

Flávia Nunes Dias Campos

**RELAÇÃO ENTRE CUSTOS, *BALANCE OF RISK SCORE* E
DESFECHOS EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE
DE FÍGADO ENTRE 2010 E 2018 PELO PROGRAMA DE
TRANSPLANTES EINSTEIN**

Dissertação apresentada à Faculdade
Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein
para obtenção do Título de Mestre em
Ciências da Saúde.

São Paulo

2022

Flávia Nunes Dias Campos

**RELAÇÃO ENTRE CUSTOS, *BALANCE OF RISK SCORE* E
DESFECHOS EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE
DE FÍGADO ENTRE 2010 E 2018 PELO PROGRAMA DE
TRANSPLANTES EINSTEIN**

Dissertação apresentada à Faculdade
Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein
para obtenção do Título de Mestre em
Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Adriano José Pereira
Coorientador: Prof. Dr. Roberto Ferreira
Meirelles Junior

São Paulo

2022

Campos, Flávia Nunes Dias

Relação entre custos, Balance of Risk Score e desfechos em pacientes submetidos a transplante de fígado entre 2010 e 2018 pelo programa de transplantes Einstein / Flávia Nunes Dias Campos. -- São Paulo, 2022.

xiv, 57 f.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein. Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Título em inglês: *Dissociation between high-costs and high-risk Balance of Risk Scores after Liver Transplantation: a retrospective study in a Brazilian cohort of patients.*

1. Cirrose hepática. 2. Transplante de fígado. 3. Custos e análise de custos. 4. Análise custo-benefício.

Elaborada pelo Sistema Einstein Integrado de Bibliotecas

FACULDADE ISRAELITA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE ALBERT EINSTEIN

Coordenador do Curso de Pós-Graduação: Prof. Dr. Luiz Vicente Rizzo

Flávia Nunes Dias Campos

**RELAÇÃO ENTRE CUSTOS, *BALANCE OF RISK SCORE* E
DESFECHOS EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE
FÍGADO ENTRE 2010 E 2018 PELO PROGRAMA DE
TRANSPLANTES EINSTEIN**

Presidente da banca: Prof. Dr. Adriano José Pereira

BANCA EXAMINADORA

Membros titulares:

Prof. Dr. Antônio Carlos Coelho Campino

Dr. Guilherme Eduardo Gonçalves Felga

Prof. Dr. Thiago Domingos Corrêa

Membros suplentes:

Prof. Dr. Ary Serpa Neto

Dra. Luciana Bertocco de Paiva Haddad

Aprovada em: 06/06/2022.

Dedicatória

Aos meus pais: Plínio Luiz e Elizabeth Nunes Dias, pela minha formação como ser humano e profissional. Obrigada por me ensinarem a oferecer sempre o melhor de mim.

Ao meu esposo Rodrigo Otávio pelo carinho e extrema dedicação à nossa família. Sem você certamente eu não conseguiria concluir este trabalho.

Aos meus meninos Ricardo e Fernando, por preencherem minha vida de significado, alegrias e amor.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Dr. Adriano José Pereira, por acreditar em minha capacidade para realizar este projeto. Obrigada pelo incentivo, paciência e dedicação mesmo com muitos outros afazeres e responsabilidades.

Ao meu coorientador, Dr. Roberto Ferreira Meirelles Junior, por me inspirar a escrever uma dissertação em uma área da medicina tão bela e desafiadora. Obrigada por me receber e acolher sempre.

À equipe do Transplante de fígado do Hospital Israelita Albert Einstein, especialmente ao Dr. Guilherme Felga, Dr. Márcio Dias, Silvia Morgado e Jéssica Lanzoni pela ajuda com o banco de dados.

Ao Daniel Malheiros, especialista da área de economia da saúde no Hospital Israelita Albert Einstein: agradeço toda a dedicação em separar detalhadamente as informações necessárias ao meu projeto.

À equipe de estatística: Isabela Castro e Elivane da Silva. Obrigada pela competência, presteza e carinho dedicados a mim nesta etapa importante de minha vida.

À equipe da Biblioteca: Edna Rother, Sheila Maria e Priscila Souza. Obrigada pelas orientações, desde à pesquisa bibliográfica abrangente, até a formatação correta de minha dissertação.

Ao Hospital Israelita Albert Einstein, minha segunda casa desde 2007, quando iniciei a residência médica em Terapia Intensiva, local no qual tenho muito orgulho de exercer minha profissão.

“Per fer les coses bé cal: primer, l’amor a elles; segon, la tècnica”.

Antoni Gaudí, 1883

Sumário

Dedicatória.....	v
Agradecimentos	vi
Lista de figuras.....	ix
Lista de tabelas.....	xi
Lista de abreviaturas.....	xii
Resumo	xiii
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Histórico.....	1
1.2 <i>Model for End-Stage Liver Disease</i>	3
1.3 Escalas de desfechos desfavoráveis	6
1.4 <i>Balance of Risk Score</i>	7
1.5 Custo	8
1.5.1 Metodologias de custeio em saúde	8
1.5.2 O custo do transplante de fígado	9
1.6 Objetivos.....	11
2 MÉTODOS.....	12
2.1 Participantes do estudo e coleta de dados clínicos.....	12
2.2 Coleta de dados de custos.....	14
2.3 Análise de custo-efetividade	15
2.3.1 Características da população analisada.....	15
2.4 Análise estatística	16
3 RESULTADOS.....	19
3.1 Custos.....	28
3.1.1 Custos e <i>Balance of Risk Score</i>	29
3.1.2 Outros fatores associados a custo do transplante de fígado.....	32
3.1.3 Custo-efetividade	36
4 DISCUSSÃO.....	45
5 CONCLUSÕES.....	52
6 ANEXO	53
7 REFERÊNCIAS	54
Abstract	
Apêndices	

Lista de figuras

Figura 1. Descrição do número de transplantes avaliados	19
Figura 2. Incidência cumulativa de óbito pós-transplante	25
Figura 3. Incidência cumulativa de óbito pós-transplante por faixa de <i>Balance of Risk Score</i>	26
Figura 4. Curva ROC para óbito x <i>Balance of Risk Score</i>	28
Figura 5. Custo dos transplantes e retransplantes precoces (em dólares americanos).....	28
Figura 6. Curva ROC para alto custo X <i>Balance of Risk Score</i>	29
Figura 7. Descrição do custo pelo <i>Balance of Risk Score</i>	30
Figura 8. Comparação de custos por categoria de <i>Balance of Risk Score</i>	32
Figura 9. Custos (US\$) e desfechos comparados para faixa 1 - <i>Balance of Risk Score</i> (0-4pts)	39
Figura 10. Custos (US\$) e desfechos comparados para a faixa 2 - <i>Balance of Risk Score</i> (5-8pts)	39
Figura 11. Custos (US\$) e desfechos comparados para a faixa 3 - <i>Balance of Risk Score</i> (9-13pts)	39
Figura 12. Custos (US\$) e desfechos comparados para a faixa 4 - <i>Balance of Risk Score</i> (14-18pts)	39
Figura 13. Custos (US\$) e desfechos comparados para a faixa 5 - <i>Balance of Risk Score</i> (>18pts)	40
Figura 14. Matriz/plano de custo-efetividade para a faixa 1 - <i>Balance of Risk Score</i> (0-4pts)	40
Figura 15. Matriz/plano de custo-efetividade para a faixa 2 - <i>Balance of Risk Score</i> (5-8pts)	40
Figura 16. Matriz/plano de custo-efetividade para a faixa 3 - <i>Balance of Risk Score</i> (9-13pts)	40
Figura 17. Matriz/plano de custo-efetividade para a faixa 4 - <i>Balance of Risk Score</i> (14-18pts)	41
Figura 18. Matriz/plano de custo-efetividade para a faixa 5 - <i>Balance of Risk Score</i> (>18pts)	41
Figura 19. Curva de aceitabilidade - <i>Balance of Risk Score</i> 1 (0-4pts).....	43
Figura 20. Curva de aceitabilidade - <i>Balance of Risk Score</i> 2 (5-8pts).....	43

Figura 21. Curva de aceitabilidade - <i>Balance of Risk Score 3 (9-13pts)</i>	43
Figura 22. Curva de aceitabilidade - <i>Balance of Risk Score 4 (14-18pts)</i>	43
Figura 23. Curva de aceitabilidade - <i>Balance of Risk Score 5 (>18pts)</i>	44

Lista de tabelas

Tabela 1. Características gerais dos pacientes.....	20
Tabela 2. Etiologias.....	22
Tabela 3. Características do doador e escores.....	23
Tabela 4. Descrição dos óbitos e tempo de acompanhamento.....	24
Tabela 5. Estimativas de incidência cumulativa de óbito	25
Tabela 6. Estimativas de incidência cumulativa de óbito por categoria de <i>Balance of Risk Score</i>	26
Tabela 7. Pacientes de alto custo com BARS > e < que 18 pontos	30
Tabela 8. Comparação de custos por faixa de <i>Balance of Risk Score</i>	31
Tabela 9. Modelos simples para custo total do transplante.....	32
Tabela 10. Modelo múltiplo para custo total do transplante	35
Tabela 11. Custos e desfechos por faixas de <i>Balance of Risk Score</i>	36
Tabela 12. Razões de Custo-Efetividade Incremental para transplante de fígado em diferentes faixas de <i>Balance of Risk Score</i> (análise determinística)	37
Tabela 13. Razões de Custo-Efetividade Incremental para transplante de fígado em diferentes faixas de <i>Balance of Risk Score</i> (análise probabilística).....	37

Lista de abreviaturas

ABC	<i>Activity-based costing</i>
ACE	Análise de custo-efetividade
BARS	<i>Balance of Risk Score</i>
CCI	<i>Charlson Comorbidity Index</i>
CHC	Carcinoma hepatocelular
CTP	<i>Child-Turcotte-Pugh</i>
DHGNA	Doença hepática gordurosa não alcoólica
DRI	<i>Donor Risk Index</i>
ELTR	<i>European Liver Transplant Registry</i>
IHAG	Insuficiência hepática aguda grave
IMC	Índice de massa corpórea
INR	Relação Normalizada Internacional (<i>International Normalized Ratio</i>)
MELD	<i>Model for End-Stage Liver Disease</i>
OPTN	<i>Organ Procurement and Transplantation Network</i>
QALYS	<i>Quality adjusted life years</i>
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
SAP	Sistema de aplicativos e produtos para processamento de dados
SGH	Sistema de Gestão Hospitalar
SOFT	<i>Survival Outcomes after Liver Transplant</i>
TCS	<i>Traditional Costing System/Absorption Costing</i>
TDABC	<i>Time-driven activity-based costing</i>
TIPS	<i>Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt</i>
TxF	Transplante de fígado
UNOS	<i>United Network for Organ Sharing</i>
WTP	<i>Willingness to pay</i>

Resumo

Introdução: O transplante de fígado é o tratamento preconizado para pacientes portadores de doença hepática crônica avançada. Além de ser considerado um procedimento de alta complexidade, existe desproporção entre a oferta/demanda de órgãos e consome grande quantidade de recursos em saúde (figurando entre os procedimentos cirúrgicos de maior custo). Nesse contexto, a escolha ideal do binômio doador-receptor precisaria considerar tanto a morbi-mortalidade quanto a custo-efetividade, mas existem poucos estudos disponíveis sobre o tema. **Objetivos:** Correlacionar as faixas de *Balance of Risk Score* (escala prognóstica pós-transplante de fígado) com o custo total da internação para o transplante; descrever variáveis que possam estar associadas a um alto custo e avaliar a custo-efetividade do transplante entre diferentes faixas de *Balance of Risk Score*. **Métodos:** Estudo unicêntrico, retrospectivo e observacional realizado no Hospital Israelita Albert Einstein e Hospital Municipal Vila Santa Catarina (mesma equipe, mesmo programa em hospitais da mesma rede) com dados de pacientes submetidos à transplante de fígado entre Janeiro de 2010 e Junho de 2018. Metodologia de custeio por absorção adotada para apuração do custo real total por paciente na internação para o transplante. Alto custo definido como dobro da mediana. Análise de custo-efetividade do transplante em diferentes faixas de *Balance of Risk Score* (árvores de decisão e cálculo de Razões de Custo-Efetividade Incremental) baseada em dados reais de pacientes pareados por MELD. **Resultados:** Foram analisados 888 transplantes realizados no período, sendo 841 transplantes únicos (47 submetidos a retransplantes precoces e 81 a retransplantes tardios). A análise incluindo transplantes e retransplantes precoces mostrou que a maioria dos pacientes era do sexo masculino (74,3%) e a etiologia mais frequente da doença hepática era a cirrose por vírus C (42%). A mediana do MELD foi de 20 e a do *Balance of Risk Score* de 8. A mediana do tempo de internação hospitalar foi de 12 dias e de 18 dias para os retransplantes tardios. A sobrevida no período da internação foi de 90,8% (com 89,54, 83,68, e 72,96% em 90 dias, 1 ano e 5 anos, respectivamente). A sobrevida nos retransplantes tardios na internação foi de 82,7%. A mediana do custo total da internação foi de US\$ 24,500.00. Demonstrou-se que o *Balance of Risk Score* é um ótimo preditor para alto custo com AUC (área sob a curva de 0,851). Outras variáveis independentemente associadas a maior custo na internação foram: sexo feminino e

retransplantes, bem como disfunção primária do enxerto e trombose da artéria hepática. A análise de custo-efetividade simulada mostrou que o transplante de fígado é mais custo-efetivo na faixa de *Balance of Risk Score* entre 14 e 18, com razão de custo-efetividade incremental de US\$ 2,584.63 (faixa 0-4: US\$ 9,965.15; 5-8:US\$ 6,003.87; 9-13:US\$ 11,545.06 e >18:US\$ 5,392.95). **Conclusões:** *Balance of Risk Score* demonstrou-se ser um ótimo preditor de custos de internação para o transplante de fígado (melhor do que para óbitos). A maior parte dos casos de alto custo são de pacientes com escore menor que 18 e seus determinantes (além do BARS) são sexo feminino, retransplante por disfunção primária do enxerto e trombose de artéria hepática. A maior custo-efetividade para transplantes foi observada na faixa entre 14 e 18 pontos, sendo a faixa mais baixa de (0 a 4 pontos) ainda menos custo-efetiva do que a faixa mais alta (>18).

Descritores: Cirrose hepática; Transplante de fígado; Custos e análise de custo; Análise custo-benefício

1 INTRODUÇÃO

1.1 Histórico

O transplante de fígado (TxF) é o tratamento de escolha para pacientes portadores de doenças hepáticas agudas e crônicas em estágio final, de algumas neoplasias malignas e benignas primárias, e de desordens metabólicas genéticas primárias do fígado.^(1,2)

A descrição científica pioneira do TxF data de 1955, por Welch, que realizou o procedimento em um cão. A técnica utilizada foi a heterotópica, na qual o enxerto hepático foi implantado, mas com a manutenção do fígado nativo em sua posição original.⁽³⁾ Em 1958, Moore realizou e padronizou, pela primeira vez, a técnica do TxF ortotópico em cães, com a substituição do fígado nativo pelo enxerto hepático.⁽⁴⁾

Após diversas cirurgias em cães aprimorando suas habilidades e técnicas, no ano de 1963, Starzl realizou o primeiro TxF em humanos do mundo. O paciente, uma criança de três anos de idade com diagnóstico de atresia de vias biliares, foi à óbito 4 horas após a revascularização, por distúrbios de coagulação e sangramento irreversível durante o procedimento. Outros dois pacientes, de 48 e 67 anos, com diagnósticos de hepatoma e carcinoma de vias biliares, respectivamente, foram operados e sobreviveram 22 e 7 dias. As autópsias revelaram embolia pulmonar como *causa mortis*, chamando a atenção para a importância da ampliação dos conhecimentos acerca dos distúrbios de coagulação no pós-transplante, como uma das formas de se alcançar melhores desfechos clínicos.⁽⁵⁾

Um aspecto importante na história dos transplantes de fígado está relacionado ao esquema de imunossupressão. Starzl empregou os mesmos protocolos utilizados nos transplantes renais, principalmente a azatioprina e os corticoides. Contudo, os pacientes morriam primordialmente por disfunção do enxerto e sepse, sobrevivendo não mais que 23 dias.⁽⁵⁾

Uma sobrevivência maior, de até três meses foi observada por Starzl em 1968 com a utilização de enxertos de melhor qualidade, soluções de preservação mais adequadas para manutenção dos órgãos, aprimoramento da técnica operatória,

manejo de intercorrências clínicas como a acidose metabólica e os distúrbios de coagulação, além do acréscimo da globulina anti-linfocitária ao esquema imunossupressor.⁽⁶⁾

No Brasil, o primeiro TxF foi realizado em 1968, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por Machado. Um paciente de 52 anos com diagnóstico de cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (CHC) sobreviveu até o sétimo dia de pós-operatório, sendo evidenciada broncopneumonia como causa do óbito, além da presença de necrose tubular renal e rejeição do enxerto.⁽⁷⁾ Em 1969 e 1971 foram realizados outros dois transplantes no mesmo local, com sobrevivência, respectivamente de 18 e 30 dias.⁽⁸⁾

No final da década de 70, a história do TxF atingiu um novo patamar quando Calne introduziu a ciclosporina como uma droga imunossupressora mais potente e seletiva. Em artigo publicado na revista *Lancet*, dois pacientes submetidos ao TxF apresentaram resultados promissores, de modo que em 1983 o procedimento foi aprovado definitivamente como tratamento dos pacientes de doença hepática crônica avançada pelo *National Institute of Health*.⁽⁹⁾

Starlz et al. publicaram também sua experiência com a utilização da ciclosporina associada à corticoterapia em seus pacientes, confirmando a eficácia da droga.⁽¹⁰⁾ Finalmente, nos anos 90, o mesmo grupo, de forma pioneira, reportou a utilização de nova droga imunossupressora no TxF: o tacrolimo. Neste estudo fase II, conduzido na Universidade de Pittsburgh, 40 pacientes transplantados que apresentavam rejeição do enxerto, nefrotoxicidade ou hipertensão grave com o uso da ciclosporina, receberam o tacrolimo como alternativa terapêutica. Foram realizadas biópsias dos enxertos 15 dias após o início da droga em estudo, com excelentes resultados histológicos, associados a melhores parâmetros laboratoriais de função hepática, além do benefício de efeitos colaterais mais toleráveis.^(11,12)

Atualmente, após quase 60 anos do primeiro TxF, a sobrevivência é superior a 80% em 1 ano e acima de 70% em 3 e 5 anos, tanto no Brasil como no mundo.⁽⁸⁾

1.2 Model for End-Stage Liver Disease

Um aumento crescente da lista de espera e diferenças marcantes de tempo em lista nos diversos estados americanos desencadearam, em 21 de fevereiro de 1997, uma reunião de especialistas para a criação de critérios nacionais de alocação de enxertos para TxF. *The Liver Transplant Community*, representada pela *American Society of Transplant Physicians* e *The American Association for the Study of Liver Diseases* associadas com a *United Network for Organ Sharing* (UNOS), estabeleceram que a gravidade da doença hepática determinada pela escala de *Child-Turcotte-Pugh* (CTP) e o tempo de espera em lista seriam os determinantes para a priorização para o transplante.

A CTP é calculada pela somatória de variáveis relacionadas à progressão da doença hepática que são: tempo de protrombina, albumina sérica, bilirrubina total, além da presença e graus de ascite e encefalopatia. Os pacientes são classificados conforme sua pontuação, sendo CTP A: 1 a 6 pontos; B: 7-9 pontos e C: 10-15 pontos. A sobrevivência de pacientes cirróticos é reduzida significativamente após o primeiro episódio de descompensação e, portanto, um CTP maior ou igual a 7 era suficiente para a inclusão em lista para o TxF.⁽¹³⁾ Apesar da escala de CTP ser eficaz em determinar a progressão da doença hepática, a existência de variáveis clínicas a torna sujeita a imprecisões. Além de subjetivas, a presença de ascite e encefalopatia são também passíveis de variação com a terapêutica instituída. Ademais, a escala de CTP também possui uma capacidade discriminatória limitada, inserindo pacientes de gravidades distintas em uma mesma categoria.

Estes fatos, em conjunto, motivaram a decisão de tornar o tempo de espera em lista o principal fator determinante para a alocação do órgão em prioridade. Entretanto, após acompanhamento por 1 ano de mais de 16.000 pacientes incluídos em lista para o TxF nos EUA, demonstrou-se que o tempo de espera não estava associado com aumento da mortalidade (em lista) e, portanto, não poderia ser o critério para a alocação dos enxertos.⁽¹⁴⁾

Assim, em 1999, o *Institute of Medicine*, conjuntamente com o *US Department of Health and Human Service* fizeram uma solicitação à comunidade de especialistas em TxF para que desenvolvessem critérios que quantificassem a gravidade e o risco de óbito dos pacientes não relacionados ao tempo na lista de espera.⁽¹⁵⁾

Malinchoc et al. realizaram estudo em quatro grandes centros nos EUA objetivando criar um modelo estatístico para avaliação de mortalidade em três meses de pacientes que fossem submetidos à passagem eletiva de *transjugular intrahepatic portosystemic shunt* (TIPS), procedimento feito em pacientes com doença hepática avançada e complicações decorrentes de hipertensão portal, como a hemorragia digestiva alta varicosa e ascite refratárias. Esta análise demonstrou que os valores de bilirrubina total, creatinina e tempo de protrombina – medido pela relação normalizada internacional (INR – *International Normalized Ratio*), associados às causas de base da doença hepática eram variáveis preditoras de mortalidade, de forma independente. Concluiu-se que esta escala, formada pela combinação dessas quatro variáveis era superior ao CTP em prever mortalidade em 3 meses nos pacientes submetidos ao implante de TIPS.⁽¹⁶⁾ O modelo ficou conhecido como *Mayo TIPS Model*. As variáveis de fácil obtenção, objetivas, de cálculo simples e possibilidade de utilização universal, levaram o mesmo grupo a estudá-las como preditoras de mortalidade em pacientes portadores de cirrose hepática de diversas etiologias e em todas as fases da história natural da doença.

A escala *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD, como foi, a partir de então, nomeada) teve sua validade testada em quatro grupos distintos de pacientes: hospitalizados por doença cirrótica descompensada, ambulatoriais por cirrose não colestática, pacientes portadores de colangite biliar primária e pacientes cirróticos aleatoriamente selecionados de uma coorte histórica. A capacidade do MELD em prever mortalidade em 3 meses foi satisfatória em todos os grupos, com área sob a curva superior a 0,80 nos três primeiros grupos e 0,78 nos pacientes da coorte histórica.⁽¹⁷⁾ O MELD é calculado pela fórmula: $3,8 \log(\text{bilirrubina total em mg/dL}) + 11,2 \log(\text{INR}) + 9,6 \log(\text{creatinina em mg/dL}) + 6,4 (\text{etiologia} = 0 \text{ se causa colestática ou alcoólica e etiologia} = 1, \text{ se outras causas})$. Todavia, comprovou-se que a variável etiologia apresentava mínima influência e, por este motivo, a mesma foi retirada do modelo final atualmente utilizado. As complicações decorrentes da hipertensão portal, como sangramento digestivo, encefalopatia hepática e peritonite bacteriana espontânea, também não foram determinantes de maior mortalidade nestes pacientes.⁽¹⁷⁾

Como consequência, por preencher os critérios solicitados pelo *US Department of Health and Human Services*, o escore MELD foi aceito para estudo e validação. Analisaram-se prospectivamente 3.437 pacientes portadores de doença hepática crônica listados para TxF entre 1999 e 2001. A mortalidade em 3 meses foi

avaliada e encontrou-se área sob a curva de 0,83, reforçando a possibilidade de que o MELD poderia ser utilizado como ferramenta a ser aplicada para alocação dos órgãos. Além disso, o escore MELD mostrou-se superior ao CTP em analisar a gravidade da doença e o risco de morte nestes pacientes, consagrando-se então como o modelo de alocação para o TxF em 27 de fevereiro de 2002, pela UNOS.^(18,19)

Algumas particularidades em relação à aplicação do escore MELD merecem ser citadas. Não é necessário um valor específico de MELD para um paciente ser incluso em lista.⁽²⁰⁾ Quando um paciente está em hemodiálise, o valor de creatinina utilizado para o cálculo do MELD é 4,0mg/dL. Valores mínimos de creatinina, bilirrubina e INR são arbitrariamente fixos em 1,0 para se evitar valores negativos.⁽²¹⁾ Existem algumas manifestações relacionadas à doença hepática crônica nas quais o escore MELD falha em refletir a real gravidade. Desta forma, para fins da alocação de enxertos, aplicam-se formas diversas de correções, sendo a concessão de pontos extras, a mais comum. Estas incluem, por exemplo, o CHC, as colangites de repetição por patologias de via biliar, a ascite ou hidrotórax refratários ou intratáveis, diversas doenças metabólicas, a síndrome hepatopulmonar, a doença policística hepática, entre outras.⁽²¹⁾

O primeiro estudo que avaliou desfechos 1 ano após a implementação do MELD, nos EUA, mostrou redução de 3,5% na mortalidade em lista de espera e aumento de 10,2% no número de transplantes realizados.⁽²²⁾ A mortalidade e a sobrevivência do enxerto não mudaram comparando-se as eras pré e pós-MELD, o que, certamente, era uma preocupação inicial dos centros que passaram a transplantar pacientes mais graves. Freeman et al. mostraram, em estudo de 2005, sobrevivência de 87,3% em 1 ano. Entretanto, quando estratificado por faixa de MELD, os pacientes com MELD >35 apresentaram sobrevida mais baixa, de cerca de 75%.⁽²³⁾ Em trabalho realizado na *University of Southern California*, em 2013, pacientes com MELD superior a 40 apresentaram sobrevida de 77% em 3 anos, resultados considerados satisfatórios.⁽²⁴⁾

Diversos países europeus passaram, então, a adotar a escala de MELD: *The North Italian Transplant* em 2003, *Eurotransplant* em 2006, *The Etablissement Français des Greffes* e *The Swiss Transplant* em 2007.⁽²⁵⁾ Em estudo europeu, foi apresentado benefício semelhante de redução de mortalidade em lista, corroborando com o demonstrado nos EUA.⁽²⁶⁾

No Brasil, a mudança ocorreu em 2006. Salvalaggio et al. publicaram em 2012 trabalho demonstrando benefícios semelhantes após estabelecimento do

MELD na cidade de São Paulo. Houve redução da taxa de óbito em lista de espera de 91,2 para 33,5/1000 habitantes/ano. Além disso, ocorreu uma redução do tempo de espera para o TxF, com 48% dos pacientes transplantados no primeiro ano de lista *versus* 23% na era pré-MELD. A sobrevivência pós-transplante em 1 e 3 anos não apresentou diferença na era pré e pós-MELD neste estudo: 70,1 e 64,8% pré-MELD x 68,4 e 64,4% pós-MELD, respectivamente.⁽²⁷⁾

Todavia, sabe-se atualmente que o MELD é uma excelente ferramenta para prever a mortalidade pré-transplante, mas não no período pós-transplante. Desai et al. analisaram 2.565 pacientes cadastrados na UNOS e identificaram área sob a curva de apenas 0,54 para o MELD em 3 meses após o transplante e 0,55 após 1 ano de procedimento. Neste mesmo estudo, foi desenvolvido um modelo que utilizou outras variáveis não contempladas no MELD (idade do receptor, ventilação mecânica, hemodiálise antes do transplante e retransplante), objetivando alcançar uma capacidade superior em prever o desfecho pós-transplante. A área sob a curva encontrada foi 0,65.⁽²⁸⁾ Trabalho semelhante foi realizado no Brasil por Batista et al., cujo resultado também demonstrou a baixa acurácia do MELD em prever desfecho pós-transplante (área sob a curva de 0,504).⁽²⁹⁾ Dessa forma, diversas outras escalas foram subsequentemente desenvolvidas com a finalidade de encontrar o melhor doador para cada receptor, buscando-se aumentar a sobrevivência, evitar procedimentos fúteis e o desperdício de recursos.

1.3 Escalas de desfechos desfavoráveis

Feng et al. desenvolveram uma escala denominada *Donor Risk Index* (DRI), com foco nas características do doador, demonstrando que quanto maior o valor do DRI, menor a sobrevivência do enxerto. Destacaram-se idade do doador (acima de 40 anos) e tempo de isquemia fria (superior a 8 horas) como variáveis independentemente relacionadas a menor sobrevivência do enxerto. Além disso, órgão doado após parada cardíaca e enxerto parcial (*split-liver*) apresentaram risco de falência aumentado em 50%.⁽³⁰⁾ No entanto, o DRI, isoladamente, também não prediz de forma satisfatória a mortalidade no período pós-transplante, com área sob a curva de 0,53.⁽³¹⁾

Outro estudo com o mesmo intuito realizado em 2009 na *Washington University*, Seattle, elaborou o D-MELD: índice calculado por meio do produto da idade

do doador e o MELD no momento do transplante. Demonstrou-se que D-MELD acima de 1600 pontos está associado com menor sobrevivência e maior tempo de internação hospitalar,⁽³²⁾ mas ainda assim com capacidade em prever mortalidade limitada – área sob a curva de 0,60.⁽³¹⁾

The Survival Outcomes after Liver Transplant (SOFT) score, foi desenvolvido englobando características do doador e receptor, a fim de otimizar a capacidade em prever o desfecho após 3 meses de transplante. O estudo incluiu mais de 20 mil transplantados da *Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN)*, alcançando resultado superior ao MELD, DRI e D-MELD para prever sobrevida pós-transplante (área sob a curva de 0,70).⁽³³⁾ Contudo, trata-se de escala com múltiplas variáveis, tornando seu uso trabalhoso na prática clínica.

1.4 Balance of Risk Score

Nesse mesmo contexto, a escala *Balance of Risk Score (BARS)* foi criada por um grupo suíço, da Universidade de Zurich, em conjunto com o Departamento de Epidemiologia da Universidade de Saúde Pública Johns Hopkins Bloomberg, Baltimore, EUA, em 2011. O intuito era desenvolver uma escala prática, que associasse fatores essenciais do doador e receptor, e que fosse capaz de prever eficazmente a sobrevida no período pós-transplante.

Para seu desenvolvimento, foram utilizados os coeficientes de regressão de cada variável (6, no total) com abrangência de 0 a 27 pontos. O preditor mais importante de mortalidade em 3 meses foi o MELD (0 a 14 pontos), seguido do retransplante (0 ou 4 pontos), idade do receptor (0 ou 3 pontos), suporte de vida anterior ao transplante (0 ou 3 pontos), tempo de isquemia fria (0 ou 2 pontos) e idade do doador (0 ou 1 ponto). Foram inclusos 37.255 pacientes da base americana (UNOS) e 233 pacientes do hospital universitário suíço. A área sob a curva encontrada para mortalidade em 3 meses pós-transplante foi de 0,70.

Enfatiza-se que, além da praticidade (frente a outras escalas semelhantes), o diferencial desta escala é sua capacidade de discriminar um ponto de inflexão relacionado ao aumento de mortalidade: maior ou menor que 18 pontos. Destaca-se ainda que a maior parte dos pacientes do estudo de validação com MELD superior a 30 foram classificados com BARS abaixo de 18 pontos, ou seja, os pacientes

graves com MELD elevado podem ainda se beneficiar do TxF, mantendo seu BARS abaixo de 18, dependendo da escolha da idade do doador ou do tempo de isquemia fria, por exemplo. Em outras escalas, como nos casos da DRI, D-MELD ou SOFT, para cada faixa de MELD, existe uma grande variação de seus valores, tornando difícil a decisão sobre transplantar um determinado paciente com o enxerto oferecido.⁽³¹⁾

O BARS foi também validado para a população europeia, sendo aplicado na base de dados *European Liver Transplant Registry* (ELTR), confirmando sua capacidade de prever mortalidade pós-transplante.⁽³⁴⁾

No Brasil, estudo realizado na Universidade Estadual de Campinas em 2015 comprovou a aplicabilidade da escala no país, apesar de ter apresentado área sob a curva um pouco menor, de 0,65.⁽³⁵⁾

1.5 Custo

1.5.1 Metodologias de custeio em saúde

Existem diversas metodologias de custeio atualmente empregadas em diferentes setores, principalmente no comércio e na indústria. Na área da saúde, principalmente em função de fatores como a variabilidade biológica e, notadamente, quando a unidade de custeio é o paciente e objetiva-se mensurar custos reais, os desafios são bem maiores.

As mais importantes metodologias utilizadas no setor da saúde, suas respectivas definições, vantagens e desvantagens estão listadas a seguir.

Traditional Costing System/Absorption Costing (TCS) – na Metodologia de Custeio por Absorção todos os custos diretos e indiretos, fixos e variáveis são inclusos no cálculo. Custos diretos são o somatório de custos de capital – itens de capital; custos de material – medicamentos e materiais médicos, custos trabalhistas – salários, benefícios, despesas, incentivos e depreciação. Custos indiretos representam gastos realizados por áreas de apoio, como jurídico, tecnologia da informação, diretoria, além de gastos com água, telefone, computadores, energia elétrica, limpeza e impostos.⁽³⁶⁾ Os custos diretos são alocados aos departamentos dentro do hospital segundo a sua utilização, enquanto os custos indiretos são calculados em bases de rateio, mediante regras ou parâmetros pré-definidos. Estas bases são definidas segundo

os direcionadores de custo, de modo que cada setor recebe um percentual deste valor de acordo com a maior ou menor presença de tais direcionadores. Por exemplo, o custo total da limpeza de um hospital pode ser dividido entre diferentes departamentos utilizando-se como direcionador a área (metro quadrado) de cada um destes setores. A partir daí, tal valor pode ser dividido igualmente para cada paciente de determinada área (ou como uma função de seu tempo de permanência naquele setor, entre outros). O TCS é uma das metodologias de custeio mais frequentemente utilizadas por ser mais facilmente aplicável e menos dispendiosa, apesar de estar susceptível a imprecisões.

Activity-based costing (ABC) – na Metodologia de Custeio Baseado em Atividades, calculam-se os custos totais diretos e indiretos, assim como o custeio por absorção. A diferença está no rateio dos custos diretos e indiretos: faz-se o rastreamento das atividades realizadas e o mapeamento de todos os processos, calculando-se mais acuradamente quanto determinado serviço, material ou equipamento foi utilizado por cada paciente. Esta quantificação do tempo do procedimento precisa ser feita por técnicos e pelos profissionais que realizam tais atividades, tornando esta metodologia mais difícil de ser empregada, porém, mais precisa.⁽³⁷⁾

Time-driven activity-based costing (TDABC) – de forma simplificada, esta metodologia assemelha-se ao ABC, porém, tenta-se sistematizar a dimensão tempo. A partir de rastreamento, mede-se quanto tempo é necessário para a realização de determinadas atividades de interesse, e calcula-se também o custo por unidade de tempo.⁽³⁷⁾

1.5.2 O custo do transplante de fígado

O TxF é um dos procedimentos mais caros em cirurgia abdominal, consumindo uma grande quantidade de recursos da saúde.⁽³⁸⁾ No entanto, na era pré-MELD, estudos mostravam uma queda do custo relacionado ao TxF, devido a melhorias das técnicas empregadas e redução do tempo de internação hospitalar.⁽³⁹⁾

Após a introdução da escala de MELD, em função do conceito *sickest first*, este custo aumentou consideravelmente. Um trabalho publicado nos EUA 3 anos após o sistema MELD de alocação, comparou os custos totais e seus desdobramentos entre transplantes realizados antes e após a introdução do MELD. Destacam-se o aumento do uso de medicamentos, serviços radiológicos e laboratoriais, além do

aumento do tempo de internação hospitalar, culminando com aumento do custo total. Além disso, há clara correlação entre o aumento do custo total dos transplantes duplos fígado-rim por apresentarem tempo de internação ainda maior, tanto antes do transplante, como após a realização do mesmo.⁽⁴⁰⁾ Estudo do mesmo grupo, realizado em 2009, verificou o aumento do custo total conforme aumento de faixa de MELD, principalmente determinado pelo período pré-transplante. Não foi verificada relação do MELD e o aumento dos custos no período pós-transplante.⁽⁴¹⁾

Já em estudo mais recente, realizado em uma universidade na Alemanha, o aumento do MELD estava relacionado com aumento do custo total apenas no período do transplante, mas não no pré ou pós-transplante. Os pacientes com MELD mais baixo permaneciam mais tempo aguardando por um órgão e acabavam por custar mais, principalmente pela necessidade de internações frequentes.⁽⁴²⁾ Outro trabalho realizado em uma universidade pública no Nordeste brasileiro identificou como principais fatores associados ao custo: os honorários da equipe médica, o tempo de internação hospitalar e as medicações utilizadas no transplante e captação.⁽⁴³⁾ Não obstante, estudo prospectivo observacional realizado na Universidade de São Paulo encontrou o MELD acima de 30 como o preditor mais importante do custo total no transplante de fígado. Por um lado, em uma análise sumária, pacientes mais graves possuem maior risco de complicações pós-operatórias e podem apresentar maior tempo de internação hospitalar, fatores conhecidos como preditores de aumento de custo.⁽³⁸⁾ Entretanto, por outro lado, em função de um fenômeno conhecido como risco competitivo (*Competing Risk*),⁽⁴³⁾ esses mesmos fatores podem também determinar maior mortalidade precoce que, por sua vez, determinaria um movimento inverso, no sentido de redução de impacto em custos. Apesar de parecerem complexas neste cenário específico, análises de custo-efetividade poderiam endereçar tal questão de forma mais apropriada.

Sendo assim, o esforço na busca de ferramentas que sejam, ainda no período pré-TxF, capazes de identificar a melhor associação enxerto-receptor em termos de custo-efetividade, seria de fundamental importância. Poucos estudos testaram essas associações utilizando outras escalas (que não o MELD), que já comprovadamente demonstraram associação mais robusta com desfechos pós-transplante.

Em 2017, em um desses raros estudos, pesquisadores suíços realizaram um trabalho em uma pequena coorte de pacientes transplantados comparando seis escalas criadas ao longo do tempo com o objetivo de prever mortalidade pós-transplante. Neste trabalho, em uma subanálise, separaram dois grupos

de pacientes com MELD acima e abaixo de 30 e procuraram identificar a relação das respectivas escalas com a morbimortalidade e o custo. O BARS foi identificado como uma ferramenta útil em determinar não apenas sobrevivência pós-TxF, mas morbidade e custo pós-procedimento. Pacientes com MELD >30 e BARS >18 apresentaram um pior desfecho, além de maior risco de complicações pós-operatórias e maior custo.⁽⁴⁴⁾

Não há, que seja de conhecimento da autora, um estudo que tenha explorado detalhes sobre o comportamento de custos frente a diferentes faixas de BARS, utilizando-se custos reais totais ou comparando MELD, BARS e custos, e ainda mais, envolvendo a população brasileira ou da América Latina. Ademais, apesar de parecer se constituir como um preditor de custos, a relação entre BARS e custos, bem como a razão de custo-efetividade do TxF em diferentes faixas de BARS ainda não foram suficientemente exploradas.

1.6 Objetivos

1. Avaliar e descrever a associação entre custo do transplante de fígado e o *Balance of Risk Score*;
2. Identificar outros fatores que possam estar relacionados com o aumento do custo e que não estejam contemplados no *Balance of Risk Score*;
3. Realizar análise de custo-efetividade do transplante de fígado realizado em diferentes faixas de *Balance of Risk Score*.

2 MÉTODOS

Estudo unicêntrico, retrospectivo e observacional em que foram analisados pacientes adultos submetidos a TxF no Hospital Israelita Albert Einstein e no Hospital Municipal Vila Santa Catarina, São Paulo, Brasil, dentro do Programa Integrado de Transplantes Einstein, como parte do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS). Até o final de 2015, os transplantes foram realizados no Hospital Israelita Albert Einstein, sendo transferidos para o Hospital Municipal Vila Santa Catarina a partir de então. Apesar de serem dois hospitais distintos que, em épocas diferentes, receberam os pacientes transplantados do programa Einstein, assumiu-se que, para fins das presentes análises, funcionaram como um hospital único, visto que a equipe, protocolos, práticas e infraestrutura eram muito semelhantes ou idênticos.

Isonção de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi solicitada e concedida pelo Comitê de Ética e Pesquisa do hospital devido à natureza retrospectiva e observacional do estudo, baixa factibilidade da aplicação do termo (n elevado, pacientes de todas as regiões do país), compromisso com a restrição quanto ao uso de dados identificados e realização/divulgação de análises sem qualquer tipo de dado individual. Parecer consubstanciado do CEP número: 3.113.612, SGPP: 3544-18, CAAE: 00651418.3.0000.0071.

2.1 Participantes do estudo e coleta de dados clínicos

Todos os pacientes maiores de 18 anos submetidos à TxF de doador falecido no período de janeiro de 2010 à junho de 2018 foram avaliados. Foram excluídos da análise pacientes portadores de insuficiência hepática aguda grave (IHAG), os que receberam transplantes simultâneos de outros órgãos, transplantes parciais ou enxertos partidos (*split*) e transplantes intervivos.

Os dados dos pacientes, dos doadores e informações sobre a cirurgia foram obtidos por meio da base de dados do Programa Integrado de Transplantes Einstein, registro padrão coletado habitualmente como parte do processo assistencial e administrativo. As variáveis incluídas foram: demográficas – idade, gênero, etnia e índice de massa corpórea (IMC); a idade do doador; o número de transplantes realizados por

paciente; o MELD no dia do transplante (não contabilizando os pontos por situação especial) e a causa da doença hepática e indicação de transplante: vírus B, vírus C, álcool, tumores benignos, malignidade, doenças colestáticas (colangite esclerosante primária, cirrose biliar primária), doenças metabólicas hereditárias (paramiloidose familiar, doença de Wilson, hemocromatose, oxalose primária, deficiência de alfa 1 antitripsina), outras doenças hereditárias como doença de Caroli, doença policística, síndrome de Budd-Chiari, hepatite autoimune, cirrose por doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e cirrose criptogênica. As causas de indicação do retransplante incluídas foram a trombose da artéria hepática, rejeição aguda, hiperaguda ou crônica do enxerto, recidiva de vírus C e a disfunção primária do enxerto. Retransplante precoce é aquele realizado em até 4 semanas do primeiro transplante; o retransplante tardio, após 4 semanas. Além disso, calculamos o *Charlson Comorbidity Index* (CCI), ferramenta prognóstica bastante utilizada para prever mortalidade em 10 anos de pacientes com doenças crônicas. O valor do CCI é a somatória de pontos adquiridos conforme a presença de determinadas patologias, cada uma apresentando uma pontuação determinada pelo seu risco de mortalidade associado. São elas: infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, doença vascular periférica crônica, demência, doença cérebro-vascular, doença ulcerosa péptica, doenças do tecido conjuntivo, doença hepática crônica, *diabetes mellitus* – 1 ponto cada. Hemiplegia, insuficiência renal crônica moderada ou grave, *diabetes mellitus* com lesão de órgão alvo, tumores sólidos, leucemia ou linfoma – 2 pontos cada. Doença hepática moderada ou grave – 3 pontos. Tumores malignos metastáticos e síndrome da imunodeficiência adquirida – 6 pontos cada.⁽⁴⁵⁾

As variáveis coletadas necessárias para o cálculo do BARS foram: tempo de isquemia fria, *status* de retransplante e a necessidade de suporte avançado de vida pré-transplante (ventilação mecânica, terapia de substituição renal e uso de amins vasoativas).

Foram também utilizados dados sobre a mortalidade dos pacientes durante a internação para o transplante, em 90 dias, 1 ano e em 5 anos (inicialmente, por meio dos registros do Programa Einstein de Transplante e, complementado/atualizado, com dados do prontuário eletrônico dos pacientes), bem como outras variáveis que pudessem estar associadas a um maior custo e que não estavam contempladas no BARS, como o sexo e a raça do receptor, IMC, CCI e as etiologias da doença hepática.

2.2 Coleta de dados de custos

Os dados de custos foram extraídos do registro de custo hospitalar do Programa de Transplantes e do *Business Intelligence* Hospital Municipal Vila Santa Catarina (plataforma utilizada para integração de dados originados de diferentes fontes, como o Sistema de Gestão Hospitalar [SGH, prontuário eletrônico, TrakCare®, v. 2011.1.0, InterSystems Corporation, Cambridge, MA]) e o Sistema de Aplicativos e Produtos para processamento de dados, SAP (SAP, Sistema de Custos, Walldorf, Alemanha).

A metodologia de custeio utilizada foi a de absorção (TCS) e todos os custos diretos e indiretos, fixos e variáveis foram apurados no nível de cada paciente. Não foram incluídos os custos relacionados à captação do órgão.

Para fins do presente estudo, “alto custo” foi definido como custos totais de internação para o transplante maiores que o dobro da mediana do custo de todas as internações para o TxF no período.

Para as análises de custo-efetividade (ACE), baseada em simulação (*model-based analysis*, elaborada a partir de dados reais), adicionalmente, foram extraídos os custos reais de uma amostra de conveniência de pacientes com diferentes faixas de MELD registrados na data da sua inscrição em lista de espera para o TxF, ao longo de 90 dias, desde que não fossem transplantados (grupo de pacientes sem transplante). Estes custos incluíam aqueles relacionados a consultas médicas ambulatoriais, realização de exames laboratoriais e de imagem, procedimentos cirúrgicos ou através de radiologia intervencionista e internações neste período por descompensação do quadro clínico. Não estavam incluídos custos com medicações de uso domiciliar. Em relação aos custos após 90 dias da realização do transplante (grupo de pacientes transplantados em estudo), a extração foi feita também do sistema de custeio do hospital, contando a partir da data do transplante. Na parte intra-hospitalar, todos os custos já referidos, diretos e indiretos, fixos e variáveis, foram computados. Também da mesma forma, para o custo extra-hospitalar, foram inclusas consultas médicas ambulatoriais, realização de exames laboratoriais e de imagem, procedimentos cirúrgicos ou através de radiologia intervencionista e internações neste período por descompensação do quadro clínico. Igualmente, não estavam inclusos custos com medicações de uso domiciliar.

2.3 Análise de custo-efetividade

2.3.1 Características da população analisada

Para a ACE (perspectiva do hospital, horizonte de tempo 90 dias), os desfechos de 90 dias pós-transplante já citados e os custos totais nesse mesmo período (custo total da internação para o transplante, acrescido dos custos de exames laboratoriais, consultas e reinternações até o D90 – excluindo-se custos de medicações domiciliares) foram utilizados.

Para fins de comparação, um grupo simulado de pacientes não-transplantados foi criado (*model-based analysis*). Foi utilizada uma amostra de conveniência de 376 pacientes (excluídos 14 pela data de inscrição ser posterior a fevereiro de 2021, data que arbitrariamente foi determinada para correções monetárias), dos anos de 2010 a 2021 (Apêndice 1) de pacientes da base de dados do Programa de Transplantes Einstein, categorizados pelo MELD da data da inscrição em lista. Pacientes distribuídos em diferentes faixas de MELD, e que não foram transplantados nos 90 dias consecutivos, foram selecionados e tiveram seus respectivos custos totais em 90 dias consolidados (incluindo internações por complicações pré-transplante, consultas e exames laboratoriais). Em termos de desfechos, foi atribuída à cada faixa sua mortalidade em 90 dias correspondentes, de acordo com os dados do trabalho original de validação do escore MELD⁽¹⁹⁾ (Anexo 1).

Por fim, utilizando-se do MELD na data do transplante como chave de cada um dos pacientes transplantados (base TxF, Apêndice 2), correspondências foram feitas entre a coorte real de transplantados (em suas diferentes faixas de BARS) e os custos e desfechos em 90 dias do grupo simulado de pacientes não-transplantados (acima descrito). Dessa forma, razões de custo-efetividade foram calculadas e apresentadas. Matrizes de custo-efetividade foram construídas, bem como curvas de aceitabilidade (com base em simulações de Monte Carlo), conforme descrito em maiores detalhes no tópico a seguir.

2.4 Análise estatística

A amostra foi descrita por frequências absolutas e relativas para as variáveis qualitativas. A distribuição das variáveis quantitativas foi estudada por gráficos *boxplots*, histogramas e gráficos de comparação de quartis. Teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov foi aplicado⁽⁴⁶⁾ e todas as variáveis contínuas consideradas apresentavam diferentes graus de assimetria (não normais) sendo, portanto, descritas pela mediana e quartis, além de valores mínimo e máximo.

O BARS foi avaliado como preditor de óbito por meio de uma curva ROC, e utilizamos o critério de Youden para definir um ponto de corte. BARS também foi avaliado como preditor para alto custo (definido como o dobro da mediana) por meio da curva ROC, utilizando o critério de Youden para definir um ponto de corte. Em relação à comparação do custo da internação entre as categorias de BARS, as médias de custo de cada extrato foram obtidas e analisadas utilizando-se o *software* TreeAge (TreeAge Software, LLC, Williamstown, Massachusetts, EUA).

Para a investigação dos fatores associados a custo, foram utilizados modelos lineares generalizados gama com ligação logarítmica⁽⁴⁷⁾ e os resultados apresentados por razões de médias acompanhadas de intervalos de 95% de confiança e valores-p. Para as variáveis categóricas, a comparação foi feita pela média de cada categoria de interesse em relação à categoria de referência e quando considerada uma variável explicativa quantitativa, foi estimado o efeito do acréscimo de uma unidade na variável no custo estimado total do transplante.

As variáveis que apresentam valor-p menor que 0,20 nas análises simples foram incluídas nas análises múltiplas. Nestes modelos foram selecionados quais foram significantes ao nível de 5% chegando-se a um modelo final. As análises descritivas e inferenciais (modelos mistos) foram realizadas com o auxílio do programa SPSS (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA).⁽⁴⁸⁾

No que tange aos modelos mistos, destaca-se que foram realizadas duas análises distintas, sendo uma incluindo fatores que poderiam estar associados ao maior custo e o BARS (excluindo as variáveis em separado contidas no BARS) e outra análise com todos os fatores e o MELD, com o objetivo de se evitar a colinearidade entre variáveis. No modelo múltiplo do BARS, foram inclusas as variáveis sexo e etiologias das doenças hepáticas. No modelo múltiplo que comporta o MELD foram inclusas: sexo,

tempo de isquemia fria, retransplante, suporte anterior a vida pré transplante e as etiologias das doenças hepáticas.

A variável CCI não foi considerada nos modelos múltiplos, pois apesar de mostrar associação significativa com o custo no modelo simples, estava disponível para apenas 533 pacientes.

Conforme descrito na seção anterior (na ACE), o custo em 90 dias do grupo não transplantado (simulado) foi obtido a partir do momento de inscrição em lista para o transplante de uma amostra de conveniência de 376 pacientes listados no Programa Einstein, do período de 2010 a 2021. Para cada faixa de MELD foram estimados os custos médios em 90 dias considerando uma distribuição de probabilidade gama construída com base nos custos reais desses pacientes. Estes custos médios foram alocados no banco de dados conjuntamente com os pacientes já submetidos ao TxF de acordo com o seu MELD no dia do procedimento. Para cada faixa de BARS foram estimados os custos médios em 90 dias considerando uma distribuição de probabilidade gama.

A probabilidade de óbito em 90 dias dos pacientes em lista (grupo não transplantado simulado) foi estimada para cada faixa de MELD utilizando-se os dados da literatura (função score MELD original).⁽¹⁹⁾ Nos pacientes transplantados, foram estimados para cada faixa de BARS as probabilidades médias de óbito, sendo possível assim calcular a probabilidade de estar vivo em 90 dias, bem como o número esperado de pacientes vivos por faixa de BARS.

Os custos do TxF em 90 dias foram calculados diretamente somando-se o custo da internação para o transplante e o custo em 90 dias após o TxF e para cada faixa de BARS, estimados os custos médios em 90 dias considerando uma distribuição de probabilidade gama.

As análises de custo-efetividade foram feitas para cada faixa de BARS separadamente. Como medida de efetividade foi considerado o número de dias vivo. Por ausência de uma definição clara na literatura, não foi considerado nenhum valor de referência para o limite do *willingness to pay* (WTP). Inicialmente, foram calculadas as razões de custo-efetividade incremental de forma determinística, utilizando as estimativas pontuais obtidas do banco de dados. Para a análise de sensibilidade probabilística foi realizada uma simulação de Monte Carlo com 100.000 replicações, considerando para os custos uma distribuição gama e para a probabilidade de estar vivo,

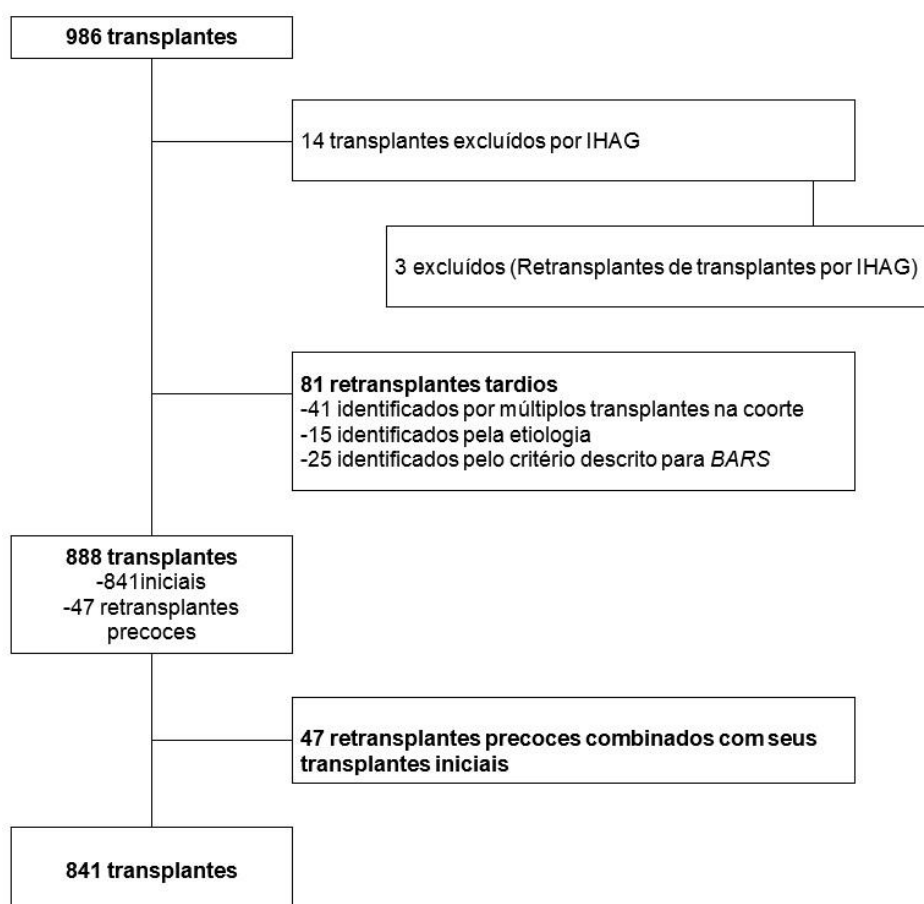
uma distribuição beta. Os parâmetros utilizados também foram obtidos através dos bancos de dados já citados.

Os resultados apresentados foram razões de custo-efetividade incremental, curvas de aceitabilidade de custo-efetividade (CEACs), dispersão relacionando custo e efetividade, bem como dispersão relacionando o custo incremental com a efetividade incremental. Estas análises foram realizadas através do *software* TreeAge (TreeAge Software, LLC, Williamstown, Massachusetts, EUA).

Todos os valores de custo foram corrigidos pelo IPCA do mês de fevereiro de 2021, de acordo com a série histórica de números-índice do IPCA encontrada na tabela 1737 do Sistema IBGE de recuperação automática (SIDRA) disponível no endereço <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/1737>. Para a conversão dos valores em dólares, utilizamos a taxa de câmbio comercial para a compra em 1 de fevereiro de 2021 (R\$ 5,4602) obtida em <http://www.ipeadata.gov.br>.

3 RESULTADOS

Foram realizados 986 transplantes no período estudado. Destes, 14 eram por IHAG e foram excluídos da análise. Três casos de retransplantes também foram excluídos pela etiologia IHAG, de modo que restaram 969 transplantes. Destes, 88 foram retransplantes, sendo 47 retransplantes precoces (realizados até 30 dias após o primeiro transplante) e 41 tardios (após 30 dias do primeiro transplante). Os retransplantes tardios foram excluídos das análises de custo, por serem causados por recidiva de doença hepática ou novas etiologias, não sendo considerados como decorrentes de complicações do transplante inicial. Outros 15 casos foram identificados como retransplantes tardios por suas etiologias, além de 25 casos identificados como retransplantes tardios ao obtermos os dados para o cálculo do BARS. Por fim, foram avaliados 888 transplantes, sendo 841 transplantes únicos e 47 retransplantes precoces (Figura 1).



IHAG: insuficiência hepática aguda grave; BARS: *Balance of Risk Score*.

Figura 1. Descrição do número de transplantes avaliados

Não foi possível a obtenção do tempo de isquemia fria de um único paciente, o que justifica a ausência de um valor de BARS. O CCI passou a ser coletado apenas em 31 de dezembro de 2011, causando uma grande porcentagem de dados faltantes para esta variável (308 de 841 – 36,6%). Ela não foi considerada, por este motivo, nos modelos de regressão múltipla.

Para a avaliação do custo foram estudados dados de 841 indivíduos, sendo transplantes únicos ou combinações do transplante e retransplante precoce. Destes, 160 (19%) foram realizados em 2010, 147 (17,5%) em 2011, 99 (11,8%) em 2012, 77 (9,2%) em 2013, 100 (11,9%) em 2014, 91 (10,8%) em 2015, 78 (9,3%) em 2016, 66 (7,8%) em 2017 e 23 (2,7%) em 2018.

A análise inicial dos transplantes e retransplantes precoces mostrou que a maioria dos pacientes era do sexo masculino (74,3%), e a idade variou entre 18 e 78 anos, sendo a maioria (86,6%) com mais de 40 anos. A raça/cor mais frequente foi a branca (71,1%), seguida de parda (22,1%).

O tempo de internação hospitalar variou entre menos de um dia a 164 dias, com mediana de 12 dias e primeiro e terceiro quartis iguais a oito e vinte dias. Os tempos de internação pequenos (15 dias ou menos) são todos de óbitos ocorridos pouco após o transplante, inclusive no mesmo dia.

Nos 81 transplantes tardios, a maioria foi realizada em homens (59,3%), etnia em sua maioria branca (67,9%). Por categorias, 39,5% possuíam entre 41 e 60 anos na ocasião do transplante.

O suporte anterior à vida pré transplante ocorreu em 27,2% dos casos e o tempo de internação hospitalar variou entre um e 94 dias, com mediana de 18 dias (Tabela 1).

Tabela 1. Características gerais dos pacientes

Pacientes transplantados	TxF + ReTxF precoce	ReTxF tardio
Sexo, n (%)		
Masculino	625 (74,3)	48 (59,3)
Feminino	216 (25,7)	33 (40,7)
Total	841 (100,0)	81 (100,0)
Idade (anos)		
Mediana (1º; 3º quartil)	55 (48; 61)	51 (36; 61)
Mínimo - Máximo	18 - 78	18 - 74
	n=841	n=81
Classificação da idade, n (%)		

continua...

...continuação		
≤ 40	113 (13,4)	27 (33,3)
41 a 60	497 (59,1)	32 (39,5)
> 60	231 (27,5)	22 (27,2)
Total	841 (100,0)	81 (100,0)
Raça/cor, n (%)		
Branca	598 (71,1)	55 (67,9)
Parda	186 (22,1)	24 (29,6)
Negra	46 (5,5)	2 (2,5)
Amarela	11 (1,3)	0 (0,0)
Total	841 (100,0)	81 (100,0)
Índice de massa corpórea (Kg/m ²)		
Mediana (1º; 3º quartil)	26,7 (23,5; 30,3)	23,0 (21,0; 26,6)
Mínimo - Máximo	14,7 - 46,9	14,7 - 37,2
	n=841	n=81
<i>Charlson Comorbidity Index</i>		
Mediana (1º; 3º quartil)	2 (1; 3)	1 (0; 2)
Mínimo - Máximo	0 - 9	0 - 7
	n=533	n=53
Suporte anterior à vida pré TxF, n (%)		
Não	666 (79,2)	59 (72,8)
Sim	175 (20,8)	22 (27,2)
Total	841 (100,0)	81 (100,0)
Tempo de internação hospitalar (dias)		
Mediana (1º; 3º quartil)	12 (8; 20)	18 (11; 33)
Mínimo - Máximo	0 - 164	1 - 94
	n=841	n=81
TxF: transplante de fígado; ReTxF: retransplante de fígado.		

Cabe destacar que os transplantes podem ter sido realizados por mais de uma etiologia. Nos casos de retransplantes, a etiologia do transplante inicial e dos retransplantes precoces foram consideradas. Um caso possui quatro etiologias concomitantes, 10 possuem três etiologias, 184 possuem duas etiologias e 646 apenas uma etiologia causadora da doença hepática crônica grave. A frequência de cada etiologia é descrita a seguir, sendo a mais comum cirrose vírus C (42%), seguida de cirrose alcoólica (22,9%), CHC (14,7%) e cirrose criptogênica (12,7%). As demais etiologias apresentam frequências menores que 10%.

Dentre os retransplantes tardios, a etiologia mais comum foi trombose de artéria hepática, com 28,4%, seguida de recidiva de cirrose vírus C (24,7%) e rejeição crônica (16,0%). As demais etiologias apresentam frequência menor que 10% (Tabela 2).

Tabela 2. Etiologias

Etiologia da doença hepática	TxF + ReTxF precoce n (%)	ReTxF tardio n (%)
Cirrose VHC	353 (42,0)	20 (24,7)
Cirrose OH	193 (22,9)	0 (0,0)
CHC	124 (14,7)	5 (6,2)
Cirrose criptogênica	107 (12,7)	2 (2,5)
Doenças metabólicas – PAF, deficiência de alfa 1 antitripsina, doença de Wilson, hemocromatose, oxalose primária	48 (5,7)	4 (4,9)
Cirrose VHB	45 (5,4)	1 (1,2)
Doenças colestáticas – CBP e CEP	45 (5,4)	5 (6,2)
HAI	42 (5,0)	5 (6,2)
Cirrose DHGNA	42 (5,0)	0 (0,0)
Disfunção primária do enxerto	19 (2,3)	4 (4,9)
Trombose de artéria hepática	12 (1,4)	23 (28,4)
Tumores hepáticos – adenomatose, tumor neuroendócrino	7 (0,8)	0 (0,0)
Síndrome de Budd-Chiari	7 (0,8)	0 (0,0)
Rejeição crônica	1 (0,1)	13 (16,0)
Rejeição hiperaguda e aguda	1 (0,1)	2 (2,5)
Outros	3 (0,4)	4 (4,9)

TxF: transplante de fígado; ReTxF: retransplante de fígado; VHC: vírus hepatite C; OH: alcoólica; CHC: carcinoma hepatocelular; PAF: paramiloidose familiar; VHB: vírus hepatite B; CBP: cirrose biliar primária; CEP: colangite esclerosante primária; HAI: hepatite auto-imune; DHGNA: doença hepática gordurosa não alcoólica.

Entre transplantes e retransplantes precoces, verificou-se que 61,7% dos doadores apresentava mais de 40 anos. A maioria dos casos possui tempo de isquemia fria entre 6 e 12 horas (78,6%).

O BARS estava disponível para 840 casos com mediana de oito. Apenas 8,7% apresentaram BARS superior à 18.

O MELD do transplante apresentou mediana de 20. As categorias mais comuns foram: 6 a 15 (35,3%) e 16 a 25 (33,2%).

Dentre os retransplantes tardios, a idade do doador foi maior de 40 anos em 59,3% dos casos com mediana de 47 anos. O tempo de isquemia ficou entre 6 e 12 horas em 82,7% dos casos.

O BARS variou entre 5 e 32, com mediana de 16, sendo a categoria mais frequente 14 a 18 (40,7%), seguida de >18 com 25,9%. O MELD do retransplante variou de 6 a 51, com mediana de 28,0. As categorias mais frequentes foram 26 a 35 (35,8%) e 16 a 25 (24,7%) (Tabela 3).

Tabela 3. Características do doador e escores

Doador e escores	TxF + ReTxF precoce	ReTxF tardio
Idade do doador (anos)		
Mediana (1º; 3º quartil)	46 (32; 56)	47 (30; 56)
Mínimo - Máximo	0 - 79	9 - 74
	n=810	n=79
Classificação da idade do doador, n (%)		
≤40	322 (38,3)	33 (40,7)
>40	519 (61,7)	48 (59,3)
Total	841 (100,0)	81 (100,0)
Tempo de isquemia fria (horas)		
Mediana (1º; 3º quartil)	7,7 (6,3; 9,1)	8 (7; 9)
Mínimo - Máximo	3,0 - 14,0	4 - 15
	n=840	n=81
Classificação do tempo de isquemia fria, n (%)		
0 a 6	157 (18,7)	11 (13,6)
>6 a 12	660 (78,6)	67 (82,7)
> 12	23 (2,7)	3 (3,7)
Total	840 (100,0)	81 (100,0)
Retransplante, n (%)		
Não	795 (94,5)	0 (0,0)
Sim	46 (5,5)	81 (100,0)
Total	841 (100,0)	81 (100,0)
Cálculo do BARS		
Mediana (1º; 3º quartil)	8 (4; 13)	16 (11; 19)
Mínimo - Máximo	1 - 31	5 - 32
	n=840	n=81
Classificação do BARS, 5 faixas, n (%)		
0 a 4	239 (28,5)	0 (0,0)
5 a 8	234 (27,9)	10 (12,3)
9 a 13	191 (22,7)	17 (21,0)
14 a 18	103 (12,3)	33 (40,7)
> 18	73 (8,7)	21 (25,9)
Total	840 (100,0)	81 (100,0)
Classificação BARS 2 categorias, n (%)		
0 a 18	767 (91,3)	60 (74,1)
> 18	73 (8,7)	21 (25,9)
Total	840 (100,0)	81 (100,0)
MELD no dia do transplante		
Mediana (1º; 3º quartil)	20 (13; 28)	28 (21; 33)
Mínimo - Máximo	6 - 58	6 - 51
	n=841	n=81
Classificação MELD, n (%)		
6 a 15	297 (35,3)	16 (19,8)
16 a 25	279 (33,2)	20 (24,7)
26 a 35	189 (22,5)	29 (35,8)
36-39	42 (5,0)	9 (11,1)

continua...

...continuação

>40	34 (4,0)	7 (8,6)
Total	841 (100,0)	81 (100,0)

TxF: transplante de fígado; ReTxF: retransplante de fígado; BARS: *Balance of Risk Score*; MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*.

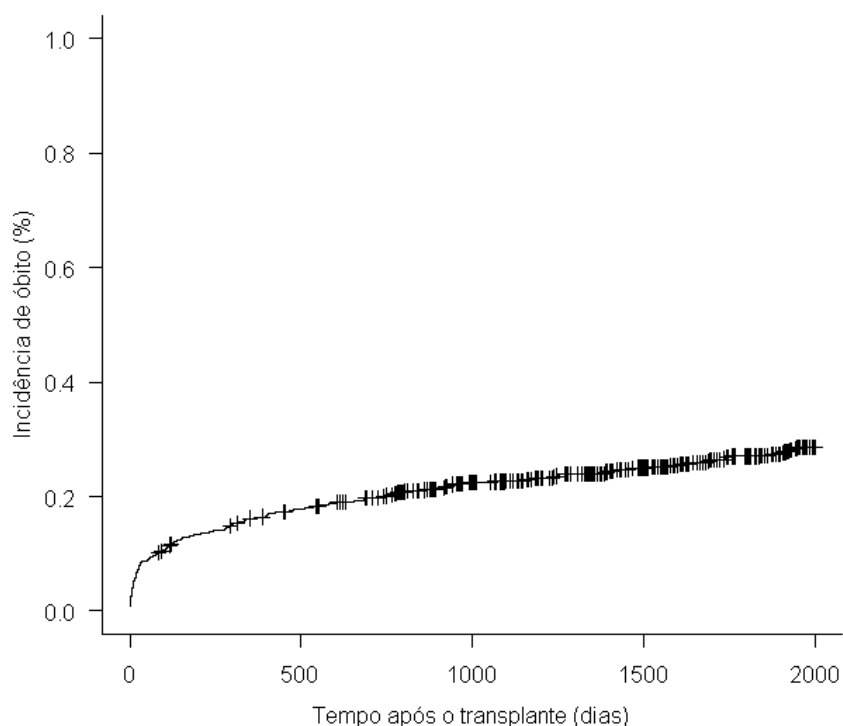
Em termos de desfechos, de 841 transplantes e retransplantes precoces, 9,2% morreram na internação. Considerando o período total de seguimento, ocorreram 29,0% de óbitos. O tempo de acompanhamento variou entre menos de um dia e 3.850 dias (~10,5 anos), com mediana de 1.768 dias (~4,8 anos). Os tempos de acompanhamento de menos de um dia (sete casos) foram de óbitos ocorridos logo após o transplante.

Nos retransplantes tardios, a mortalidade foi 17,3% durante a internação e 56,8% durante o período total de acompanhamento, que variou entre 0 e 3381 dias após o transplante. A tabela 4 contém as informações de óbitos e tempo de acompanhamento dos pacientes. A figura 2 mostra a incidência cumulativa de óbito pós-transplante e, finalmente, na tabela 5 estão as estimativas de incidência cumulativa de óbito.

Tabela 4. Descrição dos óbitos e tempo de acompanhamento

Óbitos	TxF + ReTxF precoce n=841	ReTxF tardio n=81
Óbito na internação do TxF, n (%)		
Não	764 (90,8)	67 (82,7)
Sim	77 (9,2)	14 (17,3)
Total	841 (100,0)	81 (100,0)
Óbito, n (%)		
Não	597 (71,0)	35 (43,2)
Sim	244 (29,0)	46 (56,8)
Total	841 (100,0)	81 (100,0)
Tempo em dias entre o TxF e o último contato		
Mediana (1º; 3º quartil)	1768 (804; 2822)	824 (124; 2153)
Mínimo - Máximo	0 - 3850	0 - 3381

TxF: transplante de fígado; ReTxF: retransplante de fígado.



n=841.

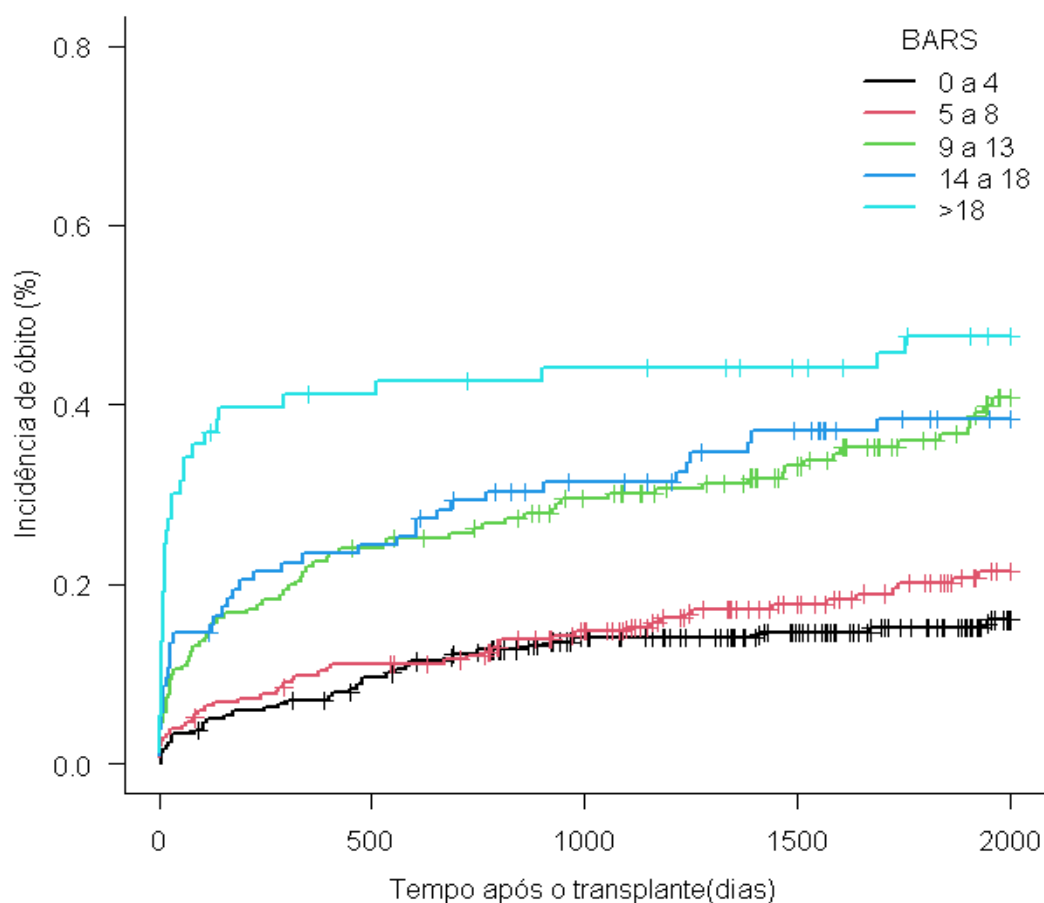
Figura 2. Incidência cumulativa de óbito pós-transplante

Tabela 5. Estimativas de incidência cumulativa de óbito

Momento	Incidência cumulativa de óbito (%) (IC 95%)
Data do TxF	0,83 (0,40; 1,74)
90 dias	10,46 (8,58; 12,74)
1 ano	16,32 (13,99; 19,00)
2 anos	19,95 (17,40; 22,82)
3 anos	22,62 (19,92; 25,62)
4 anos	24,75 (21,93; 27,86)
5 anos	27,04 (24,07; 30,30)

n=841. TxF: transplante de fígado.

A incidência de óbito de acordo com as faixas de BARS foi analisada. As categorias de 0 a 4 e 5 a 8 são próximas e com menor incidência de óbito. As categorias de pontuação 9 a 13 e 14 a 18 também são próximas e apresentam incidências de óbito intermediária. A faixa de BARS maior que 18 é a que apresentava maior incidência de óbito. A comparação entre as cinco categorias quanto à incidência de óbito mostra valor-p<0,001 (Figura 3) (Tabela 6).



BARS: *Balance of Risk Score*. n=840.

Figura 3. Incidência cumulativa de óbito pós-transplante por faixa de *Balance of Risk Score*

Tabela 6. Estimativas de incidência cumulativa de óbito por categoria de *Balance of Risk Score*

BARS	Momento	Incidência cumulativa de óbito (%)
0 a 4	TxF	0,84 (0,21; 3,30)
	90 dias	3,77(1,98; 7,11)
	1 ano	7,13 (4,49; 11,22)
	2 anos	12,25 (8,68; 17,15)
	3 anos	14,07 (10,21;19,22)
	4 anos	14,61 (10,66;19,86)
	5 anos	15,24 (11,17;20,63)
5 a 8	TxF	0,86 (0,21; 3,37)
	90 dias	5,56 (3,27; 9,38)
	1 ano	9,86 (6,66; 14,46)
	2 anos	12,03 (8,47; 16,94)
	3 anos	14,74 (10,76;20,02)
	4 anos	17,80 (13,36;23,49)
	5 anos	20,12 (15,34;26,16)
9 a 13	TxF	1,57 (0,51; 4,79)
	90 dias	13,09 (9,04; 18,75)
	1 ano	22,51 (17,22;29,12)
	2 anos	25,67 (20,07;32,50)

continua...

...continuação

	3 anos	30,06 (24,06;37,14)
	4 anos	31,86 (25,71;39,06)
	5 anos	35,98 (29,42;43,49)
14 a 18	TxF	0,97 (0,14; 6,69)
	90 dias	14,56 (9,05; 22,99)
	1 ano	23,40 (16,34;32,85)
	2 anos	29,32 (21,51;39,18)
	3 anos	31,39 (23,33;41,38)
	4 anos	37,05 (28,36;47,39)
	5 anos	38,36 (29,51;48,81)
> 18	TxF	1,37 (0,19; 9,33)
	90 dias	35,62 (25,83;47,73)
	1 ano	41,19 (30,89;53,35)
	2 anos	42,62 (32,21;54,79)
	3 anos	44,09 (33,56;56,26)
	4 anos	44,09 (33,56;56,26)
	5 anos	47,59 (36,69;59,87)

BARS: *Balance of Risk Score*; TxF: transplante de fígado.

Quando avaliado o BARS como preditor de óbito, a área sob a curva estimada foi de 0,638 (IC 95% de 0,598 a 0,679 e valor- $p < 0,001$), indicando que o BARS é um preditor razoável para óbito. Pelo critério de Youden (que consiste em buscar o valor que maximiza a sensibilidade somada à especificidade e subtraída de um), o BARS que maximiza esta soma é o nove, sendo que se este for o critério adotado para maior chance de óbito (≥ 9), a sensibilidade estimada é de 62,3% e a especificidade é de 63,9% (Figura 4).

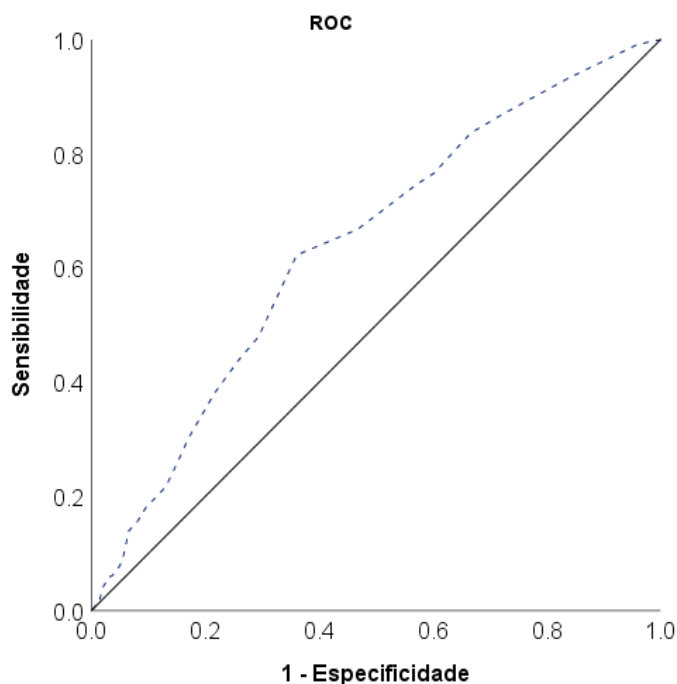
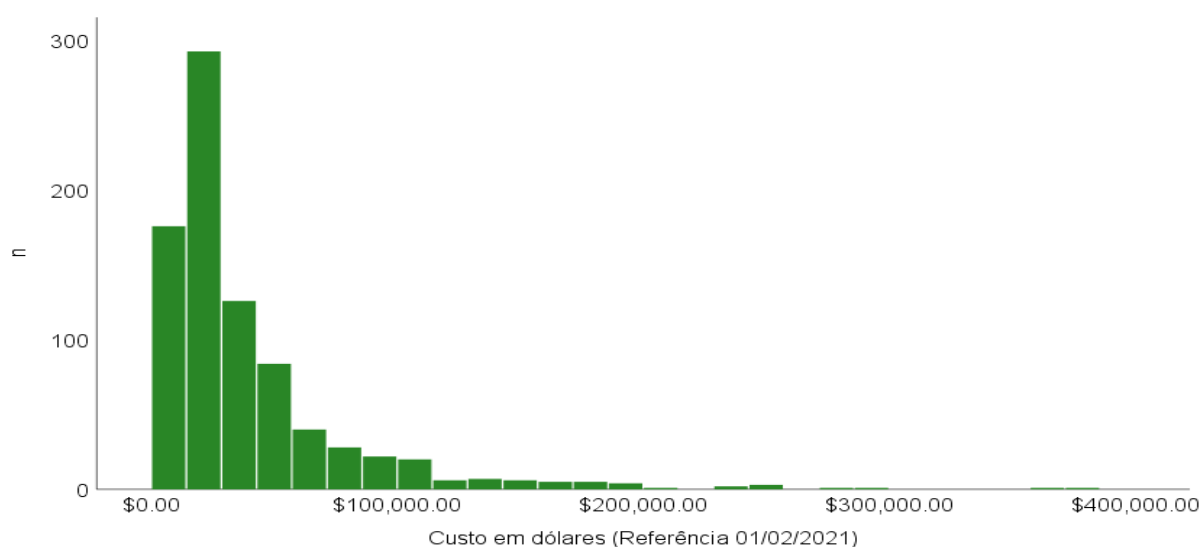


Figura 4. Curva ROC para óbito x *Balance of Risk Score*

3.1 Custos

Os custos estavam disponíveis para 832 transplantes (em 9 pacientes os custos não estavam disponíveis por serem pacientes privados) e variaram entre US\$ 5,684.50 e US\$ 377,023.50, com mediana de US\$ 24.500,5, 1º quartil US\$ 15,467,0 e 3º quartil US\$ 46,367,5 (Figura 5).



n=832.

Figura 5. Custo dos transplantes e retransplantes precoces (em dólares americanos)

Os custos dos retransplantes tardios variaram entre US\$ 9,665.36 e US\$ 292,198.85, com mediana de US\$ 4,0930.58 e 1º e 3º quartis US\$ 21,494.52 e US\$ 66,491.44.

3.1.1 Custos e *Balance of Risk Score*

A mediana do custo dos transplantes únicos e retransplantes precoces foi US\$ 24,500.50 e o dobro (critério adotado, no presente estudo, como definidor de alto custo), US\$ 49,001.00. A área sob a curva estimada foi de 0,851 (IC 95% de 0,820 a 0,882 e valor- $p < 0,001$), indicando que o BARS é um ótimo preditor para alto custo. Pelo critério de Youden, o valor de BARS que maximiza a soma é 11 (Figura 6).

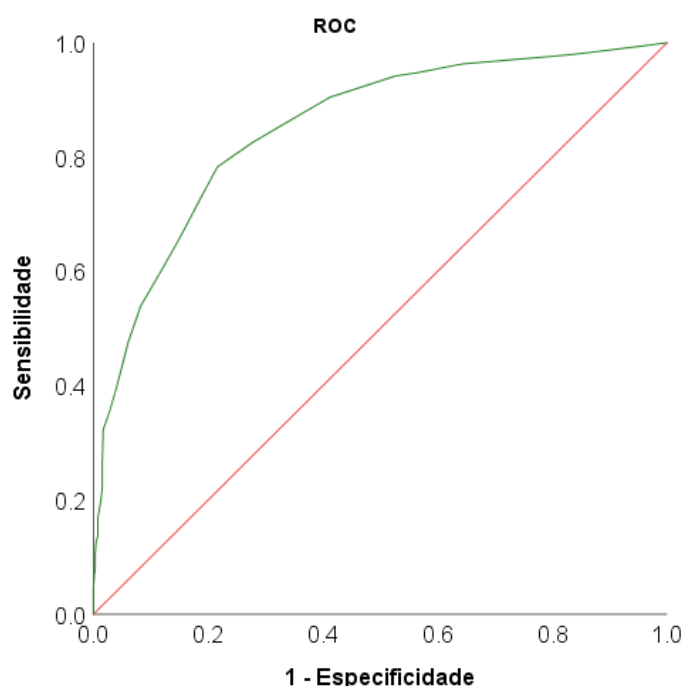
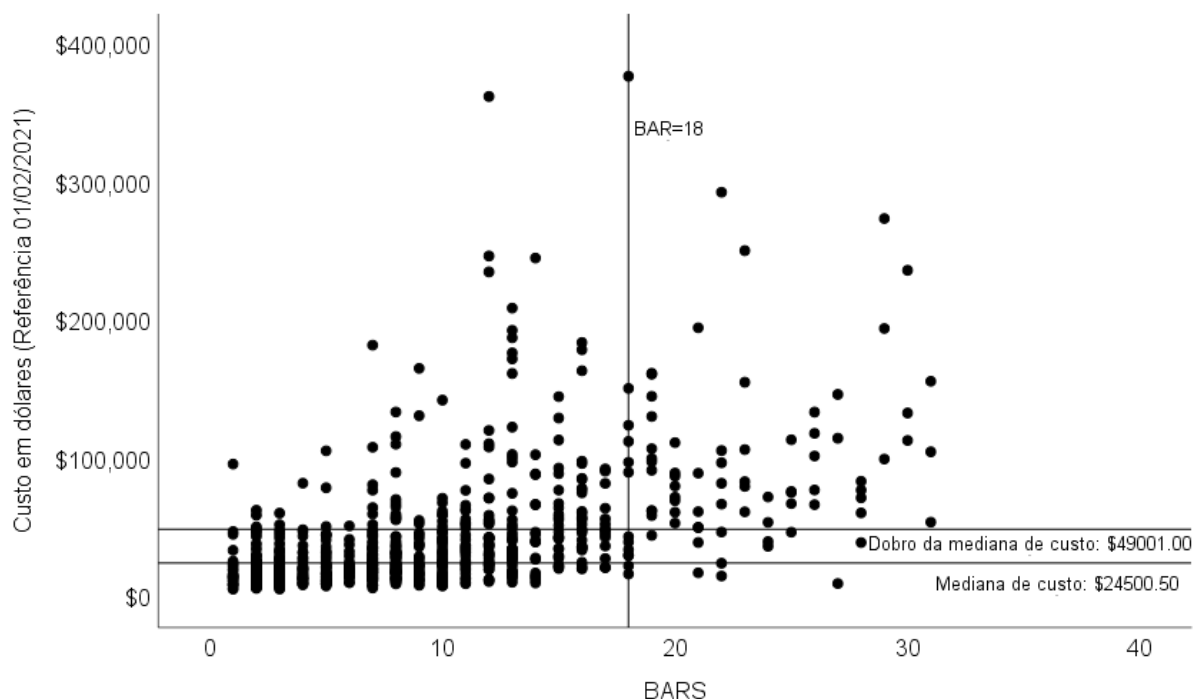


Figura 6. Curva ROC para alto custo X *Balance of Risk Score*

Um total de 643 pacientes (77,3%) da amostra avaliada apresentaram custo menor ou igual ao dobro da mediana e 189 (22,7%) apresentaram um custo maior.

Avaliando por categorias e tendo como base a primeira (entre 0 e 4 pontos), os custos para BARS entre 5 e 8 é 36,5% maior; BARS entre 9 a 13, 127,3% maior; 14 a 18: 183% maior. Finalmente, para o BARS acima de 18 pontos, o custo cai

para 4,08 vezes o custo da categoria com valores entre 0 e 4 (Figura 7). Na tabela 7, são apresentadas as porcentagens de pacientes de alto custo com BARS acima e abaixo de 18 pontos, tanto nos TxF únicos + precoces, como os retransplantes tardios.



BARS: *Balance of Risk Score*.

Figura 7. Descrição do custo pelo *Balance of Risk Score*

Tabela 7. Pacientes de alto custo com BARS > e < que 18 pontos

Grupo	BAR	Alto custo	
		Não ≤ \$49001.00 (%)	Sim > \$49001.00 (%)
Transplante único ou ReTx precoce	0 a 18	631/759 (83,1)	128/759 (16,9)
	>18	11/72 (15,3)	61/72 (84,7)
	Total	642/831 (77,3)	189/831 (22,7)
ReTx tardio	0 a 18	41/60 (68,3)	19/60 (31,7)
	>18	8/21 (38,1)	13/21 (61,9)
	Total	49/81 (60,5)	32/81 (39,5)

ReTx: retransplante de fígado; BAR: *Balance of Risk Score*. Custos em dólares americanos.

A figura 7 e tabela 7 demonstram que, apesar de percentualmente mais frequente na faixa de BARS acima de 18, o alto custo começa a aparecer desde faixas muito baixas de BARS (2-3) e predomina (em função do maior número de transplantados) em termos absolutos, nas faixas menores que 18. O pico de maior número de casos se situa entre os BARS de 12-15 (Figura 7).

Após a análise do BARS como preditor para alto custo pela curva ROC, utilizando como referência o valor de 11 pontos encontrado, o escore foi dividido em 3 faixas: menor que 11 pontos, entre 11 a 17 pontos e maior ou igual a 18 pontos. As frequências de cada categoria e seus respectivos custos médios estão descritos na tabela 8.

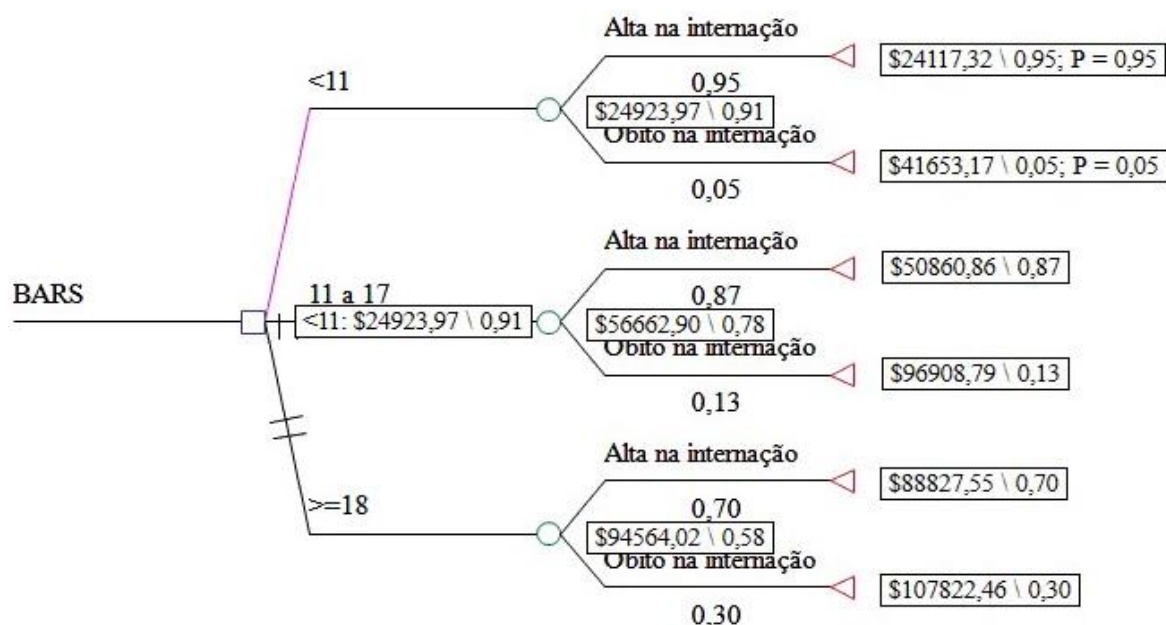
Tabela 8. Comparação de custos por faixa de *Balance of Risk Score*

BARS	Valores
<11 pontos, n (%)	544 (65,2)
Média e desvio padrão (\$)	24,923.19 (20,271.31)
Mínimo e máximo (\$)	5,684,53 (182,294.78)
Mediana e quartis (\$)	19,015.26 (13,489.11-28,657.99)
11 a 17 pontos, n (%)	202 (24,5)
Média e desvio padrão (\$)	56,787.83 (49,821.67)
Mínimo e máximo (\$)	9,571.39 (362,404.41)
Mediana e quartis (\$)	42,006.63 (27,879.74-64,532.19)
≥18 pontos, n (%)	85 (10,2)
Média e desvio padrão (\$)	94,637.76 (64,097.83)
Mínimo e máximo (\$)	9,621.17 (377,023.47)
Mediana e quartis (\$)	80,205.38 (5,398.25-113,286.94)

Custos em dólares americanos. BARS: *Balance of Risk Score*.

As proporções de alta hospitalar foram de: 95,4% em transplantes com BARS <11 pontos, 87,4% com BARS entre 11 a 17 pontos e 69,8% com BARS ≥18 pontos.

Quando comparados os custos por categoria de BARS, TxF com BARS <11 apresentaram menor custo, com custo médio estimado de US\$24,923.97. O BARS ≥18, apresentou custo médio estimado de US\$94,564.02. Pela figura 8 observamos que o modelo seleciona como melhor opção de custo o BARS <11 pontos.



Custos em dólares americanos. BARS: *Balance of Risk Score*.

Figura 8. Comparação de custos por categoria de *Balance of Risk Score*

3.1.2 Outros fatores associados a custo do transplante de fígado

Foram encontradas evidências, pelo modelo simples (univariado), de maior custo para pacientes do sexo feminino, com maiores MELD, CCI e tempo de isquemia fria. Além disso, pacientes retransplantados ou que necessitaram de suporte avançado de vida pré-transplante também foram associados à um custo maior. Em contrapartida, pacientes nos quais as etiologias da doença hepática são cirrose alcoólica, cirrose por vírus B e CHC, estão associados a um custo menor (Tabela 9).

Tabela 9. Modelos simples para custo total do transplante

Dados	Razão de médias (IC 95%)	Valor-p
Sexo do paciente		
Feminino	1,373 (1,216; 1,551)	<0,001
Masculino	Referência	
Idade do paciente (anos)	0,998 (0,993; 1,003)	0,410
Classificação da idade		
> 60	1,008 (0,843; 1,207)	0,927
41 a 60	0,996 (0,847; 1,172)	0,961
≤ 40	Referência	
Raça do paciente		
Amarela	0,748 (0,466; 1,200)	0,228
Negra	1,133 (0,893; 1,438)	0,303

continua...

...continuação

Parda	1,040 (0,912; 1,185)	0,557
Branca	Referência	
Índice de massa corpórea do paciente (Kg/m ²)	1,005 (0,995; 1,015)	0,355
Idade do doador (anos)	1,001 (0,998; 1,004)	0,604
Classificação da idade do doador		
≤40	Referência	
Cálculo do BARS	1,085 (1,078; 1,093)	<0,001
Classificação BARS, 5 faixas		
> 18	4,904 (4,154; 5,789)	<0,001
14 a 18	3,214 (2,776; 3,721)	<0,001
9 a 13	2,406 (2,133; 2,714)	<0,001
5 a 8	1,421 (1,268; 1,592)	<0,001
0 a 4	Referência	
Classificação BARS, > e < que 18		
> 18	2,766 (2,316; 3,304)	<0,001
0 a 18	Referência	
MELD TxF	1,050 (1,045; 1,055)	<0,001
Classificação MELD		
>40	4,813 (3,811; 6,079)	<0,001
36-39	3,738 (3,015; 4,634)	<0,001
26 a 35	2,726 (2,416; 3,075)	<0,001
16 a 25	1,733 (1,555; 1,930)	<0,001
6 a 15	Referência	
<i>Charlson Comorbidity Index</i>	1,057 (1,019; 1,097)	0,003
Tempo de isquemia fria (horas)	1,037 (1,009; 1,066)	0,010
Classificação do tempo de isquemia fria		
> 12	1,167 (0,825; 1,653)	0,383
>6 a 12	1,100 (0,957; 1,263)	0,180
0 a 6	Referência	
Retransplante		
Sim	3,198 (2,567; 3,985)	<0,001
Não	Referência	
Suporte anterior à vida pré transplante		
Sim	2,555 (2,272; 2,874)	<0,001
Não	Referência	
Cirrose alcoólica como etiologia		
Sim	0,768 (0,676; 0,873)	<0,001
Não	Referência	
Cirrose vírus C (VHC) como etiologia		
Sim	0,934 (0,837; 1,041)	0,218
Não	Referência	
Cirrose vírus B (VHB) como etiologia		
Sim	0,622 (0,491; 0,789)	<0,001
Não	Referência	
Carcinoma hepatocelular como etiologia		
Sim	0,695 (0,598; 0,808)	<0,001
Não	Referência	

continua...

...continuação

Doenças colestáticas - cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária como etiologia		
Sim	1,222 (0,963; 1,551)	0,099
Não	Referência	
Hepatite autoimune como etiologia		
Sim	1,323 (1,035; 1,692)	0,026
Não	Referência	
Doenças metabólicas – paramiloidose familiar, deficiência de alfa 1 antitripsina, doença de Wilson, hemocromatose, oxalose primária como etiologia		
Sim	0,836 (0,663; 1,053)	0,128
Não	Referência	
Cirrose criptogênica (sem causa definida) como etiologia		
Sim	1,431 (1,219; 1,680)	<0,001
Não	Referência	
Disfunção primária do enxerto (PNF) como etiologia		
Sim	3,145 (2,214; 4,468)	<0,001
Não	Referência	
Cirrose – doença gordurosa hepática não alcoólica como etiologia		
Sim	0,865 (0,674; 1,110)	0,254
Não	Referência	
Trombose de artéria hepática como etiologia		
Sim	2,517 (1,608; 3,940)	<0,001
Não	Referência	
Tumores hepáticos – adenomatose, tu neuroendócrino como etiologia		
Sim	1,590 (0,881; 2,870)	0,123
Não	Referência	
Síndrome de Budd-Chiari como etiologia		
Sim	1,332 (0,738; 2,405)	0,342
Não	Referência	

BARS: *Balance of Risk Score*; MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*; TxF: transplante de fígado; VHC: vírus hepatite C; VHB: vírus hepatite B; PNF: disfunção primária do enxerto.

Baseados nos resultados da análise simples, foram construídos modelos múltiplos, em separado, um contendo BARS e outro, o MELD.

As razões de médias estimadas e médias de custo estimadas, acompanhadas de intervalos de confiança de 95% estão apresentadas na tabela 10.

Tabela 10. Modelo múltiplo para custo total do transplante

Dados	Média estimada de custo US\$ (IC 95%)	Razão de médias (IC 95%)	Valor-p
Sexo do paciente			
Feminino	85480,53(56703,12;128862,79)	1,157(1,042;1,285)	0,006
Masculino	73861,94(48961,02;111427,15)	Referência	
Classificação BARS			
> 18	158466,34(104242,56;240895,64)	4,080(3,422;4,864)	<0,001
14 a 18	109919,41 (72330,40; 167042,86)	2,830(2,435;3,288)	<0,001
9 a 13	88297,73 (57996,36; 134430,66)	2,273(2,013;2,567)	<0,001
5 a 8	53019,32 (34842,76; 80678,13)	1,365(1,218;1,529)	<0,001
0 a 4	38844,07 (25598,98; 58942,27)	Referência	
Cirrose alcoólica (OH)			
Sim	74878,59 (48765,89; 114973,88)	0,888(0,794;0,993)	0,037
Não	84319,94 (56926,06; 124896,27)	Referência	
Cirrose vírus B (VHB)			
Sim	73257,13 (46988,46; 114211,18)	0,850(0,705;1,025)	0,090
Não	86186,26 (58326,18; 127353,99)	Referência	
Carcinoma hepatocelular			
Sim	77886,92 (50884,15; 119219,28)	0,961(0,846;1,091)	0,536
Não	81063,14 (54416,23; 120758,70)	Referência	
Doenças colestáticas			
Sim	81680,81 (52022,60; 128247,25)	1,057(0,871;1,281)	0,575
Não	77297,94 (52673,63; 113433,83)	Referência	
Hepatite autoimune (HAI)			
Sim	80212,39 (51155,47; 125773,99)	1,019(0,830;1,251)	0,857
Não	78713,00 (53382,31; 116063,48)	Referência	
Doenças metabólicas			
Sim	74286,69 (47493,61; 116194,84)	0,874(0,725;1,054)	0,159
Não	84991,78 (57736,97; 125112,26)	Referência	
Cirrose criptogênica (sem causa definida) como etiologia			
Sim	80084,39 (51931,97; 123498,28)	1,016(0,887;1,164)	0,821
Não	78838,82 (53270,34; 116679,55)	Referência	
Disfunção primária do Enxerto (PNF)			
Sim	101098,79 (62810,62; 162726,72)	1,619(1,198;2,187)	0,002
Não	62451,37 (42355,96; 92080,89)	Referência	
Trombose de artéria hepática			
Sim	112444,84 (67574,33; 187110,15)	2,003(1,409;2,845)	<0,001
Não	56149,83 (38915,54; 81016,55)	Referência	
Tumores hepáticos - Adenomatose, tu neuroendócrino como etiologia			
Sim	95928,10 (53752,36; 171196,22)	1,457(0,918;2,313)	0,110
Não	65817,61 (47730,61; 90758,47)	Referência	

BARS: *Balance of Risk Score*; VHB: vírus hepatite B; OH: cirrose alcóolica; PNF: disfunção primária do enxerto. Custos em dólares americanos.

A média do custo do transplante das mulheres foi maior que dos homens a uma razão de 1,157 para 1. Os transplantes realizados por cirrose alcoólica custaram 0,888 vezes os custos dos demais. Os transplantes por disfunção primária do enxerto (retransplantes) custam 61,9% mais e os retransplantes por trombose de artéria hepática, apresentam custo 100,3% maior. As demais variáveis analisadas não se mostraram significativas no modelo múltiplo.

3.1.3 Custo-efetividade

A tabela 11 descreve os custos e desfechos em 90 dias dos grupos transplantado (real) e não transplantado (coorte simulada com base em amostra de conveniência de pacientes em lista – pré-transplante) pareados por faixas de MELD utilizando-se como referência o MELD da data do transplante dos pacientes da coorte em estudo.

Observa-se que a média do custo dos pacientes transplantados aumenta, progressivamente, conforme o aumento da faixa de BARS (notadamente, nas faixas mais altas; aumento chega a 4 vezes quando comparada a faixa inferior com a superior), com pequena variação na probabilidade de estar vivo após 90 dias.

Tabela 11. Custos e desfechos por faixas de *Balance of Risk Score*

Grupo	BARS	n	Custo total		Total de vivos	Probabilidade de estar vivo	Média de dias até o óbito
			Média	Desvio-padrão			
TxF	0 a 4	235	34095,33	21872,16	234	0,99996	28,00
	5 a 8	226	42664,27	27908,40	221	0,99978	32,00
	9 a 13	162	58805,29	41161,85	159	0,99981	73,67
	14 a 18	89	76555,57	50501,21	88	0,99989	24,00
	19 +	39	137148,23	105156,97	37	0,99949	55,50
Sem TxF*	0 a 4	235	3850,539	1001,915923	224	0,95100	-
	5 a 8	226	5104,528	1476,012382	202	0,89190	-
	9 a 13	162	8412,552	3361,258297	119	0,73250	-
	14 a 18	89	10907,545	3810,241776	55	0,61490	-
	19 +	39	21351,792	7473,706435	15	0,37700	-

BARS: *Balance of Risk Score*; TxF: transplante de fígado. *O grupo "TxF" identifica a coorte em estudo, de pacientes transplantados pelo Programa Einstein, representativos das diferentes faixas de BARS, com seus custos e desfechos reais, em 90 dias. Por outro lado, o grupo "Sem TxF" descreve custos e desfechos estimados, em 90 dias, dos pacientes da coorte em estudo (representativa das diferentes faixas de BARS descritas na literatura) caso não tivessem sido transplantados. Vide métodos para detalhes. Custos em dólares americanos.

Nos pacientes em lista, os custos também aumentam, conforme a progressão da faixa de BARS (comparativamente com o grupo TxF, o aumento é bem significativo, de quase 7 vezes, quando comparada faixa inferior com a faixa superior), porém com uma diminuição expressiva da probabilidade de estar vivo após 90 dias conforme a faixa muda para categorias de maior BARS.

As análises determinística e probabilística dos custos por faixa de BARS estão descritas nas tabelas 12 e 13.

Tabela 12. Razões de Custo-Efetividade Incremental para transplante de fígado em diferentes faixas de *Balance of Risk Score* (análise determinística)

BARS	Estratégia	Custo (US\$)	Custo Incr* (US\$)	Ef	Ef Incr	RCEI (US\$)	CE (US\$)
1. 0 a 4	Não TxF	3.937,50		86,96			45,28
	TxF	34.185,33	30.247,83	90,00	3,04	9.965,15	379,85
2. 5 a 8	Não TxF	5.188,26		83,73			61,96
	TxF	42.754,26	37.566,00	89,99	6,26	6.003,87	475,12
3. 9 a 13	Não TxF	8.498,18		85,63			99,24
	TxF	58.895,29	50.397,10	90,00	4,37	11.545,06	654,41
4. 14 a 18	Não TxF	10.972,13		64,58			169,89
	TxF	76.645,56	65.673,43	89,99	25,41	2.584,63	851,69
5. >18	Não TxF	21.420,30		68,51			312,68
	TxF	137.238,21	115.817,91	89,98	21,48	5.392,95	1.525,17

BARS: *Balance of Risk Score*; TxF: transplante de fígado. *Custo Incr: custo incremental; Ef: efeito; Ef Incr: efeito incremental; RCEI: razão de custo-efetividade incremental; CE: custo-efetividade. Custos em dólares americanos.

Tabela 13. Razões de Custo-Efetividade Incremental para transplante de fígado em diferentes faixas de *Balance of Risk Score* (análise probabilística)

BARS	Estratégia	Custo (US\$)	Custo Incr* (US\$)	Ef	Ef Incr	RCEI (US\$)	CE (US\$)
1. 0 a 4	Não TxF	3,937.28		87,10			45,20
	TxF	34,150.88	30,213.60	89,73	2,64	11,462.84	380,58
2. 5 a 8	Não TxF	5,188.35		83,85			61,88
	TxF	42,874.32	37,685.97	88,72	4,87	7,735.73	483,27
3. 9 a 13	Não TxF	8,493.70		85,67			99,15
	TxF	58,847.33	50,353.63	89,70	4,03	12,499.13	656,06
4. 14 a 18	Não TxF	10,937.27		64,79			168,80
	TxF	76,542.93	65,605.67	89,26	24,47	2,681.51	857,53
5. >18	Não TxF	21,415.08		68,77			311,39
	TxF	137,684.48	116,269.40	88,23	19,46	5,976.26	1,560.56

BARS: *Balance of Risk Score*; TxF: transplante de fígado. *Custo Incr: custo incremental; Ef: efeito; Ef Incr: efeito incremental; RCEI: relação de custo-efetividade incremental; CE: custo-efetividade. Custos em dólares americanos.

Tanto na análise determinística quanto na probabilística, demonstra-se que a faixa de BARS mais custo-efetiva é a 4 (BARS 14 a 18), com relação custo-eficácia incremental de US\$ 2,584.63 e US\$ 2,681.51, respectivamente, para cada dia vivo (em 90 dias).

Os gráficos de dispersão de custos e desfechos por faixa de BARS estão demonstrados a seguir (Figuras 9 a 13), assim como as matrizes ou planos de custo-efetividade incremental (Figuras 14 a 18) e curvas de aceitabilidade (Figuras 19 a 23).

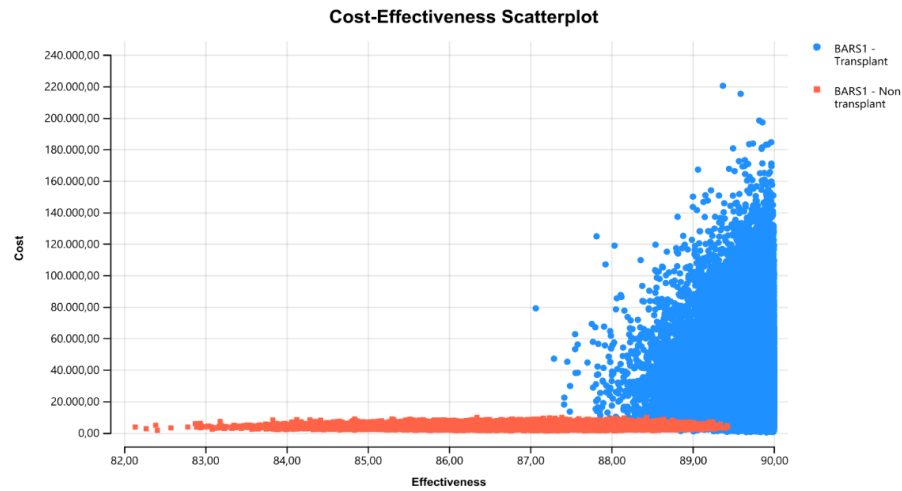


Figura 9. Custos (US\$) e desfechos comparados para faixa 1 - *Balance of Risk Score* (0-4pts)

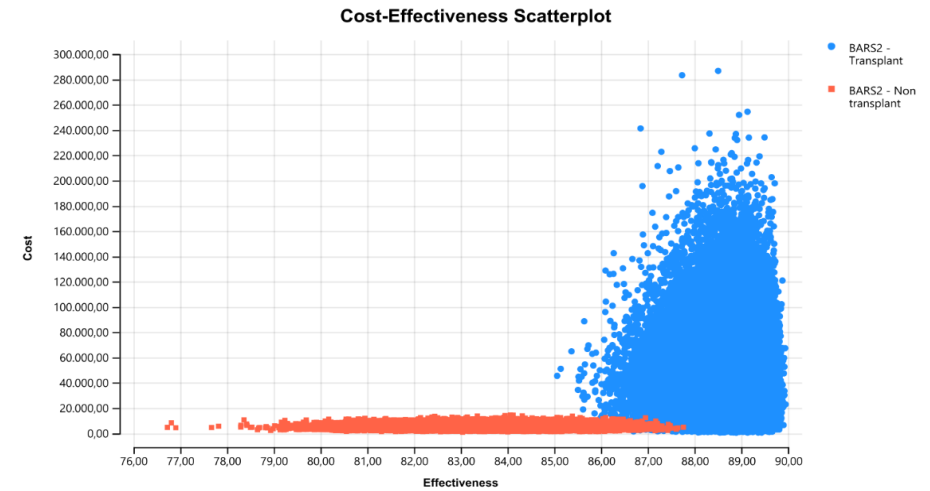


Figura 10. Custos (US\$) e desfechos comparados para a faixa 2 - *Balance of Risk Score* (5-8pts)

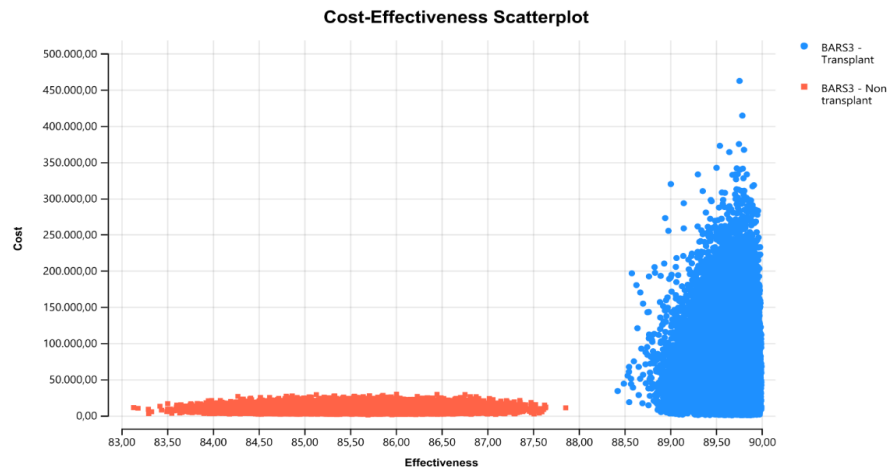


Figura 11. Custos (US\$) e desfechos comparados para a faixa 3 - *Balance of Risk Score* (9-13pts)

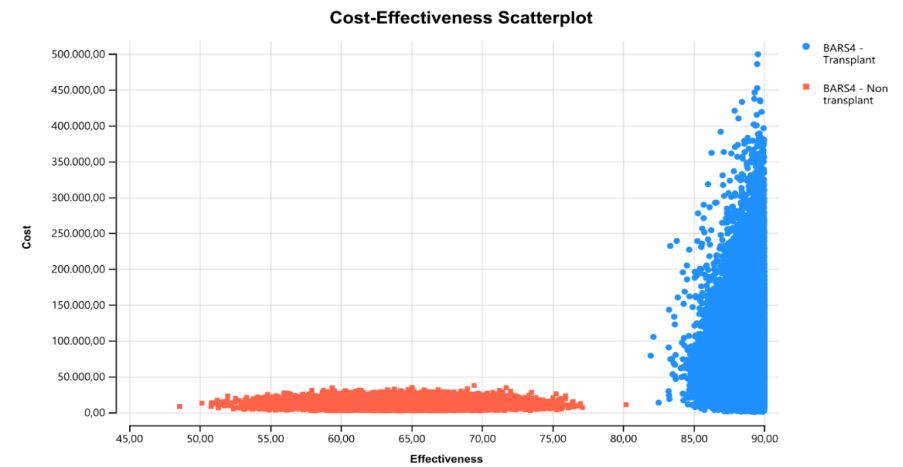


Figura 12. Custos (US\$) e desfechos comparados para a faixa 4 - *Balance of Risk Score* (14-18pts)

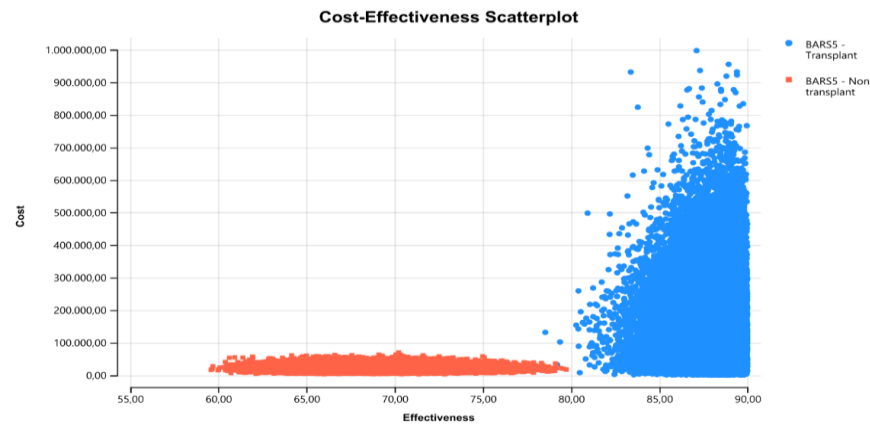


Figura 13. Custos (US\$) e desfechos comparados para a faixa 5 - *Balance of Risk Score* (>18pts)

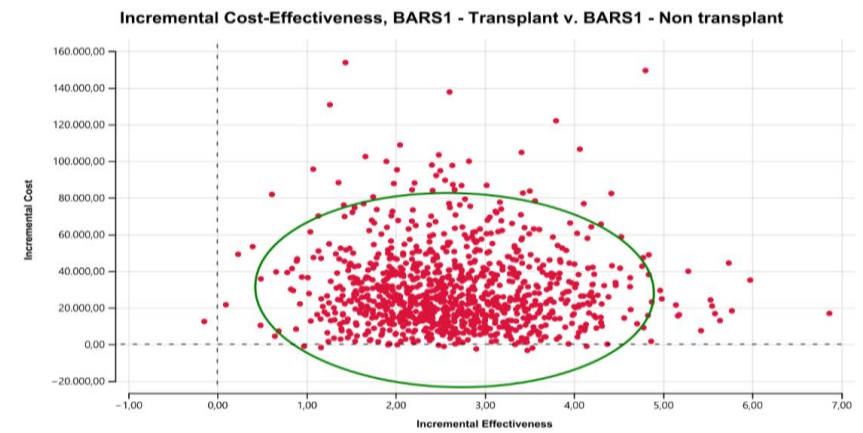


Figura 14. Matriz/plano de custo-efetividade para a faixa 1 - *Balance of Risk Score* (0-4pts)

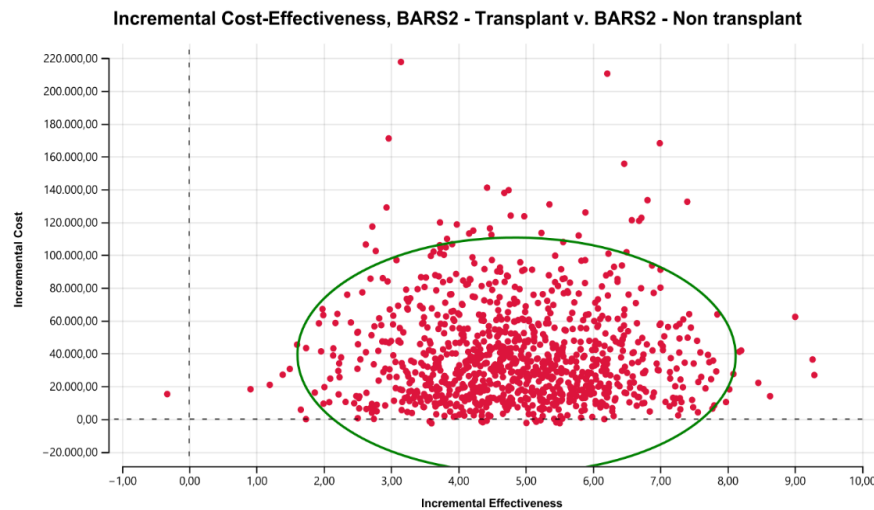


Figura 15. Matriz/plano de custo-efetividade para a faixa 2 - *Balance of Risk Score* (5-8pts)

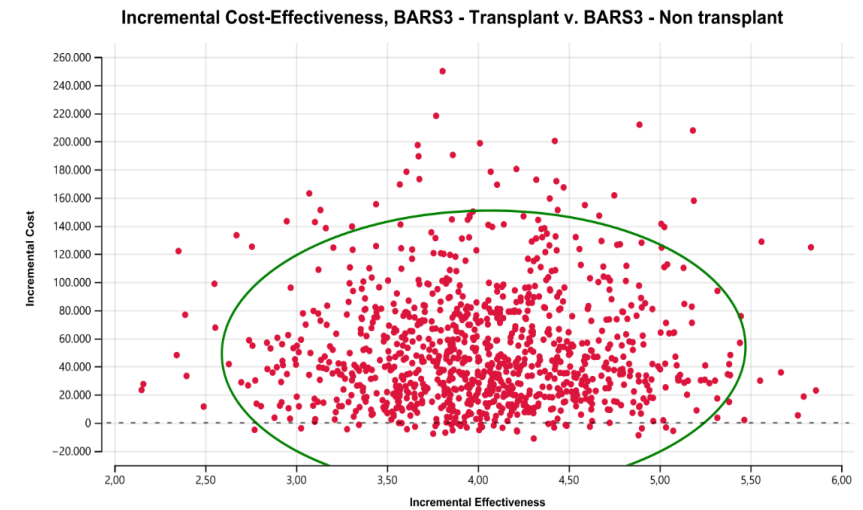


Figura 16. Matriz/plano de custo-efetividade para a faixa 3 - *Balance of Risk Score* (9-13pts)

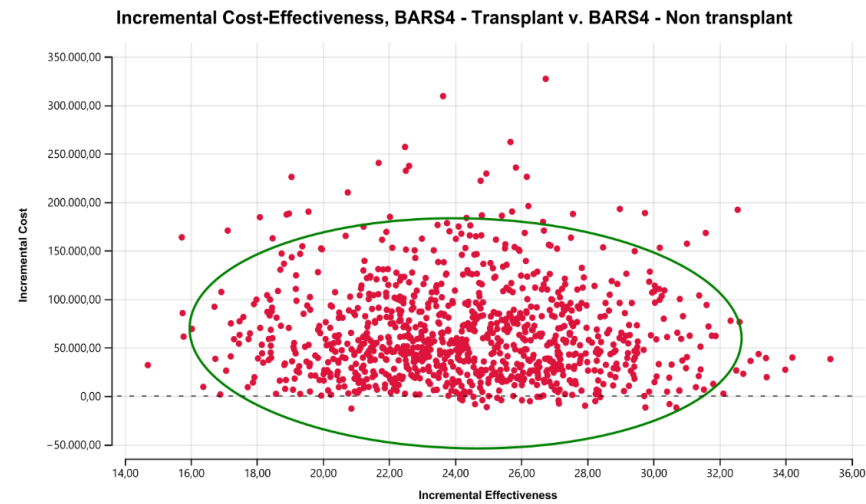


Figura 17. Matriz/plano de custo-efetividade para a faixa 4 - *Balance of Risk Score* (14-18pts)

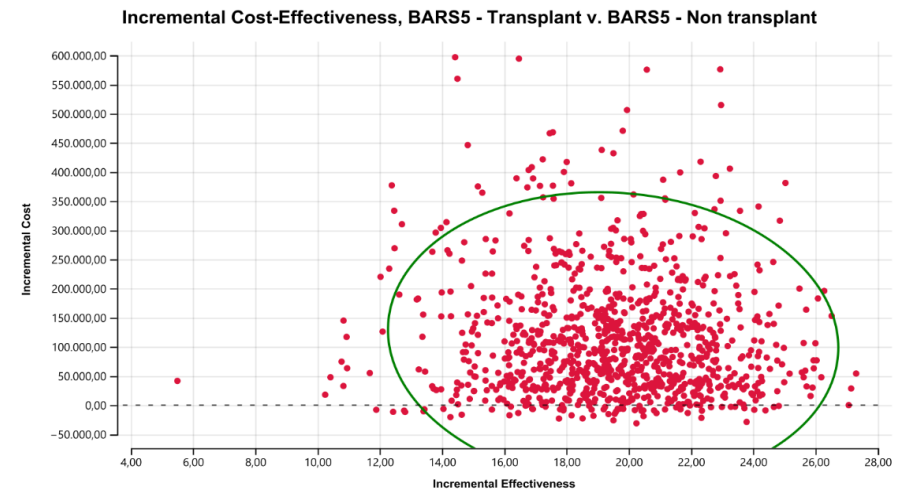


Figura 18. Matriz/plano de custo-efetividade para a faixa 5 - *Balance of Risk Score* (>18pts)

Nas curvas de aceitabilidade (Figuras 19 a 23), o eixo X representa o custo necessário a ser pago e no eixo Y, a porcentagem de 0 a 100%, da intervenção estudada ser custo-efetiva. Verifica-se que na faixa de BARS 1, o TxF passa a ser 100% custo-efetivo a partir de US\$ 60,000.00; o valor cai para cerca de US\$ 30,000.00 na faixa de BARS 2, enquanto na faixa de BARS 3, o valor é de cerca de US\$ 48,000.00. De forma mais marcante, na faixa de BARS 4, observa-se que a custo-efetividade chega a 100% com um valor a ser pago mais baixo, cerca de US\$ 12,000.00.

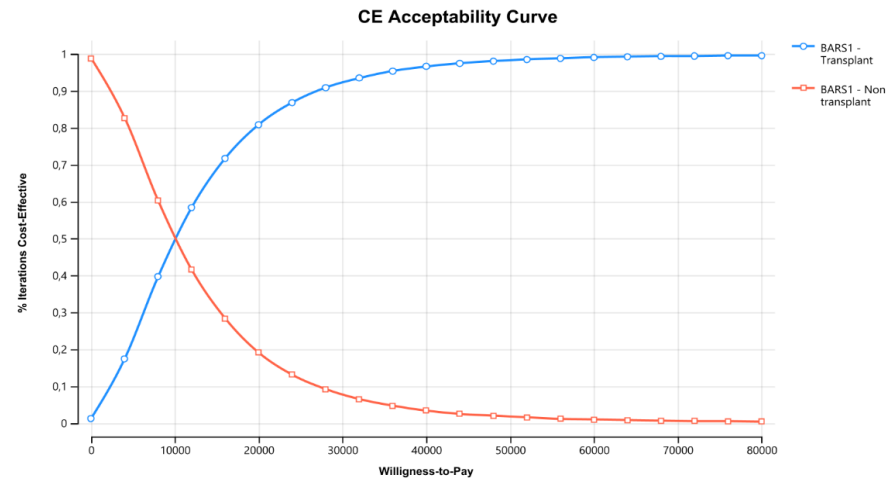


Figura 19. Curva de aceitabilidade - *Balance of Risk Score 1 (0-4pts)*

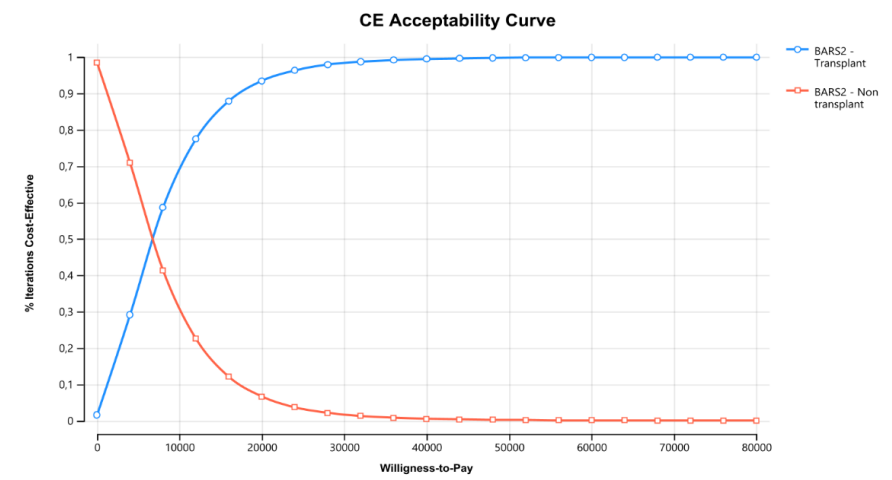


Figura 20. Curva de aceitabilidade - *Balance of Risk Score 2 (5-8pts)*

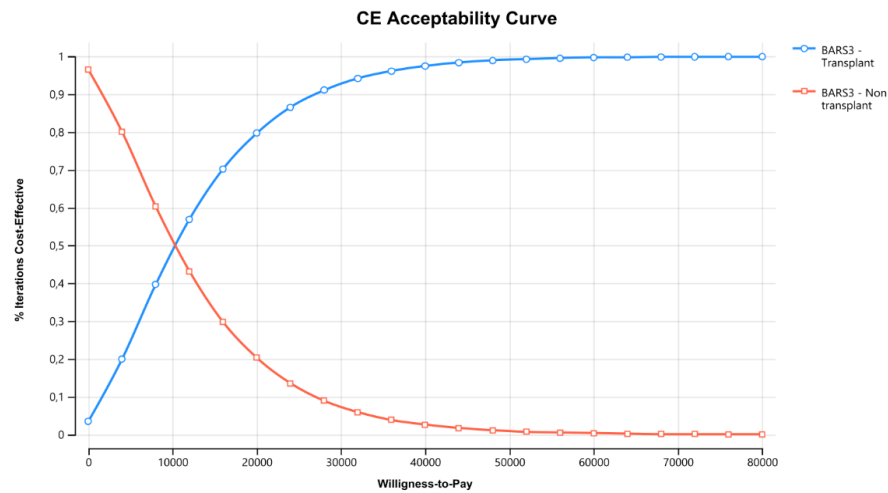


Figura 21. Curva de aceitabilidade - *Balance of Risk Score 3 (9-13pts)*

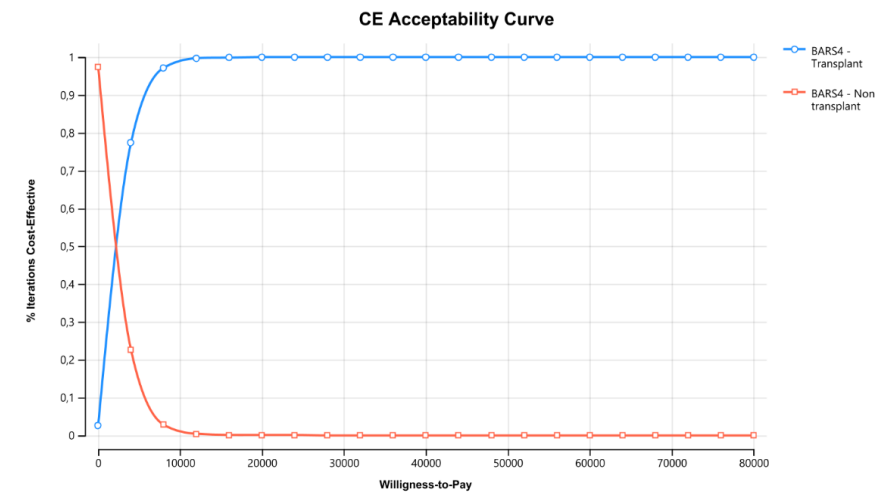


Figura 22. Curva de aceitabilidade - *Balance of Risk Score 4 (14-18pts)*

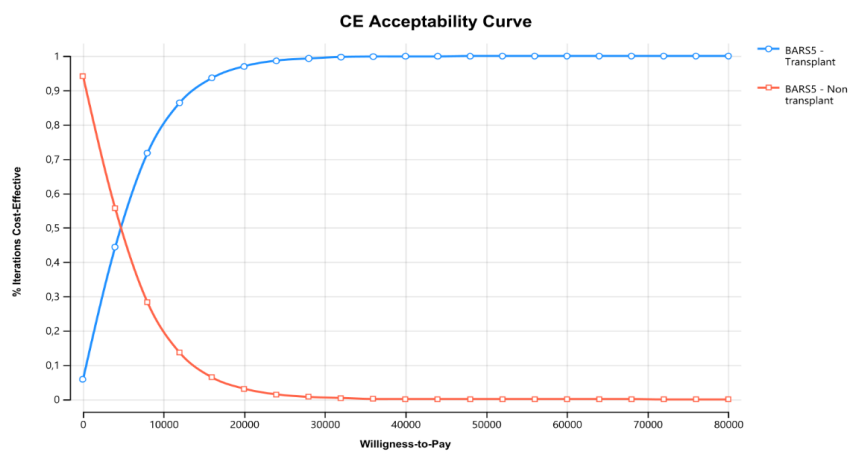


Figura 23. Curva de aceitabilidade - *Balance of Risk Score 5 (>18pts)*

4 DISCUSSÃO

Nesta coorte, a mortalidade do TxF e retransplantes precoces foi de 9,2, 16,32, e 27,04% na internação, 1 ano e 5 anos respectivamente. Nos retransplantes tardios, a mortalidade foi de 17,3% na internação e 56,8% no total do período avaliado. Quando estratificado por faixa de BARS, foi encontrada redução da sobrevida conforme o aumento das faixas do escore, sendo mais significativa com BARS >18 pontos, com mortalidade em 5 anos de 47,59%; 38,36% entre 14-18 pontos, 35,98% 9-13 pontos, 20,12% 5-8 pontos e 15,24% entre 0-4 pontos. Neste estudo, o BARS como preditor de óbito apresentou área sob a curva de 0,638 (IC 95% de 0,598 a 0,679 e valor- $p < 0,001$) e um valor de 9 pontos maximizando esta soma. Os custos do TxF e retransplantes precoces apresentaram mediana de US\$ 24,500.5 (dobro da mediana US\$ 49,001,00); 189 pacientes da coorte (22,7%) foram de alto custo. O BARS demonstrou-se um ótimo preditor de custo com área sob a curva de 0,851 (IC 95% de 0,820 a 0,882 e valor- $p < 0,001$) e um valor de 11 pontos maximizando a soma. Outros fatores associados a alto custo encontrados foram o sexo feminino e 2 etiologias do retransplante: disfunção primária do enxerto e a trombose de artéria hepática. Pacientes cuja causa da doença hepática foi a cirrose alcoólica apresentaram custo menor na análise multivariada. Na ACE, verificou-se que a faixa de BARS mais custo-efetiva foi a de 14-18 (faixa 4), chegando-se a 100% de efetividade com um valor mais baixo a ser pago em relação às outras faixas: cerca de US\$ 12,000,00.

Este estudo tem grande importância no cenário dos TxF, cujo desequilíbrio entre a oferta e a demanda de órgãos demanda a escolha ideal do binômio enxerto-receptor, baseado em dados de sobrevida e na alocação de recursos adequada, de melhor custo-efetividade. Que seja do conhecimento da autora e do grupo da pesquisa, análises de custo-efetividade dessa natureza não haviam sido realizadas anteriormente, nesse contexto específico. Por razões éticas e dificuldades metodológicas, talvez não sejam realizadas no futuro próximo, dentro de ensaios clínicos randomizados que pretendam avaliar a custo-efetividade de transplantes realizados em diferentes faixas de BARS, possivelmente tornando-se o dado mais próximo possível dessa realidade.

No que se refere ao custo total dos transplantes únicos e retransplantes precoces neste estudo, os valores encontrados foram US\$ 5,684.50 a

US\$ 377,023.50, com mediana de US\$ 24,500.50. Estes valores são superiores quando comparados aos encontrados em trabalho realizado na Universidade Federal do Ceará em 2007, que apresentou custo médio do transplante de US\$ 20,605.01. A metodologia de custeio empregada parece ter sido semelhante, incluindo custos diretos (diárias hospitalares, material e medicamentos utilizados, procedimentos realizados, exames complementares) e custos indiretos (utilização de equipamentos, depreciação, custos com água, telefone, energia, gás, alimentação, lavanderia, manutenção, administração, segurança e recursos humanos) durante o período de internação para o transplante, mas não é possível garantir que todos os custos reais tenha sido apurados no estudo citado. A discrepância de valores está provavelmente relacionada a diferenças no número de transplantes analisados (62 no trabalho de 2007 x 888 nesta coorte), no horizonte de tempo menor (1 ano x 8 anos), na diferença entre a mortalidade hospitalar (20,97% contra 9,2% neste trabalho), além da inclusão de retransplantes precoces no presente estudo. Adicionalmente, o estudo cearense também incluiu transplantes pediátricos.⁽⁴⁹⁾ Resultados de estudos de custo podem ser de difícil comparação, devido a possíveis diferenças nas metodologias empregadas, além do tempo de acompanhamento, período em que o custo está sendo calculado (pré-transplante, internação para o transplante e pós-transplante), itens custeados, inflação, os diferentes critérios de inclusão e exclusão, além das diferenças econômicas e financeiras de cada país e região. Já em termos de comparações internacionais, o custo médio do transplante nos EUA é bastante superior ao dos países europeus, que também diferem significativamente entre si. Exemplificando, o valor médio do transplante na Alemanha é de 52.570 euros⁽⁵⁰⁾ e nos EUA entre 156.000-217.674 euros (mais que 10 vezes o custo do transplante observado no presente estudo).⁽⁵¹⁾

Em relação à sobrevida pós-TxF, no presente estudo, foram observadas taxas de 90,8% na internação e de 83,68% (IC 95% 81-86,01) em 1 ano. Resultados estes, comparáveis a outros centros do Brasil e do mundo.⁽⁸⁾ Nesse sentido, outro ponto que merece ser considerado é que o presente estudo confirma a relação entre o BARS e a sobrevida pós-transplante em uma grande coorte de pacientes, em um dos maiores centros transplantadores do Brasil. Quanto maior a faixa de BARS, menor a sobrevida pós-transplante, sendo a faixa >18 pontos significativamente com a maior incidência de óbito na comparação entre as 5 categorias. Estes dados são compatíveis aos encontrados no estudo original de validação do BARS.⁽³¹⁾ Neste estudo, foi

encontrado que ao adotarmos um BARS acima de 9 como critério para maior chance de óbito, a sensibilidade estimada é de 62,3% e a especificidade de 63,9% (AUC de 0,63).

Em seguida, o BARS foi analisado como preditor para alto custo (definido como o dobro da mediana do custo total do transplante na presente coorte). A área sob a curva estimada foi de 0,851 (IC 95% de 0,820 a 0,882 e valor- $p < 0,001$), indicando que o BARS é um ótimo preditor para alto custo (inclusive com maior capacidade de predição de custos do que de óbitos), sendo 11 o valor que maximiza esta soma. A faixa de BARS acima de 18 pontos custa 4,08 vezes o custo da categoria com valores entre 0 e 4. É possível depreender desses achados (inclusive, da simples observação do gráfico de dispersão BARS x custos) que a maior parte dos pacientes de alto custo encontram-se em uma faixa intermediária de BARS e não acima de 18. Além de fatores como o risco competitivo de óbito (*competing risk*),⁽⁴³⁾ que chega a ser 6 vezes maior nessa faixa do que na faixa de referência de BARS entre 0 e 4 pontos, outros fatores não incluídos no BARS contribuem para o alto custo (conforme análise multivariada incluída neste estudo confirmou). Interessante também analisar que, estudo prospectivo observacional brasileiro já citado neste texto, demonstrou que MELD acima de 30 era o fator mais importante relacionado à alto custo do TxF.⁽³⁸⁾ Sendo o BARS uma escala que considera não apenas a gravidade da doença do receptor, mas outras características relacionadas ao doador e ao procedimento, MELDs altos podem encaixar-se em faixas de BARS intermediárias (abaixo de 18 pontos) e podem explicar os achados do estudo em questão.

Por fim, ressalta-se que os pacientes transplantados no extremo de BARS não são o subgrupo mais prevalente e, desta forma, o *burden* de custos nas faixas intermediárias de BARS torna-se ainda maior.

Os resultados deste estudo são concordantes com aqueles encontrados em estudo suíço sobre aumento da morbidade e custos em pacientes com BARS >18.⁽⁴⁴⁾ Porém, apesar de ter avaliado custos, este artigo apresenta diferenças em relação ao estudo aqui apresentado: menor número de pacientes; custos como um dado secundário (não era o objetivo principal do artigo); descrição sumária sobre a metodologia de custeio utilizada (sugere que o custo real e total da internação não foi avaliado), além de não ter explorado limiares de custeio em faixas intermediárias de BARS. Não foram encontrados na literatura outros estudos que tenham estudado as relações entre BARS e custos.

Em relação a outras variáveis relacionadas a um maior custo, o gênero feminino foi um fator preditor de alto custo, assim como em um estudo americano que avaliou custos em três fases: pre-transplante, na internação para o transplante e pós-transplante. O sexo feminino apareceu como preditor independente de alto custo na internação para o transplante.⁽⁴¹⁾ Nesta coorte, a média do custo do transplante das mulheres foi maior que dos homens a uma razão de 1,157 para 1. A hipótese para este achado pode estar relacionada com o de um grande estudo feito na Universidade da Califórnia que demonstrou que o custo da internação é maior no sexo feminino pelo maior tempo de internação hospitalar. Viu-se também que existe um número maior de internações pré-transplante no sexo feminino, impactando na gravidade da doença hepática e parcialmente, no tempo de permanência na internação para o transplante posteriormente.⁽⁵²⁾ Nesta coorte não foram estudados o custo pré-transplante. Além disso, é possível que a desigualdade entre os gêneros relacionada a condição física prévia, outras comorbidades e fatores sociodemográficos também tenham relação com o achado.

Adicionalmente, a questão dos retransplantes precoces por disfunção primária do enxerto também merece ser discutida em maior profundidade. Em geral, custam 61,9% mais e os retransplantes precoces por trombose de artéria hepática apresentam custo 100,3% maior. Esta associação com alto custo provavelmente se dá por razões claras, associadas ao segundo momento cirúrgico, maior tempo de internação, associação já demonstrada em estudos prévios.⁽⁵³⁾ As demais variáveis analisadas não se mostraram significativas no modelo múltiplo. A variável CCI apresentou associação significativa com aumento de custos, no modelo simples, porém não foi incluída neste estudo no modelo múltiplo (multivariado) por estar ausente em uma parte significativa da amostra. No entanto, existe plausibilidade na associação (quanto maior o número de comorbidades apresentadas pelo paciente no momento do transplante, maior seja o custo total da internação) e este dado também está de acordo com outros artigos previamente publicados.⁽⁵⁴⁾

Em se tratando dos retransplantes tardios, os pacientes apresentaram mediana de MELD e BARS superior aos pacientes transplantados uma única vez ou retransplantados precocemente. O tempo de internação hospitalar foi superior: 18 x 12 dias. A mortalidade foi de 17,3% durante a internação e 56,8% durante o período total de acompanhamento, que variou entre 0 e 3.381 dias. Em relação ao custo total, a diferença da mediana em relação aos transplantes únicos/retransplantes precoces é

significativa: US\$ 24,500.50 x US\$ 40,930.58. Estudo anterior constatou o impacto no desfecho e custo de pacientes submetidos ao retransplante; houve queda estatisticamente significativa na sobrevida após o segundo transplante assim como custo mais que duas vezes maior em comparação ao transplante único.⁽⁵³⁾

Um dos destaques do presente trabalho, é a ACE realizada. Pode ser considerada relevante porque contorna questões éticas que poderiam ser impostas frente à possibilidade de um ensaio clínico que randomizasse pacientes com diferentes faixas de BARS para transplante ou não transplante. Dessa forma, diante da inexistência desse dado, o presente estudo buscou simular, da forma mais precisa possível, um estudo prospectivo nesse contexto. Por meio deste grupo simulado de pacientes não transplantados, foi identificado que transplantar pacientes da faixa mais baixa de BARS (0-4) não é custo-efetivo, enquanto a melhor relação de custo-efetividade foi encontrada na faixa de BARS entre 14-18. Este achado pode sugerir que o ideal seria encontrar o binômio doador-receptor cuja soma estivesse nesta faixa para se realizar o TxF. Do ponto de vista prático, pacientes com mesmo BARS, pela possibilidade de terem diferentes valores de MELD (como *proxy* da função hepática residual), “compensados” por diferentes condições do enxerto – função e tempo de isquemia (sem levar em consideração o impacto independente de eventuais comorbidades), podem, teoricamente, apresentar diferentes desfechos pós-transplantes. Estudos futuros poderiam tentar quantificar o peso de cada uma dessas diferenças, notadamente, em zonas intermediárias de BARS (tentando estabelecer limiares ainda mais precisos).

A efetividade neste estudo foi medida por número de dias vivo após o transplante. É sabido que esta não é a medida ideal, pois não leva em consideração dados sobre a qualidade de vida ganha após a intervenção (QALYS – *quality adjusted life years*). Um estudo sobre a custo-efetividade do transplante renal realizado em 2018 nos EUA mostrou esta análise de maneira completa.⁽⁵⁵⁾ Estudo multicêntrico realizado no Reino Unido em 2003 adotou metodologia semelhante à deste estudo, porém sem focar no BARS. Foi selecionada uma coorte pré-transplante existente de pacientes em lista para o TxF que foram acompanhados por 27 meses. A análise de efetividade desse grupo foi realizada por meio da sobrevida dos pacientes baseada em escalas prognósticas específicas para a etiologia da doença hepática e com dados de *health-related quality of life* (HRQL), questionário aplicado no momento da inclusão em lista e posteriormente em 3, 6, 12 e 24 meses após o TxF. Os custos eram calculados por um valor médio por dia em lista. Na análise pós-transplante, a efetividade foi apresentada

em QALYs e o custo da internação mais 27 meses foi considerado. Os resultados mostraram que o transplante foi custo-efetivo para as 3 etiologias consideradas: doença hepática por álcool, colangite esclerosante primária e cirrose biliar primária, porém com diferenças entre elas. Os pacientes portadores de doença hepática alcoólica apresentaram menor custo-efetividade em relação às outras duas etiologias. No presente estudo, foi utilizado o MELD como escala prognóstica dos pacientes em lista de todas as etiologias. Este estudo, assim como o aqui relatado, traz informações relevantes e úteis sobre a custo-efetividade do TxF.⁽⁵⁶⁾ Destaca-se que é fundamental que em um estudo de custo-efetividade, os custos sejam apurados da maneira mais precisa possível, para se evitar vieses. No estudo do Reino Unido, os custos indiretos não foram explicitamente incluídos, ao contrário deste estudo. O tempo de seguimento é igualmente importante e quanto maior, melhor seria para a análise de uma intervenção como o transplante, em que efeitos continuam a mudar ao longo do tempo.

Outro ponto importante é que a ACE simulada (baseada em modelo) utiliza-se de estimativas e premissas que podem influenciar no resultado da custo-efetividade de uma intervenção médica. Porém, por motivos éticos não há trabalhos prospectivos randomizados comparando transplantar ou tratar conservadoramente um paciente com doença hepática crônica avançada. Sendo assim, análises como esta são importantes para fornecer informações relevantes sobre o TxF e poder identificar fatores determinantes para a alocação de recursos e políticas de saúde pública.

Há que se ressaltar as várias limitações existentes no presente estudo. A primeira está relacionada com o caráter unicêntrico e retrospectivo deste trabalho. Além disso, foram estudados apenas os custos da internação para o transplante, não sendo considerados os custos de internações anteriores pré-transplante ou os custos pós-alta hospitalar. Conforme citado anteriormente, os dados sobre qualidade de vida não foram coletados e seriam de grande importância em uma análise mais abrangente da CE do TxF e a eventual futilidade do mesmo, em alguns casos. A ACE foi realizada em uma situação simulada, com dados de pacientes em lista para o TxF e que não haviam sido transplantados.

Perspectivas futuras seriam a realização de estudos que pudessem avaliar maneiras de incorporar a ACE, considerando-se os anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs), na gestão e alocação dos enxertos, bem como a distribuição de recursos aos centros transplantadores. Ademais, foram identificadas neste trabalho que faixas intermediárias de BARS foram as mais custo-efetivas. O detalhamento das

características deste combo doador/receptor/enxerto com o intuito de se quantificar o peso de cada uma delas seria uma informação importante a ser respondida em possíveis estudos.

5 CONCLUSÕES

1. O *Balance of Risk Score* demonstrou-se ser um ótimo preditor de custos de internação para o transplante de fígado (inclusive, melhor preditor de custos do que de óbitos) e a maior parte dos casos de alto custo são de pacientes com *Balance of Risk Score* em faixas intermediárias (menor que 18);

2. Sexo feminino, retransplante por disfunção primária do enxerto e trombose de artéria hepática não fazem parte do *Balance of Risk Score* e também estão associadas a alto custo;

3. A análise realizada sugere maior custo-efetividade para transplantes realizados na faixa de *Balance of Risk Score* entre 14 e 18 pontos, sendo a faixa mais baixa de *Balance of Risk Score* – 0 a 4 pontos – ainda menos custo-efetiva do que a faixa mais alta – > 18.

6 ANEXO**Anexo 1.** Probabilidade de óbito em 90 dias por faixa de MELD

MELD	Probabilidade óbito
<9	0,019
10 a 19	0,060
20 a 29	0,196
30 a 39	0,526
>40	0,713

MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*.

Fonte: Adaptado de Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al; United Network for Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. 2003;124(1):91-6. Table 4. Three-Month Mortality Based on Meld and CTP Score; p. 94.⁽¹⁹⁾

7 REFERÊNCIAS

1. Fox AN, Brown RS Jr. Is the patient a candidate for liver transplantation? *Clin Liver Dis.* 2012;16(2):435–48.
2. Graziadei I, Zoller H, Fickert P, Schneeberger S, Finkenstedt A, Peck-Radosavljevic M, et al. Indications for liver transplantation in adults: recommendations of the Austrian Society for Gastroenterology and Hepatology (ÖGGH) in cooperation with the Austrian Society for Transplantation, Transfusion and Genetics (ATX). *Wien Klin Wochenschr.* 2016;128(19-20):679–90.
3. Welch CS. [Liver graft]. *Maroc Med.* 1955;34(359):514–5. French.
4. Moore FD, Smith LL, Burnap TK, Dallenbach FD, Dammin GJ, Gruber UF, et al.; Transplantation Bulletin. One-stage homotransplantation of the liver following total hepatectomy in dogs. *Transplant Bull.* 1959;6(1):103–7.
5. Starzl TE, Marchioro TL, von Kaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet.* 1963;117:659–76.
6. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, Moon JB, Fulginiti VA, Cotton EK, et al. Extended survival in 3 cases of orthotopic homotransplantation of the human liver. *Surgery.* 1968;63(4):549–63.
7. Bacchella T, Machado MC. The first clinical liver transplantation of Brazil revisited. *Transplant Proc.* 2004;36(4):929–30.
8. Meirelles Júnior RF, Salvalaggio P, Rezende MB, Evangelista AS, Guardia BD, Matiello CE, et al. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. *einstein (São Paulo).* 2015;13(1):149–52.
9. Calne RY, Rolles K, White DJ, Thiru S, Evans DB, McMaster P, et al. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet.* 1979;2(8151):1033–6.
10. Starzl TE, Iwatsuki S, Klintmalm G, Schröter GP, Weil R 3rd, Koep LJ, et al. Liver transplantation, 1980, with particular reference to cyclosporin-A. *Transplant Proc.* 1981;13(1 Pt 1):281-5.
11. Fung JJ, Todo S, Jain A, McCauley J, Alessiani M, Scotti C, et al. Conversion from cyclosporine to FK 506 in liver allograft recipients with cyclosporine-related complications. *Transplant Proc.* 1990;22(1):6–12.
12. Fung JJ, Todo S, Tzakis A, Alessiani M, Abu-Elmagd K, Jain A, et al. Current status of FK 506 in liver transplantation. *Transplant Proc.* 1991;23(3):1902–5.
13. Lucey MR, Brown KA, Everson GT, Fung JJ, Gish R, Keeffe EB, et al. Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: a report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of Liver Diseases. *Liver Transpl Surg.* 1997;3(6):628–37.
14. Freeman RB Jr, Edwards EB. Liver transplant waiting time does not correlate with waiting list mortality: implications for liver allocation policy. *Liver Transpl.* 2000;6(5):543–52.
15. Institute of Medicine (US) Committee on Organ Procurement and Transplantation Policy. Organ procurement and transplantation: assessing current policies and the potential impact of the DHHS final rule. Washington (DC): National Academies Press (US); 1999.

16. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000;31(4):864–71.
17. 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.
18. Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK, et al. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl*. 2001;7(7):567–80.
19. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al.; United Network for Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. 2003;124(1):91–6.
20. Olthoff KM, Brown RS Jr, Delmonico FL, Freeman RB, McDiarmid SV, Merion RM, et al. Summary report of a national conference: evolving concepts in liver allocation in the MELD and PELD era. December 8, 2003, Washington, DC, USA. *Liver Transpl*. 2004;10(10 Suppl 2):A6–22.
21. Martin AP, Bartels M, Hauss J, Fangmann J. Overview of the MELD score and the UNOS adult liver allocation system. *Transplant Proc*. 2007;39(10):3169–74.
22. Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, Harper A, Merion R, Wolfe R; United Network for Organ Sharing Organ Procurement and Transplantation Network Liver and Transplantation Committee. Results of the first year of the new liver allocation plan. *Liver Transpl*. 2004;10(1):7–15.
23. Freeman RB, Harper A, Edwards EB. Excellent liver transplant survival rates under the MELD/PELD system. *Transplant Proc*. 2005;37(2):585–8.
24. Alexopoulos S, Matsuoka L, Cho Y, Thomas E, Sheikh M, Stapfer M, et al. Outcomes after liver transplantation in patients achieving a model for end-stage liver disease score of 40 or higher. *Transplantation*. 2013;95(3):507–12.
25. Desschans B, Van Gelder F, Van Hees D, de Rocy J, Monbaliu D, Aerts R, et al. Evolution in allocation rules for renal, hepatic, pancreatic and intestinal grafts. *Acta Chir Belg*. 2008;108(1):31–4.
26. 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.
27. 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 (São Paulo)*. 2012;10(3):278–85.
28. Desai NM, Mange KC, Crawford MD, Abt PL, Frank AM, Markmann JW, et al. Predicting outcome after liver transplantation: utility of the model for end-stage liver disease and a newly derived discrimination function. *Transplantation*. 2004;77(1):99–106.
29. Batista TP, Sabat BD, Melo PS, Miranda LE, Fonseca-Neto OC, Amorim AG, et al. Impact of MELD allocation policy on survival outcomes after liver transplantation: a single-center study in northeast Brazil. *Clinics (São Paulo)*. 2011;66(1):57–64.
30. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DeRoy MA, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant*. 2006;6(4):783–90.
31. Dutkowski P, Oberkofler CE, Slankamenac K, Puhon MA, Schadde E, Müllhaupt B, et al. Are there better guidelines for allocation in liver transplantation? A novel score targeting justice and utility in the model for end-stage liver disease era. *Ann Surg*. 2011;254(5):745–53.

32. Halldorson JB, Bakthavatsalam R, Fix O, Reyes JD, Perkins JD. D-MELD, a simple predictor of post liver transplant mortality for optimization of donor/recipient matching. *Am J Transplant*. 2009;9(2):318–26.
33. Rana A, Hardy MA, Halazun KJ, Woodland DC, Ratner LE, Samstein B, et al. Survival outcomes following liver transplantation (SOFT) score: a novel method to predict patient survival following liver transplantation. *Am J Transplant*. 2008;8(12):2537–46.
34. Dutkowski P, Schlegel A, Slankamenac K, Oberkofler CE, Adam R, Burroughs AK, et al. The use of fatty liver grafts in modern allocation systems: risk assessment by the balance of risk (BAR) score. *Ann Surg*. 2012;256(5):861–8.
35. de Campos Junior ID, Stucchi RS, Udo EY, Boin IF. Application of the BAR score as a predictor of short- and long-term survival in liver transplantation patients. *Hepatol Int*. 2015;9(1):113–9.
36. Lagioia UCT, Silva FF, Sá VMR, Miranda LC, Falk JA. Estudo sobre métodos de custeio em instituições hospitalares. IX Congresso Brasileiro de Custos; 2002 Out 13-15; São Paulo: Associação Brasileira de Custos; 2002.
37. Blaschke BL, Parikh HR, Vang SX, Cunningham BP. Time-driven activity-based costing: a better way to understand the cost of caring for hip fractures. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. 2020;11:2151459320958202.
38. de Paiva Haddad LB, Ducatti L, Mendes LR, Andraus W, D’Albuquerque LA. Predictors of micro-costing components in liver transplantation. *Clinics (São Paulo)*. 2017;72(6):333–42.
39. Payne JL, McCarty KR, Drougas JG, Chapman WC, Wright JK, Pinson NY, et al. Outcomes analysis for 50 liver transplant recipients: the Vanderbilt experience. *Am Surg*. 1996;62(4):320–5.
40. Axelrod DA, Koffron AJ, Baker T, Al-Saden P, Dixler I, McNatt G, et al. The economic impact of MELD on liver transplant centers. *Am J Transplant*. 2005;5(9):2297–301.
41. Buchanan P, Dzebisashvili N, Lentine KL, Axelrod DA, Schnitzler MA, Salvalaggio PR. Liver transplantation cost in the model for end-stage liver disease era: looking beyond the transplant admission. *Liver Transpl*. 2009;15(10):1270–7.
42. Harries L, Schrem H, Stahmeyer JT, Krauth C, Amelung VE. High resource utilization in liver transplantation-how strongly differ costs between the care sectors and what are the main cost drivers? A retrospective study. *Transpl Int*. 2017;30(6):621–37.
43. Austin PC, Lee DS, Fine JP. Introduction to the analysis of survival data in the presence of competing risks. *Circulation*. 2016;133(6):601-9.
44. Schlegel A, Linecker M, Kron P, Györi G, De Oliveira ML, Müllhaupt B, et al. Risk assessment in high- and Low-MELD Liver Transplantation. *Am J Transplant*. 2017;17(4):1050–63.
45. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–83.
46. Altman DG. *Practical statistics for medical research*. London: Chapman & Hall/CRC; 1991.
47. Faraway JJ. *Extending the linear model with R: generalized linear, mixed effects and nonparametric regression models*. Boca Raton: Chapman & Hall; 2006.
48. IBM Corp Released 2016. *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0*. Armonk: IBM Corp.
49. Portela MP, Neri ED, Fonteles MM, Garcia JH, Fernandes ME. The cost of liver transplantation at a university hospital of Brazil. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2010;56(3):322-6.

50. Lock J, Reinhold T, Bloch A, Malinowski M, Schmidt SC, Neuhaus P, Stockmann M. The cost of graft failure and other severe complications after liver transplantation - experience from a German transplant center. *Ann Transplant*. 2010;15(3):11-8.
51. Sagmeister M, Mullhaupt B, Kadry Z, Kullak-Ublick GA, Clavien PA, Renner EL. Cost-effectiveness of cadaveric and living-donor liver transplantation. *Transplantation*. 2002;73(4):616–22.
52. Rubin JB, Cullaro G, Ge J, Lai JC. Women who undergo liver transplant have longer length of stay post-transplant compared with men. *Liver Int*. 2020;40(7):1725–35.
53. Reed A, Howard RJ, Fujita S, Foley DP, Langham MR, Schold JD, et al. Liver retransplantation: a single-center outcome and financial analysis. *Transplant Proc*. 2005;37(2):1161–3.
54. Charlson M, Wells MT, Ullman R, King F, Shmukler C. The Charlson comorbidity index can be used prospectively to identify patients who will incur high future costs. *PLoS One*. 2014;9(12):e112479.
55. Axelrod DA, Schnitzler MA, Xiao H, Irish W, Tuttle-Newhall E, Chang SH, et al. An economic assessment of contemporary kidney transplant practice. *Am J Transplant*. 2018;18(5):1168-76.
56. Longworth L, Young T, Buxton MJ, Ratcliffe J, Neuberger J, Burroughs A, et al.; CELT Project Team. Midterm cost-effectiveness of the liver transplantation program of England and Wales for three disease groups. *Liver Transpl*. 2003;9(12):1295-307.

Abstract

Introduction: Liver transplantation is the gold standard treatment for end-stage liver disease. However, this procedure is one of the most expensive one in abdominal surgery that requires great amounts of financial resources. A large disproportion between organs supplies and demand exists, and this includes thousands of people on the waiting list. Consequently, the choice of the ideal donor-recipient binomial, considering mortality and cost-effectiveness, is essential in the current scenario. Unfortunately, there are only few studies available that have tried to study associations and determinants of costs and outcomes within this population. **Purpose:** This study correlated BARS ranges, a prognostic scale after liver transplantation, with the total costs of hospitalization during transplantation. This also describes other variables that may be associated with high cost and evaluates the cost-effectiveness of liver transplantation between different BARS ranges. **Methods:** A retrospective, single-center and observational study was conducted including patients who underwent liver transplantation from January 2010 to June 2018 at Hospital Israelita Albert Einstein and Hospital Municipal Vila Santa Catarina. The absorption costing methodology was adopted to calculate the total real cost per patient at admission to the transplantation. High cost was defined as the double of median values. Transplant cost-effectiveness analyses in different BARS ranges were based on real data from MELD - matched patients. **Results:** A total of 888 transplants, 841 single transplants, 47 combined with early retransplants, and 81 late retransplants were conducted. Of the single transplant/early retransplants patients 74,3% of them were men, with 42% them presenting the virus C etiology. The median for MELD was 20 and for BARS 8. The median length of hospital stay for single transplants and early retransplants was 12 days, and for late retransplants the interval was 18 days. The survival in the hospitalization period for single transplants and early retransplants was 90,8%, with 89,54, 83,68, and 74,96% in 90 days, 1 year and 5 years, respectively. Survival in late retransplants at admission was 82,7%. The median of the total hospitalization cost was US\$ 24,500.50. It was found that BARS is an excellent predictor for high cost with an area under the curve of 0,851. The BARS value that maximizes the sum was 11. Other variables related to the highest costs at transplant admission were the female gender and retransplant etiologies as primary graft dysfunction and hepatic artery thrombosis. The simulated cost-effectiveness analyses showed that liver transplantation is more cost

effective for the range of BARS between 14 and 18 with ICER of US\$ 2,584.63 (range 0-4: US\$ 9,965.115; 5-8: US\$ 6,003.87; 9-13: US\$ 11,545.06 and >18: US\$ 5,392.95).

Conclusions: BARS has been shown to be an excellent predictor of hospitalization costs for liver transplantation. However, most high-cost cases are in patients with BARS aged ≤ 18 . Female gender, retransplantation due to primary graft dysfunction and hepatic artery thrombosis are not part of the BARS and they were also associated with high costs. The analysis performed suggested greater cost-effectiveness for transplants performed in the BARS range between 14 and 18 points (the lowest BARS range - 0 to 4 points - being even less cost-effective than the highest range – >18).

Keywords: Liver cirrhosis; Liver transplantation; Costs and cost analysis; Cost-benefit analysis

Apêndices

Apêndice 1. Base pré-TxF

Base pré-TxF	
Total	376
Excluídos	14
Data de inscrição após fev/2021	14
Elegíveis	362
TxF: transplante de fígado.	

Apêndice 2. Base TxF

Base TxF	
Total	986
Excluídos	235
Não possui BARS	1
Não possui custo Int TxF (convênios/particulares)	9
Não possui custo Pós-TxF (perda seguimento)	94
Retransplante na Int	47
Retransplante tardio	81
Sem informação de óbito	3
Elegíveis	751

TxF: transplante de fígado; BARS: *Balance of Risk Score*.