidatos ao transplante de fígado inscritos em lista de espera no final do período delimitado do estudo.....                           | 48 |
| Tabela 8 –  | Distribuição das causas dos óbitos e dos óbitos segundo diagnóstico principal para indicação do transplante de fígado dos candidatos em lista de espera.....          | 48 |
| Tabela 9 –  | Taxas de incidência de mortalidade e tempo de sobrevivência de candidatos ao transplante de fígado em lista de espera, segundo intervalos de tempo de seguimento..... | 52 |
| Tabela 10 – | Modelos univariados das variáveis sociodemográficas e clínicas dos candidatos ao transplante de fígado em lista de espera.....  | 53 |
| Tabela 11 – | Fatores independentes associados à mortalidade. Modelo final 1.....   | 56 |
| Tabela 12 – | Fatores independentes associados à mortalidade. Modelo final 2.....   | 57 |

## LISTA DE SIGLAS

|                      |   |
|----------------------|---|
| TF                   | Transplante de fígado   |
| DHGNA                | Doença hepática gordurosa não alcoólica                             |
| DNA                  | Ácido desoxirribonucleico   |
| MELD                 | Model for End-stage Liver Disease                                   |
| INR                  | Razão de normatização internacional                                 |
| EUA                  | Estados Unidos da América   |
| IMC                  | Índice de Massa Corporal  |
| MELD-Na              | Model for End-stage Liver Disease - Sódio                           |
| CHC                  | Carcinoma hepatocelular   |
| ESC                  | Escore de Saúde Comunitária   |
| CCA                  | Colangiocarcinoma   |
| IB                   | Infecção bacteriana   |
| HCFMRP               | Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de<br>Ribeirão Preto |
| USP                  | Universidade de São Paulo   |
| REDCap               | Research Electronic Data Capture                                    |
| IC                   | Intervalo de confiança  |
| $R_{\text{Pearson}}$ | Correlação de Pearson   |
| $\chi^2$             | Qui-quadrado  |
| gl                   | Graus de liberdade  |
| CAAE                 | Certificado de Apresentação de Apreciação Ética                     |
| DP                   | Desvio-padrão   |
| UTI                  | Unidade de Terapia Intensiva  |
| HR                   | Razão de hazards  |
| aHR                  | Razão de hazards ajustada   |
| sHR                  | Razão de subhazard  |
| asHR                 | Razão de subhazard ajustada   |

## SUMÁRIO

|  |    |
|--|----|
| 1 INTRODUÇÃO.....  | 14 |
| 2 OBJETIVOS.....   | 25 |
| 2.1 Objetivo geral.....  | 26 |
| 2.2 Objetivos específicos.....   | 26 |
| 3 MATERIAL E MÉTODO.....   | 27 |
| 3.1 Delineamento do estudo.....  | 28 |
| 3.2 Fonte de dados.....  | 28 |
| 3.3 População.....   | 28 |
| 3.3.1 Critério de inclusão e exclusão.....   | 29 |
| 3.3.2 Fluxograma.....  | 29 |
| 3.4 Roteiro para coleta de dados.....  | 30 |
| 3.5 Variáveis do estudo.....   | 31 |
| 3.5.1 Variável dependente.....   | 31 |
| 3.5.2 Variável independente principal.....   | 31 |
| 3.5.3 Variáveis independentes.....   | 32 |
| 3.6 Processamento dos dados.....   | 34 |
| 3.7 Análise estatística.....   | 34 |
| 3.7.1 Fase descritiva.....   | 34 |
| 3.7.2 Fase analítica.....  | 35 |
| 3.8 Aspectos éticos.....   | 36 |
| 4 RESULTADOS.....  | 37 |
| 4.1 Perdas.....  | 38 |
| 4.2 Caracterização sociodemográfica, clínica, das visitas de seguimento e complicações da população do estudo..... | 40 |
| 4.3 Método de Kaplan Meier.....  | 49 |
| 4.4 Incidência de mortalidade.....   | 51 |
| 4.5 Fatores associados à mortalidade.....  | 52 |
| 5 DISCUSSÃO.....   | 58 |
| 6 CONCLUSÕES.....  | 77 |
| REFERÊNCIAS.....   | 80 |
| APÊNDICE.....  | 89 |
| ANEXO.....   | 92 |

# *1 Introdução*

---



O primeiro transplante de fígado (TF), em humanos, foi realizado em 1963 por Thomaz Starzl, porém o procedimento não teve sucesso. Somente após o desenvolvimento de soluções de preservação de órgãos e medicamentos imunossupressores, além do avanço nas técnicas cirúrgicas, o sucesso deste tipo de cirurgia foi possível. Dessa forma, novo tratamento clínico-cirúrgico foi desenvolvido para os pacientes com doenças hepáticas crônicas e agudas terminais, promovendo a recuperação e melhoria na qualidade de vida (DUCA et al., 2010; PEREIRA, 2012).

A indicação para a realização do TF é feita após a confirmação do diagnóstico da doença de base, além da determinação do estágio e extensão da repercussão sistêmica. As doenças que podem acarretar à indicação para a cirurgia são as doenças hepáticas colestáticas crônicas, traumas, doenças hepáticas metabólicas, doenças hepatocelulares crônicas, tumor primário do fígado e doenças hepáticas vasculares. O conhecimento da história natural da doença e seus fatores prognósticos são fundamentais para a escolha do momento adequado para a realização da cirurgia, além da identificação de contraindicações e das condições que agravam o estado clínico do paciente a médio e longo prazo (LUCY et al., 1992; KRÜGER et al., 1994; DE CASTRO et al., 2002).

Entre as doenças hepáticas crônicas, destacam-se a doença hepática gordurosa não alcoólica, doença hepática alcoólica, doença hepática genética, doença hepática autoimune e hepatite viral crônica B, C e D (NEUBERGER, 2016).

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é caracterizada pelo acúmulo demasiado de gordura no fígado em paciente que consome quantidade pequena de álcool ou que não consome álcool. A sua prevalência vem aumentando desde a população adulta até a infantil. Os resultados de estudos demonstraram que existe associação entre a DHGNA e a obesidade, distúrbios metabólicos, resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2 e dislipidemia. Além disso, outros fatores de risco são a hipertensão arterial sistêmica, sedentarismo e baixo nível socioeconômico. A manifestação da doença pode progredir à cirrose, fibrose e carcinoma hepatocelular. O diagnóstico da DHGNA é clínico, o que inclui exames de imagem (biópsia hepática é o padrão ouro) e laboratoriais (FLEISCHMAN et al., 2014; MAGALHÃES et al., 2014; LONARDO et al., 2015; KOSMALKI et al., 2018; TAVARES et al., 2019).

A doença hepática alcoólica é uma das indicações mais comuns para o TF, sendo que nesse caso, o paciente precisa permanecer em abstinência por um período de seis meses. Tal conduta é adotada, na maioria dos centros de TF, tendo em vista

a diminuição da probabilidade de recaída. Os fatores de risco para recaída são curta duração da sobriedade antes do transplante, ansiedade ou transtornos depressivos e falta de apoio social. O aconselhamento familiar é recomendado para candidatos ao TF, com a finalidade de prevenir a recaída do consumo de bebidas alcoólicas (MARRONI et al., 2018).

Entre as doenças hepáticas autoimunes, destacam-se a hepatite autoimune, colangite biliar primária e colangite esclerosante primária. Essas doenças são raras, as etiologias são desconhecidas e a patogênese é pouco compreendida, o que dificulta o diagnóstico e tratamento dos pacientes (ENGEL et al., 2020).

O carcinoma hepatocelular normalmente se desenvolve em um cenário de doença hepática inflamatória crônica. Apesar da hepatite viral crônica B e C serem agentes que acarretam o desenvolvimento do câncer primário do fígado, a patogênese é distinta entre as duas categorias virais. No caso da hepatite viral crônica B, o mecanismo oncogênico é resultado da instabilidade genômica gerada após a integração do DNA do vírus no genoma do hospedeiro. Já a transformação celular no câncer hepático em pacientes com hepatite viral crônica C está relacionada à atividade necroinflamatória do fígado com lesão crônica, regeneração e cirrose (AKRIVIADIS et al., 1998).

Os pacientes com doença hepática terminal em lista de espera para o TF vivenciam diversas consequências relacionadas à doença, as quais podem ser classificadas em biológicas ou psicológicas. Entre os principais fatores biológicos, encontram-se os sinais clínicos e/ou sintomas como icterícia, ascite, deficiências nutricionais, hipertensão portal, encefalopatia e coma hepático. Na literatura, os fatores psicológicos mais frequentes discutidos são aqueles relacionados à ansiedade, estresse, ao comprometimento da qualidade do sono, sonolência diurna excessiva, ao sentimento de medo, angústia, entre outros (MENDES; GALVÃO, 2008; FITZPATRICK, 2010; MARQUES et al., 2016; TEIXEIRA et al., 2016).

O tempo que os pacientes permanecem na fila de espera é incerto, pois depende da gravidade da doença e da disponibilidade de órgãos compatíveis. No ano de 2019, o Brasil estava em segundo lugar (2.245 TF) em relação ao número absoluto de transplantes hepáticos entre 35 países. Os Estados Unidos da América (EUA) e a Eslovênia foram os países com maior (8.896 TF) e menor (24 TF) número de cirurgias, respectivamente (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS, 2020).

Em 2020, houve a inserção de 2.964 pacientes em lista de espera para o TF no Brasil, sendo que 679 destes vieram à óbito antes da realização do transplante. Em relação ao mesmo ano no estado de São Paulo, o número de inscritos em lista de espera para o TF foi de 1.180, com mortalidade de 328 pacientes durante a espera para o transplante (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS, 2020).

No Brasil, o escore mínimo obtido por meio do *Model for End-stage Liver Disease* (MELD), para o paciente entrar na lista de espera é de 15 pontos, sendo que esse escore tem prazo de validade e os exames, para o novo cálculo do MELD, devem ser renovados com frequência e periodicidade. A validade dos escores do MELD depende da pontuação obtida: 12 meses para escores até 10 pontos; três meses para escores entre 11 e 18 pontos; um mês para escores entre 19 e 25 pontos e sete dias para escores maiores que 25 pontos (SÃO PAULO, 2019).

Os resultados de exames de bilirrubina total, creatinina e tempo de protrombina com a razão de normatização internacional (INR) são utilizados para a determinação dos escores do MELD para classificar o paciente de acordo com a gravidade do estado clínico, pois a evolução da doença tem diferentes consequências no organismo do indivíduo. Após o fígado sofrer processo de cicatrização (cirrose), ocorre diminuição da passagem de sangue dos órgãos digestivos pelas veias porta, estagnação do sangue no baço e trato gastrointestinal, e conseqüentemente, funcionamento inadequado destes órgãos. O paciente pode apresentar perda gradual de peso, acúmulo de líquido na cavidade peritoneal (ascite) e esplenomegalia. No sistema gastrointestinal pode ocorrer a formação de vasos sanguíneos colaterais, o que pode acarretar hemorragia profusa do estômago e das varizes esofagianas, uma vez que esses novos vasos sanguíneos não têm a capacidade de carrear o sangue com alta pressão e volume, impostos pela cirrose. Além disso, pode ocorrer má formação, uso e armazenamento de vitaminas e componentes sanguíneos. A encefalopatia e o coma hepático são decorrentes da falha na metabolização da amônia em ureia, pois o aumento desta substância no sangue pode causar disfunção e lesão cerebral (FITZPATRICK, 2010; SÃO PAULO, 2019).

O conhecimento do enfermeiro sobre as manifestações clínicas da disfunção hepática de candidatos ao TF deve pautar o planejamento da assistência, uma vez que a implementação de cuidados de enfermagem busca minimizar os impactos da deficiência da função hepática na qualidade de vida do paciente. Este profissional é

responsável pelo gerenciamento da assistência prestada aos candidatos e familiares, executando atividades administrativas, assistenciais, de pesquisa e ensino, sendo tais atividades essenciais nos programas de TF, no pré, intra e pós-operatório. O enfermeiro atua como um elo na rede de comunicação entre os membros da equipe multidisciplinar, o que torna possível a implementação do cuidado à saúde de forma adequada (WICKS et al., 1994; MENDES; GALVÃO, 2008).

O enfermeiro tem a atribuição de aplicar a sistematização da assistência de enfermagem para os candidatos e receptores de TF e seus familiares (CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM, 2004). O enfermeiro (coordenador de transplante) tem a responsabilidade de gerenciar o programa de TF, promovendo a articulação entre as várias etapas que compreendem o perioperatório a longo prazo, bem como o cuidado aos pacientes em lista de espera e receptores de transplante, quando necessário (MENDES et al., 2012).

No período pré-operatório, a ocorrência de complicações em candidatos ao transplante requer especial atenção da equipe multidisciplinar. As principais complicações que podem acometer o paciente são a icterícia, deficiências nutricionais, hipertensão portal, ascite, sangramento gastrointestinal, encefalopatia e coma hepático (FITZPATRICK, 2010).

A icterícia ocorre quando acontece alguma interrupção na via metabólica da bilirrubina, o que pode causar a elevação no nível de bilirrubina conjugada ou bilirrubina não conjugada. O aumento da bilirrubina não conjugada pode surgir devido à obstrução do trato biliar ou danos hepatocelulares. Já a elevação da bilirrubina conjugada pode suceder quando há o aumento da destruição dos glóbulos vermelhos ou devido à conjugação da bilirrubina estar prejudicada (FARGO; GROGAN; SAGUIL, 2017).

A desnutrição em pacientes com cirrose hepática é comum e aumenta de acordo com a gravidade da doença. Geralmente, os pacientes apresentam deficiências de vitaminas e minerais, como por exemplo, as vitaminas A, B12, D, folato, piridoxina e tiamina. A patogênese da desnutrição é multifatorial, pois afeta o metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídios. Os fatores que contribuem para a deficiência nutricional são a inadequada ingestão alimentar, metabolismo alterado e digestão e absorção prejudicadas (CHEUNG; LEE; RAMAN, 2012; JUAKIEM; TORRES; HARRISON, 2014).

Os pacientes acometidos de cirrose apresentam formação de tecido cicatricial

e nódulos regenerativos no fígado, o que aumenta a resistência vascular e a pressão portal. Essas alterações são constatadas no estágio inicial da hipertensão portal, sendo seguidas pela vasodilatação no baço (reação compensatória), que resulta na elevação do fluxo sanguíneo portal, aumentando ainda mais a pressão portal. Algumas consequências da hipertensão portal são varizes esofágicas, ascite e encefalopatia hepática (SIMONETTO; LIU; KAMATH, 2019).

O aumento da pressão portal acarreta à elevação do fluxo sanguíneo colateral portossistêmico para descomprimir o sistema venoso portal. Esse fluxo colateral ocorre dentro da mucosa do esôfago distal e estômago proximal, o que gera o desenvolvimento das varizes gastroesofágicas (FRANCHIS, 2015; MAURICE et al., 2016).

A hipertensão portal causa à vasodilatação arterial no baço e sistêmica, o que gera a diminuição do volume sanguíneo arterial efetivo. Com isso, dá-se a ativação das vias de retenção de sódio, aumentando a retenção de água no plasma. A ascite é o acúmulo patológico de líquido na cavidade peritoneal, sendo manifestada por distensão abdominal (CATTAN et al., 1982).

A peritonite bacteriana espontânea acontece em pacientes com sintomatologia diversa. É uma infecção bacteriana da ascite comum e com frequência fatal, sendo o diagnóstico realizado na ausência de processo inflamatório ou fonte intra-abdominal de infecção (KRENCKER, 1907; CAROLI; PLATTEBORSE, 1958; KERR; PEARSON; READ, 1963).

A amônia é produzida principalmente no intestino por enzimas e bactérias intestinais a partir do nitrogênio da dieta, sendo 85% metabolizada pelo fígado e 15% pelo tecido cerebral e muscular. Os elevados níveis de toxinas nitrogenadas (incluindo a amônia) na circulação dos pacientes transcorre devido ao desvio portossistêmico ou à disfunção hepatocelular. Quando há hiperamonemia, os astrócitos sintetizam glutamina de forma excessiva, o que gera espécies reativas de oxigênio e edema dos astrócitos. A geração de radicais livres, inchaço dos astrócitos e aumento da função inibitória do ácido gama-aminobutírico desencadeiam a disfunção cerebral. A manifestação da encefalopatia hepática apresenta um extenso espectro de anormalidades psiquiátricas e neurológicas que vão desde alterações subclínicas ao coma (BLEI et al., 2001; PAREKH; BALART, 2015; TAPPER; JIANG; PATWARDHAN, 2015; JACOB NINAN; FELDMAN, 2017).

Além das principais complicações mencionadas, a mortalidade do paciente em

lista de espera é uma preocupação constante para a equipe de saúde e pesquisadores.

Em estudo de coorte retrospectivo, conduzido em centro único na Alemanha, no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2013, foram incluídos 481 pacientes em lista de espera para o transplante de fígado. O objetivo da pesquisa foi analisar a mortalidade, bem como os fatores de risco desta população. Os resultados indicaram que as taxas de mortalidade, após seis meses e um ano da entrada do paciente na lista, foram de 23,6% e 35,1%, respectivamente (HUSEN et al., 2019).

Em estudo de coorte prospectivo multicêntrico, desenvolvido em nove centros dos Estados Unidos da América (EUA), os pesquisadores investigaram a associação entre o status de fragilidade (parâmetro mensurado pelo *Liver Frailty Index*) e a mortalidade, em candidatos ao transplante de fígado estratificados de acordo com o estado nutricional, avaliado a partir do Índice de Massa Corporal (IMC). O estudo arrolou 1.108 pacientes adultos sem carcinoma hepatocelular, no período de março de 2012 até maio de 2018. A incidência cumulativa de mortalidade na lista de espera, após seis meses da entrada na lista, foi de 4,7% (pacientes eutróficos: IMC = 18,5-29,9 kg/m<sup>2</sup>), 5,2% (pacientes com obesidade classe I: IMC = 30-34,9 kg/m<sup>2</sup>) e 5,6% (pacientes com obesidade classe II ou III: IMC ≥ 35 kg/m<sup>2</sup>). Após um ano, a incidência cumulativa de mortalidade foi equivalente a 10,0%, 10,7% e 11,6%, respectivamente, e após três anos foi de 19,8%, 21,3% e 22,9%, respectivamente. A incidência cumulativa de mortalidade na lista de espera em candidatos frágeis versus não frágeis, aos seis meses foi de 8,0% vs. 4,0%, em um ano era de 16,5% vs. 8,4%, e aos três anos era de 32,0% vs. 17,0%. Após ajustamentos, a fragilidade foi associada à mortalidade, com aumento na probabilidade de mortalidade em lista de espera em 54% e 219% em pacientes frágeis com IMC entre 18,5 e 29,9 kg/m<sup>2</sup> e ≥ 35 kg/m<sup>2</sup> respectivamente (HAUGEN et al., 2019).

No Brasil, em estudo retrospectivo com 65 candidatos ao TF em lista de espera, no período de janeiro de 2009 até agosto de 2011, os resultados indicaram que a porcentagem de mortalidade foi equivalente a 41,5% (SILVEIRA et al., 2012).

Em estudo retrospectivo, conduzido nos EUA, os autores delimitaram como objetivo estimar a associação entre pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) e taxas de transplante de fígado de doador falecido, bem como a mortalidade em lista de espera/remoção da lista, antes e depois de implementação de nova política de pontuação do MELD. Em outubro de 2015 foi instituído novo protocolo que

recomendou que os candidatos ao transplante com CHC esperariam seis meses, após a entrada na lista de espera, para obterem os pontos de exceção na classificação MELD. Os participantes foram divididos em dois períodos: 8 de outubro de 2013 até 7 de outubro de 2015 (etapa pré-protocolo), e 8 de outubro de 2015 até 7 de outubro de 2017 (etapa pós-protocolo). No estudo foram incluídos 39.350 candidatos inscritos pela primeira vez na lista de espera para TF com doador falecido, com período de acompanhamento de quatro anos (outubro de 2013 a outubro de 2017). Em ambas as etapas, a incidência cumulativa de mortalidade na lista de espera para candidatos com CHC foi menor em comparação com os pacientes sem CHC, dentro de seis meses de entrada no estudo (etapa pré-protocolo: 2,6% versus 5,1%; etapa pós-protocolo: 1,6% versus 4,1%) e também dentro de 24 meses de entrada no estudo (etapa pré-protocolo: 3,9% versus 9,5%; etapa pós-protocolo: 3,5% versus 6,6%) (ISHAQUE et al., 2019).

Em estudo retrospectivo, também realizado nos EUA, no período de fevereiro de 2002 até setembro de 2016, os pesquisadores investigaram desfechos múltiplos (mortalidade e deterioração clínica) e seus respectivos fatores de risco em pacientes incluídos em lista de espera para transplante de fígado. A amostra final do estudo foi composta de 33.566 pacientes, sendo 7.935 com diagnóstico de cirrose por esteato-hepatite não alcoólica, 6.087 com cirrose criptogênica, 16.810 com cirrose alcoólica e 2.734 com cirrose decorrente de hepatite autoimune. Após seguimento de três anos, a incidência cumulativa de mortalidade/deterioração em lista de espera foi de 29% para pacientes com cirrose por esteato-hepatite não alcoólica, 28% com cirrose criptogênica e cirrose alcoólica, e 24% com diagnóstico de cirrose de hepatite autoimune, mas após o ajuste para os fatores de risco, a incidência foi semelhante para os pacientes como esteato-hepatite não alcoólica e cirrose de hepatite autoimune. Além disso, foram identificados os seguintes fatores de risco para mortalidade/deterioração: idade avançada, raça hispânica, albumina sérica baixa, pontuação alta do MELD, diabetes mellitus tipo 2, encefalopatia e status de desempenho  $\leq 30\%$  (THULUVATH; HANISH; SAVVA, 2019).

Em estudo retrospectivo, conduzido nos EUA, no período de dezembro de 2010 a dezembro de 2012, os autores avaliaram o risco e os preditores de morte/remoção da lista de espera, de pacientes hospitalizados com cirrose e infecção, e avaliaram a sobrevivência desses pacientes após o TF. Na amostra foram incluídos 413 pacientes com diagnóstico de cirrose e infecção, dos quais 136 estavam inscritos em lista de

espera para o TF, sendo realizado a análise de sobrevivência destes. Após seis meses de seguimento dos pacientes listados, os resultados apontaram que 57 (42%) faleceram ou foram removidos da lista de espera, 47 (35%) realizaram a cirurgia e 32 (24%) permaneceram em espera para o TF (REDDY et al., 2015).

Em estudo retrospectivo realizado nos EUA, no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2014, os autores avaliaram a influência dos determinantes sociodemográficos sobre o prognóstico de candidatos ao transplante de fígado. Um total de 114.347 pacientes atenderam aos critérios de inclusão do estudo. O Escore de Saúde Comunitária (ESC) é um indicador composto e agregado que inclui indicadores da saúde comunitária, riscos ambientais e comportamentais, condições sociais e acesso à assistência na classificação de municípios. Tal indicador foi categorizado em quatro grupos crescentes de vulnerabilidade: 0-10 pontos, 11-20, 21-30 e 31-40, sendo que os municípios com escore de 31-40 foram considerados como comunidades de alta vulnerabilidade. Na análise múltipla, os resultados apontaram que maiores pontuações do ESC, idade, raça hispânica, cirrose hepática pelo vírus da hepatite C, cirrose por esteato-hepatite não alcoólica, CHC, MELD, regiões 9 e 10 da rede de aquisição e transplante de órgãos e distância do centro transplantador  $\geq$  11 milhas foram identificados como fatores associados ao aumento da mortalidade em lista de espera (ROSS et al., 2017).

Em estudo retrospectivo conduzido nos EUA, os autores utilizaram dados do Scientific Registry of Transplant Recipients (sistema unificado de registro de candidatos, receptores de transplante e doadores no país) e compararam os candidatos adultos ao transplante de fígado com colangiocarcinoma (CCA) e aqueles com o diagnóstico de carcinoma hepatocelular (CHC), no período entre 2002 e 2017. Foram incluídos 408 candidatos com diagnóstico de CCA comparados às duas coortes de candidatos com CHC (n=1.224). A incidência cumulativa de remoção da lista de espera por morte/estar muito doente (remoção) aos seis e 12 meses foram: 13,2% e 23,9% para os candidatos com CCA, 7,3% e 12,7% para pacientes com CHC (primeira coorte), e 7,1% e 12,6% para candidatos com CHC (segunda coorte), respectivamente (ZIOGAS et al., 2020).

Em estudo de coorte retrospectivo conduzido em centro único com 261 candidatos ao TF, inscritos em lista de espera de 2007 até 2014 em hospital da Holanda, o objetivo delimitado pelos autores foi avaliar se os parâmetros da composição do corpo (quantidade de músculo; qualidade muscular; tecido adiposo



visceral; tecido adiposo subcutâneo; tecido adiposo intramuscular; proporção de gordura visceral e subcutânea) e ingestão nutricional eram fatores de risco para mortalidade nessa população. Os resultados demonstraram que 37 pacientes morreram na lista de espera para o TF. A quantidade de músculo menor que 70,8 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> e a qualidade muscular menor que 34,1 unidades de Hounsfield foram identificadas como fatores de risco independentes associados com a mortalidade. Também foi realizada análise de sensibilidade, na qual identificou-se que a qualidade muscular menor que 34,1 unidades de Hounsfield e entre 42,1 e 47,8 unidades de Hounsfield foram fatores de risco independentes associados com a mortalidade nos pacientes em lista de espera para o transplante de fígado (BOT et al., 2021).

Em centro único localizado nos EUA, em estudo de coorte retrospectivo, cuja amostra foi de 705 pacientes adultos com diagnóstico de carcinoma hepatocelular (CHC) e inscritos em lista de espera para o TF, os estudiosos estabeleceram como objetivo comparar os resultados entre os pacientes com seguro público e com seguro privado de saúde. A remoção da lista de espera devido ao óbito ou progressão do tumor ocorreu em 24,7% (n=174) dos pacientes. A incidência geral cumulativa de abandono devido à progressão do tumor ou a morte dentro de um ano da linha de base foi de 16,5% e, 26,4%, dentro de dois anos da linha de base. Os fatores de risco independentes associados com a remoção do candidato da lista de espera foram o seguro de saúde público, nível de alfa-fetoproteína  $\geq 100$  ng/mL, MELD e categoria do tumor  $\geq 3$  lesões (GUTIN et al., 2019).

Em estudo prospectivo com 876 pacientes inscritos em lista de espera para o TF, no período de 2006 a 2014 em hospital da Itália, os pesquisadores delimitaram como objetivos avaliar a incidência cumulativa de infecção bacteriana (IB), a probabilidade de transplante ou morte nos pacientes que tiveram episódio de IB e avaliar os resultados pós-operatório dos indivíduos submetidos ao TF. Os resultados da pesquisa apontaram que 114 pacientes tiveram IB, e dentre estes, a probabilidade de morte foi de 18%, 30%, 40% e 46% após 3, 6, 12 e 24 meses, respectivamente. Os fatores de risco independentes associados com a mortalidade para pacientes que tiveram episódio de IB em lista de espera foram a idade, ascite refratária e IB. Já os fatores de risco independentes para mortalidade em pacientes que se recuperaram de episódio de IB foram a idade e ascite refratária (FERRARESE et al., 2019).

Em estudo retrospectivo conduzido no Canadá, cuja amostra foi composta de 851 candidatos ao TF com diagnóstico de CHC, os objetivos estabelecidos pelos

estudiosos foram comparar os resultados entre o TF com doador vivo e o TF com doador falecido desde o momento da inserção na lista de espera, e identificar os fatores de risco para mortalidade. O grupo de pacientes em lista de espera com potencial doador vivo foi composto por 219 indivíduos, enquanto 632 pacientes estavam no grupo para o TF com doador falecido. No primeiro grupo 11 candidatos morreram, e no segundo 59. Os fatores de risco independentes associados com a mortalidade foram o MELD, tempo em lista de espera  $\geq 9$  meses, tamanho do tumor maior e alfa-fetoproteína  $\geq 100$  ng/mL (GOLDARACENA et al., 2019).

O conhecimento sobre os fatores associados à mortalidade em candidatos ao transplante de fígado é essencial para o enfermeiro realizar o planejamento e implementação do cuidado de enfermagem fundamentado nas necessidades e condições dos pacientes. O enfermeiro que atua na área de transplantes tem competência para prestar cuidado especializado na promoção e proteção da saúde, além de prevenir, detectar prejuízos e agravos à saúde de pacientes inscritos em lista de espera para o transplante. Portanto, a condução de estudos que investigam os fatores de risco para a mortalidade nesta clientela é necessária para o planejamento de ações voltadas para a prevenção de complicações, e conseqüentemente, redução da taxa de mortalidade de pacientes em lista de espera para o TF (MENDES et al., 2012).

Frente ao exposto, os resultados dos estudos mencionados indicaram incidências e fatores de risco de mortalidade diferentes em candidatos ao TF na lista de espera. No contexto nacional existe escassez de pesquisas sobre tal problemática. Dessa forma, o presente estudo foi conduzido visando contribuir para a formação de corpo de evidências que possa gerar subsídios para o planejamento de ações efetivas pela equipe multidisciplinar e de enfermagem, possibilitando a melhoria da qualidade da assistência à saúde prestada ao paciente.

## *2 Objetivos*

---

## **2.1 Objetivo geral**

Estimar a taxa de incidência de mortalidade em candidatos ao transplante de fígado em lista de espera.

## **2.2 Objetivos específicos**

Os objetivos específicos do presente estudo foram:

- identificar o perfil epidemiológico de candidatos ao transplante de fígado no momento de inscrição em lista de espera;
- identificar as complicações de candidatos ao transplante de fígado no período de acompanhamento;
- identificar os fatores de risco para incidência de mortalidade em candidatos ao transplante de fígado.

## *3 Material e Método*

---

### **3.1 Delineamento do estudo**

Estudo com delineamento de coorte retrospectivo (CARVALHO et al., 2011).

### **3.2 Fonte de dados**

As informações do presente estudo foram coletadas a partir dos registros de prontuários eletrônicos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP) da Universidade de São Paulo (USP), hospital escola de nível terciário, cadastrado no Sistema Estadual de Transplantes. O nível de abrangência do sistema corresponde a 593 municípios do interior do estado de São Paulo. O hospital conta com as seguintes unidades especializadas em transplante: Banco de Olhos, Banco de Tecidos Humanos, Unidade de Transplante de Medula Óssea e Centro de Transplantes de Órgãos Sólidos.

O Programa de Transplante de Fígado teve início em 1º de maio de 2001 e o período de observação do presente estudo foi de 01/01/2015 até 31/12/2018 (quatro anos).

### **3.3 População**

A população do estudo foi composta por pacientes com idade  $\geq 18$  anos, de ambos os sexos e inseridos em lista de espera do dia 01/01/2015 até o dia 31/07/2018 para o transplante de fígado. Na Tabela 1, o fluxo de entrada de pacientes na lista de espera para o transplante de fígado foi apresentado no hospital selecionado e período delimitado para a condução da pesquisa.

Tabela 1 – Número de novas inserções de pacientes em lista de espera para o transplante de fígado

| Ano          | Novas inserções (N) |
|--------------|---------------------|
| 2015         | 96                  |
| 2016         | 77                  |
| 2017         | 66                  |
| 2018         | 45                  |
| <b>Total</b> | <b>284</b>          |

Fonte: próprio autor.

### 3.3.1 Critérios de inclusão e exclusão

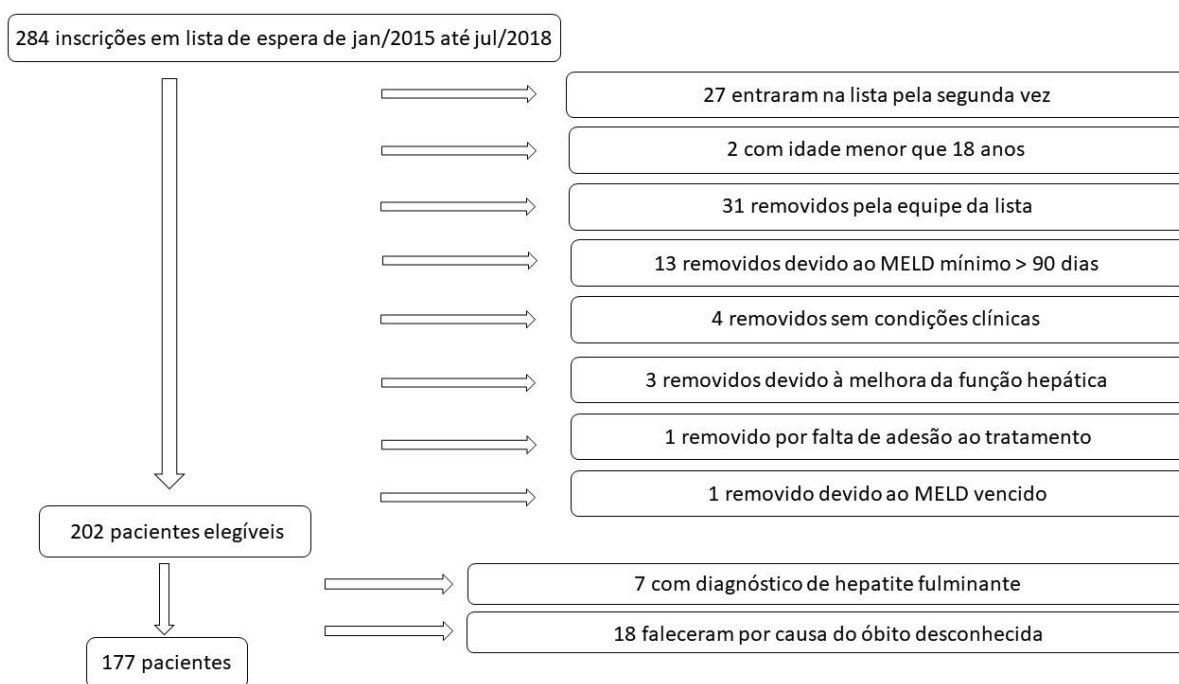
Os critérios de inclusão foram: candidatos inseridos pela primeira vez em lista de espera para o transplante de fígado, com idade igual ou superior a 18 anos. Os critérios de exclusão adotados foram: pacientes inseridos em lista de espera para o transplante múltiplo de órgãos, candidatos com ausência de informação sobre o óbito ou se permanecem vivos, e ainda aqueles com ausência de registro sobre os escores do MELD.

### 3.3.2 Fluxograma

Na figura 1, o fluxograma do processo de amostragem dos candidatos ao transplante de fígado foi apresentado. Do dia 01 de janeiro de 2015 até o dia 31 de julho de 2018, 284 inscrições foram realizadas para o transplante de fígado no hospital selecionado para condução do estudo. Destes, 31 candidatos foram removidos da lista de espera pela equipe, 13 devido ao MELD mínimo por mais de 90 dias, quatro sem condições clínicas, três devido à melhora da função hepática, um por falta de adesão ao tratamento e um devido ao MELD vencido. Os pacientes mencionados foram excluídos da amostra da pesquisa por serem classificados como censuras informativas. A censura informativa introduz viés de seleção, o que interfere na validade das estimativas, por isso deve ser evitada (CARVALHO et al., 2011). Somente os pacientes que entraram em lista de espera pela primeira vez, no período delimitado do estudo e, com idade  $\geq 18$  anos, foram selecionados (critérios de inclusão). Assim, 27 pacientes que entraram na lista de espera pela segunda vez e dois pacientes com idade  $< 18$  anos foram excluídos da amostra. No total, 202

pacientes foram selecionados como elegíveis para o estudo. Para o diagnóstico de hepatite fulminante, o padrão para pontuação do MELD é muito diferente dos demais pacientes, por isso, sete foram removidos do estudo devido ao diagnóstico (KERBERT et al., 2018), e 18 pacientes foram excluídos devido à causa do óbito ser desconhecida (óbito fora do hospital selecionado para a condução da pesquisa). No total, 177 candidatos ao transplante de fígado foram incluídos no estudo.

Figura 1 – Fluxograma do processo de amostragem dos candidatos ao transplante de fígado



Fonte: próprio autor.

### 3.4 Roteiro para a coleta de dados

As informações do estudo foram transcritas dos prontuários eletrônicos disponíveis no hospital escolhido para a condução da pesquisa em formulário elaborado exclusivamente para este fim (Apêndice A). O formulário apresenta três seções relacionadas às variáveis sociodemográficas e clínicas, incluindo a indicação para o TF e aquelas relacionadas às visitas de seguimento em lista de espera. A coleta de dados foi realizada por três pessoas (pesquisadora principal do estudo e duas alunas de graduação), no período de 23/10/2020 até 08/04/2021.



### 3.5 Variáveis do estudo

#### 3.5.1 Variável dependente

A variável dependente do estudo foi composta pelo tempo até a ocorrência de óbito relacionado ao diagnóstico principal, ocorrido em pacientes inseridos na lista de espera para o TF.

#### 3.5.2 Variável independente principal

A variável independente principal foi o escore MELD ou o escore MELD corrigido, a saber:

- Escore MELD: tem por finalidade classificar o paciente de acordo com a gravidade do seu estado clínico. Resultados laboratoriais de bilirrubina total, creatinina e tempo de protrombina com a razão de normatização internacional (INR) são utilizados no cálculo:  $MELD = \{[0,957 \times \text{Log e (creatinina mg/dl)}] + [0,378 \times \text{Log e (bilirrubina mg/dl)}] + [1,120 \times \text{Log e (INR)}] + 0,643\} \times 10$ . O resultado final é submetido à aproximação para o próximo valor inteiro. Para ingressar na lista de espera para TF, o paciente precisa ter no mínimo um escore MELD equivalente a 15 pontos (SÃO PAULO, 2019);

- Escore MELD corrigido: pontuação adotada em situações especiais. Os diagnósticos considerados como situações especiais são: hepatoblastoma irressecável e sem doença extra-hepática ativa; hepatocarcinoma maior ou igual a 2 cm; indicação de transplante pós transplante de órgão sólido; hemangioendotelioma epitelióide primário de fígado irressecável e sem doença extrahepática; carcinoma fibrolamelar irressecável e sem doença extrahepática; hemangioma gigante irressecável, hemangiomatose ou doença policística com síndrome compartimental; adenomatose múltipla bilobar extensa e irressecável; doenças metabólicas com indicação de transplante - fibrose cística, glicogenose tipo I e IV, oxalose primária; Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) - graus I, II e III; hepatocarcinoma – Downstaging; síndrome hepatopulmonar - PaO<sub>2</sub> menor que 60 mmHg em ar ambiente; tumor neuroendócrino metastático; indicação de transplante pós doação de fígado e trombose arterial (SÃO PAULO, 2019).

Os indicadores MELD e MELD corrigido foram transcritos, sempre que disponíveis, na entrada da lista de espera e ao longo de todo o período de acompanhamento de cada paciente na lista de espera.

### 3.5.3 Variáveis independentes

- **Idade:** foi calculada em anos completos, após a subtração entre a data da inserção na lista de espera e a data de nascimento, dividindo-se o resultado por 365,5 dias. Esta variável também foi tratada, na fase descritiva, em categorias correspondentes às faixas etárias, em intervalos de 10 anos.
- **Sexo:** pacientes de ambos os sexos foram considerados.
- **Escolaridade:** sete categorias foram consideradas (analfabeto; ensino fundamental incompleto; ensino fundamental completo; ensino médio incompleto; ensino médio completo; ensino superior incompleto e ensino superior completo).
- **Estado de procedência:** foram considerados os três estados que os candidatos tinham procedência (Mato Grosso do Sul; Minas Gerais e São Paulo).
- **Índice de Massa Corporal (IMC):** calculado de acordo com a relação peso/altura<sup>2</sup>, a partir das informações coletadas sobre o peso (em kg) e altura (em m) dos pacientes. Esta variável também foi tratada, na fase descritiva, em categorias: baixo peso, eutrófico, sobrepeso, obesidade grau I, obesidade grau II e obesidade grau III.
- **Diagnóstico prévio de comorbidades:** foram considerados os diagnósticos prévios de diabetes mellitus, hipertensão arterial ou outra doença crônica a ser especificada.
- **Diagnóstico principal para o transplante de fígado:** foi considerado o diagnóstico principal para a indicação da cirurgia.
- **Escore Child-Pugh:** o escore é dividido em três classes, a saber: classe A (pontuação 5 a 6), classe B (pontuação 7 a 9) e classe C (pontuação 10 a 15) (DURAND; VALLA, 2005).
- **Tipo sanguíneo:** quatro grupos foram considerados (A; B; AB; O).

### Variáveis relacionadas às visitas de seguimento dos pacientes inseridos em lista de espera.

- **Data do retorno:** foram considerados o dia, mês e ano de cada visita de seguimento (retornos).

- **Escore Child-Pugh:** as classes A, B e C do escore Child-Pugh foram consideradas em cada visita de seguimento.
- **Dosagens de albumina sérica:** o valor de normalidade foi pautado no laboratório utilizado pelo hospital escolhido para condução do estudo, ou seja, entre 3,2 e 4,8 g/dL (em cada visita de seguimento).
- **Dosagens de sódio:** o valor de normalidade foi baseado no laboratório utilizado pelo hospital escolhido para desenvolvimento da pesquisa, ou seja, entre 136 e 145 mEq/L (em cada visita de seguimento).
- **Hemodiálise:** o parâmetro delimitado foi duas sessões de hemodiálise por semana ou mais em cada visita de seguimento.
- **Contagem de plaquetas:** o valor de normalidade foi pautado no laboratório utilizado pelo hospital escolhido para condução do estudo, ou seja, entre 166 e 389 plaquetas/mm<sup>3</sup> (em cada visita de seguimento).
- **Complicações:** foram investigadas, em cada visita de seguimento, a presença de complicações, tais como: diálise, encefalopatia episódica, encefalopatia persistente, sangramento por varizes, hipertensão portal, ascite, peritonite bacteriana espontânea, síndrome hepato-renal, infecção ou outra a ser especificada.
- **Outras complicações:** foram consideradas 14 condições como outras complicações em cada visita de seguimento, a saber: carcinoma hepatocelular; encefalopatia hepática; varizes gastroesofagianas; lesão renal; esplenomegalia; hidrotórax hepático; anemia; hemorragia digestiva; derrame pleural; hérnia de parede abdominal; hipertensão portal; trombose de veia porta; peritonite bacteriana espontânea e trombose venosa profunda.
- **Internação:** foi considerado se houve ou não internação do paciente devido à presença de alguma complicação, em cada visita de seguimento.
- **Duração da internação:** calculada em dias, em cada visita de seguimento.
- **Local da internação:** enfermaria ou unidade de terapia intensiva.
- **Data da saída da lista de espera:** foi considerado o dia, mês e ano da saída da lista de espera.
- **Motivos de saída da lista de espera:** foram considerados todos os eventos que motivaram a saída da lista de espera, tais como: “transferência para outro estado”, “recusa ao transplante”, “óbito”, “transplante de fígado” e outros.
- **Causa do óbito:** foi considerada a causa do óbito do paciente (candidato ao transplante de fígado).

- **Número de visitas de seguimento:** estimado a partir das repetições do número de identificação de cada paciente inscrito na lista de espera até a data final de participação no estudo (data de saída da lista de espera).
- **Tempo de seguimento:** calculado em dias a partir da subtração da data de saída da lista de espera e a data da entrada. Esta variável foi tratada também, na fase descritiva, em intervalos de tempo correspondentes a dias ou meses.

### 3.6 Processamento dos dados

As informações transcritas dos prontuários eletrônicos dos pacientes foram armazenadas na plataforma REDCap (HARRIS, 2009). Os dados foram exportados para planilhas eletrônicas no formato Excel e, posteriormente transferidas para o software Stata, versão 13.1. A cada lote de 50/100 registros, o banco de dados foi submetido a testes de consistência interna (avaliação da qualidade das informações e padrão de dados faltantes). Concluída essa fase, a etapa final do gerenciamento de dados foi reservada para a categorização definitiva das variáveis originais e geração de variáveis novas.

### 3.7 Análise estatística

A análise estatística foi elaborada em duas etapas: descritiva e analítica.

#### 3.7.1 Fase descritiva

Nesta etapa, a população do estudo foi classificada em dois estratos: “censuras” e “óbitos” (desfecho de principal interesse/variável dependente). Pacientes inseridos na lista de espera que finalizaram vivos o período de seguimento ou que faleceram por causas não associadas ao diagnóstico principal foram tratados como “censuras” (não informativas).

A população do estudo foi caracterizada segundo fatores sociodemográficos, clínicos e informações relacionadas à permanência na lista de espera e em cada visita de acompanhamento. Para a caracterização foram utilizados indicadores de distribuição absoluta e relativa, valores médios e respectivos desvios-padrão. Taxas de densidade de incidência global e estratificadas, segundo intervalos de tempo,

foram estimadas. Para o tempo de sobrevivência, em cada intervalo de tempo especificado, foram calculados os percentis 25, 50 e 75 da distribuição.

Curvas de sobrevivência globais e estratificadas foram calculadas por meio do estimador produto de Kaplan-Meier (KAPLAN; MEIER, 1958). Curvas estratificadas, segundo pontos de corte do escore MELD (variável independente principal) e o escore Child-Pugh, ambos aferidos no momento da inserção dos pacientes na lista de espera, também foram estimadas.

### 3.7.2 Fase analítica

Nesta etapa, para a identificação de fatores associados à mortalidade foram construídos modelos univariados, parciais e multivariados, utilizando-se os modelos de Cox Estendidos (*Hazards proporcionais*) (COX, 1972), os quais permitem a inclusão de covariáveis tempo-dependentes (medidas repetidas de um mesmo paciente). As estimativas das medidas de associação (Razão de *Hazards*) e seus respectivos intervalos de confiança com 95% (IC<sub>95%</sub>) e valores “*p*” para o teste de hipóteses foram calculados, inicialmente em modelos univariados, modelos parciais e modelos finais de ajustamento, adotando-se, respectivamente, níveis de significância equivalentes a  $\alpha=0,15$ ,  $\alpha=0,10$  e  $\alpha=0,05$  (critério estatístico para a seleção/manutenção de variáveis candidatas aos modelos finais).

Nos modelos univariados, as variáveis foram tratadas sob a forma contínua ou em categorias, segundo os pontos de corte recomendados. Para a composição dos modelos parciais de ajustamento foram selecionadas as variáveis que apresentaram valores “*p*” < 0,15 nos modelos univariados. Todas foram simultaneamente consideradas e, por meio da opção *backward*, foram sendo retiradas dos modelos parciais aquelas que apresentaram valores “*p*” de maior magnitude. Aproximadamente, 51 modelos parciais foram gerados a partir da combinação de variáveis cujas aferições foram efetuadas na entrada da lista de espera e variáveis aferidas ao longo das visitas de seguimento (covariáveis tempo-dependentes). Tais combinações foram também necessárias para minimizar o efeito de correlações de maior magnitude ( $R_{\text{Pearson}} > 0,50$ ) entre as variáveis contínuas (por exemplo: o escore MELD na entrada da lista com o escore MELD aferido nas visitas de seguimento apresentou  $R_{\text{Pearson}} = 0,76$ ).

Os modelos finais foram submetidos a teste de adequação da proporcionalidade das medidas de associação estimadas (Razão de *Hazards*) por meio do teste qui-quadrado ( $\chi^2$ ) e respectivos graus de liberdade (gl) e valores “*p*”.

Todas as variáveis independentes, classificadas em mais de duas categorias foram tratadas sob a forma de variáveis indicadoras (variáveis *dummy*).

### **3.8 Aspectos éticos**

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da USP (CAAE: 34504320.3.0000.5393) e do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP (CAAE: 34504320.3.3001.5440), de acordo com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (Anexo A). Considerando-se os riscos envolvidos na pesquisa, os candidatos ao transplante hepático não foram expostos à quebra de sigilo e confidencialidade, uma vez que os dados foram coletados exclusivamente dos prontuários e a identificação dos indivíduos foi totalmente preservada na apresentação dos resultados do estudo.

## *4 Resultados*

---

#### 4.1 Perdas

Na tabela 2, a caracterização da população do estudo (n=177) e das perdas de seguimento (n=25) foi apresentada. Na comparação, os resultados evidenciaram diferença estatisticamente significativa na idade ( $p=0,002$ ), faixa etária ( $p=0,000$ ) e escore MELD no momento da inscrição na lista de espera ( $p=0,039$ ). Porém, não houve diferença estatisticamente significativa para as variáveis: sexo ( $p=0,071$ ), escolaridade ( $p=0,757$ ) e estado de procedência ( $p=0,267$ ).



Tabela 2 – Distribuição das características sociodemográficas e clínicas da população do estudo e das perdas de seguimento

| Variáveis  | População do estudo |            | Perdas <sup>1</sup> |             | Valor p <sup>2</sup> |
|--|---------------------|------------|---------------------|-------------|----------------------|
|  | N (%)               | Média (DP) | N (%)               | Média (DP)  |                      |
| <b>Idade (anos)</b>                                  | -                   | 56,4 (9,2) | -                   | 50,3 (14,2) | 0,002                |
| <b>Faixas etárias</b>                                | -                   | -          | -                   | -           | 0,000                |
| < 30 anos  | 3 (1,7)             | -          | 2 (8,0)             | -           | -                    |
| 30 – 39 anos   | 6 (3,4)             | -          | 5 (20,0)            | -           | -                    |
| 40 – 49 anos   | 26 (14,7)           | -          | 3 (12,0)            | -           | -                    |
| 50 – 59 anos   | 79 (44,6)           | -          | 8 (32,0)            | -           | -                    |
| 60 – 69 anos   | 58 (32,8)           | -          | 7 (28,0)            | -           | -                    |
| ≥ 70 anos  | 5 (2,8)             | -          | 0                   | -           | -                    |
| <b>Sexo</b>  | -                   | -          | -                   | -           | 0,071                |
| Feminino   | 47 (26,6)           | -          | 11 (44,0)           | -           | -                    |
| Masculino  | 130 (73,4)          | -          | 14 (56,0)           | -           | -                    |
| <b>Escolaridade<sup>3</sup></b>                      | -                   | -          | -                   | -           | 0,757                |
| Analfabeto   | 4 (2,3)             | -          | 1 (5,0)             | -           | -                    |
| Ensino fundamental incompleto                        | 79 (45,4)           | -          | 8 (40,0)            | -           | -                    |
| Ensino fundamental completo                          | 15 (8,6)            | -          | 3 (15,0)            | -           | -                    |
| Ensino médio incompleto                              | 5 (2,9)             | -          | 0                   | -           | -                    |
| Ensino médio completo                                | 39 (22,4)           | -          | 5 (25,0)            | -           | -                    |
| Ensino superior incompleto                           | 8 (4,6)             | -          | 0                   | -           | -                    |
| Ensino superior completo                             | 24 (13,8)           | -          | 3 (15,0)            | -           | -                    |
| <b>Estado de procedência</b>                         | -                   | -          | -                   | -           | 0,267                |
| Minas Gerais   | 14 (7,9)            | -          | 2 (8,0)             | -           | -                    |
| Mato Grosso do Sul                                   | 1 (0,6)             | -          | 1 (4,0)             | -           | -                    |
| São Paulo  | 162 (91,5)          | -          | 22 (88,0)           | -           | -                    |
| <b>MELD (entrada na lista de espera)<sup>4</sup></b> | -                   | -          | -                   | -           | 0,039                |
| ≤ 10   | 34 (20,1)           | -          | 2 (8,0)             | -           | -                    |
| 11 – 18  | 88 (52,1)           | -          | 11 (44,0)           | -           | -                    |
| 19 – 25  | 31 (18,3)           | -          | 5 (20,0)            | -           | -                    |
| ≥ 26   | 16 (9,5)            | -          | 7 (28,0)            | -           | -                    |
| <b>Total</b>   | <b>177 (100)</b>    | -          | <b>25 (100)</b>     | -           | -                    |

DP = desvio-padrão; MELD= Model for End-stage Liver Disease; <sup>1</sup> = óbitos por causas desconhecidas e cirrose hepática fulminante; <sup>2</sup> = valor p para teste qui-quadrado ou teste t; <sup>3</sup> = valores perdidos para escolaridade: 7 para população e 5 para perdas; <sup>4</sup> = valores perdidos para MELD: 8 para população

Fonte: próprio autor.

## **4.2 Caracterização sociodemográfica, clínica, das visitas de seguimento e complicações da população do estudo**

Conforme já mencionado, a população do estudo foi composta de 177 candidatos ao transplante de fígado, sendo 130 pacientes considerados censuras e 47 faleceram devido às complicações hepáticas. Na tabela 3, as características sociodemográficas foram apresentadas, no momento da entrada do paciente em lista de espera (baseline). A idade média das censuras foi de 55,8 anos e dos óbitos de 58,1 anos. A faixa etária entre 50 e 59 anos foi a de maior frequência nas censuras (n=59; 45,4%) e óbitos (n=20;42,6%). A maioria dos candidatos eram homens nas censuras (n=97;74,6%) e nos óbitos (n=33;70,2%) e, o nível de escolaridade, com frequência maior foi o ensino fundamental incompleto nas censuras (n=56;44,1%) e óbitos (n=23; 53,5%). O estado de procedência da maioria dos pacientes foi São Paulo nas censuras (n=119;91,5%) e óbitos (n=43;91,5%).

Tabela 3 – Distribuição das características sociodemográficas das censuras e óbitos no momento da entrada em lista de espera (baseline)

| Variáveis                       | Censuras         |            | Óbitos          |            |
|---------------------------------|------------------|------------|-----------------|------------|
|                                 | N (%)            | Média (DP) | N (%)           | Média (DP) |
| <b>Idade (anos)</b>             | -                | 55,8 (9,7) | -               | 58,1 (7,4) |
| <b>Faixas etárias</b>           | -                | -          | -               | -          |
| < 30 anos                       | 3 (2,3)          | -          | 0               | -          |
| 30 – 39 anos                    | 6 (4,6)          | -          | 0               | -          |
| 40 – 49 anos                    | 17 (13,1)        | -          | 9 (19,1)        | -          |
| 50 – 59 anos                    | 59 (45,4)        | -          | 20 (42,6)       | -          |
| 60 – 69 anos                    | 42 (32,3)        | -          | 16 (34,0)       | -          |
| ≥ 70 anos                       | 3 (2,3)          | -          | 2 (4,3)         | -          |
| <b>Sexo</b>                     | -                | -          | -               | -          |
| Feminino                        | 33 (25,4)        | -          | 14 (29,8)       | -          |
| Masculino                       | 97 (74,6)        | -          | 33 (70,2)       | -          |
| <b>Escolaridade<sup>1</sup></b> | -                | -          | -               | -          |
| Analfabeto                      | 3 (2,4)          | -          | 1 (2,3)         | -          |
| Ensino fundamental incompleto   | 56 (44,1)        | -          | 23 (53,5)       | -          |
| Ensino fundamental completo     | 9 (7,1)          | -          | 4 (9,3)         | -          |
| Ensino médio incompleto         | 5 (3,9)          | -          | 0               | -          |
| Ensino médio completo           | 31 (24,4)        | -          | 7 (16,3)        | -          |
| Ensino superior incompleto      | 6 (4,7)          | -          | 2 (4,6)         | -          |
| Ensino superior completo        | 17 (13,4)        | -          | 6 (13,9)        | -          |
| <b>Estado de procedência</b>    | -                | -          | -               | -          |
| Minas Gerais                    | 10 (7,7)         | -          | 4 (8,5)         | -          |
| Mato Grosso do Sul              | 1 (0,8)          | -          | 0               | -          |
| São Paulo                       | 119 (91,5)       | -          | 43 (91,5)       | -          |
| <b>Total</b>                    | <b>130 (100)</b> | -          | <b>47 (100)</b> | -          |

DP = desvio-padrão; <sup>1</sup> = valores perdidos para escolaridade: 3 para censuras e 4 para óbitos

Fonte: próprio autor.

Na tabela 4, as características clínicas foram apresentadas no momento da entrada do paciente em lista de espera (baseline). Na avaliação do estado nutricional, a categoria de maior frequência nas censuras foi o sobrepeso (n=46; 36,5%) e nos óbitos foi o eutrófico (n=14; 31,1%). A diabetes mellitus foi a doença crônica com frequência maior nas censuras (n=47; 36,2%) e óbitos (n=16; 34,0%). O diagnóstico principal para indicação do TF, com frequência maior foi a cirrose alcoólica nas censuras (n=49; 37,7%) e óbitos (n=16; 34,0%). A média do MELD nas censuras foi

de 15,2 pontos e nos óbitos foi de 19,0 pontos. O intervalo com frequência maior do MELD foi entre 11 e 18 pontos nas censuras (n=65; 51,2%) e óbitos (n=23; 54,7%). A classe B do escore Child-Pugh foi a que obteve frequência maior nas censuras (n=59; 45,4%) e óbitos (n=23; 48,9%). Nas censuras, os tipos sanguíneos A (n=52; 40,0%) e O (n=52; 40,0%) foram os que obtiveram frequência maior. Nos óbitos, a maioria tinha o tipo sanguíneo O (n=26; 55,3%).

Tabela 4 – Distribuição das características clínicas das censuras e óbitos no momento da entrada em lista de espera (baseline)

| Variáveis   | Censuras         |             | Óbitos          |             |
|---|------------------|-------------|-----------------|-------------|
|   | N (%)            | Média (DP)  | N (%)           | Média (DP)  |
| <b>Peso (kg)<sup>1</sup></b>                        | -                | 78,6 (17,1) | -               | 80,7 (21,0) |
| <b>Altura (m)<sup>2</sup></b>                       | -                | 1,7 (0,1)   | -               | 1,7 (0,1)   |
| <b>IMC<sup>3</sup></b>                              | -                | -           | -               | -           |
| Baixo peso  | 5 (4,0)          | -           | 2 (4,4)         | -           |
| Eutrófico   | 37 (29,4)        | -           | 14 (31,1)       | -           |
| Sobrepeso   | 46 (36,5)        | -           | 11 (24,4)       | -           |
| Obesidade grau I                                    | 25 (19,8)        | -           | 10 (22,2)       | -           |
| Obesidade grau II                                   | 9 (7,1)          | -           | 7 (15,6)        | -           |
| Obesidade grau III                                  | 4 (3,2)          | -           | 1 (2,2)         | -           |
| <b>Diabetes mellitus</b>                            | 47 (36,2)        | -           | 16 (34,0)       | -           |
| <b>Hipertensão arterial</b>                         | 44 (33,8)        | -           | 13 (27,7)       | -           |
| <b>Outras comorbidades</b>                          | 65 (50,0)        | -           | 24 (51,1)       | -           |
| <b>Diagnóstico principal para indicação do TF</b>   | -                | -           | -               | -           |
| Cirrose alcoólica                                   | 49 (37,7)        | -           | 16 (34,0)       | -           |
| Cirrose hepática viral                              | 42 (32,3)        | -           | 10 (21,3)       | -           |
| Cirrose hepática criptogênica                       | 20 (15,4)        | -           | 14 (29,8)       | -           |
| Cirrose por doença gordurosa hepática não alcoólica | 6 (4,6)          | -           | 4 (8,5)         | -           |
| Doença hepática colestática                         | 5 (3,8)          | -           | 2 (4,3)         | -           |
| Outros  | 7 (5,4)          | -           | 1 (2,1)         | -           |
| <b>MELD<sup>4</sup></b>                             | -                | 15,2 (6,5)  | -               | 19,0 (6,5)  |
| ≤ 10  | 32 (25,2)        | -           | 2 (4,8)         | -           |
| 11 – 18   | 65 (51,2)        | -           | 23 (54,7)       | -           |
| 19 – 25   | 21 (16,5)        | -           | 10 (23,8)       | -           |
| ≥ 26  | 9 (7,1)          | -           | 7 (16,7)        | -           |
| <b>Child-Pugh</b>                                   | -                | -           | -               | -           |
| A   | 44 (33,8)        | -           | 9 (19,1)        | -           |
| B   | 59 (45,4)        | -           | 23 (48,9)       | -           |
| C   | 27 (20,8)        | -           | 15 (32,0)       | -           |
| <b>Tipo sanguíneo</b>                               | -                | -           | -               | -           |
| A   | 52 (40,0)        | -           | 14 (29,8)       | -           |
| B   | 19 (14,6)        | -           | 5 (10,6)        | -           |
| AB  | 7 (5,4)          | -           | 2 (4,3)         | -           |
| O   | 52 (40,0)        | -           | 26 (55,3)       | -           |
| <b>Total</b>  | <b>130 (100)</b> | -           | <b>47 (100)</b> | -           |

DP = desvio-padrão; IMC= Índice de Massa Corporal; TF= transplante de fígado; MELD= Model for End-stage Liver Disease; <sup>1</sup> = valores perdidos para peso: 1 para censuras e 1 para óbitos; <sup>2</sup> = valores perdidos para altura: 4 para censuras e 2 para óbitos; <sup>3</sup> = valores perdidos para IMC: 4 para censuras e 2 para óbitos; <sup>4</sup> = valores perdidos para MELD: 3 para censuras e 5 para óbitos

Fonte: próprio autor.

Na tabela 5, os resultados apontaram que a maioria das censuras (n=83; 63,8%) e óbitos (n=33; 70,2%) tiveram apenas uma visita de acompanhamento. A média do número de visitas foi semelhante para as censuras e óbitos (1,5 visita). A média do tempo de permanência na lista de espera foi de 209,1 dias para as censuras e 227,9 dias para os óbitos.

Tabela 5 – Distribuição do número de visitas de acompanhamento e tempo de permanência na lista de espera das censuras e óbitos

| Variáveis   | Censuras         |               |           | Óbitos          |               |           |
|---|------------------|---------------|-----------|-----------------|---------------|-----------|
|   | N (%)            | Média (DP)    | Intervalo | N (%)           | Média (DP)    | Intervalo |
| <b>Número de visitas de acompanhamento</b>            | -                | 1,5 (0,8)     | -         | -               | 1,5 (1,0)     | -         |
| 1   | 83 (63,8)        | -             | -         | 33 (70,2)       | -             | -         |
| 2   | 41 (31,5)        | -             | -         | 7 (14,9)        | -             | -         |
| 3   | 4 (3,1)          | -             | -         | 5 (10,6)        | -             | -         |
| 5   | 0                | -             | -         | 2 (4,3)         | -             | -         |
| 6   | 1 (0,8)          | -             | -         | 0               | -             | -         |
| 7   | 1 (0,8)          | -             | -         | 0               | -             | -         |
| <b>Tempo de permanência na lista de espera (dias)</b> | -                | 209,1 (174,3) | 1 – 1280  | -               | 227,9 (247,3) | 1 – 957   |
| <b>Total</b>  | <b>130 (100)</b> | -             | -         | <b>47 (100)</b> | -             | -         |

DP = desvio-padrão

Fonte: próprio autor.

Na tabela 6, as características clínicas e complicações para censuras e óbitos foram apresentadas, segundo o número de visitas de seguimento, sendo 189 e 72 visitas, respectivamente. A média do MELD das censuras foi de 15,7 pontos e dos óbitos de 21,1 pontos. O intervalo com maior frequência do MELD foi entre 11 – 18 pontos nas censuras (n=84; 44,9%) e nos óbitos (n=27; 38,6%). Foram apresentados os resultados das censuras (n=97) e óbitos (n=15), segundo o número de visitas de

acompanhamento dos pacientes que tinham MELD corrigido no período delimitado do estudo. A média do MELD corrigido nas censuras foi de 27,2 pontos e nos óbitos foi de 25,2 pontos. A maioria das censuras tinha MELD corrigido entre 25 e 29 pontos, sendo que tal intervalo obteve frequência maior nos óbitos (n=7; 46,7%). Com relação ao escore Child-Pugh, a classe B teve frequência maior nas censuras (n=89; 47,1%) e nos óbitos foi a classe C (n=38; 52,8%). A maioria das censuras tinha o nível de albumina sérica normal (n=127; 67,2%) e a maioria dos óbitos tinha o nível abaixo do normal (n=41; 56,9%). A média da albumina nas censuras foi de 3,4 g/dL e nos óbitos foi de 3,1 g/dL. A maioria das censuras tinha o nível de sódio normal (n=136; 72,0%) e a metade do grupo de óbitos tinha nível abaixo do normal (n=36; 50,0%). A média do sódio nas censuras foi de 137,5 mEq/L e nos óbitos foi de 136,1 mEq/L. A maioria das censuras (n=176; 93,1%) e óbitos (n=70; 97,2%) tinha o nível de plaquetas abaixo do normal. A hemodiálise foi realizada ( $\geq 2$  vezes/semana) em 3,2% das censuras (n=6) e 30,6% dos óbitos (n=22). Do total de 189 visitas de seguimento das censuras e 72 dos óbitos, houve complicações em 175 e 71, respectivamente. As complicações registradas no roteiro de coleta de dados foram apresentadas no item “Complicações”. As complicações adicionais foram compiladas no item “Outras complicações”. No item “Complicações”, a maioria dos participantes tinha hipertensão portal tanto as censuras (n=107; 56,6%), quanto os óbitos (n=49; 68,1%). No item “Outras complicações”, nas censuras, o carcinoma hepatocelular apresentou frequência maior (n=80; 42,3%), seguido da encefalopatia hepática (n=25; 13,2%). Com relação aos óbitos, a maioria apresentou lesão renal (n=37; 51,4%), seguido da encefalopatia hepática (n=17; 23,6%). A internação ocorreu em 56,1% das censuras (n=106) e 65,3% dos óbitos (n=47). A média da duração da internação foi de 3,4 dias para as censuras e 15,9 dias para os óbitos.

Tabela 6 – Distribuição das características clínicas e complicações das censuras e óbitos, segundo o número de visitas de seguimento

| Variáveis                             | Censuras   |             | Óbitos    |             |
|---------------------------------------|------------|-------------|-----------|-------------|
|                                       | N (%)      | Média (DP)  | N (%)     | Média (DP)  |
| <b>MELD<sup>1</sup></b>               | -          | 15,7 (7,6)  | -         | 21,1 (7,6)  |
| ≤ 10                                  | 52 (27,8)  | -           | 3 (4,3)   | -           |
| 11 – 18                               | 84 (44,9)  | -           | 27 (38,6) | -           |
| 19 – 25                               | 31 (16,6)  | -           | 21 (30,0) | -           |
| ≥ 26                                  | 20 (10,7)  | -           | 19 (27,1) | -           |
| <b>MELD corrigido<sup>2</sup></b>     | -          | 27,2 (3,4)  | -         | 25,2 (4,4)  |
| ≤ 20                                  | 9 (9,3)    | -           | 3 (20,0)  | -           |
| 21 – 24                               | 21 (21,6)  | -           | 4 (26,7)  | -           |
| 25 – 29                               | 65 (67,0)  | -           | 7 (46,7)  | -           |
| ≥ 30                                  | 2 (2,1)    | -           | 1 (6,7)   | -           |
| <b>Child-Pugh<sup>3</sup></b>         | -          | -           | -         | -           |
| A                                     | 55 (29,1)  | -           | 2 (2,8)   | -           |
| B                                     | 89 (47,1)  | -           | 28 (38,9) | -           |
| C                                     | 42 (22,2)  | -           | 38 (52,8) | -           |
| <b>Albumina sérica</b>                | -          | 3,4 (0,6)   | -         | 3,1 (0,6)   |
| < 3,2 g/dL                            | 61 (32,3)  | -           | 41 (56,9) | -           |
| 3,2 – 4,8 g/dL                        | 127 (67,2) | -           | 31 (43,1) | -           |
| > 4,8 g/dL                            | 1 (0,5)    | -           | 0         | -           |
| <b>Sódio</b>                          | -          | 137,5 (4,9) | -         | 136,1 (6,5) |
| < 136 mEq/L                           | 49 (25,9)  | -           | 36 (50,0) | -           |
| 136 – 145 mEq/L                       | 136 (72,0) | -           | 31 (43,1) | -           |
| > 145 mEq/L                           | 4 (2,1)    | -           | 5 (6,9)   | -           |
| <b>Plaquetas</b>                      | -          | 92,3 (53,9) | -         | 81,8 (41,4) |
| < 166 plaquetas/mm <sup>3</sup>       | 176 (93,1) | -           | 70 (97,2) | -           |
| 166 – 389 plaquetas/mm <sup>3</sup>   | 13 (6,9)   | -           | 2 (2,8)   | -           |
| > 389 plaquetas/mm <sup>3</sup>       | 0          | -           | 0         | -           |
| <b>Hemodiálise (≥ 2 vezes/semana)</b> | 6 (3,2)    | -           | 22 (30,6) | -           |
| <b>Complicações</b>                   | -          | -           | -         | -           |
| Hipertensão portal                    | 107 (56,6) | -           | 49 (68,1) | -           |
| Ascite                                | 91 (48,1)  | -           | 46 (63,9) | -           |
| Encefalopatia persistente             | 10 (5,3)   | -           | 5 (6,9)   | -           |
| Síndrome hepato-renal                 | 8 (4,2)    | -           | 3 (4,2)   | -           |
| Peritonite bacteriana espontânea      | 7 (3,7)    | -           | 12 (16,7) | -           |
| Hemorragia digestiva alta             | 4 (2,1)    | -           | 5 (6,9)   | -           |

continua



| Variáveis                           | Censuras         |            | Óbitos          |             |
|-------------------------------------|------------------|------------|-----------------|-------------|
|                                     | N (%)            | Média (DP) | N (%)           | Média (DP)  |
| Infecção                            | 3 (1,6)          | -          | 6 (8,3)         | -           |
| <b>Outras complicações?</b>         | -                | -          | -               | -           |
| Carcinoma hepatocelular             | 80 (42,3)        | -          | 9 (12,5)        | -           |
| Encefalopatia hepática              | 25 (13,2)        | -          | 17 (23,6)       | -           |
| Varizes gastroesofagianas           | 23 (12,2)        | -          | 12 (16,7)       | -           |
| Lesão renal                         | 14 (7,4)         | -          | 37 (51,4)       | -           |
| Esplenomegalia                      | 8 (4,2)          | -          | 1 (1,4)         | -           |
| Hidrotórax hepático                 | 6 (3,2)          | -          | 2 (2,8)         | -           |
| Anemia                              | 5 (2,6)          | -          | 5 (6,9)         | -           |
| Hemorragia digestiva                | 4 (2,1)          | -          | 9 (12,5)        | -           |
| Derrame pleural                     | 3 (1,6)          | -          | 5 (6,9)         | -           |
| Hérnia de parede abdominal          | 3 (1,6)          | -          | 2 (2,8)         | -           |
| Hipertensão portal                  | 3 (1,6)          | -          | 0               | -           |
| Trombose de veia porta              | 1 (0,5)          | -          | 3 (4,2)         | -           |
| Peritonite bacteriana espontânea    | 1 (0,5)          | -          | 7 (9,7)         | -           |
| Trombose venosa profunda            | 0                | -          | 1 (1,4)         | -           |
| <b>Internação</b>                   | 106 (56,1)       | -          | 47 (65,3)       | -           |
| <b>Duração da internação (dias)</b> | -                | 3,4 (4,4)  | -               | 15,9 (14,0) |
| <b>Total de retornos</b>            | <b>189 (100)</b> | -          | <b>72 (100)</b> | -           |

conclusão

MELD= Model for End-stage Liver Disease; DP = desvio-padrão; <sup>1</sup> = valores perdidos para MELD: 2 para censuras e 2 para óbitos; <sup>2</sup> = valores perdidos para MELD corrigido: 92 para censuras e 57 para óbitos; <sup>3</sup> = valores perdidos para Child-Pugh: 7 para censuras e 6 para óbitos

Fonte: próprio autor.

Em relação ao local da internação, nas censuras, 103 visitas de seguimento foram na enfermaria, duas visitas foram na enfermaria e unidade de terapia intensiva (UTI) e, uma visita, apenas na UTI. Com relação aos óbitos, 25 visitas de seguimento foram somente na enfermaria, e 22 visitas foram na enfermaria e UTI.

Na tabela 7, a condição dos candidatos ao TF foi apresentada no final do período delimitado do estudo (31/12/2018). Nas censuras, a maioria foi submetida ao transplante (n=113; 86,9%). Ressalta-se o falecimento de um participante (0,8%) devido à tuberculose miliar, sendo considerado como censura, pois a causa do óbito não estava relacionada às complicações hepáticas.

Tabela 7 – Distribuição da condição dos candidatos ao transplante de fígado no final do período delimitado do estudo

| Condição                        | Censuras   |            | Óbitos    |            |
|---------------------------------|------------|------------|-----------|------------|
|                                 | N          | %          | N         | %          |
| Transplante                     | 113        | 86,9       | 0         | 0          |
| Óbito                           | 1          | 0,8        | 47        | 100        |
| Ativo na lista de espera        | 13         | 10,0       | 0         | 0          |
| Recusa para o transplante       | 2          | 1,5        | 0         | 0          |
| Transferência para outro estado | 1          | 0,8        | 0         | 0          |
| <b>Total</b>                    | <b>130</b> | <b>100</b> | <b>47</b> | <b>100</b> |

Fonte: próprio autor.

Na tabela 8, as causas dos óbitos (n=47) devido às complicações hepáticas foram apresentadas. A maioria dos pacientes faleceu devido ao choque séptico (n=37; 78,7%). Em relação à frequência de óbitos segundo o diagnóstico principal para indicação do TF, a ocorrência de óbitos com frequência maior foi em pacientes com cirrose alcoólica (n=16; 34,0%).

Tabela 8 – Distribuição das causas de óbitos e a frequência de óbitos segundo o diagnóstico principal para indicação do transplante de fígado

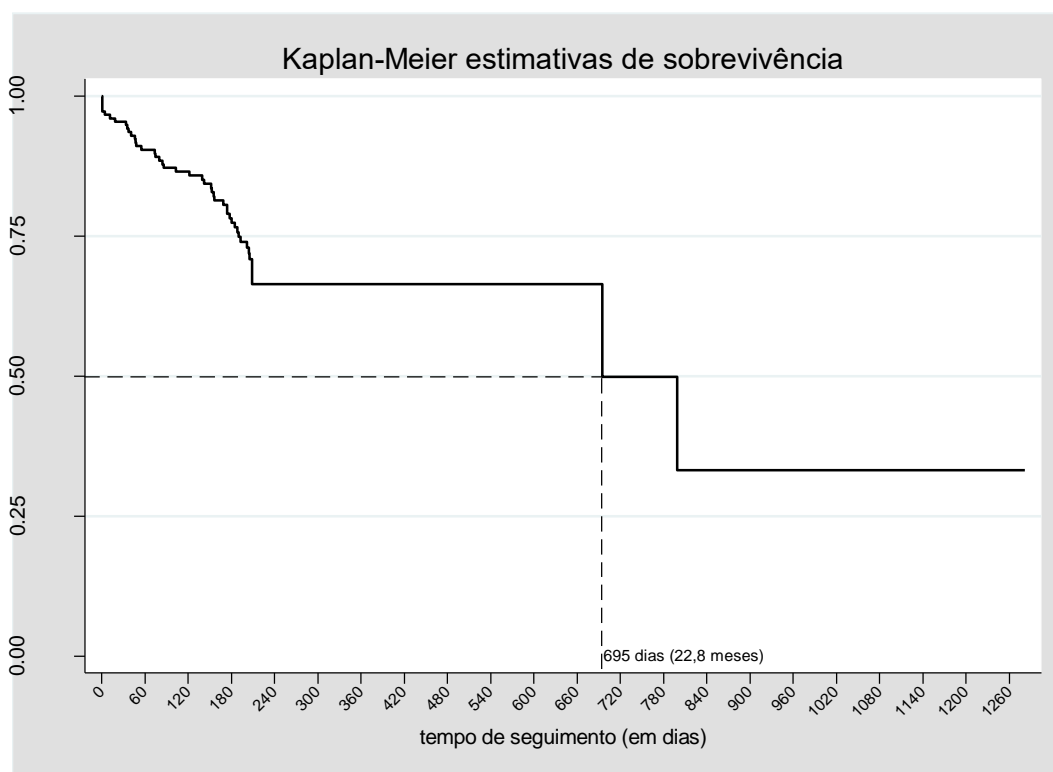
| Variáveis  | Óbitos    |            |
|--|-----------|------------|
|  | N         | %          |
| <b>Causas de óbitos</b>  |           |            |
| Choque séptico   | 37        | 78,7       |
| Hemorragia digestiva alta varicosa                                   | 7         | 14,9       |
| Insuficiência respiratória   | 2         | 4,3        |
| Pneumonia  | 1         | 2,1        |
| <b>Diagnóstico principal para indicação do transplante de fígado</b> |           |            |
| Cirrose alcoólica  | 16        | 34,0       |
| Cirrose hepática criptogênica  | 14        | 29,8       |
| Cirrose hepática viral   | 10        | 21,3       |
| Cirrose hepática por doença gordurosa hepática não alcoólica         | 4         | 8,5        |
| Doença hepática colestática  | 2         | 4,3        |
| Outro  | 1         | 2,1        |
| <b>Total</b>   | <b>47</b> | <b>100</b> |

Fonte: próprio autor.

### 4.3 Método de Kaplan-Meier

Nas figuras 2, 3 e 4, curvas de estimativas de sobrevivência pelo método Kaplan-Meier foram apresentadas (sobrevivência bruta e estratificada pelo MELD e Child-Pugh). Na figura 2, o tempo mediano de sobrevivência dos candidatos ao transplante de fígado foi de 695 dias (22,8 meses) no período delimitado do estudo (01/01/2015 até 31/12/2018).

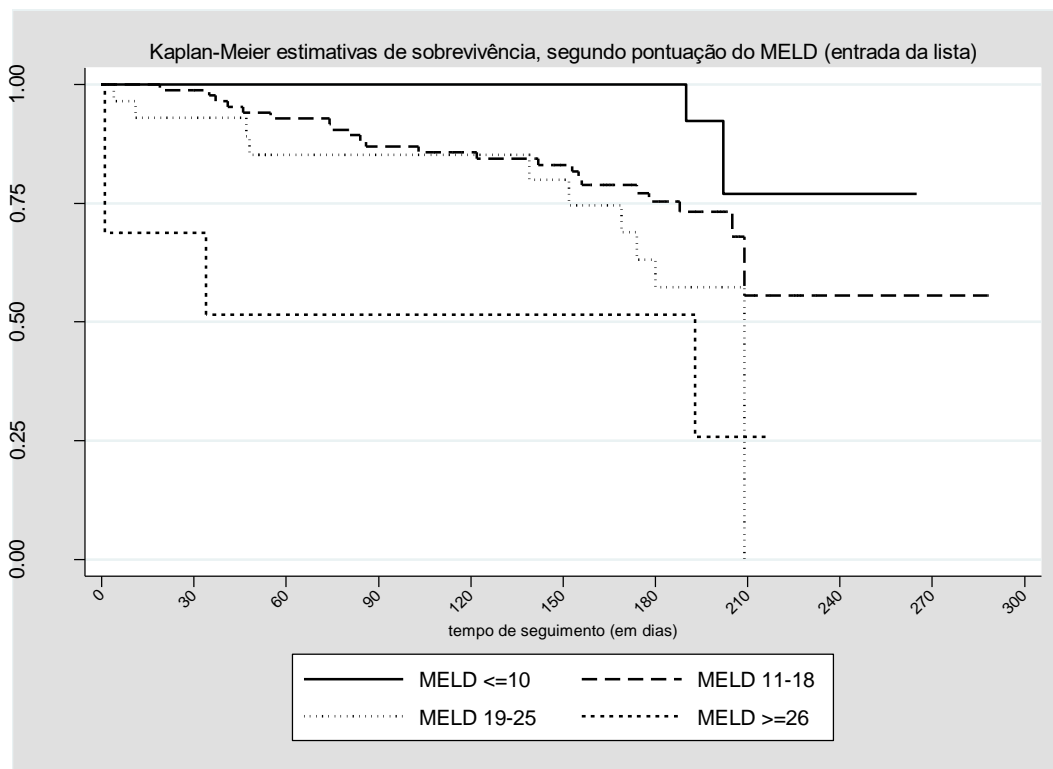
Figura 2 – Curva de Kaplan-Meier das estimativas de sobrevivência dos candidatos ao transplante de fígado inscritos em lista de espera



Fonte: próprio autor.

Na figura 3, a estimativa de sobrevivência foi maior para os candidatos ao transplante de fígado com MELD  $\leq 10$  pontos. A menor estimativa de sobrevivência foi dos candidatos com MELD  $\geq 26$  pontos, no período do estudo de 01/01/2015 até 31/07/2018 (entrada na lista de espera).

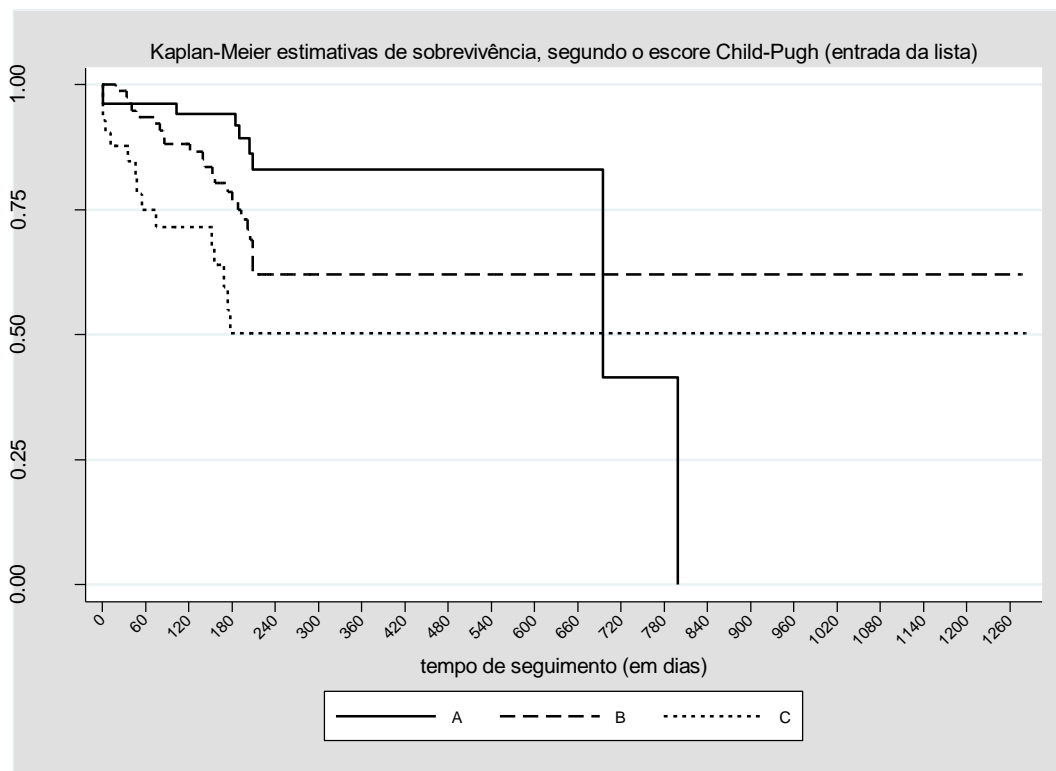
Figura 3 – Curvas de Kaplan-Meier das estimativas de sobrevivência, segundo o Model for End-stage Liver Disease (MELD) dos candidatos ao transplante de fígado na entrada em lista de espera



Fonte: próprio autor.

Na figura 4, foi observado um número menor de pacientes com Child-Pugh, classe A, o que acarretou queda abrupta na curva. Além disso, os candidatos com Child-Pugh, classe B, apresentaram estimativa de sobrevivência maior em comparação aos indivíduos com Child-Pugh, classe C, no período do estudo de 01/01/2015 até 31/07/2018 (entrada na lista de espera).

Figura 4 – Curvas de Kaplan-Meier das estimativas de sobrevivência, segundo o escore Child-Pugh dos candidatos ao transplante de fígado na entrada em lista de espera



Fonte: próprio autor.

#### 4.4 Taxa de incidência de mortalidade

Na tabela 9, a taxa geral de incidência de mortalidade, no período delimitado do estudo foi de 0,18%. Além disso, a taxa de incidência apresentou maior magnitude no início do seguimento, sendo 1,83% no período  $\leq 3$  meses após o ingresso do participante em lista de espera, declinou ao longo do período de observação e voltou a aumentar no período  $> 1$  ano (0,21%). A mediana do tempo de sobrevivência no período  $\leq 3$  meses foi de 46 dias e no período  $> 1$  ano foi de 209 dias.

Tabela 9 – Taxas de incidência de mortalidade e tempo de sobrevivência de candidatos ao transplante de fígado em lista de espera, segundo intervalos de tempo de seguimento

| Intervalos de tempo | Pessoas/<br>tempo | N          | Taxa de<br>incidência (%) | Tempo de sobrevivência (dias) |            |            |
|---------------------|-------------------|------------|---------------------------|-------------------------------|------------|------------|
|                     |                   |            |                           | p25                           | p50        | p75        |
| ≤ 3 meses           | 870               | 39         | 1,83                      | 34                            | 46         | 55         |
| 3,1 – 6,0 meses     | 4.763             | 37         | 0,25                      | 139                           | 139        | 139        |
| 6,1 meses – 1 ano   | 16.048            | 83         | 0,05                      | 209                           | 209        | 209        |
| > 1 ano             | 4.672             | 18         | 0,21                      | 188                           | 209        | 695        |
| <b>Total</b>        | <b>26.353</b>     | <b>177</b> | <b>0,18</b>               | <b>188</b>                    | <b>695</b> | <b>799</b> |

p25 = percentil 25; p50 = percentil 50 ou mediana; p75 = percentil 75

Fonte: próprio autor.

#### 4.5 Fatores associados à mortalidade

O modelo de Cox estendido (inclusão de variáveis que mudaram no tempo) foi utilizado para a identificação de fatores de risco/proteção para a mortalidade. A Tabela 10 apresenta os modelos univariados. As variáveis que apresentaram valor “ $p$ ” < 0,150 foram candidatas aos modelos parciais de ajustamento.

Tabela 10 – Modelos univariados das variáveis sociodemográficas, clínicas e complicações dos candidatos ao transplante de fígado

| Variáveis   | Razão de hazards<br>bruta | Intervalo de confiança<br>(95%) | Valor p      |
|---|---------------------------|---------------------------------|--------------|
| <b>Sexo</b>   | -                         | -                               | -            |
| Feminino  | 1,00                      | -                               | -            |
| Masculino   | 0,84                      | 0,44 – 1,57                     | 0,581        |
| <b>Idade (anos)</b>   | 1,03                      | 0,99 – 1,07                     | <b>0,063</b> |
| <b>Peso (kg)</b>  | 0,99                      | 0,98 – 1,01                     | 0,686        |
| <b>Altura (m)</b>   | 0,29                      | 0,01 – 9,21                     | 0,487        |
| <b>Índice de Massa Corporal (kg/m<sup>2</sup>)</b>              | 0,99                      | 0,94 – 1,05                     | 0,855        |
| <b>Estado nutricional</b>                                       | -                         | -                               | -            |
| Baixo peso  | 1,04                      | 0,23 – 4,63                     | 0,951        |
| Eutrófico   | 1,00                      | -                               | -            |
| Sobrepeso   | 0,68                      | 0,30 – 1,50                     | 0,340        |
| Obesidade grau I  | 0,82                      | 0,36 – 1,87                     | 0,641        |
| Obesidade grau II   | 0,86                      | 0,33 – 2,26                     | 0,774        |
| Obesidade grau III  | 0,66                      | 0,08 – 5,13                     | 0,694        |
| <b>Diabetes mellitus<sup>1</sup></b>                            | 1,03                      | 0,56 – 1,89                     | 0,931        |
| <b>Hipertensão arterial<sup>1</sup></b>                         | 0,76                      | 0,39 – 1,45                     | 0,412        |
| <b>Outra comorbidade<sup>1</sup></b>                            | 0,90                      | 0,50 – 1,61                     | 0,737        |
| <b>Diagnóstico principal para<br/>indicação do TF</b>           | -                         | -                               | -            |
| Outro   | 1,00                      | -                               | -            |
| Cirrose hepática por doença<br>gordurosa hepática não alcoólica | 2,22                      | 0,49 – 10,01                    | 0,298        |
| Cirrose hepática criptogênica                                   | 2,84                      | 0,81 – 9,98                     | <b>0,102</b> |
| Cirrose hepática viral  | 1,06                      | 0,29 – 3,93                     | 0,925        |
| Cirrose alcoólica   | 1,09                      | 0,32 – 3,77                     | 0,889        |
| <b>MELD (entrada)</b>   | 1,16                      | 1,11 – 1,23                     | <b>0,000</b> |
| ≤ 10  | 1,00                      | -                               | -            |
| 11 – 18   | 3,93                      | 0,92 – 16,84                    | <b>0,065</b> |
| 19 – 25   | 6,92                      | 1,50 – 31,70                    | <b>0,013</b> |
| ≥ 26  | 29,9                      | 6,10 – 147,19                   | <b>0,000</b> |
| <b>Child-Pugh (inscrição)</b>                                   | -                         | -                               | -            |
| A (5 - 6)   | 1,00                      | -                               | -            |
| B (7 - 9)   | 1,74                      | 0,80 – 3,77                     | 0,159        |
| C (10 – 15)   | 3,01                      | 1,31 – 6,94                     | <b>0,009</b> |

continua

| Variáveis                              | Razão de hazards<br>bruta | Intervalo de confiança<br>(95%) | Valor p      |
|--|---------------------------|---------------------------------|--------------|
| <b>Tipo sanguíneo</b>                  | -                         | -                               | -            |
| A                                      | 1,00                      | -                               | -            |
| B                                      | 1,64                      | 0,57 – 4,69                     | 0,354        |
| AB                                     | 3,10                      | 0,68 – 14,06                    | <b>0,142</b> |
| O                                      | 1,69                      | 0,88 – 3,25                     | <b>0,115</b> |
| <b>MELD</b>                            | 1,00                      | 1,00 – 1,00                     | <b>0,000</b> |
| ≤ 10                                   | 1,00                      | -                               | -            |
| 11 – 18                                | 0,99                      | 0,99 – 1,01                     | 0,966        |
| 19 – 25                                | 1,00                      | 0,99 – 1,01                     | 0,180        |
| ≥ 26                                   | 1,01                      | 1,00 – 1,02                     | <b>0,015</b> |
| <b>MELD corrigido</b>                  | 1,00                      | 0,99 – 1,00                     | <b>0,095</b> |
| ≤ 20                                   | 1,00                      | -                               | -            |
| 21 – 24                                | 1,00                      | 0,98 – 1,02                     | 0,881        |
| 25 – 29                                | 1,01                      | 0,98 – 1,03                     | 0,455        |
| ≥ 30                                   | 1,02                      | 0,98 – 1,05                     | 0,298        |
| <b>Child-Pugh</b>                      | -                         | -                               | -            |
| A (5 - 6)                              | 1,00                      | -                               | -            |
| B (7 - 9)                              | 1,01                      | 0,99 – 1,01                     | 0,213        |
| C (10 - 15)                            | 1,01                      | 0,99 – 1,02                     | <b>0,114</b> |
| <b>Albumina sérica</b>                 | 0,99                      | 0,99 – 0,99                     | <b>0,001</b> |
| < 3,2 g/dl                             | 0,99                      | 0,99 – 0,99                     | <b>0,012</b> |
| 3,2 – 4,8 g/dL                         | 1,00                      | -                               | -            |
| > 4,8 g/dl                             | **                        | **                              | **           |
| <b>Sódio</b>                           | 0,99                      | 0,99 – 1,00                     | 0,218        |
| < 136 mEq/L                            | 0,99                      | 0,99 – 1,00                     | <b>0,053</b> |
| 136 – 145 mEq/L                        | 1,00                      | -                               | -            |
| > 145 mEq/L                            | 0,99                      | 0,97 – 1,01                     | 0,383        |
| <b>Plaquetas</b>                       | 1,00                      | 0,99 – 1,00                     | 0,636        |
| < 166 mm <sup>3</sup>                  | 1,00                      | 0,99 – 1,01                     | 0,441        |
| 166 – 389 mm <sup>3</sup>              | 1,00                      | -                               | -            |
| > 389 mm <sup>3</sup>                  | **                        | **                              | **           |
| <b>Hemodiálise<sup>1</sup></b>         | 1,01                      | 1,01 – 1,01                     | <b>0,000</b> |
| <b>Internação<sup>1</sup></b>          | 1,01                      | 1,00 – 1,02                     | <b>0,000</b> |
| <b>Duração da internação (dias)</b>    | 1,00                      | 0,99 – 1,00                     | 0,612        |
| <b>Complicações<sup>1</sup></b>        | 1,30                      | **                              | **           |
| Encefalopatia persistente <sup>1</sup> | 1,00                      | 0,99 – 1,01                     | 0,897        |
| Hemorragia digestiva alta <sup>1</sup> | 1,01                      | 1,00 – 1,01                     | <b>0,011</b> |

continuação



| Variáveis                                     | Razão de hazards | Intervalo de confiança | Valor p      |
|---|------------------|------------------------|--------------|
|   | bruta            | (95%)                  |              |
| Hipertensão portal <sup>1</sup>               | 1,00             | 1,00 – 1,01            | <b>0,026</b> |
| Ascite <sup>1</sup>                           | 1,00             | 0,99 – 1,00            | <b>0,111</b> |
| Síndrome hepato-renal <sup>1</sup>            | 1,00             | 0,99 – 1,01            | 0,246        |
| Peritonite bacteriana espontânea <sup>1</sup> | 1,01             | 1,00 – 1,01            | <b>0,006</b> |
| Infecção <sup>1</sup>                         | 1,01             | 1,00 – 1,02            | <b>0,004</b> |
| <b>Outras complicações<sup>1</sup></b>        | 1,01             | 1,00 – 1,01            | <b>0,003</b> |
| Quais outras complicações?                    | -                | -                      | -            |
| Hipertensão portal <sup>1</sup>               | **               | **                     | **           |
| Carcinoma hepatocelular <sup>1</sup>          | 0,99             | 0,99 – 1,01            | 0,854        |
| Encefalopatia hepática <sup>1</sup>           | 1,00             | 0,99 – 1,01            | <b>0,099</b> |
| Lesão renal <sup>1</sup>                      | 1,01             | 1,01 – 1,01            | <b>0,000</b> |
| Varizes gastroesofagianas <sup>1</sup>        | 1,01             | 1,00 – 1,01            | <b>0,000</b> |
| Peritonite bacteriana espontânea <sup>1</sup> | 1,02             | 1,01 – 1,03            | <b>0,001</b> |
| Hemorragia digestiva <sup>1</sup>             | 1,00             | 0,99 – 1,01            | 0,198        |
| Anemia <sup>1</sup>                           | 1,01             | 1,00 – 1,01            | <b>0,013</b> |
| Esplenomegalia <sup>1</sup>                   | 1,01             | 0,99 – 1,01            | <b>0,125</b> |
| Hidrotórax hepático <sup>1</sup>              | 1,01             | 0,99 – 1,01            | <b>0,109</b> |
| Derrame pleural <sup>1</sup>                  | **               | **                     | **           |
| Trombose da veia porta <sup>1</sup>           | 1,01             | 0,99 – 1,03            | 0,175        |
| Hérnia abdominal <sup>1</sup>                 | 0,99             | 0,98 – 1,02            | 0,935        |
| Trombose venosa profunda <sup>1</sup>         | 1,01             | 0,98 – 1,04            | 0,429        |

Conclusão

<sup>1</sup> = sim; \*\* = estimativas sem precisão/impossíveis de serem calculadas; valores “p” em negrito: < 0,150 indicam a seleção das variáveis candidatas aos modelos parciais.

Fonte: próprio autor.

Para a composição dos modelos parciais de ajustamento foram selecionadas as variáveis que apresentaram valores p < 0,15 nos modelos univariados (Tabela 10). Todas foram simultaneamente consideradas e, por meio da opção *backward*, foram sendo retiradas dos modelos parciais aquelas variáveis que apresentaram valores “p” de maior magnitude. Aproximadamente, 51 modelos parciais foram gerados a partir da combinação de variáveis cujas aferições foram efetuadas na entrada da lista de espera e variáveis aferidas ao longo das visitas de seguimento (mudaram no tempo). Tais combinações foram também necessárias para minimizar o efeito de correlações de maior magnitude ( $R_{\text{Pearson}} > 0,50$ ) entre as variáveis contínuas, por exemplo, o escore MELD na entrada da lista com o escore MELD aferido nas visitas de

seguimento ( $R_{\text{Pearson}} = 0,76$ ). Os modelos parciais de ajustamento não foram apresentados nesta seção.

A partir dos modelos parciais de ajustamento, foram identificados dois modelos finais multivariados (Tabelas 11 e 12). Na tabela 11, os resultados apontaram que para cada ano de aumento da idade e para cada ponto de aumento do escore MELD, no momento da entrada na lista de espera, a probabilidade de óbito aumenta 5% e 10%, respectivamente. Em relação às complicações, avaliadas no período de seguimento, a ascite e a infecção contribuíram para o aumento da probabilidade de morte em 1% e 2%, respectivamente. Em outras palavras, a idade, o escore MELD, as complicações ascite e infecção foram identificados como fatores de risco independentes para a incidência de mortalidade na população do estudo. Para este modelo não foi observada violação de pressupostos (teste de adequação com valor “ $p$ ” > 0,05).

Tabela 11 – Fatores de risco independentes para a incidência de mortalidade.

Modelo final 1

| Variáveis                             | Razão de hazards ajustada | Intervalo de confiança (95%) | Valor p      |
|---------------------------------------|---------------------------|------------------------------|--------------|
| <b>Idade</b>                          | 1,05                      | 1,01 – 1,11                  | <b>0,023</b> |
| <b>MELD (entrada na lista)</b>        | 1,10                      | 1,01 – 1,19                  | <b>0,020</b> |
| <b>Variáveis que mudaram no tempo</b> |                           |                              |              |
| <b>Complicações</b>                   | -                         | -                            | -            |
| Ascite <sup>1</sup>                   | 1,01                      | 1,01 – 1,02                  | <b>0,045</b> |
| Infecção <sup>1</sup>                 | 1,02                      | 1,01 – 1,03                  | <b>0,000</b> |

<sup>1</sup> = sim; teste de adequação do modelo final (pressuposto: hazards proporcionais):  $\chi^2=6,60$ ; gl=4; valor  $p = 0,158$

Fonte: próprio autor.

Na tabela 12 (modelo final 2) identificou-se a idade, a complicação peritonite bacteriana espontânea e a internação como fatores de risco independentes para a incidência de mortalidade. Cada ano de aumento da idade do paciente acarretou aumento de 6% na probabilidade de óbito. Ao se considerar as covariadas tempo-dependentes, a presença de peritonite bacteriana espontânea e a internação aumentaram em 2% e 1%, a probabilidade de óbito, respectivamente. Para este modelo não foi observada violação de pressupostos (teste de adequação com valor “ $p$ ” > 0,05).

Tabela 12 – Fatores de risco independentes para a incidência de mortalidade.

## Modelo final 2

| <b>Variáveis</b>                              | <b>Razão de hazards<br/>ajustada</b> | <b>Intervalo de confiança<br/>(95%)</b> | <b>Valor p</b> |
|---|--------------------------------------|---|----------------|
| <b>Idade</b>                                  | 1,06                                 | 1,01 – 1,12                             | <b>0,021</b>   |
| <b>Variáveis que mudaram no tempo</b>         |                                      |   |                |
| <b>Complicações</b>                           | -                                    | -                                       | -              |
| Peritonite bacteriana espontânea <sup>1</sup> | 1,02                                 | 1,00 – 1,03                             | <b>0,028</b>   |
| Internação <sup>1</sup>                       | 1,01                                 | 1,01 – 1,02                             | <b>0,000</b>   |

<sup>1</sup> = sim; teste de adequação do modelo final (pressuposto: hazards proporcionais):  $\chi^2=2,72$ ; gl=3; valor p = 0,43

Fonte: próprio autor.

## *5 Discussão*

---

A seguir, resultados de estudos identificados na literatura foram apresentados na comparação com os achados da presente pesquisa sobre as características sociodemográficas, clínicas e complicações de candidatos ao transplante de fígado.

Em estudo de coorte retrospectivo, desenvolvido na Holanda, com 261 candidatos ao TF, inscritos em lista de espera de 2007 até 2014, os resultados apontaram que as médias de idade dos pacientes vivos até o final da pesquisa (n=201) e dos que faleceram (n=60) foram 53,7 e 55,2 anos, respectivamente (BOT et al., 2021).

Em estudo de coorte prospectivo, com a participação de 1.108 pacientes em lista de espera para o TF, conduzido nos EUA, no período de 2012 a 2018, os resultados apontaram que as médias de idade dos pacientes com IMC entre 18,5 e 29,9 kg/m<sup>2</sup> (n=670), entre 30,0 e 34,9 kg/m<sup>2</sup> (n=246) e  $\geq 35,0$  kg/m<sup>2</sup> (n=192) foram de 54,6, 57,3 e 55,8 anos, respectivamente (HAUGEN et al., 2019).

Em estudo retrospectivo, realizado nos EUA, no período de 2010 a 2012, com 413 pacientes com cirrose e infecção, os resultados apontaram que as médias de idade dos pacientes em lista de espera para o TF (n=136) e dos pacientes que não estavam na lista (n=277) foram de 55,18 e 55,78 anos, respectivamente (REDDY et al., 2015).

Em outro estudo retrospectivo, também conduzido nos EUA, com pacientes inseridos em lista de espera para o TF de 2002 a 2016, os resultados indicaram que as médias de idade de candidatos com diagnóstico de cirrose por doença gordurosa hepática não alcoólica (n=7.935), cirrose hepática criptogênica (n=6.087), cirrose alcoólica (n=16.810) e hepatite autoimune (n=2.734) foram de 58,0, 56,6, 53,1 e 48,2 anos, respectivamente (THULUVATH; HANISH; SAVVA, 2019).

Em três pesquisas, todas desenvolvidas nos EUA, no estudo de coorte retrospectivo houve a participação de 114.347 candidatos ao TF, no período de 2002 a 2014, a idade média dos pacientes no momento da inserção na lista foi de 53,1 anos (ROSS et al., 2017). No estudo de coorte, com 1.632 candidatos aos TF, no período de 2003 a 2017, a média da idade dos pacientes foi de 58,2 anos (ZIOGAS et al., 2020). Em outro estudo de coorte, com 66.506 indivíduos adultos com cirrose e sem carcinoma hepatocelular (CHC), realizado entre 2002 e 2013, as médias de idade dos pacientes com (n=2.207) e sem trombose de veia porta (n=64.299) foram de 54,1 e 52,8 anos, respectivamente (BERRY et al., 2015).

No Brasil, em estudo retrospectivo, com 65 indivíduos em lista de espera para o TF, no período de 2009 a 2011, a média de idade foi de 51,9 anos (SILVEIRA et al., 2012).

No presente estudo, a idade média das censuras foi de 55,8 anos e dos óbitos de 58,1 anos. A faixa etária de 50 a 59 anos foi a que obteve frequência maior nos dois grupos, ou seja, entre as censuras o percentual foi de 45,4% e nos óbitos foi de 42,6%. Em outras palavras, os resultados dos estudos identificados na literatura se assemelham aos resultados desta pesquisa.

Em estudo retrospectivo, com a participação de 851 pacientes com CHC em lista de espera para o TF, no período de 2000 a 2015, conduzido no Canadá, os resultados indicaram que 82,0% dos participantes eram do sexo masculino (GOLDARACENA et al., 2019). Em outro estudo retrospectivo, conforme já mencionado, a amostra foi composta por 413 candidatos ao TF, sendo 136 em lista de espera e 277 não estavam na lista, as porcentagens do sexo masculino foram 57% e 59%, respectivamente (REDDY et al., 2015).

Em três pesquisas, todas conduzidas nos EUA e já descritas anteriormente, com relação a variável sexo, os seguintes resultados foram relatados: no estudo retrospectivo, 64,2% dos indivíduos eram do sexo masculino (ROSS et al., 2017), no estudo de coorte, 73,9% da amostra era do sexo masculino (ZIOGAS et al., 2020) e, em outro estudo de coorte, a porcentagem de candidatos do sexo masculino com trombose de veia porta foi de 62,3% e sem tal condição foi de 62,1% (BERRY et al., 2015).

Ainda com relação a variável sexo, em três estudos, todos desenvolvidos na Holanda, no estudo de coorte multicêntrico, com amostra de 585 candidatos adultos ao TF, os resultados apontaram que 69,1% dos pacientes eram do sexo masculino (VAN VUGT et al., 2018), no estudo retrospectivo com 327 candidatos, 66% dos indivíduos eram do sexo masculino (ALFERINK et al., 2017) e em estudo de coorte retrospectivo com 261 candidatos, dos 201 que estavam vivos até o final do estudo, 73,6% eram do sexo masculino e dos 60 que faleceram, 78,3% (BOT et al., 2021).

Em estudo prospectivo realizado na Itália, com 876 pacientes inscritos em lista de espera para o TF, no período de 2006 a 2014, os resultados indicaram que a maioria dos candidatos era do sexo masculino, com porcentagem de 74,8% (FERRARESE et al., 2019).

Frente ao exposto, os resultados dos estudos anteriormente mencionados se assemelham aos resultados encontrados na presente pesquisa, uma vez que a maioria dos pacientes era do sexo masculino, tanto nas censuras (74,6%) quanto nos óbitos (70,2%).

Com relação a escolaridade, em estudo de coorte retrospectivo conduzido nos EUA, com amostra de 705 candidatos ao TF, com diagnóstico de carcinoma hepatocelular inseridos em lista de espera no período de 2010 a 2016, os resultados demonstraram que a graduação foi o nível de escolaridade com maior porcentagem (44,2%) (GUTIN et al., 2019). No presente estudo, o ensino fundamental incompleto foi o grau de escolaridade com maior porcentagem nas censuras (44,1%) e nos óbitos (53,5%).

Em estudo retrospectivo, conduzido nos EUA, com 114.347 candidatos ao TF em lista de espera, no período de 2002 a 2014, os resultados indicaram que a distância  $\geq 100$  milhas (160,9 km) do centro transplantador obteve frequência maior (24,7%) (ROSS et al., 2017). Na presente pesquisa, a maioria dos pacientes tinha procedência do Estado de São Paulo nas censuras (91,5%) e nos óbitos (91,5%), sendo este estado o mesmo do centro transplantador, local em que o estudo foi desenvolvido.

Com relação ao IMC, em estudo retrospectivo, desenvolvido nos EUA, com pacientes inseridos em lista de espera para o TF, no período de 2002 a 2016, a amostra foi composta de pacientes com diagnóstico de cirrose por doença gordurosa hepática não alcoólica (n=7.935), cirrose hepática criptogênica (n=6.087), cirrose alcoólica (n=16.810) e hepatite autoimune (n=2.734). Os resultados apontaram que as médias do IMC nestes pacientes foram de 32,7 kg/m<sup>2</sup> (obesidade grau I), 29,5 kg/m<sup>2</sup>, 28,0 kg/m<sup>2</sup> e 29,0 kg/m<sup>2</sup> (os três últimos parâmetros indicam sobrepeso), respectivamente (THULUVATH; HANISH; SAVVA, 2019).

Em três pesquisas já descritas, a média do IMC dos candidatos com trombose de veia porta foi de 28,8 Kg/m<sup>2</sup> e dos pacientes sem tal condição foi de 28,6 kg/m<sup>2</sup>, parâmetros classificados como sobrepeso (BERRY et al., 2015). Em estudo nacional, os resultados indicaram que a média do IMC foi de 27,1 kg/m<sup>2</sup>, também classificada na categoria de sobrepeso (SILVEIRA et al., 2012). No estudo de Haugen et al. (2019), a maioria dos pacientes (60,5%) tinha o IMC classificado como eutrófico.

No presente estudo, entre os classificados como censuras, o sobrepeso foi a categoria mais frequente (n=46, 36,5%) e entre os óbitos foi a categoria eutrófico

(n=14, 31,1%). Esses resultados são semelhantes aos encontrados na literatura consultada, tanto em relação às médias do indicador IMC, quanto às categorias mais frequentes do estado nutricional.

Com relação a presença de doença crônica, em estudo de coorte retrospectivo realizado na Alemanha, com 481 candidatos adultos ao TF inseridos em lista de espera no período entre 2011 e 2013, os resultados apontaram que a porcentagem de diabetes mellitus foi de 28,4% no grupo de pacientes submetidos ao transplante até o final do estudo (n=289) e 17,7% no grupo de pacientes que não foi transplantado (HUSEN et al., 2019).

Em quatro estudos já citados anteriormente, a diabetes mellitus estava presente em 30,4% dos pacientes com trombose de veia porta e 23,3% naqueles sem tal condição (BERRY et al., 2015). Em estudo de coorte prospectivo, a amostra foi composta por três grupos: 670 pacientes com IMC entre 18,5 e 29,9 kg/m<sup>2</sup>, 246 com IMC entre 30,0 e 34,9 kg/m<sup>2</sup>, e 192 com IMC ≥ 35,0 kg/m<sup>2</sup>. Os pacientes do primeiro, segundo e terceiro grupos apresentaram as porcentagens da doença crônica em questão de 25,9%, 40,2% e 36,5%, respectivamente (HAUGEN et al., 2019). No estudo de Locke et al. (2020), os resultados indicaram que as porcentagens de mulheres (n=29.384) e homens (n=51.937) com diabetes foram de 27,8% e 29,3%, respectivamente. Em estudo retrospectivo, as porcentagens de diabetes mellitus do tipo 2 foram de 48,5%, 25,1%, 13,3% e 14,7%, respectivamente, nos pacientes com diagnóstico de cirrose por doença gordurosa hepática não alcoólica (n=7.935), cirrose hepática criptogênica (n=6.087), cirrose alcoólica (n=16.810) e hepatite autoimune (n=2.734) (THULUVATH; HANISH; SAVVA, 2019).

Em duas pesquisas já descritas, a hipertensão arterial esteve presente nas seguintes porcentagens, de acordo com o IMC, ou seja, 35,6%, 43,9% e 43,8% dos pacientes com IMC entre 18,5 e 29,9 kg/m<sup>2</sup>, 30,0 e 34,9 kg/m<sup>2</sup> e ≥ 35,0 kg/m<sup>2</sup>, respectivamente (HAUGEN et al., 2019). Em estudo de coorte retrospectivo, os resultados indicaram que 26% dos candidatos ao TF tinham diagnóstico de hipertensão arterial (HUSEN et al., 2019).

Em estudo de coorte prospectivo multicêntrico, conduzido nos EUA com 882 candidatos adultos ao TF, no período de 2012 a 2018, a amostra foi dividida em quatro grupos: pacientes jovens (18 a 64 anos) e idosos (≥ 65 anos) com fragilidade, e jovens e idosos sem fragilidade. Os resultados apontaram que a hipertensão arterial estava



presente em 37,3% dos jovens sem fragilidade e 40,0% com fragilidade, 60,2% dos idosos sem fragilidade e 44,7% com fragilidade (HAUGEN et al., 2020).

Na presente pesquisa, entre aqueles classificados como censuras, as porcentagens de diabetes mellitus e hipertensão arterial foram de 36,2% e 33,8% e entre os óbitos foram de 34,0% e 27,7%, respectivamente. Frente ao exposto, pode-se afirmar que existem resultados semelhantes na literatura na comparação com esses apontados no presente estudo.

Com relação ao diagnóstico principal para indicação do transplante de fígado, em dois estudos já mencionados, na pesquisa conduzida por Ferrarese et al. (2019), a cirrose hepática pelo vírus da hepatite C foi a doença hepática primária com maior frequência (34,9%) e no estudo de Bot et al. (2021), a cirrose alcoólica (33,7%).

Em estudo retrospectivo já citado, a etiologia da doença hepática da maioria dos candidatos foi a hepatite C (51,5%) (GOLDARACENA et al., 2019). No estudo de Haugen et al. (2020), o diagnóstico para indicação do transplante de fígado com frequência maior, nos jovens e idosos sem fragilidade, foi a cirrose pelo vírus da hepatite C, sendo os percentuais de 34,6% e 33,0%, respectivamente e, nos jovens e idosos com fragilidade, foi a cirrose alcoólica (29,9% e 32,7%, respectivamente).

Em duas pesquisas já mencionadas, no estudo retrospectivo, os resultados evidenciaram que a cirrose hepática pelo vírus da hepatite C foi o diagnóstico da doença do fígado com frequência maior (33%) (REDDY et al., 2015). Tal resultado também foi relatado em estudo prospectivo de coorte, sendo que as frequências da cirrose hepática pelo vírus da hepatite C foram apresentadas com base no indicador IMC, a saber: 27,2% (IMC entre 18,5 e 29,9 Kg/m<sup>2</sup>), 28,1% (IMC entre 30,0 e 34,9 Kg/m<sup>2</sup>) e 32,3% (IMC ≥ 35 Kg/m<sup>2</sup>) (HAUGEN et al., 2019).

Os resultados dos estudos de Silveira et al. (2012) e Ross et al. (2017), também citados anteriormente, indicaram que o diagnóstico da doença hepática com maior frequência foi a cirrose alcoólica (40%) e cirrose hepática pelo vírus da hepatite C (28,1%), respectivamente.

Em estudo de coorte retrospectivo, conduzido nos EUA, com a inclusão de 10.003 candidatos adultos em lista de espera para o transplante hepático, no período de 2005 a 2014, os autores dividiram os pacientes em quatro grupos: candidatos com MELD entre 30 e 35 pontos com encefalopatia hepática severa (n=571) e sem a complicação (n=3.595) e, pacientes com MELD ≥ 35 pontos, com (n=1.049) e sem encefalopatia hepática severa (n=4.788). Em todos os grupos, a etiologia da doença

crônica do fígado com frequência maior foi a doença hepática alcoólica, com as porcentagens de 26,2%, 25,1%, 24,1% e 22,6%, respectivamente (GADIPARTHI et al., 2018).

Em estudo retrospectivo, o objetivo delimitado foi avaliar o impacto da encefalopatia hepática sobre a mortalidade de candidatos em lista de espera, em três coortes de pacientes cirróticos aguardando o transplante de fígado, com diferenças na composição da população, política de transplante e taxas de transplante, no período de 2007 a 2012. O estudo foi conduzido em dois centros da Holanda e um na Espanha, sendo que os resultados de uma coorte (n=246) evidenciaram que a etiologia da doença hepática que ocorreu com frequência maior foi a cirrose alcoólica (29,7%) (KERBERT et al., 2018).

Com base nos estudos descritos, pode-se afirmar que existem resultados semelhantes na literatura na comparação com os resultados da presente pesquisa, uma vez que a cirrose alcoólica foi o diagnóstico para indicação do transplante hepático com frequência maior, tanto entre as censuras (37,7%) quanto entre os óbitos (34,0%).

Em cinco pesquisas já citadas, o escore MELD foi investigado, sendo que no estudo de coorte retrospectivo, os resultados apontaram que os pacientes vivos até o final do estudo (n=201) e os que faleceram (n=60) apresentaram as médias do escore MELD de 13,3 e 12,8 pontos, respectivamente (BOT et al., 2021). No estudo de Berry et al. (2015), as médias do MELD nos pacientes com e sem trombose de veia porta foram de 18,4 e 17,2 pontos, respectivamente. Em estudo retrospectivo, a mediana do MELD da amostra estudada (n=327) foi de 16 pontos (ALFERINK et al., 2017). Em três estudos, as médias do MELD foram 18,36 pontos (SILVEIRA et al., 2012), 17,5 (ROSS et al., 2017) e 10,5 (ZIOGAS et al., 2020).

Em dois estudos também já mencionados, a média do MELD de candidatos em lista de espera (n=136) foi de 23,03 pontos (REDDY et al., 2015) e, na outra pesquisa, as médias do MELD foram apresentadas de acordo com diagnóstico de cirrose, a saber: 17,9 pontos (cirrose por doença gordurosa hepática não alcoólica), 18 (cirrose hepática criptogênica), 19,9 (cirrose alcoólica) e 19,2 pontos (hepatite autoimune) (THULUVATH; HANISH; SAVVA, 2019).

Em estudo retrospectivo, conduzido em Israel com 54 candidatos em lista de espera para o transplante hepático, no período de 2007 a 2016, a média do escore

MELD foi de 10 pontos (MEYEROVICH et al., 2019). Em estudo prospectivo, a mediana do MELD foi de 15 pontos (n=876) (FERRARESE et al., 2019).

No presente estudo, as médias do MELD no momento da entrada do paciente na lista de espera foram de 15,2 e 19,0 pontos para censuras e óbitos, respectivamente. Em relação às visitas de seguimento, entre as censuras a média do MELD foi de 15,7 pontos e entre os óbitos foi de 21,1. Os resultados apontaram que houve aumento nas médias do escore MELD, na comparação do momento da inserção de candidatos em lista e as visitas de seguimento, o que pode sugerir piora do quadro clínico do paciente com o passar do tempo. Frente ao exposto, pode-se afirmar que existem resultados semelhantes na literatura sobre o escore MELD na comparação com os relatados nesta pesquisa.

Com relação ao Child-Pugh, em estudo de coorte retrospectivo (n=461), os resultados indicaram que a classe B foi a que obteve frequência maior (57,7%) (HUSEN et al., 2019). Na pesquisa de Silveira et al. (2012), a classe B do Child-Pugh também apresentou o percentual maior (46,2%) e no estudo de Ferrarese et al. (2019), a classe C (38,8%). O resultado semelhante sobre o Child-Pugh foi relatado em duas outras pesquisas, cujas medianas foram equivalentes a oito pontos (classe B) (ALFERINK et al., 2017; KERBERT et al., 2018).

Na presente pesquisa, na entrada do paciente em lista de espera, os resultados apontaram que a classe B obteve frequência maior, tanto entre as censuras (45,4%) quanto entre os óbitos (48,9%). Em contrapartida, nas visitas de seguimento, a classe B (Child-Pugh) foi a mais frequente entre as censuras (47,1%). Porém, entre os óbitos, passou a ser a classe C (52,8%). Tal resultado sugere que houve piora do quadro clínico de candidatos ao TF com a permanência em lista de espera entre aqueles que evoluíram para o óbito. Além disso, na literatura consultada foram encontrados resultados semelhantes aos apontados pelo presente estudo, uma vez que as classes B e C também foram as classificações do Child-Pugh com frequência maior nos estudos citados.

Com relação ao tipo sanguíneo, em dois estudos já mencionados, os resultados apontaram frequência maior do tipo sanguíneo O (45%) (ALFERINK et al., 2017) e A, sendo os percentuais de 42,3% para o grupo que realizou o transplante e 47,1% para o grupo que não realizou a cirurgia (HUSEN et al., 2019).

No estudo de Berry et al. (2015), o tipo sanguíneo O foi o que obteve frequência maior, tanto nos pacientes com trombose de veia porta (44,9%) quanto nos

participantes sem essa condição (46,9%). Na pesquisa de Locke et al. (2020), o tipo sanguíneo O era o mais frequente nas mulheres (47,3%) e homens (46,3%). Em estudo de coorte retrospectivo (n=705), os resultados também evidenciaram que o tipo sanguíneo O foi o que obteve frequência maior (47,7%) (GUTIN et al., 2019).

Frente ao exposto, pode-se dizer que os resultados dos estudos identificados na literatura foram semelhantes na comparação com o presente estudo, uma vez que a maioria dos óbitos (55,3%) tinha o tipo sanguíneo O. Ressalta-se que dois tipos obtiveram as frequências maiores entre aqueles classificados como censuras, a saber: O (40,0%) e A (40,0%).

Com relação ao tempo de permanência na lista de espera, os seguintes resultados foram identificados em pesquisas já descritas, a saber: tempo mediano na lista de espera de sete meses (VAN VUGT et al., 2018); 5,9 meses (GOLDARACENA et al., 2019); 13 meses (GUTIN et al., 2019) e 8,25 meses (FERRARESE et al., 2019).

Em estudo de coorte retrospectivo (n=261), os tempos médios dos indivíduos vivos e dos que faleceram (final da pesquisa) foram de 275 e 171 dias, respectivamente (BOT et al., 2021). No presente estudo, entre as censuras, o tempo médio foi menor (209,1 dias) na comparação com os óbitos (227,9 dias). Importa destacar que a necessidade de transplantes não é atendida com a oferta de órgãos disponíveis. Neste sentido, muitos pacientes acabam sofrendo complicações durante o período de espera, sendo que muitos falecem antes mesmo da chance de um novo órgão para transplante.

Com relação aos parâmetros de albumina sérica e sódio, em estudo de coorte (n=66.506), os resultados indicaram que a média da albumina sérica nos pacientes com e sem trombose de veia porta foi a mesma (3,0 g/dL), ou seja, valor abaixo da normalidade. A média do sódio também foi classificada abaixo do normal, sendo o valor de 135,7 mmol/L nos pacientes com trombose e de 135,8 mmol/L naqueles sem trombose de veia porta (BERRY et al., 2015).

Em dois estudos já mencionados, os resultados demonstraram as médias da albumina e sódio de candidatos ao transplante hepático, com os valores de 2,64 g/dL e 131,72 mmol/L (REDDY et al., 2015), e 34,7 g/L e 138 mmol/L (KERBERT et al., 2018), respectivamente. No primeiro estudo, os parâmetros estavam abaixo do normal, porém no segundo, os valores indicados estavam dentro da normalidade.

Em estudo prospectivo conduzido por Ferrarese et al. (2019), as medianas da albumina e sódio foram de 30 g/L (abaixo do normal) e 136 mEq/L, respectivamente.

Em outra pesquisa, as medianas de albumina e sódio foram 34 g/L e 134 mmol/L (abaixo da normalidade), respectivamente (VAN VUGT et al., 2018).

No presente estudo, a média da albumina sérica foi classificada dentro da normalidade entre as censuras (3,4 g/dL) e abaixo da normalidade entre os óbitos (3,1 g/dL). A média do sódio foi dentro da normalidade entre as censuras (137,5 mEq/L) e entre os óbitos (136,1 mEq/L), porém 50% dos pacientes que evoluíram ao óbito apresentaram sódio abaixo da normalidade nas visitas de seguimento.

Em estudo retrospectivo, realizado no Brasil, com 224 candidatos ao transplante hepático, no período de 2002 até 2017, os resultados indicaram que a mediana das plaquetas foi de 69,50 células/mm<sup>3</sup>, sendo que tal valor estava abaixo do normal, uma vez que os valores de referência de normalidade adotados foram de 150-450 plaquetas/mm<sup>3</sup> (MEDINA et al., 2018).

No presente estudo, a média das plaquetas foi de 92,3 (censuras) e 81,8 plaquetas/mm<sup>3</sup> (óbitos), ou seja, valores também considerados abaixo da normalidade (parâmetro adotado: entre 166 e 389 plaquetas/mm<sup>3</sup>). É importante ressaltar que os valores de normalidade da albumina sérica, sódio e plaquetas utilizados no presente estudo foram os mesmos empregados pelo hospital escolhido para a condução da pesquisa.

A hipoalbuminemia ocorre devido à diminuição da síntese de albumina decorrente da redução da função hepática e atrofia do parênquima do fígado, além de resultar da diluição extracelular, devido à retenção renal de água e sódio e, expansão do volume plasmático. Nos estágios mais avançados da doença crônica do fígado, ocorre a elevação da taxa de escape transcipilar da molécula, o que gera a locomoção da albumina para o espaço extracelular (MATOS, 2018). Em pacientes edemaciados com doença hepática crônica devido à cirrose no fígado, a diminuição do volume circulante e, conseqüentemente, a redução da perfusão periférica acarreta à ativação dos mecanismos de retenção de água e sódio, ou seja, aumento da secreção do hormônio antidiurético e reabsorção proximal de líquido. Esses mecanismos provocam a expansão do volume extracelular, resultando em hiponatremia (ABREU; SOUSA; PRATA, 2001). A plaquetopenia nos pacientes com cirrose hepática ocorre devido a dois mecanismos principais: sequestro das plaquetas no baço e diminuição da síntese de trombopoietina no fígado (HAYASHI et al., 2014). Dessa forma, as repercussões da doença hepática podem explicar o motivo de

pacientes apresentarem parâmetros de albumina, sódio e plaquetas abaixo do nível de normalidade.

Em três estudos citados anteriormente, os resultados apontaram as porcentagens de candidatos ao transplante de fígado que realizaram diálise/hemodiálise. No estudo de Berry et al. (2015), 4,5% dos pacientes com trombose de veia porta e 3,9% naqueles sem tal condição realizaram diálise. Em outra pesquisa, 3,3% dos pacientes com cirrose por doença gordurosa hepática não alcoólica, 2,7% com cirrose criptogênica, 4,3% com cirrose alcoólica e 2,5% com hepatite autoimune precisaram realizar diálise (THULUVATH; HANISH; SAVVA, et al., 2019). No estudo de Locke et al. (2020), 16,8% das mulheres e 14,2% dos homens realizaram hemodiálise.

Em estudo de coorte retrospectivo (n=481), a hemodiálise foi necessária em 11,4% dos casos (HUSEN et al., 2019). Tal procedimento ocorreu  $\geq 2$  vezes por semana em 3,2% das censuras e 30,6% dos óbitos neste estudo. Assim, pode-se afirmar que no grupo de óbitos, o percentual sobre a realização de tal procedimento foi maior do que aqueles identificados na literatura.

Com relação às complicações de candidatos em lista de espera, em estudo de coorte retrospectivo (n=481), os resultados indicaram que as complicações com frequências maiores foram a ascite (53,2%), encefalopatia (32,4%) e síndrome hepato-renal (15,2%) (HUSEN et al., 2019).

No estudo de Ferrarese et al. (2019), 47,8% e 29% dos candidatos tiveram carcinoma hepatocelular e ascite refratária, respectivamente. No estudo de Haugen et al. (2019), os participantes foram divididos em três grupos: IMC entre 18,5 e 29,9 kg/m<sup>2</sup>; IMC entre 30,0 e 34,9 kg/m<sup>2</sup> e IMC  $\geq 35,0$  kg/m<sup>2</sup>. A encefalopatia estava presente em 19,5%, 21,5% e 21,3% dos pacientes, e a ascite em 37,0%, 37,4% e 37,5% dos candidatos, respectivamente.

Em estudo retrospectivo, as seguintes complicações foram identificadas: carcinoma hepatocelular (24%), ascite (41,5%), sangramento de varizes (4,5%) peritonite bacteriana espontânea (4,9%) e síndrome hepato-renal (4,1%) (KERBERT et al., 2018). Em outro estudo, as porcentagens de pacientes com trombose de veia porta, de acordo com o diagnóstico de cirrose, foram 6,7% (cirrose por doença gordurosa hepática não alcoólica), 5,3% (cirrose hepática criptogênica), 3,6% (cirrose alcoólica) e 4,5% (hepatite autoimune). A encefalopatia estava presente em 70,4%, 66,8%, 73,6% e 57,3%, respectivamente (THULUVATH; HANISH; SAVVA, 2019).



No presente estudo, considerando todo o período de seguimento (189 visitas nas censuras e 72 nos óbitos) a complicação de frequência maior foi a hipertensão portal entre as censuras (56,6%) e entre os óbitos (68,1%) (tabela 6, “complicações”). No item “Outras complicações”, o carcinoma hepatocelular teve frequência maior entre as censuras (42,3%) e a lesão renal entre os óbitos (51,4%). Assim, os resultados desta pesquisa foram semelhantes aos resultados de outros estudos identificados na literatura.

Com relação a variável internação, em estudo prospectivo, conduzido na Austrália, no período de 2013 a 2014 com amostra de 268 homens com cirrose, os resultados evidenciaram que 109 (40,7%) candidatos tiveram uma admissão hospitalar ou mais durante o período da pesquisa (SINCLAIR et al., 2016).

Em estudo de coorte retrospectivo (n=81.357), os resultados demonstraram que a porcentagem de mulheres (n=29.384) com internação hospitalar foi de 6% e de homens (n=51.937) foi de 4,9% (LOCKE et al., 2020). No presente estudo, considerando todo o período de seguimento, 56,1% das censuras e 65,3% dos óbitos necessitaram de hospitalização e essa necessidade é uma condição relevante, quando comparada com os resultados da literatura consultada.

Com relação à condição final de candidatos ao TF, em três pesquisas já mencionadas, destaca-se os seguintes resultados, a saber: em estudo retrospectivo (n=66.506), os resultados apontaram que 44% dos participantes foram transplantados, 29% estavam ativos na lista e 27% faleceram (BERRY et al., 2015). Em estudo de coorte retrospectivo (n=261), os resultados indicaram que 178 pacientes (68,2%) foram transplantados, 17 (6,51%) continuavam ativos em lista de espera, seis (2,3%) foram removidos devido à melhora do quadro clínico, 23 (8,81%) foram removidos pela piora do quadro e 37 (14,18%) faleceram (BOT et al., 2021). Em estudo retrospectivo (n=413), os resultados apontaram que, da amostra investigada (n=136), 42% dos candidatos foram removidos da lista ou faleceram, 35% realizaram o transplante e 24% permaneceram em espera para a cirurgia após seis meses de seguimento (REDDY et al., 2015).

Em estudo retrospectivo, conduzido na Argentina com 561 candidatos ao TF com insuficiência hepática aguda, cujos dados foram extraídos do banco Argentinean Transplant Registry, em dois períodos (1998-2005; 2006-2016), os resultados indicaram que 61% dos pacientes foram transplantados, 22% faleceram e 17% foram removidos da lista de espera (MENDIZABAL et al., 2019).

Em outro estudo retrospectivo, realizado na Itália com 286 candidatos ao TF, no período de 2014 a 2017, os autores dividiram os participantes em dois grupos, de acordo com o ano em que foram inseridos na lista de espera: grupo A (2014 e 2015) e B (2016 e 2017). No grupo A, 50,8% dos pacientes foram transplantados, 22,1% faleceram, 3,3% foram removidos e 23,8% continuaram ativos na lista. Em relação ao grupo B, 70,7% foram transplantados, 9,1% faleceram, 1,8% removidos da lista e 18,3% permaneceram ativos na lista até o final da pesquisa (KHOUZAM et al., 2019).

Em estudo de coorte desenvolvido na Holanda, com 585 pacientes inscritos em lista de espera para TF, no período de 2007 até 2014, os candidatos foram acompanhados até 2016. No final da pesquisa, 72,6% dos pacientes foram transplantados, 13,7% removidos da lista de espera devido à deterioração clínica ou mortalidade, 7,2% saíram da lista devido à progressão do carcinoma hepatocelular, além dos critérios de Milão, 2,6% devido à melhora da função hepática, 1,4% removidos por outros motivos e 2,6% continuaram ativos (VAN VUGT et al., 2018). No presente estudo, dos 130 pacientes incluídos no grupo das censuras, 113 foram transplantados (86,9%), 13 continuaram ativos na lista de espera (10,0%), dois recusaram o transplante (1,5%), um faleceu (0,8%) e um foi transferido para outro estado (0,8%). No grupo dos óbitos (n=47), os pacientes faleceram devido às complicações hepáticas.

Com relação as causas de óbitos, em estudo de coorte retrospectivo (n=481), os resultados evidenciaram que a causa com frequência maior foi a infecção (39%) (HUSEN et al., 2019). Em estudo retrospectivo (n=561), já citado anteriormente, os participantes foram divididos em dois períodos: 1998-2005 (anterior) e 2006-2016 (posterior), sendo que as causas de óbitos foram identificadas, no grupo de participantes do período posterior, a saber: 38% devido à insuficiência de múltiplos órgãos, 12% por causas neurológicas, 10% por sepse ou infecção, 3% devido às causas multifatoriais e 38% foram mortes por causas desconhecidas (MENDIZABAL et al., 2019).

Em estudo prospectivo (n=268), os resultados indicaram que 32 participantes faleceram, sendo a descompensação da doença hepática, a causa de óbito de frequência maior (n=23). Essa condição ocorreu devido à síndrome hepato-renal (n=11), infecção (n=7), encefalopatia hepática refratária (n=3) e sangramento gastrointestinal (n=2) (SINCLAIR et al., 2016). No presente estudo, a maioria dos pacientes faleceu devido ao choque séptico (78,7%). A seguir, a causa com frequência



maior foi a hemorragia digestiva alta varicosa (14,9%). Assim, na literatura existem resultados consistentes que se assemelham aos resultados do presente estudo, uma vez que a presença de infecção é causa relevante para a evolução ao óbito em candidatos ao TF.

Em estudo de coorte retrospectivo (n=481), por meio do método de Kaplan-Meier, os autores investigaram taxas de sobrevida de candidatos ao TF, sendo que durante o período de observação, 133 participantes faleceram (27,7%). Na análise, ao considerar todos os pacientes em lista de espera, as taxas de sobrevida foram de 89,7% (30 dias); 81,5% (3 meses); 76,4% (6 meses) e 64,9% (1 ano). Na comparação dos candidatos que receberam o transplante (n=289) e aqueles que não o fizeram (n=192), as taxas de sobrevida dos pacientes submetidos a cirurgia foram de 94,3%; 88,6%; 86,1% e 78,4% após 30 dias, 3 meses, 6 meses e 1 ano, respectivamente. Tais taxas foram significativamente melhores na comparação com aquelas de pacientes que não foram submetidos ao transplante de fígado, a saber: 83,5%; 71,6%; 61,4% e 45,6% após 30 dias, 3 meses, 6 meses e 1 ano, respectivamente (p <0,001) (HUSEN et al., 2019).

Em estudo retrospectivo, conduzido no Canadá, com amostra de 851 candidatos ao TF com diagnóstico de carcinoma hepatocelular, as taxas de sobrevida, por intenção de tratar, em 1, 3 e 5 anos de seguimento, para os candidatos em lista de espera para o transplante com doador vivo, foram de 86%, 72% e 68% versus 82%, 63% e 57% para os pacientes em lista de espera com doador falecido (p=0,02), respectivamente (GOLDARACENA et al., 2019).

Na presente pesquisa, curvas de estimativas de sobrevivência pelo método Kaplan-Meier foram apresentadas (sobrevivência bruta e estratificada pelos escores MELD e Child-Pugh). O tempo mediano de sobrevivência dos candidatos ao TF foi de 695 dias (22,8 meses), no período delimitado do estudo. Estimativa de sobrevivência de menor magnitude foi observada entre os candidatos com MELD  $\geq$  26 pontos. Os candidatos com Child-Pugh classe B apresentaram estimativa de sobrevivência de maior magnitude em comparação aos participantes com Child-Pugh classe C. Na literatura consultada, não foram identificados resultados com análise semelhante para possibilitar comparações.

Em estudo prospectivo, com amostra de 876 candidatos ao TF, os autores investigaram a probabilidade de óbito, utilizando a técnica de riscos competitivos, em pacientes com infecção bacteriana (n=114) comparados com controles pareados sem

infecção, sendo a probabilidade de óbito maior nos pacientes com infecção após 3, 6, 12 e 24 meses em lista de espera (18%, 30%, 40% e 46%, respectivamente) na comparação com os participantes sem infecção (10%, 14%, 18% e 25%, respectivamente) ( $p=0,004$ ) (FERRARESE et al., 2019).

Em estudo de coorte, desenvolvido nos EUA com 3.437 candidatos adultos ao TF, no período de novembro de 1999 a dezembro de 2001, os autores investigaram a mortalidade após três meses de inscrição em lista de espera. No período de seguimento, 412 participantes (12%) faleceram. Os resultados indicaram que as taxas de mortalidade apresentaram relação direta proporcional à pontuação do escore MELD. Assim, as taxas de mortalidade para os candidatos com MELD < 9 pontos, entre 10-19, 20-29, 30-39 e > 40 foram de 1,9%, 6,0%, 19,6%, 52,6% e 71,3%, respectivamente (WIESNER et al., 2003).

Em estudo retrospectivo, conduzido no Brasil, com 140 pacientes com doença hepática crônica em lista de espera para o TF, no período de março a novembro de 2002, a taxa de mortalidade foi de 20,2% (BOIN et al., 2004). Em outro estudo retrospectivo, também realizado no Brasil, com 65 candidatos ao TF, no período de janeiro de 2009 até agosto de 2011, os resultados indicaram que a porcentagem de mortalidade foi equivalente a 41,5% (SILVEIRA et al., 2012). No presente estudo, a taxa geral de incidência de mortalidade, no período delimitado do estudo, foi de 0,18%. Além disso, a taxa de incidência foi maior no início da pesquisa, sendo 1,83% no período  $\leq 3$  meses após o ingresso do participante em lista de espera, e menor no período > 1 ano (0,21%). Na literatura, pesquisas não foram identificadas com análise semelhante, ou seja, taxa de incidência de mortalidade/densidade de incidência, para possibilitar comparações de dados.

Com relação aos fatores de risco para mortalidade em candidatos ao TF, em estudo retrospectivo ( $n=33.566$ ), os resultados indicaram que a idade foi fator de risco independente para mortalidade/deterioração clínica, ou seja, a probabilidade de óbito/deterioração clínica aumentou em 3% [razão de hazards ajustada (aHR)=1,03; IC 95%:1,03-1,03;  $p<0,01$ ] para cada ano de vida. Além deste fator, para cada ponto de aumento do escore MELD, a probabilidade de óbito/deterioração clínica aumentou em 10% (aHR=1,10; IC 95%:1,09-1,10;  $p<0,01$ ) (fator de risco independente) (THULUVATH; HANISH; SAVVA, 2019).

Em estudo de coorte retrospectivo, conduzido em 20 centros de oito países europeus, com 308 pacientes com insuficiência hepática crônica agudizada, no

período de janeiro de 2018 a junho de 2019, 74 (24%) pacientes faleceram na lista de espera. Na análise multivariada, a idade > 60 anos aumentou em 89% a probabilidade de óbito [razão de hazards (HR)=1,89; IC 95%:1,15-3,11; p=0,0167] (BELLI et al., 2021).

Em duas pesquisas, a idade e o escore MELD também foram identificados como fatores de risco independentes para a mortalidade. No estudo de Berry et al. (2015), a probabilidade de óbito aumentou em 39% (modelo de Cox: aHR=1,39; IC 95%:1,3-1,5) ou em 26% [modelo de riscos competitivos: razão de subhazard ajustada (asHR)=1,26; IC 95%:1,2-1,4] nos candidatos ao TF com idade entre 40 e 49 pacientes; nos pacientes com idade entre 50 e 59 anos, a probabilidade aumentou em 70% (modelo de Cox: aHR=1,7; IC 95%:1,6-1,8) ou 49% (modelo de riscos competitivos: asHR=1,49; IC 95%:1,4-1,6) e, nos candidatos com idade ≥ 60 anos, a probabilidade de mortalidade aumentou em 126% (modelo de Cox: aHR=2,26; IC 95%:2,1-2,4) ou 89% (modelo de riscos competitivos: asHR=1,89; IC 95%:1,8-2,0). As pontuações do MELD investigadas foram entre 9 e 11, entre 12 e 14, entre 15 e 17, entre 18 e 20, entre 21 e 23, entre 24 e 26, entre 27 e 29 e ≥ 30, sendo que as probabilidades de óbito aumentaram em 26% (modelo de Cox: aHR=1,26; IC 95%:1,2-1,4) ou 23% (modelo de riscos competitivos: asHR=1,23; IC 95%:1,2-1,3); 48% (modelo de Cox: aHR=1,48; IC 95%:1,4-1,6) ou 23% (modelo de riscos competitivos: asHR=1,23; IC 95%:1,2-1,3); 80% (modelo de Cox: aHR=1,8; IC 95%:1,7-1,9) ou 13% (modelo de riscos competitivos: asHR=1,13; IC 95%:1,1-1,2); 135% (modelo de Cox: aHR=2,35; IC 95%:2,2-2,5) ou 13% (modelo de riscos competitivos: asHR=1,13; IC 95%:1,0-1,2); 215% (modelo de Cox: aHR=3,15; IC 95%:2,9-3,4) ou 23% (modelo de riscos competitivos: asHR=1,23; IC 95%:1,1-1,3); 341% (modelo de Cox: aHR=4,41; IC 95%:4,0-4,8) ou 25% (modelo de riscos competitivos: asHR=1,25; IC 95%:1,1-1,4); 556% (modelo de Cox: aHR=6,56; IC 95%:5,9-7,3) ou 57% (modelo de riscos competitivos: asHR=1,57; IC 95%:1,4-1,7), e 1.025% (modelo de Cox: aHR=11,25; IC 95%:10,4-12,2) ou 126% (modelo de riscos competitivos: asHR=2,26; IC 95%:2,1-2,5), respectivamente. Em estudo retrospectivo (n=114.347), os resultados indicaram aumento na probabilidade de óbito em 3% (HR=1,03; IC 95%:1,028-1,032; p<0,001), para cada ano de vida, por meio do modelo de Cox ou 2,2% [razão de subhazard (sHR)=1,022; IC 95%:1,02-1,024; p<0,001] no uso do modelo de riscos competitivos. Com relação ao escore MELD, a cada ponto houve aumento em 13,9% (modelo de Cox: HR=1,139; IC 95%:1,133-1,144; p<0,001) ou 3,6% (modelo de riscos

competitivos: sHR=1,036; IC 95%:1,033-1,040;  $p<0,001$ ) na probabilidade de óbito (ROSS et al., 2017).

Em três pesquisas já mencionadas, os resultados evidenciaram o escore MELD como fator de risco independente, ou seja, a cada ponto do escore houve aumento da probabilidade de óbito, sendo 3% (HR=1,03; IC 95%:1,01-1,06;  $p=0,01$ ) no estudo retrospectivo (GOLDARACENA et al., 2019), 6% (HR=1,06; IC 95%:1,03-1,09;  $p<0,001$ ) no estudo de coorte retrospectivo (GUTIN et al., 2019) e 14% (aHR=1,14; IC 95%:1,09-1,19) no estudo de coorte (LOCKE et al., 2020).

Em estudo de coorte retrospectivo multicêntrico realizado em três centros, sendo dois na Holanda (n=246: centro de referência; n=205: centro de validação) e um na Espanha (n=253), com pacientes em lista de espera para o TF no período de 2007 a 2012, os resultados apontaram que cada ponto de aumento do escore MELD correspondeu a um acréscimo equivalente a 6% (centro de referência da Holanda: sHR=1,06; IC 95%:1,01-1,12;  $p=0,027$ ) ou 11% (centro de validação da Holanda: sHR=1,11; IC 95%:1,03-1,20;  $p=0,006$ ) na probabilidade de óbito (efeito líquido). Resultados sobre o efeito do escore MELD sobre a mortalidade não foram encontrados no centro da Espanha (KERBERT et al., 2018).

No estudo de Ferrarese et al. (2019), com amostra total de 876 pacientes, os resultados indicaram que a probabilidade de óbito aumentou em 4% (HR=1,04; IC 95%:1,01-1,08;  $p=0,004$ ) e 6% (HR=1,06; IC 95%:1,01-1,10;  $p=0,008$ ) para cada ano de vida nos pacientes que tiveram infecção bacteriana (n=114) e nos que se recuperaram da infecção, respectivamente. Em contrapartida, os resultados evidenciaram que o MELD foi fator de proteção independente para a mortalidade, diminuindo em 7% (HR=0,93; IC 95%:0,88-0,98;  $p=0,01$ ) a probabilidade de óbito dos pacientes em lista de espera que apresentaram diminuição nas respectivas pontuações do escore MELD, ao longo do tempo de observação.

Os resultados dos estudos mencionados são semelhantes àqueles encontrados na presente pesquisa, uma vez que a idade e o escore MELD foram fatores de risco independentes para a mortalidade, sendo que a idade permaneceu nos dois modelos finais construídos [5% de aumento para cada ano de vida no modelo final 1 (aHR=1,05; IC 95%:1,01-1,11;  $p=0,023$ ) e 6% no modelo final 2 (aHR=1,06; IC 95%:1,01-1,12;  $p=0,021$ )]. O escore MELD permaneceu como fator independente apenas no modelo final 1 (aumento de 10% na probabilidade de óbito para cada ponto do escore: aHR=1,10; IC 95%:1,01-1,19;  $p=0,020$ ).

Com relação às complicações como fatores de risco independentes para mortalidade em candidatos ao TF, em estudo de coorte retrospectivo multicêntrico, a ascite foi identificada, acarretando o aumento de 312% (centro de validação da Holanda: sHR=4,12; IC 95%:1,51-11,26; p=0,006) ou 403% (centro de validação da Espanha: sHR=5,03; IC 95%:1,24-20,44; p=0,024) na probabilidade de óbito (KERBERT et al., 2018). No estudo de Locke et al. (2020), a ascite acarretou o aumento em 11% (aHR=1,11; IC 95%:1,04-1,18) na probabilidade de óbito.

Em outro estudo de coorte, os resultados indicaram a ascite como fator de risco independente para a mortalidade, sendo que a ascite classificada como leve aumentou em 18% (modelo de Cox: aHR=1,18; IC 95%:1,1-1,2) ou 11% (modelo de riscos competitivos: asHR=1,11; IC 95%:1,1-1,2) a probabilidade de óbito e a ascite moderada aumentou em 53% (modelo de Cox: aHR=1,53; IC 95%:1,5-1,6) ou 20% (modelo de riscos competitivos: asHR=1,2; IC 95%:1,1-1,2) (BERRY et al., 2015).

No estudo de Ferrarese et al. (2019), os resultados apontaram que a ascite refratária aumentou em 56% (tiveram infecção bacteriana: HR=1,56; IC 95%:1,02-2,37; p=0,04) e 154% (recuperaram da infecção: HR=2,54; IC 95%:1,26-5,12; p=0,009) a probabilidade de óbito nos candidatos. Além disso, a infecção bacteriana foi considerada fator de risco independente para a mortalidade (aumento de 70% na probabilidade de óbito: HR=1,70; IC 95%:1,07-2,68; p=0,02).

Em estudo de coorte retrospectivo (n=308), os resultados indicaram que a infecção por bactérias multirresistentes a medicamentos aumentou em 283% a probabilidade de óbito/remoção da lista de espera (HR=3,83; IC 95%:2,27-6,46; p<0,0001) (BELLI et al., 2021).

Na presente pesquisa, no modelo final 1, a ascite e a infecção também foram fatores de risco independentes para a mortalidade, sendo que a primeira complicação aumentou 1% (aHR=1,01; IC 95%:1,01-1,02; p=0,045) a probabilidade de óbito e a segunda 2% (aHR=1,02; IC 95%:1,01-1,03; p=0,000).

No estudo de Kerbert et al. (2018), os resultados indicaram que a peritonite bacteriana espontânea aumentou em 411% (sHR=5,11; IC 95%:1,64-15,98; p=0,005) a probabilidade de mortalidade no centro de referência da Holanda (efeito líquido). Esse resultado se assemelha aos resultados da presente pesquisa, sendo que no modelo final 2, tal complicação aumentou em 2% (aHR=1,02; IC 95%:1,00-1,03; p=0,028) a probabilidade de óbito de candidatos ao TF.

No presente estudo, no modelo final 2, a internação foi fator de risco

independente para a mortalidade, com aumento de 1% (aHR=1,01; IC 95%:1,01-1,02; p=0,000) na probabilidade de óbito.

A necessidade de internações ocorre quando o paciente, em lista de espera para o TF, evolui para piora do quadro clínico, sendo fundamental o acompanhamento e a realização de intervenções, de forma periódica, pelos profissionais da saúde em ambiente hospitalar.

A introdução da variável internação (ocorrida em alguma das visitas de seguimento) no modelo multivariado (modelo 2) acarretou a perda de significância estatística para outras variáveis, tais como: o escore MELD e a presença de ascite. Tal contexto sugere que os pacientes internados apresentaram maior gravidade na evolução de seus quadros clínicos e que, na possível rede causal avaliada, a relação entre internação e óbito é mais proximal, enquanto as variáveis aferidas na entrada da lista de espera apresentam relação mais distal com o desfecho. Há que se considerar que, em estudos cujos autores optaram por identificar fatores de risco/proteção para um determinado desfecho, em delineamentos adequados, devem se preocupar em estabelecer possíveis redes causais plausíveis, avaliando, sempre que possível, a proximidade/distância das exposições em relação ao desfecho (relação temporal) (BONITA; BEAGLEHOLE; KJELLSTRÖM, 2010).

Como limitação do estudo, a utilização de prontuários como fonte de informações pode ter acarretado perda de qualidade para algumas exposições de interesse, tanto entre os pacientes classificados como censuras quanto entre os óbitos. Estudos com delineamento de coorte, com eixo temporal retrospectivo, em geral, são conduzidos com a ausência de padronização na coleta de dados e muitas vezes, esbarram em diferentes critérios de classificação na aferição/avaliação das exposições. Além disso, a limitação no tempo disponível para condução do estudo impossibilitou a realização de estudo prospectivo, devido à consequente redução da amostra caso esse eixo temporal fosse adotado. Outra limitação do estudo foi a ausência do cálculo do tamanho amostral, o que permitiria identificar o tamanho necessário para detectar as diferenças importantes.

## *6 Conclusões*

---

Na presente pesquisa, a taxa geral de incidência de mortalidade, no período delimitado do estudo, foi de 0,18%. Além disso, a taxa de incidência foi maior no início da pesquisa, sendo 1,83% no período  $\leq 3$  meses após o ingresso do participante em lista de espera e, menor, no período  $> 1$  ano (0,21%).

No modelo final 1, os fatores de risco independentes para a mortalidade foram a idade, o escore MELD (entrada na lista de espera) e as complicações ascite e infecção.

No modelo final 2, as variáveis idade, peritonite bacteriana espontânea e internação foram fatores de risco independentes para a mortalidade.

A equipe de enfermagem é fundamental na assistência prestada aos candidatos ao TF, uma vez que permanece mais próxima da pessoa, durante todos os momentos que a internação hospitalar se faz necessária, além de realizar o acompanhamento nas visitas ambulatoriais periódicas. Neste cenário destaca-se o papel do enfermeiro, o qual prioriza a assistência aos pacientes mais complexos e graves. O conhecimento científico sobre os fatores de risco para a mortalidade possibilita embasamento do cuidado de enfermagem, principalmente aos pacientes que realmente apresentam probabilidade maior de óbito no serviço de saúde (CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM, 2009).

O processo de enfermagem visa garantir o cuidado de forma sistematizada, ou seja, por meio de cinco etapas recorrentes, as quais buscam auxiliar na tomada de decisão do profissional, a saber: coleta de dados de enfermagem, diagnóstico de enfermagem, planejamento de enfermagem, implementação e avaliação de enfermagem. A primeira etapa refere-se à coleta de dados ou histórico de enfermagem, que visa coletar informações sobre o paciente, família ou coletividade por meio de técnicas e métodos variados. Nessa etapa, podem ser identificados os dados sociodemográficos, clínicos, complicações da doença de base, entre outros. Os resultados do presente estudo podem nortear os enfermeiros na elaboração desta etapa, no tocante à população estudada. O diagnóstico de enfermagem é a segunda etapa, na qual ocorre o processamento, interpretação e agrupamento dos dados para a escolha dos principais diagnósticos de enfermagem de acordo com as condições mais graves do paciente. Os fatores de risco identificados, na presente pesquisa, podem contribuir para a tomada de decisão das condições que apresentam risco maior para os candidatos. O planejamento de enfermagem delimita as intervenções ou ações necessárias para os resultados esperados nos indivíduos ou famílias. A



implementação é a realização dessas intervenções/ações e, a avaliação é o processo que verifica as respostas aos cuidados prestados. É importante ressaltar que é privativo do enfermeiro as etapas de diagnóstico e prescrição de enfermagem, além de supervisionar e orientar os auxiliares e técnicos de enfermagem nas etapas que lhes couberem (CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM, 2009).

O enfermeiro coordenador de transplantes tem responsabilidades diferenciadas do enfermeiro clínico, visto que esse profissional tem papel fundamental de integrar todos os membros da equipe multiprofissional, pacientes e famílias, o que facilita o processo do transplante e a continuidade do cuidado. Além disso, ele atua na garantia da qualidade da assistência prestada por meio de ações desempenhadas em cada fase do processo. Porém, seu papel pode diferir nos variados programas de transplante (CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM, 2004; CINTRA; SANNA, 2005; WINSETT; YORKE; CUPPLES, 2008; MARINHO; CARDOSO; ALMEIDA, 2011).

O enfermeiro coordenador de transplantes também tem a função de realizar a gestão do programa de transplante ao articular as diferentes etapas que constituem o período perioperatório a longo prazo, bem como promover a assistência aos candidatos/receptores e seus familiares quando for preciso (CICOLO; ROZA; SCHIRMER, 2010; INTERNATIONAL TRANSPLANT NURSES SOCIETY, 2011; SWAIN, 2011; TEDESCO, 2011).

Os resultados do presente estudo produziram conhecimento sobre o perfil epidemiológico, complicações decorrentes da doença hepática, taxa de incidência de mortalidade e fatores de risco para a mortalidade de candidatos ao transplante de fígado, sendo que os resultados podem subsidiar a tomada de decisão do enfermeiro para o gerenciamento do cuidado de enfermagem, além de contribuir, com a segurança e qualidade da assistência.

# *Referências*

---

ABREU, F.; SOUSA, F. T.; PRATA, M. M. Hiponatremia: abordagem clínica e terapêutica. **Medicina Interna**, v. 8, n. 11, p. 37-48, 2001.

AKRIVIADIS, E. A. *et al.* Hepatocellular carcinoma. **The British Journal of Surgery**, v. 85, n. 10, p. 1319–1331, 1998.

ALFERINK, L. J. M. *et al.* The impact of infections on delisting patients from the liver transplantation waiting list. **Transplant International**, v. 30, n. 8, p. 807-816, 2017.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS (ABTO). **Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado (2013 - 2020)**. São Paulo: Registro Brasileiro de Transplantes, 2020.

BELLI, L. S. *et al.* Liver transplantation for patients with acute-on-chronic liver failure (ACLF) in Europe: results of the ELITA/EF-CLIF collaborative study (ECLIS). **Journal of Hepatology**, v. 75, n. 3, p. 610-622, 2021.

BERRY, K. *et al.* Portal vein thrombosis is not associated with increased mortality among patients with cirrhosis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 13, n. 3, p. 585-593, 2015.

BLEI, A. T. *et al.* Hepatic encephalopathy. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 96, n. 7, p. 1968-1976, 2001.

BOIN, I. F. S. F. *et al.* Liver transplant recipients mortality on the waiting list: long-term comparison to Child-Pugh classification and MELD. **Transplantation Proceedings**, v. 36, n. 4, p. 920-922, 2004.

BONITA, R.; BEAGLEHOLE, R.; KJELLSTRÖM, T. **Epidemiologia básica**. 2 ed. São Paulo: Livraria Santos Editora Comércio e Importação, 2010.

BOT, D. *et al.* Both muscle quantity and quality are predictors of waiting list mortality in patients with end-stage liver disease. **Clinical Nutrition ESPEN**, v. 42, p. 272-279, 2021.

CAROLI, J.; PLATTEBORSE, R. Portocaval septicemia; liver cirrhosis & septicemia caused by colibacillus. **La Semaine des Hôpitaux de Paris**, v. 34, n. 8/2, p. 472-487, 1958.

CARVALHO, M. S. *et al.* **Análise de sobrevivência: teoria e aplicações em saúde.** 2 ed. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2011.

CATTAU, E. L. *et al.* The accuracy of the physical examination in the diagnosis of suspected ascites. **JAMA**, v. 247, n. 8, p. 1164-1166, 1982.

CHEUNG, K.; LEE, S. S.; RAMAN, M. Prevalence and mechanisms of malnutrition in patients with advanced liver disease, and nutrition management strategies. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 10, n. 2, p. 117-125, 2012.

CICOLO, E. A.; ROZA, B. A.; SCHIRMER, J. Doação e transplante de órgãos: produção científica da enfermagem brasileira. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 63, n. 2, p. 274-8, 2010.

CINTRA, V.; SANNA, M. C. Transformações na administração em enfermagem no suporte aos transplantes no Brasil. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 58, n. 1, p. 78-81, 2005.

CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM (COFEN). Resolução COFEN nº 292/2004. Normatiza a atuação do enfermeiro na captação e transplante de órgãos e tecidos. **Conselho Federal de Enfermagem**, RJ, 7 jun. 2004.

CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM (COFEN). Resolução COFEN nº 358/2009. Dispõe sobre a Sistematização da Assistência de Enfermagem e a implementação do Processo de Enfermagem. **Conselho Federal de Enfermagem**, DF, 15 out. 2009.

COX, D.R. Regression models and life-tables. **Journal of the Royal Statistical Society**, v.34, n. 2, p. 187-220, 1972.

DE CASTRO, O. *et al.* Transplante de fígado: indicação e sobrevida. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 17, supl. 3, p. 83-91, 2002.

FRANCHIS, R. Expanding consensus in portal hypertension. Report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. **Journal of Hepatology**, v. 63, n. 3, p. 743-752, 2015.

DUCA, W. J. *et al.* Liver transplantation using University of Wisconsin or Celsior preserving solutions in the portal vein and euro-collins in the aorta. **Transplantation Proceedings**, v. 42, n. 2, p. 429-434, 2010.

DURAND, F.; VALLA, D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child–Pugh versus MELD. **Journal of Hepatology**, v. 42, n. 1, p. S100-S107, 2005.

ENGEL, B. *et al.* The future of autoimmune liver diseases–Understanding pathogenesis and improving morbidity and mortality. **Liver International**, v. 40, n. S1, p. 149-153, 2020.

FARGO, M. V.; GROGAN, S. P.; SAGUIL, A. Evaluation of jaundice in adults. **American Family Physician**, v. 95, n. 3, p. 164-168, 2017.

FERRARESE, A. *et al.* Outcome of a first episode of bacterial infection in candidates for liver transplantation. **Liver Transplantation**, v. 25, n. 8, p. 1187-1197, 2019.

FITZPATRICK, E. R. Assessment and management of patients with hepatic disorders. In: SMELTZER, S. C. *et al.* **Brunner and Suddarth's textbook of medical surgical nursing**. 1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2010. p. 1116-65.

FLEISCHMAN, M. W. *et al.* NAFLD prevalence differs among hispanic subgroups: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 17, p. 4987, 2014.

GADIPARTHI, C. *et al.* Waitlist outcomes in liver transplant candidates with high MELD and severe hepatic encephalopathy. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 63, n. 6, p. 1647-1653, 2018.

GOLDARACENA, N. *et al.* Live donor liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma offers increased survival vs. deceased donation. **Journal of Hepatology**, v. 70, n. 4, p. 666-673, 2019.

GUTIN, L. *et al.* Comparison of liver transplant wait-list outcomes among patients with hepatocellular carcinoma with public vs private medical insurance. **JAMA Network Open**, v. 2, n. 8, p. e1910326-e1910326, 2019.

HARRIS, P. A. *et al.* Research electronic data capture (REDCap) - A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. **Journal of Biomedical Informatics**, v. 42, n. 2, p. 377-381, 2009.

HAUGEN, C. E. *et al.* Association between liver transplant wait-list mortality and frailty based on body mass index. **JAMA Surgery**, v. 154, n. 12, p. 1103-1109, 2019.

HAUGEN, C. E. *et al.* Multicenter study of age, frailty, and waitlist mortality among liver transplant candidates. **Annals of Surgery**, v. 271, n. 6, p. 1132-1136, 2020.

HAYASHI, H. *et al.* Management of thrombocytopenia due to liver cirrhosis: a review. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 10, p. 2595, 2014.

HUSEN, P. *et al.* Risk factors for high mortality on the liver transplant waiting list in times of organ shortage: a single-center analysis. **Annals of Transplantation**, v. 24, p. 242-251, 2019.

INTERNATIONAL TRANSPLANT NURSES SOCIETY (ITNS). **Introduction to transplant nursing: core competencies**. Pittsburg: International Transplant Nurses Society, 2011.

ISHAQUE, T. *et al.* Liver transplantation and waitlist mortality for HCC and non-HCC candidates following the 2015 HCC exception policy change. **American Journal of Transplantation**, v. 19, n. 2, p. 564-572, 2019.

JACOB NINAN, M. D.; FELDMAN, L. Ammonia levels and hepatic encephalopathy in patients with known chronic liver disease. **Journal of Hospital Medicine**, v. 12, n. 8, p. 659, 2017.

JUAKIEM, W.; TORRES, D. M.; HARRISON, S. A. Nutrition in cirrhosis and chronic liver disease. **Clinics in Liver Disease**, v. 18, n. 1, p. 179-190, 2014.

KAPLAN, E. L.; MEIER, P. Nonparametric estimation from incomplete observations. **Journal of the American Statistical Association**, v. 53, n.282, p. 457-481, 1958.

KERBERT, A. J. C. *et al.* Impact of hepatic encephalopathy on liver transplant waiting list mortality in regions with different transplantation rates. **Clinical Transplantation**, v. 32, n. 11, p. E13412, 2018.

KERR, D. N. S.; PEARSON, D. T.; READ, A. E. Infection of ascitic fluid in patients with hepatic cirrhosis. **Gut**, v. 4, n. 4, p. 394-398, 1963.

KHOUZAM, S. *et al.* Impact of Italian score for organ allocation system on deceased donor liver transplantation: a monocentric competing risk time-to-event analysis. **Transplantation Proceedings**, v. 51, n.9, p. 2860-2864, 2019.

KOSMALSKI, M. *et al.* Changes in the immune system—the key to diagnostics and therapy of patients with non-alcoholic fatty liver disease. **Central-European Journal of Immunology**, v. 43, n. 2, p. 231, 2018.

KRENCKER, E. Bacterium coli commune als Sepsiserreger in 2 fallen von abdominalen krankungen. **Münchener Medizinische Wochenschrift**, v. 54, p. 2095, 1907.

KRÜGER, M. *et al.* Treatment of hepatitis B virus reinfection after liver transplantation with famciclovir. **Hepatology**, v. 20, n. 4, p. 134-134, 1994.

LOCKE, J. E. *et al.* Quantifying sex-based disparities in liver allocation. **JAMA Surgery**, v. 155, n. 7, p. e201129-e201129, 2020.

LONARDO, A. *et al.* Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups. **Digestive and Liver Disease**, v. 47, n. 12, p. 997-1006, 2015.

LUCEY, M. R. *et al.* Selection for and outcome of liver transplantation in alcoholic liver disease. **Gastroenterology**, v. 102, n. 5, p. 1736-1741, 1992.

MAGALHÃES, A. J. B. *et al.* Qual a melhor conduta terapêutica não-medicamentosa para pacientes com doença hepática gordurosa não-alcoólica? **Colloquium Vitae**, v. 6, n. 1, p. 24-33, 2014.

MARINHO, A.; CARDOSO, S. S.; ALMEIDA, V. V. Efetividade, produtividade e capacidade de realização de transplantes de órgãos nos estados brasileiros. **Caderno de Saúde Pública**, v. 27, n. 8, p. 1560-8, 2011.

MARQUES, D. M. *et al.* Sleep quality assessment and daytime sleepiness of liver transplantation candidates. **Transplantation Proceedings**, v. 48, n. 7, p. 2356-2360, 2016.

MARRONI, C. A. *et al.* Liver transplantation and alcoholic liver disease: History, controversies, and considerations. **World Journal of Gastroenterology**, v. 24, n. 26, p. 2785-2805, 2018.

MATOS, T. A. O. G. **Alterações funcionais da albumina na cirrose hepática**. 2018. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) – Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2018.

MAURICE, J. B. *et al.* Validation of the Baveno VI criteria to identify low risk cirrhotic patients not requiring endoscopic surveillance for varices. **Journal of Hepatology**, v. 65, n. 5, p. 899-905, 2016.

MEDINA, J. B. *et al.* Bleeding during and after dental extractions in patients with liver cirrhosis. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 47, n. 12, p. 1543-1549, 2018.

MENDES, K. D. S.; GALVÃO, C. M. Liver transplantation: evidence for nursing care. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 16, n. 5, p. 915-922, 2008.

MENDES, K. D. S.; ROZA, B. A.; BARBOSA, S. F. F.; SCHIRMER, J.; GALVÃO, C. M. Transplante de órgãos e tecidos: responsabilidades do enfermeiro. **Texto & Contexto Enfermagem**, v. 21, n. 4, p. 945-953, 2012.

MENDIZABAL, M. *et al.* Liver transplantation in adults with acute liver failure: outcomes from the Argentinean Transplant Registry. **Annals of Hepatology**, v. 18, n. 2, p. 338-344, 2019.

MEYEROVICH, G. *et al.* Resection vs transplant listing for hepatocellular carcinoma: an intention-to-treat analysis. **Transplantation Proceedings**, v. 51, n. 6, p. 1867-1873, 2019.

NEUBERGER, J. An update on liver transplantation: a critical review. **Journal of Autoimmunity**, v. 66, p. 51-59, 2016.

PAN, Z. Y. *et al.* Pediatric living donor liver transplantation decade progress in Shanghai: characteristics and risks factors of mortality. **World Journal of Gastroenterology**, v. 26, n. 12, p. 1352, 2020.

PAREKH, P. J.; BALART, L. A. Ammonia and its role in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. **Clinics in Liver Disease**, v. 19, n. 3, p. 529-537, 2015.

PEREIRA, W. A. **Organ and tissue transplant manual**. 1st ed. Belo Horizonte: Coopmed Cooperativa Médica, 2012.

REDDY, K. R. *et al.* High risk of delisting or death in liver transplant candidates following infections: results from the North American Consortium for the study of end-stage liver disease. **Liver Transplantation**, v. 21, n.7, p. 881-888, 2015.



ROSS, K. *et al.* Sociodemographic determinants of waitlist and posttransplant survival among end-stage liver disease patients. **American Journal of Transplantation**, v. 17, n. 11, p. 2879-2889, 2017.

SÃO PAULO (Estado). Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Resolução SS 6, de 8 de fevereiro de 2019. Dispõe sobre a estrutura organizacional e operacional do Sistema Estadual de Transplantes de São Paulo. **Diário Oficial [do] Estado de São Paulo**, SP, 12 fev. 2019. Seção 1, p. 24-26.

SILVEIRA, F. *et al.* Análise da mortalidade na lista de espera de fígado no Paraná, Brasil: o que devemos fazer para enfrentar a escassez de órgãos? **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, v. 25, n. 2, p. 110-113, 2012.

SIMONETTO, D. A.; LIU, M.; KAMATH, P. S. Portal hypertension and related complications: diagnosis and management. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 94, n. 4, p. 714-726, 2019.

SINCLAIR, M. *et al.* Low serum testosterone is associated with adverse outcome in men with cirrhosis independent of the model for end-stage liver disease score. **Liver Transplantation**, v. 22, n. 11, p. 1482-1490, 2016.

SWAIN, S. The role of clinical nurse educators in organ procurement organizations. **Progress in Transplantation**, v. 21, n. 4, p. 284-7, 2011.

TAPPER, E. B.; JIANG, Z. G.; PATWARDHAN, V. R. Refining the ammonia hypothesis: a physiology-driven approach to the treatment of hepatic encephalopathy. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 90, n. 5, p. 646-658, 2015.

TAVARES, L. F. *et al.* Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica-Diagnóstico e tratamento: uma revisão de literatura. **Pará Research Medical Journal**, v. 3, n. 2, p. 1-6, 2019.

TEDESCO, J. Acute care nurse practitioners in transplantation: adding value to your program. **Progress in Transplantation**, v. 21, n. 4, p. 278-83, 2011.

TEIXEIRA, H. R. S. *et al.* Anxiety and stress levels on liver transplantation candidates. **Transplantation Proceedings**, v. 48, n. 7, p. 2333-2337, 2016.

THULUVATH, P. J.; HANISH, S.; SAVVA, Y. Waiting list mortality and transplant rates for NASH cirrhosis when compared with cryptogenic, alcoholic, or AIH cirrhosis. **Transplantation**, v. 103, n. 1, p. 113-121, 2019.

VAN VUGT, J. L. A. *et al.* A model including sarcopenia surpasses the MELD score in predicting waiting list mortality in cirrhotic liver transplant candidates: a competing risk analysis in a national cohort. **Journal of Hepatology**, v. 68, n. 4, p. 707-714, 2018.

WICKS, C. *et al.* Comparison of enteral feeding and total parenteral nutrition after liver transplantation. **Lancet**, v. 344, n. 8926, p. 837-40, 1994.

WIESNER, R. *et al.* Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. **Gastroenterology**, v. 124, n. 1, p. 91-96, 2003.

WINSETT, R.; YORKE, J.; CUPPLES, S. **Professional issues in transplantation.** Core curriculum for transplant nurses. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008.

ZIOGAS, I. A. *et al.* Comparison of waitlist mortality between cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma liver transplant candidates. **Liver Transplantation**, v. 26, n. 9, p. 1112-1120, 2020.

# *Apêndice*

---

## APÊNDICE A – Instrumento de Coleta de Dados

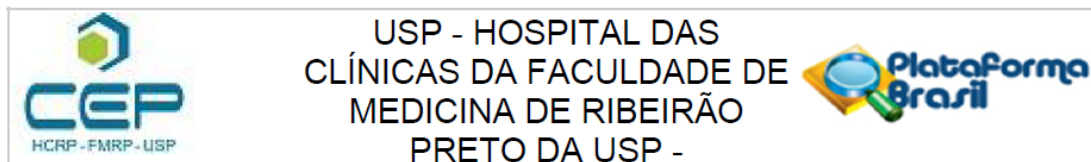
| ROTEIRO PARA A COLETA DE DADOS  |  |
|---|--|
| Nome  |  |
| Nº do prontuário  |  |
| 1. Variáveis sociodemográficas e clínicas (na entrada da lista de espera) |  |
| 1. Data de nascimento   | _ _ / _ _ /  1   9  _ _  |
| 2. Sexo   | ( ) Feminino ( ) Masculino   |
| 3. Escolaridade   | ( ) Analfabeto<br>( ) Ensino fundamental incompleto<br>( ) Ensino fundamental completo<br>( ) Ensino médio incompleto<br>( ) Ensino médio completo<br>( ) Ensino superior incompleto<br>( ) Ensino superior completo |
| 4. Cidade e estado de procedência   |  |
| 5. Peso (kg)  |  |
| 6. Altura (metros)  |  |
| 7. Doenças crônicas:  |  |
| 7.1 Diabetes Mellitus   | ( ) Sim ( ) Não  |
| 7.2 Hipertensão arterial  | ( ) Sim ( ) Não  |
| 7.3 Outra   | ( ) Sim ( ) Não  |
|   | Especificar:   |
| 2. Indicação do transplante de fígado                                     |  |
| 8. Diagnóstico principal para a indicação do transplante de fígado        |  |
| 9. Pontuação do MELD  | ( ) Sim ( ) Não<br>Score:  |
| 10. Pontuação do MELD corrigido   | ( ) Sim ( ) Não<br>Score:  |
| 11. Child-Pugh  | ( ) Sim ( ) Não<br>Score:  |
| 12. Tipo sanguíneo  | ( ) A ( ) B ( ) AB ( ) O   |
| 13. Data da entrada na lista de espera                                    | _ _ / _ _ / 2 0  _ _   |
| 3. Lista de espera*   |  |
| 14. Data do retorno   | _ _ / _ _ / 2 0  _ _   |
| 15. Pontuação do MELD   | ( ) Sim ( ) Não<br>Score:  |
| 16. Pontuação do MELD corrigido   | ( ) Sim ( ) Não<br>Score:  |

|   |   |
|---|---|
| 17. Child-Pugh  | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não<br>Escore:  |
| 18. Albumina sérica (g/dL)  |   |
| 19. Sódio (mEq/L)   |   |
| 20. Hemodiálise (pelo menos 2 sessões na última semana)   | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não   |
| 21. Plaquetas (plaquetas/mm <sup>3</sup> )  |   |
| 22. Complicações  | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não   |
|   | <input type="checkbox"/> Encefalopatia episódica<br><input type="checkbox"/> Encefalopatia persistente<br><input type="checkbox"/> Hemorragia digestiva alta<br><input type="checkbox"/> Hipertensão portal<br><input type="checkbox"/> Ascite<br><input type="checkbox"/> Síndrome hepato-renal<br><input type="checkbox"/> Trombose venosa profunda<br><input type="checkbox"/> Peritonite bacteriana espontânea<br><input type="checkbox"/> Infecção. Especificar:<br><input type="checkbox"/> Outra. Especificar: |
| 23. Internação  | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não<br><input type="checkbox"/> Enfermaria<br><input type="checkbox"/> Unidade de terapia intensiva<br>Duração (dias):  |
| 24. O candidato saiu da lista de espera?  | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não   |
| 25. Data da saída   | _ _ _  /  _ _ _  / 20  _ _ _  |
| 26. Motivo da saída   | <input type="checkbox"/> Transplante<br><input type="checkbox"/> Óbito<br><input type="checkbox"/> Não quer ser transplantado<br><input type="checkbox"/> Transferido para outro estado<br><input type="checkbox"/> Outro:  |
| 27. Causa do óbito  |   |
| <b>*Este bloco (3. Lista de espera) será repetido a cada 6 meses (na data mais próxima do retorno para atualização do MELD)</b> |   |

*Anexo*

---

## ANEXO A – Comitê de Ética em Pesquisa



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Fatores de risco para a mortalidade em candidatos ao transplante de fígado em lista de espera: estudo de coorte retrospectivo

**Pesquisador:** Daniella Maia Marques

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 34504320.3.3001.5440

**Instituição Proponente:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.217.789

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de pesquisa da instituição proponente Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (EERP-USP). O HCFMRP\_USP será uma coparticipante da pesquisa

#### Objetivo da Pesquisa:

De acordo com o parecer da instituição proponente.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com o parecer da instituição proponente.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

De acordo com o parecer da instituição proponente.

#### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

De acordo com o parecer da instituição proponente.

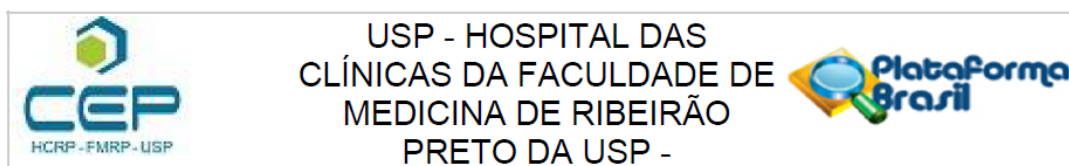
#### Recomendações:

N/A

#### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O CEP tomou ciência e concorda com o parecer da instituição proponente e aprova o HCFMRP-USP como coparticipante da pesquisa.

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
**Bairro:** MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 4.217.789

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O CEP do HC e da FMRP-USP concorda com o parecer ético emitido pelo CEP da Instituição Proponente, que cumpre as Resoluções Éticas Brasileiras, em especial a Resolução CNS 466/12. Diante disso, o HCFMRP-USP, como instituição co-participante do referido projeto de pesquisa, está ciente de suas co-responsabilidades e de seu compromisso no resguardo da segurança e bem-estar dos sujeitos desta pesquisa, dispondo de infra-estrutura necessária para a garantia de tal segurança e bem-estar

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

| Tipo Documento  | Arquivo                                  | Postagem               | Autor                 | Situação |
|---|--|------------------------|-----------------------|----------|
| Outros  | CEP_Oficio_Resposta.pdf                  | 03/08/2020<br>15:56:47 | Daniella Maia Marques | Aceito   |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador                 | Projeto_final_doutorado_candidatosTF.pdf | 03/08/2020<br>15:55:33 | Daniella Maia Marques | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | CEP_Oficio_Dispenza_TCLE.pdf             | 03/08/2020<br>15:51:17 | Daniella Maia Marques | Aceito   |

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RIBEIRAO PRETO, 17 de Agosto de 2020

---

**Assinado por:**  
**MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA**  
(Coordenador(a))

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
**Bairro:** MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br





USP - ESCOLA DE  
ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO  
PRETO DA USP



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Fatores de risco para a mortalidade em candidatos ao transplante de fígado em lista de espera: estudo de coorte retrospectivo

**Pesquisador:** Daniella Maia Marques

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 34504320.3.0000.5393

**Instituição Proponente:** Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto - USP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.194.979

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto em pendência.

#### Objetivo da Pesquisa:

Sem alteração.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

**Riscos:** no projeto de pesquisa e na solicitação de dispensa do TCLE, foi incluída a garantia de sigilo e confidencialidade dos dados.

**Benefícios:** foram incluídos os benefícios indiretos na PB.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sem alteração.

#### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os seguintes documentos: ofício de encaminhamento, projeto de pesquisa e solicitação de dispensa do TCLE.

#### Recomendações:

Não há.

#### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

**Endereço:** BANDEIRANTES 3900

**Bairro:** VILA MONTE ALEGRE

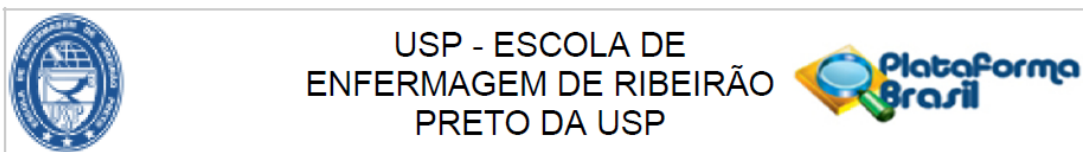
**CEP:** 14.040-902

**UF:** SP

**Município:** RIBEIRAO PRETO

**Telefone:** (16)3315-9197

**E-mail:** cep@eerp.usp.br



Continuação do Parecer: 4.194.979

O CEP-EERP/USP considera que o protocolo de pesquisa ora apresentado contempla os quesitos éticos necessários, estando apto a ser iniciado a partir da presente data de emissão deste parecer.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Parecer apreciado ad referendum.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Parecer apreciado ad referendum.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

| Tipo Documento  | Arquivo                                       | Postagem               | Autor                 | Situação |
|---|---|------------------------|-----------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto                            | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1527437.pdf | 03/08/2020<br>16:01:11 |                       | Aceito   |
| Outros  | CEP_Oficio_Resposta.pdf                       | 03/08/2020<br>15:56:47 | Daniella Maia Marques | Aceito   |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador                 | Projeto_final_doutorado_candidatosTF.pdf      | 03/08/2020<br>15:55:33 | Daniella Maia Marques | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | CEP_Oficio_Dispenza_TCLE.pdf                  | 03/08/2020<br>15:51:17 | Daniella Maia Marques | Aceito   |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura                | AutorizacaoHC.pdf                             | 03/07/2020<br>18:02:57 | Daniella Maia Marques | Aceito   |
| Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável         | CertoEncaminhamentoCEP.pdf                    | 03/07/2020<br>11:40:42 | Daniella Maia Marques | Aceito   |
| Folha de Rosto  | CertoFolhaRostoCEP.pdf                        | 03/07/2020<br>11:37:30 | Daniella Maia Marques | Aceito   |
| Orçamento   | OrcamentoDoutoradoCEP.pdf                     | 01/07/2020<br>09:44:46 | Daniella Maia Marques | Aceito   |
| Cronograma  | CEPCronogramaDoutorado.pdf                    | 01/07/2020<br>09:42:47 | Daniella Maia Marques | Aceito   |

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

Endereço: BANDEIRANTES 3900  
 Bairro: VILA MONTE ALEGRE CEP: 14.040-902  
 UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO  
 Telefone: (16)3315-9197 E-mail: cep@eerp.usp.br



USP - ESCOLA DE  
ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO  
PRETO DA USP



Continuação do Parecer: 4.194.979

RIBEIRAO PRETO, 05 de Agosto de 2020

---

**Assinado por:**  
**Rosane Pilot Pessa**  
**(Coordenador(a))**