

Avaliação econômica do impacto do tempo de isquemia fria do enxerto na infecção pós-operatória e nos custos pós-transplante hepático

Economic impact of graft's cold ischemia time on infection and post-liver transplant costs

DEYVID FERNANDO MATTEI DA-SILVA^{1,2,3} ; OTÁVIO MONTEIRO BECKER JÚNIOR^{2,3} ; JANINE SCHIRMER¹ ; NACIME SALOMÃO MANSUR TCBC-SP^{2,3} ; ELIZABETH AKEMI NISHIO^{2,3} ; BARTIRA DE AGUIAR ROZA¹ .

R E S U M O

Objetivo: O transplante hepático é um procedimento cirúrgico complexo e oneroso, financiado pelo sistema público de saúde brasileiro. Este estudo analisou os custos hospitalares de pacientes submetidos a transplante hepático e sua relação com o tempo de isquemia fria do enxerto, além de avaliar o impacto da taxa de infecção, tempo de internação e despesas hospitalares sobre a sobrevivência e os custos totais. **Métodos:** Estudo retrospectivo de avaliação econômica, que analisou 40 prontuários de pacientes submetidos a transplante hepático em 2018, em um hospital público de São Paulo. Foram aplicadas metodologias de micro e macrocusteio para calcular os custos diretos e fixos pós-operatórios. **Resultados:** O aumento de uma hora no tempo de isquemia fria elevou o risco de infecção em 2,6 vezes (IC 95% 1,28-7,51; $p=0,025$). Pacientes com mais de 8 horas de isquemia fria tiveram internações mais longas (média de 36 dias) e custos mais altos (média de R\$98.190,42) comparados aos com menos de 8 horas (20 dias e R\$49.519,05). Pacientes que adquiriram infecção, permaneceram hospitalizados 2,16 vezes mais e apresentaram custos totais médios superiores (R\$148.400,00) em comparação com aqueles sem infecção (R\$58.200,00). Custos mais elevados com materiais, medicamentos, enfermagem e internação prolongada na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) foram associados a menor sobrevivência. **Conclusão:** O tempo de isquemia fria influenciou diretamente no aumento dos custos e na elevação das taxas de infecção pós-transplante. Custos mais elevados com materiais, medicamentos, enfermagem e internação prolongada na UTI foram associados a menores taxas de sobrevivência.

Palavras-chave: Transplante. Transplante de Fígado. Custos e Análise de Custo. Isquemia Fria. Período Pós-Operatório.

INTRODUÇÃO

O transplante hepático (TH) é uma intervenção cirúrgica de alta complexidade e elevado custo, indicado para o tratamento de doenças hepáticas terminais. Consiste na substituição do fígado comprometido por um órgão funcional, oriundo de doador falecido ou, em alguns casos, de doador vivo¹. A primeira realização do procedimento ocorreu nos Estados Unidos, em 1963 e no Brasil em 1968². Desde a sua incorporação ao Sistema Único de Saúde (SUS) em 1984, o TH passou a ser majoritariamente financiado com recursos públicos, correspondendo atualmente cerca de 95% dos transplantes realizados no país, o que posiciona o Brasil como referência global em políticas públicas de transplante³.

Embora importantes avanços tenham sido alcançados nos critérios de seleção de doadores e

receptores, nas técnicas cirúrgicas e no desenvolvimento de imunossuppressores mais eficazes^{4,5}, o TH ainda enfrenta desafios significantes. A escassez de órgãos frente à crescente demanda, as complicações infecciosas, a rejeição do enxerto e a elevada mortalidade no pós-operatório imediato permanecem como obstáculos importantes à obtenção de melhores desfechos clínicos^{6,7}.

Para regular a disparidade entre o número de candidatos ao TH e os doadores disponíveis, o Brasil adotou, em 2006, o Modelo de Escore de Doença Hepática Terminal (MELD)⁸, com diretrizes atualmente regulamentadas pela Portaria GM/MS nº 2.600/2009⁹. O escore MELD é calculado com base em exames laboratoriais de creatinina, bilirrubina total e RNI, e sua pontuação é um dos critérios de priorização na lista de espera. No Brasil, o valor mínimo de MELD aceito para inscrição em lista de espera é 11 pontos¹⁰. Ao priorizar

1 - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP - Brasil 2 - Hospital de Transplantes Eurýclides de Jesus Zerbini - São Paulo - SP - Brasil 3 - Organização Social de Saúde: Associação Paulista para o Desenvolvimento da Medicina (SPDM) - São Paulo - SP - Brasil

pacientes mais graves, o sistema contribuiu para a redução da mortalidade na lista de espera, embora tenha aumentado a complexidade dos casos transplantados, o que pode se refletir em maiores taxas de complicações e hospitalizações no pós-operatório^{11,12}.

Outra variável relacionada a maiores taxas de complicações no TH é o tempo de isquemia fria do enxerto (TIFE), definido como intervalo entre clampeamento da aorta com infusão de solução gelada no dador e momento em que o enxerto foi inserido na cavidade abdominal do receptor^{6,13}. O TIFE representa um dos principais determinantes da viabilidade do TH, uma vez que está diretamente relacionada à maior incidência de disfunção do enxerto, devido aos efeitos deletérios da preservação prolongada sob hipotermia¹⁴.

O aumento do TIFE tem sido consistentemente associado a piores desfechos clínicos, incluindo disfunção primária do enxerto, complicações biliares, trombose arterial e aumento da mortalidade do receptor^{6,14}. Essas intercorrências clínicas tendem a prolongar a internação hospitalar e elevar os custos assistenciais¹⁵. No entanto, embora a associação entre TIFE prolongado e maior morbidade esteja bem documentada^{6,10,13}, ainda são escassos os estudos que avaliem diretamente seu impacto econômico no período pós-transplante.

Diante deste cenário, o compromisso com a otimização dos recursos pelos membros dos programas de transplante hepático é crucial¹⁶, uma vez que os altos custos envolvidos nesses programas, que beneficiam uma parcela relativamente restrita da população, têm sido amplamente debatidos, levantando questionamentos sobre sua relação custo-benefício¹⁷. Nesse contexto, a sustentabilidade torna-se um aspecto crítico, sendo essencial para assegurar o uso eficiente dos recursos limitados e maximizar o número de pacientes beneficiados. Estratégias como a melhoria dos desfechos cirúrgicos, com vistas à redução de complicações e à diminuição do tempo de hospitalização, têm sido apontadas como medidas relevantes para o alcance dessa meta¹⁸.

O objetivo do estudo foi analisar os custos hospitalares no período pós-transplante dos pacientes submetidos a TH e sua relação com o tempo de isquemia fria do enxerto. Determinar se a taxa de infecção, o tempo de internação e as despesas hospitalares influenciaram a taxa de sobrevivência e os custos totais.

MÉTODOS

Estudo retrospectivo de avaliação econômica, que adotou a perspectiva do sistema público de saúde e utilizou a metodologia de micro e macro custeio¹⁹, e variáveis quantitativas e categóricas^{20,21}, para determinar os custos. Outras intervenções não foram comparadas neste estudo. A pesquisa foi realizada em um hospital público na cidade de São Paulo, estado de São Paulo, Brasil, administrado por uma Organização Social de Saúde e que no momento da coleta de dados realizava transplantes hepático e de outros órgãos sólidos, custeado pelo Sistema Único de Saúde. O relatório de pesquisa foi desenvolvido considerando a declaração das Diretrizes Consolidadas para Relatórios de Avaliação Econômica em Saúde²².

Foram analisados 40 prontuários de pacientes adultos (idade ≥ 18 anos) submetidos a TH em 2018, correspondendo a totalidade dos procedimentos realizados no referido período. Desses pacientes, após TH, 29 receberam alta e 11 faleceram. Os pacientes que receberam alta foram acompanhados até dezembro de 2021. Os critérios de exclusão adotados foram: prontuários incompletos, transplantes combinados (fígado-rim) e casos de retransplante hepático. Não houve necessidade de exclusão de prontuários, uma vez que todos os registros analisados atendiam aos critérios de elegibilidade.

Foram coletadas as seguintes variáveis: idade, sexo, etiologia para TH, escore MELD fisiológico, ocorrência de infecção, ocorrência de óbito, intervalo de TIFE em horas (tempo de isquemia), dias na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), dias na enfermaria e avaliações profissionais (enfermeiros, médicos, nutricionistas). Optou-se pelo uso do escore MELD fisiológico em detrimento do MELD ajustado, uma vez que este apresenta correlação mais adequada entre o grau de comprometimento sistêmico decorrente da doença hepática e os desfechos clínicos.

Na análise econômica, foram considerados os custos diretos e fixos relacionados ao cuidado pós-transplante. Estes englobaram todos os itens e serviços consumidos por cada paciente durante o período pós-transplante até a alta hospitalar. A estimativa dos microcusteio foi realizada a partir de dados individualizados referentes ao consumo de materiais, medicamentos, exames laboratoriais e de imagem, precificados com base

nos valores de aquisição, conforme informado pelo setor de contabilidade do hospital.

Para calcular os custos macro de hospitalização, foram considerados: salários e encargos da equipe de atendimento, gases medicinais, nutrição enteral, materiais de escritório e limpeza, manutenção de edifícios e equipamentos, consumo de eletricidade, água e esgoto, conexão à internet e telefone, seguro de edifícios, coleta de resíduos e impostos. Esses custos foram proporcionais para a UTI e enfermaria e divididos pelo número respectivo de pacientes-dia.

Os valores calculados foram reportados na moeda brasileira “Reais” (R\$), correspondendo ao custo médio para os anos de 2018, 2019, 2020 e 2021 (para fins de comparação, a taxa de câmbio média para dólares americanos entre janeiro e dezembro de 2018 foi: US\$ 1,0 = R\$ 3,61)²³. Não foram aplicadas taxa de desconto.

A análise de dados compreendeu uma estatística descritiva com frequências absolutas e relativas para variáveis qualitativas e medidas de tendência central e dispersão para variáveis quantitativas (média, mediana, desvio padrão, intervalo interquartil). A normalidade dos dados foi analisada pelo teste de Shapiro-Wilk. Para a comparação entre dois grupos independentes, foi utilizado o teste de Mann-Whitney²⁴⁻²⁶. Além disso, foi calculado o coeficiente de correlação de Pearson e fornecidos gráficos de dispersão para entender a relação entre duas variáveis quantitativas.

A regressão logística foi usada para identificar fatores associados à infecção nosocomial, e os resultados são apresentados como razões de chances com seus respectivos intervalos de confiança de 95%. O efeito da interação entre óbito e infecção no custo total por paciente foi avaliado usando um modelo linear generalizado gama, pois ele alinha distribuições assimétricas à direita²⁷.

Curvas de Kaplan-Meier foram usadas para analisar a probabilidade de sobrevivência em pacientes que receberam alta. Os custos e a sobrevivência em meses foram categorizados pela média para estratificar as curvas. Foi calculada a razão de risco com modelos de regressão de Cox para comparar as chances de incidência entre os grupos, dependendo da sobrevivência. Para todas as análises, a significância foi considerada quando $p \leq 0,05$. O ambiente R 4.1.1 foi utilizado para realizar a análise estatística (R Core Team, 2021).

Os resultados usados como medidas de benefícios e danos incluíram resultados clínicos, e desfechos econômicos. Embora não tenha sido calculada a razão de custo-efetividade ou análise de sensibilidade, devido à ausência de comparações entre intervenções, o estudo destacou os custos associados a cada desfecho, como a alta após infecção ou morte, permitindo uma comparação dos impactos econômicos.

Para a análise dos desfechos clínicos e econômicos, os pacientes submetidos a TH foram estratificados em quatro grupos, sendo: Grupo A – pacientes que tiveram infecção no período de internação pós-transplante e receberam alta; Grupo B – pacientes que receberam alta hospitalar sem ocorrência de infecção no período de internação pós-transplante; Grupo C – pacientes que tiveram infecção e evoluíram para óbito no período de internação pós-transplante e Grupo D – pacientes que evoluíram para óbito sem registro de infecção no período pós-transplante.

A literatura evidencia que o TIFE estendido está associado a um risco aumentado de disfunção precoce do enxerto e à ocorrência de infecções^{6,10,13}. Nesse contexto, a categorização dos pacientes com base na presença ou ausência de infecção e no desfecho clínico, permitiu uma análise mais direcionada da interação entre essas variáveis e o impacto econômico.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do “Hospital de Transplantes Euryclides de Jesus Zerbini”, sob o registro CAAE 24432619.8.0000.0091, e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da “Universidade Federal de São Paulo” (UNIFESP), sob o registro CAAE 24432619.8.3001.5505.

RESULTADOS

A amostra do estudo foi composta por 40 pacientes, dos quais 65% eram do sexo masculino, com média de idade de 57,7 anos. O escore MELD fisiológico médio foi de 18,7 (desvio padrão [DP] = 10,5), e o tempo médio de isquemia fria (TIFE) foi de 7,1 horas (DP = 1,5).

As etiologias do TH foram diversas, com predomínio das causas virais e neoplásicas. A principal indicação foi hepatite C crônica associada a hepatocarcinoma, responsável por 17,5% dos casos. Em seguida, destacaram-se hepatite C isolada (12,5%), hepatite

B crônica com hepatocarcinoma (7,5%) e cirrose alcoólica associada ou não a outras condições (7,5%). Outras causas menos frequentes incluíram combinações como hepatite C, cirrose alcoólica e hepatocarcinoma (5,0%), insuficiência hepática aguda de origem medicamentosa (5,0%) e trombose arterial tardia (5,0%). Também foram registrados casos isolados (2,5%), com etiologias variadas, como síndrome compartimental, esteato-hepatite não alcoólica, cirrose biliar primária, esquistossomose, doença de Caroli com colangite de repetição, hepatite B com carcinoma hepatocelular, hemocromatose, entre outras combinações menos prevalentes.

Em relação à distribuição por grupos, 7,5% dos pacientes foram classificados no Grupo A, 65,0% no Grupo B, 7,5% no Grupo C e 20,0% no Grupo D. A análise evidenciou que o TIFE foi significativamente maior nos grupos com infecção (A e C), ultrapassando 8 horas, em comparação com os grupos sem infecção (B e D), nos quais o TIFE se manteve abaixo desse valor ($p = 0,025$).

Os escores MELD fisiológicos variaram entre os grupos, porém a análise estatística não identificou diferença significativa ($p = 0,057$), embora esse valor sugira uma tendência próxima à significância, conforme ilustrado na Tabela 1.

A análise de regressão logística, ajustada para idade e escore MELD fisiológico, indicou que cada hora adicional de tempo de isquemia fria (TIFE) aumentou em 2,6 vezes a chance de infecção no período pós-transplante (IC 95%: 1,28–7,51; $p = 0,025$). Pacientes submetidos ao transplante hepático com TIFE superior a 8 horas apresentaram uma média de 36 dias de internação hospitalar, com custo médio de R\$ 98.190,42 (equivalente a US\$ 27.199,56). Em contraste, aqueles com TIFE inferior a 8 horas permaneceram internados por uma média de 20 dias, com custo médio de R\$ 49.519,05 (US\$ 13.717,19).

A Tabela 1 explora os componentes do período de hospitalização e o custo de cada período pós-operatório, distribuídos como o custo diário total de hospitalização, custo total de UTI, custo total de enfermagem, custo total de materiais e medicamentos, custo total de exames laboratoriais e de imagem e custo total. Esses custos também foram apresentados para cada desfecho, ocorrência de infecção e óbito/alta. A permanência na UTI foi o componente com o valor mais alto, correspondeu a 57,8% dos custos pós-operatórios em média, uma proporção que atingiu 72,8% nos casos de infecção e óbito.

Tabela 1 - Relação dos desfechos (morte ou alta) e ocorrência de infecção com idade, escore MELD, tempo de isquemia fria do enxerto (TIFE) e custos hospitalares em todos os quarenta pacientes submetidos a transplante de fígado, São Paulo, Brasil.

		Grupos				
Variáveis		A (n= 3; 7,5%)	B (n= 26; 65%)	C (n= 3; 7,5%)	D (n= 8; 20%)	p-valor
		Média±DP	Média±DP	Média±DP	Média±DP	
Clínicas	Idade em anos	66.0 ± 2.6	58.3 ± 8.9	56.7 ± 10.2	52.8 ± 16.3	0.106
	Escore MELD	26.0 ± 7.8	15.8 ± 9.2	19.0 ± 10.6	25.5 ± 12.6	0.057
	TIFE em horas	8.7 ± 2.1	7.2 ± 1.3	8.2 ± 2.3	5.9 ± 0.9	0.025*
	Número total de admissões diárias	52.0 ± 54.9	25.8 ± 21.7	38.3 ± 19.3	5.0 ± 6.9	<0,001*
Custos	Custo total da UTI x R\$ 1.000	48.9 ± 43.4	23.1 ± 15.6	108.1 ± 54.4	14.1 ± 19.4	0,002*
	Custo total da enfermagem x R\$ 1.000	46.2 ± 52.8	23.5 ± 23.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	<0,001*
	Custo total de materiais e medicamentos x R\$ 1.000	19.8 ± 17.3	8.9 ± 7.9	34.0 ± 23.4	3.1 ± 3.7	0,003*
	Custo total de exames laboratoriais e de imagem x R\$ 1.000	6.9 ± 7.7	2.7 ± 2.4	6.3 ± 2.6	0.7 ± 1.0	<0,001*
	Custo total x R\$ 1.000	121.8 ±120.3	58.2 ± 45.5	148.4 ± 80.4	17.9 ± 24.1	<0,001*
	Custo total / US\$ 3,61	33.7	16.12	51.08	4.96	

A: alta após infecção; B: alta sem infecção; C: morte após infecção; D: morte sem infecção; valor p significativo. Resultados da regressão logística em relação à ocorrência de infecção: Idade OR=1,09 (IC 95% 0,97 – 1,30 e $p=0,235$); Escore MELD OR=1,12 (IC 95% 1,00 – 1,29 e $p=0,073$); TIFE OR=2,61 (IC 95% 1,28 – 7,51 e $p=0,025$).

A análise dos grupos de alta hospitalar evidenciou diferenças nos custos associados à presença de infecção. O Grupo A (alta com infecção) apresentou um custo médio de R\$ 121.800,00 (US\$ 33.739,61), valor 109,29% superior ao observado no Grupo B (alta sem infecção), cujo custo médio foi de R\$ 58.200,00 (US\$ 16.218,84). Adicionalmente, os pacientes do Grupo A permaneceram internados por período aproximadamente duas vezes superior ao do Grupo B, e apresentaram maiores despesas em todas as categorias de custo avaliadas (Tabela 1).

Verificou-se que os pacientes pertencentes aos grupos com infecção (A e C) apresentaram maior tempo de hospitalização e custos mais expressivos, sobretudo no Grupo C (óbito com infecção), que concentrou os maiores custos. Todos os pacientes que evoluíram a óbito, independentemente da presença de infecção,

permaneceram exclusivamente na UTI. O custo médio total no Grupo C foi de R\$ 148.400,00 (US\$ 41.108,03), valor 8,2 vezes superior ao observado no Grupo D (R\$ 17.900,00; US\$ 4.958,45), conforme demonstrado na Tabela 1.

Pacientes que desenvolveram infecções no período pós-transplante permaneceram hospitalizados por um tempo 2,16 vezes superior ao dos pacientes sem infecção. O custo total de hospitalização nesses casos foi 2,87 vezes maior. Análises estatísticas demonstraram associação significativa entre a presença de infecção e o aumento dos seguintes componentes de custo: hospitalização diária ($p = 0,026$), internação em UTI ($p = 0,002$), materiais e medicamentos ($p = 0,007$), exames laboratoriais e de imagem ($p = 0,003$), e custo total ($p = 0,005$) (Tabela 2).

Tabela 2 - Custos hospitalares de acordo com o desfecho da infecção em todos os quarenta pacientes submetidos a transplante de fígado, São Paulo, Brasil.

Variáveis	Infecção		p-valor
	Não (n=34; 85%) Média (DP)	Sim (n= 6; 15%) Média (DP)	
Custo total da hospitalização / diária	20.9 ± (21.1)	45.2 ± (37.6)	0.026*
Custo total da UTI x R\$ 1.000	21.0 ± (16.7)	78.5 ± (54.7)	0.002*
Custo total da enfermagem x R\$ 1.000	18.0 ± (22.4)	23.1 ± (41.9)	0.490
Custo total de materiais e medicamentos x R\$ 1.000	7.6 ± (7.5)	26.9 ± (20.0)	0.007*
Custo total de exames laboratoriais e de imagem x R\$ 1.000	2.2 ± (2.3)	6.6 ± (5.1)	0.003*
Custo total x R\$ 1.000	47.0 ± (44.6)	135.1 ± (92.7)	0.005*
Custo total / US\$ 3.61	13,00	37,43	

*Valor p significativo $\leq 0,05$

Entre os pacientes classificados no Grupo D (óbito sem registro de infecção no período de internação pós-transplante), observou-se que as causas de óbito estiveram predominantemente relacionadas a disfunções orgânicas graves e complicações próprias do transplante hepático. Destacaram-se condições como insuficiência hepática, falência do enxerto hepático, choque de etiologia não infecciosa, encefalopatia anóxica, lesão renal aguda, trombose de veia porta, síndrome de reperfusão do órgão e manifestações hemorrágicas graves. Essas causas refletem a gravidade do estado clínico dos pacientes no período pós-operatório e as possíveis complicações decorrentes da própria doença hepática de base, das comorbidades associadas e da complexidade do procedimento.

Um total de 29/40 pacientes receberam alta do hospital após o transplante. A análise de sobrevivência média após o TH foi de $36,49 \pm 12,58$ meses. Destes, 68,95% (20/29) eram homens, 10,34% (3/29) tiveram infecção e 51,72% (15/29) tinham entre 54 e 63 anos. Em relação à isquemia, 58,62% (17/29) apresentaram entre seis e 7,2 horas após o enxerto. A maioria dos pacientes foi hospitalizada entre 14 e 23 dias (68,97% - 20/29). Entre os pacientes que receberam alta do hospital, as principais doenças associadas ao prognóstico foram cirrose associada ao álcool (20,69% - 6/29), vírus da hepatite B (13,79% - 4/29) e cirrose hepática não alcoólica (10,34% - 3/29).

No que diz respeito à correlação entre sobrevivência e custos, a análise mostrou que a variável de custo macro não foi significativamente correlacionada

com as chances de sobrevivência (Figura 1). As variáveis de custo micro de enfermagem ($r = -0,374$; $p = 0,046$), permanência na UTI ($r = -0,585$; $p = 0,001$) e custos totais ($r = -0,445$; $p = 0,016$) mostraram um aumento na taxa de sobrevivência significativamente relacionado à redução de custos (Figura 1).

Considerando os pacientes submetidos a TH que obtiveram alta hospitalar ($n = 29$), o custo médio para o sistema de saúde foi estimado em R\$ 64.784,19 (US\$ 17.945,76). A análise dos custos macro revelou que a internação em UTI foi a principal fonte de despesa (R\$ 25.776,00 / US\$ 7.140,17), enquanto a internação em enfermaria representou o menor custo (R\$ 10.533,04 / US\$ 2.917,74). No âmbito dos custos micro, a maior despesa foi atribuída à aquisição de materiais e medicamentos, com média de R\$ 10.071,50 (US\$ 2.809,20), conforme detalhado na Tabela 3.

O custo total médio para pacientes que receberam alta foi de R\$ 30.233,02 (US\$ 8.374,80). Os

maiores custos foram relacionados à enfermagem, em média R\$ 15.952,13 (US\$ 4.418,87), e à permanência na UTI, média de R\$ 8.153,52 (US\$ 2.258,59) (Tabela 3).

Considerando o ponto de corte de sobrevivência de 36,5 meses, os custos foram analisados para entender onde as despesas poderiam influenciar a taxa de sobrevivência em pacientes submetidos a TH (Tabela 3). Nenhuma das variáveis de custo macro foi significativamente associada à sobrevivência. Em relação ao custo micro, mais despesas com materiais e medicamentos foram associadas a uma menor média de sobrevivência, ou seja, indivíduos que sobreviveram $\geq 36,5$ meses tiveram despesas menores ($p = 0,047$). A análise de vinte e nove pacientes que receberam alta, em relação à média de sobrevivência de 36,5 meses, mostrou uma associação entre maiores despesas com enfermagem ($p = 0,018$) e permanência na UTI ($p < 0,001$) e menor taxa de sobrevivência (Tabela 3). Em outras palavras, indivíduos que sobreviveram menos custaram mais ao hospital.

Tabela 3 -Análise descritiva dos custos (R\$) para os 29 pacientes que receberam alta após transplante de fígado e comparação entre pacientes que sobreviveram $< e \geq 36,5$ meses, São Paulo, Brasil, com acompanhamento até dezembro de 2021.

	Média de sobrevivência (36,5 meses)						p-valor*
	Todos os pacientes (n=29)		< 36.5		≥ 36.5		
Macrocusteio (R\$)	Média	Média	Média	DP	Média	DP	
UTI – recursos humanos	16.462,71	13.015,66	14.412,64	20.061,55	12.611,06	8.340,62	0.351
UTI – total	25.776,00	20.378,88	22.566,16	31.410,77	19.745,39	13.059,08	0.351
Enfermaria – recursos humanos	15.298,80	15.896,16	13.815,20	25.100,99	8.683,84	6.058,66	0.053
Enfermaria – fixo	10.533,04	10.944,31	9.511,60	17.281,73	5.978,72	4.171,32	0.053
Enfermaria – total	25.831,85	26.840,47	23.326,80	42.382,72	14.662,56	10.229,98	0.053
Microcusteio (R\$)							
Materiais e medicamentos	10.071,50	9.393,92	13.737,49	13.610,61	5.443,17	5.083,76	0.047
Exames de sangue e imagens consumidos	3.104,84	3.296,19	2.564,19	5.508,36	1.832,64	1.326,71	0.518
Total	64.784,19	57.189,11	59.237,97	90.667,22	36.776,63	25.906,23	0.103
Custo total (R\$)							
Consulta médica	5.799,72	3.730,18	3.613,50	2.739,69	5.694,00	3.932,81	0.092
Consulta de enfermagem	253,71	337,27	189,35	558,07	108,20	201,63	0.657
Nutrição	73,93	207,55	0,00	47,38	0,00	240,24	0.345
Enfermagem	15.952,13	30.124,87	16.183,52	50.038,89	0,00	8.696,30	0.018
<	8.153,52	16.038,66	25.479,75	22.369,17	0,00	3.046,22	<0.001
Total	30.233,02	44.129,62	46.895,66	68.229,85	7.424,36	14.076,52	0.005

*Teste de Mann-Whitney comparando custos entre pacientes que sobreviveram $< e \geq 36,5$ meses

Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier foram produzidas para comparar como o custo do tratamento poderia impactar a taxa de sobrevivência no período (Figura 2). A hipótese era que pacientes com baixas taxas de sobrevivência custam mais devido a problemas pós-operatórios e gravidade dos sintomas. Para o custo da estadia na UTI e o custo total, houve uma associação significativa. Pacientes com custo de estadia na UTI superior à média tiveram 7,3 vezes mais chances de morrer (HR 7,3 IC 95% 1,7-3,1 e valor $p = 0,007$). Pacientes com custos totais superiores à média tiveram 4,5 vezes mais chances de morrer (HR 4,5 IC 95% 1,1-1,9 e valor $p = 0,041$).

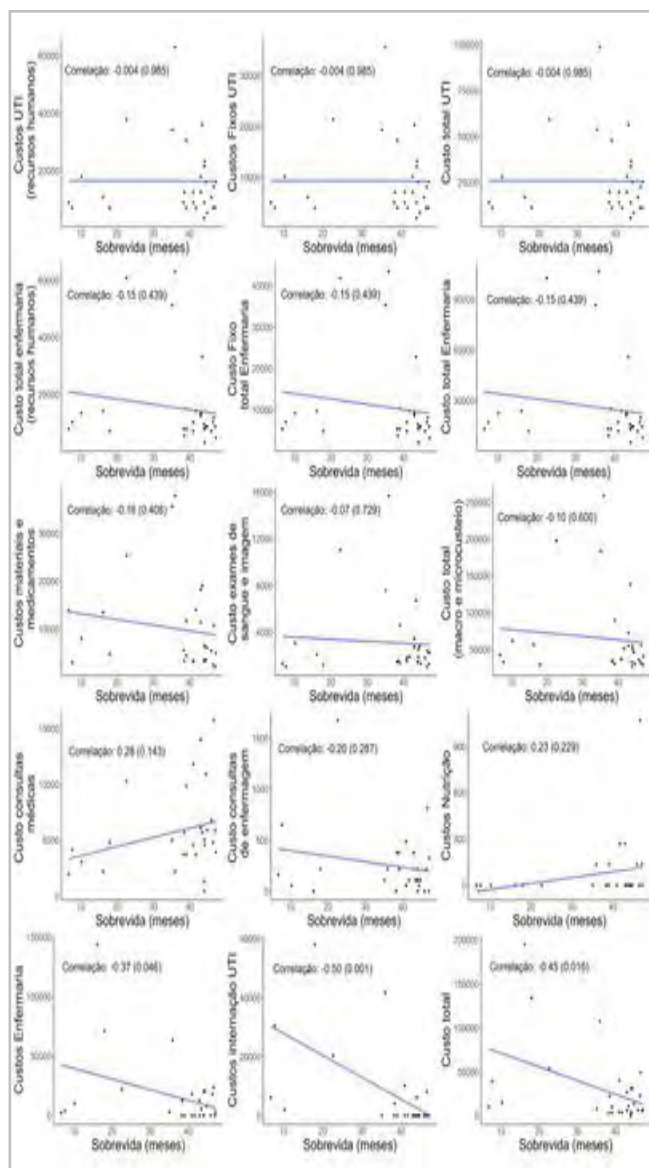


Figura 1. Gráficos de dispersão e correlação entre custos e sobrevivência (meses) em pacientes dispensados (n=29) submetidos a transplante de fígado, São Paulo, Brasil, acompanhados até dezembro de 2021.

DISCUSSÃO

A predominância do sexo masculino observada neste estudo foi semelhante à encontrada em pesquisa realizada em Barcelona, que relatou uma frequência de 80% de homens entre os transplantados hepáticos²⁸. O escore MELD fisiológico médio observado na amostra foi de 18,7 pontos, caracterizando uma população de pacientes com maior gravidade clínica, para os quais são esperadas maiores taxas de complicações pós-operatórias e custos assistenciais mais elevados¹¹. A média de

idade dos pacientes transplantados foi de 57,7 anos, variável que não apresentou associação estatisticamente significativa com os desfechos clínicos. Esse resultado corrobora achados da literatura que indicam que a idade, isoladamente, não deve ser considerada fator limitante para a indicação de transplante hepático. Estudos anteriores defendem que, mesmo em pacientes com mais de 70 anos e escores MELD elevados, o procedimento pode ser viável e justificado clinicamente²⁹.

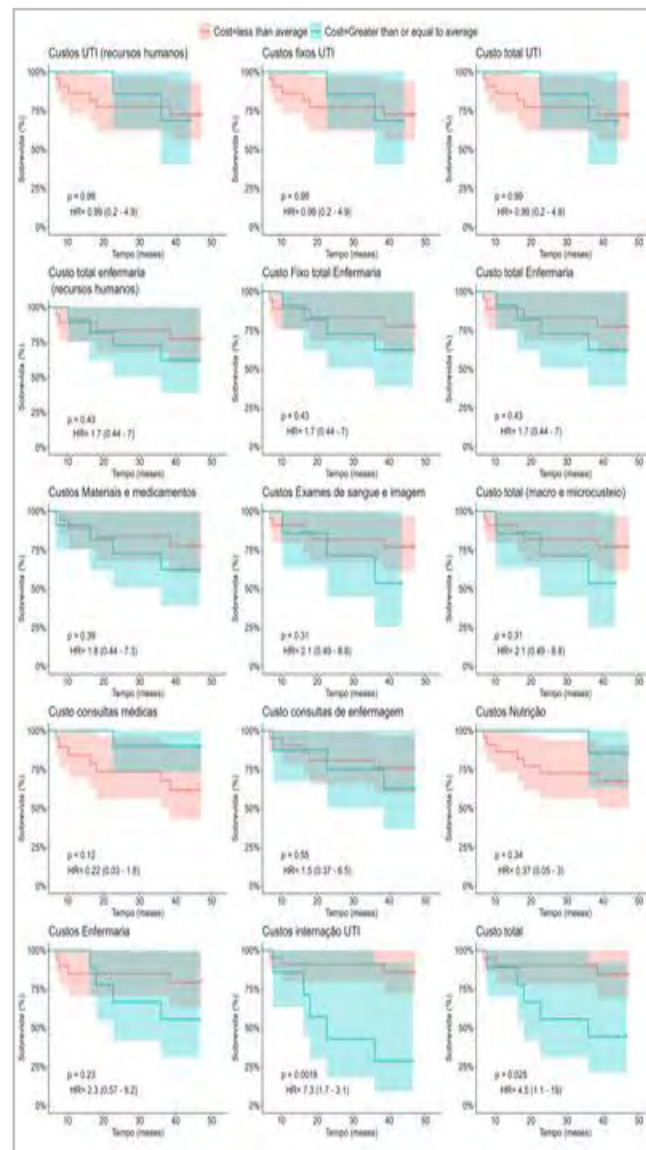


Figura 2. Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier para os custos macro e micro dos pacientes dispensados (n=29) após transplante de fígado, de acordo com a média de sobrevivência em meses, São Paulo, Brasil, acompanhados até dezembro de 2021.

Ao analisar a relação entre o tempo de isquemia fria do enxerto (TIFE) e o tempo de internação e custos (desconsiderando a ocorrência de infecção),

os pacientes submetidos a transplante hepático com mais de 8 horas de TIFE permaneceram hospitalizados por uma média de 36 dias, com um custo médio de R\$ 98.190,42 (US\$ 27.199,56). Quando comparados àqueles que receberam um enxerto em menos de 8 horas, a média de hospitalização foi de 20 dias, e o custo médio foi de R\$ 49.519,05 (US\$ 13.717,19). Um estudo realizado nos Estados Unidos em 2018³⁰, mostra que pacientes transplantados que receberam enxertos com TIFE prolongado também tiveram custos mais altos, corroborando os achados deste estudo em que pacientes que receberam órgãos com TIFE superior a 8 horas tiveram custos 98,18% mais altos³¹.

Na análise em que o TIFE aumentou, observou-se uma exacerbação do risco de infecção. Embora o MELD não tenha sido correlacionado com infecção neste estudo, pesquisas anteriores indicaram que tanto o MELD quanto a infecção estão associados a um risco aumentado de infecção e mortalidade^{32,33}.

O período médio de hospitalização foi de 36 dias para pacientes com TIFE prolongado, aumentando ainda mais o risco de infecção. Esta duração foi maior do que a média de 28,3 dias relatada em um estudo envolvendo pacientes infectados³⁴. Como era de se esperar, os custos para pacientes que permaneceram hospitalizados com complicações pós-operatórias foram quase o dobro. A inclusão da infecção na análise revelou que pacientes infectados permaneceram no hospital 2,16 vezes mais do que aqueles sem infecção, enfatizando a importância de estratégias de prevenção de infecções durante a hospitalização^{31,35}.

A maior incidência de infecções também foi associada a custos diários de hospitalização mais altos, despesas com materiais e medicamentos, bem como testes diagnósticos, apoiando a hipótese de que estadias prolongadas no hospital elevam os custos de tratamento associados à hospitalização. A análise dos custos de hospitalização mostrou que a permanência na UTI foi o componente mais caro (57,8%) em pacientes gerais, aumentando para 72,8% quando se considera infecção e morte. Esses resultados estão em consonância com a literatura, que aponta que pacientes submetidos a transplante hepático frequentemente apresentam agravamento clínico, exigindo cuidados intensivos prolongados³⁶.

O transplante de fígado, independentemente das complicações, custou ao hospital uma média de R\$ 64.784,19 (US\$ 17.945,76), valor inferior ao reembolso do sistema público de saúde brasileiro ao hospital (o valor de R\$ 68.838,89 ou US\$ 19.068,94)³⁴. Desse total, o estudo mostrou que R\$ 25.776,00 (US\$ 7.140,17) correspondem a despesas de UTI.

Este estudo mostrou que o financiamento tem sido suficiente para realizar um transplante na ausência de infecção. No entanto, pacientes que adquiriram infecções tiveram um aumento no custo médio e os hospitais teriam que absorver essa diferença. O reembolso do Sistema Único de Saúde (SUS) para 40 transplantes hepáticos corresponderia a R\$ 2.756.555,00 (US\$ 763.588,64). De acordo com este estudo, o custo total para o grupo de pacientes que não desenvolveram infecção foi de R\$ 1.598.000,00 (US\$ 442.659,28), e para pacientes com ocorrência de infecção, R\$ 810.600,00 (US\$ 2.926.266,00). Portanto, haveria um excedente de R\$ 347.955,00 (US\$ 96.386,43) para o programa de manutenção. Se não houvesse infecções, o excedente seria de R\$ 876.555,00 (US\$ 242.813,02); dada a hipótese de uma taxa de infecção de 55%, o déficit seria de R\$ 350.000,00 (US\$ 96.952,91)³⁷.

O estudo estabeleceu a relação entre TIFE e custos. Também mostrou a relação entre TIFE e a ocorrência de infecção e a relação entre a ocorrência de infecção e o aumento dos custos, assim como as taxas de sobrevivência. É evidente que a sustentabilidade do programa de transplante hepático está diretamente relacionada ao controle de variáveis que aumentam os custos, como a ocorrência de infecção, que está relacionada a um TIFE mais longo. Portanto, parece lógico que uma diminuição no TIFE poderia levar a uma diminuição na ocorrência de infecção e, conseqüentemente, a custos menores. Assim, a implementação de estratégias que reduzam o TIFE, como uma melhor coordenação entre a captação do enxerto e o procedimento cirúrgico - especialmente quando a captação ocorre a grandes distâncias sem a disponibilidade de transporte aéreo - ou até mesmo o uso de máquinas de perfusão de órgãos³⁸ pode ser importante. Além disso, como mostrado, o TIFE prolongado é um fator que aumenta o tempo de internação hospitalar e, portanto, os custos. A relação causal entre TIFE e a maior ocorrência de infecção precisa ser estudada mais a fundo.

Esses achados destacam o papel crucial da gestão do tempo de isquemia fria em não apenas reduzir os custos hospitalares, mas também melhorar os resultados de saúde pós-transplante. Implementar estratégias direcionadas para mitigar os riscos de infecção e otimizar a alocação de recursos é essencial para melhorar a eficiência e sustentabilidade dos programas de transplante hepático no Brasil, que enfrentam desafios como a escassez de órgãos e o financiamento limitado do sistema público de saúde. Além disso, este estudo facilita o desenvolvimento de estratégias personalizadas para reduzir custos, otimizar a utilização de recursos e melhorar a eficiência dos cuidados pós-operatórios para receptores de transplante hepático. Oferece insights vitais para guiar profissionais de saúde e administradores hospitalares na tomada de decisões informadas, promovendo a adoção de políticas mais eficazes e sustentáveis.

É importante notar, como limitação deste estudo, que a amostra utilizada pode não representar completamente a diversidade da população de pacientes de transplante hepático em diferentes contextos clínicos e geográficos. Portanto, há uma necessidade premente de mais estudos abrangentes para validar os achados deste trabalho e expandir sua aplicabilidade na prática clínica e na gestão hospitalar.

ABSTRACT

Introduction: Liver transplantation is a complex and costly surgical procedure funded by the Brazilian public health system. This study analyzed the hospital costs of patients who underwent liver transplantation and their relationship with graft cold ischemia time, as well as evaluated the impact of infection rate, length of hospital stay, and hospital expenses on survival and total costs. **Methods:** This is a retrospective economic evaluation study that analyzed 40 medical records of patients who underwent liver transplantation in 2018 at a public hospital in São Paulo. Micro- and macro-costing methodologies were applied to calculate direct and fixed postoperative costs. **Results:** Each additional hour of cold ischemia time increased the risk of infection by 2.6 times (95% CI: 1.28-7.51; $p=0.025$). Patients with more than 8 hours of cold ischemia had longer hospital stays (average of 36 days) and higher costs (average of R\$98,190.42) compared to those with less than 8 hours (20 days and R\$49,519.05). Patients who developed an infection remained hospitalized 2.16 times longer and had higher average total costs (R\$148,400.00) compared to those without infection (R\$58,200.00). Higher expenditures on materials, medications, nursing care, and prolonged stays in the Intensive Care Unit (ICU) were associated with lower survival. **Conclusion:** Cold ischemia time directly influenced the increase in costs and higher rates of posttransplant infection. Higher expenditures on materials, medications, nursing care, and prolonged ICU stays were associated with lower survival rates.

Keywords: Transplantation. Liver Transplantation. Costs and Cost Analysis. Cold Ischemia, Postoperative Period.

REFERÊNCIAS

1. Dias DFM, Diogo D, Madaleno J, Tralhão JG. Critérios de Seleção para Transplantação Hepática e Modalidades Terapêuticas como Ponte na Falência Hepática Aguda. *Brazilian J Transplant.* 2023;26(1):1–11. DOI: 10.53855/bjt.v26i1.457_port.
2. Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Herbann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet.* 1963;117:659–

CONCLUSÃO

Este estudo apresentou uma análise abrangente dos custos econômicos e dos impactos clínicos associados ao tempo de isquemia fria (TIFE) do enxerto em pacientes submetidos a transplante hepático. Os resultados evidenciaram que o aumento do TIFE esteve significativamente associado a maiores taxas de infecção pós-operatória, prolongamento da hospitalização e elevação dos custos hospitalares. Pacientes que desenvolveram infecções durante a internação apresentaram tempo de permanência significativamente maior e custos totais quase três vezes superiores aos observados em pacientes sem infecção. As principais categorias responsáveis pela elevação dos custos incluíram despesas com materiais, medicamentos, cuidados de enfermagem e tempo prolongado em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), os quais também se correlacionaram com menores taxas de sobrevida.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a todos os participantes e instituições que contribuíram indiretamente para a realização deste estudo.

- 76.
3. Nascimento SM de L, Fabris MEM, Barros JM, Ribeiro LM, Frizanco AB, Santiago ALP, et al. Transplante de Fígado no Brasil entre 2010 e 2021: Sobrevida de 30 Dias. *Brazilian J Transplant*. 2023;26(1):1–8. DOI: 10.53855/bjt.v26i1.541_port.
4. DiMaira T, Little EC, Berenguer M. Immunosuppression in liver transplant. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2020;46–47:101681. DOI: 10.53855/bjt.v26i1.541_port.
5. Montano-Loza AJ, Rodríguez-Perálvarez ML, Pageaux GP, Sanchez-Fueyo A, Feng S. Liver transplantation immunology: Immunosuppression, rejection, and immunomodulation. *J Hepatol*. 2023;78(6):1199–215. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.01.030.
6. Cesaretti M, Izzo A, Pellegrino RA, Galli A, Mavrothalassitis O. Cold ischemia time in liver transplantation: An overview. *World J Hepatol*. 2024;16(6):883–90. DOI: 10.4254/wjh.v16.i6.883.
7. Wang S, Lin X, Tang Y, Liang Y, Zhang M, Xie Z, et al. Ischemia-free liver transplantation improves the prognosis of recipients using functionally marginal liver grafts. *Clin Mol Hepatol*. 2024;30(3):421–35. DOI: 10.3350/cmh.2024.0139.
8. Chaib E, Pessoa JLE, Struchiner CJ, D'albuquerque LAC, Massad E. the Optimum Level of Meld To Minimize the Mortality on Liver Transplantation Waiting List, and Liver Transplanted Patient in São Paulo State, Brazil. *Arq Bras Cir Dig*. 2023;36(2):1–5. DOI: 10.1590/0102-672020230028e1746.
9. BRASIL. PORTARIA No 2.600, DE 21 DE OUTUBRO DE 2009 [Internet]. 2009. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html
10. Karvat JGV, Monteiro G do R, Marchiori JGO, Miglioli MC, Ribeiro NB, Tafarel JR. Fatores Associados ao Tempo de Espera no Transplante Hepático. *Brazilian J Transplant*. 2024;27(1):1–6. DOI: 10.53855/bjt.v27i1.604_port.
11. Macomber CW, Shaw JJ, Santry H, Saidi RF, Jabbour N, Tseng JF, et al. Centre volume and resource consumption in liver transplantation. *HPB Off J Int Hepato Pancreato Biliary Assoc*. 2012;14(8):554–9. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2012.00503.x.
12. Mendes KD, Lopes NL, Fabbris MA, Castro-e-Silva Júnior O, Galvão CM. Sociodemographic and clinical characteristics of candidates for liver transplantation. *Acta Paul Enferm*. 2016;29(2):128–35. DOI: 10.1590/1982-0194201600019.
13. Coutinho A, Freitas T De, De D, Nascimento De Matos M, Amilton J, Milsted T, et al. Effects of cold ischemia time on hepatic allograft function. *Arq Bras Cir Dig*. 2017;30(4):239–43. DOI: /10.1590/0102-6720201700040003.
14. Figiel W, Smoter P, Krasnodębski M, Rykowski P, Morawski M, Grät M, et al. Predictors of Long-Term Outcomes After Liver Transplantation Depending on the Length of Cold Ischemia Time. *Transplant Proc*. 2022;54(4):1025–8. DOI: 10.1016/j.transproceed.2022.03.009.
15. Silveira F. Avanços no Transplante de Fígado no Brasil: Desafios e Oportunidades sob a Portaria GM/MS No 1.262. *Brazilian J Transplant*. 2025;28(1):1–4. Available from: https://doi.org/10.53855/bjt.v28i1.637_PORT.
16. Tacke F, Kroy DC, Barreiros AP, Neumann UP. Liver transplantation in Germany. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2016;22(8):1136–42. DOI: 10.1002/lt.24461.
17. Turchetti G. Liver transplantation and economics. *Transplant Proc*. 2003;35(3):1035–7. DOI: 10.1016/s0041-1345(03)00259-8.
18. Hill AL, Khan M, Kiani AZ, Lindemann JD, Vachharajani N, Doyle MB, et al. Global liver transplantation: emerging trends and ethical challenges. *Langenbeck's Arch Surg*. 2023;408(1):418. DOI: 10.1007/s00423-023-03144-4.
19. BRASIL. Ministério da Saúde. Diretriz Metodológica: Estudos De Microcusteio Aplicados a Avaliações Econômicas Em Saúde [Internet]. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde: Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. 2021. 1–77 p. Available from: http://conitec.gov.br/%0Ahttps://rebrats.saude.gov.br/images/Documentos/2022/20220419_diretrizes_microcusteio_15062021.pdf
20. Fletcher R, Fletcher S, Fletcher G. Epidemiologia clínica. 5th ed. Artmed, editor. Porto Alegre; 2014. 296 p.

21. Hochman B, Nahas FX, Oliveira Filho RS, Ferreira LM. Research designs. *Acta Cir Bras*. 2005;20(Supl. 2):2-9. DOI: 10.1590/S0102-86502005000800002.
22. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Explanation and Elaboration: A report of the ISPOR CHEERS II Good Practices Task Force. *Value Heal*. 2022;25(1):10-31. DOI: 10.1016/j.jval.2021.10.008.
23. Fazenda BM da. Receita Federal [Internet]. Available from: <https://receita.economia.gov.br/acesso-rapido/tributos/tabelas-de-conversao-para-reais-do-dolar-pessoa-fisica-IRPF-2018>
24. Agresti A. *Categorical Data Analysis*. 2nd ed. Wiley-Interscience, editor. United States; 2002.
25. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria [Internet]. 2020. Available from: <http://www.r-project.org/>
26. Bussab W, Morettin P. *Estatística básica*. 7th ed. Saraiva, editor. São Paulo; 2012.
27. McCullagh P, Nelder J. *Generalized Linear Models*. Chapman and Hall, editor. London; 1989.
28. Garrido MCC, Munoz RG, Castro IP, Moncusi MS. Incidence of cross infection in liver transplant patients. Risk factors and role of nursing. *Enferm Clin*. 2018; 28:2026. DOI: 10.1016/j.enfcli.2017.07.006.
29. Sharpton SR, Feng S, Hameed B, Yao F, Lai JC. Combined effects of recipient age and model for end-stage liver disease score on liver transplantation outcomes. *Transplantation*. 2014;98(5):557-62. DOI: 10.1097/TP.0000000000000090.
30. Vesco NL, Fragoso LV, Beserra FM, Aguiar MI, Alves NP, Bonates LA. Healthcare-related infections and factors associated to the postoperative period of liver transplantation. *Texto Contexto Enferm*. 2018;27(3): e2150017. DOI: 10.1590/0104-070720180002150017.
31. Dhar VK, Wima K, Kim Y, Hoehn RS, Jung AD, Ertel AE, et al. Cost of achieving equivalent outcomes in sicker patients after liver transplant. *HPB Off J Int Hepato Pancreato Biliary Assoc*. 2018;20(3):268-76. DOI: 10.1016/j.hpb.2017.08.037.
32. Dutkowski P, Linecker M, DeOliveira ML, Müllhaupt B, Clavien PA. Challenges to liver transplantation and strategies to improve outcomes. *Gastroenterology*. 2015;148(2):307-23. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.08.045.
33. Gong N, Jia C, Huang H, Liu J, Huang X, Wan Q. Predictors of Mortality During Initial Liver Transplant Hospitalization and Investigation of Causes of Death. *Ann Transplant*. 2020;25:e926020. DOI: 10.12659/AOT.926020.
34. Antunes M, Teixeira A, Fortuna P, Moya B, Martins A, Bagulho L, et al. Infections After Liver Transplantation: A Retrospective, Single-center Study. *Transplant Proc*. 2015;47(4):1019-24. DOI: 10.1016/j.transproceed.2015.03.009.
35. Turri JAO, decimoni TC, ferreira LA, diniz MA, haddad LB de P, campolina AG. Higher MELD score increases the overall cost on the waiting list for liver transplantation: a micro-costing analysis based study. *Arq Gastroenterol*. 2017;54(3):238-45. DOI: 10.1590/S0004-2803.201700000-35.
36. de Souza AB, Rodriguez S, da motta FL, Brandão AB d. M, Marroni CA. The cost of adult liver transplantation in a referral center in Southern Brazil. *Arq Gastroenterol*. 2019;56(2):165-71. DOI: 10.1590/S0004-2803.201900000-33.
37. Ammori JB, Pelletier SJ, Lynch R, Cohn J, Ads Y, Campbell DA, et al. Incremental costs of post-liver transplantation complications. *J Am Coll Surg*. 2008;206(1):89-95. DOI: 10.1590/S0004-2803.201900000-33.
38. Boteon YL, Boteon APCDAS. Prospects for the ex situ liver machine perfusion in Brazil. *Rev Col Bras Cir*. 2020;47:e20202610. DOI: 10.1590/0100-6991e-20202610.

Recebido em: 25/10/2024

Aceito para publicação em: 29/07/2025

Conflito de interesses: não.

Fonte de financiamento: nenhuma.

Endereço para correspondência:

Deyvid Fernando Mattei da Silva

E-mail: deyvid.mattei@unifesp.br

