

SOBREVIDA DE PACIENTES ADULTOS QUE RECEBERAM TRANSPLANTE DE FÍGADO NO SUS NO PERÍODO 2001-2011

Eliza Antonia de Queiroz (CEDEPLAR/FACE/UFMG e IFMG/Campus Sabará)
Mônica Viegas Andrade (CEDEPLAR/FACE/UFMG)
Kenya Valéria Micaela de Souza Noronha (CEDEPLAR/FACE/UFMG)
Everton Nunes Silva (Universidade de Brasília - UnB)
Jamil Souza Nascimento (Ministério da Saúde)

RESUMO: Os procedimentos de transplantes de fígado têm aumentado no Brasil, sendo a única alternativa para pacientes com doenças hepáticas crônicas. O objetivo foi estimar a sobrevida dos 7.345 pacientes adultos que realizaram transplante de fígado no SUS no período entre janeiro de 2001 e dezembro de 2011. Para tanto, a técnica de pareamento probabilístico foi utilizada. A curva de sobrevivência foi estimada por Kaplan-Meier, e foi estimado também o modelo de riscos proporcionais de Cox. As taxas de sobrevida estimadas foram menores do que as oficiais da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, e de estudos nacionais e internacionais.

PALAVRAS-CHAVE: transplante fígado sobrevida Kaplan-Meier SUS

ÁREA TEMÁTICA 3: Demografia

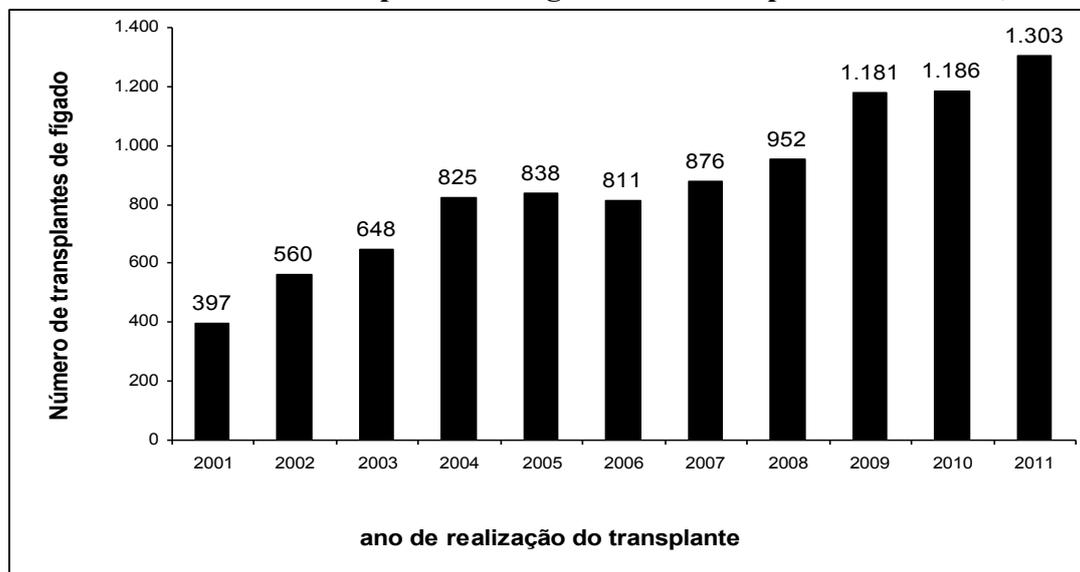
SOBREVIDA DE PACIENTES ADULTOS QUE RECEBERAM TRANSPLANTE DE FÍGADO NO SUS NO PERÍODO 2001-2011

1 INTRODUÇÃO

Os estudos clínicos ressaltam não haver alternativa de tratamento para os pacientes com doença hepática crônica, sendo a única recomendação médica o transplante do fígado ou de parte do órgão nos casos de transplantes intervivos (BRANDÃO et al, 2015, LEITÃO et al, 2003). As doenças hepáticas estão associadas à alta taxa de mortalidade no Brasil. Segundo o Ministério da Saúde, essas doenças crônicas são a 8ª causa de morte entre a população masculina no país, sendo identificada como a causa de óbito para cerca de 30 mil pessoas a cada ano no Brasil (SILVA et al, 2006). A doença hepática crônica é identificada como a causa principal para o transplante hepático em adultos e crianças (ALQAHTANI e LARSON, 2011; KELLY, 2008). Se, por um lado, os procedimentos de transplante de fígado têm contribuído para melhorar a saúde da população acometida por doenças hepáticas crônicas, que não possuem alternativa de tratamento, por outro lado, esse aumento dos transplantes gera fortes impactos orçamentários no Sistema.

O primeiro procedimento de transplante de fígado em humanos relatado foi realizado nos Estados Unidos em 1963, e o primeiro com sobrevida um pouco maior que um ano foi em 1967 (ALQAHTANI e LARSON, 2011; BRANDÃO et al, 2015; MIES, 1998). No Brasil, o primeiro transplante de fígado ocorreu em 1968, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (BRANDÃO et al, 2015). Tem havido um aumento no número de procedimentos de transplantes de fígado no Brasil. O número total de transplantes de fígado passou de 397 em 2001 para 1.303 em 2011 (gráfico 1). O total das 9.577 Autorizações de Internações Hospitalares (AIH) relativas ao procedimento principal de transplante de fígado no Brasil entre 2001 e 2011 pagas pelo SUS representou um montante de recursos de R\$544.427.672 no período de 11 anos (DATASUS/MS).

GRÁFICO 1 - Número de transplantes de fígado realizados pelo SUS - Brasil, 2001-2011



Fonte: Elaboração própria, a partir dos dados do MS/DATASUS – 2001-2011.

A evolução, tanto numérica como dos casos de sucessos, dos procedimentos de transplantes no Brasil resalta a relevância da política nacional de transplantes, como reflexos do desenvolvimento de técnicas médicas de transplantes e de infraestrutura hospitalar, da capacitação da equipe médica envolvida com esses procedimentos, o uso dos medicamentos imunossupressores

prescritos para diminuir a rejeição do órgão transplantado, e a política nacional de captação de órgãos.

Os estudos que evidenciam os desfechos ou resultados dos procedimentos de transplantes de fígado geralmente são baseados na estimativa da taxa de sobrevida pós-transplante. Estas análises são realizadas a partir do acompanhamento de uma coorte específica, definida a cada estudo, de pacientes submetidos ao transplante de fígado em um estabelecimento hospitalar específico, em um período de tempo contemplado no estudo (ABERG et al, 2009; ABERG et al, 2011; ADCOCK et al, 2010; BATISTA et al, 2012; BOIN et al, 2008; BRANDÃO, 2007; COELHO et al, 2005a; FREITAS et al, 2007; GARCIA et al, 2005; LONGWORTH et al, 2003; PAROLIN et al, 2002; PORTELA et al, 2010; TROTTER et al, 2003). Essas coortes apresentam características demográficas diferentes, o que dificulta a comparação dos resultados entre esses estudos. Alguns trabalhos também relacionam as complicações pós-transplante hepático e comorbidades associadas (COELHO et al, 2000; KEEFFE, 1997; LEITÃO et al, 2003; NAIR et al, 2002; PAROLIN et al, 2002; PORTELA et al, 2010; ROCCO e SOARES, 2010; SHIMODA et al, 2001). Outros estudos apresentam melhorias em termos da qualidade de vida desses pacientes pós-transplante de fígado, comparativamente ao período anterior ao transplante (ABERG et al, 2009; ADCOCK et al, 2010; BAMBHA e KIM, 2003; BARCELOS et al, 2008; COELHO et al, 2003a; FERREIRA et al, 2000; PAROLIN et al, 2000; PAROLIN et al, 2001; PAROLIN et al, 2004; PAROLIN et al, 2009).

A taxa de sobrevida dos pacientes transplantados de fígado tem sido a principal medida de resultados apresentada nos estudos. No Brasil, a ABTO começou a divulgar os dados de sobrevida dos transplantados de fígado a partir de 2000. Os dados oficiais da ABTO estimam a sobrevida do paciente pós-transplante de fígado em 78% no primeiro ano, com uma diminuição dessa taxa de sobrevida nos anos subsequentes à realização do transplante de fígado (74% pós 2 anos, 71% pós 3 anos, 70% pós 4 anos, e 69% pós 5 anos) (RBT, 2010; RBT, 2011; RBT, 2012; RBT, 2013; RBT, 2014). Essas taxas de sobrevida estimadas pela ABTO contemplam apenas as informações das equipes de transplantes que informaram 100% dos seus resultados. Como a disponibilização das informações realizada pelas equipes junto à ABTO é voluntária, a sobrevida estimada com base nesses dados pode estar sobrestimada. Em 2010, 78% do total de 55 equipes ativas para transplante de fígado disponibilizaram todos os resultados dos transplantes realizados. Esse percentual tem sofrido uma redução, caindo para 69% em 2011, 59% em 2012, e 57% em 2013, aumentado apenas em 2014 (66% do total de 79 equipes de transplante ativas de fígado), embora ainda inferior à participação em 2010 (RBT, 2010; RBT, 2011; RBT, 2012; RBT, 2013; RBT, 2014).

Não existem, no entanto, estudos específicos que estimam a sobrevida pós-transplante de fígado contemplando a totalidade dos pacientes que fizeram transplante de fígado no Brasil custeados pelo SUS. A metodologia dos estudos que estimam essa taxa de sobrevida contempla o acompanhamento de uma coorte de pacientes que realizou o transplante de fígado em um centro hospitalar transplantador específico, e em um período de tempo definido no estudo (BATISTA et al, 2012; BOIN et al, 2008; BRANDÃO, 2007; COELHO et al, 2005a; FREITAS et al, 2007; GARCIA et al, 2005; PAROLIN et al, 2002; PORTELA et al, 2010). Os trabalhos de referência internacional também estimam a taxa de sobrevida para coortes de pacientes definidas (ABERG et al, 2009; ABERG et al, 2011; ADCOCK et al, 2010; LONGWORTH et al, 2003; TROTTER et al, 2003). As taxas de sobrevida diminuem quanto maior o tempo de observação, sendo essa uma dificuldade adicional para comparar os resultados de estudos que apresentam taxas de sobrevida para períodos diferentes de observação pós-transplante hepático. A comparação internacional também é comprometida pelo fato dos estudos apresentarem taxas de sobrevida para períodos diferentes de observação pós-transplante hepático (ABERG et al, 2009; ABERG et al, 2011; ADAM et al, 2003; ADCOCK et al, 2010; ALGAHTANI e LARSON, 2011; BAMBHA e KIM, 2003; LONGWORTH et al, 2003; PRUTHI et al, 2001; SALVALAGGIO et al, 2011; TROTTER et al, 2003). Os resultados da sobrevida para o Brasil divergem entre si por causa de diferenças metodológicas e das informações utilizadas. A oficial é a da ABTO que tenta utilizar informações para todo o Brasil. Mas existem estudos que estimam com base em informações provenientes de hospitais específicos e que geram resultados diferenciados.

O objetivo deste trabalho foi identificar o total de pacientes adultos com 18 anos e mais de idade que receberam transplante de fígado no SUS, no período entre janeiro de 2001 e dezembro de 2011, e estimar a sobrevida pós-transplante hepático contemplando todos estes pacientes. Na análise optou-se por excluir os pacientes menores de 18 anos, uma vez que os procedimentos dos transplantes de fígado em pacientes pediátricos possuem protocolos médicos distintos. A relevância desse trabalho é evidenciada na contribuição da geração de resultados de sobrevida na perspectiva do SUS, dos transplantes de fígado realizados no Brasil, e não só recorrer a parâmetros internacionais para fazer a avaliação econômica.

2 METODOLOGIA

2.1 Base de dados

As fontes de dados deste estudo são oriundas de dois sistemas de dados administrativos do Ministério da Saúde brasileiro: o Sistema de Informações Hospitalares (SIH/SUS) e o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM). O SIH fornece os registros atinentes aos procedimentos de internação hospitalar realizados e financiados pelo sistema público de saúde, através das Autorizações de Internações Hospitalares – AIH (BRASIL, 2005; BRASIL, 2010). O SIM fornece informações de mortalidade oriundas das declarações de óbito (BRASIL, 2001).

Para o desenvolvimento deste trabalho, foi obtido o acesso institucional aos microdados identificados das AIH e do SIM, junto ao Ministério da Saúde, abrangendo todo o Brasil no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2011.

A base de dados tem como unidade de observação os pacientes que fizeram pelo menos um procedimento de transplante de fígado no Brasil no período de 2001 a 2011 na rede SUS. Para cada paciente obtemos as informações referentes a todos os procedimentos hospitalares, independentemente de estarem intrinsecamente relacionadas à doença hepática ou a eventos associados ao transplante, incluindo os procedimentos de cirurgia de transplante de fígado, de janeiro de 2001 a dezembro de 2011. Além da utilização de serviços hospitalares no SUS, para cada paciente são associadas as informações de mortalidade oriundas do SIM.

Foi utilizado o método estatístico de pareamento probabilístico nas etapas de estruturação da base de dados. O pareamento probabilístico (*record linkage*) é uma ferramenta estatística para combinar as informações de duas ou mais fontes de dados. O objetivo do pareamento probabilístico é encontrar registros pares de uma base de dados em outras fontes de dados que não tenham um número de identificação comum estabelecido previamente (CAMARGO Jr e COELI, 2000; CAMARGO Jr e COELI, 2007; JARO, 1995). O método associa probabilisticamente os indivíduos de diferentes bases de dados, estabelecendo a identificação unívoca do indivíduo através de variáveis comuns às bases de dados, incorporadas em sucessivas rodadas. A técnica de blocagem define a cada rodada uma combinação diferente de variáveis a ser utilizada para essa identificação unívoca (CAMARGO Jr. e COELI, 2002; CAMARGO Jr e COELI, 2007). A incorporação de mais variáveis comuns no pareamento, a cada rodada, diminui os pares duvidosos, que estão na denominada “área sombria”, estabelecendo uma maior precisão para a identificação unívoca dos indivíduos (JARO, 1995). O método de pareamento probabilístico tem sido utilizado na estruturação de bancos de dados para estudos na área de saúde, com foco na mortalidade, sobrevida e na linha de cuidados dos pacientes (CAMARGO JR. e COELI, 2000; BLAKELY e SALMOND, 2002; COUTINHO e COELI, 2006; MACHADO et al, 2008).

A estruturação da base de dados contemplou duas etapas: 1º) identificação dos pacientes que realizaram o transplante de fígado na rede de atendimento do SUS no período 2001-2011; 2º) estimação da sobrevida desses pacientes, a partir do pareamento probabilístico entre o banco de dados dos pacientes que realizaram transplante de fígado no período do estudo e o SIM. Todas as etapas desta estruturação foram realizadas no *software Reclink III* (CAMARGO Jr e COELI, 2007).

Para identificar os pacientes que realizaram pelo menos um procedimento de transplante de fígado entre janeiro de 2001 a dezembro de 2011 financiados pelo SUS foi necessário: 1) estruturar

o banco de dados contendo todas as internações hospitalares no período 2001-2011; 2) identificar os pacientes cujos códigos da AIH referem a procedimentos hospitalares de transplante de fígado; 3) analisar os casos de procedimentos duplicados, com mais de um transplante de fígado no período 2001-2011 (deduplicação). Foi necessário compatibilizar o *layout* das variáveis e padronizar o seu conteúdo uma vez que ao longo do período de análise ocorreram mudanças na forma de registro das informações das AIH.

A identificação dos pacientes transplantados de fígado no SUS foi realizada através do filtro no banco de dados AIH completo dos códigos de procedimentos principais de internação hospitalar referentes ao transplante de fígado. No período de análise cinco códigos de procedimento hospitalar principal foram associados ao transplante de fígado: os códigos 46800085, 46827013 e 47800089 referentes ao período até dezembro de 2007 e os códigos 0505020050 e 0505020068 a partir de janeiro de 2008. Após a seleção desses cinco códigos no banco AIH completo, foram obtidos 9.577 procedimentos de internação hospitalar de transplante de fígado realizados pela rede SUS no período 2001-2011. Esse número de procedimentos coincide com aquele divulgado pelo DATASUS do Ministério da Saúde, no período contemplado. A deduplicação dos registros foi realizada através da aplicação de um novo pareamento probabilístico, utilizando-se o *software Reclink III* (CAMARGO Jr e COELI, 2007). Com a deduplicação, foi gerado um banco de dados contendo na linha cada um dos pacientes submetidos a transplante de fígado pela rede SUS, sem repetição (banco de dados dos transplantados de fígado). Após o procedimento de deduplicação foram identificados, 9.013 pacientes que realizaram pelo menos um procedimento de transplante de fígado no Brasil pelo SUS no período entre janeiro de 2001 a dezembro de 2011. A diferença de 564 procedimentos hospitalares refere-se às cirurgias de retransplantes de fígado realizadas pelo SUS no período contemplado.

Para estimar a sobrevida dos pacientes que foram submetidos ao transplante de fígado no Brasil na rede SUS no período do estudo, foi realizado um outro pareamento probabilístico entre as informações dos pacientes que realizaram transplante de fígado e as informações oriundas do SIM. Foi necessário também compatibilizar as alterações no *layout* e padronização do conteúdo das variáveis o banco de dados completo do SIM. A para cada caso de óbito.

O pareamento probabilístico, utilizando o *software Reclink III* (CAMARGO Jr e COELI, 2007), entre o banco de dados dos pacientes que realizaram transplante de fígado no período e o SIM, utilizando algumas combinações de chaves de blocagem a cada uma das etapas ou rodadas de blocagem definidas. Em cada uma das rodadas ou passos de blocagem do pareamento foram utilizadas as mesmas cinco variáveis para o pareamento:

- ✓ primeiro nome do paciente;
- ✓ último nome do paciente;
- ✓ nome do meio do paciente;
- ✓ data de nascimento do paciente;
- ✓ município de residência do paciente.

Com o pareamento foi criada uma variável de identificação unívoca que estabeleceu a articulação das informações contidas em uma base de dados e na outra, em um banco de dados final que contemplou informações de ambas as bases pareadas, articuladas por um único código identificador (CAMARGO Jr e COELI, 2007). Após o pareamento probabilístico, os casos duvidosos (na área cinzenta) foram analisados individualmente e definidos como pares verdadeiros ou não. O banco de dados resultante da identificação unívoca dos pacientes apresentava na linha, para cada paciente que realizou o transplante de fígado pela rede SUS no Brasil no período 2001-2011, informações sobre as internações hospitalares relativas aos procedimentos de transplante de fígado realizados no período entre janeiro de 2001 e dezembro de 2011, e de óbito desses pacientes, podendo-se calcular a sobrevida desses pacientes pós-transplante de fígado e os gastos hospitalares específicos dos procedimentos de transplante de fígado realizados por cada paciente transplantado no período 2001-2011.

2.2 Metodologia de estimação da sobrevida dos pacientes adultos que realizaram transplante de fígado

2.2.1 Função de sobrevivência e de Riscos

Na abordagem dos modelos de sobrevivência, com diversas aplicações na área de saúde, a variável resposta é o tempo transcorrido entre a entrada do indivíduo no estudo e a ocorrência de um determinado evento especificado, definido de forma a ser relacionado com a exposição ou tratamento desse indivíduo. A partir da amostra é possível estimar a probabilidade de um indivíduo sobreviver até um tempo determinado.

A função de distribuição acumulada, $F(t)$, de uma variável aleatória é definida como a probabilidade de um evento ocorrer até o tempo t :

$$F(t) = P(T \leq t)$$

Logo, $S(t)$ é o complemento da função de distribuição acumulada $F(t)$:

$$S(t) = 1 - P(T \leq t) = 1 - F(t) = P(T > t)$$

Portanto, a especificação da função de sobrevivência é:

$$S(t) = P(T > t)$$

onde T é o tempo de sobrevivência ou até a ocorrência do evento (em alguma unidade de tempo).

A função de sobrevivência $S(t)$ é uma função de probabilidade do tempo de ocorrência de um evento (T) ser maior do que um momento no tempo definido (t). Estabelece a probabilidade de um indivíduo sobreviver por um tempo (T) maior do que um determinado momento do tempo t especificado (BRIGGS et al, 2006; BUSTAMANTE-TEIXEIRA et al, 2002; GLEVES et al, 2010).

Na estimação dos modelos de sobrevivência tem que se considerar a existência de censura e/ou truncagem nos dados. A censura à esquerda é descrita quando não se conhece o momento da ocorrência do desfecho, mas sabemos que ele ocorreu antes do tempo observado, ou seja, o tempo observado é maior que o tempo de falha. Já a censura à direita é aquela em que o tempo de ocorrência do evento está à direita do tempo de interesse, ou seja, o tempo entre o início do estudo e o evento é maior do que o tempo observado. Existe ainda a censura intervalar, que ocorre quando é conhecido somente que o evento de interesse ocorreu em um certo intervalo de tempo, ao longo do tempo total de acompanhamento do estudo, mas não se sabe precisar em qual momento ocorreu exatamente o evento. A truncagem ocorre quando o paciente é retirado do estudo sem ter ocorrido o desfecho. A truncagem à esquerda ocorre quando os indivíduos já experimentaram o evento antes do início do estudo. E a truncagem à direita ocorre quando o critério de seleção inclui somente os que sofreram o evento (BRIGGS et al, 2006; GLEVES et al, 2010).

A estimação da função de sobrevivência para dados censurados é realizada através do estimador de Kaplan-Meier. Esse estimador é não paramétrico, ou seja, não assume nenhuma distribuição de probabilidade para a variável resposta tempo de sobrevida. A curva de sobrevivência de Kaplan-Meier é a representação gráfica que relaciona o tempo decorrido (eixo horizontal) e a probabilidade de sobrevivência (eixo vertical), tal como definida na função de sobrevivência $S(t)$. A função de sobrevida é decrescente, sendo que quanto maior o tempo de sobrevida observado menor é a probabilidade de sobrevida (BUSTAMANTE-TEIXEIRA et al, 2002; CARVALHO et al, 2011; COLLETT, 2003; KLEINBAUM e KLEIN, 1996).

Alternativamente, a abordagem da análise de sobrevivência pode ser realizada também pela Função de risco. A função de risco estabelece qual o risco de sofrer o evento até um determinado tempo t . A Função de risco é definida da seguinte forma:

$$h(t) = \lim_{dt \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T \leq t + dt | T \geq t)}{dt}$$

E a Função de risco acumulada:

$$H(t) = \int_0^t h(u) du$$

A aplicação da análise de sobrevivência para os pacientes adultos submetidos a transplante de fígado no SUS estimou o tempo (em anos) que decorreu até o evento óbito dos pacientes que realizaram pelo menos um procedimento de transplante hepático pelo SUS no Brasil, no período compreendido entre 2001 e 2011. Assim, foi possível estimar o tempo de sobrevida de um paciente submetido a transplante hepático, a partir dos nossos dados. A função de sobrevivência aplicada ao estudo especificou a probabilidade de sobrevida do paciente adulto submetido a transplante de fígado, para diferentes referências temporais. Nessa abordagem da sobrevida pós-transplante de fígado foi identificada a existência de censura à direita, na medida em que o indivíduo pode não sofrer o evento óbito até o fim do período de acompanhamento dos procedimentos de transplante de fígado. Para esses pacientes que não foram a óbito até o final do período contemplado no estudo o tempo exato de sobrevida não é conhecido. A data de censura à direita adotada para o desfecho de óbito foi 31/12/2011 neste estudo. A variável resposta da função de sobrevivência aplicada ao estudo foi o tempo (em anos) decorrido desde o transplante de fígado até o final do período de análise para os pacientes que não foram a óbito (censura à direita) ou até o óbito do paciente para os que faleceram durante esse período. As curvas de sobrevida foram estimadas considerando todos os pacientes adultos transplantados de fígado no SUS, no período 2001-2011. Posteriormente, a sobrevida foi estimada por coortes de pacientes separadamente, sendo essas coortes definidas pelo ano de internação para realização do primeiro procedimento de transplante de fígado.

O teste estatístico de Log-Rank foi utilizado para comparar duas ou mais curvas de sobrevida, especificadas pelo estimador de Kaplan-Meier separadamente para diferentes subgrupos definidos, testando se as diferenças entre as funções de sobrevida desses subgrupos são estatisticamente significativas (BRIGGS et al, 2006; GLEVES et al, 2010). Além da curva geral de sobrevida de Kaplan-Meier de pacientes adultos transplantados de fígado no SUS, foram estimadas separadamente as curvas de sobrevida de Kaplan-Meier para subgrupos, conforme atributos definidos: a) sexo do paciente; b) idade do paciente no momento de realização do primeiro transplante de fígado no período 2001-2011; c) tipo de doador (cadavérico ou doador vivo) no primeiro transplante de fígado realizado; d) caráter da internação hospitalar para realização do primeiro transplante de fígado (eletivo ou não-eletivo); e) se realizou retransplante de fígado no período; e f) por UF do hospital em que foi realizado o primeiro transplante de fígado no período. Foi aplicado o teste de Log-Rank, para avaliar se a diferença na probabilidade do tempo de ocorrência do evento óbito pós-transplante de fígado foi estatisticamente significativa entre esses subgrupos definidos. As hipóteses testadas foram: H0: não há diferença estatisticamente significativa entre as curvas de sobrevivência para os subgrupos especificados; H1: há diferença estatisticamente significativa entre as curvas de sobrevivência. Se o valor de $Pr > \chi^2$ for maior que 0,05, aceita-se H0, indicando que não houve diferença estatisticamente significativa entre as curvas de sobrevivência, com nível de significância de 5%. O resultado do teste de Log-Rank possibilitou identificar quais covariáveis estariam associadas com o tempo de sobrevida dos pacientes pós-transplante de fígado, e que foram incorporadas no modelo de Cox.

2.2.2 Modelo de riscos proporcionais de Cox

Para a estimação da sobrevida com dados censurados, as técnicas mais usuais são o estimador de Kaplan-Meier e o modelo de risco proporcional de Cox. Ambos adotam como suposição que a causa de perda de seguimento seja independente do tempo de sobrevida (BRIGGS et al, 2006; GLEVES et al, 2010).

O modelo de regressão de Cox é semi-paramétrico, na medida em que não requer a escolha de alguma distribuição estatística específica de probabilidade para representar os tempos de sobrevivência. Esse modelo de Cox utiliza a razão de risco na sua especificação, e avalia se possíveis covariáveis podem estar relacionadas com o tempo de sobrevivência.

A especificação básica do modelo de regressão de Cox (1972) é:

$$\lambda_i(t | x) = \lambda_0(t) \cdot \exp\{\beta_1 x_{i1} + \dots + \beta_k x_{ik}\}$$

A expressão geral deste modelo para p covariáveis de modo que x seja um vetor com os componentes $x = (x_1, \dots, x_p)'$ é:

$$\lambda_i(t | x) = \lambda_0(t) g(x_i' \beta) \quad (1)$$

sendo $\lambda_0(t)$ a função de risco ou função de taxa de falha base, com $\lambda_0(t)$ e $g(\cdot)$ funções não-negativas em que $g(\cdot)$ é especificada de tal forma que $g(0)=1$. Usualmente $g(\cdot)$ é expressa por:

$$g(x_i' \beta) = \exp\{x_i' \beta\} = \exp\{\beta_1 x_{i1} + \dots + \beta_p x_{ip}\},$$

sendo β o vetor de parâmetros associados às covariáveis, o vetor β_i mede o efeito de cada variável X_i na função de risco λ_i . Esta forma para $g(\cdot)$ garante que $\lambda(t)$ seja sempre não negativa.

De acordo com a equação (1), o risco para o indivíduo i no tempo t é o produto de dois fatores: uma função de risco de base (*baseline hazard*), $\lambda_0(t)$, que não é especificada, exceto que não pode ser negativa; e uma função linear de um conjunto de k covariáveis X_i fixas, as quais são exponenciadas. Os coeficientes (β 's) estimados pelo modelo de regressão de Cox medem os efeitos das covariáveis sobre a função de risco ou de taxa de falha.

O modelo de regressão de Cox é também denominado modelo de riscos proporcionais de Cox devido à suposição de taxa de riscos ou falhas proporcionais, que deve ser atendida. A razão entre os riscos de ocorrência do evento de dois indivíduos i e j , com covariáveis $x_i = (x_{i1}, x_{i2}, \dots, x_{ip})$ e $x_j = (x_{j1}, x_{j2}, \dots, x_{jp})$ é:

$$\frac{\lambda_i(t | x_i)}{\lambda_j(t | x_j)} = \frac{\exp\{x_i' \beta\}}{\exp\{x_j' \beta\}}$$

Essa razão de riscos não varia ao longo do tempo, e, portanto, é denominado modelo de riscos proporcionais de Cox. O modelo de riscos proporcionais implica que o risco para um indivíduo i com características X^* é uma proporção fixa do risco para outro indivíduo j com características X , resultando em uma razão de riscos constante ao longo do tempo. Isto significa que a razão de riscos não depende do tempo de exposição ao risco, e, uma vez que X^* e X forem definidos, ela se torna constante. Este modelo é também denominado modelo de riscos proporcionais pois a razão das taxas de falha de dois indivíduos diferentes é constante no tempo. Esta razão de riscos não depende do tempo (BRIGGS et al, 2006; GLEVES et al, 2010).

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Esse capítulo apresenta os resultados obtidos do estudo dos pacientes transplantados de fígado pela rede SUS no Brasil, no período 2001-2011. Na primeira seção foi feita uma descrição de algumas características principais dos pacientes adultos transplantados de fígado, que foram contemplados nesse trabalho. Na sequência, foram apresentados os resultados da estimação da sobrevida e do modelo de Cox para esses pacientes.

3.1 Análise descritiva dos pacientes adultos que realizaram transplante de fígado no Brasil no SUS no período 2001-2011

Entre janeiro de 2001 a dezembro de 2011, foram realizados 9.515 procedimentos de transplante de fígado no SUS. Desses, 71 foram excluídos por não apresentarem preenchimento do nome do paciente na AIH. Esses casos excluídos representaram apenas 0,7% do total de procedimentos identificados no período 2001-2011.

O total de 9.444 procedimentos de transplante de fígado realizados no SUS refere-se a 8.871 pacientes, sendo que 8.331, 93,9%, foram submetidos a um único procedimento. Dos 540 pacientes submetidos a mais de um transplante, 507 realizaram dois transplantes de fígado, e 33 três no período de análise. Esses números de pacientes transplantados de fígado estão de acordo com os dados oficiais divulgados no Datasus.

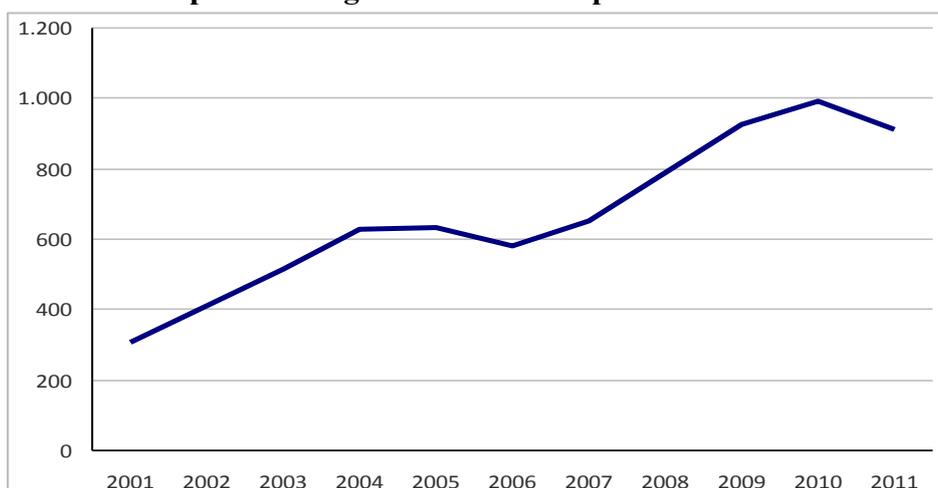
Do total de 8.871 pacientes transplantados de fígado, 1.468 tinham idade inferior a 18 anos (16,5%) no momento da realização do primeiro transplante de fígado. Optou-se por excluir os pacientes menores que 18 anos nesse trabalho, uma vez que os procedimentos dos transplantes de

figado em pacientes pediátricos possuem protocolos médicos distintos. Entre os menores de idade no momento de realização do primeiro procedimento de transplante de fígado, ao contrário dos pacientes adultos, a maioria era constituída por mulheres (53,1%), e os procedimentos de transplante de fígado mais frequentes foram de intervivos (41,7%), e em caráter eletivo (53,1%). A idade média e mediana foi igual a 6,1 e 3,5 anos respectivamente, indicando uma proporção elevada de crianças entre os pacientes menores que 18 anos.

Dos 7.403 pacientes adultos transplantados de fígado foram ainda excluídos 58 pacientes, em virtude de terem pelo menos uma das datas de internação, seja para a realização do primeiro procedimento de transplante de fígado ou dos retransplantes de fígado ou das outras internações hospitalares desses pacientes, registrada como posterior à data de óbito. Assim, o universo final de análise desse estudo foram os 7.345 pacientes com 18 anos e mais de idade no momento de realização do primeiro transplante de fígado.

O gráfico 2 mostra o crescimento dos pacientes adultos transplantados de fígado no período 2001-2011. Observou-se uma quebra estrutural no período, com taxas de crescimento do número de transplantados diferentes nesses dois momentos: de 2001 a 2004, e de 2006 a 2010. Apenas entre 2005 e 2006 e no último ano contemplado no estudo observou-se uma queda no número de pacientes adultos transplantados de fígado (gráfico 2).

GRÁFICO 2 - Evolução do total de pacientes de 18 anos e mais de idade que realizaram o transplante de fígado no Brasil no período 2001-2011



Fonte: Elaboração própria, a partir dos dados do MS/SUS/SIH e MS/SIM – 2001-2011.

Na tabela 1 foi registrado o número de pacientes adultos por coorte de pacientes. Houve um crescimento de quase 200% no total de pacientes transplantados de fígado no período 2001-2011. Entre 2001 e 2004 a taxa líquida de crescimento foi de 105,9%, enquanto no período 2006-2010 essa taxa foi menor (71,1%).

Em relação aos pacientes que fizeram mais de um procedimento de transplante de fígado, o percentual de retransplantes no período 2001-2011 foi baixo. Apenas 6% do total dos 7.345 pacientes adultos fizeram retransplante de fígado, não havendo um destaque no número de retransplantes em nenhuma das coortes (tabela 1).

TABELA 1 - Pacientes de 18 anos e mais de idade que realizaram o transplante de fígado no SUS - Total e por status de retransplante de fígado, 2001-2011

Ano	Total de pacientes transplantados de fígado	Total de pacientes com retransplante de fígado	Percentual de retransplante de fígado
2001	305	7	2%
2002	410	17	4%
2003	514	27	5%
2004	628	37	6%
2005	633	31	5%
2006	581	30	5%
2007	653	27	4%
2008	790	46	6%
2009	927	66	7%
2010	994	55	6%
2011	910	76	8%
Total	7.345	419	6%

Fonte: Elaboração própria, a partir dos dados do MS/SUS/SIH e MS/SIM – 2001-2011.

Entre os pacientes adultos, 50% tiveram como diagnóstico principal a cirrose hepática, seguido de insuficiência hepática (34,6%) e cirrose hepática alcoólica (12,4%) (tabela 2).

TABELA 2 - Pacientes de 18 anos e mais de idade que realizaram transplante de fígado no SUS no período 2001 a 2011, segundo CID do diagnóstico principal

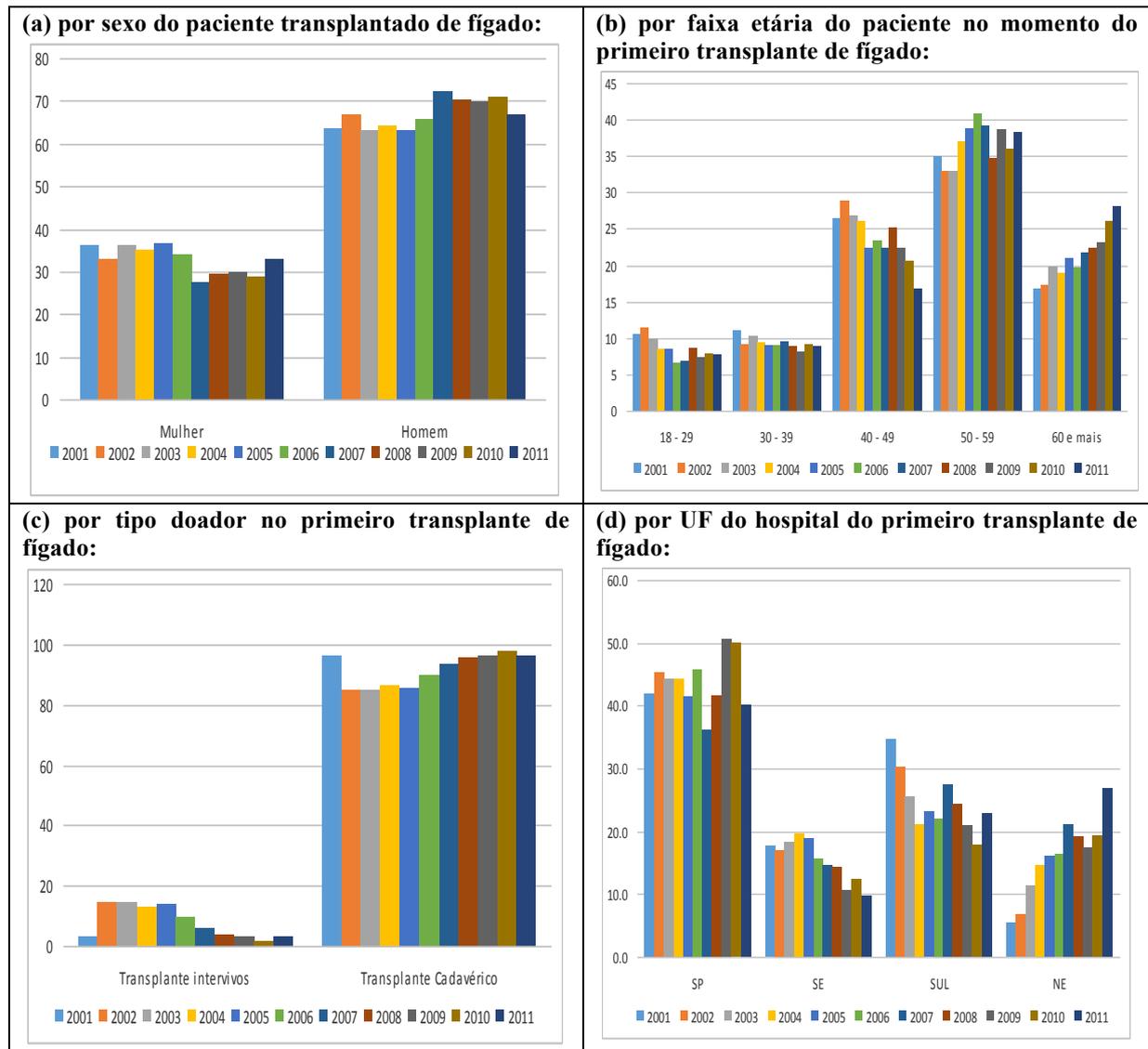
CID do diagnóstico principal do transplante de fígado	Número	Percentual
Cirrose Hepática	3.676	50,0%
Insuficiência Hepática	2.539	34,6%
Cirrose Hepática Alcoólica	908	12,4%
Fígado transplantado	148	2,0%
Outros	34	0,5%
Falência ou rejeição de transplante de fígado	21	0,3%
Hepatite viral	10	0,1%
Neoplasias	6	0,1%
Hepatite crônica	3	0,0%
Total	7.345	100%

Fonte: Elaboração própria, a partir dos dados do MS/SUS/SIH e MS/SIM – 2001-2011.

Em todas as coortes a maior parte dos transplantes de fígado foi realizada em homens, com uma predominância do grupo etário de 50 a 59 anos. A análise temporal mostra um envelhecimento dos pacientes transplantados, observando-se um aumento da participação da faixa etária de idosos com 60 anos e mais, a qual alcança quase 30% dos transplantes de fígado em 2011 (figura 1). A idade máxima registrada desses pacientes foi de 78 anos.

Em relação ao procedimento, destaca-se a predominância dos transplantes de fígado a partir de doador cadavérico em todas as coortes de pacientes adultos (figura 1). A Unidade da Federação de residência registrada na AIH dos pacientes coincide com a UF de localização do hospital onde o procedimento de transplante de fígado foi realizado. A maior parte dos transplantes foi realizada em São Paulo, 44,4%. Nas coortes de 2009 e 2010 mais de 50% dos transplantes foi realizada nesta UF (figura 1).

FIGURA 1 - Distribuição dos pacientes adultos (18 anos e mais) transplantados de fígado no SUS no período 2001-2011, conforme atributos demográficos específicos

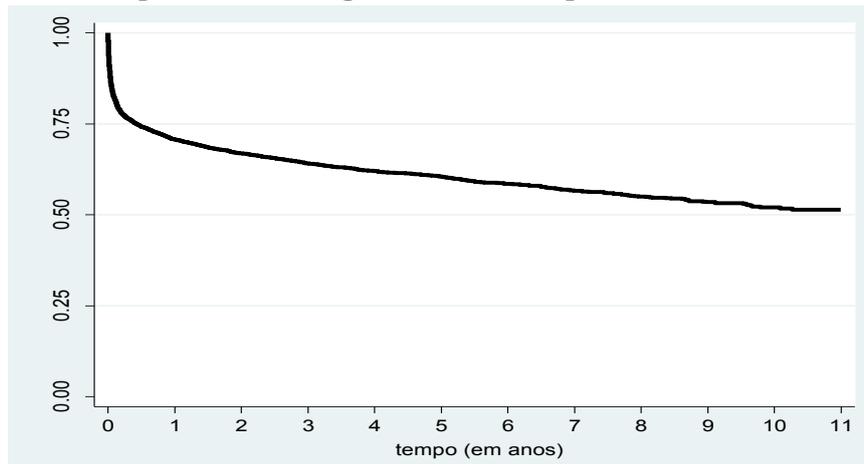


Fonte: Elaboração própria, a partir dos dados do MS/SUS/SIH e MS/SIM – 2001-2011.

3.2 Sobrevida dos pacientes adultos que realizaram transplante de fígado no Brasil no período 2001-2011

A estimação da sobrevida foi feita pela curva de Kaplan-Meier. Essa estimação da sobrevida excluiu, do total inicial de 7.345 pacientes adultos, os pacientes que foram a óbito no mesmo dia em que internaram para a realização do procedimento de transplante de fígado (53 pacientes), já que não sobreviveram nem um dia. Desse modo, nessa tese analisa-se a sobrevivência condicional a ter sobrevivido ao procedimento de transplante. Para a abordagem da sobrevida foram considerados, portanto, um total de 7.292 pacientes adultos transplantados de fígado. Adotou-se a data de 31/12/2011 como a censura à direita. A curva de sobrevida geral estimada por Kaplan-Meier para todos os 7.292 pacientes com 18 anos ou mais de idade transplantados de fígado na rede SUS foi representada no gráfico 3.

GRÁFICO 3 - Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier de pacientes adultos transplantados de fígado no SUS no período 2001-2011



Fonte: Elaboração própria, a partir dos dados do MS/SUS/SIH e MS/SIM – 2001-2011.

A curva de sobrevivência é decrescente com o tempo, representando que quanto maior o tempo de acompanhamento do paciente pós-transplante de fígado, dado que sobreviveu a essa cirurgia, menor é a probabilidade de sobreviver desse paciente. Observa-se também que a curva de sobrevivência é muito inclinada nos dois primeiros anos de observação. Isso representa que morrem muitos pacientes transplantados no primeiro ano pós-transplante, e se o paciente sobreviver ao primeiro ano a probabilidade de sobrevivência nos anos seguintes é menor, porém com uma taxa de decréscimo cada vez menor a partir do segundo ano de sobrevivência. A sobrevivência reduz com o tempo de exposição, mas reduz cada vez menos a partir do segundo ano de sobrevivência.

TABELA 3 - Probabilidades de sobrevivência dos pacientes adultos transplantados de fígado por meses no primeiro ano e por anos pós-transplante de fígado no período 2001-2011

Tempo pós-transplante	Probabilidade de sobrevivência	Erro padrão	Intervalo de confiança de 95%	
1 mês após	0,8263	0,0044	0,8174	0,8348
2 meses após	0,7903	0,0048	0,7808	0,7995
3 meses após	0,7718	0,0049	0,7620	0,7813
4 meses após	0,7614	0,0050	0,7514	0,7710
5 meses após	0,7511	0,0051	0,7410	0,7609
6 meses após	0,7430	0,0051	0,7327	0,7529
7 meses após	0,7374	0,0052	0,7271	0,7474
8 meses após	0,7306	0,0052	0,7201	0,7406
9 meses após	0,7253	0,0053	0,7148	0,7355
10 meses após	0,7186	0,0053	0,7080	0,7289
11 meses após	0,7129	0,0054	0,7023	0,7233
1 ano após	0,7075	0,0054	0,6968	0,7179
2 anos após	0,6686	0,0057	0,6574	0,6796
3 anos após	0,6413	0,0059	0,6296	0,6527
4 anos após	0,6205	0,0061	0,6084	0,6324
5 anos após	0,6056	0,0063	0,5931	0,6179
6 anos após	0,5847	0,0067	0,5716	0,5977
7 anos após	0,5664	0,0071	0,5524	0,5801
8 anos após	0,5499	0,0076	0,5348	0,5647
9 anos após	0,5353	0,0084	0,5187	0,5515
10 anos após	0,5201	0,0097	0,5008	0,5390
11 anos após	-	-	-	-

Fonte: Elaboração própria, a partir dos dados do MS/SUS/SIH e MS/SIM – 2001-2011.

A tabela 3 apresenta as probabilidades de sobrevivência estimadas para esses pacientes, conforme o tempo transcorrido pós-transplante. A probabilidade de um paciente adulto que realizou transplante de fígado sobreviver ao primeiro ano pós-transplante foi estimada em 70,75%. Esta chance é condicional a ele ter sobrevivido a cirurgia. As probabilidades de sobrevivência nos primeiros meses pós-transplante são ainda maiores, sendo estimada em 82,63% e 74,30% no primeiro mês e nos seis meses pós-transplante, respectivamente. Dado que o paciente sobreviveu dois anos pós-transplante, a probabilidade de sobreviver ao terceiro ano se reduz para 64,13%. Em 5 anos pós-transplante essa probabilidade é inferior (60,56%) (tabela 3).

3.2.1 Contextualização dos resultados da taxa de sobrevida estimada

Esse é o primeiro trabalho que estima a sobrevida dos pacientes transplantados de fígado para o Brasil inteiro, considerando todos os pacientes adultos transplantados de fígado no SUS. Utiliza os dados administrativos do Ministério da Saúde, contemplando um período de 11 anos, de 2001 a 2011.

A comparação das taxas estimadas na tese com as taxas de sobrevida estimadas pela ABTO evidencia que essas taxas estimadas no nosso trabalho foram menores que as obtidas pelos dados oficiais da ABTO: 78%, 71%, e 69% em 1, 3, e 5 anos pós-transplante de fígado, respectivamente, com base nas informações de pacientes transplantados de fígado a partir de 01/01/2010 (RBT, 2010; RBT, 2011; RBT, 2012; RBT, 2013; RBT, 2014). Essa diferença provavelmente está associada a diferenças metodológicas observadas entre os dois estudos. Em primeiro lugar, as estimativas divulgadas pela ABTO consideram os pacientes de todas as idades, enquanto no presente estudo a sobrevida foi estimada considerando os pacientes adultos. Ademais, as estimativas da ABTO contemplam informações das equipes de transplantes que informaram 100% dos seus resultados com adesão voluntária à pesquisa. Dessa forma, os resultados de sobrevida da ABTO podem estar superestimados devido a um efeito de seleção. Como a disponibilização das informações pelas equipes de transplante é voluntária, apenas as equipes com melhores desempenhos teriam mais incentivos em informar seus resultados. As informações utilizadas nessa tese referem-se a todos os transplantes de fígado realizados pela rede SUS em pacientes adultos no período contemplado no estudo.

Os demais estudos nacionais estimaram a sobrevida dos pacientes transplantados de fígado com base no acompanhamento de uma coorte específica de pacientes que realizaram esse procedimento em um determinado centro hospitalar transplantador. As taxas de sobrevida estimadas na tese foram inferiores às taxas de estudos nacionais. O quadro 1 sintetiza os principais trabalhos desenvolvidos no Brasil. Apenas dois estudos, que levaram em consideração a gravidade da doença hepática de pacientes adultos pelo MELD, estimaram taxas de sobrevida inferiores às obtidas na tese (BOIN et al, 2008; SALVALAGGIO et al, 2012).

QUADRO 1 - Síntese de algumas evidências de estimação de sobrevida de pacientes transplantados de fígado no Brasil

Referência do estudo	Abrangência	Sobrevida estimada
BATISTA et al (2012)	Coorte de 208 pacientes com 16 anos ou mais de idade, transplantados de fígado no Hospital Universitário Oswaldo Cruz de Pernambuco entre julho de 2003 e julho de 2009.	85,1% em 3 meses 79,3% em 6 meses 74,5% em 1 ano 71,1% em 2 anos
SALVALAGGIO et al (2012)	Coorte de candidatos adultos na lista de espera para transplante de fígado, entre julho de 2003 e julho de 2009, no estado de São Paulo.	Antes do MELD: 70,1% em 1 ano e 64,8% em 3 anos. Após adoção do critério MELD: 68,4% em 1 ano e 64,4% em 3 anos.
PORTELA et al (2010)	Coorte de 62 transplantados de fígado no Hospital da Universidade Federal do Ceará no ano de 2007	79% com seguimento apenas até a alta hospitalar
MESQUITA et al (2008)	Coorte de 84 pacientes menores de 18 anos inscritos na lista de transplante de fígado, no período entre março de 1995 e janeiro de 2006 no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.	70% em 6 meses 67,2% em 5 anos
BOIN et al (2008)	Coorte de 232 pacientes adultos transplantados de fígado no Hospital das Clínicas de Campinas entre junho de 1994 e julho de 2006.	Para os pacientes com pontuação MELD igual ou maior que 25 (maior gravidade): 39,1% em 1 ano; 29,8% em 5 anos; e 22,4% em 10 anos. Para os pacientes com MELD menor que 25 (menos graves): 68,9% em 1 ano; 50,4% em 5 anos e 41,5% em 10 anos.
BRANDÃO (2007)	Coorte de 436 pacientes com doença hepática crônica e que realizaram o transplante de fígado em um hospital em Porto Alegre no período entre agosto de 1991 e junho de 2005 (pré-MELD).	81,1% em 1 ano
FREITAS et al (2007)	Coorte de 71 pacientes transplantados de fígado no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná no período entre janeiro de 2001 e fevereiro de 2006.	77,4% em 3 meses 74,6% em 1 ano
GARCIA et al (2005)	Coorte de 18 pacientes com idade entre 15 e 62 anos, e que realizaram transplante de fígado no Hospital da Universidade Federal do Ceará entre maio de 2002 e abril de 2003.	94,7% com seguimento de 15 meses
COELHO et al (2005a)	Coorte de 51 pacientes (todos intervivos), incluindo crianças e adultos, entre setembro de 1991 e agosto de 2004, no Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná e no Hospital Nossa Senhora das Graças de Curitiba.	71% em 1 ano 63% em 1 ano e 5 meses (período total de seguimento do estudo)
LACERDA et al (2003)	Coorte dos primeiros 20 pacientes, incluindo adultos e crianças, que realizaram transplante de fígado no Hospital Universitário de Recife, entre agosto de 1999 e março de 2002.	100% em 2 anos e 8 meses (período total de acompanhamento dessa coorte de pacientes)
CASTRO-E-SILVA Jr (2002)	Coorte de pacientes em tratamento de doenças hepáticas crônicas e transplantados de fígado.	em torno de 80% em 3 anos
PAROLIN et al (2002)	Coorte de 20 pacientes adultos diagnosticados com cirrose alcoólica e transplantados de fígado no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná entre setembro de 1991 e janeiro de 2001.	75% em 1 ano 50% em 3 anos
FERREIRA et al (2000)	Coorte de pacientes submetidos a transplante de fígado pediátrico.	90% em 1 ano 60% em 5 anos 80% em 8 anos

Fonte: Elaboração própria.

O quadro 2 sintetiza alguns estudos internacionais que estimaram a taxa de sobrevida de pacientes transplantados de fígado em outros países. Nos estudos internacionais as taxas de sobrevida estimadas para transplantados de fígado foram ainda maiores, em comparação com as evidências de estudos no Brasil.

QUADRO 2 - Síntese de algumas evidências internacionais de estimação de sobrevida de pacientes transplantados de fígado

Referência do estudo	Abrangência	Sobrevida estimada
ABERG et al (2011)	Coorte de 252 pacientes adultos que fizeram transplante de fígado (todos doador cadavérico) em um centro hospitalar de transplante na Finlândia, entre 01/01/2000 e 31/12/2006.	95% em 1 ano 88% em 5 anos
SALVALAGGIO et al (2011)	Coorte de 9.059 transplantados de fígado entre 1 de outubro de 2004 e 31 de dezembro de 2007 em um consórcio de centros transplantadores nos EUA.	87% em 1 ano 75 em 3 anos
ALGAHTANI e LARSON (2011)	Coorte de pacientes transplantados de fígado nos Estados Unidos.	87% em 1 ano 78% em 3 anos 73% em 5 anos
ADCOCK et al (2010)	Coorte de 202 pacientes transplantados de fígado (todos pelo procedimento intervivos) no hospital da Universidade de Toronto/Canadá entre abril de 2000 e março de 2008.	89,6% em 1 ano 83,4% em 3 anos 78,2% em 5 anos
ABERG et al (2009)	Coorte de 353 adultos transplantados de fígado em um hospital na Finlândia de 1982 a 31 de maio de 2007 e que continuavam vivos em junho de 2007.	90% em 1 ano 86% em 3 anos 82% em 5 anos 72% em 10 anos
BAMBHA e KIM (2003)	Coorte de pacientes transplantados de fígado nos Estados Unidos.	85% em 1 ano 75% em 5 anos
ADAM et al (2003)	44.286 transplantes de fígado realizados no período de 13 anos na Europa, entre janeiro de 1988 e dezembro de 2001, da Secretaria de Transplante de fígado Européia.	83% em 1 ano 72% em 5 anos 58% em 10 anos
TROTTER et al (2003)	Coorte de pacientes adultos transplantados de fígado em um centro de transplante nos EUA entre agosto de 1997 e abril de 2000 (24 intervivos e 43 de doador cadavérico).	92% em 1 ano, para pacientes transplantados de fígado pelo procedimento intervivos. 95% em 1 ano, para pacientes de transplante de fígado de doador cadavérico.
LONGWORTH et al (2003)	Coorte de pacientes com 16 anos ou mais de idade e transplantados de fígado entre dezembro de 1995 e dezembro de 1996 na Inglaterra e país de Gales.	85,2% em 2 anos para os pacientes com cirrose biliar primária; 81,7% em 2 anos para os pacientes com doença hepática alcoólica; 80% em 2 anos para os pacientes com colangite esclerosante primária.
PRUTHI et al (2001)	Coorte de 299 transplantados adultos de fígado em dois centros nos EUA.	82,8% em 3 anos para os pacientes com cirrose biliar primária; 78,7% em 3 anos para os pacientes com cirrose alcoólica; 74,8% em 3 anos para os pacientes com cirrose de hepatite C.

Fonte: Elaboração própria.

3.2.2 Sobrevida segmentada por coortes de pacientes e por atributos

A estimação das curvas de sobrevida de Kaplan-Meier por coortes de pacientes mostra se houve alguma mudança no padrão de sobrevivência controlando por tempo de exposição das

coortes. Estas coortes de pacientes transplantados de fígado foram definidas conforme o ano de realização do primeiro procedimento no período 2001-2011. A tabela 4 apresenta os resultados das probabilidades de sobrevivência estimadas por coortes. Essas coortes não apresentaram padrões diferenciados de sobrevivência, ao decorrer do tempo de observação. Não foi possível associar padrões diferentes de sobrevida das coortes em virtude de avanços tecnológicos. Da mesma forma, não foi verificado mudança no padrão da curva de sobrevida da coorte de 2007 e das posteriores, em relação às coortes anteriores a 2007. Uma mudança nesse padrão poderia refletir o impacto da prioridade dos pacientes mais graves com a introdução do critério MELD em 2006. Foi percebido apenas para as coortes de 2001 e de 2005 probabilidades de sobrevida relativamente superiores, para todas as referências de tempo decorrido pós-transplante de fígado (tabela 4).

TABELA 4 - Probabilidades de sobrevivência de pacientes adultos por tempo decorrido pós-transplante de fígado e coortes de transplantados

Coortes	Tempo decorrido pós-transplante de fígado				
	1 mês após	6 meses após	1 ano após	3 anos após	5 anos após
Coorte 2001	0,8933	0,8333	0,8033	0,7300	0,7033
Coorte 2002	0,8399	0,7537	0,7340	0,6527	0,6010
Coorte 2003	0,8075	0,7230	0,6916	0,6208	0,5894
Coorte 2004	0,8424	0,7428	0,7058	0,6350	0,5965
Coorte 2005	0,8615	0,7898	0,7516	0,6911	0,6576
Coorte 2006	0,8149	0,7370	0,7042	0,6471	0,6090
Coorte 2007	0,8204	0,7399	0,7028	0,6424	-
Coorte 2008	0,8299	0,7353	0,6944	0,6266	-
Coorte 2009	0,8209	0,7508	0,7152	-	-
Coorte 2010	0,7976	0,7115	0,6741	-	-
Coorte 2011	0,8185	0,7270	-	-	-

Fonte: Elaboração própria, a partir dos dados do MS/SUS/SIH e MS/SIM – 2001-2011.

Considerando o tempo pós-transplante de fígado que foi possível acompanhar cada uma das coortes de pacientes transplantados, observou-se que a probabilidade de sobrevivência para 1 ano pós-transplante foi relativamente maior, na sequência, para as coortes 2001 (80,33%), 2005 (75,16%), 2002 (73,40%) e 2009 (71,52%), em comparação com a sobrevida geral estimada dos transplantados de fígado (70,75%). Em 3 anos pós-transplante de fígado, entre as coortes que foram expostas a esse tempo mínimo de acompanhamento no período contemplado nesse estudo, a sobrevida das coortes de 2001 (73%), de 2005 (69,11%) e a de 2002 (65,27%) foi maior do que a sobrevida geral (64,13%). Em 5 anos, a taxa de sobrevida pós-transplante de fígado geral foi de 60,56%, e novamente as coortes 2001 e 2005 apresentaram taxas de sobrevida bem maiores (70,33% e 65,76%, respectivamente) (tabela 4).

A fim de verificar se algumas características dos pacientes e dos procedimentos realizados em adultos transplantados de fígado no SUS influenciavam a probabilidade de sobrevivência pós-transplante, foi estimada a sobrevivência por Kaplan-Meier separadamente para subgrupos conforme atributos definidos: sexo, faixa etária, o tipo de procedimento de transplante (doador cadavérico ou intervivos), caráter da internação hospitalar (eletiva ou não eletiva) para realização do primeiro transplante de fígado, a realização ou não retransplante de fígado no período, e a UF do hospital em que foi realizado o primeiro transplante de fígado no período. O teste estatístico de Log-Rank foi aplicado para verificar se a diferença na probabilidade de sobrevivência foi estatisticamente significativa entre esses subgrupos definidos. A tabela 5 sintetiza os resultados do teste.

TABELA 5 - Síntese dos resultados dos testes estatísticos de Log-Rank para as curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier estimadas para pacientes adultos por subgrupos específicos conforme os atributos definidos

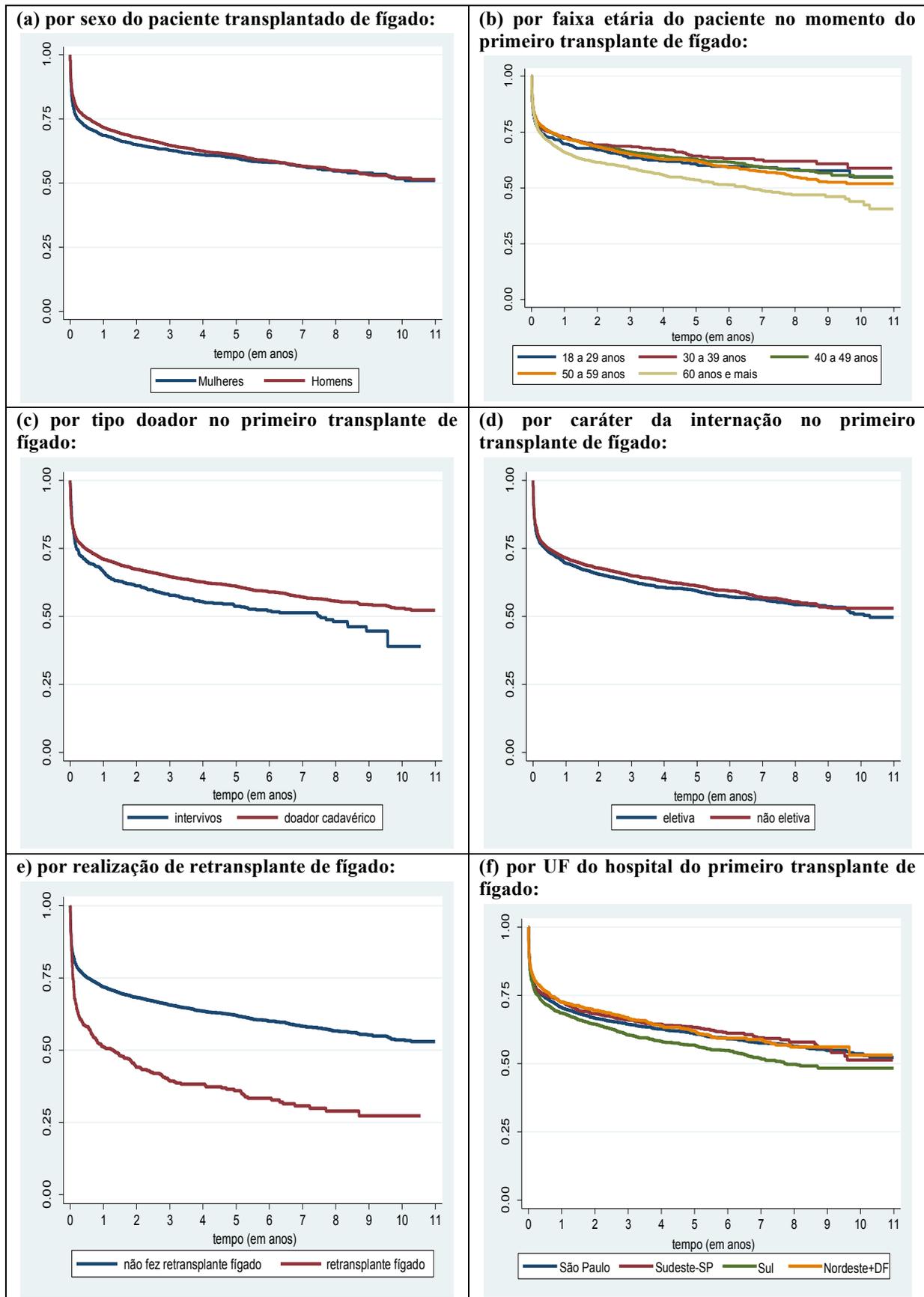
VARIÁVEL	VALOR DO TESTE χ^2	P-VALOR	ESTATISTICAMENTE SIGNIFICATIVA (nível de significância de 5%)
Sexo do paciente	3,1	0,0783	Não
Faixa de idade do paciente	32,94	0,0000	Sim
Tipo de procedimento de transplante de fígado (doador cadavérico ou intervivos)	8,97	0,0028	Sim
Caráter da internação (eletiva ou não eletiva) do primeiro transplante de fígado	2,36	0,1246	Não
Retransplante de fígado	119,87	0,0000	Sim
Região do hospital do primeiro transplante de fígado	13,97	0,0029	Sim

Fonte: Elaboração própria, a partir dos dados do MS/SUS/SIH e MS/SIM – 2001-2011.

Em relação aos atributos testados separadamente, as diferenças nas probabilidades de sobrevivência pós-transplante foram significativas a 5% para o tipo de procedimento de transplante de fígado realizado (se doador cadavérico ou intervivos), se realizou um outro transplante de fígado no período 2001-2011, para a região de localização do hospital de realização do primeiro transplante, e a faixa etária do paciente no momento do primeiro transplante (tabela 5). A estimação separada por atributos revelou que pacientes adultos que foram submetidos a procedimentos de transplantes de fígado do tipo intervivos apresentaram menor probabilidade de sobrevivência do que os pacientes que fizeram transplante de fígado a partir de doador cadavérico. Ter realizado mais de um transplante de fígado no período do estudo está associado a uma probabilidade de sobrevida bem menor do que os que fizeram apenas um procedimento de transplante de fígado ao longo do período do estudo. Com relação à região de localização do hospital onde foi realizado o primeiro transplante de fígado, houve uma probabilidade de sobrevivência um pouco menor para pacientes que fizeram o transplante de fígado na região sul em relação às demais localidades. O padrão de sobrevivência foi significativamente inferior para pacientes com 60 anos ou mais de idade no momento de realização do procedimento de transplante de fígado. O sexo do paciente e o caráter da internação para realização do primeiro transplante de fígado (eletivo ou não eletivo) não apresentaram diferenças significativas nas probabilidades de sobrevivência desses pacientes.

Na figura 2 foram apresentadas as curvas de sobrevida de Kaplan-Meier dos pacientes adultos transplantados de fígado no SUS, estimadas conforme cada um desses atributos considerados separadamente. As curvas de sobrevida estimadas por atributos apresentam padrões diferenciados para os atributos com diferenças significativas na probabilidade de sobrevivência.

FIGURA 2 - Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier de pacientes adultos transplantados de fígado no SUS no período 2001-2011, conforme subgrupos específicos



Fonte: Elaboração própria, a partir dos dados do MS/SUS/SIH e MS/SIM – 2001-2011.

3.2.3 Aplicação do Modelo de Riscos Proporcionais de Cox

A fim de avaliar de forma conjunta a influência na probabilidade de sobrevivência dos pacientes adultos pós-transplante dos atributos anteriormente considerados separadamente, foi estimado o modelo de riscos proporcionais de Cox. A aplicação desse modelo ao estudo permitiu avaliar a influência sobre a razão de riscos de óbito desses pacientes, em relação às possíveis covariáveis incorporadas no modelo. A tabela 6 apresenta os resultados da estimação do modelo de riscos proporcionais de Cox.

TABELA 6 - Resultados da estimação do Modelo de riscos proporcionais de Cox para pacientes adultos submetidos a transplante de fígado no período 2001-2011

COVARIÁVEIS	RAZÃO DE RISCO Coeficientes	Erro padrão	Z	P>z	Intervalo de confiança de 95%	
Sexo paciente (homem=1; mulher=0)	0,94	0,04	-1,4	0,161	0,87	1,02
Faixa de idade do paciente (referência: faixa idade 1: 18 a 29 anos)						
faixa idade 2 (30 a 39 anos)	0,92	0,09	-0,9	0,355	0,76	1,10
faixa idade 3 (40 a 49 anos)	0,98	0,08	-0,3	0,804	0,84	1,15
faixa idade 4 (50 a 59 anos)	1,03	0,08	0,4	0,690	0,89	1,19
faixa idade 5 (60 anos e mais)	1,30	0,10	3,4	0,001	1,11	1,51
Procedimento de transplante fígado realizado (doador cadavérico=1; intervivos=0)	0,84	0,06	-2,6	0,008	0,73	0,95
Caráter da internação eletiva (eletiva=1; não eletiva=0)	1,12	0,05	11,0	0,000	1,03	1,21
Retransplante de fígado (retransplante=1; não retransplante=0)	2,05	0,13	11,0	0,000	1,81	2,34
Região do hospital de realização do transplante de fígado (referência: Região 1: São Paulo)						
Região 2 (sudeste - SP)	1,03	0,06	0,5	0,639	0,92	1,15
Região 3 (sul)	1,22	0,06	4,0	0,000	1,11	1,34
Região 4 (nordeste + DF)	0,98	0,06	-0,4	0,705	0,87	1,09

Fonte: Elaboração própria, a partir dos dados do MS/SUS/SIH e MS/SIM – 2001-2011.

Pela estimação do modelo de riscos proporcionais de Cox, identificou-se que apenas a última faixa de idade (60 anos ou mais de idade no momento de internação para a realização do primeiro transplante de fígado) foi significativa a 5%, com um risco de óbito 30% maior para pacientes nessa faixa etária em relação à faixa de 18 a 29 anos de idade (razão de risco=1,30) e, portanto, associado a uma menor probabilidade de sobrevida. Os pacientes adultos que foram submetidos a transplante de fígado a partir de doador cadavérico tiveram um risco de óbito 16% menor do que os pacientes que fizeram transplante de fígado pelo procedimento intervivos (razão de risco=0,84), confirmando a maior probabilidade de sobrevida para os transplantes de fígado de doador cadavérico em relação ao intervivos (tabela 6).

O paciente adulto que fez retransplante de fígado aumentou em 105% o risco de óbito em relação aos pacientes que não fizeram retransplante de fígado no período 2001-2011 (razão de risco=2,05), indicando um risco de óbito duas vezes maior para os pacientes que fizeram retransplante de fígado em relação aos que não fizeram, e, portanto, uma probabilidade de sobrevivência bem menor para os pacientes retransplantados de fígado (tabela 6).

O risco de óbito foi 22% maior apenas quando o procedimento de transplante de fígado foi realizado na região sul do país, em relação aos transplantes de fígado realizados em hospitais localizados em São Paulo, onde há uma concentração espacial do número de procedimentos de transplantes de fígado realizados no país (razão de risco=1,22), confirmando a probabilidade de sobrevida menor para os procedimentos realizados na região sul. O caráter da internação (eletivo ou não eletivo) para realização do transplante de fígado também foi significativa a 5% no modelo de riscos de Cox, indicando que os pacientes adultos que fizeram transplante em caráter eletivo tiveram um risco de óbito 12% maior do que os pacientes que fizeram transplante em caráter não eletivo (urgência ou acidentados) (razão de risco=1,12) (tabela 6).

Os coeficientes significativos a 5% no modelo de riscos proporcionais de Cox confirmaram as diferenças significativas testadas pelo Log-Rank separadamente para os subgrupos definidos

conforme esses atributos, e identificadas visualmente nas curvas de sobrevida de Kaplan-Meier estimadas separadamente. Apenas o caráter da internação do primeiro procedimento de transplante de fígado (eletivo ou não eletivo), que não foi significativo pela estatística de Log-Rank e nem apresentou padrão diferenciado pela análise visual das curvas de sobrevida estimadas separadamente, apresentou o coeficiente associado significativo no modelo de riscos de Cox (tabela 6).

Em síntese, a probabilidade de sobrevida é bem maior no primeiro ano pós-transplante de fígado, e decresce nos anos subsequentes à realização desse procedimento. Não houve diferenças significativas na sobrevivência entre as coortes de pacientes. Por outro lado, a probabilidade de sobrevida foi menor para pacientes com 60 anos e mais no momento de realização do transplante, para procedimentos do tipo de doador intervivos, realizados na região sul do país, e para pacientes que fizeram mais de um procedimento de transplante de fígado no período 2001-2011.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho é o primeiro que estima a sobrevivência de pacientes transplantados de fígado considerando a totalidade de pacientes que fizeram esta intervenção hospitalar na rede SUS. A análise é realizada na perspectiva dos desembolsos do Ministério da Saúde, a partir das AIH faturadas pelos centros transplantadores de fígado em um período de onze anos, entre 2001 e 2011. Essa é uma importante contribuição para os estudos sobre transplantes de fígado no país. Os estudos nacionais e internacionais de referência estimam a sobrevivência pós-transplante de fígado e os gastos incorridos com a realização do transplante a partir de uma coorte bem menor de pacientes transplantados em um hospital (ABERG et al, 2009; ABERG et al, 2011; ADCOCK et al, 2010; AKARSU et al, 2011; BATISTA et al, 2012; BOERR et al, 2012; BOIN et al, 2008; BRANDÃO, 2007; COELHO et al, 1997; COELHO et al, 2005a; FERRAZ et al, 2002; FREITAS et al, 2007; GARCIA et al, 2005; LONGWORTH et al, 2003; PAROLIN et al, 2002; PORTELA et al, 2010; SAKATA et al, 2010; TROTTER et al, 2003).

O caráter inovador dessa tese se deve à utilização da técnica estatística de pareamento probabilístico a partir das fontes de dados administrativas do Ministério da Saúde, o SIH e o SIM. O potencial de pesquisa a partir da aplicação da com o pareamento desses dois grandes bancos de dados é destacado também como uma contribuição desse trabalho. Com a técnica de pareamento probabilístico, foram identificados 9.515 procedimentos de transplante de fígado no SUS no período analisado.

Foram 7.345 pacientes adultos que realizaram pelo menos um transplante de fígado no SUS entre 2001 e 2011. A maioria desses pacientes é do sexo masculino e pertence ao grupo etário de 50 a 59 anos, destacando ao longo do período um aumento da participação da população mais idosa, com mais de 60 anos de idade. Em relação aos procedimentos de transplante de fígado, a quase totalidade é de doador cadavérico, com pequena participação dos transplantes de fígado intervivos, sendo predominante a realização desses procedimentos em São Paulo, e em caráter não eletivo. Os principais diagnósticos para o transplante de fígado foram a cirrose hepática (50%), seguido de insuficiência hepática (34,6%) e cirrose hepática alcoólica (12,4%). Houve um aumento de quase 200% no número total de pacientes adultos transplantados de fígado no período 2001-2011, sendo o maior crescimento observado entre 2001 e 2004 (105,9% em 2001-2004, e 71,1% em 2006-2010).

A probabilidade de um paciente adulto que realizou transplante de fígado sobreviver ao primeiro ano pós-transplante foi estimada em 70,75%, decrescendo para 64,13% em 3 anos pós-transplante e 60,56% em 5 anos. Nos primeiros meses pós-transplante, essa probabilidade de sobrevivência é ainda maior (82,63% e 74,30% no primeiro mês e nos seis meses pós-transplante, respectivamente). Essas taxas são menores que as obtidas pelos dados oficiais da ABTO (78%, 71%, e 69% em 1, 3, e 5 anos pós-transplante de fígado, respectivamente), e também das estimadas em estudos nacionais desenvolvidos a partir de coortes específicas de pacientes acompanhados a partir da realização do transplante de fígado em um determinado hospital (BATISTA et al, 2012; BRANDÃO, 2007; COELHO et al, 2005a; FERREIRA et al, 2000; FREITAS et al, 2007; GARCIA

et al, 2005; PAROLIN et al, 2002; PORTELA et al, 2010). As sobrevivências estimadas de transplantados de fígado em estudos internacionais foram maiores do que as estimativas nacionais (ABERG et al, 2009; ABERG et al, 2011; ADAM et al, 2003; ADCOCK et al, 2010; ALGAHTANI e LARSON, 2011; BAMBHA e KIM, 2003; LONGWORTH et al, 2003; SALVALAGGIO et al, 2011; TROTTER et al, 2003). A probabilidade de sobrevida estimada neste estudo varia de acordo com algumas características do paciente e do procedimento, sendo menor para pacientes com 60 anos e mais, para procedimentos do tipo de doador intervivos, realizados na região sul do país, e para pacientes que fizeram mais de um procedimento de transplante de fígado no período 2001-2011.

A curva de sobrevivência é decrescente com o tempo, com uma probabilidade de sobrevivência menor à medida que aumenta o tempo de acompanhamento do paciente que sobreviveu a essa cirurgia. Se, por um lado, a inclinação dessa curva no primeiro ano pós-transplante representa que a mortalidade desses pacientes é bem maior no primeiro ano pós-transplante. Essas evidências ressaltam a necessidade da priorização da atenção à saúde desses pacientes no primeiro ano pós-transplante de fígado, de forma a almejar melhores resultados em termos de saúde pública, buscando aumentar a taxa de sobrevida.

O crescimento dos transplantes no Brasil está condicionado aos investimentos em infraestrutura hospitalar e de equipe especializada e multiprofissional, bem como ao aumento das doações de órgãos. Por outro lado, as ações de política pública voltadas à prevenção das causas principais de doenças com destaque nos diagnósticos para transplante de órgãos e tecidos são imprescindíveis, almejando buscar também a redução na demanda por transplante de órgãos no país.

Por outro, os dados evidenciam a desigualdade regional de acesso a esses procedimentos, concentrados especialmente em São Paulo. Diante da necessidade de acompanhamento contínuo pós-transplante para melhores resultados pós-transplante, é imprescindível discutir sobre a desconcentração do acesso aos procedimentos de transplantes no país, objetivando o aumento da sobrevida destes pacientes transplantados, que terão possibilidades de realização do procedimento cirúrgico de transplante de fígado e de acompanhamento ambulatorial pós-transplante no local de residência original do paciente.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABERG, F.; MAKLIN, S.; RASANEN, P.; ROINE, R. P.; SINTONEN, H.; KOIVUSALO, A.; HOCKERSTEDT, K.; ISONIEMI, H. Cost of a Quality-Adjusted Life Year in Liver Transplantation: The Influence of the Indication and the Model for End-Stage Liver Disease Score. **Liver transplantation**, 17: 1333-1343, 2011.
- ABERG, F.; RISSANEN, A. M., SINTONEN, H.; ROINE, R. P., HOCKERSTEDT, K.; ISONIEMI, H. Health-related quality of life and employment status of liver transplant patients. **Liver transplantation**, 15: 64-72, 2009.
- ADAM, R.; MCMASTER, P.; O'GRADY, J. G.; CASTAING, D.; KLEMPNAUER, J. L.; JAMIESON, N.; NEUHAUS, P.; LERUT, J.; SALIZZONI, M.; POLLARD, S.; MUHLBACHER, F.; ROGIERS, X.; VALDECASAS, J. C. G.; BERENQUER, J.; JAECK, D.; GONZALEZ, E. M. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European liver transplant registry. **Liver transplantation**, vol. 9, nº 12, pp 1231-1243, December/2003.
- ADCOCK, L.; MACLEOD, C.; DUBAY, D.; GREIG, P. D.; CATTRAL, M. S.; MCGILVRAY, I.; LILLY, L.; GIRGRAH, N.; RENNER, E. L.; SELZNER, M.; SELZNER, N.; KASHFI, A.; SMITH, R.; HOLTZMAN, S.; ABBEY, S.; GRANT, D. R.; LEVY, G. A.; HERAPONDOS, G. Adult living liver donors have excellent long-term medical outcomes: the University of Toronto liver transplant experience. **American Journal of Transplantation**, 10: 364-371, 2010.
- AKARSU, M.; MATUR, M.; KARADEMIR, S.; UNEK, T.; ASTARCIOGLU, I. Cost Analysis of Liver Transplantation in Turkey. **Transplantation Proceedings**, 43, 3783-3788, 2011.

- ALQAHTANI, S. A.; LARSON, A. M. Adult liver transplantation in the USA. **Current Opinion in Gastroenterology**, 27: 240–247, 2011.
- BAMBHA, K. e KIM, W. R. Liver transplantation is effective, but is it cost-effective? **Liver Transplantation**, vol. 9, nº 12, p. 1308-1311, december/2003.
- BARCELOS, S.; DIAS, A. S.; FORGIARINI Jr., L. A.; MONTEIRO, M. B. Transplante hepático: repercussões na capacidade pulmonar, condição funcional e qualidade de vida. **Arq Gastroenterol**, v. 45, nº 3, jul/2008.
- BATISTA, T. P.; SABAT, B. D.; MELO, P. S. V. de; MIRANDA, L. E. C.; FONSECA-NETO, O. C. L. da; AMORIM, A. G.; LACERDA, C. M. Emprego do escore MELD para a predição da sobrevivência pós-transplante hepático. **Rev. Col. Bras. Cir.** 39(2): 105-111, 2012.
- BLAKELY, T.; SALMOND, C. Probabilistic record linkage and a method to calculate the positive predictive value. **International Journal of Epidemiology**, p. 1246-1252, 2002.
- BOERR, E.; ANDERS, M.; MELLA, J.; QUINONEZ, E.; GOLDARACENA, N.; OROZCO, F.; MCCORMACK, L.; MASTAI, R. Análisis del coste del trasplante hepático en un hospital de la comunidad: su relación con el Model for End-stage Liver Disease, un índice pronóstico que prioriza al paciente más grave. **Gastroenterol Hepatol**: 1-6, 2012.
- BOIN, I. de F. S. F.; LEONARDI, M. I.; UDO, E. Y.; SEVÁ-PEREIRA, T.; STUCCHI, R. S. B.; LEONARDI, L. S. Aplicação do escore MELD em pacientes submetidos a transplante de fígado: análise retrospectiva da sobrevida e dos fatores preditivos a curto e longo prazo. **Arq Gastroenterol**. v. 45, nº 4, p. 275-283, out./dez. 2008.
- BRANDÃO, A. B. de M. **Escore MELD como preditor de sobrevida em pacientes candidatos ou submetidos a transplante hepático**. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2007. (Tese de Doutorado)
- BRANDÃO, A. B. de M.; KALIL, A. N.; BEDUSCHI, T.; VIANNA, R.; HOLAND, A. R. R.; GOMES, D. A.; ROVIERI, G. M. C. Transplante de fígado. In: GARCIA, Clotilde Druck; PEREIRA, Japão Drose; GARCIA, Valter Duro. **Doação e transplante de órgãos e tecidos**. São Paulo: Segmento Farma, pp 357-384, 2015.
- BRASIL, I. R. C.; GARCIA, J. H. P.; VIANA, C. F. G.; ROCHA, T. D. S.; VASCONCELOS, J. B. M.; COSTA, P. E. G.; COELHO, G. R.; SCHERREN, D.; CAVALCANTE, F. P.; LIMA, C. A. de; MIRANDA, L. F. R.; CAMPOS, F. A.; LUCENA, M. M. S. Fatores associados à mortalidade precoce em lista de espera de transplante hepático em pacientes com pontuação MELD baixa. **Jornal Brasileiro de Transplante**, São Paulo, vol. 9, nº 2, p. 522-524, abr/jun 2006.
- BRASIL. Ministério da Saúde/Secretaria de Atenção à Saúde/Departamento de Regulação, Avaliação e Controle/Coordenação-Geral de Sistemas de Informação. **Manual do Sistema de Informações Hospitalares do SUS**. Brasília/DF, dez/2005.
- BRASIL. Ministério da Saúde/Secretaria de Atenção à Saúde/Departamento de Regulação, Avaliação e Controle/Coordenação-Geral de Sistemas de Informação. **Manual Técnico Operacional do Sistema de Informações Hospitalares**. Brasília/DF, maio/ 2010. (BRASIL, 2010)
- BRASIL. Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. **Manual de Procedimentos do Sistema de Informações sobre Mortalidade**. Brasília/DF, ago/2001.
- BRIGGS, A.; CLAXTON, K.; SCULPHER, M. **Decision modelling for health economic evaluation**. Oxford University Press, 2006.
- BUSTAMANTE-TEIXEIRA, M. T.; FAERSTEIN, E.; LATORRE, M. do R. Técnicas de análise de sobrevida. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 18(3): 579-594, mai-jun/2002.
- CAMARGO Jr., K. R. de; COELI, C. M. Avaliação de diferentes estratégias de blocagem no relacionamento probabilístico de registros. **Revista Brasileira de Epidemiologia**. São Paulo, vol. 5, nº 2, agosto/2002.

- CAMARGO Jr., K. R. de; COELI, C. M. *Reclink*: aplicativo para o relacionamento de bases de dados, implementando o método *probabilistic record linkage*. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 16(2): 439-447, abr-jun/2000.
- CAMARGO Jr., K. R. de e COELI, C. M. **Reclink III**: relacionamento probabilístico de registros. Rio de Janeiro, 2007. (Manual Reclink III)
- CARVALHO, M. S., ANDREOZZI, V. L., CODEÇO, C. T., CAMPOS, D. P., BARBOSA, M. T. S., SHIMAKURA, S. E. **Análise de Sobrevida**: teoria e aplicações em Saúde. 2ª. ed. Editora Fiocruz, 434 p., 2011.
- COELHO, J. C. U.; MATIAS, J. E. F.; BARETTA, G. A. P.; CELLI, A.; PISANI, J. C.; YOKOCHI, J. M. Complicações biliares pós-transplante hepático intervivos. **Rev. Col. Bras. Cir.**, 32(4): 195-200, 2005 (COELHO et al, 2005a)
- COELHO, J. C. U.; MATIAS, J. E. F.; PAROLIN, M. B.; MARTINS, E. L.; SALVALAGGIO, P. R. de O.; GONÇALVES, C. G. Complicações vasculares pós-transplante hepático. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgias**, vol. 27, nº 6, p. 378-382, 2000.
- COELHO, J. C. U.; MATIAS, J. E. F.; ZENI NETO, C.; GODOY, J. L. de; CANAN Jr., L. W.; JORGE, F. M. F. Função sexual de homens submetidos a transplante hepático. **Revista Associação Médica Brasileira**, 49(4): 413-7, 2003. (COELHO et al, 2003a)
- COELHO, J. C. U.; WIEDERKEHR, J. C.; LACERDA, M. A.; CAMPOS, A. C. L.; ZENI NETO, C.; MATIAS, J. E. F.; CAMPOS, G. M. R. Custo do transplante hepático no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. **Revista Associação Médica Brasileira**, 43(1): 53-7, 1997.
- COLLETT, D. **Modelling survival data in medical research**. Chapman & Hall/CRC. Second edition, 408p., 2003.
- COUTINHO, E. S. F.; COELI, C. M. Acurácia da metodologia de relacionamento probabilístico de registros para identificação de óbitos em estudos de sobrevida. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 22(10): 2249-2252, out/2006.
- FERRAZ, A. A. B.; LOPES, E. P. de A.; SETTE, M. J. A.; GODOY, M. M. G.; LIMA, M. H. O. L. A.; ARAÚJO Jr, J. G. C.; NÓBREGA Jr, B. G.; FERRAZ, E. M. Custo do transplante hepático no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. **Rev. bras. saúde matern. infant.**, Recife, 2 (3): 313-318, set. - dez., 2002.
- FERREIRA, C. T.; VIEIRA, S. M. G.; SILVEIRA, T. R. da. Transplante hepático. **Jornal de Pediatria**, vol. 76, supl. 2, p. 198-208, 2000.
- FREITAS, A. C. T. de; PAROLIN, M. B.; STADNIK, L.; COELHO, J. C. U. Carcinoma hepatocelular: impacto do tempo em lista e das formas de tratamento pré-operatório na sobrevida do transplante de fígado cadavérico na era pré-MELD em um centro no Brasil. **Arq Gastroenterol**, vol. 44, nº 3, p. 189-194, jul/set 2007.
- GARCIA, J. H. P.; VASCONCELOS, J. B. M. de; BRASI, I. R. C.; COSTA, P. E. G.; VIEIRA, R. P. G.; MORAES, M. O. de. **Transplante de fígado**: resultados iniciais. *Rev Col Bras Cir.*, vol. 32, nº 2, p. 100-3, mar/abril 2005.
- GLEVES, M.; GOULD, W.; GUTIERREZ, R. G.; MARCHENKO, Y. V. **An introduction to survival analysis**. Texas: Stata Press, Third Edition, 2010.
- JARO, M. A. Probabilistic linkage of large public health data files. **Statistics in Medicine**, vol. 14:491-498, 1995.
- KEEFFE, E. B. Comorbidities of alcoholic liver disease that affect outcome of orthotopic liver transplantation. **Liver transplantation and surgery**, vol 3, nº 3, p. 251-257, May/1997.
- KELLY, D. Transplante hepático em crianças. **Jornal de Pediatria**, vol. 84, nº 5, p. 381-382, 2008.
- KLEINBAUM, D. G.; KLEIN, M. **Survival Analysis**: A self-learning text. Second edition. Springer, 590 p., 1996.
- LEITÃO, A. V. A.; CASTRO, C. L. N.; BASILE, T. M.; SOUZA, T. H. S.; BRAULIO, V. B. Avaliação da capacidade física e do estado nutricional em candidatos ao transplante hepático. **Revista Associação Médica Brasileira**, 49(4): 424-8, 2003.

- LONGWORTH, L.; YOUNG, T.; BUXTON, M. J.; RATCLIFFE, J.; NEUBERGER, J.; BURROUGHS, A.; BRYAN, S. Midterm cost-effectiveness of the liver transplantation program of England and Wales for three disease groups. **Liver transplantation**, vol. 9, nº 12, p. 1295-1307, december/2003.
- MACHADO, J. P.; SILVEIRA, D. P. da; SANTOS, I. S.; PIOVESAN, M. F.; ALBUQUERQUE, C. Aplicação da metodologia de relacionamento probabilístico de base de dados para a identificação de óbitos em estudos epidemiológicos. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, 11(1): 43-54, 2008.
- MESQUITA, M. C. de O.; FERREIRA, A. R.; VELOSO, L. F.; ROQUETE, M. L. V.; LIMA, A. S. de; PIMENTA, J. R.; CARVALHO, A. R. de; FAGUNDES, E. D. T.; PENNA, F. J. Transplante hepático pediátrico: experiência de 10 anos em um único centro no Brasil. **Jornal de Pediatria**, vol. 84, nº 5, p. 395-402, 2008.
- MIES, S. Transplante de fígado. **Revista Associação Médica Brasileira**, 44(2): 127-34, 1998.
- NAIR, S.; VERMA, S.; THULUVATH, P. J. Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States. **Hepatology**, p. 105-109, January/2002.
- PAROLIN, M. B.; COELHO, J. C. U.; BALBI, E.; WIEDERKEHR, J. C.; ANGHINONI, M.; NASSIF, A. E. Normalização dos ciclos menstruais e gravidez após transplante de fígado. **Arq Gastroenterol**, v. 37, nº 1, p. 3-6, jan/mar 2000.
- PAROLIN, M. B.; COELHO, J. C. U.; COSTA, P. B.; PIMENTEL, S. K.; SANTOS-NETO, L. E. dos; VAYEGO, S. A. Retorno ao trabalho de pacientes adultos submetidos a transplante de fígado. **Arq Gastroenterol**, v. 38, nº 3, p. 172-5, jul/set 2001.
- PAROLIN, M. B.; COELHO, J. C. U.; IGREJA, M. da; PEDROSO, M. L.; GROTH, A. K.; GONÇALVES, C. G. Resultados do transplante de fígado na doença hepática alcoólica. **Arq Gastroenterol**, v. 39, nº 3, p. 147-152, jul/set 2002.
- PAROLIN, M. B.; COELHO, J. C. U.; URBANETZ, A. A.; PAMPUCH, M. Contracepção e gravidez após transplante hepático: uma visão atual. **Arq Gastroenterol**, v. 46, nº 2, p. 154-158, abr/jun 2009.
- PAROLIN, M. B.; RABINOVICH, I.; URBANETZ, A.; SCHEIDEMANTEL, C.; CAT, M. L.; COELHO, J. C. U. Função sexual e reprodutiva em receptoras de transplante hepático. **Arq Gastroenterol**, v. 41, nº 1, p. 10-17, jan/mar 2004.
- PORTELA, M. P.; NÉRI, E. D. R.; FONTELES, M. M. F.; GARCIA, J. H. P.; FERNANDES, M. E. P. O custo do transplante hepático em um hospital universitário do Brasil. **Revista Associação Médica Brasileira**, 56(3): 322-6, 2010.
- PRUTHI, J.; MEDKIFF, K. A.; ESRASON, K. T.; DONOVAN, J. A.; YOSHIDA, E. M.; ERB, S. R.; STEINBRECHER, U. P.; FONG, T. Analysis of causes of death in liver transplant recipients who survived more than 3 years. **Liver transplantation**, vol. 7, nº 9, pp 811-815, september/2001.
- REGISTRO BRASILEIRO DE TRANSPLANTES - **RBT**. Órgão oficial da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos – ABTO, ano XVI, nº 4, 2010.
- REGISTRO BRASILEIRO DE TRANSPLANTES - **RBT**. Órgão oficial da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos – ABTO, ano XVII, nº 4, 2011.
- REGISTRO BRASILEIRO DE TRANSPLANTES - **RBT**. Órgão oficial da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos – ABTO, ano XVIII, nº 4, 2012.
- REGISTRO BRASILEIRO DE TRANSPLANTES - **RBT**. Órgão oficial da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos – ABTO, ano XIX, nº 4, 2013.
- REGISTRO BRASILEIRO DE TRANSPLANTES - **RBT**. Órgão oficial da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos – ABTO, ano XX, nº 4, 2014.
- ROCCO, J. R.; SOARES, M. Prognóstico do paciente cirrótico admitido na terapia intensiva. **Rev Bras Ter Intensiva**, 22(1):11-18, 2010.

- SAKATA, H.; TAMURA, S.; SUGAWARA, Y.; KOKUDO, N. Cost analysis of adult–adult living donor liver transplantation in Tokyo University Hospital. **Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery and Springer**, September/2010.
- SALVALAGGIO, P.; AFONSO, R. C.; PEREIRA, L. A.; FERRAZ-NETO, B. O sistema MELD e a mortalidade em lista de espera para transplante de fígado em países em desenvolvimento: lições aprendidas em São Paulo. **Einstein**, 10(3):278-85, 2012.
- SALVALAGGIO, P. R.; DZEBISASHVILI, N.; MACLEOD, K. E.; LENTINE, K. L.; GHEORGHIAN, A.; SCHNITZLER, M. A.; HOHMANN, S.; SEGEV, D. L.; GENTRY, S. E.; AXELROD, D. A. The Interaction Among Donor Characteristics, Severity of Liver Disease, and the Cost of **Liver Transplantation**. *Liver Transplantation*, 17:233-242, 2011.
- SHIMODA, M.; SAAB, S.; MORRISEY, M.; GHOBRIAL, R. M.; FARMER, D. G.; CHEN, P.; HAN, S. B.; BEDFORD, R. A.; GOLDSTEIN, L. I.; MARTIN, P.; BUSUTTIL, R. W. A cost-effectiveness analysis of biliary anastomosis with or without T-tube after orthotopic liver transplantation. **American Journal of Transplantation**, 1: 157-161, 2001.
- SILVA, A. S. da; SANTOS, L. L. dos; PASSOS, A. D. C.; SANKARANKUTTY, A. K.; MARTINELLI, A. de L. C.; CASTRO E SILVA, O. de. Chronic liver disease prevention strategies and liver transplantation. **Acta Cirúrgica Brasileira**, vol. 21, suplemento 1, p. 79-84, 2006.
- TROTTER, J. F.; MACKENZIE, S.; WACHS, M.; BAK, T.; STEINBERG, T.; POLSKY, P.; KAM, I.; EVERSON, G. T. Comprehensive cost comparison of adult-adult right hepatic lobe living-donor liver transplantation with cadaveric transplantation. **Transplantation**, Vol. 75, 473–476, No. 4, February 27, 2003.