






Critério Meld na Fila de Transplantes: Impacto na Mortalidade Geral e por Grupos Diagnósticos

Caio Ribeiro Melki¹ , João Lucas Ribeiro e Fernandes¹ , Agnaldo Soares Lima¹ 

1. Universidade Federal de Minas Gerais 
– Belo Horizonte (MG), Brasil.

 https://doi.org/10.53855/bjt.v25i2.454_pt

Autor correspondente:
ag.soares.lima@gmail.com

Editora de Seção
Ilka Boin

Recebido
Mar. 11, 2022

Aprovado
Abr. 12, 2022

Conflito de interesse
Nada a declarar

Como Citar

Melki CR, Fernandes JLR, Lima AS.
Critério Meld na Fila de Transplantes:
Impacto na Mortalidade Geral e por Grupos
Diagnósticos. BJT. 2022;25(02):e7222.
https://doi.org/10.53855/bjt.v25i2.454_pt

eISSN
2764-1589



Resumo: **Introdução:** A modificação da alocação de enxertos hepáticos para seleção pelo critério de gravidade baseado no *model for end-stage liver disease* (Meld) ainda não foi devidamente analisada no Brasil quanto à distribuição das indicações ao transplante e à mortalidade entre os pacientes inscritos. Em um contexto de baixa doação e captação de órgãos, essa avaliação é relevante. **Objetivo:** Comparar a mortalidade na lista de espera de transplante hepático no Brasil antes e depois da adoção do escore Meld como critério de alocação na fila: geral, por grupo diagnóstico e por faixa de Meld à inscrição. **Métodos:** Foram estudados, retrospectivamente, 899 pacientes (medianas de idade=52,8 anos, índice de massa corpórea=25,2 e Meld=18) divididos nos períodos pré (n=320, 35,6%) e pós-Meld (n=579, 64,4%) e em grupos: 1 (n=480, 53,4%): cirrose etanólica, criptogênica e autoimune; 2 (n=80, 8,9%): doenças biliares; 3 (n=93, 10,3%): doenças metabólicas e outros; e 4 (n=246, 27,4%): cirroses pós-viral B e C. Pontuação especial foi atribuída a 19,5% dos pacientes, de acordo com critérios da legislação. A amostra foi dividida também por faixas de Meld à inscrição (<18; 18-24; e >24). As mortalidades da lista de espera dos grupos pré e pós-Meld foram comparadas na amostra total, em cada grupo diagnóstico e em cada faixa de Meld. **Resultados:** A incidência de indicações ao transplante foi diferente nas eras pré e pós-Meld (p=0,049), aumentando no grupo 3 (de 8,1 para 11,6%) e reduzindo-se no grupo 4 (de 32,5 para 24,5%). Dos inscritos, 32,9% faleceram antes do transplante. O Meld médio aumentou de 16 para 20 (p<0,001), e o tempo médio entre a inscrição e o desfecho (transplante ou óbito) diminuiu de 102 dias para 58 (p=0,028). A mortalidade na lista de espera caiu de 105,7% (pacientes-ano) para 54,9% no grupo pós-Meld (p=0,001). No grupo 1 houve redução de 104,2% (pacientes-ano) para 51,1% (p=0,034), e no grupo 2 a proporção caiu de 160,3% (pacientes-ano) para 52% (p=0,019). Já nos grupos 3 e 4 não houve variação estatisticamente significativa. Na faixa de Meld 1 (<18), a mortalidade variou de 87,2% por paciente-ano a 24,1% por paciente-ano (p=0,005). Na faixa 2 (18-24), variou de 109,8 a 72,4% por paciente-ano (p=0,019). Na faixa de Meld>24, não houve mudança significativa na mortalidade na lista de espera. Por fim, a sobrevida em um, três e 12 meses após o transplante não variou significativamente entre a era pré-Meld e pós-Meld. **Conclusão:** Comparando-se os grupos pré e pós-Meld, os pacientes foram inscritos quando estavam mais graves, e houve redução do tempo médio de evolução na lista para o desfecho e diminuição da mortalidade na lista de espera sem alteração da sobrevida pós-transplante. Os grupos diagnósticos 1 e 2 foram beneficiados. Além disso, a diminuição da mortalidade na lista de espera foi observada entre os pacientes com Meld<24 no momento da inscrição. Essa redução não foi observada no grupo de pacientes com Meld>24.

Descritores: Transplante de Órgãos; Transplante de Fígado; Fígado.

INTRODUÇÃO

O transplante de fígado tem proporcionado tratamento para inúmeros pacientes portadores de doenças hepáticas terminais, sem expectativa de outros métodos terapêuticos menos invasivos. Para atingir o presente sucesso, grandes avanços na imunossupressão, na conservação dos enxertos e na técnica cirúrgica foram obtidos na década de 1980 e continuam sendo aprimorados até os dias de hoje.¹⁻¹³ Entretanto, virtualmente, nenhum país obteve suficiência plena no número de órgãos disponíveis para atender à lista de candidatos a transplante. Esforços para obter número ilimitado de doadores foram feitos com pesquisas em xenotransplantes, mas também não resultaram em solução prática para o problema.^{14,15} Por outro lado, a utilização de enxertos de doadores vivos, de enxertos de doadores com critério estendido e, mais recentemente, de doadores com morte cardíaca aumentou o *pool* de doadores em cerca de 30%.^{5,16-24} Tais medidas não foram suficientes para eliminar as listas de espera para transplante.

No início das atividades de transplante, no século passado, pacientes eram transplantados de acordo com sua chegada à fila, tipo de organização conhecida como lista cronológica. Porém, à medida que a confiança no transplante de fígado aumentava, as filas tornavam-se longas. Pacientes que se apresentavam mais graves e aqueles que se tornavam graves durante o período de espera sucumbiam antes do transplante, tornando crescente a taxa de mortalidade em lista de espera. A alocação de órgãos passou a ser motivo de debate.

Em um primeiro momento, reconheceu-se a urgência de pacientes com hepatites fulminantes e outras situações de risco iminente de morte sem o transplante, conferindo prioridade a esses casos. Nos Estados Unidos os demais pacientes, não urgentes, eram divididos em grupos que necessitavam de suporte hospitalar ou que podiam aguardar em casa. Em cada grupo a ordem de espera era a cronológica.^{13,25} No Brasil, a atividade de transplante de fígado era incipiente nos anos 1980 e 90 e concentrada no estado de São Paulo. O nível de regulação era baixo, e a atribuição de enxertos, feita às equipes, que se revezavam. Nessa ocasião, o surgimento de novas equipes em todo o país tornou necessária uma regulação mais rígida, representada pela lista cronológica, cujas exceções eram apenas a urgência por hepatite fulminante ou retransplantes.²⁶

A atividade de transplante de fígado no Brasil foi crescente, acompanhando o aumento no número de doadores, no entanto a taxa de doadores disponíveis, por milhão de população, manteve-se baixa em relação à de outros países mais desenvolvidos nessa atividade.¹⁶ Dessa forma, a conjugação de baixa captação de órgãos com o aumento do número de pacientes nas listas de espera expôs ainda mais o problema da mortalidade em lista.

A discussão sobre alocação de enxertos por gravidade iniciou-se em diversos países. Em 2001 os Estados Unidos modificaram seu sistema de alocação de enxertos hepáticos, organizando a lista de espera pela gravidade dos pacientes candidatos.^{13,25} A medida da gravidade foi obtida pelo *model for end-stage liver disease* (Meld), ou modelo para doenças hepáticas terminais, acrescido de situações de exceção. O Meld é obtido por cálculo matemático que inclui a dosagem de creatinina, bilirrubinas e a relação normatizada internacional da protrombina (RNI). Esse escore foi desenvolvido para avaliação de pacientes hospitalizados por descompensação de doença hepática, pacientes ambulatoriais com cirrose não colestática, pacientes com cirrose biliar primária e um grupo de pacientes com cirrose não selecionados (variadas etiologias e estágios da doença). Em todos os grupos, verificou-se que o escore seria bom preditor da mortalidade nos três meses seguintes à avaliação.²⁷

A mudança do modelo de alocação, nos Estados Unidos e em outros países, foi seguida de queda na mortalidade em lista de espera, sem comprometimento da sobrevida pós-transplante.^{28,29} Em 2006, o Brasil adotou o sistema de ordenação da lista de espera por gravidade baseada no Meld. O impacto dessa mudança ainda não foi vastamente analisado no Brasil, onde simulações teóricas de fila de espera indicam que, em níveis criticamente baixos de doação, a mudança no critério de alocação não surtiria efeito na prevenção da mortalidade em lista.²⁷

O presente estudo questiona se a intervenção realizada com a ordenação da lista de espera pelo escore Meld causou impacto na distribuição dos pacientes por diagnósticos etiológicos, bem como na mortalidade entre os pacientes em lista. O estudo, já realizado em outros países, justifica-se pelo ambiente de baixa captação de órgãos encontrado no Brasil.

MÉTODOS

Foram estudados, retrospectivamente, 1.168 pacientes, de 12 a 74 anos, inscritos na lista de candidatos a transplante de fígado do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), entre 2002 e 2016. Os dados foram coletados de prontuários físicos e do sistema eletrônico ZeusO, conforme aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (nº 19333913.6.0000.5149). Foram acessados 471 prontuários físicos e 657 prontuários eletrônicos. Duzentos e vinte e nove pacientes foram excluídos pelas razões especificadas na Fig. 1. Foram incluídos na análise 899 pacientes.

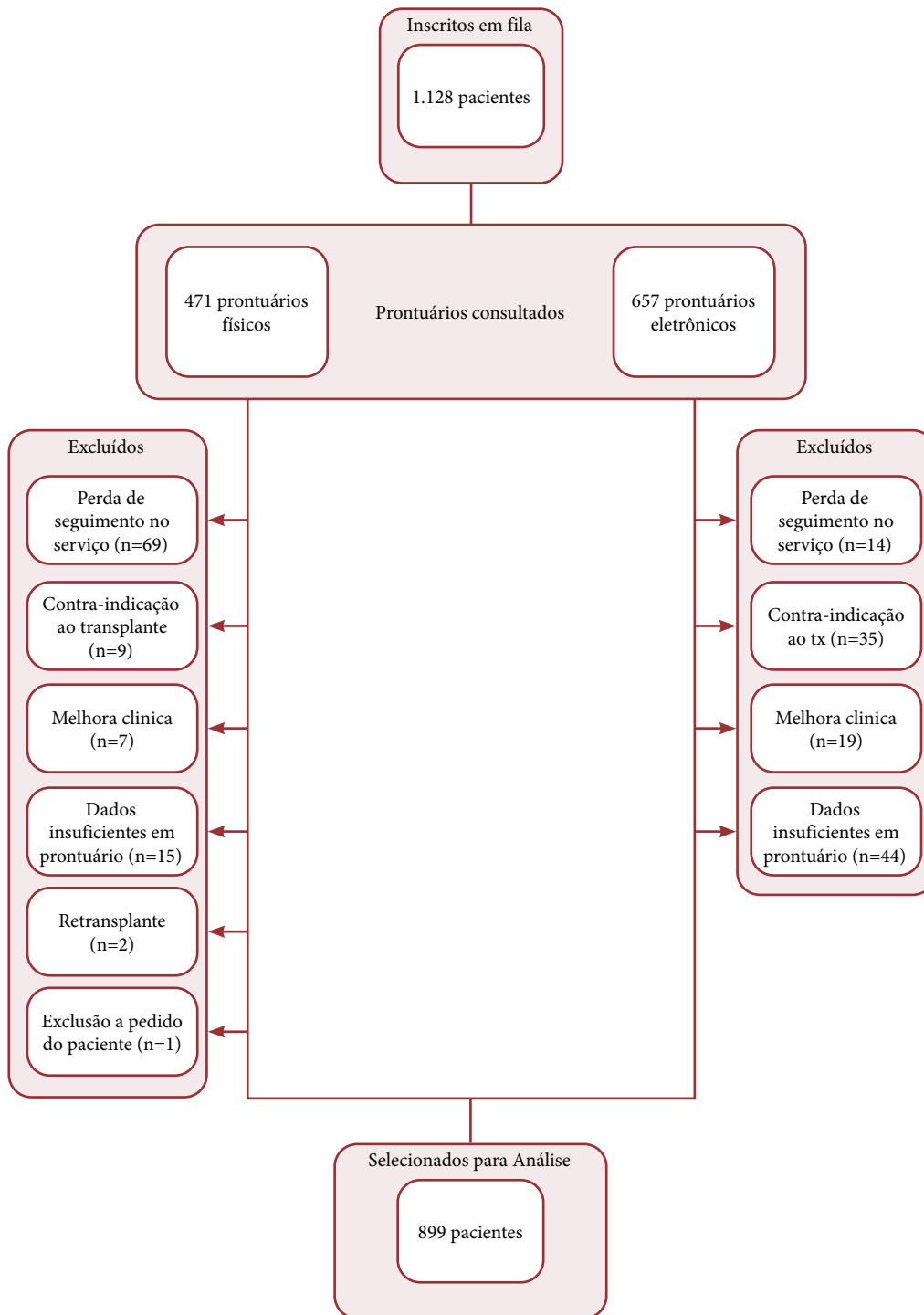


Figura 1. Organograma da obtenção de casos para análise e de casos excluídos do estudo.

Para cada paciente da amostra, foram registrados os seguintes dados: data de inscrição em lista de espera, idade, altura, peso, índice de massa corporal (IMC), grupo sanguíneo ABO, fator Rh, desfecho clínico (óbito ou transplante), escore Meld à inscrição e indicação ao transplante. Foi calculado o tempo de evolução (dias) até o desfecho. Para pacientes inscritos antes da vigência do critério Meld, o escore foi calculado com base nos registros de exames laboratoriais (dosagens séricas de creatinina, bilirrubina total e relação normatizada internacional da atividade da protrombina) coletados com um intervalo de até 90 dias da data de inscrição em fila (Tabela 1). Aqueles que não tinham dados laboratoriais para cálculo que se enquadrassem nesse critério foram excluídos por ausência dos dados necessários em prontuário.

Tabela 1. Variáveis documentadas em 899 pacientes inscritos em lista de candidatos a transplante de fígado e respectivas unidades utilizadas.

	Unidade/variáveis nominais
Idade	anos
Sexo	M / F
IMC	kg/m ²
Data de inscrição e data de desfecho	data
Desfecho	óbito/transplante
Escore Meld à inscrição em fila	valor
Grupo diagnóstico	1 / 2 / 3 / 4
Situação de pontuação especial	Sim / não
Grupo sanguíneo	A / B / O / AB
Fator Rh	Positivo / Negativo
Tempo de evolução em fila	dias

IMC: índice de massa corporal; MELD: *model for end-stage liver disease*.

Os casos foram divididos nos períodos pré-Meld, quando inscritos entre 17 de maio de 2002 e 10 de julho de 2006; e pós-Meld, para os inscritos entre 20 de julho de 2006 e 7 de abril de 2016.

Os pacientes da amostra foram agrupados de acordo com o diagnóstico:

- Grupo 1: cirrose etanólica, criptogênica e autoimune;
- Grupo 2: doenças biliares (atresia de vias biliares, colangite biliar primária, cirrose biliar secundária, colangite esclerosante primária e doença de Caroli);
- Grupo 3: doenças metabólicas e outros (hepatite fulminante, adenomatose hepática, amiloidose, cirrose medicamentosa, deficiência de alfa-1-antitripsina, doença de Wilson, doença policística, esteato-hepatite não alcoólica, metástases hepáticas, oxalose, porfiria, síndrome de Budd-Chiari, trombose da artéria hepática);
- Grupo 4: cirroses pós-viral B e C.

Os casos também foram divididos por faixa de Meld à inscrição, com os seguintes intervalos:

- Faixa 1: Meld à inscrição <18;
- Faixa 2: Meld à inscrição entre 18 e 24;
- Faixa 3: Meld à inscrição >24.

Casos da era pós-Meld foram designados como com pontuação especial e sem pontuação especial, de acordo com a legislação brasileira vigente. As situações previstas para pontuação especial são: tumor neuroendócrino metastático, carcinoma hepatocelular, polineuropatia amiloidótica familiar (graus I, II e III), síndrome hepatopulmonar, hemangioma gigante irrissecável, hemangiomatose ou doença policística com síndrome compartimental, carcinoma fibrolamelar irrissecável e sem doença extra-hepática e adenomatose múltipla bilobar extensa e irrissecável.³⁰

Para análise descritiva da amostra, analisaram-se as variáveis nominais pela frequência. Variáveis contínuas foram classificadas como de distribuição normal ou não normal pelo teste Kolmogorov-Smirnov e apresentadas, respectivamente, como média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil (IIQ). Os grupos pré-Meld e pós-Meld foram comparados por intermédio dos testes estatísticos apropriados para o tipo de distribuição (teste U de Mann-Whitney de amostras independentes, teste z de comparação de proporção).

Foram comparadas as mortalidades pré e pós-Meld na amostra total e posteriormente em cada grupo diagnóstico e em cada faixa de Meld estabelecida. Para análise da variação da mortalidade entre o período pré-Meld e o período pós-Meld, executaram-se os seguintes passos:

- A taxa de mortalidade em fila de transplante foi calculada para cada ano do estudo pela Eq. 1:

$$\text{Taxa de mortalidade} = \frac{\text{Óbitos no ano}}{\text{Pacientes-ano}} \times 100 \quad (1)$$

conforme orientação da Organ Procurement and Transplantation Network, do Departamento de Saúde dos Estados Unidos. O cálculo do parâmetro paciente-ano é feito pela soma dos dias em fila de todos os pacientes naquele ano dividida pelo número total de dias do período (365 dias). Posteriormente, divide-se o número de óbitos em fila do referido período pelo valor paciente-ano e multiplica-se por 100.³¹

- Em cada grupo analisado, foi verificada a distribuição normal ou não normal dos valores de mortalidade pelo teste de Shapiro-Wilk, e calcularam-se as médias ou medianas conforme a distribuição;
- As médias pré e pós-Meld de mortalidade foram comparadas por teste t de Welch bidirecional quando a distribuição foi normal. Já as medianas foram comparadas por teste de Wilcoxon quando a distribuição foi não normal.

Por fim, foi constatado se houve diferença na sobrevida pós-transplante em um mês, três meses e um ano nas amostras pré e pós-Meld por meio do teste χ^2 .

As análises foram realizadas nos *softwares* Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 20) e RStudio. Consideraram-se significantes as diferenças cujo valor p foi menor ou igual a 0,05.

RESULTADOS

Os 899 pacientes inscritos em lista de espera para transplante apresentaram medianas de idade de 52,8 anos, IMC de 25,2 e Meld à inscrição em fila de 18 (Tabela 2). Os pacientes foram divididos nos períodos pré (n=320, 35,6%) – inscritos entre 17 de maio de 2002 e 10 de julho de 2006 – e pós-Meld (n=579, 64,4%) – inscritos entre 20 de julho de 2006 e 7 de abril de 2016. Pontuação especial foi atribuída a 19,5% dos pacientes da era pós-Meld.

Tabela 2. Medianas de idade, Meld e IMC, subdivididos em grupos pré-Meld e pós-Meld*.

	Todos os casos (IIQ)	Pré-Meld (IIQ)	Pós-Meld(IIQ)	Valor p
Idade (anos)	52,8 (16,7)	51,1 (16,4)	53 (17)	0,036
Meld à inscrição	18 (6)	16 (7)	20 (7)	<0,001
IMC (kg/m ²)	25,2 (6)	24,7 (5,4)	25,3 (6,4)	0,013
Tempo de evolução em fila (dias)	72 (88)	102 (233)	58 (150)	0,028
Fator Rh	781 positivos (86,9%) 117 negativos (13%)	283 positivos (88%) 37 negativos (12%)	498 positivos (86%) 81 negativos (14%)	p>0,05
Grupo sanguíneo	A: 371 (41,3%)	A: 135 (42%)	A: 236 (40,7%)	p>0,05
	B: 94 (10,5%)	B: 34 (10,6%)	B: 60(10,3%)	
	AB: 34 (3,8%)	AB: 10 (3,1%)	AB: 24 (4,2%)	
	O: 400 (44,5%)	O: 141 (44%)	O: 259(44,7%)	

*Teste Kolmogorov-Smirnov de uma amostra; IIQ: intervalo interquartil; Meld: *model for end-stage liver disease*; IMC: índice de massa corporal.

Considerando todos os pacientes analisados, 32,9% daqueles inscritos em fila faleceram antes do transplante. Os resultados seguintes são apresentados de modo a evidenciar o comportamento dos dados analisados antes e depois da mudança do critério de alocação na fila (pré-Meld *versus* pós-Meld).

A mediana do Meld à inscrição aumentou de 16 da era pré-Meld para 20 na era pós-Meld (p<0,001). A mediana do tempo decorrido entre a inscrição do paciente em fila e o desfecho (morte ou transplante) se reduziu de 102 para 58 dias (p=0,028).

A distribuição da amostra nos grupos diagnósticos foi a seguinte:

- Grupo 1: n=480, 53,4%;
- Grupo 2: n=80, 8,9%;
- Grupo 3: n=93, 10,3%;
- Grupo 4: n=246, 27,4%.

A mudança na proporção dos grupos diagnósticos na composição da lista de espera (p=0,049) é evidenciada na Tabela 3. O Grupo 4 foi o único que apresentou variação estatisticamente significativa (p=0,001), reduzindo-se de 32,5 para 24,5% da amostra.

Tabela 3. Proporções dos grupos diagnósticos nos períodos pré e pós-Meld*.

	Pré-Meld (n, %)	Pós-Meld (n, %)	Valor p
Grupo 1	162 (50,6)	318 (54,9)	0,220
Grupo 2	28 (8,8)	52 (9,0)	0,910
Grupo 3	26 (8,1)	67 (11,6)	0,100
Grupo 4	104 (32,5)	142 (24,5)	0,001
Total	320	579	

*Teste χ^2 ; Meld: *model for end-stage liver disease*.

A comparação da mortalidade em lista de espera nas eras pré e pós-Meld mostrou redução de 105,7% paciente-ano ($\pm 14\%$), para 54,9% paciente-ano ($\pm 14,1\%$) (p=0,001) (Tabela 4).

Tabela 4. Variação das médias das taxas de mortalidade anual em fila pré e pós-Meld*.

	Pré-Meld (% paciente-ano) \pm DP	Pós-Meld (% paciente-ano) \pm DP	Valor p
Média das taxas de mortalidade	105,7 (± 14)	54,9 ($\pm 14,1$)	p=0,001

*Teste t de Welch; Meld: *model for end-stage liver disease*; DP: desvio padrão.

Houve também variação na taxa de mortalidade em cada grupo diagnóstico entre as duas eras (Tabela 5). A mudança foi significativa no grupo 1, no qual a taxa, que era de 104,2% paciente-ano, diminuiu para 51,1% ($p=0,034$). Também se reduziu significativamente no grupo 2, de 160,3% paciente-ano para 52% paciente-ano ($p=0,019$). Nos grupos 3 e 4 não houve alteração significativa da mortalidade entre as eras pré e pós-Meld.

Tabela 5. Variação da taxa de mortalidade em fila por grupo diagnóstico*.

	Pre-Meld (%paciente-ano)	Pós-Meld (%paciente-ano)	Medida	Valor p
Grupo 1	104,2 (17,8)	51,1 (32,8)	Mediana (IIQ)	0,034
Grupo 2	160,3 ($\pm 55,8$)	52 ($\pm 50,1$)	Média \pm DP	0,019
Grupo 3	197 ($\pm 183,7$)	85,6 ($\pm 65,3$)	Média \pm DP	0,315
Grupo 4	91,6 ($\pm 91,6$)	55,8 ($\pm 55,8$)	Média \pm DP	0,148

*Teste t de Welch para médias e teste de Wilcoxon para medianas; Meld: *model for end-stage liver disease*; DP: desvio padrão; IIQ: intervalo interquartil.

A mortalidade por faixa de Meld variou com significância estatística nas faixas 1 e 2 de Meld à inscrição em fila (Meld<18 e entre 18 e 24, respectivamente). Na faixa 1, a mortalidade variou de 87,2% pacientes-ano para 24,1% pacientes-ano ($p=0,005$). Na faixa 2, foi de 109,8% a 72,4% pacientes-ano ($p=0,019$). Já na faixa de Meld>24 não foi verificada alteração significativa da mortalidade em fila (Tabela 6).

Tabela 6. Variação da taxa de mortalidade em fila por faixa de Meld à inscrição*.

	Pré-Meld (%paciente-ano)	Pós-Meld (%paciente-ano)	Medida	Valor p (bilateral)
Faixa 1	87,2 (36,7)	24,1 (12,9)	Mediana (IIQ)	0,006
Faixa 2	109,8 (42,4)	72,4 (37,8)	Mediana (IIQ)	0,019
Faixa 3	238 (130,4)	352,3 (229,3)	Média (\pm DP)	0,282

*Teste t de Welch para médias e teste de Wilcoxon para medianas; Meld: *model for end-stage liver disease*; faixa 1: Meld à inscrição<18; faixa 2: Meld à inscrição entre 18 e 24; faixa 3: Meld à inscrição>24; DP: desvio padrão; IIQ: intervalo interquartil.

Por fim, a sobrevida pós-transplante em um mês, três meses e um ano não variou significativamente entre amostras pré-Meld e pós-Meld (Tabela 7).

Tabela 7. Sobrevida pós-transplante antes e após instituição do Meld*.

Tempo pós-transplante	Sobrevida pré-Meld (%)	Sobrevida pós-Meld (%)	Valor p
1 mês	84,93	82,71	0,619
3 meses	80,82	78,12	0,562
1 ano	78,08	73,52	0,321

*Teste χ^2 ; Meld: *model for end-stage liver disease*.

DISCUSSÃO

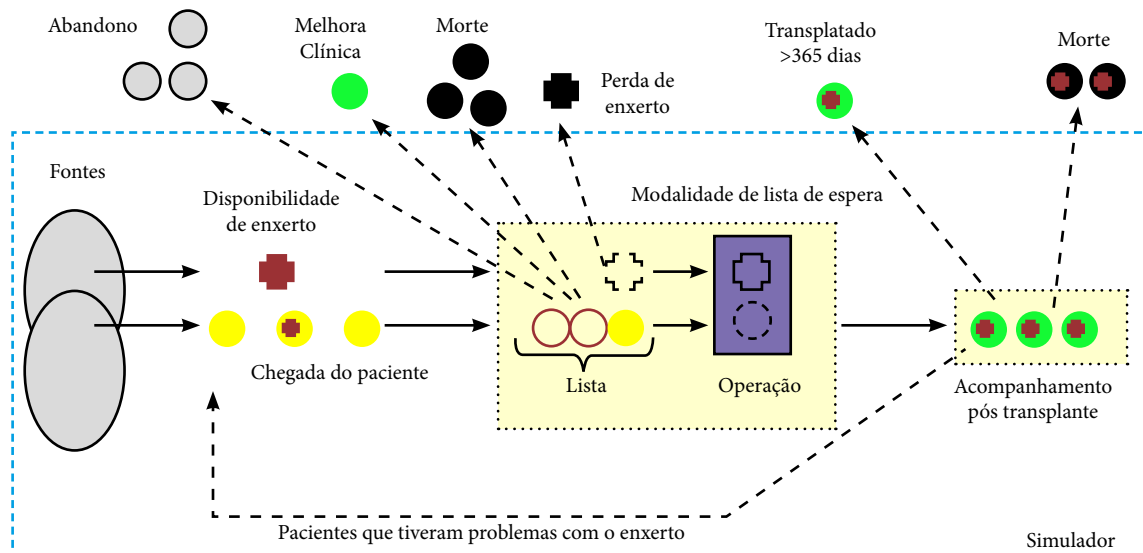
Na maioria das listas de espera para transplante de fígado existe clara desproporção entre o número de candidatos e a quantidade de órgãos ofertada. Tal disparidade exige ordenamentos para regular a distribuição de enxertos. No Brasil, até 2006, prevaleceu o ordenamento por tempo de espera. Se uma vantagem podia ser esperada dessa política, ela resumia-se na nítida transparência determinada pela data de entrada na fila, entretanto pacientes gravemente enfermos sucumbiam à espera em longas filas, enquanto pacientes precocemente encaminhados eram transplantados com gravidade ainda incipiente.

Em 2001 foi introduzido o score Meld no processo de alocação de fígados nos Estados Unidos. Esse processo de alocação de órgãos, baseado na gravidade da hepatopatia, visa minimizar os efeitos de tal desajuste entre demanda e oferta, conforme a premissa de que o paciente mais grave tem maior chance de falecer antes de alcançar o transplante.^{13,25,26} O resultado dessa política foi a redução da mortalidade em lista de espera em alguns países da Europa e nos Estados Unidos.²⁷⁻²⁹

A mudança para alocação baseada na gravidade no Brasil em 2006 trouxe o questionamento sobre a validação desse método em realidade distinta dos contextos americano e europeu.³⁰ Em um país em desenvolvimento e de dimensão continental como o Brasil, há diversos fatores que levam a indagar sobre o resultado dessa mudança. Entre eles, podem-se destacar as baixas taxas de doação na maioria dos estados. Taxas diminutas de doação geram tal desequilíbrio entre a demanda e a disponibilidade de órgãos viáveis, cujo desfecho poderia ser diferente do esperado ocasionado pela mudança de critério.

Oliveira et al.,³² por meio de uma simulação digital da fila de transplantes do Brasil (Fig. 2), concluíram que não haveria diferença de mortalidade ou abandono da fila utilizando-se o sistema Meld ou o sistema de ordem de chegada. O resultado

poderia ser explicado pelos diversos fatores que dificultam o atendimento da demanda de órgãos para transplante, como a grande desproporção entre número de doadores e número de pacientes em fila, a dificuldade de transporte e conservação dos órgãos, entre outros. Sendo assim, hipotetiza-se que o sistema de alocação por escore Meld, que favorece os doentes mais graves na alocação na fila, poderia apenas trocar os doentes que vão a óbito na fila de espera sem alterar a taxa de mortalidade. Essa hipótese se sustentaria na teoria de que, nesse novo sistema, os pacientes inicialmente menos graves, que esperariam maior tempo na fila, não seriam tratados a tempo e faleceriam na mesma proporção que aqueles mais graves faleciam anteriormente no sistema de ordem cronológica de inscrição. Oliveira et al.³³ testaram outro modelo de simulação de lista de transplantes em amostra real de pacientes inscritos para transplante de fígado em São Paulo (2007/2008) e concordaram com a ineficácia da mudança do modelo quando o fator oferta de órgãos é muito limitante.



Fonte: adaptada de Oliveira et al.³³

Figura 2. Dinâmica do modelo de simulação.

Em contraponto, Salvalaggio et al.,³⁴ em 2012, realizaram um estudo utilizando os dados do censo da lista de espera para transplante hepático de São Paulo de 2003 a 2009. Nesse estudo, a taxa não ajustada de óbitos na lista de espera diminuiu após a implementação do sistema Meld (de 91,2 para 33,5/1.000 pacientes por ano, $p < 0,0001$). Os autores concluíram então que o escore Meld poderia ser utilizado como critério de priorização na alocação de enxertos hepáticos com êxito em países em desenvolvimento.

Posteriormente, em 2014, Mattos coordenou um estudo no sul do país que analisou retrospectivamente 162 pacientes da era pré-Meld e 184 da era pós-Meld. Nessa pesquisa, a curva de sobrevivência em fila apresentou melhora estatisticamente significativa. Os autores então concluíram que a utilização do critério Meld na fila de transplantes seria benéfica em relação à sobrevida em fila em curto e longo prazo quando comparada ao critério aplicado antes (cronológico).³⁵

Como se pode observar, o resultado dos estudos citados foi semelhante àqueles encontrados em outros países. Na Suíça, em 2011, Dutkowski et al.²⁹ analisaram retrospectivamente 200 pacientes (100 pré-Meld \times 100 pós-Meld) e denotaram redução da mortalidade em fila de 386 por 1.000 pacientes-ano para 242 por 1.000 pacientes-ano ($p < 0,0001$), sem prejuízo da sobrevida após um ano do transplante. Na Argentina, Cejas et al.,³⁶ em 2013, analisaram desfechos de 3.272 pacientes em lista de espera no período de 2000 a 2010 e observaram redução na mortalidade em lista de 28,5% pacientes-ano para 21,9% pacientes-ano ($p < 0,001$) da era pré-Meld para a era pós-Meld.

O estudo realizado no Hospital das Clínicas da UFMG apresentou resultados semelhantes àqueles realizados em São Paulo (SP) e Porto Alegre (RS), apesar da diferença na taxa de oferta de órgãos entre essas capitais. A taxa de doadores efetivos por milhão de população variou, no período de 2004 a 2016, de 5,2 a 12,5 em Minas Gerais; de 9,2 a 21,2 em São Paulo; e de 11,9 a 25,2 no Rio Grande do Sul. Observa-se que a média dos números de doadores efetivos aumentou nos três estados do período pré-Meld (de 2004 a 2006) para o período pós-Meld (2006 a 2016). A média de doadores efetivos por ano por milhão de população foi de 5,9 pré-Meld em Minas Gerais e 9,7 pós-Meld. Já em São Paulo essa média saltou de 10,4 a 17,5, e no Rio Grande do Sul foi de 12,7 para 16,9.³⁷⁻³⁹

Houve redução da mortalidade em fila após adoção do critério Meld sem prejuízo da sobrevida pós-transplante até um ano. No presente estudo, no entanto, foi também verificado o impacto da mudança nos diferentes grupos diagnósticos, sendo observada menor frequência de transplantes nos pacientes acometidos por cirrose pós-viral B e C. Essa diminuição poderia estar relacionada com a transição epidemiológica em progresso no país, na qual se denotam redução da proporção de doenças infecciosas e

aumento da proporção de doenças crônicas ou à evolução insidiosa da doença de tais pacientes (que poderia resultar em menores valores de Meld), contudo o presente estudo não visou esclarecer esse ponto. Houve predominância do grupo diagnóstico 1 na amostra analisada nas duas eras. A redução significativa da taxa de mortalidade deu-se apenas nos grupos diagnósticos 1 e 2. Destaca-se que o grupo 2 apresentou a maior redução dessa taxa, que passou de 160,3% pacientes-ano a 52% pacientes-ano (valor correspondente a 32,4% da taxa anterior).

Quanto à mortalidade por faixa de Meld, poder-se-ia esperar que a mortalidade em fila fosse reduzir principalmente em faixas de Meld à inscrição mais altas, já que essas faixas passariam a ser priorizadas em fila. No entanto, como consta da Tabela 6, verificou-se redução significativa dessa mortalidade apenas nas faixas 1 e 2 (Meld<18 e entre 18 e 24, respectivamente), sendo a redução mais notável no grupo inscrito com Meld<18 (de 87,2 para 24,1% pacientes-ano). Não se encontrou explicação para esse fenômeno. Talvez o número de doadores não tenha sido suficiente para que os transplantes mais urgentes (em pacientes com Meld elevado) fossem executados a tempo. Esse resultado convida-nos ao questionamento sobre a magnitude da influência de outros fatores além do critério de alocação, como proporção de doadores, eficiência no transporte de órgãos e comunicação entre os serviços de saúde, entre outros, na mudança da mortalidade em fila da era pré-Meld para a era pós-Meld.²⁷

Este estudo contou com a análise de uma amostra consideravelmente mais numerosa que os anteriores sobre o tema no Brasil. Ademais, foi abrangido um período mais extenso que nas demais pesquisas já realizadas. A análise da mortalidade pré e pós-Meld por grupo diagnóstico também ainda não havia sido feita em estudos prévios sobre o tema no país. O estudo está sujeito a erros de aferição e registro, uma vez que os valores de Meld utilizados foram calculados com base em dados de prontuário para pacientes da era pré-Meld. O prazo máximo de 90 dias entre a data dos exames usados para cálculo e a data de inscrição em fila corresponde à legislação vigente para a faixa de Meld de 11 a 18. Essa faixa engloba a mediana (16) de Meld à inscrição da amostra pré-Meld. Não seria possível neste estudo aferir dados laboratoriais em intervalos mais próximos da data de inscrição, como 30 ou sete dias sem prejuízo notável do tamanho da amostra pré-Meld, o que poderia ser questionado como uma limitação.

Quanto aos pacientes da era pós-Meld, os valores considerados foram aqueles utilizados para inscrição em fila, respeitando-se, portanto, as validades determinadas pela legislação para todas as faixas de Meld.⁴⁰ Além disso, a análise da mortalidade por faixa de Meld pode ser comprometida pela ausência da pontuação especial na amostra pré-Meld, uma vez que não havia para esse grupo estabelecimento dessa legislação. Por esse motivo, não foi executada análise por pontuação especial, pois não há registro adequado de situações de pontuação especial para a amostra pré-Meld. É importante ainda observar que, em razão das peculiaridades de cada país e região, que influem diretamente no sistema de transplantes, os resultados dos estudos são dificilmente transferíveis para áreas de condições diferentes daquelas em que foram realizados. É necessário então observar cuidadosamente o impacto da mudança do sistema em cada estado e região, o qual pode divergir.^{26,32,41}

CONCLUSÃO

Concluimos que, após a implementação da alocação de enxertos hepático pelo Meld, houve inscrição de pacientes mais graves, diminuição de tempo médio de evolução e redução da mortalidade em lista. Essa redução de mortalidade foi notada de forma significativa nos grupos de pacientes com cirrose etanólica, criptogênica e autoimune e com doenças biliares. Portanto, esses grupos de pacientes foram os beneficiados pela mudança no sistema de alocação, sendo aqueles com doenças biliares os mais beneficiados. Não houve alteração da sobrevida pós-transplante em um mês, três meses e um ano entre as eras pré e pós-Meld. Por fim, houve redução significativa da mortalidade em fila para pacientes inscritos em fila com Meld<24. Essa queda não foi verificada no grupo de inscritos com Meld>24.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Contribuições científicas e intelectuais substantivas para o estudo: Lima AS e Melki CR; **Concepção e desenho:** Lima AS; **Coleta, análise e interpretação dos dados:** Lima AS, Melki CR e Fernandes JLR; **Redação do artigo:** Melki CR e Lima AS; **Revisão crítica:** Lima AS; **Aprovação final:** Lima AS, Melki CR e Fernandes JLR.

DISPONIBILIDADE DE DADOS DE PESQUISA

Dados serão disponibilizados mediante pedido.

FINANCIAMENTO

Não se aplica.

AGRADECIMENTOS

Não se aplica.

REFERÊNCIAS

1. Song AT, Avelino-Silva VI, Pecora RA, Pugliese V, D'Albuquerque LA, Abdala E. Liver transplantation: fifty years of experience. *World J Gastroenterol*. 2014;20(18):5363-74. <https://doi.org/10.3748%2Fwjg.v20.i18.5363>
2. Hashimoto K, Fujiki M, Quintini C, Aucejo FN, Uso TD, Kelly DM, et al. Split liver transplantation in adults. *World J Gastroenterol*. 2016;22(33):7500-6. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i33.7500>
3. Rand EB, Olthoff KM. Overview of pediatric liver transplantation. *Gastroenterol Clin North Am*. 2003;32(3):913-29. [https://doi.org/10.1016/s0889-8553\(03\)00048-7](https://doi.org/10.1016/s0889-8553(03)00048-7)
4. Stepanova M, Wai H, Saab S, Mishra A, Venkatesan C, Younossi ZM. The outcomes of adult liver transplants in the United States from 1987 to 2013. *Liver Int*. 2015;35(8):2036-41. <https://doi.org/10.1111/liv.12779>
5. Bozkurt B, Dayangac M, Tokat Y. Living donor liver transplantation. *Chirurgia (Bucur)*. 2017;112(3):217-28. <https://doi.org/10.21614/chirurgia.112.3.217>
6. Jadlowiec CC, Taner T. Liver transplantation: current status and challenges. *World J Gastroenterol*. 2016;22(18):4438-45. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i18.4438>
7. Yang LS, Shan LL, Saxena A, Morris DL. Liver transplantation: a systematic review of long-term quality of life. *Liver Int*. 2014;34(9):1298-313. <https://doi.org/10.1111/liv.12553>
8. Brown KA. Liver transplantation. *Curr Opin Gastroenterol*. 2005;21(3):331-6. <https://doi.org/10.1097/01.mog.0000159830.36793.2b>
9. Pomposelli JJ, Verbese J, Simpson MA, Lewis WD, Gordon FD, Khettry U, et al. Improved survival after live donor adult liver transplantation (LDALT) using right lobe grafts: program experience and lessons learned. *Am J Transplant*. 2006;6(3):589-98. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.01220.x>
10. Choudhary NS, Saigal S, Shukla R, Kotecha H, Saraf N, Soin AS. Current status of immunosuppression in liver transplantation. *J Clin Exp Hepatol*. 2013;3(2):150-8. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2013.04.005>
11. Lauterio A, Di Sandro S, Concone G, De Carlis R, Giacomoni A, De Carlis L. Current status and perspectives in split liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2015;21(39):11003-15. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i39.11003>
12. Hackl C, Schlitt HJ, Melter M, Knoppke B, Loss M. Current developments in pediatric liver transplantation. *World J Hepatol*. 2015;7(11):1509-20. <https://doi.org/10.4254%2Fwjh.v7.i11.1509>
13. Schilsky ML, Moini M. Advances in liver transplantation allocation systems. *World J Gastroenterol*. 2016;22(10):2922-30. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i10.2922>
14. Patel MS, Louras N, Vagefi PA. Liver xenotransplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2017;22(6):535-40. <https://doi.org/10.1097/mot.0000000000000459>
15. Cooper DK, Dou KF, Tao KS, Yang ZX, Tector AJ, Eksler B. Pig liver xenotransplantation: a review of progress toward the clinic. *Transplantation*. 2016;100(10):2039-47. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000001319>
16. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos. Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado (2012-2019). Registro Brasileiro de Transplantes. Brasil: Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO); 2019.
17. Tang JX, Na N, Li JJ, Fan L, Weng RH, Jiang N. Outcomes of controlled donation after cardiac death compared with donation after brain death in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transplant Proc*. 2018;50(1):33-41. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2017.11.034>
18. Vanatta JM, Dean AG, Hathaway DK, Nair S, Modanlou KA, Campos L, et al. Liver transplant using donors after cardiac death: a single-center approach providing outcomes comparable to donation after brain death. *Exp Clin Transplant*. 2013;11(2):154-63. <https://doi.org/10.6002/ect.2012.0173>
19. Nemes B, Gaman G, Polak WG, Gelley F, Hara T, Ono S, et al. Extended-criteria donors in liver transplantation Part II: reviewing the impact of extended-criteria donors on the complications and outcomes of liver transplantation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;10(7):841-59. <https://doi.org/10.1586/17474124.2016.1149062>

20. Vodkin I, Kuo A. Extended criteria donors in liver transplantation. *Clin Liver Dis.* 2017;21(2):289-301. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2016.12.004>
21. Nemes B, Gaman G, Polak WG, Gelley F, Hara T, Ono S, et al. Extended criteria donors in liver transplantation Part I: reviewing the impact of determining factors. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;10(7):827-39. <https://doi.org/10.1586/17474124.2016.1149061>
22. Eren EA, Latchana N, Beal E, Hayes D, Jr., Whitson B, Black SM. Donations after circulatory death in liver transplant. *Exp Clin Transplant.* 2016;14(5):463-70.
23. Hou X, Sui W, Che W, Chen J, Dai Y. Current status and recent advances in liver transplant using organs donated after cardiac death. *Exp Clin Transplant.* 2015;13(1):167-76. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v3.i11.167>
24. Miller CM, Quintini C, Dhawan A, Durand F, Heimbach JK, Kim-Schluger HL, et al. The International Liver Transplantation Society Living Donor Liver Transplant Recipient Guideline. *Transplantation.* 2017;101(5):938-44. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000001571>
25. Coombes JM, Trotter JF. Development of the allocation system for deceased donor liver transplantation. *Clin Med Res.* 2005;3(2):87-92. <https://doi.org/10.3121/cmr.3.2.87>
26. Meirelles Júnior RF, Salvalaggio P, Rezende MB, Evangelista AS, Guardia BD, Matielo CE, et al. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. *Einstein (Sao Paulo).* 2015;13(1):149-52. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082015RW3164>
27. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001;33(2):464-70. <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.22172>
28. Asrani SK, Kamath PS. Model for end-stage liver disease score and MELD exceptions: 15 years later. *Hepatol Int.* 2015;9(3):346-54. <https://doi.org/10.1007/s12072-015-9631-3>
29. Dutkowski P, Oberkofler CE, Béchir M, Müllhaupt B, Geier A, Raptis DA, et al. The model for end-stage liver disease allocation system for liver transplantation saves lives, but increases morbidity and cost: a prospective outcome analysis. *Liver Transpl.* 2011;17(6):674-84. <https://doi.org/10.1002/lt.22228>
30. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.160, de 29 de Maio de 2006. Brasil; 2006.
31. Organ Procurement & Transplantation Network. Portal [Internet]. [acessado em 5 set. 2020]. Disponível em: <https://optn.transplant.hrsa.gov/>
32. Moraes ACO, Oliveira PC, Fonseca-Neto OCLD. The impact of the MELD score on liver transplant allocation and results: an integrative review. *Arq Bras Cir Dig.* 2017;30(1):65-8. <https://doi.org/10.1590/0102-6720201700010018>
33. Oliveira AF, Ferreira RPM, Lima AS. Liver transplant waiting list simulation: an agent based model. *Proceedings of the 3rd International Conference on Agents and Artificial Intelligence.* 2011;1:462-8. <https://doi.org/10.5220/0003188904620468> Flávio de Oliveira A., Poley Martins Ferreira R. and Soares de Lima A. LIVER TRANSPLANT WAITING LIST SIMULATION - An Agent based Model. DOI: 10.5220/0003188904620468 In *Proceedings of the 3rd International Conference on Agents and Artificial Intelligence (ICAART-2011)*
34. Flávio de Oliveira A., Poley Martins Ferreira R. and Soares de Lima A.. LIVER TRANSPLANT WAITING LIST SIMULATION - An Agent based Model. DOI: 10.5220/0003188904620468 In *Proceedings of the 3rd International Conference on Agents and Artificial Intelligence (ICAART-2011)*
35. Salvalaggio P, Afonso RC, Pereira LA, Ferraz-Neto BH. The MELD system and liver transplant waiting-list mortality in developing countries: lessons learned from São Paulo, Brazil. *Einstein (Sao Paulo).* 2012;10(3):278-85. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082012000300004>
36. Mattos Â, Mattos AA, Sacco FK, Hoppe L, Oliveira DM. Analysis of the survival of cirrhotic patients enlisted for liver transplantation in the pre- and post-MELD era in southern Brazil. *Arq Gastroenterol.* 2014;51(1):46-52. <https://doi.org/10.1590/s0004-28032014000100010>
37. Cejas NG, Villamil FG, Lendoire JC, Tagliafichi V, Lopez A, Krogh DH, et al. Improved waiting-list outcomes in Argentina after the adoption of a model for end-stage liver disease-based liver allocation policy. *Liver Transpl.* 2013;19(7):711-20. <https://doi.org/10.1002/lt.23665>
38. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado (2009-2016). *Registro Brasileiro de Transplantes.* Brasil: Associação Brasileira de Transplante de Órgãos; 2016.
39. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado (2005-2012). *Registro Brasileiro de Transplantes.* Brasil: Associação Brasileira de Transplante de Órgãos; 2012.
40. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. *Registro Brasileiro de Transplantes.* Brasil: Associação Brasileira de Transplante de Órgãos; 2004.
41. Brasil. Portaria nº 2.600, de 21 de outubro de 2009. Brasil; 2009
42. Marinho A. [A study on organ transplantation waiting lines in Brazil's Unified National Health System]. *Cad Saúde Pública.* 2006;22(10):2229-39. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2006001000029>