

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**ESCORE MELD COMO PREDITOR DE
SOBREVIDA EM PACIENTES CANDIDATOS OU
SUBMETIDOS A TRANSPLANTE HEPÁTICO**

Ajacio Bandeira de Mello Brandão

Orientadora: Prof. Dra. Sandra Costa Fuchs

TESE DE DOUTORADO

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

B817e Brandão, Ajácio Bandeira de Mello

Escore MELD como preditor de sobrevida em pacientes candidatos ou submetidos à transplante hepático. / Ajácio Bandeira de Mello Brandão; Orientação Sandra Costa Fuchs. – Porto Alegre : Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2007.

171 f. ; tab.

Tese (Doutorado) –Univesidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS - Programa de Pós-Graduação em Medicina : Ciências Médicas, 2007.

1. Transplante de fígado – mortalidade. 2. Índice de gravidade de doença. I. Título. II. Fuchs, Sandra Costa.

CDD 617.556 205 92
CDU 616-089.84:611.36

Eleonora Liberato Petzhold
CRB10/1801

À Maria Helena

Antes do teu olhar, não era,
nem será depois, – primavera.

(5^o Motivo da Rosa. *Cecília Meireles*)

A vida é um sistema instável no qual se perde e se reconquista o equilíbrio a cada instante; a inércia é que é o sinônimo de morte.

A lei da vida é mudar.

(*La Vieillesse. Simone de Beauvoir*)

Agradecimentos

O desenvolvimento de um trabalho acadêmico certamente não é o resultado do esforço isolado de um indivíduo, mas, sim, decorrência de um esforço coletivo. Portanto, gostaria de agradecer a todos que, de alguma forma, participaram da construção deste trabalho.

Inicialmente, e de maneira enfática, quero expressar a minha gratidão à minha orientadora, Professora Sandra Costa Fuchs. Meu convívio com a Professora Sandra permitiu conhecer uma pessoa extremamente ética e com atributos fundamentais a um docente: escutar o aluno em seu processo educativo, sugerir alternativas, estimular a reflexão, lidar com o inusitado, cobrar com firmeza o combinado, mas também entender os imprevistos e mostrar, como diz Paulo Freire, que *o saber se faz através de uma superação constante*.

Também devo agradecer aos amigos e colegas do Grupo de Transplante Hepático que me apoiaram no desenvolvimento desta tese. Não fosse a participação profissional de todos os seus componentes, este trabalho não teria se concretizado. Esse Grupo, formado em 1991, trabalha de maneira incansável, e com sucesso, para possibilitar, ao paciente com doença hepática terminal, viver mais e com melhor qualidade de vida. Além de sugestões e comentários, alguns colegas, como os médicos Mário Henrique de Mattos Meine e Tomaz de Jesus Maria Grezzana Filho, compartilharam comigo seus bancos de dados, fontes de importantes informações. Um agradecimento especial às secretárias do Grupo, Rossane Lima Ferreira, Cristiane Ribeiro e Jucerlei Ribeiro Albernóz, que fizeram o possível – e às vezes o impossível – para me fornecerem os dados solicitados.

Expresso minha especial gratidão aos colegas Ana Luiza Gleisner, responsável pela criação de um dos bancos de dados utilizados nesta tese e Guilherme Mariante Neto, que muito ajudou no processo de revisão dos prontuários médicos.

Também devo agradecer à professora Maria do Horto Motta, que fez a revisão final do texto, com primorosas críticas e sugestões e à senhorita Clair Azevedo, responsável pela excelente editoria do texto.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Siglas

Lista de Tabelas

RESUMO

ABSTRACT

INTRODUÇÃO	17
1 REVISÃO DA LITERATURA	22
1.1 Variáveis Relacionadas ao Receptor	22
1.1.1 <i>Escores de Gravidade</i>	22
1.1.1.1 Escore MELD	22
1.1.1.1.1 Escore MELD como Preditor de Sobrevida de Pacientes com Doenças Hepáticas Crônicas	24
1.1.1.1.2 Escore MELD como Preditor de Sobrevida de Pacientes em Lista de Espera para Transplante Hepático	26
1.1.1.1.3 Limitações e Melhorias Futuras do Escore MELD	28
1.1.1.1.4 Escore MELD como Preditor de Sobrevida de Pacientes Após Transplante Hepático	30
1.1.1.2 Escore Child-Turcotte-Pugh	33
1.1.1.3 Escore EMERALD	34
1.1.1.4 Outros Escores Preditores de Sobrevida Depois de Transplante Hepático	35
1.1.2 <i>Variáveis Demográficas como Preditoras de Mortalidade</i>	36
1.1.3 <i>Variáveis Laboratoriais como Preditoras de Mortalidade</i>	39
1.1.4 <i>Etiologia da Doença Hepática como Preditora de Mortalidade</i>	40
1.2 Variáveis Relacionadas ao Doador	40
1.2.1 <i>Variáveis Demográficas</i>	41
1.2.2 <i>Esteatose Hepática</i>	45
1.2.3 <i>Tempo de Isquemia Fria</i>	46
1.2.4 <i>A Escolha do Receptor Considerando Variáveis do Doador</i>	47

1.3 Variáveis Relacionadas ao Período Perioperatório	47
1.3.1 <i>Trombose da Veia Porta</i>	48
1.3.2 <i>Tempo de Isquemia Quente</i>	48
2 JUSTIFICATIVA	50
3 OBJETIVOS	52
3.1 Objetivos Gerais	52
3.2 Objetivos Específicos	52
4 REFERÊNCIAS	55
5 ARTIGOS NA VERSÃO EM INGLÊS	
5.1 Primeiro Artigo	85
5.2 Segundo Artigo	106
6 ARTIGOS NA VERSÃO EM PORTUGUÊS	
6.1 Primeiro Artigo	127
6.2 Segundo Artigo	149
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	170

Lista de Abreviaturas e Siglas

APACHE	<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i>
CNCDO	Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos
CTP	Child-Turcotte-Pugh
ELTR	<i>European Liver Transplant Registry</i>
EMERALD	<i>Erasmus Model for End-stage Resistant-to-therapy All Etiology Liver Disease</i>
g/dL	Grama por decilitro
IC 95%	Intervalo de confiança
IRD	Índice de risco do doador
MELD	<i>Model for End-stage Liver Disease</i>
mEq/L	Miliequivalentes por litro
mg/dL	Miligramas por decilitro
N	Número
RNI	Relação Normalizada Internacional
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
SNT	Sistema Nacional de Transplantes
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
TIPS	<i>Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt</i>
UNOS	<i>United Network for Organ Sharing</i>
VHC	Vírus da Hepatite C
vs	<i>versus</i>
μmol/L	Micromol por litro

Lista de Tabelas

Tabela 1	Desempenho dos escores MELD, SOFA, APACHE II e CTP para prever sobrevida de pacientes cirróticos internados em unidades de tratamento intensivo	26
Tabela 2	Valor preditivo do escore MELD em pacientes transplantados hepáticos	32

RESUMO

RESUMO

Introdução: O modelo MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) é um preditor acurado de mortalidade em pacientes em lista de espera para transplante hepático. Além dele há outros escores: o Child-Turcotte-Pugh (CTP), amplamente avaliado, e o EMERALD, um escore novo e ainda não completamente validado. A implementação do MELD na alocação de fígados para transplante no Brasil baseou-se em estudos realizados em países desenvolvidos, pois não há dados brasileiros descrevendo o desempenho do MELD para prever a sobrevida pós-transplante hepático.

Objetivos: Avaliar o desempenho do escore MELD em prever mortalidade três e seis meses após inclusão em lista de espera para o primeiro transplante de fígado, em uma coorte de pacientes com doenças hepáticas crônicas, e comparar sua performance com a dos escores CTP e EMERALD. Determinar a acurácia do MELD pré-transplante para prever a sobrevida pós-transplante hepático e identificar características associadas com a sobrevida de pacientes.

Métodos: Realizou-se um estudo de coorte no qual pacientes em lista de espera foram acompanhados por um período médio de 20 meses, tendo sido avaliada a capacidade preditora dos escores de gravidade da doença hepática de base: MELD, CPT e EMERALD. Utilizaram-se curvas ROC e a estatística-c para estabelecer a acurácia dos escores para prever mortalidade após inclusão em lista de espera para transplante. Na segunda coorte, incluindo-se apenas os pacientes que se submeteram ao transplante hepático, analisaram-se as características associadas à sobrevida dos pacientes ao longo do tempo. O método Kaplan-Meier (KM) foi usado para analisar a sobrevida em função do tempo, de acordo com os escores MELD e CTP. O modelo de regressão de azares proporcionais de Cox foi empregado para estimar o risco de morrer enquanto em lista de espera e para avaliar a associação entre os fatores de risco para mortalidade pós-transplante hepático.

Resultados: Os resultados do primeiro estudo de coorte referem-se a 271 pacientes em lista de transplante hepático. Na inclusão em lista, a média dos escores MELD e EMERALD foi 14,8 e 26,6, respectivamente. Aproximadamente

61% dos pacientes foram classificados como CTP B. Durante o acompanhamento aos três e seis meses após a inclusão em lista, as porcentagens de pacientes que faleceram, foram transplantados ou permaneceram em lista foram 11,8%, 9,2% e 79,0% e 19,2%, 17,7% e 63,1%, respectivamente. A mortalidade em três meses foi igualmente prevista pelos escores MELD, EMERALD e CTP (estatística-c 0,79, 0,74 e 0,70, respectivamente). Para a mortalidade em seis meses, as curvas ROC e a área sob a curva foram similares.

O segundo estudo incluiu 436 pacientes submetidos a transplante hepático que foram acompanhados por aproximadamente 14 anos ou até o óbito. Na coorte pós-transplante hepático a maioria dos receptores e doadores eram homens, com média de idade de 51,6 e 38,5 anos, respectivamente. Os valores da estatística-c para mortalidade em três meses foram 0,60 e 0,61 para o MELD e o CTP, respectivamente. O método KM mostrou que a sobrevida em três, seis e 12 meses foi menor em pacientes com MELD \geq 21 ou CTP C. Análise multivariada revelou que idade do receptor \geq 65 anos, MELD \geq 21, CTP categoria C, bilirrubina \geq 7 mg/dL, creatinina \geq 1,5 mg/dL, carcinoma hepatocelular e doador com cor da pele não-branca foram preditores de mortalidade.

Conclusões: Mortalidade três e seis meses após inclusão em lista de espera para transplante foi predita pelos escores MELD, CTP e EMERALD. Contudo, o escore MELD apresenta vantagens pela menor variabilidade na determinação de seus componentes, comparativamente ao CTP, e o escore EMERALD necessita de avaliação adicional.

Em relação à sobrevida pós-transplante, doença hepática grave pré-transplante, pacientes com idade \geq 65 anos, portadores de carcinoma hepatocelular e doador com cor da pele não-branca associaram-se com pior prognóstico.

ABSTRACT

ABSTRACT

Introduction: The Model for End-stage Liver Disease (MELD) is an accurate predictor of mortality in patients on the waiting list for liver transplantation. Other scores are also available: the Child Turcotte Pugh (CTP), a widely evaluated score, and the EMERALD, a new score not yet fully validated. The MELD is used to allocate livers for transplants in Brazil following studies conducted in developed countries because no Brazilian data are available to describe the performance of MELD in predicting survival after liver transplantation.

Objectives: To evaluate the performance of the MELD score to predict mortality three and six months after inclusion in the waiting list for a first liver transplant in a cohort of patients with end-stage liver disease, and to compare its performance with the performances of the CTP and EMERALD scores. To determine the accuracy of pre-transplant MELD scores to predict survival after liver transplant and to identify characteristics associated with patient survival.

Method: In this cohort study, patients on the waiting list were followed up for a mean 20 months, and the predictive performance of scores of severity of underlying liver disease was evaluated: MELD, CPT and EMERALD. ROC curves and c-statistics were used to establish score accuracy to predict mortality after inclusion in the transplant waiting list. The second cohort consisted only of patients that underwent liver transplant, and the study analyzed the patient characteristics associated with long-term survival. The Kaplan-Meier (KM) method was used to analyze survival along time according to MELD and CTP scores. The Cox proportional hazards regression model was used to estimate risk of death while on the waiting list and to evaluate the association between risk factors for mortality after liver transplant.

Results: The first cohort consisted of 271 patients on the liver transplant waiting list. At the time of inclusion in the list, mean MELD and EMERALD scores were 14.8 and 26.6. About 61% of the patients were classified as CTP B. During follow-up after inclusion in the list, the percentages of patients that died, underwent transplant, or remained on the list were 11.8%, 9.2% and 79.0% at three months and 19.2%, 17.7% and 63.1% at six months. Mortality at three

months was equally predicted by MELD, EMERALD and CTP scores (c-statistics: 0.79, 0.74 and 0.70). For mortality at six months, ROC curves and areas under the curve were similar.

The second cohort study evaluated 436 patients that underwent liver transplant and were followed up for about 14 years or until death. In this cohort, most recipients and donors were men, and their mean age was 51.6 and 38.5 years. C-statistics for mortality at three months was 0.60 and 0.61 for MELD and CTP. The KM method showed that survival at three, six and 12 months was lower in patients with MELD \geq 21 or CTP C. Multivariate analysis showed that recipient age \geq 65 years, MELD \geq 21, CTP C, bilirubin \geq 7 mg/dL, creatinine \geq 1.5 mg/dL, hepatocellular carcinoma and non-white donor were predictors of mortality.

Conclusions: Mortality at three and six months after inclusion in the transplant waiting list was predicted by the MELD, EMERALD and CTP scores. However, the MELD score had a lower variability in the determination of its components than CTP, and the EMERALD score should be further evaluated. The analysis of survival after transplant showed that severity of underlying liver disease, patient age \geq 65 years, hepatocellular carcinoma, and non-white donor were factors associated with a poor prognosis.

INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

Os objetivos do transplante hepático são prolongar a vida e melhorar a sua qualidade (1, 2) e, em crianças, também possibilitar crescimento e desenvolvimentos adequados (1, 3, 4).

Na Europa (5), as taxas de sobrevida de pacientes adultos, um e cinco anos após o transplante hepático, são 81% e 62% e, nos Estados Unidos (6), 86,9% e 73,4% (doador falecido, dados não-ajustados), respectivamente. Não há informações consolidadas, para todo o Brasil, sobre a sobrevida de enxertos e pacientes após o transplante hepático. A melhora da qualidade de vida após o transplante hepático ficou documentada em metanálise publicada no final da década de 90 (7).

A dissociação entre o número de candidatos e o de doadores continua a ser uma das maiores limitações para a realização de transplantes hepáticos. Em consequência, há um acúmulo progressivo de candidatos e aumento no tempo de espera em lista de transplante, no número de pacientes não transplantados por piora de condições clínicas e nos óbitos em lista de espera. No Brasil, em janeiro de 2005, havia 6.288 pacientes em lista de espera e, no ano, foram realizados 956 transplantes hepáticos. Em janeiro de 2006, o número de candidatos em lista cresceu para 7.005 (8) tendo somente 1.025 sido transplantados nesse ano (9). Nos Estados Unidos, por exemplo, em 31 de março de 2007, havia 16.942 candidatos aguardando transplante hepático, número muito superior aos 6.650 realizados em 2006 (10).

Na Europa (5) e nos Estados Unidos (6), o número anual de transplantes parece ter atingido um platô, em torno de 5.000 e de 6.000, respectivamente. No Brasil, na última década, houve um incremento no número de transplantes hepáticos – em 1996 foram realizados 204 transplantes e, em 2006, 1.025 (9). Em 2006, no país, o Grupo de Transplante Hepático do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, sob a chefia do Dr. Guido Cantisani, foi responsável pelo maior número de transplantes hepáticos efetuados com doador falecido (9).

A discrepância entre o número de candidatos e de órgãos disponíveis para transplante gera uma situação extremamente complexa. Teoricamente, os melhores candidatos ao procedimento deveriam ser selecionados já que, com o transplante, uma doença terminal está sendo trocada por sobrevida, às custas de uma cirurgia de grande porte e de uma condição crônica, nova e diferente. Idealmente, deveriam ser transplantados pacientes com comprometimento definido de saúde, mas em condições de tolerar o processo. A seleção de receptores deveria considerar o risco não apenas do paciente ao ser submetido ao procedimento, mas também dos candidatos que permanecerão em lista e estarão sujeitos à história natural da enfermidade (11).

No Brasil, a equipe transplantadora seleciona o paciente que preenche condições de candidato a transplante e envia seus dados à Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos (CNCDO), ligada ao Sistema Nacional de Transplantes (SNT). Cabe à CNCDO fazer a distribuição dos enxertos, em sua área de atuação, segundo as normas do SNT, órgão regulador de todos os aspectos relacionados ao transplantes de órgãos e tecidos. A alocação de enxerto para transplante hepático é dirigida ao paciente e não ao hospital.

Até recentemente, o critério de alocação de enxerto para doenças hepáticas crônicas considerava, além da compatibilidade do sistema ABO, a data da inscrição em lista de espera (12). Em maio de 2006, o SNT (13) modificou o critério de alocação, de cronológico para o de gravidade, aferido pelo escore MELD

(*Model for End-stage Liver Disease*), para estabelecer uma ordem de prioridade entre os pacientes adultos candidatos a transplante hepático. O escore MELD é uma escala contínua de gravidade que, de maneira acurada, prediz a mortalidade em três meses de pacientes com doenças hepáticas crônicas, incluindo os em lista de espera para transplante (14, 15). O MELD foi desenvolvido nos Estados Unidos e validado em uma coorte de pacientes holandeses (14). A filosofia atual da alocação de enxertos para transplante hepático é a de priorizar os pacientes que apresentam maior risco de morte.

Contudo, mesmo havendo um sistema adequado para alocação de órgãos, os problemas advindos do número reduzido de doações não serão resolvidos, e outras estratégias para atender a demanda de pacientes com doenças hepáticas graves deverão ser buscadas (16).

Idealmente, um sistema de alocação deveria não só identificar pacientes com maior probabilidade de morrer em lista de espera para transplante, mas também prever quais teriam maior probabilidade de sobreviver após o transplante. Embora o escore MELD seja útil para prever mortalidade por doença hepática de pacientes em lista para transplante (15), não está completamente definida sua utilidade em estimar a sobrevida depois do transplante (17).

Os objetivos e a dinâmica do transplante hepático permitem que os resultados sejam avaliados de diversas formas, tais como mortalidade em lista, sobrevida do receptor ou do enxerto, número e gravidade das complicações ou qualidade de vida após o transplante. O risco de morte pode ser medido em diversos momentos, incluindo o período pré-transplante, o pós-operatório imediato ou tardio, assim como o retorno à saúde com capacidade funcional e, finalmente, resultados a longo prazo, entre os quais a qualidade de vida.

As características associadas aos desfechos após transplante hepático, realizada em diferentes momentos – após o primeiro transplante ou retransplante – e em populações variadas de pacientes, têm sido artificialmente categorizadas

como relacionadas ao receptor, ao doador, à cirurgia e ao período pós-operatório. Sabe-se, contudo, que há uma interação dinâmica que, ao fim, determina o resultado do procedimento (18).

No Brasil, há informações limitadas sobre a experiência de centros de transplante, particularmente avaliando a utilidade do MELD em identificar pacientes com maior risco de morte em lista de espera (19-21) além de seu impacto – ou de outras variáveis – sobre os resultados do transplante hepático (22, 23).

1 REVISÃO DA LITERATURA

1 REVISÃO DA LITERATURA

Nesta revisão analisa-se a acurácia do escore MELD como preditor de morte em pacientes com doença hepática crônica. A revisão inclui mortalidade de pacientes em lista de espera para o primeiro transplante hepático eletivo e após transplante hepático eletivo com enxerto proveniente de doador falecido. Também foram analisadas outras características relacionadas à sobrevida de pacientes adultos. Para maior clareza, as variáveis foram categorizadas como relacionadas ao receptor, ao doador ou ao período perioperatório.

1.1 Variáveis Relacionadas ao Receptor

1.1.1 Escores de Gravidade

1.1.1.1 Escore MELD

Em 2000 foi descrito um modelo (24) para prever a sobrevida de pacientes submetidos à anastomose portossistêmica intra-hepática transjugular ou TIPS (do inglês *Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt*). O modelo, denominado *Mayo End-stage Liver Disease*, foi desenvolvido com informações provenientes de 231 pacientes cirróticos submetidos de forma eletiva a TIPS, em quatro centros norte-americanos. Nessa coorte, 110 pacientes morreram por doença hepática durante o seguimento, 70 dos quais em até três meses depois do procedimento. Utilizando o modelo de regressão de azares proporcionais de Cox, com dados clínicos e laboratoriais, foram identificadas quatro variáveis

independentes preditoras de sobrevida: RNI (Relação Normalizada Internacional) do tempo de protrombina, creatinina sérica, etiologia da doença hepática (alcoólica ou colestástica *versus* viral e demais) e bilirrubina total. A seguir, para minimizar a influência de valores extremos na análise estatística, as variáveis quantitativas foram transformadas em seus logaritmos naturais e atribuído um coeficiente de regressão a cada variável, refletindo o seu valor prognóstico para mortalidade. Para cada paciente, o escore de risco foi calculado pela equação de regressão:

$$0,957 \log_e(\text{creatinina [mg/dL]}) + 0,378 \log_e(\text{bilirrubina [mg/dL]}) + 1,120 \log_e(\text{RNI}) + 0,643 (\text{causa da cirrose})$$

A etiologia da cirrose recebeu a seguinte pontuação: zero se a origem da doença fosse álcool ou colestase e 1 para as demais causas. Pacientes com escore superior a 1,8 apresentaram alto risco de morte, com mediana de sobrevida inferior a três meses. O modelo foi validado em outra população na qual 71 pacientes foram submetidos a TIPS, divididos em dois subgrupos, segundo seus escores de risco: risco baixo (N = 65) e risco alto (N = 6). Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre a sobrevida estimada e a observada nos dois grupos (24). No mesmo estudo, também foi analisado o desempenho do escore Child-Turcotte-Pugh (CTP), o qual identificou risco aumentado de morte, mas na análise multivariada perdeu significância estatística. O desempenho foi particularmente insuficiente em pacientes CTP classe B e com perda de função renal.

A acurácia do escore em estimar sobrevivência de pacientes cirróticos após TIPS foi amplamente confirmada em estudos subsequentes (25-29). Contudo, apenas em um (25) o MELD foi superior ao CTP. Uma explicação aventada para esse resultado discrepante foi a exclusão de pacientes com taxas mais elevadas de bilirrubina (30). Por outro lado, é possível que o desempenho de escores em outras populações, mesmo com características similares à original, não seja equivalente (30).

1.1.1.1.1 Escore MELD como Preditor de Sobrevida de Pacientes com Doenças Hepáticas Crônicas

A sobrevida dos pacientes submetidos a TIPS depende, fundamentalmente, da gravidade da doença hepática subjacente. Assim sendo, foi testada a hipótese de que o escore de gravidade poderia indicar o prognóstico de pacientes com doenças hepáticas de etiologia e gravidade diferentes, independentemente do fato de necessitarem, ou não, de TIPS. Estudo conduzido em uma coorte de 2.278 pacientes utilizou equação ligeiramente modificada para cálculo do escore (os valores foram multiplicados por 10 e arredondados para o íntegro mais próximo) (14). O escore, agora denominado *Model for End-stage Liver Disease* (MELD), foi avaliado em uma amostra representativa de: a) pacientes cirróticos internados na *Mayo Clinic* por descompensação da doença de base; b) pacientes com cirrose não-colestática, secundária principalmente à infecção viral, atendidos em ambulatórios de hospital em Palermo, Itália; c) pacientes com cirrose biliar primária, atendidos em ambulatórios da *Mayo Clinic*; e d) uma coorte histórica, composta por pacientes com cirrose, atendidos na mesma clínica entre 1984-1988, quando o transplante hepático ainda não estava disponível. Não foram incluídos na análise pacientes com carcinoma hepatocelular, sepse, doença renal intrínseca, história de uso recente de bebidas alcoólicas ou admitidos para transplante hepático. O escore mostrou ser preditor de sobrevida, em três meses, em todos os subgrupos estudados, com estatística-c variando de 0,78 a 0,87. A estatística-c, equivalente à área sob a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*), caracteriza a probabilidade de que, entre pacientes escolhidos de forma aleatória, aqueles com escores MELD mais elevados tenham maior probabilidade de morrer, em três meses, do que os com escores inferiores. A estatística-c com valor 1 indica acurácia ou discriminação perfeita, e com 0,5, resultado que poderia ser devido ao acaso. Considera-se um teste com valor superior a 0,7 como tendo utilidade

clínica e superior a 0,8 como tendo acurácia excelente (31). A inclusão de complicações de hipertensão portal – ascite, hemorragia digestiva e peritonite bacteriana espontânea – não melhorou marcadamente a acurácia do MELD (14, 32). Ademais, seu desempenho praticamente não se alterou com exclusão da variável etiologia, sendo sugerida a equação para o MELD:

$$3,8 [\log_e \text{bilirrubina sérica (mg/ml)}] + 11,2 [\log_e \text{RNI}] + 9,6 [\log_e \text{creatinina sérica (mg/dL)}] + 6,4$$

Contudo, os autores não realizaram a calibração do modelo, isto é, não avaliaram se o desempenho seria uniforme em toda a gama de gravidade das doenças hepáticas. O valor preditivo do escore MELD em hepatopatas crônicos foi confirmado por vários pesquisadores (33-36).

Em resumo, o MELD discrimina adequadamente a sobrevida, a curto prazo, de pacientes com doenças hepáticas crônicas. Seu desempenho, no entanto, parece não ser superior ao do CTP, ao menos em pacientes moderadamente enfermos ou com cirrose compensada (30, 37, 38).

Duas pesquisas (39, 40) avaliaram a acurácia do MELD para predizer o prognóstico de pacientes cirróticos, gravemente enfermos, internados em unidades de tratamento intensivo. No estudo realizado no *Royal Free Hospital*, em Londres (39), a acurácia do MELD foi similar à do *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), com áreas sob a curva ROC similares, e superior à do *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE) II e à do CTP. Por outro lado, no estudo do *King's College*, também em Londres (40), o desempenho dos escores SOFA, APACHE II, MELD e CTP não diferiu, havendo a informação de sobreposição de valores dos intervalos de confiança de 95% (Tabela 1).

Tabela 1. Desempenho dos escores MELD, SOFA, APACHE II e CTP para prever sobrevida de pacientes cirróticos internados em unidades de tratamento intensivo

Autor/ref.	N	Escore	Área sob a curva ROC
Cholongitas E et al. 2006 ³⁹	312	MELD	0,81
		SOFA	0,83
		APACHE II	0,78
		CTP	0,72
Austin M et al. 2006 ⁴⁰	363	SOFA	0,81
		APACHE II	0,78
		MELD	0,73
		CTP	0,72

Abreviações: ROC = *Receiver operating characteristics curves*; MELD = *Model for End-stage Liver Disease*; SOFA = *Sequential Organ Failure Assessment*; APACHE= *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; CTP = *Child-Turcotte-Pugh*.

1.1.1.1.2 Escore MELD como Preditor de Sobrevida de Pacientes em Lista de Espera para Transplante Hepático

O modelo MELD foi desenvolvido e testado em uma população de pacientes com cirrose avançada. Logo, a próxima etapa seria investigar sua utilidade em estimar a sobrevida de pacientes em lista de espera para transplante hepático. Estudo prospectivo (15), com informações extraídas da base de dados *United Network for Organ Sharing* (UNOS) avaliou 3.437 pacientes, 536 categorizados como UNOS 2A e 2.901 como UNOS 2B. Os *status* UNOS 2A e 2B referem-se à classificação anteriormente usada pela UNOS na alocação de enxertos para transplante hepático: pacientes UNOS 2A tinham escore CTP ≥ 10 e sobrevida estimada inferior a sete dias, e pacientes UNOS 2B, escore CTP ≥ 10 ou CTP ≥ 7 com complicações decorrentes de hipertensão portal. A média do escore MELD nos categorizados como UNOS 2A foi 28 e, nos demais, 18,3.

Os resultados mostraram que o escore MELD foi capaz de prever 83% dos óbitos de pacientes em lista de espera para transplante e que, com essa finalidade, foi superior ao escore CTP. Outro estudo, utilizando a mesma base de dados (41) e com o mesmo objetivo do anterior, avaliou uma coorte de 6.958 pacientes, categorizados como UNOS 2A e 2B, além de classificados como UNOS 3 (CTP ≥ 7 sem outras intercorrências, ou seja, moderadamente enfermos) no momento de inclusão em lista de espera para transplante hepático. Não foi especificado, contudo, quantos compunham cada uma das categorias nem os respectivos valores médios do escore MELD. Ao contrário do trabalho anterior (15), não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os modelos MELD e CTP. Uma possível explicação para a discordância entre os resultados, mesmo avaliando informações extraídas da mesma base de dados, seria a inclusão de pacientes com melhor estado geral, já que a acurácia do escore MELD parece ser menor em pacientes cirróticos menos graves (30, 38).

A acurácia do modelo MELD em prever sobrevida de pacientes em lista de espera para transplante foi validada em outros países, como Espanha (42), Inglaterra (43) e Canadá (44). Estudo realizado em Campinas, São Paulo, incluiu 140 pacientes (19). Aqueles com MELD superior a 21 na inscrição em lista de espera para transplante apresentaram maior taxa de mortalidade enquanto aguardavam o procedimento. É interessante observar que, nesses trabalhos, o desempenho do escore MELD não foi significativamente superior ao do CTP.

Caracterizada a utilidade do MELD para prever a mortalidade de pacientes com cirrose em lista de espera para transplante hepático e a maior reprodutibilidade que o CTP, por não incluir variáveis passíveis de classificação subjetiva como ascite ou encefalopatia hepática, alguns países ou centros adotaram-no como critério de alocação de enxertos. Nos Estados Unidos, desde fevereiro de 2002 (10) e, no Brasil, desde junho de 2006 (13).

Em razão de um escore negativo poder causar confusão em pacientes e familiares, ou seja, imaginarem eles pior prognóstico, quando, de fato, escore negativo indicaria sobrevida maior, a UNOS modificou ligeiramente o cálculo do escore, arredondando os valores das variáveis creatinina, RNI e bilirrubina, inferiores a um, para a unidade (10). Por outro lado, como especialistas da UNOS consideram que a creatinina sérica é um preditor independente de sobrevida depois do transplante e para evitar que pacientes com níveis muito elevados de creatinina tivessem prioridade na alocação – o que poderia significar altas taxas de mortalidade depois do transplante –, adotaram quatro como valor máximo, incluindo pacientes em diálise, independentemente do valor de creatinina registrado. Finalmente, para a alocação de órgãos, o escore máximo considerado é 40, não dando prioridade para pacientes com escore superior a 40, que possuem altas taxas de mortalidade, pré e pós-transplante hepático. Com as modificações feitas pela UNOS, o escore MELD varia de 6 a 40.

No Brasil, o SNT adotou o MELD para determinação de prioridade na alocação de fígados para transplante, utilizando as orientações norte-americanas (13). Nos Estados Unidos, a implementação do MELD na alocação de enxertos ocasionou diminuição de novos inscritos e de óbitos de pacientes em lista de espera e aumento no número de transplantes com doador falecido (45, 46).

1.1.1.1.3 Limitações e Melhorias Futuras do Escore MELD

O MELD é criticado e possui limitações relacionadas ao escore em si e como critério para alocação de enxertos (37, 47). Uma crítica diz respeito à criação do modelo, realizada através de análise multivariada, a partir de variáveis escolhidas empiricamente. Embora as variáveis incluídas sejam objetivas, o que representa um avanço significativo em relação a outros modelos, na prática, a

creatinina e a bilirrubina podem ser alteradas por intervenções terapêuticas (diuréticos ou ácido ursodesoxicólico, por exemplo), hemólise ou sepse. Adicionalmente, os níveis séricos de creatinina são influenciados pela idade, pela massa corporal e pelo sexo (48, 49), e seus resultados podem ser falseados em determinadas ocasiões – por exemplo, os resultados são superestimados quando se usa o método colorimétrico em pacientes com bilirrubina total acima de 25 mg/dL (50). Também é motivo de discussão a escolha do tempo de protrombina como marcador de coagulação em doença hepática (51-54) e a variabilidade de seus resultados entre os laboratórios (55).

Embora o escore MELD possa estimar a mortalidade para a maioria de pacientes em lista de espera para transplante, há situações nas quais o prognóstico depende de outros fatores que não a gravidade da hepatopatia. Assim, haveria o risco de que alguns não recebessem enxertos se a alocação dependesse exclusivamente do MELD (56-58). Por esta razão, foram previstas exceções, de modo que pacientes com determinadas doenças recebem pontuação mínima, independentemente do escore calculado (10, 13). Constituem exceções, por exemplo, o carcinoma hepatocelular, a síndrome hepatopulmonar, a polineuropatia amiloidótica familiar e a oxalúria primária (58).

Pacientes com escore MELD progressivamente maior teriam maior probabilidade de morte, enquanto aqueles com escore decrescente teriam menor risco, mesmo com escores idênticos (59). Foi proposto, então, que alteração nos valores do escore, entre o dia 0 e 30 dias após, ou Δ -MELD, poderia adicionar maior informação prognóstica (59). Entretanto, o escore MELD parece ser o preditor mais importante de morte, independentemente da forma de obtenção de seu valor (60).

Publicações recentes mostram que a adição de sódio sérico eleva o valor preditivo do MELD (61-64), particularmente em paciente com escore inferior a 21 e com ascite persistente. Contudo, como já discutido, nas pesquisas iniciais

sobre o escore MELD, a inclusão de complicações, como ascite, modificou pouco a acurácia do modelo (14, 32). Uma das possíveis explicações para tais achados, aparentemente contraditórios, é o emprego de análises estatísticas mais sofisticadas nos trabalhos mais recentes. Por outro lado, como alguns estudos foram realizados em centros isolados, provavelmente a variabilidade na determinação do grau de ascite seja menor do que a observada em estudos multicêntricos (57). A adição de sódio no modelo para alocação de órgãos deverá ser cuidadosamente avaliada já que hiponatremia (definida como sódio sérico inferior a 130 mEq/l) é um fator de risco independente para menor sobrevida, nos primeiros três meses após transplante (65).

1.1.1.1.4 Escore MELD como Preditor de Sobrevida de Pacientes Após Transplante Hepático

A capacidade preditora do MELD na sobrevida de pacientes em lista e após o transplante reforçaria sua utilidade como critério de alocação (17) e deveria ser mais bem avaliada.

A acurácia do escore MELD na predição de sobrevida após transplante hepático foi avaliada através da curva ROC utilizando a mortalidade em até três meses (66-71). Nesses estudos, a estatística-c foi inferior a 0,7, indicando que o escore não apresentaria utilidade clínica.

Praticamente todas as pesquisas com grande número de participantes que avaliaram o impacto do escore, calculado no momento do transplante, na sobrevida pós-transplante foram realizados nos Estados Unidos (67, 72-77), salvo um (69). Os trabalhos norte-americanos provêm de centros isolados (72-74, 77) ou da base de dados UNOS (66, 75, 76). Estudos efetuados em centros isolados, como os do grupo de transplantes da *Baylor University* (72, 73), identificaram que a sobrevida de pacientes com escore igual ou superior a 25 foi

significativamente menor, em comparação à observada em pacientes com MELD inferior a 15. Por exemplo, em um dos estudos (72) que avaliaram exclusivamente pacientes infectados pelo vírus da hepatite C (VHC), pacientes com escore mais elevado (≥ 25) tiveram mortalidade maior em três meses (razão de chances: 3,4; $P = 0,003$) e em 12 meses (razão de chances: 2,7; $P = 0,02$) em comparação a pacientes com escore inferior a 15. Pesquisa realizada na Califórnia (74), avaliou 404 pacientes, identificando que a sobrevida em um ano de pacientes com escore MELD superior a 24 foi significativamente menor que a registrada em pacientes com escore inferior (65% vs 88%).

O primeiro a utilizar a base de dados UNOS (67) avaliou 2.565 pacientes que dispunham da dosagem de RNI para cálculo do MELD, grupo similar ao que não possuía RNI. Pacientes com escore MELD pré-transplante elevado ($> 24,45$) tiveram sobrevida em um ano significativamente menor, quando comparados aos com escore entre 11,8 e 14,6 (77% vs 86%). Estudo (75) que comparou mortalidade e perda de enxerto após o transplante hepático, entre pacientes que fizeram o procedimento antes ($N = 14.593$) e após ($N = 3.227$) introdução do MELD, não detectou diferença na sobrevida de pacientes e enxertos em até 10 meses de seguimento. Contudo, a sobrevida (de pacientes e enxertos) foi significativamente inferior no subgrupo com escore MELD pré-transplante igual ou superior a 30, em comparação aos com escore mais baixo. Ademais, MELD maior ou igual a 30 foi preditor independente de morte pós-transplante (razão de risco 2,90; IC 95% 1,50-5,61). Estudo que avaliou os resultados de 2.454 transplantes, em adultos, realizados com doador falecido, utilizando a base de dados UNOS (76), mostrou que 78,1% dos pacientes com escore MELD pré-transplante superior a 35 estavam vivos um ano após o transplante, comparativamente a 86,6% dos com escores de 26 a 35, 88,3% dos com escores de 16 a 25 e 89,5% dos pacientes com MELD entre 7 e 15 ($P = 0,0002$). Outro trabalho, realizado no Reino Unido e Irlanda ($N = 3.838$) (69), detectou que pacientes com escore superior a 36 (3%

da amostra) tiveram sobrevida, em três meses, inferior à dos com menor escore (70,8% vs 91,3%) (Tabela 2).

Tabela 2. Valor preditivo do escore MELD em pacientes transplantados hepáticos

Autor/ref.	N	Ponto de corte relacionado à maior mortalidade	Seguimento	Comentários
Onaca et al. 2003 ⁷²	287	> 25	Até 24 meses	Exclusivamente pacientes com hepatite C
Onaca et al. 2003 ⁷³	669	> 25	Até 24 meses	Pacientes com doenças colestáticas evoluíram melhor
Saab et al. 2003 ⁷⁴	404	> 24	Até 12 meses	
Habib et al. 2006 ⁷⁷	1.472	> 25	Até 10 anos	Impacto do escore no primeiro ano após transplante
Desai et al. 2004 ⁶⁷	2.565	24,25		Base de dados UNOS 1/1998-12/2001
Yoo e Thuluvath 2005 ⁷⁵	3.227	> 30		Base de dados UNOS 3/2002-12/2002
Freeman Jr et al. 2005 ⁷⁶	4.163	> 35	12 meses	Base de dados UNOS 2/2002-12/2003
Jacob et al. 2004 ⁶⁹	5.253	> 35		Menor sobrevida em 3 e 24 meses

Abreviações: MELD = *Model for End-stage Liver Disease*; UNOS = *United Network for Organ Sharing*.

Estudo realizado no Brasil (22), incluindo 237 pacientes transplantados de forma eletiva, identificou associação entre pontuação do escore MELD e sobrevida nos primeiros seis meses (razão de chances = 1,05; IC 95% 1,02-1,09).

Por outro lado, em algumas séries, não foi observada associação entre o escore MELD pré e sobrevida pós-transplante hepático (78-82).

A análise conjunta dos artigos citados permite inferir que o escore MELD, calculado imediatamente antes do transplante, não apresenta acurácia clinicamente útil para estimar sobrevida em três meses, mas mostra que escores elevados têm efeito negativo na sobrevida. Contudo, mesmo que pacientes com escore MELD elevado apresentem menos sobrevida que os demais, 75% de sobrevida, em um ou dois anos, apontada em algumas séries, pode ser considerada excelente já que, sem o transplante, a sobrevida de tais pacientes seria praticamente nula (73, 76, 83). A introdução do MELD não modificou a sobrevida de enxertos e de pacientes (45, 84, 85).

Até o momento, não há consenso sobre um escore a partir do qual o transplante hepático deva ser formalmente contra-indicado (86, 87), assim como não há concordância entre os pontos de corte adotados para o MELD.

1.1.1.2 Escore Child-Turcotte-Pugh

O CTP (88) é uma modificação do escore Child ou Child-Turcotte, composto inicialmente por duas variáveis contínuas (bilirrubina e albumina) e três variáveis discretas (ascite, encefalopatia hepática e estado nutricional). Na versão modificada, o estado nutricional foi substituído pelo tempo de protrombina, e o menor ponto de corte da albumina passou de 3,0 mg/dL para 2,8 mg/dL. As variáveis e respectivos pontos de corte foram organizados de modo a definir três grupos de pacientes com doença com gravidade crescente, identificados pelas letras A, B e C. Contudo, pacientes nos quais os valores individuais das variáveis ficavam em grupos diferentes não podiam ser categorizados, de forma que foram atribuídos pontos – 1, 2, 3 – às variáveis, conforme seus valores se situassem em um dos limites dos grupos A, B, C, respectivamente. O escore é a soma desses pontos,

variando de 5 a 15. Em geral, é aceito que pacientes com escore entre 5 e 6 pertençam ao grupo A, entre 7 a 9 ao B e entre 10 a 15, ao grupo C.

O escore CTP (88) foi proposto para avaliar o risco da anastomose portocava ou da transecção esofágica, cirurgias para o tratamento da hipertensão portal de pacientes cirróticos. No entanto, a utilidade do valor prognóstico do CTP foi demonstrada em inúmeras outras situações envolvendo pacientes cirróticos como, por exemplo, ruptura de varizes (89), ascite (90) ou descompensação de cirrose causada pelo VHC (91). O escore CTP tem sido utilizado como um indicador de prognóstico e foi escolhido para caracterizar os critérios mínimos de inclusão de pacientes em lista de espera para transplante hepático.

Nesta revisão já foram analisados estudos comparando os desempenhos do escore CTP e do MELD em diferentes cenários.

As limitações do escore CTP foram recentemente revisadas (37) e estabeleceram-se críticas à seleção empírica das variáveis, à atribuição de pontos de corte arbitrários, aos pesos idênticos para condições heterogêneas, à ausência de outros fatores prognósticos (como função renal) e, finalmente, à não consideração da etiologia da cirrose, de persistência de fatores agressivos (álcool ou vírus) e da coexistência de outros fatores causais. Apesar dessas críticas, os autores (37) reconhecem que na clínica diária o escore CTP tem utilidade e estimam que permanecerá sendo amplamente usado. Porém, no manejo de populações de cirróticos, como para a alocação de órgãos para transplante, provavelmente será substituído pelo escore MELD.

1.1.1.3 Escore EMERALD

O escore *Erasmus Model for End-stage Resistant-to-therapy All Etiology Liver Disease* (EMERALD) foi desenvolvido na Holanda, com o objetivo de estimar a mortalidade de pacientes em lista de espera para transplante hepático

e estabelecer prioridades na alocação de enxertos (54, 92). Em seu cálculo, inclui valores de dois dos componentes do MELD: creatinina e bilirrubina total. Teria, portanto, a vantagem de não incluir o RNI, exame eventualmente não acessível ou de validade discutível em pacientes hepatopatas. A fórmula para o cálculo é:

$$10,1 \ln (\ln (\text{bilirrubina em } \mu\text{mol/l})) + 8,9 \ln (\ln (\text{creatinina em } \mu\text{mol/l}))$$

Os resultados iniciais sugerem que o EMERALD possui capacidade preditora de morte em três meses similar à do MELD (estatística-c de 0,85 vs 0,86) (54).

1.1.1.4 Outros Escores Preditores de Sobrevida Depois de Transplante Hepático

Provavelmente, o grupo de Pittsburgh (93) foi o primeiro a avaliar a associação entre variáveis do receptor e sobrevida após transplante hepático. Foi atribuída pontuação aos pacientes que apresentavam, antes do transplante, coma, ascite, desnutrição e cirurgia prévia no abdome superior, e pontuação adicional aos com história de sepse, episódios recorrentes de hemorragia digestiva por hipertensão portal ou peritonite bacteriana espontânea. Pacientes com escore variando de zero a três apresentaram baixo risco, enquanto os com escore igual ou superior a sete mostraram alto risco de morte (risco relativo = 41,1; IC 95% 7,29-231).

Mais recentemente, foram propostos outros escores para estimar a sobrevida após transplante hepático (18, 67, 94-97). A validação de alguns deles (98) mostrou não possuírem capacidade preditiva clinicamente útil e, assim, teriam papel limitado na prática médica, na pesquisa e na auditoria de programas de transplante hepático de adultos. O mesmo grupo de pesquisadores (99) desenvolveu um modelo prognóstico para mortalidade até 90 dias após o

transplante, utilizando apenas variáveis do receptor. O modelo foi corretamente calibrado e discrimina moderadamente (estatística-c 0,65; IC 95% 0,63-0,68) pacientes com maior probabilidade de morte após o transplante hepático.

1.1.2 Variáveis Demográficas como Preditoras de Mortalidade

Até o início dos anos 80, a idade limite para inclusão de candidatos a transplante hepático variava de 50 a 55 anos, sendo, posteriormente, incluídos pacientes mais idosos (100-103). No início da década de 90, centros isolados registraram que a sobrevida pós-transplante em pacientes mais velhos era praticamente igual à dos mais jovens (104-107). Em 1998, estudo norte-americano multicêntrico, incluindo 735 pacientes, sendo 18% com 60 anos ou mais (108), mostrou que a sobrevida em um ano foi significativamente menor em pacientes com 60 anos ou mais, quando comparados a pacientes mais jovens (81% vs 90%; $P = 0,004$). Nos idosos, os óbitos ocorreram predominantemente nos primeiros seis meses, havendo evolução subsequente similar nos grupos etários. Outros estudos, usando diferentes pontos de corte, caracterizaram idade avançada como associada a maior risco de morte depois do transplante, a curto ou longo prazo, principalmente em doentes mais graves (77, 80, 102, 109-117).

Nos Estados Unidos, o relatório da UNOS de 2005 (118) mostrou que a sobrevida em três meses era similar em todos os grupos etários, porém, após um ano, havia declínio pequeno, mas consistente, na sobrevida de receptores com 65 anos ou mais. O efeito da idade era mais evidente nos casos de transplante intervivos. A sobrevida em cinco anos, ajustada para sexo, raça e diagnóstico da hepatopatia, em pacientes com idade entre 18 e 34 anos, receptores de enxerto de doador falecido, foi de 78%, ao passo que em pacientes com mais de 65 anos diminuiu para 64%.

Na Europa, o registro do *European Liver Transplant Registry* (ELTR), avaliando os resultados de 52.386 transplantes (119), também identificou a idade do receptor como variável independente associada a aumento no risco de morte até três meses após o transplante, com razão de chances de 1,12 (IC 95% 1,10-1,14) para cada incremento de cinco anos. A importância da idade do receptor na sobrevida após o transplante hepático fica consubstanciada no fato de a idade ser preditora independente em vários modelos prognósticos (98). Após o primeiro ano do transplante, as principais causas de morte estão relacionadas à idade, incluindo doenças cardiovasculares, respiratórias e tumores malignos (108, 113, 120). Por outro lado, os efeitos do envelhecimento no sistema imunológico poderiam ser benéficos por diminuição da função imunológica, manifestada por maior incidência de neoplasias, diminuição de resposta às imunizações e, talvez, maior suscetibilidade às infecções (121). Contudo, pacientes idosos apresentam as mesmas taxas de rejeição e necessidade de resgate que os demais (105-107, 122).

No Brasil, o SNT determina que pacientes com mais de 70 anos devam ter sua inclusão em lista de espera referendada por uma Câmara Técnica, mas não estabelece idade limite para o procedimento (123).

A relação entre sexo do receptor e sobrevida após o transplante hepático foi investigada pelo grupo de Pittsburgh (101), analisando 4.000 transplantes. Os autores observaram que as mulheres apresentavam sobrevida significativamente maior do que os homens, independentemente do período de tempo de seguimento considerado. Por exemplo, em 18 anos de seguimento, 55% das mulheres estavam vivas, comparativamente a 44% dos homens (*log rank*: $P = 0,0001$). Menor sobrevida em homens, no primeiro ano após o transplante com doador falecido, também foi registrado no relatório de 2006 da UNOS (124) e no Canadá (117).

O efeito da raça do sobre a mortalidade pós-transplante foi avaliado em estudos realizados nos Estados Unidos, que demonstraram maior taxa de

mortalidade em receptores negros e asiáticos, em comparação a caucasóides ou a hispânicos (124-126). Um deles (125) registrou sobrevida dois anos após o transplante menor em pacientes negros (74%) e asiáticos (69%), quando comparados a caucasóides (83%) e a hispânicos (79%). As raças negra (razão de risco = 1,36; IC 95% 1,16-1,60, $P < 0,0001$) e asiática (razão de risco = 1,25; IC 95% 1,01-1,56, $P = 0,03$) foram fatores de risco independentes para menor sobrevida, comparativamente à branca. Contudo, pacientes asiáticos transplantados por doenças não relacionadas ao vírus de hepatite B tiveram sobrevida similar à de norte-americanos caucasóides. Algumas situações poderiam explicar, nessa série, a menor sobrevida de norte-americanos negros quando comparados aos caucasóides: mais negros foram transplantados gravemente doentes e com insuficiência hepática aguda grave, variáveis apontadas como fatores de risco independentes para morte depois do transplante. Ademais, os pacientes negros apresentaram maior taxa de rejeição crônica e de não-funcionamento primário do enxerto, o que poderia ter contribuído para o resultado pior. Finalmente, os pacientes da raça negra, infectados com o vírus da hepatite C, tiveram menor sobrevida, em dois anos, comparativamente aos demais. Os autores discutiram que esses fatos exclusivamente não poderiam explicar a taxa de sobrevida, em cinco anos, 17% menor em negros em comparação a caucasóides (125). Outra análise utilizando a base de dados UNOS (126), em avaliação de 38.482 transplantes, apresentou resultados semelhantes, ou seja, que a raça negra é fator de risco independente para menor sobrevida após transplante hepático (*hazard ratio* 1,37; IC 95% 1,28-1,47). As bases biológicas das diferenças de resultados nesses receptores não estão adequadamente investigadas (125, 127). Outro exemplo sobre a importância da etnia nos resultados do transplante, oriundo do Canadá, mostra resultados piores nos aborígenes comparativamente a caucasóides, por razões não completamente conhecidas (117).

1.1.3 Variáveis Laboratoriais como Preditores de Mortalidade

Talvez o indicador mais relevante de doença hepática grave seja o grau de comprometimento renal (128, 129). Inúmeros estudos identificaram a creatinina sérica como fator de risco independente para o desenvolvimento de insuficiência renal no período pós-operatório, maior incidência de infecção e diminuição da sobrevida (18, 80, 95, 112, 125, 130-138).

Os estudos com maior número de participantes utilizaram a base de dados UNOS. Uma avaliação de aproximadamente 20.000 transplantes (136) mostrou que a sobrevida diminuiu em paralelo ao aumento de creatinina: 88% dos pacientes com creatinina média de 0,8 mg/dL sobreviveram cinco anos após o transplante *versus* 42% daqueles com creatinina média de 2,7 mg/dL. Análise de 25.023 transplantes hepáticos (890 combinados com transplante renal) realizados com doador falecido (139) apresentou sobrevida de 79,1% em cinco anos para pacientes com creatinina pré-transplante inferior a 1,0 mg/dL *versus* 63,1% para aqueles com creatinina igual ou superior a 2,0 mg/dL. Na análise de Cox, pacientes com comprometimento da função renal antes do transplante, definido como necessidade de diálise, apresentaram risco relativo de morte aproximadamente duas vezes maior (risco relativo = 1,77; IC 95% 1,47-2,13) do que os com creatinina inferior a 1,0 mg/dL. A insuficiência renal da síndrome hepatorenal melhora marcadamente após o transplante e não compromete a evolução posterior (131).

Entre as provas de função hepática consideradas como fatores independentes de risco ou participando de modelos preditivos de sobrevida após o transplante, citam-se a bilirrubina total (18, 93, 96, 130, 140), o tempo de protrombina (18) e a albumina sérica (114).

1.1.4 Etiologia da Doença Hepática como Preditora de Mortalidade

Não parece haver relação entre a etiologia da doença hepática de base e a sobrevida nos primeiros meses após transplante (82, 124).

Entretanto, quando o seguimento pós-transplante é mais longo, observa-se menor sobrevida em pacientes transplantados por carcinoma hepatocelular, infecção pelo VHC ou hemocromatose, por exemplo (80, 94, 114, 141-145).

1.2 Variáveis Relacionadas ao Doador

Características do doador têm sido associadas à disfunção inicial do enxerto, à sua perda ou à menor sobrevida do paciente (146-150). Contudo, os resultados desses estudos não são consistentes, provavelmente devido a diferenças nas populações avaliadas, nos conceitos de disfunção primária do enxerto e nos tipos de análises.

As variáveis relacionadas ao doador, associadas à disfunção inicial do enxerto, à sua perda ou à menor sobrevida do paciente, entre elas idade, sexo, etnia, esteatose hepática, peso, sistema ABO, causa da morte encefálica, tempo de permanência em unidade de tratamento intensivo, uso de drogas vasopressoras, alterações das provas de função hepática e hipernatremia (151). Entre as variáveis do doador preditoras independentes de perda do enxerto identificaram-se idade superior a 40 anos (particularmente acima de 60 anos), doação depois de parada cardíaca e uso de enxerto parcial (152). Também consituíram-se em fator de risco: raça negra, enxerto proveniente de doador com acidente vascular cerebral como causa de óbito e doador com baixo peso. Em um modelo desenvolvido para prever sobrevida após o transplante hepático, as variáveis relacionadas ao doador foram: idade, sexo, raça/etnia e tempo de

isquemia fria (97). A influência da idade, do sexo e da raça (especialmente as combinações de sexo ou raça entre doador/receptor) e da esteatose hepática está bem documentada.

1.2.1 Variáveis Demográficas

Em virtude da escassez de órgãos e do aumento da expectativa de vida da população tem se elevado o número de doadores mais idosos. Na Europa, no início dos anos 90, doadores com mais de 60 anos representavam 2% dos casos e, em 2001, aproximadamente 20% (153), enquanto nos Estados Unidos a proporção de doadores com mais de 60 anos aumentou de 0%, em 1988, para 12,2%, em 2001 (126). Na Espanha, cerca de 30% dos doadores têm mais de 60 anos, o que possibilitou aumentar o número de transplantes nos últimos anos (154).

Vários estudos, em diferentes cenários, registraram bons resultados do transplante hepático utilizando enxertos de doadores selecionados com mais de 60 anos (155, 156), com mais de 70 (157, 158) ou mesmo com mais de 80 anos (159). Entretanto, em praticamente todas as publicações, a idade do doador, exceto apenas no que diz respeito aos pontos de corte, está associada a maior risco de disfunção ou perda do enxerto ou mesmo morte do paciente (160-163).

Pesquisadores norte-americanos investigaram a influência da idade do doador na sobrevida do enxerto analisando os resultados, nos primeiros seis meses, de 7.988 transplantes realizados em adultos (162). Tendo o doador 50 anos ou mais, a perda do enxerto foi 50% maior, em comparação à ocorrida em pacientes que receberam enxertos de doadores com menos de 20 anos. Nessa pesquisa, também foi registrado que, em 1992, a porcentagem de perda de enxerto (27,2%) nos receptores de enxertos de doadores mais velhos foi similar

à observada (26,9%) nos receptores de enxerto de doadores mais jovens no período 1987-1988. Portanto, os avanços em todas as fases do transplante hepático compensaram os resultados menos satisfatórios com a utilização de enxertos de doadores mais velhos.

Outro estudo (163), também utilizando a base de dados UNOS, avaliou o impacto da idade do doador na sobrevida de uma coorte de 32.514 pacientes submetidos a transplante hepático. O risco relativo de perda do enxerto foi paralelo ao aumento da idade do doador. Por exemplo, comparativamente a doadores com menos de 50 anos, o risco relativo de perda do enxerto aumentou 47,9% e 90,3% quando o doador tinha entre 50-59 anos ou 70 anos ou mais, respectivamente. A conclusão indica que doador mais velho é fator de risco independente para perda do enxerto, mas a escassez de doadores poderia justificar sua utilização, o que necessitaria ser avaliado caso a caso.

Análise dos dados do Registro Espanhol de Transplantes Hepáticos, (164) mostrou que a sobrevida atuarial dos enxertos, um ano após o transplante hepático com doadores entre 60 e 90 anos, era pouco inferior à observada utilizando-se doadores mais jovens, mas, ao final de cinco anos, aumentava a diferença entre os grupos (66% vs 56%).

A idade do doador parece ter impacto adverso particularmente em receptores infectados pelo vírus da hepatite C (138, 165-171) e, talvez, maior repercussão em receptor do sexo feminino (172). São várias as razões aventadas para explicar a menor sobrevida nos receptores de enxertos proveniente de doadores mais velhos (161-163, 166, 170).

Estudos que se valeram das coortes da base de dados UNOS (169) ou do *European Liver Transplantation Registry* (170) identificaram diversos preditores de mortalidade e de perda do enxerto. No primeiro (169), foram avaliados 6.956 pacientes com infecção pelo VHC. Entre os preditores independentes de perda do enxerto um ano após o transplante destacam-se doador com mais de 50 anos

(razão de chances 1,6; IC 95% 1,4-1,8), receptor com mais de 50 anos (razão de chances 1,3; IC 95% 1,1-1,4), com creatinina superior a 2 mg/dL (razão de chances 1,6; IC 95% 1,4-2,0) ou com necessidade de suporte respiratório antes do transplante (razão de chances 2,3; IC 95% 1,8-3,0). No estudo europeu (170), foram analisados 10.142 transplantes (4.736 pacientes infectados pelo VHC e 5.406 com doença hepática secundária ao uso abusivo de álcool). O impacto adverso da idade do doador na sobrevida de enxertos e pacientes foi observado nas duas coortes, mas foi maior na constituída por pacientes com infecção pelo VHC. Idade do doador inferior a 40 anos não alterou a sobrevida de pacientes ou de enxertos, mas, entre os com mais de 40 anos, a perda do enxerto foi maior nos infectados pelo VHC, em comparação aos transplantados por doença causada pelo álcool. Efeito similar foi observado para doadores com mais de 50 anos, havendo menor sobrevida nos pacientes com VHC do que no grupo de comparação. Os autores também verificaram que na Europa, nos últimos anos, período no qual aumentou a média de idade dos doadores, não ocorreu aumento na sobrevida de pacientes transplantados pelo VHC. Por exemplo, a sobrevida em um ano de pacientes com doença alcoólica aumentou de 66% para 88%, ao passo que, nos pacientes infectados pelo VHC, diminuiu de 87% para 83%, entre 1987-1989 e 1999-2001, respectivamente (170). Tais observações são consistentes com resultados de estudo norte-americano (173) mostrando que a sobrevida, tanto de enxertos como de pacientes, permaneceu estável entre 1991-2001 nos infectados pelo VHC, diferentemente do registrado em transplantados por outras doenças (126).

Análise de fatores não relacionados ao VHC e associados à recorrência da infecção pelo VHC após o transplante hepático (174) apontou que o risco de recorrência aumentou 1,5 vez tendo o doador mais de 50 anos. Outros preditores não relacionados ao VHC encontrados nesse estudo foram: hospitalização do doador superior a cinco dias, receptor com mais de 40 anos e com MELD

superior a 27, sendo os riscos aditivos. Esses achados sugerem que enxertos de doadores com critérios expandidos (no caso, mais velhos e com hospitalização prolongada) acarretam risco para pacientes infectados pelo VHC, com mais de 40 anos e com escore MELD compatível com maior gravidade. Não estão esclarecidos os mecanismos pelos quais os fatores identificados exercem efeito indesejável na recorrência do VHC, mas, presumivelmente, envolvem interação entre o hospedeiro e o vírus, similar à observada na população não imunocomprometida (174).

Além do efeito isolado do sexo do doador sobre os resultados do transplante hepático, tem sido avaliada a influência da concordância entre os sexos do receptor e do doador (150, 175-179). Nos Estados Unidos, a combinação doador feminino e receptor masculino associa-se com pior prognóstico (160, 175, 176, 179), enquanto na Europa (177, 178) não foi identificada essa associação. Estudo utilizando dados do *Collaborative Transplant Study* (180), com resultados de 103 centros e 25 países, não detectou associação entre sexo do doador e sobrevida pós-transplante hepático. Entretanto, análise estratificada por região confirmou que, nos Estados Unidos, o resultado do transplante hepático é pior quando homens recebem enxertos de mulheres (razão de riscos = 1,22; IC 95% 1,04-1,44, P = 0,015). Na Europa, por motivos desconhecidos, isto não foi observado. Não são claras as razões pelas quais a combinação doador feminino e receptor masculino associa-se a risco de perda do enxerto, mas, possivelmente, fatores imunológicos estejam implicados (160, 179).

Partindo da base de dados UNOS, foi avaliado o impacto da concordância da etnia entre doador e receptor sobre os resultados do transplante hepático (179, 181). Estudo incluindo 16.175 pacientes (181) identificou perda do enxerto mais freqüente quando o doador era negro, independentemente da etnia do receptor. Outro trabalho (179), com 32.514 pacientes transplantados, apontou que a combinação doador negro e receptor branco aumentou o risco de perda

do enxerto (27, 4%, $P < 0,0001$), independentemente do sexo, do número de comorbidades e do estado clínico no momento do transplante. Atribuem-se esses resultados à incompatibilidade imunológica inter-racial (179, 181).

1.2.2 *Esteatose Hepática*

Define-se esteatose hepática quando os lipídios, principalmente os triglicerídios, representam mais de 5% do peso seco do fígado (182). O tamanho do vacúolo de gordura define as categorias em que comumente a esteatose é classificada: macrovesicular (o vacúolo ocupa grande parte do citoplasma celular e rechaça o núcleo para a periferia) e microvesicular (mais de 90% dos vacúolos de gordura são menores do que o núcleo do hepatócito) (183). A esteatose macrovesicular é o tipo mais comum, associando-se principalmente ao uso abusivo de álcool, diabetes melito, obesidade e dislipidemias (183). A esteatose hepática é classificada em leve, moderada ou grave, se menos de 30%, 30% a 60% ou mais de 60% dos hepatócitos apresentam, respectivamente, infiltração gordurosa (184).

A prevalência de esteatose em potenciais doadores de fígado é bastante variável, dependendo da definição adotada, dos critérios diagnósticos e da variabilidade da prevalência da esteatose entre os grupos. Estimativas de cirurgiões, 44% ingleses e 49% norte-americanos, indicam prevalência de esteatose oscilando de 20% a 40% nos enxertos ofertados em suas regiões de atuação (185). Contudo, no Reino Unido, 50% dos cirurgiões informaram não realizar biópsia hepática para confirmar o diagnóstico, prática adotada, na suspeita de esteatose, por aproximadamente 100% dos norte-americanos.

Em muitos estudos (186-189), mas não em todos (152), esteatose hepática tem sido associada a pior prognóstico, mas o risco de não-funcionamento primário

do enxerto ou a menor sobrevida do paciente pós-transplante hepático dependem da graduação da esteatose. Enxertos com esteatose leve (< 30%) poderiam ser usados rotineiramente, ao passo que os com esteatose grave (> 60%) deveriam ser descartados. O uso de enxertos com esteatose moderada (30% a 60%) não deveria ser contra-indicado mas, nesses casos, seria conveniente considerar outras variáveis relacionadas ao receptor e ao doador (190). Por exemplo, estudo sugere que enxertos com esteatose moderada (> 30%) poderiam ser usados com segurança em pacientes com baixo risco, mas não em pacientes com risco elevado (MELD > 30) (191). Na prática médica, o grau de esteatose considerado seguro é variável – 43% dos cirurgiões ingleses informam aceitar enxertos com esteatose macrovesicular comprometendo até 60% dos hepatócitos, ao passo que para os norte-americanos o limite é 50% (185). A esteatose hepática determina não-funcionamento primário do enxerto através de vários mecanismos (149, 183, 188), e o fígado esteatótico é particularmente sensível à isquemia (192).

1.2.3 Tempo de Isquemia Fria

Tempo de isquemia fria é o transcorrido entre a perfusão do fígado com solução de preservação e sua colocação na cavidade abdominal. Quanto mais prolongado esse tempo, maior a probabilidade de não-funcionamento primário ou de disfunção grave do enxerto (97, 102, 115, 118, 150, 151, 184, 193-197).

Relatório da UNOS (118) aponta que a sobrevida do enxerto três meses após transplante foi de 92% com tempo de isquemia fria inferior a seis horas, mas diminuiu para 87% com tempo de isquemia entre 11 e 15 horas. Apesar do registro de diferentes pontos de corte, isquemia fria de até 12 horas não teria impacto negativo marcante no resultado do transplante hepático (102, 115).

1.2.4 A Escolha do Receptor Considerando Variáveis do Doador

Candidatos que estão mais gravemente enfermos apresentam maior probabilidade de morrer enquanto aguardam o transplante, mas podem obter o maior benefício advindo do procedimento (86, 87). Entretanto, a sobrevida de tais candidatos pode ser menor após o transplante se foram utilizados enxertos com critérios expandidos, apesar de a interação receptor-doador não estar completamente definida. Assim, se discute a conveniência de um sistema de alocação de enxertos que leve em consideração características do receptor e do doador (198, 199). O índice de risco do doador (IRD) (152) categoriza, de forma relativamente simples, o risco de não-funcionamento do enxerto, que aumenta em paralelo ao índice. Em uma avaliação (200) de desfechos de transplantes realizados com 2.837 enxertos com critérios expandidos (IRD igual ou superior a 1,7) não foi identificada inter-relação significativa entre escore MELD pré-transplante e sobrevida em um ano. Ao contrário, um outro estudo (N = 20.301) (97) observou que, em pacientes sem infecção pelo VHC, a sobrevida em 5 anos foi de 51%, quando o receptor era considerado de risco (MELD superior a 24 e albuminemia inferior a 2,1 g/dL) e o enxerto “médio”. Contudo, a sobrevida caiu para 28% quando o mesmo tipo de receptor recebeu enxerto de risco (doador com mais de 60 anos e tempo médio de isquemia fria de 14,3 horas). Considerando os piores resultados no transplante de doentes mais grave com enxertos de doador de risco, pesquisadores italianos (201) sugeriram não utilizar enxertos com critérios expandidos em receptores com escore MELD igual ou superior a 25.

1.3 Variáveis Relacionadas ao Período Perioperatório

Durante a cirurgia do transplante hepático, diferentes situações podem aumentar a morbimortalidade do procedimento. Nesta revisão serão abordados a trombose da veia porta e o tempo de isquemia quente.

1.3.1 *Trombose da Veia Porta*

A prevalência de trombose da veia porta ou de seus tributários, em pacientes avaliados para transplante hepático, varia de 2,1% a 26,0% (202-210).

No início dos anos 80, trombose portal constituía contra-indicação ao transplante hepático, em razão do risco cirúrgico elevado (211). Atualmente, em virtude de novas técnicas cirúrgicas (212), a maioria dos centros não a considera impeditiva ao transplante. Contudo, se todo o sistema portal está obstruído ou atrofiado, há um grande risco de perda do enxerto ou de mortalidade perioperatória (204, 205, 213).

Pesquisas publicadas na década de 90 (202, 210, 214) apontaram que, em receptores com trombose portal, era maior a complexidade do procedimento cirúrgico, havia mais necessidade de transfusões sangüíneas e o número de complicações pós-operatórias era mais elevado. Esses fatores contribuíram para reduzir as taxas de sobrevida de enxertos e pacientes. Hoje, praticamente não há diferenças entre os resultados do transplante hepático em pacientes com ou sem trombose portal (206, 209). Entretanto, não está claramente definido se a trombose da veia porta é fator de risco independente (212).

1.3.2 *Tempo de Isquemia Quente*

Define-se o tempo de isquemia quente pelo período transcorrido entre a colocação do enxerto na cavidade abdominal e o início da perfusão sangüínea. Quanto maior o tempo de isquemia quente, maior a probabilidade de não-funcionamento primário ou de disfunção grave do enxerto (97, 102, 115, 118, 150, 151, 184, 193-197). Tempo de isquemia quente de até 45 min parece não determinar impacto negativo marcante nos resultados do transplante hepático (102).

2 JUSTIFICATIVA

2 JUSTIFICATIVA

Recentemente foi adotado no Brasil o escore MELD como critério de alocação de enxerto para pacientes com doenças hepáticas crônicas, em lista de espera para transplante hepático, com doador falecido. Esse escore identifica corretamente pacientes com maior risco de óbito, assim que se espera, com sua adoção, diminuir as taxas de mortalidade desses pacientes. Contudo, como exposto, foi criado e validado em países desenvolvidos, não havendo avaliações, com casuísticas adequadas, sobre seu desempenho no Brasil. Por outro lado, sua capacidade de estimar a sobrevida de pacientes depois do transplante hepático ainda é motivo de discussão, também sendo limitados os estudos realizados no Brasil com tal objetivo. Justifica-se, assim, a necessidade de avaliar o valor preditivo do escore MELD em dois cenários do transplante hepático: como preditor de sobrevida de pacientes em lista e como preditor de sobrevida de paciente após o transplante hepático.

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivos Gerais

- Examinar o desempenho do escore MELD como preditor de mortalidade de pacientes adultos, com doenças hepáticas crônicas, em lista de espera para um primeiro transplante hepático, em centro de referência de Porto Alegre.
- Examinar o desempenho do escore MELD como preditor de mortalidade de pacientes adultos, com doenças hepáticas crônicas, submetidos a um primeiro transplante hepático, com doador falecido, em centro de referência de Porto Alegre.

3.2 Objetivos Específicos

- Comparar o desempenho dos escores MELD, CTP e EMERALD em prever mortalidade, três e seis meses após inclusão de paciente em lista de espera para um primeiro transplante hepático, com doador falecido, em uma coorte de pacientes adultos, com doenças hepáticas crônicas.
- Comparar o desempenho dos escores MELD e CTP em prever mortalidade após o primeiro transplante hepático com doador falecido, em uma coorte de pacientes submetidos a transplante por doença hepática crônica.
- Investigar a associação de mortalidade após um primeiro transplante hepático com doador falecido, em uma coorte de pacientes com doença hepática crônica, com:
 - características demográficas do receptor;
 - doença crônica de base do receptor;

-
- provas de função hepática e renal do receptor;
 - características demográficas do doador;
 - variáveis perioperatórias;
 - época de realização do primeiro transplante hepático.

4 REFERÊNCIAS

4 REFERÊNCIAS

1. Levy M, Cowling T, Klintmalm. Long-term functional recovery and quality of life: childhood, adulthood, employment, pregnancy, and family planning. In: Busuttil RW, Klintmalm GK, editors. Transplantation of the Liver. 2nd. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 1323-33.
2. Rockey DC. Selection and evaluation of the recipient (including retransplantation). In: Killenberg PG, Clavien P-A, editors. Medical care of the liver transplant patients. 3th edition. Oxford: Blackwell Publishing Ltd; 2006. p. 3-17.
3. Alonso EM, Besedvsky A, Emerick K, Whittington PF. General criteria for pediatric transplantation. In: Busuttil RW, Klintmalm GK, editors. Transplantation of the Liver. 2nd. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 287-302.
4. Esquivel C. Results, survival and quality of life after orthotopic liver transplantation. In: Busuttil RW, Klintmalm GK, editors. Transplantation of the Liver. 2nd. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 1335-54.
5. <http://www.eltr.org>. Consultado em 31 de março de 2007.
6. <http://www.ustransplant.org>. Consultado em 31 de março de 2007.

7. Bravata DM, Olkin I, Barnato AE, Keefe EB, Owens DK. Health-related quality of life after liver transplantation: a meta-analysis. *Liver Transpl Surg* 1999; 3: 318-331.
8. Anônimo. Registro Brasileiro de Transplantes; 2005; 2: 1-60.
9. Anônimo. Registro Brasileiro de Transplantes; 2006; 2: 1-62.
10. <http://www.unos.org>. Consultado em 31 de março de 2007.
11. Fink AS, Brown Jr RS. Current Indications, contraindications, delisting criteria, and timing for liver transplantation. In: Busuttil RW, Klintmalm GK, editors. *Transplantation of the Liver*. 2nd. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 95-114.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria nº 3.407 de 15 de agosto de 1998.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria nº 1.160 de 29 de maio de 2006.
14. 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: 464-70.
15. Wiesner RH, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath PS, et al. The United Network for Organ Sharing Liver Disease Score Committee. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124: 91-6.
16. Pruett TL. The allocation of livers for transplantation: A problem of titanic consideration. *Hepatology* 2002; 35: 960-3.

17. Cholongitas E, Marelli L, Shusang V, Senzolo M, Rolles K, et al. A systematic review of the performance of the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) in the setting of liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12: 1049-61.
18. Ghobrial RM, Gombein J, Steadman R, Danino N, Markmann J, Holt C, et al. Pretransplant model to predict posttransplant survival in liver transplant patients. *Ann Surg* 2002; 236: 315-26.
19. Boin IF, Leonardi MI, Pinto A, Leme RS, Udo E, Stucchi RS, et al. Liver transplant recipients mortality on the waiting list: Long-term comparison to Child-Pugh classification and MELD. *Transplant Proc* 2004; 36: 920-2.
20. Teixeira AC, Souza FF, Mota GA, Martinelli AD, Sankarankutty AK, Castro e Silva, O. Liver transplantation. Expectations with MELD score for liver allocation in Brazil. *Acta Cir Bras* 2006; 21 (suppl 1): 12-4.
21. Teixeira AC, Souza FF, Sankarankutty AK, Martinelli AL, Castro e Silva O. Characteristics of waitlisted patients for liver transplantation at a Liver Transplantation Unit in the city of Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil, especially considering Child and Model for End Stage Liver Disease Model (MELD) scores. *Transplant Proc* 2007; 39: 387-9.
22. Massarollo PC, Fernandes JH, Millan LS, Inácio CA, Rodrigues JH, Mies S. Efeito da escala MELD na sobrevida após transplante hepático. *JBT* 2002; 6: 14-9.
23. Oliveira DM, Drachler ML, Oliveira LS. Fatores de risco para a falência do transplante hepático no Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2007; 23: 187-95.

24. 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 shunt. *Hepatology* 2000; 31; 864-71.
25. Salerno F, Merli M, Cazzaniga M, Valeriano V, Rossi P, Lovaria A, et al. MELD score is better than Child - Pugh score in predicting 3-month survival of patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *J Hepatol* 2002; 36: 494-500.
26. Cejna M, Karnel F, Gschwantler M. Child-Pugh versus MELD score to predict survival after TIPS: the Vienna-experience with 349 patients over 10 years. Proceedings of the 37th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; 2002 April 18-21; Madrid, Spain. Amsterdam: Elsevier; 2002.
27. Angermayr B, Cejna M, Karnel F, Gschwantler M, Koenig F, Pidlich J, et al. Child-Pugh versus MELD scores in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut* 2003; 52: 879-85.
28. Schepke M, Roth F, Fimmers R, Brensing K-A, Sudhop T, Schild H, et al. Comparison of MELD, Child-Pugh, and Emory Model for the prediction of survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunting. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1167-74.
29. Ferral H, Gamboa P, Postoak DW, Albernaz VS, Young CR, Speeg KV, et al. Survival after elective transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation: prediction with model for end-stage liver disease score. *Radiology* 2004; 231: 231-6.

30. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangeli M, Terreni N, Patch D, Burroughs AK. Systematic review: the model for end-stage liver disease – should it replace Child-Pugh’s classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 1079-89.
31. Bambha KM, Kamath PS. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) in the selection of candidates for liver transplantation. In: Arroyo V, Navasa M, Forns X, Balaller R, Sánchez-Fueyo A, Rodés J, editors. *Update in Treatment of Liver Disease*. Barcelona: Ars Medica; 2005. p. 375-9.
32. Wiesner RH, McDiarmid S, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoch M, Kremers WK, et al. MELD and PELD: Application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl* 2001; 7: 567-80.
33. Shet M, Riggs M, Patel T. Utility of the mayo end-stage liver disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *BMC Gastroenterology* 2002; 2: 2.
34. Botta GE, Giannini E, Romagnoli P, Fasoli A, Malfatti F, Chiarbonello B, et al. MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study. *Gut* 2003; 52: 134-9.
35. Said A, Williams J, Holden J, Remington P, Gangnon R, Musat A, et al. Model for end stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. *J Hepatol* 2004; 40: 897-903.
36. Dunn W, Jamil LH, Brown LS, Wiesner RH, Kim WR, Menon KVN, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2005; 41: 353-8.

37. Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol* 2005; S100-7.
38. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44: 217-31.
39. Cholongitas E, Senzolo M, Patch D, Kwong K, Nikolopoulou V, Leandro G. et al. Risks factors, sequential organ failure assessment and model for end-diseases scores for predicting short term mortality in cirrhotic patients admitted to intensive care unit. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 883-93.
40. Austin M, Bernal W, Auzinger G, Sizer E, Wendon. Assessment of prognosis in critically ill adult patients with chronic liver disease requiring intensive care admission. A single center experience of 363 patients [Abstract]. *Liver Transpl* 2006; 12: C11.
41. Heuman D, Mihas A. Utility of the MELD score for assessing 3-month survival in patients with liver cirrhosis: One more positive answer [Letter]. *Gastroenterology* 2003; 125: 992-3.
42. Llado L, Figueras J, Memba R, Xiol X, Baliellas C, Vasquez S, et al. Is MELD really the definitive score for liver allocation? *Liver Transpl* 2002; 8: 795-8.
43. Foxton MR, Kendrick S, Sizer E, Muiesan P, Wendon JA, Heaton ND, et al. The MELD score while awaiting transplant predicts long-term term outcome from liver transplantation [Abstract]. *Hepatology* 2004; 40: 549A.

44. Burak K, Meeberg G, Myers R, Hilsden R, Swain M, Wong W, et al. Should Canada adopt the MELD score for allocation of liver transplants? [Abstract] *Hepatology* 2005; 42: 205A.
45. Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, Harper A, Merion R, Wolfe RI. Results of the first year of the new allocation plan. *Liver Transpl* 2004; 10: 7-15.
46. Brown RS Jr, Lake JR. The survival impact of liver transplantation in the MELD era, and the future for organ allocation and distribution [Comment]. *Am J Transplant* 2005; 5: 203-4.
47. Kamath OS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007; 45: 797-805.
48. McPherson RA, Pincus MR (editors). *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 21st ed. Philadelphia: Saunders; 2007.
49. Cholongitas E, Marelli L, Kerry A, Goodier D, Nair D, Thomas M, et al. Female liver transplant recipients with the same GFR as male recipients have lower MELD scores – A systematic bias. *Am J Transplant* 2007; 7: 685-92.
50. Cholongitas E, Marelli L, Kerry A, Senzolo M, Goodier D, Nair D, et al. Different methods of creatinine measurement significantly affect MELD scores. *Liver Transpl* 2007; 13: 523-9.
51. Robert A, Chazouillères O. Prothrombin time in liver failure: Time, ratio, activity percentage, or International Normalized Ratio? *Hepatology* 1996; 24: 1392-4.

52. Deicher SR. Interpretation of the International normalized ratio in patients with liver disease. *Lancet* 2002; 359: 47-8.
53. Arjal R, McCashland T, Smith AD, Brimhall B, Trotter J. Variation in Model for endstage liver disease (MELD) between transplant centers based on laboratory method for determination of International Normalized Ratio [Abstract]. *Hepatology* 2005; 4 (suppl. 1): 205A.
54. de Rave S. Heterotopic and orthotopic liver transplantation in man. Studies on outcome and predictive models [thesis]. Rotterdam, Netherlands: Erasmus Universiteit Rotterdam; 2005).
55. Trotter JF, Olson J, Lefkowitz J, Smith AD, Arjal R, Kenison J. Changes in International Normalized Ratio (INR) and Model for Endstage Liver Disease (MELD) based on selection of clinical laboratory. *Am J Transplant* 2007; 7: 1624-8.
56. Freeman RB. MELD: the holy grail of organ allocation? *J Hepatol* 2005; 42: 16-20.
57. Biggins SW, Bambha K. MELD-based liver allocation: Who is underserved? *Sem Liver Dis* 2006; 26: 211-20.
58. Freeman Jr RB, Gish RG, Harper A, Davis GL, Vierling J, Lieblein L, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) exception guidelines: Results and recommendations from the MELD exception study group and conference (MESSAGE) for the approval of patients who need liver transplantation with diseases not considered by the standard MELD formula. *Liver Transp* 2006; 12 (suppl 3): S128-36.

59. Merion RM, Wolfe RA, Dykstra DM, Leichtman AB, Gillespie B, Held PJ. Longitudinal assessment of mortality risk among candidates for liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9: 12-8.
60. Bambha K, Kim WR, Kremers WK, Therneau TM, Kamth PS, Wiesner R, et al. Predicting survival among patients listed for liver transplantation: An assessment of serial MELD measurements. *Am J Transplant* 2004; 4: 1798-804.
61. Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A, Williams LM, Stravitz RT, Sanyal AJ, et al. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology* 2004; 40: 802-10.
62. Biggins SW, Rodriguez HJ, Bacchetti P, Bass NM, Roberts JP, Terrault NA. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41: 32-9.
63. Ruf AE, Kremers WK, Chavez L, Descalzi VI, Podesta LG, Villamil FG. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transp* 2005; 11; 336-43.
64. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, Saab S, Balan V, Schiano T, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology* 2006; 130: 1652-60.
65. Londoño MC, Guevara M, Rimola A, Navasa M, Taurà P, et al. Hyponatremia impairs early posttransplantation outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Gastroenterology* 2006; 130: 1135-43.

66. Wiesner R, Kim W, Malinchoch M, Kamath P, Kremers W, Weinstein J, et al. Prediction of liver transplant outcome based on pre-transplant disease severity: Is there anything better than MELD? [Abstract]. *Hepatology* 2001; 34: 235A.
67. Desai NM, Mange KC, Crawford MD, Abt P, 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: 99-106.
68. Bazarah SM, Peltekian KM, McAlister V, Bitter-Sauermann H, MacDonald AS. Utility of MELD and Child-Turcotte-Pugh scores and the Canadian waitlisting algorithm in predicting short-term survival after liver transplant. *Clin Invest Med* 2004; 27: 162-7.
69. Jacob M, Copley LP, Lewsey JD, Gimson A, Toogood GJ, Rela M, van der Meulen JH. Pretransplant MELD score and post liver transplantation survival in the UK and Ireland. *Liver Transpl* 2004; 10: 903-7.
70. Santori G, Andorno E, Antonucci A, Morelli N, Bottino G, Mondello R, et al. Potential predictive value of the MELD score for short-term mortality after liver transplantation. *Transplant Proc* 2004; 36: 533-4.
71. Nagler E, Van Vlierberghe HV, Colle I, Troisi R, Hemptinne B. Impact of MELD on short-term and long-term outcome following liver transplantation: a European perspective. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 849-56.
72. Onaca NN, Levy MF, Netto GJ, Thomas MJ, Sanchez EQ, Chinnakotla S, et al. Pretransplant MELD score as a predictor of outcome after liver transplantation for chronic hepatitis C. *Am J Transplant* 2003; 3: 626-30.

73. Onaca NN, Levy MF, Sanchez EQ, Chinnakotla S, Fasola CG, Thomas MJ, et al. A correlation between the pretransplantation MELD score and mortality in the first two years after liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9: 117-23.
74. Saab S, Wang V, Ibrahim A, Durazo F, Han S, Farmer DG, et al. MELD score predicts 1-year patient survival post-orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 5: 473-6.
75. Yoo HY, Thuluvath PJ. Short-term postliver transplant survival after the introduction of MELD scores for organ allocation in the United States. *Liver Int* 2005; 25: 536-41.
76. Freeman RB, Harper A, Edwards EB. Excellent liver transplant survival rates under the MELD/PELD system. *Transplant Proc* 2005; 37: 585-8.
77. Habib S, Berk B, Chang C-C, Demetris AJ, Fontes P, Dvorchik I, et al. MELD and prediction of post-liver transplantation survival. *Liver Transp* 2006; 12: 440-7.
78. Lally A, Nixon A, Lewis D, Pomfret E, Pomposelli J, Fabry S, et al. MELD, CTP and Region 1 CMSS equally predict post liver transplant patient survival [Abstract]. *Hepatology* 2001; 34:290A.
79. Brown Jr R, Kumar KS, Russo M, Kinkhabwala M, Rudow DL, Harren P, et al. Model for end-stage liver disease and Child-Turcotte-Pugh score as predictors of pretransplant disease severity, post-transplantation outcome, and resource utilization in United Network for Organ Sharing Status 2A patients. *Liver Transpl* 2002; 8: 278-84.

80. Menon KV, Nyberg SL, Hamsen WS, de Souza N, Rosen CB, Krom RA, et al. MELD and other factors associated with survival after liver transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4: 819-25.
81. Kim DJ, Lee S-K, Jo JW, Kim SJ, Kwon CH, Park JW, et al. Prognosis after liver transplantation predicted by preoperative MELD score. *Transp Proc* 2006; 38: 2095-6.
82. Santoyo J, Suarez MA, Fernandez-Aguilar JL, Daga JA, Sanchez-Perez D, Ramirez C, et al. True impact of the indication of cirrhosis and the MELD on the results of liver transplantation. *Transplant Proc* 2006; 38: 2462-4.
83. Kim WR. Pretransplantation disease severity and posttransplantation outcome [Editorial]. *Liver Transpl* 2003; 9: 124-5.
84. Sachdev M, Hernandez JL, Sharma P, Douglas DD, Byrne T, Harrison E, et al. Liver transplantation in the MELD era: A single-center experience. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1070-8.
85. Ravaioli M, Grazi GL, Ballardini G, Cavrini G, Ercolani G, Cescon M, et al. Liver transplantation with the MELD system: A prospective study from a single European center. *Am J Transplant* 2006; 6: 1572-7.
86. Merion RM. When a patient is too well and when a patient is too sick for a liver transplant? *Liver Transpl* 2004; 10 (suppl. 2): S69-73.
87. Merion R, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5: 307-13.
88. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646-9.

89. Merkel C, Bolognesi M, Sacerdoti D, Bombonato G, Bellini S, Bighin R, Gatta A. The hemodynamic response to medical treatment of portal hypertension as a predictor of clinical effectiveness in the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2000; 32: 930-4.
90. Fernandez-Esparrach G, Sanchez-Fueyo A, Ginés P, Uriz J, Quinto L, Ventura PJ, et al. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. *J Hepatol* 2001; 34: 34: 46-52.
91. Planas R, Balleste B, Alvarez MA, Rivera M, Montoliu S, Galeras JA, et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J Hepatol* 2004; 40: 823-30.
92. de Rave S. EMERALD – better than MELD? Proceedings of the 39th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; 2004 April 14-18; Berlin, Germany. Amsterdam: Elsevier; 2004.
93. Shaw BW Jr, Wood RP, Gordon RD, Iwatsuki S, Gillquist WP, Starzl TE. Influence of selected patients variables and operative blood loss in six-month survival following liver transplantation. *Semin Liver Dis* 1985; 5: 385-93.
94. Adam R, Cailliez V, Majno P, Karam V, McMaster P, Calne R, et al. Normalized intrinsic mortality risk in liver transplantation: European Liver Transplant Registry study. *Lancet* 2000; 356: 621-7.
95. Bilbao I, Armadans L, Lazaro JL, Hidalgo E, Castells L, Margarit C. Predictive factors for early mortality following liver transplantation. *Clin Transplant* 2003; 17: 401-11.

96. Thuluvath PJ, Yoo HY, Thompson RE. A model to predict survival at one month, one year, and five years after liver transplantation based on pretransplant clinical characteristics. *Liver Transpl* 2003; 9: 527-32.
97. Ioannou GN. Development and validation of a model predicting graft survival after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12: 1594-606.
98. Jacob M, Lewsey JD, Sharpin C, Gimson A, Rela M, van der Meulen JH. On behalf of the UK & Ireland Liver Transplant Audit. Systematic review and validation of prognostic models in liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11: 814-25.
99. Lewsey JD, Dawwas M, Copley LP, Gimson A, Van der Meulen JHP. Developing a prognostic model for 90-day mortality after liver transplantation based on pretransplant recipient factors. *Transplantation* 2006; 82: 898-907.
100. Busuttil RW, Shaked A, Millis JM, Jurim O, Colquhoun SD, Shackleton CR, et al. One thousand liver transplants. The lessons learned. *Ann Surg* 1994; 219: 490-9.
101. Jain A, Reyes J, Kashyap R, Dodson F, Demetris AJ, Ruppert K, et al. Long-term survival after liver transplantation in 4,000 consecutive patients at a single center. *Ann Surg* 2000; 232: 490-500.
102. Busuttil RW, Farmer DG, Yersiz H, Hiatt JR, McDiarmid SV, Goldstein LI, et al. Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades. A single-center experience. *Ann Surg* 2005; 241: 905-18.
103. Amador A, Charco R, Martí J, Ferrer J, Mans E, Fondevila C, et al. One thousand liver transplants: The Hospital Clínic experience. *Transplant Proc* 2005; 37: 3916-8.

104. Stieber AC, Gordon RD, Todo S, Tzakis AG, Fung JJ, Casavilla A, et al. Liver transplantation in patients over sixty years of age. *Transplantation* 1991; 51: 271-3.
105. Pirsch JD, Kalayoglu M, D'Alessandro AM, Voss BJ, Armbrust MJ, Reed A, et al. Orthotopic liver transplantation in patients 60 years of age and older. *Transplantation* 1991; 51: 431-3.
106. Emre S, Mor E, Schwartz ME, Katz E, Acarli K, Fukuzawa K, et al. Liver transplantation in patients beyond age 60. *Transplant Proc* 1993; 25: 1075-6.
107. Bromley PN, Hilmi I, Tan KC, Williams R, Potter D. Orthotopic liver transplantation in patients over 60 years old. *Transplantation* 1994; 58: 800-3.
108. Zetterman RK, Belle SH, Hoofnagle JH, Lawlor S, Wei Y, Everhart J, et al. Age and liver transplantation. A report of the Liver Transplantation Database. *Transplantation* 1998; 66: 500-6.
109. Collins BH, Pirsch JD, Becker YT, Hanaway MJ, Van der Werf WJ, D'Alessandro AM, et al. Long-term results of liver transplantation in older patients 60 years of age and older. *Transplantation* 2000; 70: 780-3.
110. Levy MF, Somasundar PS, Jennings LW, Jung GJ, Molmenti EP, Fasola CG, et al. The elderly liver transplant recipient: A call for caution. *Ann Surg* 2001; 33: 107-13.
111. Garcia CE, Garcia RF, Mayer AD, Neuberger J. Liver transplantation in patients over sixty years of age. *Transplantation* 2001; 72: 679-84.

112. Markmann JF, Markmann JW, Markmann DA, Bacquerizo A, Singer J, Holt CD, et al. Preoperative factors associated with outcome and their impact on resource use in 1148 consecutive primary liver transplants. *Transplantation* 2001; 72: 1113-22.
113. Herrero JI, Lucena JF, Quiroga J, Sangro B, Pardo F, Rotellar F, et al. Liver transplant recipients older than 60 years have lower survival and higher incidence of malignancy. *Am J Transplant* 2003; 3: 1407-12.
114. Sánchez-Perez B, Santoyo J, Fernández-Aguilar JL, Suárez MA, Pérez JA, Jiménez M, et al. Preoperative factors and models predicting mortality in liver transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 1499-501.
115. Moore DE, Feurer ID, Speroff T, Gorden L, Wright JK, Chari RS, et al. Impact of donor, technical, and recipient risk factors on survival and quality of life after liver transplantation. *Arch Surg* 2005; 140; 273-7.
116. Dellon ES, Galanko JA, Medapalli RK, Russo MW. Impact of dialysis and older age on survival after liver transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 2183-90.
117. Hong Z, Wu J, Smart G, Kaita K, Wen SW, Paton S, et al. Survival analysis of liver transplant patients in Canada 1997-2002. *Transpl Proc* 2006; 38: 2951-6.
118. U.S. Department of Health and Human Services. 2005 Annual Report of the U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients: Transplant Data 1995-2004. Rockville, MD: Health Resources and Services Administration, Healthcare Systems Bureau, Division of Transplantation [<http://www.hrsa.gov/>]

119. Burroughs AK, Sabin CA, Rolles K, Delvart V, Koram V, Buckels J, et al. on behalf of the European Liver Transplant Association. 3-month and 12-month mortality after first transplant in adults in Europe: predictive models for outcome. *Lancet* 2006; 367: 225-32.
120. Jain AB, Yee LD, Nalesnik MA, Youk A, Marsh G, Reyes J, et al. Comparative incidence of de novo nonlymphoid malignancies after liver transplantation under tacrolimus surveillance epidemiologic end result data. *Transplantation* 1998; 66: 1193-200.
121. Keswani RN, Ahmed A, Keeffe EB. Older age and liver transplantation: a review. *Liver Transpl* 2004; 10: 957-67.
122. Filipponi F, Roncella M, Boggi U, Pietrabissa A, Romagnoli J, Urbani L, et al. Liver transplantation in recipients over 60. *Transplant Proc* 2001; 33: 1465-6.
123. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria nº 541 de 14 de março de 2002.
124. 2006 Annual Report of the U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients: Transplant Data 1996-2005. Health Resources and Services Administration, Healthcare Systems Bureau, Division of Transplantation Rockville, MD.
125. Nair S, Eustace J, Thuluvath PJ. Effect of race on outcome of orthotopic liver transplantation: a cohort study. *Lancet* 2002; 359; 287-93.
126. Evans IVR, Belle SH. U.S. Trends in liver transplantation, 1988 to 2001. In: Busuttil RW, Klintmalm GK, editors. *Transplantation of the Liver*. 2nd. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 1299-322.

127. Higgins RSD, Fishman JA. Disparities in solid organ transplantation for ethnic minorities: Facts and solutions. *Am J Transplant* 2006; 6: 2556-62.
128. Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M, Restuccia T, Jiménez W, Arroyo V, et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: Relevance to liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41: 1282-9.
129. Schepke M, Appenrodt B, Heller J, Zielinski J, Suaerbruch T. Prognostic factors for patients with cirrhosis and kidney dysfunction in the era of MELD: results of a prospective study. *Liver Int* 2006; 26: 834-9.
130. Cuervas-Mons V, Millan I, Gavaler JS, Starzl TE, Van Thiel DH. Prognostic value of preoperatively obtained clinical and laboratory data in predicting survival following orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1986; 6: 922-7.
131. Gonwa TA, Morris CA, Goldstein RM, Husberg BS, Klintmalm GB. Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome – experience in 300 patients. *Transplantation* 1991; 51; 428-30.
132. Doyle HR, Marino IR, Jabbour N, Zetti G, McMichael J, Mitchell S, et al. Early death or retransplantation in adults after orthotopic liver transplantation. Can outcome be predicted? *Transplantation* 1994; 57: 1028-36.
133. Gonwa TA, Klintmalm GB, Levy MF, Jennings LS, Goldstein RM, Husberg BS. Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation. *Transplantation* 1995; 59: 361-5.

134. Gayowski T, Marino IR, Singh N, Doyle H, Wagener M, Fung J, et al. Orthotopic liver transplantation in high-risk patients: Risk factors associated with mortality and infectious morbidity. *Transplantation* 1998; 66: 499-504.
135. Baliga P, Merion R, Turcotte JG, Ham JM, Henley KS, Lucey MR, et al. Preoperative risk factor assessment in liver transplantation. *Surgery* 1999; 112: 704-11.
136. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 2002; 35: 1179-85.
137. Contreras G, Garces G, Quartin AA, Cely A, Lagatta MA, Barreto GA, et al. An epidemiologic study of early renal replacement therapy after orthotopic liver transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 228-33
138. Sanchez EQ, Gonwa TA, Levy MF, Goldstein RM, Mai ML, Hays SR, et al. Preoperative and perioperative predictors of the need for renal replacement therapy after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 2004; 78: 1048-54.
139. Gonwa TA, McBride MA, Anderson K, Mai ML, Wadei H, Ahsan N. Continued influence of preoperative renal function on outcome of orthotopic liver transplantation (OLT) in the US: Where will MELD lead us? *Am J Transplant* 2006; 6: 2651-9.
140. Medeiros DM, Oliveira AC, Barros MF, Cury RA, Sette Jr H, Abdala E, et al. Early mortality in liver transplantation: bilirubin as predictor of outcome. *Transplant Proc* 2004; 36: 931-2.

141. Berenguer M, Prieto M, San Juan F, Rayón JM, Martínez F, Carrasco D, et al. Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology* 2002; 36: 202-10.
142. Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after liver transplantation. *Gastroenterology* 2002; 122: 889-96.
143. Roberts MS, Angus DC, Bryce CL, Valenta Z, Weissfeld L. Survival after liver transplantation in the United States: A disease-specific analysis of the UNOS database. *Liver Transpl* 2004; 10: 886-97.
144. Matinlauri IH, Nurminen MM, Höckersdt KA, Isoniemi HM. Risk factors predicting survival of liver transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 1155-60.
145. Kowdley KV, Brandhagen DJ, Gish RG, Bass NM, Weinstein J, Schilsky ML, et al. Survival after liver transplantation in patients with hepatic iron overload: The National Hemochromatosis Transplant Registry. *Gastroenterology* 2005; 129: 494-503.
146. Greig PD, Froster J, Superina RA, Strasberg SM, Mohamed M, Blendis LM, et al. Donor-specific factors predict graft function following liver transplantation. *Transplant Proc* 1990; 22: 2072-3.
147. Mor E, Klintmalm GB, Gowa TA, Solomon H, Holman MJ, Gibbs JF, Waternberg I, et al. The use of marginal donor for liver transplantation. A retrospective study of 365 liver donors. *Transplantation* 1992; 53: 383-6.

148. Figueras J, Busquets J, Grande L, Jaurrieta E, Perez-Ferreiroa J, Mir J, et al. The deleterious effect of donor high plasma sodium and extended preservation in liver transplantation. A multivariate analysis. *Transplantation* 1996; 61: 410-3.
149. Busuttill RW, Tanaka K. The utility of marginal donors in liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9: 651-63.
150. Pokorny H, Langer F, Herkner H, Schemberger R, Plöchl W, Soliman T, et al. Influence of cumulative number of marginal donor criteria on primary organ dysfunction in liver recipients. *Clin Transplant* 2005; 19: 532-6.
151. Strasberg SM, Howard TK, Molmenti EP, Hertl M. Selecting the donor livers: risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1994; 20: 829-38.
152. 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: 783-90.
153. Adam R, McMaster P, O'Grady JG, Castaing D, Klempnauer JL, Jamieson N, et al, and the European Liver Transplant Association. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl* 2003; 9: 1231-43.
154. Chang GJ, Mahanty HD, Ascher NL, Roberts JP. Expanding the donor pool: can the Spanish model work in the United States? *Am J Transplant* 2003; 3: 1259-63.
155. Karatzas T, Olson L, Ciancio G, Burke GW 3rd, Spires G, Cravero L, et al. Expanded liver donor age over 60 years for hepatic transplantation. *Transplant Proc* 1997, 29: 2830-1.

156. Grande L, Matus D, Rimola A, Manyalic M, Cabrer C, Garcia-Valdecasas JC, et al. Expanded liver donor age over 60 years for liver transplantation. *Clin Transpl* 1998; 297-301.
157. Gastaca M, Valdivieso A, Pijoan J, Errazti M, Hernandez M, Gonzalez J, et al. Donors older than 70 years in liver transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 3851-4.
158. Borchert DH, Glanemann M, Mogl M, Langrehr J, Neuhaus P. Adult liver transplantation using liver grafts from donors over 70 years of age. *Transplant Proc* 2005; 37: 1186-7.
159. Cescon M, Grazi GL, Ercolani G, Nardo B, Ravaioli M, Gardini A, Cavallari AI. Long term survival of recipients of liver grafts from donors older than 80 years: is it achievable? *Liver Transpl* 2003; 9: 1174-80.
160. Marino IR, Doyle HR, Aldrighetti L, Doria C, McMichael J, Gayowski T, et al. Effect of donor age and sex on the outcome of liver transplantation. *Hepatology* 1995; 22: 1754-62.
161. Busquets J, Xiol X, Figueras J, Jaurrieta E, Torras J, Ramos E, et al. The impact of the donor age on liver transplantation: influence of donor age on early liver function and on subsequent patient and graft survival. *Transplantation* 2001; 71: 1765-71.
162. Detre KM, Lombardero M, Belle S, Beringer K, Breen T, Daily P, et al. Influence of donor age on graft survival after liver transplantation – United Network for Organ Sharing. *Liver Transpl Surg* 1995; 5: 311-9.

163. Rustgi SD, Marino G, Halpern MT, Umana WO, Tolleris C, Rustgi VK. Impact of donor age on graft survival among liver transplant recipients: Analysis of the United Network for Organ Sharing Database. *Transplant Proc* 2002; 34: 3295-7.
164. Cuende N, Grande L, SanJuan F, Cuervas-Mons V. Liver transplant with organs from elderly donors: Spanish experience with more than 300 liver donors over 70 years of age [Letter]. *Transplantation* 2002; 73: 1360.
165. Charlton M, Ruppert K, Belle S, Everhart J, Schafer D, Bass N, et al. Predicting mortality following liver transplantation for HCV: the NIDDK Liver Transplant Database Model [Abstract]. *Gastroenterology* 2002; 122: A641.
166. Wali M, Harrison RF, Gow PJ, Mutimer D. Advancing donor liver age and rapid fibrosis progression following transplantation for hepatitis C. *Gut* 2002; 51: 248-52.
167. Russo MW, Galanko JA, Beavers K, Zacks SL, Fried MW, Shrestha R. Expanding the donor pool by transplanting cadaveric livers from older donors: an analysis of patient and graft survival by donor age from the United Network for Organ Sharing [Abstract]. *Hepatology* 2003; 34 (suppl 1): 527A.
168. Machicao V, Bonatti H, Krishna M, Agel BA, Lukens FJ, Nguyen JH, et al. Donor age affects fibrosis progression and graft survival after liver transplantation for hepatitis C. *Transplantation* 2004; 77: 84-92.
169. Condrón SL, Heneghan MA, Patel K, Dev A, Mchutchison JG, Muir AJ. Effect of donor age on survival of liver transplant recipients with hepatitis C virus infection. *Transplantation* 2005; 80: 145-8.

170. Mutimer DJ, Gunson B, Chen J, Berenguer J, Neuhaus P, Castaing D, et al. Impact of donor age and year of transplantation on graft and patient survival following liver transplantation for hepatitis C vírus. *Transplantation* 2006; 81: 7-14.
171. Sanchez-Bueno F, Ortiz ML, Bermejo J, Miras M, Pons JA, Ramirez P, Robles R, Parrila P. Prognostic factors for hepatitis C recurrence in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Transpl Immunol* 2006; 17: 47-50.
172. Belli LS, Burroughs AK, Burra P, Alberti AB, Samonakis D, Camma C, et al. Liver transplantation for HCV cirrhosis: Improved survival in recent years and increased severity of recurrent disease in female recipients: Results of a long term retrospective study. *Liver Transpl* 2007; [published online 16 mar 2007].
173. Yoo HY, Thuluvath PJ. Analysis of UNOS data shows that the outcome of liver transplantation in patients with hepatitis C has remained unchanged between 1991-2001 in the USA [Abstract]. *Hepatology* 2003; 38 (suppl 1); 225A.
174. Cameron AM, Ghobrial RM, Hiatt JR, Carmody IC, Gordon SA, Farmer DG et al. Effect of nonviral factors on hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Ann Surg* 2006; 244: 563-71.
175. Kahn D, Gavaler JS, Makowka L, van Thiel DH. Gender of donor influences outcome after orthotopic liver transplantation in adults. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1485-8.

176. Brooks B, Marlon L, Jennings L, Abbasoglu O, Vodapally M, Goldstein RM, et al. Influence of donor and recipient gender on the outcome of liver transplantation. *Transplantation* 1996; 62: 1784-7.
177. Berrevoet F, Hesse UJ, de Laere S, Jacobs B, Pattyn P, de Hamptinne B. Impact of donor and recipient gender on liver transplantation. *Transplant Proc* 1997; 29: 3431-2.
178. Grande L, Rull A, Rimola A, Manyalic M, Cabrer C, Garcia-Valdecasas JC, et al. Impact of donor gender on graft survival after liver transplantation. *Transplant Proc* 1997; 29: 3373-4.
179. Rustgi VK, Marino G, Halpern MT, Johnson LB, Umana WO, Tolleris CI. Role of gender and race mismatch and graft failure in patients undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2002; 8: 514-8.
180. Zeier M, Döhler B, Opelz G, Ritz E. The effect of donor gender on graft survival. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2570-6.
181. Nair S, Thuluvath PJ. Does race-matched liver transplantation offer any graft survival benefit? *Transplant Proc* 2001; 33: 1523-4.
182. Sherlock S, Dooley J. *Diseases of the Liver and Biliary System*. 11th ed. Oxford (UK): Blackwell Publishing, 2002.
183. Imber CJ, St. Peter SD, Handa A, Friend PJ. Hepatic steatosis and its relationship to transplantation. *Liver Transpl* 2002; 8: 415-23.
184. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Stegal MD, Pirsch JD, Hoffmann RM, et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation – a multivariate analysis. *Transplantation* 1993; 55: 807-13.

185. Imber CJ, Saint Peter SD, Lopez I, Guiver L, Friend PJ. Current practice regarding the use of fatty livers: A Trans-Atlantic survey. *Liver Transpl* 2002; 8: 545-9.
186. Adam R, Reynes M, Johann M, Morino M, Astarcioglu I, Kafetzis I, et al. The outcome of steatotic grafts in liver transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23: 1538-40.
187. Zamboni F, Franchello A, David E, Rocca G, Ricchiuti A, Lavezzo B, et al. Effect of macrovesicular steatosis and other donor and recipient characteristics on the outcome of liver transplantation. *Clin Transplant* 2001; 15: 53-7.
188. Selzner M, Clavien P-A. Fatty liver in liver transplantation. *Sem Liver Dis* 2001; 21: 105-13.
189. Verran D, Kusik T, Painter D, Fisher J, Koorey D, Strasser S, et al. Clinical experience gained from the use of 120 steatotic donor livers for orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9: 500-5.
190. Nocito A, El-Badry AM, Clavien P-A. When is steatosis too much for transplantation? *J Hepatol* 2006; 45: 494-9.
191. Briceño J, Padillo J, Rufian S, Solorzano G, Pera S. Assignment of steatotic livers by the Mayo model for end-stage liver disease. *Transpl Int* 2005; 18: 577-83.
192. Selzner N, Selzner M, Jochum W, Amann-Vesti B, Graf R, Clavien P-A. Mouse livers with macrosteatosis are more susceptible to normothermic ischemic injury than those with microsteatosis. *J Hepatol* 2006; 44: 694-701.

193. Furukawa H, Todo S, Imventarza O, Casavilla A, Wu YM, Scotti-Foglieni C, et al. Effect of cold ischemia time on the early outcome of human hepatic allografts preserved with UW solution. *Transplantation* 1991; 51: 1000-4.
194. Briceño J, Marchal T, Padillo J, Solórzano G, Pera C. Influence of marginal donors on liver preservation injury. *Transplantation* 2002; 74: 522-6.
195. Totsuka E, Fung U, Hakamada K, Tanaka M, Takahashi K, Nakai M, et al. Analysis of clinical variables of donors and recipients with respect short-term graft outcome in human liver transplantation. *Transplant Proc* 2004; 36: 2215-8.
196. Quintieri F, Pugliese O, Mattucci A, Taloli E, Venettoni S, Costa AN. Liver transplantation in Italy: analysis of risk factors associated with graft outcome. *Progress in Transplantation* 2006; 1: 57-64.
197. Cameron AM, Ghobrial M, Yersiz H, Farmer DG, Lipshutz GS, Gordon SA, et al. Optimal utilization of donor grafts with extended criteria. A single-center experience in over 1000 liver transplants. *Ann Surg* 2006; 243: 748-55.
198. Marino I. Are you ready to match donor and recipient in liver transplantation? [Editorial]. *Liver Transpl* 2006; 12: 1575-6.
199. Burra P, Porte RJ. Should donors and recipients be matched in liver transplantation? *J Hepatol* 2006; 45: 488-94.
200. Maluf DG, Edwards EB, Kauffman M. Utilization of extended donor criteria liver allograft: Is the elevated risk of failure independent of the Model for End-stage Liver Disease score of the recipient? *Transplantation* 2006; 82: 1653-7.

201. Avolio AW, Agnes S, Gasbarrini A, Barbarino R, Nure E, Siciliano M, et al. Allocation of nonstandard livers to transplant candidates with high MELD scores: Should this practice be continued? *Transplant Proc* 2006; 38: 3567-71.
202. Stieber AC, Zetti G, Todo S, Tzakis AG, Fung JJ, Marino I, et al. The spectrum of portal vein thrombosis in liver transplantation. *Ann Surg* 1991; 213: 199-206.
203. Gayowski TJ, Marino IR, Doyle HR, Echeverri L, Mieles L, Todo S, Wagener M, Singh N, Yu VL, Fung JJ, Starzl TE. A high incidence of native portal vein thrombosis in veterans undergoing liver transplantation. *J Surg Res* 1996; 60: 333-8.
204. Yerdel MA, Gunson B, Mirza D, Karayalçin K, Olliff S, Buckels J, et al. Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: Risk factors, screening, management, and outcome. *Transplantation* 2000; 69: 1873-81.
205. Manzanet G, Sanjuán F, Orbis P, López R, Moya A, Juan M, et al. Liver transplantation in patients with portal vein thrombosis. *Liver Transpl* 2001; 7: 125-31.
206. Molmenti EP, Roodhouse TW, Molmenti H, Jaiswal K, Jung G, Marubashi S, Sanchez EQ, Gogel B, Levy MF, Goldstein RM, Fasola CG, Elliott EE, Bursac N, Mulligan D, Gonwa TA, Klintmalm GB. Thrombectomy for organized portal vein thrombosis at the time of liver transplantation. *Ann Surg* 2002; 235: 292-6.

207. Dumortier J, Czyglik O, Poncet G, Blanchet MC, Boucaud C, Henry L, et al. Eversion thrombectomy for portal vein thrombosis during liver transplantation. *Am J Transplant* 2002; 2: 934-8.
208. Robles R, Fernández JA, Hernández Q, Ramírez P, Sánchez-Bueno F, Luján JA, et al. Eversion thromboendovenectomy in organized portal vein thrombosis during liver transplantation. *Clin Transplant* 2004; 18: 79-84.
209. Gimeno FA, Calvo J, Loinaz C, Meneu JC, Pérez B, Gomez R, et al. Comparative analysis of the results of orthotopic liver transplantation in patients with and without portal vein thrombosis. *Transplant Proc* 2005; 37: 3899-903.
210. Langnas NA, Marujo WC, Stratta R, Wood P, Ranjan D, Ozaki C, et al. A selective approach to preexisting portal vein thrombosis in patients undergoing liver transplantation. *Am J Surg* 1992; 163: 132-6.
211. Van Thiel D, Schade R, Starzl T, Iwatsuki S, Shaw BW Jr, Gavaler JS, et al. Liver transplantation in adults. *Hepatology* 1982; 2: 637-40.
212. Desai NM, Olthoff KM. Portal vein thrombosis and venous anomalies in liver transplantation. In: Busuttil RW, Klintmalm GK, editors. *Transplantation of the Liver*. 2nd. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 743-54.
213. Mitchell A, John PR, Mayer DA, Mirza DF, Buckels JA, de Ville de G. Improved technique of portal vein reconstruction in pediatric liver transplant recipients with portal vein hypoplasia. *Transplantation* 2002; 73: 1244-7.
214. Shaked A, Busuttil RW. Liver transplantation in patients with portal vein thrombosis and central portacaval shunts. *Ann Surg* 1991; 214: 696-702.

5 ARTIGOS NA VERSÃO EM INGLÊS

5.1 Primeiro Artigo

MODEL FOR THE END-STAGE LIVER DISEASE (MELD) AND DEATH PREDICTION IN A COHORT OF BRAZILIAN PATIENTS ON THE WAITING LIST FOR LIVER TRANSPLANTATION

Formatado segundo as normas da revista *Clinical Transplantation*

MODEL FOR THE END-STAGE LIVER DISEASE (MELD) AND DEATH PREDICTION IN A COHORT OF BRAZILIAN PATIENTS ON THE WAITING LIST FOR LIVER TRANSPLANTATION

Ajacio Brandão^{1, 2, 3}, Sandra C Fuchs², Ana L Gleisner^{1, 2}, Guilherme Mariante Neto¹, Maria L Zanotelli^{1, 4}, Guido Cantisani^{1, 5}

¹ Liver Transplantation Group, Complexo Hospitalar Santa Casa, Porto Alegre, RS, Brazil

² Post-Graduate Program in Medicine: Medical Sciences, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

³ Department of Internal Medicine, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, RS, Brazil

⁴ Post-Graduate Program in Medicine: Surgery, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

⁵ Department of Surgery, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

Name and address for Correspondence:

Dr. Ajacio Brandão

Rua Álvaro N. Pereira, 400 apto. 402,
90570-110, Porto Alegre, RS, Brazil

Phone/Fax: (51) 32148211

e-mail: ajaccio@via-rs.net

Abstract

Background/Aim: To evaluate the accuracy of the MELD score in predicting mortality 3 and 6 months after enlistment of patients with chronic diseases for their first liver transplantation (LT) and to compare it with that of the CTP and EMERALD scores.

Methods: cohort study. ROC curves were used to determine the ability of the scores in predicting 3 and 6 month mortality. The c-statistic was applied to establish the predictive power of each score and the Cox proportional hazard model to estimate the risk of dying.

Results: Two hundred seventy one patients were studied. At enlistment, the mean MELD and EMERALD scores were 14.8 and 26.6, respectively. Approximately 61% of the cases were in the CTP B category. The percentages of patients dying, receiving LT and remaining on the list were respectively 11.8%, 9.2% and 79.0%, at 3 months follow-up and 19.2%, 17.7%, and 63.1%, at 6 months. The 3 month mortality was similarly predicted by the scores MELD, EMERALD and CTP (c-statistic of 0.79, 0.74 and, 0.70, respectively). Six-month mortality presented similar AUC and ROC curves.

Conclusion: All scores predicted the mortality for 3 and 6 months, but the MELD score was the most accurate.

Key words: liver transplantation, outcome, model for end-stage liver disease.

Background

Model for end-stage liver disease (MELD) is a validated scoring system for disease severity based on three independent, readily available, reproducible and inexpensive laboratory tests: serum bilirubin, serum creatinine and the prothrombin time, expressed as an International Normalized Ratio (INR) (1). MELD score is an excellent predictor of mortality in a heterogeneous group of patients with cirrhosis and end stage liver diseases, including cirrhotic patients listed for orthotopic liver transplantation (OLT) (1-4) and alcoholic hepatitis (5-6).

MELD is the score of severity used for adult liver allocation in the United States (7). In Brazil, liver allocation was based only on the length of time on the waiting list, except for patients with acute liver failure or requiring emergency re-transplantation (8). Recently, the Brazilian National System of Transplantation decided to use the MELD score to guide adult liver allocation (9). This decision was based on the accuracy of the MELD score to predict mortality in developing countries, although without being tested in cohorts of patients enlisted for liver transplantation in Brazil (10). Further, depending on the population to which it is applied, mortality in patients with a given MELD score may not be necessarily the same (11).

Other scores have been proposed to predict mortality in this setting, such as the Child-Turcotte-Pugh (CTP) and the Erasmus Model for End-stage Resistant-to-therapy All etiology Liver Disease (EMERALD) scores. MELD is considered superior to CTP (12), which is based on three continuous variables (bilirubin, albumin and prothrombin time) and two discrete variables (ascites and encephalopathy). The EMERALD score was derived from bilirubin and creatinine values (13, 14), which are part of the MELD score. It may be particularly useful as it does not include INR values, which may be unavailable or present inconsistent

values. Preliminary findings suggest that the EMERALD score has an accuracy equivalent to that of MELD in predicting mortality (14).

The main objective of our study was to evaluate the accuracy of the MELD score to predict mortality 3 and 6 months after the enlistment of patients for liver transplantation. In addition, it was compared with the accuracy of the CTP and EMERALD scores.

Patients and Methods

All consecutive adult patients with chronic liver diseases enlisted for orthotopic liver transplantation (OLT) from a deceased donor, between January 2001 and August 2003, in a large tertiary hospital, *Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre*, RS, Brazil, were eligible. Patients with indication of re-transplant or combined liver and kidney transplantation were excluded from the study. The etiology of chronic liver disease was determined using standard diagnostic criteria (15). Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infections were diagnosed by serological detection of the surface antigen or hepatitis C antibody, confirmed by RT – PCR, respectively. Patients with a combination of hepatitis C and some other diseases (*i.e.* alcoholic liver disease) were included in the hepatitis C group. The diagnosis of alcoholic liver disease was based on the exclusion of other causes and significant alcohol consumption of > 60 g/day for ≥ 5 years reported by the patient. Hepatocellular carcinoma was diagnosed based on the Barcelona Consensus Statements (16).

MELD score was calculated using the United Network for Organ Sharing formula (7): $3.8 \log_n \text{ serum bilirubin (mg/dL)} + 11.2 \log_n \text{ INR} + 9.6 \log_n \text{ serum creatinine (mg/dL)} + 6.4$. Serum bilirubin, INR, or creatinine values lower than 1.0 were set to 1.0 to preclude negative score, whereas serum creatinine upper limit was set at 4.0. The MELD score was not limited to 40 and additional points were

not given for hepatocellular carcinoma. Patients, at enlistment were stratified as low risk (≤ 15), medium risk (16-25), and high risk (≥ 25) based on the MELD score (17). CTP score was calculated using the Pugh's modification (12). The formula used to calculate the EMERALD score was: $10.1 \times \ln (\ln (\text{bilirubin in } \mu\text{mol/l})) + 8.9 \times \ln [\ln (\text{creatinine in } \mu\text{mol/l})]$ (14). These scores were calculated using the laboratory results obtained at the time of enlistment.

Primary endpoints were death and transplant determined at the end of follow-up until December 31, 2003. Mortality due to liver failure was determined at 3 and 6-months after enlistment.

Statistical Analysis

Data were analyzed using the SPSS (Statistical Package for Social Science) version 13.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Receiver operating characteristics curves (ROC) were used to present the accuracy of the MELD, CTP, and EMERALD scores for prediction of 3 and 6 month mortality of the patients on the waiting list. The c-statistic (equivalent to the area under the ROC curve – AUC) was applied to establish the predictive power of each score with 95% confidence interval (CI). AUC with no discrimination power has an area of 0.5, while values over 0.8 indicate excellent, and 0.7 to 0.8 mean a clinically useful test (3, 18). Epidat v 3.1 (Dirección Xeral de Saúde Pública, Xunta de Galicia; OPS-OMS) was used to compare the AUC of MELD with each of the other two scores (19), conducted on the same subjects (20). Multivariate analyses were conducted using Cox regression analysis, and Hazard ratios (95% CI) were calculated for each score adjusted for age and sex for the 3 and 6 month survival after enlistment. Age and sex were included in the model since analysis stratified by gender showed that males have higher risk of dying at 3 and 6 months, even considering age and the severity of predictive scores. In the Cox

analysis, patients were assessed at the date of transplantation, or on the waiting list at the end of the study. A P value of < 0.05 was considered statistically significant.

The Institutional Review Board of the *Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre* approved the study protocol.

Results

A total of 316 eligible patients enrolled in the study; 45 were excluded due to either incomplete data for calculation of the scores ($n = 27$), refusal of transplant ($n = 12$), progression of the hepatocellular carcinoma ($n = 5$), or death by causes other than liver failure ($n = 1$). The excluded patients however were not different from those who remained in the cohort regarding mean age (52 ± 8.8 vs. 52.6 ± 10.3 years), sex (58% vs. 61% of males), mean MELD score (15.7 ± 3.3 vs. 14.8 ± 6.5) and hepatitis C as the leading primary disease (58% vs. 46.9%). The mean duration of the follow-up was 239 ± 138 days.

One hundred sixty five males and 106 females (17 to 74 years) with a mean MELD score of 14.8 ± 6.5 and a median of 13 at enlistment were evaluated (Table 1). Approximately 61% of the patients were in CTP B category. The mean EMERALD score was 26.3 ± 2.2 (median = 26.3). The main causes of the end-stage liver disease were hepatitis C, hepatocellular carcinoma or alcoholic liver disease. Overall, 170 patients received liver transplant, while 68 died, and 33 were still on waiting list when the study was closed. No patients were on dialysis before the OLT.

Patients with higher MELD scores (≥ 26) were not transplanted during the six month period of the cohort whereas patients with MELD scores of either ≤ 15 or 16-25 had to wait 94.0 ± 11.1 or 100.5 ± 11.6 days for transplant, respectively.

Six months after enlistment 48 patients received transplants, 52 died and 171 remained on the waiting list (Table 2). Patients who died in the first three months had higher MELD scores at enlistment than those who underwent liver transplantation or were still on the waiting list. Most transplant patients who died within the 3 or 6 month follow-up periods were in the CTP C category. EMERALD scores were about the same for patients who were transplanted and for those dying or remaining in the waiting list.

Figure 1 shows the ROC curves for 3-month mortality for the three scores. The area under the curve for MELD score shows a 79% probability that a randomly selected patient, who is going to die in the next three months, would have MELD score at enrollment indicating a greater risk than a patient who is not going to die. In this cohort, the 3-month mortality was similarly predicted by the MELD score with a c-statistic of 0.79 (95% CI 0.70-0.88) *versus* 0.74 (95% CI 0.64-0.83) for the EMERALD score ($P = 0.15$ vs. MELD) and 0.70 (95% CI 0.61–0.80) for the CTP score ($P = 0.18$ vs. MELD). Result for 6-month mortality presented similar AUC and ROC curves (Figure 2). The AUC between the EMERALD and MELD scores ($P = 0.6$) or CTP and MELD scores ($P = 0.4$) were not significantly different.

Mortality at three and six months after enlistment was greater for male patients and increased markedly in parallel to the MELD scores (Table 3). The risk of dying within three months was four times greater in patients with MELD score of 15-25 and 26 times greater in patients with score ≥ 26 as compared to patients with a score of 15 or lower. These risks were independent of both age and sex of the patients. The MELD for 6-month mortality presented equivalent hazard ratios. An increase of one unit in the EMERALD score elevated the likelihood of dying at 3- and 6-month follow-ups by 50 and 40%, respectively. In order to explore the effect of MELD beyond EMERALD, we included both scores in a Cox regression model. Only MELD score remained significantly associated

with subsequent mortality at 3 and 6 months. The 6- month death probability was 3.5 times higher for patients in the CTP C category than for those in the A category, regardless of age and sex.

Discussion

We present for the first time in Brazil the accuracy of three scores of severity of liver disease to predict mortality in patients enlisted for liver transplantation. Our results confirm that the MELD score is a good predictor of short-term mortality at two time periods (3 and 6 months) in a large number of patients on the waiting list. Patients with intermediate (16 to 25) and high scores (≥ 26) had a risk of dying within 3 months approximately four and thirty times greater than low score (≤ 15) patients. These findings sustain the decision of the Brazilian National System of Transplantation to employ the MELD score when deciding priorities in the waiting list. We also show that MELD, CTP and EMERALD scores are accurate predictors of 3 month mortality for patients on the waiting list for transplant. For 6 month mortality all three scores presented lower AUC than for 3 month mortality, but MELD score still reached the cut-off point of useful predictor.

The prognostic accuracy of the MELD score, measured by c-statistic to predict 3- month mortality in patients waiting liver transplant was similar to the described in other studies (21-23). For the validation of MELD score, as a disease severity index for patients with end-stage liver disease, the AUC for 3-month mortality was 0.78 (IC 95% 0.74-0.81) in the historical cohort of cirrhotic patients (1). Our data shows that the MELD score is useful in predicting 6- month mortality and is consistent with a previous European study (24).

In the United States, the average MELD score at transplant increased comparatively to the pre-MELD era (20.5 versus 17) (25). Despite this shift to

transplant sicker patients, there has been no difference in 1 year patient or graft survival since MELD was introduced (25, 26). In addition, there was a reduction in the liver transplant registration and on waiting list mortality, and an increase in transplantation rates (27, 28). These benefits are being anticipated in Brazil.

Our study was not originally planned to compare the accuracy of the predictive scores. MELD and CTP scores had predictive powers that were not statistically different, but tended to favor the MELD score. The literature presents contradictory data in this regard, with similar accuracy (21, 22) and better results of the MELD score for 3-month (3, 29) and 6-month mortality (30). MELD was also significantly better than the CTP system to predict the mortality risk in patients with liver cirrhosis (31). However, the predictive power for mortality at 3, 6, 9, and 12 months was detected only in patients with high MELD scores (> 14) (31). This suggests that the MELD score seems better in predicting mortality risk in severely ill patients. We further analyzed the data excluding all patients with diagnosis of hepatocellular carcinoma. There were no remarkable changes in the associations and hazard ratios for all scores, but CTP was no longer a predictor of 6-month mortality.

The EMERALD score (14) was developed to overcome the problems with use of INR in the MELD (32, 33). In our cohort, its performance to predict 3- and 6-month mortality was similar to the MELD score. However, the analysis including both scores in the Cox regression model showed that MELD has additional explicative power beyond EMERALD score.

The EMERALD score, included as a continuous variable in the model, remained statistically associated with mortality at 3 and 6 months. These preliminary results suggest that the EMERALD score may be a reasonable surrogate of the MELD score. Further studies are required to identify cutoff points of the EMERALD score that could be used to give priority for patients enlisted for liver transplantation.

Besides predicting mortality, the accuracy of these scores, particularly of the MELD score, should be examined in terms of survival after graft transplantation, considering the donor risk index (34, 35). Our study was not powerful to perform such comparisons, since we have few transplants in some of the categories of the MELD score.

In conclusion, MELD score is a strong predictor of mortality in patients enlisted for liver transplant in Brazil. The introduction of the MELD system in our liver allocation policy is therefore an evidence-based approach to give priority for liver transplantation. The predictive ability of the CTP system is not superior to the MELD score. The accuracy of the EMERALD score is promising, but requires further observations.

Acknowledgements

We thank Dr. Flávio D. Fuchs for his comments and the reviewing of the manuscript.

References

1. KAMATH PS, WIESNER RH, MALINCHOC M et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464.
2. WIESNER RH, MCDIARMID SV, KAMATH PS et al. MELD and PELD: Application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl* 2001; 7: 567.
3. WIESNER R, EDWARDS E, FREEMAN Jr R et al and The 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: 91.
4. SAID A, WILLIAMS J, HOLDEN J et al. Model for end stage liver disease predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. *J Hepatol* 2004; 40: 897.
5. SHET M, RIGGS M, PATEL T. Utility of the Mayo End-Stage Liver Disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *BMC Gastroenterology* 2002; 2: 2.
6. SRIKUJERA W, KYUOLO NL, RUNYON BA, HU K-Q. MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2005; 42: 700.
7. WANG VS, SAAB S. Liver transplantation in the era of model for end-stage liver disease. *Liver Int* 2004; 24: 1.

8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria GM nº 3.407 de 5 de agosto de 1998. Diário Oficial da União nº 149, Brasília, 6 de agosto de 1998.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria GM nº 1.160 de 29 de maio de 2006. Diário Oficial da União nº 103, Brasília, 31 de maio de 2006.
10. TEIXEIRA AC, SOUZA FF, MOTA GA et al. Liver transplantation. Expectations with MELD score for liver allocation in Brazil. *Acta Cir Bras* 2006; 21 (Suppl 1): 12.
11. KAMATH PS, KIM WR. The Model for End-Stage Liver Disease. *Hepatology* 2007; 45: 797.
12. PUGH RWH, MURRAY-LYON IM, DAWSON JL. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*, 1973; 60: 646.
13. de RAVE S. EMERALD – better than MELD? Proceedings of the 39th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; 2004 April 14-18; Berlin, Germany. Amsterdam: Elsevier; 2004.
14. de RAVE S. Heterotopic and orthotopic liver transplantation in man. Studies on outcome and predictive models [Thesis]. Rotterdam, Netherlands: Erasmus Universiteit Rotterdam; 2005.
15. SCHIFF ER, SORREL MF, MADDREY WC (editors): *Schiff's Diseases of the Liver*. 8th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1999.

16. BRUIX J, SHERMAN M, LLOVET JM et al. EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001; 35: 421.
17. HABIB S, BERK B, CHANG C-C et al. MELD and prediction of post-liver transplantation survival. *Liver Transpl* 2006; 12: 440.
18. HANLEY JA, MCNEIL BJ. The meaning and use of the area under a Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve. *Radiology* 1982; 143: 29.
19. DeLONG ER, DeLONG DM, CLARKE-PEARSON DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988; 44: 837.
20. HANLEY JA, MCNEIL BJ. A Method of Comparing the Areas under Receiver Operating Characteristic Curves Derived from the Same Cases. *Radiology* 1983; 148: 839.
21. LLADÓ L, FIGUERAS J, MEMBA R et al. Is MELD really the definitive score for liver allocation? *Liver Transpl* 2002; 8: 795.
22. FOXTON MR, KENDRICK S, SIZER E et al. The Model for End-stage Liver Disease (MELD) score while awaiting liver transplant predicts long-term outcome from liver transplantation [abstract]. *Hepatology* 2004; 40 (Suppl 1): 549A.
23. BURAK KW, MEEBERG G, MYERS RP et al. Should Canada adopt the MELD score for allocation of liver transplants [Abstract]? *Hepatology* 2005; 42 (suppl 1): 322A.

24. BOTTA F, GIANINI E, ROMAGNOLI P et al. MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study. *Gut* 2003; 52: 134.
25. KANWAL F, DULAI GS, SPIEGEL BM, YEE HF, GRALNEK IM. A comparison of liver transplantation outcomes in the pre-vs. post-MELD eras. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 21: 169.
26. YOO HY, THULUVATH PJ. Short-term post liver transplant survival after introduction of MELD scores for organ allocation in the United States. *Liver Int* 2005; 25: 536.
27. WIESNER RH. Evidence-based evolution of the MELD/PELD liver allocation policy. *Liver Transpl* 2005; 11: 261.
28. FREEMAN Jr RB, WIESNER RH, EDWARDS E, HARPER A, MERION R, WOLFE R and the UNOS/OPTN Liver Intestine Transplantation Committee. Results of the first year of the new allocation plan. *Liver Transpl* 2004; 10: 7.
29. KIM W, KREMERS W, MALINCHOC M, ROSEN C, DICKSON ER. Determinants of death on liver transplant waiting list: Waiting time, blood group, or MELD [abstract]? *Hepatology* 2001; 34: 204A.
30. HUO T-I, WU J-C, LIN H-C et al. Evaluation of the increase in model for end-stage liver disease (DeltaMELD) score over time as a prognostic predictor in patients with advanced cirrhosis: risk factors analysis and comparison with initial MELD and Child-Turcotte-Pugh score. *J Hepatol* 2005; 42: 826.
31. HUO T-I, LIN H-C, WU J-C et al. Different model for end-stage liver disease score block distribution may have a variable ability for outcome prediction. *Transplantation* 2005; 80: 1414.

-
32. DEICHER SR. International normalized ratio in patients with liver disease. Lancet 2002; 359: 47-8.
 33. KOVACS M. International normalized ratio and liver impairment [Letter]. Lancet 2002; 359: 1695.
 34. FENG S, GOODRICH NP, BRAGG-GRESHAM JL et al. Characteristics associated with liver graft failure: The concept of a donor risk index. Am J Transplant 2006; 6: 783.
 35. AVOLIO AW, GASBARRINI AS, BARBARINO R et al. Allocation for nonstandard livers to transplant candidates with high MELD scores: Should this practice be continued? Transplant Proc 2006; 38: 3567.

Figures

Figure 1. The area under the ROC curves for the MELD, CTP and EMERALD scores with 3-month mortality as endpoint. C-statistic were: 0.79 (95% CI 95% 0.69-0.88), 0.70 (95% CI 0. 60-0.81), and 0.74 (95% CI 0.64-0.83), respectively.

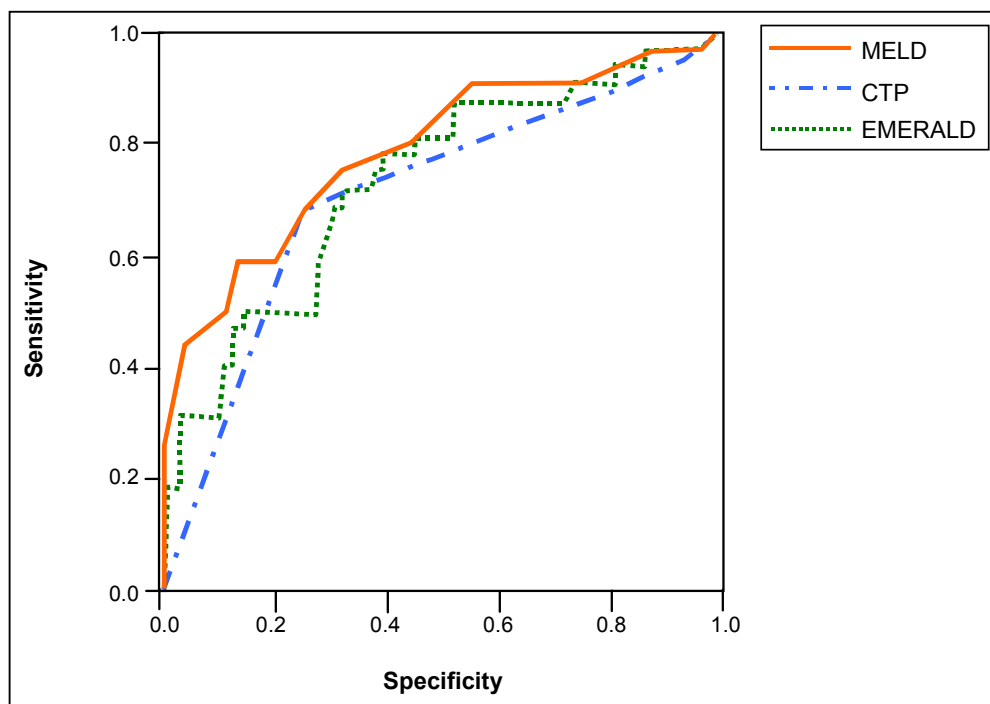


Figure 2. The area under the ROC curves for the MELD, CTP and EMERALD scores with 6-month mortality as endpoint. C-statistic were: 0.71 (95% CI 0.62-0.80), 0.68 (95% CI 0.60-0.77), and 0.68 (95% CI 0.59-0.77), respectively.

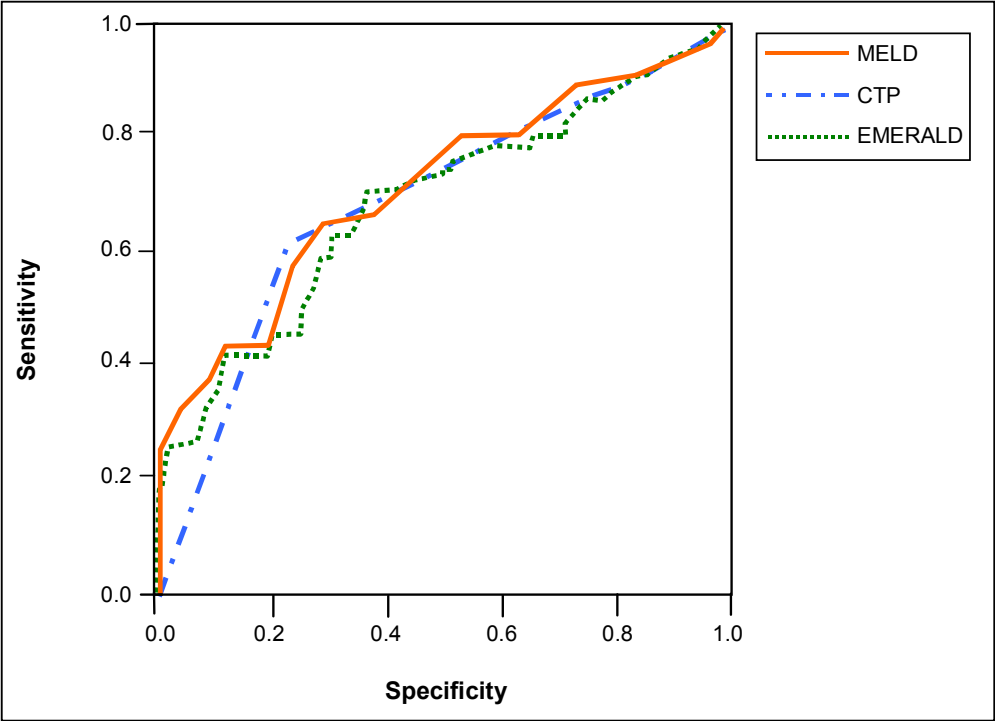


Table 1. Patient characteristics at enrollment on the waiting list for liver transplantation in Southern Brazil (N = 271)

	Mean ± SD or N (%)
Age (years)	52.6 ± 10.3
Male sex	165 (61.0)
International Normalized Ratio	1.7 ± 1.28
Bilirubin (mg/dL)	3.22 ± 3.36
Creatinine (mg/dL)	1.08 ± 0.79
Albumin (g/dL) (N = 258)	3.08 ± 0.58
MELD*	14.8 ± 6.5
Child-Turcotte-Pugh	
A	22 (8.1)
B	165 (60.9)
C	84 (31.0)
EMERALD score	26.3 ± 2.2
Chronic condition at enlistment	
Hepatitis C virus	127 (46.9)
Hepatitis B virus	18 (6.6)
Hepatitis C+B virus	6 (2.2)
Hepatocellular carcinoma	51 (19.0)
Alcoholic cirrhosis	31 (11.0)
Cryptogenic cirrhosis	13 (5.0)
PBC or PSC [†]	5 (1.8)
Other	20 (7.0)
Waiting list (range days)	1-547
> 6 months on waiting list	169 (62)
Time to LT [‡] (days)	301 ± 9
Transplanted total	170 (63)
Time to death (days)	417 ± 14
Dead on waiting list total	68 (25)

*MELD: model for end-stage liver disease, [†]PBC: Primary biliary cirrhosis; PSC: Primary sclerosing cholangitis, [‡]LT: liver transplantation

Table 2. Clinical outcomes and three- and six-month mortality rates of patients with chronic liver disease on the waiting list for liver transplantation in Southern Brazil [Mean \pm DP or N (%)]

	≤ 3 month	≤ 6 month
Transplanted	25 (9.2)	48 (17.7)
Dead on the waiting list	32 (11.8)	52 (19.2)
Alive and in the waiting list	214 (79.0)	171 (63.1)
MELD score*		
Transplanted	14.2 \pm 5.4	15.0 \pm 5.3
Dead on the waiting list	22.8 \pm 11,0	16.9 \pm 4.6
Alive and in the waiting list	13.6 \pm 4.8	12.5 \pm 4.1
Child-Turcotte-Pugh score		
Transplanted		
A	0	1 (2.1)
B	19 (76.0)	33 (68.8)
C	6 (24.0)	14 (29.2)
Dead on the waiting list		
A	2 (6.3)	3 (5.8)
B	8 (25.0)	17 (32.7)
C	22 (68.8)	32 (61.5)
Alive and on the waiting list		
A	20 (9.3)	18 (10.5)
B	138 (64.5)	115 (67.3)
C	56 (26.2)	38 (22.2)
EMERALD score [†]		
Transplanted	26.4 \pm 2.3	27.4 \pm 2.6
Dead on the waiting list	28.0 \pm 2.4	26.7 \pm 2.0
Alive and in the waiting list	26.0 \pm 2.0	25.6 \pm 1.9

*MELD: Model for end-stage liver disease

[†] EMERALD: Erasmus Model for End-stage Resistant-to-therapy All-aetiology Liver Disease

Table 3. Characteristics and severity scores associated with three and six-month mortality of patients on the waiting list for liver transplantation in Southern Brazil

	Patients (N)	3-months			6-months		
		Mortality (%)	HR* (95% CI)	P value	Mortality (%)	HR* (95% CI)	P value
Age (years)							
17-44	47	12.8	1.0	0.9	17.0	1.0	0.9
45-59	163	11.7	0.9 (0.4-2.3)		20.2	1.2 (0.6-2.6)	
≥ 60	61	11.5	0.9 (0.3-2.8)		18.0	1.1 (0.5-2.8)	
Sex							
Female	106	5.7	1.0	0.02	14.2	1.0	0.08
Male	165	15.8	3.0 (1.2-7.3)		22.4	1.7 (0.9-3.1)	
MELD score							
≤ 15	171	4.7	1.0	< 0.001	10.5	1.0	< 0.001
16-25	91	18.7	4.1 (1.8-9.6)		28.6	3.1 (1.7-5.7)	
≥ 26	9	77.8	25.7 (9.2-72.3)		88.9	19.8 (8.4-46.3)	
CTP score							
A	22	9.1	1.0	< 0.001	13.6	1.0	< 0.001
B	165	4.8	0.5 (0.1-2.5)		10.3	0.8 (0.2-2.6)	
C	84	26.2	3.1 (0.7-13.3)		38.1	3.5 (1.1-11.3)	
EMERALD score	271		1.5 (1.3-1.9)	< 0.001		1.4 (1.2-1.6)	< 0.001

* Adjusted for age and sex

5.2 Segundo Artigo

MELD AND OTHER PREDICTORS OF SURVIVAL AFTER LIVER TRANSPLANTATION

Formatado segundo as normas da revista *Transplant International*

MELD AND OTHER PREDICTORS OF SURVIVAL AFTER LIVER TRANSPLANTATION

Ajacio Brandão^{1, 2, 3}, Sandra C Fuchs², Ana L Gleisner^{1, 2}, Maria L. Zanotelli^{1, 4},
Guido Cantisani^{1, 5} on behalf of the Liver Transplantation Group

¹ Liver Transplantation Group, Complexo Hospitalar Santa Casa, Rua Prof. Annes Dias, 285, CEP: 90020-090, Porto Alegre-RS, Brazil

² Post-Graduate Program in Medicine: Medical Sciences, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, 2400 – 2^o andar, CEP: 90035-003, Porto Alegre-RS, Brazil

³ Department of Internal Medicine, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre. Rua Sarmento Leite, 245, CEP: 90050-170, Porto Alegre-RS, Brazil

⁴ Post-Graduate Program in Medicine: Surgery, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, 2400 – 2^o andar, CEP: 90035-003, Porto Alegre-RS, Brazil

⁵ Department of Surgery, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, 2400 – 4^o andar, CEP: 90035-003, Porto Alegre-RS, Brazil

Authorship:

Ajacio Brandão: designed the study, developed the protocol, collected data, analyzed data and wrote the paper.

Sandra C Fuchs: designed the study, analyzed data and reviewed the manuscript.

Ana L Gleisner, Maria L Zanotelli and Guido Cantisani: took part in the project design, performed the transplants, discussed the analysis and reviewed the final version of the manuscript.

Funding sources: no funding sources supporting the work.

Address for Correspondence

Dr. Ajacio Brandão
Rua Álvaro N. Pereira, 400 apto. 402,
90570-110, Porto Alegre-RS, Brazil
Phone/Fax: (51) 3214 8211
e-mail: ajaccio@via-rs.net

Running Title: MELD and post-liver transplantation survival

Abstract

Background: This study examined how reliable is the pre-transplant Model for End-stage Liver Disease (MELD) score in predicting post-transplantation survival and analyzed variables associated with patient survival.

Methods: A cohort study was conducted. ROC curve c-statistics were used to determine the ability of MELD score to predict mortality. The Kaplan-Meier (KM) method was used to analyze survival as a function of time regarding the MELD score and Child-Turcotte-Pugh (CTP) category. The Cox Model was employed to assess the association between baseline risk factors and mortality.

Results: Recipients and donors were mostly male, with a mean age of 51.6 and 38.5 years, respectively (N = 436 transplants). The c-statistic values for 3-month patient mortality were 0.60 and 0.61 for MELD score and CTP category, respectively. KM survival at 3, 6 and, 12 months were lower in those who had a MELD score ≥ 21 or were CTP category C. Multivariate analysis revealed that recipient age ≥ 65 years, MELD ≥ 21 , CTP C category, bilirubin ≥ 7 mg/dL, creatinine ≥ 1.5 mg/dL, hepatocellular carcinoma, and non-white color donor skin were predictors of mortality.

Conclusions: Severe pre-transplant liver disease, age ≥ 65 , non-white skin donor, and hepatocellular carcinoma are associated with poor outcome.

Keywords: Liver transplant, model for end-stage liver disease, outcome, survival rates.

Abbreviations

AUC	Area under the Curve
CTP	Child-Turcotte-Pugh
HCV	Hepatitis C Virus
INR	International Normalized Ratio
LT	Liver Transplantation
MELD	Model for End-stage Liver Disease
ROC	Receiver Operating Characteristics
UNOS	United Network for Organ Sharing

Introduction

Liver transplantation (LT) is the only curative therapy for patients with end-stage liver disease that provides considerable long-term survival. Current survival rates following a LT from a deceased donor have reached 81% at one year and 60% at 10 years (1). However, the liver donor supply remains inadequate to meet the increasing demand, and this discrepancy contributes to the increasing mortality among patients on liver transplant waiting lists (2, 3).

In Brazil, until recently, the basis for deceased liver allocation was time spent on the waiting list, except for patients with acute liver failure or requiring emergency retransplantation (4). In 2006, the Model for End-stage Liver Disease (MELD score, a chronic liver disease severity scoring system (5), was adopted by the Brazilian National System of Transplantation as the basis for deceased liver allocation for adult patients (6). The purpose of the shift in policy was to prioritize transplant candidates and to reduce the number of deaths on the waiting list (7).

The MELD score has been validated as a predictor of survival among patients with a wide variety of liver diseases (8), as well as in candidates on a LT waiting list (9, 10). MELD validity for predicting pre-transplant survival has been established, but its usefulness as a model to predict survival following LT is still controversial (11, 12). Survival after LT is inherently unpredictable because there are several variables unrelated to the patient's preoperative condition that may have an impact on the outcome, such as surgical procedures, functional success of the graft, vascular or biliary complications, and type of immunosuppressive treatment, among other variables (12, 13, 14).

The main objective of our study was to examine how accurately the pre-transplant MELD score predicts post-transplantation survival among patients with chronic liver disease. We also compared the survival prediction accuracy of MELD scores with that of CTP category. Furthermore, we analyzed several recipient and donor variables, including primary disease of the recipient and operative parameters associated with patient survival after LT in a cohort from southern Brazil.

Patients and Methods

Patients

This cohort study included 436 transplant recipient patients who underwent deceased donor primary liver transplantation for end-stage chronic liver disease in a tertiary Hospital (Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre) between August 1991 and June 2005. Recipients of combined liver-kidney transplants (N = 11) were not eligible for this study and recipients of multiple liver transplantation (N = 21) had data collected for the first procedure only. Patients were followed for at least 6 months in order to determine the primary endpoint (death). Patient survival was established from the day of transplantation until the date of death, or until the end of the study, according to the status of the patient at follow-up.

The same surgical team performed all LTs using standard techniques. Since August of 1997 the technique used in patients has been hepatectomy with preservation of the inferior vena cava (the “piggyback” technique) and presently this is the technique of choice and thus was employed here. Organ procurement was done according to standard techniques (15, 16). The University of Wisconsin solution was utilized for cold perfusion in all but 25 patients, in whom a histidine-tryptophan-ketoglutarate solution was used (17).

Immunosuppressive treatment was given according to the protocol at the time of the transplant. Briefly, on the day of transplantation, the patients were started on a rapidly tapering steroid course. After LT, patients received either cyclosporine or tacrolimus (in the last ten years) and prednisone. Mycophenolate sodium, or mycophenolate mofetil, was also prescribed for some patients.

Study Variables

Donors and recipients were categorized according to recipient age (< 65 or \geq 65 years), donor age (\leq 50 or > 50 years) (12), skin color (white or non-white) as a surrogate for race, donor-recipient sex match (identical, male-female, or female-male), and ABO system blood type compatibility (identical/compatible or no).

Variables related to the primary disease of the recipient included etiology of liver disease, classified into non-mutually exclusive categories, and laboratory analysis results for bilirubin, creatinine, sodium, albumin, and international normalized ratio (INR) available immediately prior to the LT. Serum analysis data were used to calculate the scores as continuous variables. The serum bilirubin (< 7 or \geq 7 mg/dL), serum creatinine (< 1.5 or \geq 1.5 mg/dL) (18) and serum sodium (\geq 130 mEq/L or < 130 mEq/L) (19) data were used to split the patients into binary classifications as indicated in parentheses.

MELD score was calculated in accordance with the United Network for Organ Sharing (UNOS) guidelines (20): $3.8 \times \log_n \text{ bilirubin (mg/dL)} + 9.6 \times \log_n \text{ creatinine (mg/dL)} + 11.2 \times (\log_n \text{ INR}) + 6.4$. Serum bilirubin, creatinine, and INR values of lower than 1 were set to 1 to preclude negative values, and serum creatinine upper limit values were set at 4.0. No adjustments were made for malignancy or others conditions. According to the MELD score, patients were stratified into low risk (< 15), medium risk (15-20) or high risk (\geq 21) categories.

CTP category was determined using Pugh's modification (21) and patients were classified accordingly as CTP A, B, or C. Variables related to the operative parameters were categorized into cold ischemia time (≥ 12 h or < 12 h) (22), portal vein thrombosis (yes or no), and transplantation era (era 2: 6/30/2001-6/18/2005 *versus* era 1: 6/9/1991-06/29/2001). The Institutional Review Board of the Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre approved the study protocol.

Statistical Analysis

The data were analyzed using SPSS software (Statistical Package for Social Science) version 13.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA), and are reported as means \pm SD or as absolute and relative frequencies. Receiver operating characteristics curves (ROCs) were used to present the accuracy of the MELD and CTP systems in predicting 3-month mortality after LT. The c-statistic, equivalent to the area under the ROC (AUC), was adopted to establish the predictive power of the variable with a 95% confidence interval (CI). AUC values ≤ 0.5 were considered to be indicative of no discriminating power, values in the range of 0.7 to 0.8 were considered clinically useful, and values over 0.8 were considered to indicate excellent discriminating power (9). Patient survival as a function of time after transplantation was evaluated according to MELD score and CTP category using the Kaplan-Meier method and compared using the Log-rank test. Cox proportional hazards models were used to explore the relationship between baseline risk factors and mortality at 3-, 6-, and 12-months post-LT and over the entire follow-up period, and were presented as hazard ratios and 95% CIs. A multivariate model included the variables statistically associated with the dependent variable in the bivariate analysis.

Results

Patient Follow-up

Follow-up data were available for the entire study group (N = 436). Over the 14.6-year follow-up period, 112 liver allograft recipients (25.7%) died. The causes of death included infection (bacterial, viral and/or fungal) (N = 52), malignancy (recurrent + *de novo*) (N = 9), cardiovascular events (N = 8), central nervous system complications (N = 8), liver failure (recurrent disease) (N = 7), transplant rejection (acute + chronic) (N = 6), intra-operative fatality (N = 4), primary liver nonfunction (N = 3), renal failure (N = 3), post-transplant lymphoproliferative disorder (N = 2), other causes (N = 4), and unknown cause (N = 6). Overall, 21 patients (4.8%) underwent retransplantation. Among these patients, 10 (5.7%) were in the low-risk MELD group, 9 (5.0%) in the medium-risk group, and 2 (3.3%) in the high-risk group prior to the first transplantation.

As shown in Table 1, most of recipients and donors were male and had white skin color. The mean age of the recipients was 51.6 years (range 16.2 – 75.3 years), while the mean age of the donors was 38.5 years (range 5.0 – 79.0 years). In about half of the cases, there was an identical recipient-donor sex match. The leading indication for transplantation was hepatitis C virus (HCV) infection (64.4%), followed by alcoholic cirrhosis (24.5%), and hepatocellular carcinoma (12.6%). The overall mean of pre-transplant MELD score was 16 ± 5 (range 7- 42) and approximately 48% of the patients were in the CTP B category.

Survival Analysis

Overall patient survival was 81.1% at one year post-LT, and 61.0% survived an average of 14.6 years. The 3- and 6-month survival rates after transplantation were significantly lower in recipients who had a MELD score of 21 or higher and were classified as CTP category C (Table 2). However, overall post-transplant survival rates did not differ significantly by MELD score or CTP category.

Multivariate analysis (Table 3), using the Cox proportional hazard model, showed that in the first year after transplantation, recipient age of 65 years and over, a pre-transplant MELD score ≥ 21 , CTP category C designation, a total bilirubin level ≥ 7 mg/dL, and a creatinine level ≥ 1.5 mg/d were independent risk factors for death, regardless of patient age and transplantation era. For the entire follow-up period, non-white skin color of the donor, patient age 65 years and over, and hepatocellular carcinoma were independent predictors of patient mortality. In this study, patients transplanted for hepatocellular carcinoma had a risk of death that was approximately double that of patients receiving their transplants for other illnesses.

Accuracy of MELD Score and CTP Category as Predictors of Patient Survival Within 3 Months of Transplantation

The c-statistic for 3-month mortality was 0.60 (95% CI 0.51-0.69) and 0.61 (95% CI 0.53-0.69) for MELD score and CTP category, respectively.

Discussion

The current study describes the experience of a Brazilian transplant center and provides an evaluation of MELD score and CTP category as predictors of post-LT survival with a long-term follow-up. Consistent with previous findings (13), the present results showed low accuracy for preoperative MELD score and CTP category as predictors of 3-month postoperative mortality (c-statistic < 0.7). The results were not surprising, given that the MELD score was not intended for this use and that survival rates are dependent upon other factors besides disease severity at the time of transplantation (13, 14).

Our data, however, also confirmed that the preoperative severity of hepatic disease, as classified by the MELD and CTP systems, was a risk factor in reducing postoperative survival, with the impact of CTP category and MELD score observed up to six and 12 months post-transplant, respectively. A high MELD score was associated with increased levels of hepatic and renal dysfunction, both of which can influence transplant outcome and, consequently, helps to explain the reduced first-year postoperative survival rates. On the other hand, it is possible that the duration of the MELD score impact was greater than that of CTP given that it also takes renal function into consideration. In the current study, hepatic (total bilirubin ≥ 7 mg/dL) and renal (creatinine ≥ 1.5 mg/dL) dysfunctions were identified as independent risk factors for reduced first-year survival rates following LT. The statistical analysis was adjusted for age of transplant recipient and era of transplant surgery, thus controlling for variables that could have otherwise confounded the results. Although the surgeries were conducted by the same team, there were minor modifications in clinical practices, as well as an increase in the age of recipients, over the course of the study.

MELD score cut-off points are by nature arbitrary. In the current study, we intended to define a category of major risk, utilizing the minimum possible number of

participants that still permitted multivariate analysis and testing of the hypothesis. The cut-off point chosen here (MELD \geq 21) was lower than those utilized previously in studies conducted in the United States and Europe (range of 24 to 36), which were associated with 12-month survival rates of 77% and 69%, respectively (12, 14, 23, 24, 25). Comparison of the present data to these prior studies conducted elsewhere suggests that cut-off point for the greatest risk of death category can vary between populations. This population variability should be considered when utilizing MELD score as a predictor of post-transplant survival rate. Other independent factors associated with reduced postoperative survival rate were identified by multivariate analysis; these included age of recipient (\geq 65 years), hepatocellular carcinoma as the LT-basic disease, and skin color of donor.

Previous research has identified recipient age as a post-transplant risk factor (12, 26, 27, 28). Data from the current cohort study suggested that recipient age (\geq 65) was also an independent risk factor for postoperative survival, even after the data were adjusted for the era when the surgery was conducted. Except for hepatocellular carcinoma, hepatic disease type did not have an impact on transplant survival. Our data suggested that transplant recipients with hepatocellular carcinoma displayed greater risk of death, even after controlling for age and era of transplant. Contrary to what has been reported previously (29, 30), patients infected with hepatitis C virus in the present study did not exhibit a reduced survival rate. In spite of the high infection prevalence rates (65%) observed and the potential for infection recurrence following transplant surgery, the impact of hepatitis C infection may have been minimized due to the younger age range of donors in this group (< 39 years).

Due to the extensive miscegenation in Brazil, it was not possible to categorize study participants by ethnicity; consequently, skin color (white or non-

white) was used (31). Multivariate analysis data suggested there was a two-fold increase in first-year postoperative mortality risk for patients receiving transplants from non-white donors (15.5%). These data are in agreement with an American study suggesting a greater loss in transplanted organs from African-American donors, even in cases where the recipient was also African-American (32). However, further studies, designed to specifically investigate this hypothesis, are still needed.

Our data should be considered in light of the strengths and limitations of the current study, which was based on information collected from transplant patients admitted to the same transplant center. This center is responsible for 47% of the LTs from deceased donors performed in southern Brazil (2). Though this is the first cohort study of transplants performed in Brazil, it has the advantage of including a long patient follow-up period. Additionally, the same team of surgeons performed the transplants in all of the patients. It is noteworthy that although the transplants were performed during a period in which MELD score was not yet utilized as a criterion for choice of LT from deceased donors, pre-transplant protocols included lab tests and clinical information that were used to calculate MELD score and CTP category in 95% and 98% of the study patients, respectively.

Our data suggest that high MELD scores are associated with reduced survival rates, which could, in theory, be used as a criterion against transplantation in this group of patients. However, a comparison of the 71% first-year postoperative survival rate in the high MELD score group with the 24% three-month survival rate of non-transplanted patients (9) is clearly indicative of the benefits of LT, even in patients with greater disease severity (33). Furthermore, the first-year postoperative survival rate among patients with a low MELD score was 83%.

In conclusion, our data suggest that preoperative MELD score and CTP category are not very good predictors of 3-month postoperative mortality. However,

our data also revealed a decrease in first-year postoperative survival rates in patients with a high preoperative MELD score and CTP C and in patients with hepatocellular carcinoma. Future studies are needed to confirm these results as well as to corroborate other Brazilian cohort studies.

Acknowledgements

We thank Dr. Guilherme Mariante for collecting clinical data.

Liver Transplantation Group

Alfeu de Medeiros Fleck Júnior

Cláudio Augusto Marroni

Eduardo Soares Schlindwein

Guillermo Kiss

Ian Leipnitz

Marcos Mucenic

Marcus Vinícius Osório da Silveira

Mário Henrique de Mattos Meine

Tomaz de Jesus Maria Grezzana Filho

References

1. European Liver Transplantation Registry. Available at: <http://www.eltr.org> [accessed 02/22/2007].
2. Anônimo. Registro Brasileiro de Transplantes 2006; 1: Janeiro / Junho de 2006.
3. 2006 Annual Report of the U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients: Transplant Data 1996-2005. Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration, Healthcare Systems Bureau, Division of Transplantation, Rockville, MD; United Network for Organ Sharing, Richmond, VA; University Renal Research and Education Association, Ann Arbor, MI.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria GM nº 3.407 de 5 de agosto de 1998. Diário Oficial da União nº 149, Brasília, 6 de agosto de 1998.
5. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, *et al.* A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; **33**: 464.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria GM nº 1.160 de 29 de maio de 2006. Diário Oficial da União nº 103, Brasília, 31 de maio de 2006.
7. Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, Harper A, Merion,R, Wolfe R, and the UNOS/OPTN Liver and Intestine Transplantation Committee. Results of the First Year of the New Liver Allocation Plan. *Liver Transpl* 2004; **10**: 7.

8. Said A, Williams J, Holden J, *et al.* Model for end-stage liver disease predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. *J Hepatol* 2004; **40**:897.
9. Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, *et al.* MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl* 2001; **7**: 567.
10. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, *et al.* Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; **124**: 91.
11. Nagler E, Van Vlierberghe H, Colle I, Troisi R, Hemptinne B. Impact of MELD on short-term and long-term outcome following liver transplantation: a European perspective. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; **17**: 849.
12. Habib S, Berk B, Chang C-C, *et al.* MELD and prediction of post-liver transplantation survival. *Liver Transpl* 2006; **12** : 440.
13. Ghobrial RM, Gombein J, Steadman R, *et al.* Pretransplant model to predict posttransplant survival in liver transplant patients. *Ann Surg* 2002; **236**: 315.
14. Desai NM, Mange KC, Crawford MD, *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**: 99.
15. Starzl TE, Hakala TR, Shaw BW Jr, *et al.* A flexible procedure for multiple cadaveric organ procurement. *Surg Gynecol Obstet* 1984; **158**: 223.
16. Starzl TE, Miller C, Broznick B, Makowka L. An improved technique for multiple organ harvesting. *Surg Gynecol Obstet* 1987; **165**: 343.

17. Meine M, Zanotelli ML, Neumann J, *et al.* Randomized clinical assay for hepatic grafts preservation with University of Wisconsin or histidine-tryptophan-ketoglutarate solutions in liver transplantation. *Transplant Proc* 2006; **38**: 1872.
18. Bilbao I, Armadans L, Lazaro JL, Hidalgo E, Castells L, Maragarit C. Predictive factors for early mortality following liver transplantation. *Clin Transplant* 2003; **17**: 401.
19. Londoño MC, Guevara M, Rimola A, *et al.* Hyponatremia impairs early posttransplantation outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Gastroenterology* 2006; **130**: 1135.
20. United Network for Organ Sharing. Available at: <http://www.unos.org/resources>. [accessed 3/20/2007].
21. Pugh RWH, Murray-Lyon IM, Dawson, JL. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; **60**: 646.
22. Moore DE, Feurer ID, Speroff T, *et al.* Impact of donor, technical, and recipient risk factors on survival and quality of life after liver transplantation. *Arch Surg* 2005; **140**: 273.
23. Saab S, Wang V, Ibrahim A, *et al.* MELD score predicts 1-year patient survival post-orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; **9**: 473.
24. Onaca NN, Levy MF, Sanchez EQ, *et al.* A correlation between the pretransplantation MELD score and mortality in the first two years after liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; **9**: 117.
25. Jacob M, Copley LP, Lewsey JD, *et al.* Pretransplant MELD score and post liver transplantation survival in the UK and Ireland. *Liver Transpl* 2004; **10**: 903.

26. Markmann JF, Markmann JW, Markmann DA, *et al.* Preoperative factors associated with outcome and their impact on resource use in 1148 consecutive primary liver transplants. *Transplantation* 2001; **72**: 1113.
27. Herrero JI, Lucena JF, Quiroga J, *et al.* Liver transplant recipients older than 60 years have lower survival and higher incidence of malignancy. *Am J Transplant* 2003; **3**: 1407.
28. Oliveira DM, Drachler ML, Oliveira LS. Fatores de risco para a falência do transplante hepático no Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2007; **23**: 187.
29. Condrón SL, Heneghan MA, Patel K, Dev A, Mchutchison JG, Muir AJ. Effect of donor age on survival of liver transplant recipients with hepatitis C virus infection. *Transplantation* 2005; **80**: 145.
30. Mutimer DJ, Gunson B, Chen J, *et al.* Impact of donor age and year of transplantation on graft and patient survival following liver transplantation for hepatitis C virus. *Transplantation* 2006; **81**: 7.
31. Fuchs SC, Guimaraes SM, Sortica C, *et al.* Reliability of race assessment based on the race of the ascendants: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2002; **2**:1.
32. Nair S, Thuluvath PJ. Does race-matched liver transplantation offer any graft survival benefit? *Transplant Proc* 2001; **33**: 1523.
33. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant* 2005; **5**: 307.

Table 1. Characteristics of the cohort of patients who underwent liver transplantation in southern Brazil (N = 436)

	N (%) or mean \pm SD
Donor variables	
Age (N = 382)	38.5 \pm 15.1
White skin color (N = 248)	212 (85.5)
Male sex (N = 433)	242 (55.9)
Recipient variables	
Male sex	286 (65.6)
Age	51.6 \pm 10.9
White skin color	404 (92.7)
Recipient - donor match	
Identical sex	225 (51.9)
Male - female	125 (28.9)
Female - male	83 (19.2)
ABO identical	379 (89.2)
Preoperative diagnosis*	
Chronic viral hepatitis	
Hepatitis C virus	281 (64.4)
Hepatitis B virus	41 (9.4)
Alcoholic cirrhosis	107 (24.5)
Hepatocellular carcinoma	55 (12.6)
Cryptogenic cirrhosis	37 (8.5)
Cholestatic liver disease [†]	16 (3.7)
Autoimmune chronic hepatitis	8 (1.8)
Miscellaneous	21 (4.8)
MELD [‡] score (N = 414)	
< 15	175 (42.3)
15-20	179 (43.2)
\geq 21	60 (14.5)
Child-Turcotte-Pugh score (N = 427)	
A	94 (22.0)
B	206 (48.2)
C	127 (29.7)
Total bilirubin (mg/dL) (N = 431)	3.3 \pm 3.5
Creatinine (mg/dL) (N = 432)	1.0 \pm 0.4
INR (N = 416)	1.6 \pm 0.5
Albumin (g/dL) (N = 410)	3.2 \pm 0.6
Sodium (mEq/L) (N = 365)	136 \pm 5.3
Operative parameters	
Cold ischemia time h (N = 347)	9.4 \pm 3.0
Portal vein thrombosis (N = 417)	76 (18.2)
Transplantation era (quintiles)	
6/1991 – 4/1999	87 (20.0)
5/1999 – 6/2001	87 (20.0)
7/2001 – 10/2002	87 (20.0)
11/2002 – 1/2004	87 (20.0)
1/2004 – 6/2005	88 (20.2)

*Categories were not mutually exclusive

[†] Primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis[‡] Model for End-stage Liver Disease

Table 2. Patient survival according to MELD score and CTP category

	Patient survival after LT (%)				
	N	3 months	6 months	12 months	Overall
MELD score					
< 15	175	88.0	85.7	83.4	76.4
15-20	179	88.8	86.0	82.1	74.7
≥ 21	60	75.0	73.3	71.7	67.2
P value*		0.01	0.03	0.08	0.3
CTP category					
A	94	90.4	89.4	84.0	76.7
B	206	87.9	84.5	81.1	75.9
C	127	78.7	76.4	75.6	66.9
P value*		0.02	0.02	0.2	0.09

LT, liver transplantation; MELD, Model for End-stage Liver Disease; CTP, Child-Turcotte-Pugh
 * Log Rank Test

Table 3. Risk factors for death at 3, 6, 12 month and entire follow-up period after liver transplantation, adjusted for age of the recipient and transplantation era

	Hazard ratio (95% CI)			
	3 months	6 months	12 months	Entire follow-up
Donor variables				
Age > 50 (years)	0.9 (0.4-1.7)	0.7 (0.4-1.3)	0.8 (0.4-1.4)	1.0 (0.6-1.6)
P value	0.7	0.3	0.5	0.1
Non-white skin color	1.7 (0.7-4.0)	1.8 (0.8-4.0)	2.0 (0.9-4.1)	2.0 (1.0-3.9)
P value	0.2	0.13	0.08	0.04
Recipient variables				
Male gender	1.2 (0.7-2.1)	1.0 (0.6-1.7)	1.0 (0.6-1.6)	0.9 (0.6-1.3)
P value	0.5	0.1	0.9	0.5
Age ≥ 65 (years)	2.7 (1.4-5.5)	2.8 (1.5-5.3)	2.7 (1.4-4.9)	2.2 (1.3-3.9)
P value	0.004	0.001	0.002	0.005
Recipient-donor match				
Male - female	1.2 (0.6-2.2)	1.0 (0.5-1.7)	1.1 (0.7-1.9)	0.8 (0.5-1.3)
Female - male	1.2 (0.6-2.3)	1.0 (0.5-1.9)	1.0 (0.5-1.8)	1.1 (0.7-1.8)
P value	0.7	0.1	0.9	0.6
ABO non-identical	1.3 (0.4-4.1)	1.1 (0.3-3.5)	0.9 (0.3-3.0)	0.9 (0.3-2.4)
P value	0.7	0.9	0.9	0.8
Preoperative diagnosis				
Hepatitis C	1.0 (0.6-1.6)	1.1 (0.7-1.8)	1.2 (0.7-2.0)	1.2 (0.8-1.7)
P value	0.9	0.7	0.4	0.4
Hepatitis B	0.8 (0.3-2.3)	0.7 (0.3-1.9)	0.6 (0.2-1.6)	0.8 (0.4-1.7)
P value	0.7	0.5	0.3	0.6
Alcoholic cirrhosis	0.8 (0.4-1.5)	0.8 (0.4-1.4)	0.7 (0.4-1.2)	0.8 (0.5-1.3)
P value	0.5	0.8	0.2	0.3
Hepatocellular carcinoma	0.9 (0.4-2.0)	1.1 (0.6-2.2)	1.5 (0.8-2.6)	1.7 (1.0-2.8)
P value	0.8	0.8	0.2	0.04
Cryptogenic cirrhosis	0.5 (0.2-1.8)	0.6 (0.2-1.7)	0.5 (0.2-1.4)	0.8 (0.4-1.6)
P value	0.3	0.4	0.3	0.8
MELD score				
< 15	1.0	1.0	1.0	1.0
15-20	1.0 (0.5-1.8)	1.0 (0.6-1.9)	1.2 (0.7-2.0)	1.0 (0.7-1.7)
≥ 21	2.2 (1.1-4.4)	2.2 (1.1-4.1)	2.1 (1.1-4.0)	1.3 (0.7-2.3)
P value	0.03	0.04	0.02	0.6
CTP category				
A	1.0	1.0	1.0	1.0
B	1.2 (0.6-2.8)	1.4 (0.6-2.9)	1.1 (0.6-2.1)	1.0 (0.6-1.7)
C	2.6 (1.2-5.7)	2.7 (1.3-5.7)	1.9 (1.0-3.6)	1.4 (0.8-2.5)
P value	0.01	0.009	0.06	0.2
Total bilirubin ≥ 7 (mg/dL)	2.7 (1.4-5.4)	2.4 (1.2-4.7)	2.3 (1.2-4.3)	1.4 (0.8-2.7)
P value	0.005	0.01	0.01	0.3
Creatinine ≥ 1.5 (mg/dL)	2.0 (1.0-3.7)	2.0 (1.1-3.7)	1.8 (1.0-3.2)	1.5 (0.9-2.5)
P value	0.04	0.02	0.05	0.1
INR	1.4 (1.0-1.9)	1.3 (1.0-1.7)	1.2 (0.9-1.7)	1.0 (0.7-1.5)
P value	0.06	0.9	0.2	0.8
Albumin < 2.8 (g/dL)	1.5 (0.9-2.7)	1.6 (0.9-2.8)	1.5 (0.9-2.5)	1.5 (1.0-2.2)
P value	0.2	0.08	0.1	0.08
Sodium < 130 (mEq/L)	1.6 (0.7-3.3)	1.4 (0.6-2.9)	1.2 (0.6-2.5)	1.4 (0.8-2.5)
P value	0.3	0.4	0.6	0.2
Operative parameters				
Portal vein thrombosis	0.8 (0.5-1.6)	0.9 (0.5-1.6)	0.9 (0.5-1.5)	1.0 (0.6-1.7)
P value	0.6	0.7	0.6	0.9
Cold ischemia > 12 h	1.7 (0.9-3.0)	1.4 (0.8-2.4)	1.4 (0.8-2.2)	1.2 (0.6-1.8)
P value	0.9	0.3	0.3	0.5
Transplantation 6/1991-6/2001 [†]	1.6 (0.9-2.9)	1.4 (0.8-2.3)	1.4 (0.9-2.3)	1.3 (0.9-2.0)
P value	0.09	0.2	0.2	0.2

MELD, Model for End-stage Liver Disease, CTP, Child-Turcotte-Pugh; Era 1: 9/06/1991-6/29/2001, Era 2: 6/30/2001-6/18/2005; [†] Hazard ratio also adjusted for MELD score

6 ARTIGOS NA VERSÃO EM PORTUGUÊS

6.1 Primeiro Artigo

ESCORE MELD (*MODEL FOR END-STAGE LIVER DISEASE*) COMO PREDITOR DE MORTE EM UMA COORTE DE PACIENTES BRASILEIROS EM LISTA DE ESPERA PARA TRANSPLANTE HEPÁTICO

**ESCORE MELD (*MODEL FOR END-STAGE LIVER DISEASE*)
COMO PREDITOR DE MORTE EM UMA COORTE DE
PACIENTES BRASILEIROS EM LISTA DE ESPERA PARA
TRANSPLANTE HEPÁTICO**

Ajacio Brandão^{1, 2, 3}, Sandra C Fuchs², Ana L Gleisner^{1, 2}, Guilherme Mariante Neto¹, Maria L Zanotelli^{1, 4}, Guido Cantisani^{1, 5}

¹ Grupo de Transplante Hepático, Complexo Hospitalar Santa Casa, Porto Alegre, RS, Brasil

² Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

³ Departamento de Medicina Interna, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, RS, Brasil

⁴ Programa de Pós-Graduação em Medicina: Cirurgia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

⁵ Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

Nome e endereço para correspondência:

Dr. Ajacio Brandão

Rua Álvaro N. Pereira, 400 apto. 402,

CEP 90570-110, Porto Alegre, RS, Brazil

Phone/Fax: (51) 32148211

e-mail: ajaccio@via-rs.net

Resumo

Objetivos: Avaliar o desempenho do escore MELD em prever mortalidade três e seis meses após inclusão em lista de espera para um primeiro transplante de fígado, em uma coorte de pacientes com doenças hepáticas crônicas, e comparar o desempenho dos escores CTP e EMERALD com o do MELD em prever mortalidade.

Métodos: Estudo de coorte. Utilizaram-se curvas ROC para determinar a habilidade dos escores para prever mortalidade em três e seis meses, a estatística-c para estabelecer o poder preditivo de cada escore e o modelo de regressão dos azares proporcionais de Cox para estimar o risco de morrer.

Resultados: Foram estudados 271 pacientes. Na inclusão, a média dos escores MELD e EMERALD foram 14, 8 e 26, 6, respectivamente. Aproximadamente 61% dos pacientes foram classificados como CTP B. Durante os seguimentos de três e de seis meses, as porcentagens de pacientes que faleceram, foram transplantados ou permaneceram em lista foram 11,8%, 9,2% e 79,0% ou 19,2%, 17,7% e 63,1%, respectivamente. A previsão de mortalidade em três meses foi igualmente prevista pelos escores MELD, EMERALD e CTP (estatísticas-c 0,79, 0,74 e 0,70, respectivamente). Para a mortalidade em seis meses, as curvas ROC e a área sob a curva foram similares.

Conclusão: Os escores preveram mortalidade em três e seis meses, mas o desempenho do escore MELD foi melhor do que o do CTP e do que o do EMERALD.

Introdução

O MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) é um escore validado de gravidade de doença, baseado em três testes laboratoriais facilmente acessíveis, de boa reprodutibilidade e de baixo custo: bilirrubina total, creatinina e tempo de protrombina, expresso como a razão normalizada internacional (RNI) (1). É um excelente preditor de morte em grupos heterogêneos de pacientes com cirrose, incluindo os em lista de espera para transplante hepático (TH) (1-4) e os com hepatite alcoólica (5, 6).

O MELD é o escore de gravidade usado nos Estados Unidos para alocação de fígados (7). No Brasil, até recentemente, a alocação de fígados baseava-se apenas no tempo de espera em lista, com duas exceções: pacientes com hepatite fulminante ou com necessidade urgente de retransplante (8). Recentemente, o Sistema Nacional de Transplantes (SNT) instituiu o escore MELD como critério de alocação de fígados para adultos (9). Essa decisão baseou-se no desempenho do escore MELD em predizer mortalidade em países desenvolvidos, apesar de não avaliado em coortes de pacientes em lista para transplante hepático no Brasil (10). Contudo, dependendo da população na qual é aplicado, a mortalidade observada em paciente com determinado escore pode não ser, necessariamente, a mesma (11).

Outros escores foram propostos para predizer mortalidade neste contexto, como o *Child-Turcotte-Pugh* (CTP) e o *Erasmus Model for End-stage Resistant-to-therapy All-aetiology Liver Disease* (EMERALD). Considera-se o MELD superior ao CTP (12), que utiliza três variáveis contínuas (bilirrubina, albumina e tempo de protrombina) e duas discretas (ascite e encefalopatia hepática). O EMERALD baseia-se nos valores da bilirrubina e da creatinina (13, 14), que fazem parte do escore MELD. Pode ser particularmente útil por não usar o RNI, eventualmente

não disponível ou apresentar resultados inconsistentes. Resultados iniciais sugerem que o escore EMERALD tem desempenho similar ao do MELD em estimar mortalidade (14).

O objetivo principal deste estudo foi examinar a performance do escore MELD em prever mortalidade de pacientes até três e seis meses após a inclusão em lista de espera para transplante hepático. Adicionalmente, se comparou a performance dos escores CTP e EMERALD com a do MELD em estimar mortalidade.

Pacientes e Métodos

Consideraram-se elegíveis pacientes adultos com doença hepática crônica, incluídos em lista de espera para TH, com doador falecido, em um grande hospital terciário (Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, RS, Brasil), entre janeiro de 2001 e agosto de 2003. Foram excluídos da análise pacientes com indicação de retransplante ou de transplante combinado fígado/rim. A etiologia da doença hepática crônica foi estabelecida de acordo com critérios padronizados (15). Os diagnósticos de infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) ou pelo vírus da hepatite C (VHC) foram firmados mediante a detecção do antígeno de superfície do VHB e do anticorpo contra o VHC (confirmado através da pesquisa do RNA por PCR), respectivamente. Pacientes com a combinação de hepatite pelo VHC com outro provável fator etiológico da hepatopatia (por exemplo, uso abusivo de álcool) foram incluídos no grupo hepatite C. O diagnóstico de doença hepática de etiologia alcoólica foi estabelecido com a exclusão de outras causas de cirrose e informação do paciente em consumir mais que 60 g/dia de álcool por no mínimo cinco anos. O diagnóstico de carcinoma hepatocelular foi firmado segundo diretrizes do Consenso de Barcelona (16).

Para o cálculo do MELD empregou-se a equação adotada pela *United Network for Organ Sharing* (UNOS) (7): $3,8 \log_n \text{ bilirrubina sérica (mg/dL)} + 11,2 \log_n \text{ RNI} + 9,6 \log_n \text{ creatinina sérica (mg/dL)} + 6,4$. Valores de bilirrubina, RNI e creatinina inferiores a 1 foram arredondados para 1, a fim de evitar escores negativos e, para creatinina, o valor máximo considerado foi 4. Não foi definido o valor limite de 40 para o escore nem foi atribuída pontuação adicional a pacientes com carcinoma hepatocelular. Considerando-se os valores do escore MELD por ocasião da inclusão em lista, os pacientes foram estratificados como de baixo risco (≤ 15), de risco médio (16-25) e de alto risco (≥ 25) (17). O escore CTP foi calculado segundo a modificação feita por Pugh (12). Para o cálculo do escore EMERALD, empregou-se a equação: $10,1 \times \log_n (\log_n [\text{bilirrubina em } \mu\text{mol/l}]) + 8,9 \times \log_n (\log_n [\text{creatinina em } \mu\text{mol/l}])$ (14). Os escores foram calculados com base nos resultados de exames realizados na inclusão do paciente em lista de espera.

Consideraram-se desfechos principais morte e transplante hepático, registrados até 31 de dezembro de 2003. Determinou-se a mortalidade atribuída à falência hepática em até três e seis meses após inclusão em lista de espera.

Análise Estatística

Utilizou-se o programa SPSS (*Statistical Package for Social Sciences, version 13.0* [SPSS Inc., Illinois, Chicago, USA]) para análise dos dados. Usaram-se curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para apresentar o desempenho dos escores MELD, CTP e EMERALD em prever a mortalidade, em três e seis meses, de pacientes em lista de espera. Adotou-se a estatística-c (equivalente à área sob a curva ROC) para estabelecer o poder preditivo de cada escore, com intervalo de confiança (IC) de 95%. A área sob a curva com valor de 0,5 não possui poder discriminante, ao passo que valor superior a 0,8 indica teste

excelente e valor entre 0,7-0,8 com utilidade clínica (3, 18). Adotou-se o programa Epidat v 3.1 (*Dirección Xeral de Saúde Pública, Xunta de Galicia*; OPS-OMS) para comparar a área sob a curva do escore MELD com as áreas dos outros dois escores (19), considerando-se que os testes foram feitos na mesma amostra (20). Realizaram-se análises multivariadas através do modelo de regressão dos azares proporcionais de Cox, tendo-se calculado as razões de risco (RR) e os IC 95% para sobrevivência três e seis meses após a inclusão na lista de espera, ajustados para idade e sexo. A idade e o sexo foram incluídos no modelo já que a análise estratificada por sexo mostrou que os homens têm maior risco de morrer em três e seis meses, mesmo considerando a idade e os escores de gravidade. Na análise de Cox, os pacientes foram censurados na data do transplante ou, se permanecessem em lista, no final do seguimento. Considerou-se valor de P estatisticamente significativo se inferior a 0,05.

O Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre aprovou o protocolo deste estudo.

Resultados

Dos 316 pacientes elegíveis para inclusão no estudo, 45 foram excluídos da análise por não apresentarem dados para o cálculo dos escores (N = 27), terem desistido de permanecer em lista de espera (N = 12), apresentarem progressão do carcinoma hepatocelular (N = 5) e terem ido a óbito não relacionado à doença hepática (N = 1). O seguimento médio foi de 239 ± 138 dias.

Foram avaliados 165 homens e 106 mulheres, entre 17 e 74 anos, que, ao serem incluídos em lista de espera, apresentavam escore MELD médio de $14,8 \pm 6,5$ (mediana = 13) (Tabela 1). Aproximadamente 61% dos pacientes estavam na categoria B do escore CTP. O escore EMERALD médio foi de $26,3 \pm$

2,2 (mediana = 26,3). As principais doenças que determinaram a inclusão em lista foram cirrose secundária à infecção pelo VHC, carcinoma hepatocelular e cirrose alcoólica. Ao final do estudo, 170 pacientes foram transplantados, 68 faleceram e 33 permaneciam em lista de espera para o transplante.

Nenhum dos pacientes que apresentavam escore MELD igual ou superior a 26 foi transplantado até o final do estudo. Pacientes com escore ≤ 15 ou entre 16 e 25 esperaram $94 \pm 11,1$ ou $100,5 \pm 11,6$ dias pelo TOH, respectivamente.

Seis meses após inclusão em lista, 48 pacientes foram transplantados, 52 faleceram e 171 permaneciam na lista de espera (Tabela 2). Os pacientes que foram a óbito nos três primeiros meses apresentaram escore MELD mais elevado, em comparação aos que foram transplantados ou permaneceram em lista. A maioria dos que faleceram, após três ou seis meses em lista, foram classificados com CTP C quando da inclusão. Não houve diferenças marcantes no escore EMERALD entre pacientes com diferentes desfechos.

A figura 1 apresenta as curvas ROC para mortalidade em três meses, dos três escores. A área sob a curva do escore MELD mostra a probabilidade de 79% de que, entre pacientes escolhidos aleatoriamente, o que morrerá nos próximos três meses terá um escore, por ocasião da inclusão em lista de espera, maior que o do paciente que não morrerá. Nesta coorte, a mortalidade em três meses foi predita de maneira similar pelo escore MELD, com estatística-c de 0,79 (IC 95% 0,70-0,88) *versus* 0,74 (IC 95% 0,64-0,83) para o escore EMERALD (P = 0,15 vs MELD) e de 0,70 (IC 95% 0,61-0,80) para o escore CTP (P = 0,18 vs MELD). Para mortalidade em seis meses, os resultados da área sob a curva foram similares (Figura 2). As áreas sob a curva dos escores EMERALD e MELD (P = 0,6) ou dos escores CTP e MELD (P = 0,4) não foram significativamente diferentes.

A mortalidade, três e seis meses após a inclusão em lista de espera, foi maior em homens e se elevou marcadamente em paralelo ao aumento do escore

MELD (Tabela 3). Pacientes com escore MELD entre 15 e 25 apresentaram risco quatro vezes maior, e os com escore ≥ 26 , aproximadamente 26 vezes maior de morrerem em três meses, em comparação a pacientes com escore 15 ou menos. Esses riscos foram independentes de idade e sexo. Para mortalidade em seis meses, o escore MELD apresentou razões de risco similares. O aumento em uma unidade do escore EMERALD elevou em 50% ou em 40% a probabilidade de óbito em três ou seis meses de seguimento, respectivamente. Para explorar o efeito do MELD além do EMERALD, incluíram-se ambos os escores no modelo de regressão de Cox. O escore MELD permaneceu significativamente associado à mortalidade subsequente, mas não o EMERALD. Pacientes categorizados como CTP C apresentaram um risco 3,5 vezes maior de morrer em seis meses, em comparação com os categorizados como CTP A, independentemente da idade e do sexo.

Discussão

O presente trabalho descreve, pela primeira vez no Brasil, o desempenho de três escores de gravidade de doença hepática para predizer mortalidade em pacientes em lista para transplante hepático. Os resultados confirmaram que o escore MELD é um bom preditor de mortalidade em curto prazo, em dois períodos de tempo, em grande número de pacientes em lista de espera para transplante. Pacientes com escores intermediários (16 a 25) tiveram um risco de morrer, em três meses, mais de quatro vezes acima do dos pacientes com escores inferiores, e pacientes com escore igual ou superior a 26, um risco quase 30 vezes maior de morrer. Estes achados reforçam a decisão do SNT de empregar o escore MELD para dar prioridade a pacientes em lista de espera. Ficou demonstrado também que os escores MELD, CTP e EMERALD foram determinantes de mortalidade em três meses para pacientes em lista de espera

para transplante. Contudo, para seis meses, os três escores apresentaram aéreas sob as curvas inferiores às de três meses, mas o MELD atingiu o valor considerado de utilidade clínica.

A acurácia prognóstica do escore MELD, medida através da estatística-c, para prever mortalidade em três meses de pacientes em lista para transplante foi similar à descrita em outros estudos (21-23). Na validação do escore MELD como índice de gravidade de paciente com doença hepática terminal, a área sob a curva para mortalidade em três meses foi 0,78 (IC 95% 0,74-0,81) na coorte histórica de pacientes cirróticos (1). Os dados do presente trabalho mostraram que o escore MELD é útil para prever mortalidade em seis meses e está em concordância com um estudo europeu (24).

Nos Estados Unidos, o escore MELD médio dos pacientes transplantados aumentou comparativamente à era pré-MELD (20,5 *versus* 17) (25). Apesar de serem transplantados pacientes com doenças mais graves, desde a implementação do escore MELD não foram observadas diferenças nas taxas de sobrevivência em um ano de pacientes e enxertos (25, 26). Adicionalmente, houve uma diminuição no número de novos inscritos e na mortalidade de pacientes em lista de espera, bem como um maior número de transplantes (27, 28). Provavelmente esses benefícios advindos do uso do escore MELD ocorrerão também no Brasil.

Este estudo não foi originalmente planejado para comparar a performance preditiva dos escores. Os escores MELD e CTP apresentaram poder preditivo que não foram significativamente diferentes, mas com tendência a favorecer o MELD. A literatura apresenta resultados contrastantes a esse respeito, apontando desempenho similar (21, 22) e superioridade do escore MELD para mortalidade em três (3, 29) e seis meses (30). O MELD também foi significativamente melhor que o CTP em prever o risco de morte em pacientes com cirrose (31). Contudo, o poder preditivo para mortalidade em 3, 6, 9 e 12 meses foi detectado somente

em pacientes com escore MELD mais elevado (> 14) (31). Isso sugere que o MELD parece ser melhor em prever risco de morte em pacientes mais gravemente enfermos. Foram também analisados os dados excluindo todos os pacientes com diagnóstico de carcinoma hepatocelular. Não houve mudanças significativas nas associações e razões de riscos para qualquer um dos escores, mas o CTP perdeu sua capacidade preditora para mortalidade em seis meses.

O escore EMERALD foi desenvolvido com o objetivo de evitar os problemas advindos com a inclusão do RNI no cálculo do MELD (32, 33). Nesta coorte, seu desempenho em prever mortalidade em três e seis meses foi similar ao do MELD. Contudo, a análise de regressão de Cox mostrou que o escore MELD tem poder explicativo além do EMERALD.

O EMERALD, incluído como variável contínua no modelo, permaneceu significativamente associado com mortalidade em três e seis meses. Estes achados preliminares sugerem que esse escore pode ser um razoável substituto do MELD. Outros estudos são necessários para identificar pontos de corte do escore EMERALD que possam ser usados para dar prioridade a pacientes em lista para transplante hepático.

Além de prever mortalidade, a performance desses escores, particularmente a do MELD, deve ser examinada em relação à sobrevida depois do transplante, levando em consideração o índice de risco do doador (34, 35). Este estudo não tem poder para fazer tais comparações, em razão do pequeno número de transplantes nas diversas categorias do escore MELD.

Em conclusão, o MELD é um excelente preditor de morte para pacientes em lista de espera para TOH no Brasil. A implementação desse escore em nossa política de alocação é um passo em direção a um sistema baseado em evidências para prioridade de transplantes hepáticos. O poder preditivo do escore CTP não é superior ao do MELD. A performance do escore EMERALD é promissora, mas requer estudos adicionais.

Agradecimentos

Agradecemos ao Dr. Flávio D. Fuchs pelos comentários e revisão do manuscrito.

Referências

1. KAMATH PS, WIESNER RH, MALINCHOC M et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464.
2. WIESNER RH, MCDIARMID SV, KAMATH PS et al. MELD and PELD: Application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl* 2001; 7: 567.
3. WIESNER R, EDWARDS E, FREEMAN Jr R et al and The 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: 91.
4. SAID A, WILLIAMS J, HOLDEN J et al. Model for end stage liver disease predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. *J Hepatol* 2004; 40: 897.
5. SHET M, RIGGS M, PATEL T. Utility of the Mayo End-Stage Liver Disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *BMC Gastroenterology* 2002; 2: 2.
6. SRIKUJERA W, KYUOLO NL, RUNYON BA, HU K-Q. MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2005; 42: 700.
7. WANG VS, SAAB S. Liver transplantation in the era of model for end-stage liver disease. *Liver Int* 2004; 24: 1.

8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria GM nº 3.407 de 5 de agosto de 1998. Diário Oficial da União nº 149, Brasília, 6 de agosto de 1998.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria GM nº 1.160 de 29 de maio de 2006. Diário Oficial da União nº 103, Brasília, 31 de maio de 2006.
10. TEIXEIRA AC, SOUZA FF, MOTA GA et al. Liver transplantation. Expectations with MELD score for liver allocation in Brazil. *Acta Cir Bras* 2006; 21 (Suppl 1): 12.
11. KAMATH PS, KIM WR. The Model for End-Stage Liver Disease. *Hepatology* 2007; 45: 797.
12. PUGH RWH, MURRAY-LYON IM, DAWSON JL. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*, 1973; 60: 646.
13. de RAVE S. EMERALD – better than MELD? Proceedings of the 39th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; 2004 April 14-18; Berlin, Germany. Amsterdam: Elsevier; 2004.
14. de RAVE S. Heterotopic and orthotopic liver transplantation in man. Studies on outcome and predictive models [Thesis]. Rotterdam, Netherlands: Erasmus Universiteit Rotterdam; 2005.
15. SCHIFF ER, SORREL MF, MADDREY WC (editors): *Schiff's Diseases of the Liver*. 8th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1999.

16. BRUIX J, SHERMAN M, LLOVET JM et al. EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001; 35: 421.
17. HABIB S, BERK B, CHANG C-C et al. MELD and prediction of post-liver transplantation survival. *Liver Transpl* 2006; 12: 440.
18. HANLEY JA, MCNEIL BJ. The meaning and use of the area under a Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve. *Radiology* 1982; 143: 29.
19. DeLONG ER, DeLONG DM, CLARKE-PEARSON DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988; 44: 837.
20. HANLEY JA, MCNEIL BJ. A Method of Comparing the Areas under Receiver Operating Characteristic Curves Derived from the Same Cases. *Radiology* 1983; 148: 839.
21. LLADÓ L, FIGUERAS J, MEMBA R et al. Is MELD really the definitive score for liver allocation? *Liver Transpl* 2002; 8: 795.
22. FOXTON MR, KENDRICK S, SIZER E et al. The Model for End-stage Liver Disease (MELD) score while awaiting liver transplant predicts long-term outcome from liver transplantation [abstract]. *Hepatology* 2004; 40 (Suppl 1): 549A.
23. BURAK KW, MEEBERG G, MYERS RP et al. Should Canada adopt the MELD score for allocation of liver transplants [Abstract]? *Hepatology* 2005; 42 (suppl 1): 322A.

24. BOTTA F, GIANINI E, ROMAGNOLI P et al. MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study. *Gut* 2003; 52: 134.
25. KANWAL F, DULAI GS, SPIEGEL BM, YEE HF, GRALNEK IM. A comparison of liver transplantation outcomes in the pre-vs. post-MELD eras. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 21: 169.
26. YOO HY, THULUVATH PJ. Short-term post liver transplant survival after introduction of MELD scores for organ allocation in the United States. *Liver Int* 2005; 25: 536.
27. WIESNER RH. Evidence-based evolution of the MELD/PELD liver allocation policy. *Liver Transpl* 2005; 11: 261.
28. FREEMAN Jr RB, WIESNER RH, EDWARDS E, HARPER A, MERION R, WOLFE R and the UNOS/OPTN Liver Intestine Transplantation Committee. Results of the first year of the new allocation plan. *Liver Transpl* 2004; 10: 7.
29. KIM W, KREMERS W, MALINCHOC M, ROSEN C, DICKSON ER. Determinants of death on liver transplant waiting list: Waiting time, blood group, or MELD [abstract]? *Hepatology* 2001; 34: 204A.
30. HUO T-I, WU J-C, LIN H-C et al. Evaluation of the increase in model for end-stage liver disease (DeltaMELD) score over time as a prognostic predictor in patients with advanced cirrhosis: risk factors analysis and comparison with initial MELD and Child-Turcotte-Pugh score. *J Hepatol* 2005; 42: 826.
31. HUO T-I, LIN H-C, WU J-C et al. Different model for end-stage liver disease score block distribution may have a variable ability for outcome prediction. *Transplantation* 2005; 80: 1414.

-
32. DEICHER SR. International normalized ratio in patients with liver disease. Lancet 2002; 359: 47-8.
 33. KOVACS M. International normalized ratio and liver impairment [Letter]. Lancet 2002; 359: 1695.
 34. FENG S, GOODRICH NP, BRAGG-GRESHAM JL et al. Characteristics associated with liver graft failure: The concept of a donor risk index. Am J Transplant 2006; 6: 783.
 35. AVOLIO AW, GASBARRINI AS, BARBARINO R et al. Allocation for nonstandard livers to transplant candidates with high MELD scores: Should this practice be continued? Transplant Proc 2006; 38: 3567.

Figuras

Figura 1. A área sob as curvas ROC para os escores MELD, CTP e EMERALD, considerando como desfecho óbito em 3 meses. Os valores da estatística-c são: 0,79 (IC 95% 0,69-0,88), 0,70 (IC 95% 0,60-0,81) e 0,74 (IC 95% 0,64-0,83), respectivamente.

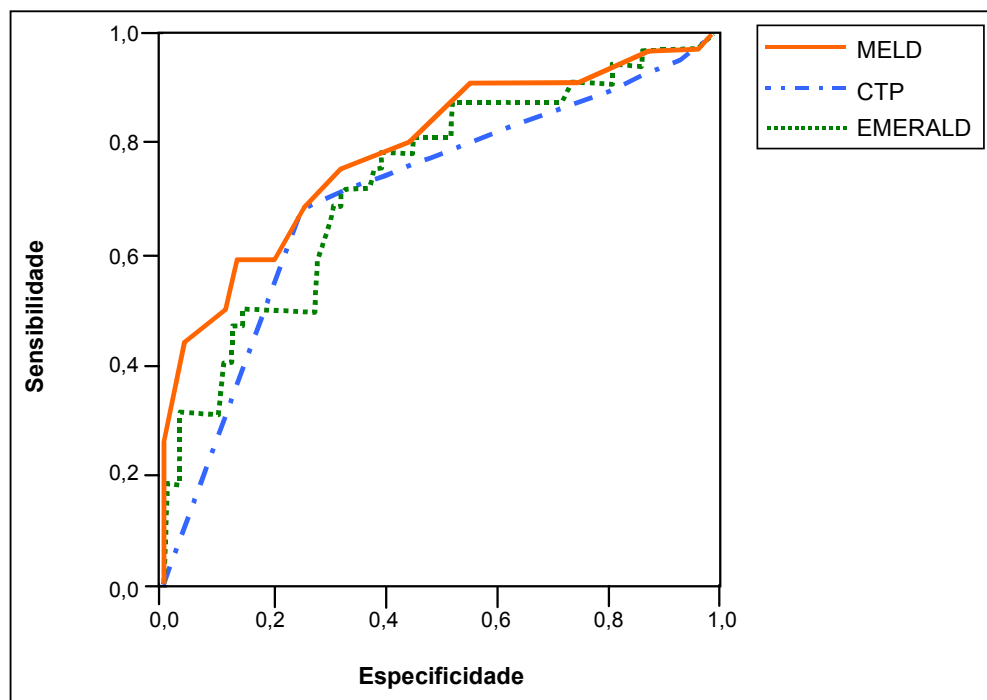


Figura 2. A área sob a curvas ROC para os escores MELD, CTP e EMERALD, considerando como desfecho óbito em 6 meses. Os valores da estatística-c são: 0,71 (IC 95% 0,62-0,80), 0,68 (IC 95% 0,60-0,77) e 0,68(IC 95% 0,59-0,77), respectivamente.

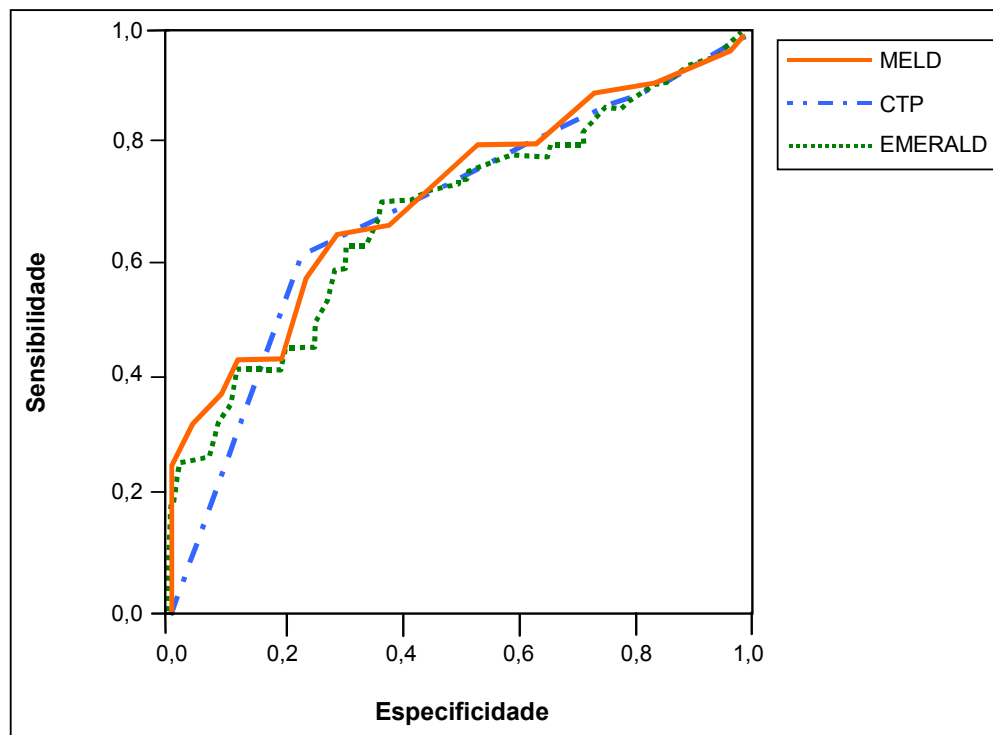


Tabela 1. Características dos pacientes no momento de inclusão em lista para transplante hepático no sul do Brasil (N = 271)

	Média ± DP ou N (%)
Idade (anos)	52,6 ± 10,3
Sexo masculino	165 (61,0)
Razão normalizada internacional	1,7 ± 1,28
Bilirrubina (mg/dL)	3,22 ± 3,36
Creatinina (mg/dL)	1,08 ± 0,79
Albumina (g/dL) (N = 258)	3,08 ± 0,58
MELD*	14,8 ± 6,5
Child-Turcotte-Pugh	
A	22 (8,1)
B	165 (60,9)
C	84 (31,0)
Escore EMERALD [†]	26,3 ± 2,2
Etiologias das doenças de base	
Vírus da hepatite C	127 (46,9)
Vírus da hepatite B	18 (6,6)
Co-infecção vírus C + B	6 (2,2)
Carcinoma hepatocelular	51 (19,0)
Cirrose alcoólica	31 (11,0)
Cirrose criptogênica	13 (5,0)
CBP ou CEP [‡]	5 (1,8)
Outras	20 (7,0)
Tempo em lista (variação em dias)	1-547
> 6 meses em lista de espera	169 (62)
Tempo até o TH [§] (dias)	301 ± 9
Total de transplantes	170 (63)
Tempo até o óbito (dias)	417 ± 14
Total de mortes em lista de espera	68 (25)

*MELD: Model for End-stage Liver Disease; [†]EMERALD: Erasmus Model for End-stage Resistant-to-therapy All-aetiology Disease; [‡]CBP: Cirrose biliar primária; CEP: Colangite esclerosante primária, [§] TH: Transplante hepático

Tabela 2. Desfechos clínicos e taxas de mortalidade, em 3 e 6 meses, de pacientes com doenças hepáticas crônicas, em lista de espera para transplante hepático no sul do Brasil [Média ± DP ou N (%)]

	≤ 3 meses	≤ 6 meses
Transplantados	25 (9,2)	48 (17,7)
Óbitos em lista de espera	32 (11,8)	52 (19,2)
Vivos em lista de espera	214 (79,0)	171 (63,1)
Escore MELD *		
Transplantados	14,2 ± 5,4	15,0 ± 5,3
Óbitos em lista de espera	22,8 ± 11,0	16,9 ± 4,6
Vivos em lista de espera	13,6 ± 4,8	12,5 ± 4,1
Escore Child-Turcotte-Pugh		
Transplantados		
A	0	1 (2,1)
B	19 (76,0)	33 (68,8)
C	6 (24,0)	14 (29,2)
Óbitos em lista de espera		
A	2 (6,3)	3 (5,8)
B	8 (25,0)	17 (32,7)
C	22 (68,8)	32 (61,5)
Vivos em lista de espera		
A	20 (9,3)	18 (10,5)
B	138 (64,5)	115 (67,3)
C	56 (26,2)	38 (22,2)
Escore EMERALD[†]		
Transplantados	26,4 ± 2,3	27,4 ± 2,6
Óbitos em lista de espera	28,0 ± 2,4	26,7 ± 2,0
Vivos em lista de espera	26,0 ± 2,0	25,6 ± 1,9

*MELD: *Model for end-stage liver disease*; [†]EMERALD: *Erasmus Model for End-stage Resistant-to-therapy All-aetiology Liver Disease*

Tabela 3. Características e escores de gravidade associados com mortalidade, em 3 e 6 meses, de pacientes em lista de espera para transplante hepático no sul do Brasil

	Pacientes (N)	3 meses			6 meses		
		Mortalidade (%)	RR* (IC 95%)	Valor P	Mortalidade (%)	RR* (95% CI)	Valor P
Idade (anos)				0,9			0,9
17-44	47	12,8	1,0		17,0	1,0	
45-59	163	11,7	0,9 (0,4-2,3)		20,2	1,2 (0,6-2,6)	
≥ 60	61	11,5	0,9 (0,3-2,8)		18,0	1,1 (0,5-2,8)	
Sexo				0,02			0,08
Feminino	106	5,7	1,0		14,2	1,0	
Masculino	165	15,8	3,0 (1,2-7,3)		22,4	1,7 (0,9-3,1)	
Escore MELD				< 0,001			< 0,001
≤ 15	171	4,7	1,0		10,5	1,0	
16-25	91	18,7	4,1 (1,8-9,6)		28,6	3,1 (1,7-5,7)	
≥ 26	9	77,8	25,7 (9,2-72,3)		88,9	19,8 (8,4-46,3)	
Escore CTP				< 0,001			< 0,001
A	22	9,1	1,0		13,6	1,0	
B	165	4,8	0,5 (0,1-2,5)		10,3	0,8 (0,2-2,6)	
C	84	26,2	3,1 (0,7-13,3)		38,1	3,5 (1,1-11,3)	
Escore EMERALD	271		1,5 (1,3-1,9)	< 0,001		1,4 (1,2-1,6)	< 0,001

* Ajustado para idade e sexo

6.2 Segundo Artigo

MELD E OUTROS PREDITORES DE SOBREVIVÊNCIA APÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO

MELD E OUTROS PREDITORES DE SOBREVIDA APÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO

Ajacio Brandão^{1, 2, 3}, Sandra C Fuchs², Ana L Gleisner^{1, 2}, Maria L Zanotelli¹,
Guido Cantisani¹ pelo Grupo de Transplante Hepático

¹ Grupo de Transplante Hepático, Complexo Hospitalar Santa Casa, Rua Prof. Annes Dias, 285, CEP: 90020-090, Porto Alegre-RS, Brasil

² Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, 2400 – 2º andar, CEP: 90035-003, Porto Alegre-RS, Brasil

³ Departamento de Medicina Interna, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre. Rua Sarmento Leite, 245, CEP: 90050-170, Porto Alegre-RS, Brasil

⁴ Programa de Pós-Graduação em Medicina: Cirurgia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, 2400 – 2º andar, CEP: 90035-003, Porto Alegre-RS, Brasil

⁵ Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, 2400 – 4º andar, CEP: 90035-003, Porto Alegre-RS, Brasil

Participação dos autores:

Ajacio Brandão: desenhou o estudo, elaborou o protocolo, coletou e analisou os dados, e escreveu o artigo.

Sandra C Fuchs: desenhou o estudo, analisou os dados e revisou o manuscrito.

Ana L Gleisner, Maria L Zanotelli and Guido Cantisani: participaram do desenho do estudo, realizaram os transplantes hepáticos, discutiram a análise dos dados e revisaram a versão final do manuscrito.

Financiamento: nenhuma fonte financiadora auxiliou a pesquisa.

Endereço para correspondência

Ajacio Brandão
Rua Álvaro N. Pereira, 400 apto. 402,
CEP 90570-110
Porto Alegre-RS, Brazil
Fone/Fax: (51) 32148211
e-mail: ajaccio@via-rs.net

Running Title: MELD e sobrevida pós-transplante

Resumo

Objetivos: Este estudo avalia a acurácia do *Model for End-stage Liver Disease* (MELD) pré-transplante em prever a sobrevida pós-transplante e analisa variáveis associadas com a sobrevida de pacientes.

Métodos: Estudo de coorte. Utilizaram-se curvas ROC e a estatística-c para estabelecer o poder dos escores em prever mortalidade. O método Kaplan-Meier (KM) foi usado para analisar a sobrevida em função do tempo, em relação ao MELD e à categoria do escore Child-Turcotte-Pugh (CTP). O modelo de regressão dos azares proporcionais de Cox foi empregado para avaliar a associação entre os fatores de risco de base e mortalidade.

Resultados: A maioria dos receptores e doadores eram homens, com média de idade de 51,6 e 38,5 anos, respectivamente (N = 436 transplantes). Os valores da estatística-c para mortalidade em três meses foram 0,60 e 0,61 para o MELD e o CTP, respectivamente. O método KM mostrou que a sobrevida em três, seis e 12 meses foi menor em pacientes com MELD ≥ 21 ou CTP C. Análise multivariada revelou que idade do receptor ≥ 65 anos, MELD ≥ 21 , CTP categoria C, bilirrubina ≥ 7 mg/dL, creatinina $\geq 1,5$ mg/dL, carcinoma hepatocelular e doador com cor da pele não-branca foram preditores de mortalidade.

Conclusões: Doença hepática grave pré-transplante, idade ≥ 65 anos, doador com cor da pele não-branca e carcinoma hepatocelular associam-se com pior prognóstico.

Palavras-chave: Transplante de fígado, *Model for End-stage Liver Disease*, taxas de sobrevida

Abreviações

CTP	Child-Turcotte-Pugh
VHC	Vírus da Hepatite C
RNI	Relação Normalizada Internacional
TH	Transplante Hepático
MELD	<i>Model for End-stage Liver Disease</i>
ROC	<i>Receiver Operating Characteristics</i>
UNOS	<i>United Network for Organ Sharing</i>

Introdução

Transplante hepático (TH) é o único tratamento curativo que possibilita consideráveis taxas de sobrevida, por longo tempo, para pacientes com doença hepática terminal. Atualmente, a sobrevida de pacientes submetidos a TH com enxerto proveniente de doador falecido é de 81% em um ano e de 60% em 10 anos (1). Contudo, o número de doadores permanece inadequado para atender uma demanda crescente, e essa discrepância contribui para o aumento da mortalidade de pacientes em lista de espera para TH (2, 3).

No Brasil, até recentemente, o critério de alocação de fígados provenientes de doador falecido considerava o tempo em lista de espera, excetuando pacientes com insuficiência hepática aguda grave ou com necessidade de retransplante de urgência (4). Em 2006, o Sistema Nacional de Transplantes adotou o *Model for End-stage Liver Disease* (MELD), um escore de gravidade de doenças hepáticas crônicas (5) para alocação de enxertos provenientes de doador falecido para TH de pacientes adultos (6). O objetivo principal dessa mudança foi priorizar mais adequadamente os candidatos a transplante e reduzir o número de mortes em lista de espera (7).

O MELD foi validado como preditor de sobrevida de pacientes com uma ampla variedade de doenças hepáticas (8), assim como de candidatos em lista de espera para TH (9, 10). A validade do MELD para predizer sobrevida antes do TH foi estabelecida, mas sua utilidade como modelo para predizer a sobrevida após o TH ainda é controversa (11, 12). A sobrevida depois do TH é naturalmente imprevisível, porque existem variáveis não relacionadas à condição pré-operatória que podem ter impacto nos resultados do transplante, como, por exemplo, os procedimentos cirúrgicos, o funcionamento do enxerto, as complicações vasculares ou biliares e o tipo de imunossupressão (12, 13, 14).

O objetivo principal deste estudo foi avaliar a acurácia do escore MELD pré-transplante em prever a sobrevida pós-transplante em pacientes com doença hepática crônica. Também se comparou a acurácia do MELD com a do CTP. Adicionalmente, analisaram-se variáveis do doador e do receptor, incluindo a doença de base do receptor, e parâmetros operatórios na sobrevida após TH em uma coorte de pacientes do sul do Brasil.

Pacientes e Métodos

Pacientes

Esta coorte incluiu 436 pacientes com doença hepática crônica, submetidos a um primeiro transplante, com enxerto proveniente de doador falecido, em um hospital terciário (Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre), entre agosto de 1991 e junho de 2005. Não foram elegíveis para o estudo os receptores de transplante combinado fígado e rim (N = 11) e para os submetidos a retransplante (N = 21) consideraram-se apenas os dados do primeiro procedimento. Os pacientes foram acompanhados por no mínimo seis meses para determinação do desfecho primário (óbito). Considerou-se como sobrevida do paciente o tempo transcorrido da data do transplante até a data do óbito ou do final do estudo, de acordo com o estado do paciente no final do seguimento.

A mesma equipe cirúrgica realizou todos os transplantes, utilizando as técnicas padrão. A partir de agosto de 1997 passou a ser realizada a hepatectomia com preservação da veia cava (técnica de *piggyback*) e, presentemente, essa é a técnica de escolha. A cirurgia do doador foi efetuada segundo técnicas padrão (15, 16). A solução de Wisconsin foi utilizada para perfusão fria em praticamente todos pacientes com exceção de 25, nos quais foi empregada a solução de histidina-triptofano-cetogluturato (17).

O tratamento imunossupressor foi feito de acordo com o protocolo utilizado na ocasião. Resumidamente, administrava-se corticosteróide no dia do dia do transplante, com redução rápida da dose. Após, a imunossupressão era feita com ciclosporina ou tacrolimus (nos anos mais recentes) e prednisona. Em alguns pacientes também foi empregado micofenolato sódico ou micofenolato de mofetila.

Variáveis do Estudo

Doadores e receptores foram categorizados de acordo com a idade do receptor (< 65 ou ≥ 65 anos), a idade do doador (≤ 50 ou > 50 anos), a cor da pele (branca ou não-branca) como indicativa da raça, a compatibilidade de sexo entre doador e receptor (idêntico, masculino-feminino, feminino-masculino) e a compatibilidade do sistema ABO (idêntico/compatível ou não).

Variáveis relacionadas à doença de base do receptor incluíram a etiologia da doença hepática, classificada em categorias não mutuamente exclusivas, e resultados de exames laboratoriais de bilirrubina total, creatinina, sódio sérico e relação normalizada internacional (RNI), realizados o mais próximo possível do dia do transplante. Os resultados dos exames foram empregados para calcular os escores como variáveis contínuas. Os resultados da bilirrubina (< 7 ou ≥ 7 mg/dL), da creatinina sérica (< 1,5 ou ≥ 1,5 mg/dL) (18) e do sódio sérico (≥ 130 mEq/L ou < 130 mEq/L) (19) foram usados para classificar os pacientes em dois grupos, como indicado nos parênteses.

O escore MELD foi calculado de acordo com a orientação da *United Network for Organ Sharing* (UNOS) (20): $3,8 \times \log_n \text{ bilirrubina (mg/dL)} + 9,6 \times \log_n \text{ creatinina (mg/dL)} + 11,2 \times (\log_n \text{ RNI}) + 6,4$. Para evitar que o escore MELD apresentasse valores negativos, os valores de bilirrubina, creatinina e RNI inferiores a um foram arredondados para a unidade. O valor máximo considerado para a

creatinina foi quatro. Não foram feitos ajustes para neoplasias ou outras condições. De acordo com o escore MELD, os pacientes foram categorizados como de baixo (< 15), de médio (15-20) ou de alto risco (≥ 21). As categorias do CTP foram definidas de acordo com a modificação proposta por Pugh (21), sendo os pacientes classificados como CTP A, B e C. As variáveis relacionadas aos parâmetros operatórios foram categorizadas em tempo de isquemia fria (≥ 12 h ou < 12 h) (22), presença de trombose portal (sim ou não) e período de realização do TH (época 2: 30/06/2001-18/06/2005 vs época 1: 09/06/1991-29/06/2001). O Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre aprovou o protocolo de pesquisa.

Análise Estatística

Os dados foram analisados utilizando-se o programa SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*), versão 13,0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) e são informados como médias \pm desvio padrão (DP) ou como freqüências absolutas ou relativas. Curvas ROC (*Receiver Operating Characteristics*) foram usadas para apresentar a acurácia do MELD e do CTP para predizer mortalidade em três meses após o transplante. Adotou-se a estatística-c, equivalente à área sob a curva ROC, para estabelecer o poder preditivo de cada escore, com intervalo de confiança (IC) de 95%. A área sob a curva com valor de 0,5 não possui poder discriminatório, ao passo que valor superior a 0,8 indica teste excelente, e valor entre 0,7-0,8 com utilidade clínica (9). O impacto do MELD e do CTP na sobrevivência de pacientes em função do tempo após o TH foi analisado através do método de Kaplan-Meier, utilizando-se o teste *Log Rank* para comparação. O modelo de regressão dos azares proporcionais de Cox foi usado para explorar a relação entre os fatores de risco de base e a mortalidade em até três, seis e doze meses e durante todo o seguimento após o TH, tendo-se

calculado as razões de risco (RR) e os IC de 95%. O modelo de análise multivariada incluiu as variáveis estatisticamente associadas com a variável dependente na análise bivariada.

Resultados

Seguimento dos Pacientes

Efetuuou-se o seguimento de todos os pacientes (N = 436) incluídos no estudo. No período de 14,6 anos, 112 pacientes transplantados (25,7%) faleceram. As causas dos óbitos foram infecções (bacteriana, viral e/ou fúngica) (N = 52), neoplasias malignas (recorrente + *de novo*) (N = 9), eventos cardiovasculares (N = 8), complicações relacionadas ao sistema nervoso central (N = 8), falência hepática (recorrência da doença de base) (N = 7), rejeição (aguda + crônica) (N = 6), eventos transoperatórios (N = 4), não-funcionamento primário do enxerto (N = 3), insuficiência renal (N = 3), doenças linfoproliferativas (N = 2), outras causas (N = 4) e causas desconhecidas (6). No total, 21 pacientes (4,8%) foram retransplantados. Entre esses, 10 (5,7%) pertenciam, antes do primeiro transplante, ao grupo de escore MELD de baixo risco, nove (5,0%) ao grupo de risco médio e 2 (3,3%) ao grupo de alto risco.

Como mostrado na Tabela 1, a maioria dos receptores e dos doadores eram homens com a cor da pele branca. A média de idade dos receptores foi de 51,6 anos (variação: 16,6-75,3 anos), e a dos doadores, de 38,5 (variação: 5,0-79,0 anos). Em aproximadamente 50% dos casos receptor e doador pertenciam ao mesmo sexo. A principal indicação do transplante foi cirrose secundária à infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) (64,4%), seguida de cirrose por álcool (24,5%) e carcinoma hepatocelular (12,6%). O escore MELD médio antes do TH foi $16,5 \pm 5$ (variação: 7-42) e aproximadamente 48% dos pacientes estavam na categoria B do escore CTP.

Análise de Sobrevida

No cômputo geral, a sobrevida de pacientes um ano pós-TH foi de 81,1%, e 61% sobreviveram em média 14,6 anos. As taxas de sobrevida três e seis meses após o transplante foram significativamente menores em receptores que tinham escore MELD 21 ou mais e estavam na categoria C do CTP (Tabela 2).

Análise multivariada (Tabela 3), usando o modelo de regressão dos azares proporcionais de Cox, mostrou que, no primeiro ano pós-transplante, foram fatores de risco, independentemente da idade do paciente e do período em que o TH foi realizado: idade do receptor igual ou superior a 65 anos, escore MELD pré-transplante 21 ou mais, CTP classe C, bilirrubina total ≥ 7 mg/dL e creatinina $\geq 1,5$ mg/dL. Para todo o período de seguimento, constituíram-se preditores de morte do paciente cor de pele não-branca do doador, receptor com 65 ou mais anos de idade e carcinoma hepatocelular como doença de base. Neste estudo, pacientes submetidos a TH por carcinoma hepatocelular tiveram um risco de morte aproximadamente duas vezes maior que os transplantados por outras doenças.

Acurácia do MELD e do CTP como Preditores de Sobrevida Dentro de Três Meses Pós-Transplante

A estatística-c para mortalidade em três meses foi 0,60 (IC 95% 0,51-0,69) e 0,61 (IC 95% 0,53-0,69) para os escores MELD e categoria CTP, respectivamente.

Discussão

Este estudo descreve a experiência de um centro de transplante brasileiro e fornece uma avaliação do MELD e do CTP como preditores de sobrevida pós-TH, utilizando um longo período de seguimento. Consistente com achados

prévios (13), o estudo mostrou que os escore MELD e a categoria do CTP antes do TH têm pequena acurácia como preditores de sobrevida até três meses após o transplante (estatística-c < 0,70). Os resultados não são surpreendentes, considerando-se que o MELD não foi desenvolvido com essa finalidade e que as taxas de sobrevida pós-transplante são dependentes de outros fatores, além da gravidade da doença hepática anterior ao TH (13, 14).

Os resultados também confirmam que a gravidade da doença hepática antes do TH, identificada pelo MELD e pelo CTP, foi um fator de risco para menor sobrevida, com o impacto do CTP e do MELD observados até seis e 12 meses depois do transplante, respectivamente. Escore MELD alto associou-se a maiores disfunções hepática e renal, ambas capazes de influenciar os resultados do TH, o que, por consequência, poderia ajudar a explicar a menor sobrevida observada no primeiro ano pós-TH. Por outro lado, é possível que o impacto do MELD se manifeste por um período mais longo que o do CTP, por incluir a função renal. Neste estudo, identificaram-se as funções hepática (bilirrubina ≥ 7 mg/dL) e a renal (creatinina $\geq 1,5$ mg/dL) como fatores de risco independentes para menor sobrevida no primeiro anos pós-TH. A análise estatística foi ajustada para a idade do receptor por ocasião do TH para a época na qual o transplante foi efetuado, controlando, assim, para variáveis que de outra forma poderiam confundir os resultados. Embora os transplantes tenham sido realizados pela mesma equipe de cirurgiões, ao correr do tempo foram introduzidas pequenas mudanças nas práticas clínicas, bem como foi registrado aumento da idade dos receptores.

Os pontos de corte do escore MELD são naturalmente arbitrários. Neste estudo, procurou-se definir a categoria de maior risco, incluindo o menor número de participantes, mas que permitisse a análise multivariada e o teste de hipóteses. O ponto de corte escolhido (MELD ≥ 21) foi inferior aos utilizados em estudos conduzidos nos Estados Unidos e na Europa (variação: 24 a 36), associados à

sobrevida, em 12 meses, de 77% e 69%, respectivamente (12, 14, 23, 24, 25). A comparação dos presentes achados com os observados em outras regiões sugere que o ponto de corte para maior risco de morte pode variar entre as populações. Essa variabilidade deve ser levada em consideração quando se utiliza o escore MELD como preditor de sobrevida depois do TH. Outros fatores de risco independentes associados com redução na sobrevida pós-transplante foram identificados na análise multivariada: idade do receptor ≥ 65 anos, carcinoma hepatocelular como doença de base e cor da pele não-branca do doador.

Estudos prévios identificaram a idade do receptor como um fator de risco pós-transplante (12, 26, 27, 28). Os dados ora apresentados sugerem que a idade do receptor (≥ 65 anos) também foi um preditor independente de risco para sobrevida pós-TH, mesmo quando ajustados para a época na qual o TH foi realizado. A doença hepática de base não teve impacto na sobrevida, com a exceção do carcinoma hepatocelular, nossos dados sugerindo que receptores com carcinoma hepatocelular apresentam maior risco de morte, mesmo controlando para a idade e período no qual o TH foi realizado. Ao contrário do anteriormente registrado (29, 30), neste estudo os pacientes infectados com o VHC não apresentaram menor taxa de sobrevida. Apesar da alta taxa de infecção (65%) e da potencial recorrência de infecção do enxerto, o impacto da infecção pelo VHC pode ter sido minimizado pela média de idade dos doadores (< 39 anos).

Em razão da grande miscigenação racial existente no Brasil, não foi possível categorizar os pacientes por sua etnia; conseqüentemente, utilizou-se a cor observada da pele (branca e não-branca) (31). Resultados da análise multivariada sugerem que, no primeiro ano pós-transplante, os receptores de enxertos provenientes de doadores com cor da pele não-branca tiveram um risco de morte duas vezes maior. Estes dados são concordantes com o de pesquisa norte-americana que encontrou maior perda de enxerto em receptores de fígados provenientes de doadores afro-americanos, mesmo sendo o receptor da

mesma etnia (32). Contudo, fazem-se necessários outros trabalhos, desenhados especificamente para testar essa hipótese.

Na interpretação destes resultados, devem-se considerar o poder e as limitações do estudo, que foi baseado em informações coletadas de pacientes submetidos a transplante em um mesmo centro, responsável por 47% dos THs, com doador falecido, realizados no sul do Brasil (2). Embora seja o primeiro estudo de coorte efetuado no Brasil, tem a vantagem de incluir um longo seguimento dos pacientes. Adicionalmente, a mesma equipe de cirurgiões realizou todos os THs. É de salientar que, embora os transplantes tenham sido realizados em um período em que o escore MELD não era empregado como critério de alocação de enxertos provenientes de doador falecido, os protocolos pré-transplantes incluíram resultados de testes de laboratório e de exame físico usados para calcular o MELD e o CTP em 95% e em 98%, respectivamente, dos pacientes incluídos no estudo.

Os resultados deste estudo sugerem que escores MELD elevados estão associados a menor sobrevida pós-transplante, o que, em teoria, poderia ser utilizado como um argumento contra o transplante desse grupo de pacientes. Contudo, a comparação da taxa de sobrevida de 71% um ano após o TH observada no grupo MELD de alto risco com a de 24%, em três meses, daqueles não transplantados (9) é claramente indicativa dos benefícios do TH, mesmo em pacientes com doença mais grave (33). Acrescente-se que a taxa de sobrevida no primeiro ano pós-transplante nos pacientes com escore MELD baixo foi de 83%.

Em conclusão, os resultados sugerem que o escore MELD e a classe do CTP pré-transplante não são bons preditores de morte em até três meses pós-transplante. Contudo, os dados também revelaram que os pacientes com escore MELD alto e com categoria C do CTP apresentaram menor sobrevida no primeiro ano pós-TH ao passo que o impacto do carcinoma hepatocelular se fez sentir em um período mais tardio.

Agradecimentos

Ao Dr. Guilherme Mariante, pela coleta de dados, e aos demais integrantes do Grupo de Transplante Hepático: Alfeu de Medeiros Fleck Júnior, Cláudio Augusto Marroni, Eduardo Soares Schlindwein, Guillermo Kiss, Ian Leipnitz, Marcos Mucenic, Marcus Vinícius Osório da Silveira, Mário Henrique de Mattos Meine e Tomaz de Jesus Maria Grezzana Filho.

Referências

1. European Liver Transplantation Registry. Disponível: <http://www.eltr.org> [consultado em 22/02/2007].
2. Anônimo. Registro Brasileiro de Transplantes 2006; 1: Janeiro / Junho de 2006.
3. 2006 Annual Report of the U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients: Transplant Data 1996-2005. Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration, Healthcare Systems Bureau, Division of Transplantation, Rockville, MD; United Network for Organ Sharing, Richmond, VA; University Renal Research and Education Association, Ann Arbor, MI.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria GM nº 3.407 de 5 de agosto de 1998. Diário Oficial da União nº 149, Brasília, 6 de agosto de 1998.
5. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, *et al.* A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; **33**: 464.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria GM nº 1.160 de 29 de maio de 2006. Diário Oficial da União nº 103, Brasília, 31 de maio de 2006.
7. Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, Harper A, Merion R, Wolfe R, and the UNOS/OPTN Liver and Intestine Transplantation Committee. Results of the First Year of the New Liver Allocation Plan. *Liver Transpl* 2004; **10**: 7.

8. Said A, Williams J, Holden J, *et al.* Model for end-stage liver disease predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. *J Hepatol* 2004; **40**:897.
9. Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, *et al.* MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl* 2001; **7**: 567.
10. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, *et al.* Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; **124**: 91.
11. Nagler E, Van Vlierberghe H, Colle I, Troisi R, Hemptinne B. Impact of MELD on short-term and long-term outcome following liver transplantation: a European perspective. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; **17**: 849.
12. Habib S, Berk B, Chang C-C, *et al.* MELD and prediction of post-liver transplantation survival. *Liver Transpl* 2006; **12**: 440.
13. Ghobrial RM, Gombein J, Steadman R, *et al.* Pretransplant model to predict posttransplant survival in liver transplant patients. *Ann Surg* 2002; **236**: 315.
14. Desai NM, Mange KC, Crawford MD, *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**: 99.
15. Starzl TE, Hakala TR, Shaw BW Jr, *et al.* A flexible procedure for multiple cadaveric organ procurement. *Surg Gynecol Obstet* 1984; **158**: 223.
16. Starzl TE, Miller C, Broznick B, Makowka L. An improved technique for multiple organ harvesting. *Surg Gynecol Obstet* 1987; **165**: 343.

17. Meine M, Zanotelli ML, Neumann J, *et al.* Randomized clinical assay for hepatic grafts preservation with University of Wisconsin or histidine-tryptophan-ketoglutarate solutions in liver transplantation. *Transplant Proc* 2006; **38**: 1872.
18. Bilbao I, Armadans L, Lazaro JL, Hidalgo E, Castells L, Maragarit C. Predictive factors for early mortality following liver transplantation. *Clin Transplant* 2003; **17**: 401.
19. Londoño MC, Guevara M, Rimola A, *et al.* Hyponatremia impairs early posttransplantation outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Gastroenterology* 2006; **130**: 1135.
20. United Network for Organ Sharing. Disponível: <http://www.unos.org/resources>. [consultado 20/03/2007].
21. Pugh RWH, Murray-Lyon IM, Dawson, JL. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; **60**: 646.
22. Moore DE, Feurer ID, Speroff T, *et al.* Impact of donor, technical, and recipient risk factors on survival and quality of life after liver transplantation. *Arch Surg* 2005; **140**: 273.
23. Saab S, Wang V, Ibrahim A, *et al.* MELD score predicts 1-year patient survival post-orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; **9**: 473.
24. Onaca NN, Levy MF, Sanchez EQ, *et al.* A correlation between the pretransplantation MELD score and mortality in the first two years after liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; **9**: 117.
25. Jacob M, Copley LP, Lewsey JD, *et al.* Pretransplant MELD score and post liver transplantation survival in the UK and Ireland. *Liver Transpl* 2004; **10**: 903.

26. Markmann JF, Markmann JW, Markmann DA, *et al.* Preoperative factors associated with outcome and their impact on resource use in 1148 consecutive primary liver transplants. *Transplantation* 2001; **72**: 1113.
27. Herrero JI, Lucena JF, Quiroga J, *et al.* Liver transplant recipients older than 60 years have lower survival and higher incidence of malignancy. *Am J Transplant* 2003; **3**: 1407.
28. Oliveira DM, Drachler ML, Oliveira LS. Fatores de risco para a falência do transplante hepático no Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2007; **23**: 187.
29. Condrón SL, Heneghan MA, Patel K, Dev A, Mchutchison JG, Muir AJ. Effect of donor age on survival of liver transplant recipients with hepatitis C virus infection. *Transplantation* 2005; **80**: 145.
30. Mutimer DJ, Gunson B, Chen J, *et al.* Impact of donor age and year of transplantation on graft and patient survival following liver transplantation for hepatitis C virus. *Transplantation* 2006; **81**: 7.
31. Fuchs SC, Guimaraes SM, Sortica C, *et al.* Reliability of race assessment based on the race of the ascendants: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2002; **2**:1.
32. Nair S, Thuluvath PJ. Does race-matched liver transplantation offer any graft survival benefit? *Transplant Proc* 2001; **33**: 1523.
33. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant* 2005; **5**: 307.

Tabela 1. Características de base da coorte de pacientes submetidos a transplante hepático no sul do Brasil (N = 436)

	N (%) ou média ± DP
Variáveis do doador	
Sexo masculino (N = 433)	242 (55,9)
Idade (N = 382)	38,5 ± 15,1
Pele de cor branca (N = 248)	212 (85,5)
Variáveis do receptor	
Sexo masculino	286 (65,6)
Idade	51,6 ± 10,9
Pele de cor branca	404 (92,7)
Compatibilidade receptor-doador	
Sexo idêntico	225 (51,9)
Masculino-Feminino	125 (28,9)
Feminino-Masculino	83 (19,2)
ABO idêntico	379 (89,2)
Diagnóstico pré-operatório*	
Hepatite viral crônica	
Hepatite pelo vírus C	281 (64,4)
Hepatite pelo vírus B	41 (9,4)
Cirrose alcoólica	107 (24,5)
Carcinoma hepatocelular	55 (12,6)
Cirrose criptogênica	37 (8,5)
Doença colestática [†]	16 (3,7)
Hepatite auto-imune	8 (1,8)
Miscelânea	21 (4,8)
Escore MELD[‡] (N = 414)	
< 15	175 (42,3)
15-20	179 (43,2)
≥ 21	60 (14,5)
Escore Child-Turcotte-Pugh (N = 427)	
A	94 (22,0)
B	206 (48,2)
C	127 (29,7)
Bilirrubina total (mg/dL) (N = 431)	3,3 ± 3,5
Creatinina (mg/dL) (N = 432)	1,0 ± 0,4
RNI (N = 416)	1,6 ± 0,5
Albumina (g/dL) (N = 410)	3,2 ± 0,6
Sódio (mEq/L) (N = 365)	136 ± 5,3
Parâmetros operatórios	
Tempo de isquemia fria (h) (N = 347)	9,4 ± 3,0
Trombose veia porta (N = 417)	76 (18,2)
Época do transplante (quintis)	
6/1991 – 4/1999	87 (20,0)
5/1999 – 6/2001	87 (20,0)
7/2001 – 10/2002	87 (20,0)
11/2002 – 1/2004	87 (20,0)
1/2004 – 6/2005	88 (20,2)

* Categorias não mutuamente exclusivas; [†] Cirrose biliar primária e colangite esclerosante primária; [‡] Model for End-stage Liver Disease

Tabela 2. Sobrevida de pacientes de acordo com o escore MELD e a categoria CTP

	Sobrevida de pacientes pós-TH (%)				
	N	3 meses	6 meses	12 meses	Todo período
Escore MELD					
< 15	175	88,0	85,7	83,4	76,4
15-20	179	88,8	86,0	82,1	74,7
≥ 21	60	75,0	73,3	71,7	67,2
Valor P*		0,01	0,03	0,08	0,3
Categoria CTP					
A	94	90,4	89,4	84,0	76,7
B	206	87,9	84,5	81,1	75,9
C	127	78,7	76,4	75,6	66,9
Valor P*		0,02	0,02	0,2	0,09

TH, transplante hepático; MELD, Model for End-stage Liver Disease; CTP, Child-Turcotte-Pugh

* Teste *Log Rank*

Tabela 3. Fatores de risco para morte em 3, 6 e 12 meses e durante todo o seguimento após transplante hepático, ajustados para idade do receptor e época do transplante

	Hazard ratio (IC 95%)			
	3 meses	6 meses	12 meses	Todo o seguimento
Variáveis do doador				
Idade > 50 (anos)	0,9 (0,4-1,7)	0,7 (0,4-1,3)	0,8 (0,4-1,4)	1,0 (0,6-1,6)
Valor P	0,7	0,3	0,5	0,1
Cor não-branca da pele	1,7 (0,7-4,0)	1,8 (0,8-4,0)	2,0 (0,9-4,1)	2,0 (1,0-3,9)
Valor P	0,2	0,13	0,08	0,04
Variáveis do receptor				
Sexo masculino	1,2 (0,7-2,1)	1,0 (0,6-1,7)	1,0 (0,6-1,6)	0,9 (0,6-1,3)
Valor P	0,5	0,1	0,9	0,5
Idade ≥ 65 (anos)	2,7 (1,4-5,5)	2,8 (1,5-5,3)	2,7 (1,4-4,9)	2,2 (1,3-3,9)
Valor P	0,004	0,001	0,002	0,005
Compatibilidade receptor-doador				
Masculino-Feminino	1,2 (0,6-2,2)	1,0 (0,5-1,7)	1,1 (0,7-1,9)	0,8 (0,5-1,3)
Feminino-Masculino	1,2 (0,6-2,3)	1,0 (0,5-1,9)	1,0 (0,5-1,8)	1,1 (0,7-1,8)
Valor P	0,7	0,1	0,9	0,6
ABO não-idêntico	1,3 (0,4-4,1)	1,1 (0,3-3,5)	0,9 (0,3-3,0)	0,9 (0,3-2,4)
Valor P	0,7	0,9	0,9	0,8
Diagnóstico pré-operatório				
Hepatite C	1,0 (0,6-1,6)	1,1 (0,7-1,8)	1,2 (0,7-2,0)	1,2 (0,8-1,7)
Valor P	0,9	0,7	0,4	0,4
Hepatite B	0,8 (0,3-2,3)	0,7 (0,3-1,9)	0,6 (0,2-1,6)	0,8 (0,4-1,7)
Valor P	0,7	0,5	0,3	0,6
Cirrose alcoólica	0,8 (0,4-1,5)	0,8 (0,4-1,4)	0,7 (0,4-1,2)	0,8 (0,5-1,3)
Valor P	0,5	0,8	0,2	0,3
Carcinoma hepatocelular	0,9 (0,4-2,0)	1,1 (0,6-2,2)	1,5 (0,8-2,6)	1,7 (1,0-2,8)
Valor P	0,8	0,8	0,2	0,04
Cirrose criptogênica	0,5 (0,2-1,8)	0,6 (0,2-1,7)	0,5 (0,2-1,4)	0,8 (0,4-1,6)
Valor P	0,3	0,4	0,3	0,8
Escore MELD				
< 15	1,0	1,0	1,0	1,0
15-20	1,0 (0,5-1,8)	1,0 (0,6-1,9)	1,2 (0,7-2,0)	1,0 (0,7-1,7)
≥ 21	2,2 (1,1-4,4)	2,2 (1,1-4,1)	2,1 (1,1-4,0)	1,3 (0,7-2,3)
Valor P	0,03	0,04	0,02	0,6
Categoria CTP				
A	1,0	1,0	1,0	1,0
B	1,2 (0,6-2,8)	1,4 (0,6-2,9)	1,1 (0,6-2,1)	1,0 (0,6-1,7)
C	2,6 (1,2-5,7)	2,7 (1,3-5,7)	1,9 (1,0-3,6)	1,4 (0,8-2,5)
Valor P	0,01	0,009	0,06	0,2
Bilirrubina total ≥ 7 (mg/dL)	2,7 (1,4-5,4)	2,4 (1,2-4,7)	2,3 (1,2-4,3)	1,4 (0,8-2,7)
Valor P	0,005	0,01	0,01	0,3
Creatinina ≥ 1,5 (mg/dL)	2,0 (1,0-3,7)	2,0 (1,1-3,7)	1,8 (1,0-3,2)	1,5 (0,9-2,5)
Valor P	0,04	0,02	0,05	0,1
RNI	1,4 (1,0-1,9)	1,3 (1,0-1,7)	1,2 (0,9-1,7)	1,0 (0,7-1,5)
Valor P	0,06	0,9	0,2	0,8
Albumina < 2,8 (g/dL)	1,5 (0,9-2,7)	1,6 (0,9-2,8)	1,5 (0,9-2,5)	1,5 (1,0-2,2)
Valor P	0,2	0,08	0,1	0,08
Sódio < 130 (mEq/L)	1,6 (0,7-3,3)	1,4 (0,6-2,9)	1,2 (0,6-2,5)	1,4 (0,8-2,5)
Valor P	0,3	0,4	0,6	0,2
Parâmetros operatórios				
Trombose da veia porta	0,8 (0,5-1,6)	0,9 (0,5-1,6)	0,9 (0,5-1,5)	1,0 (0,6-1,7)
Valor P	0,6	0,7	0,6	0,9
Isquemia fria > 12 h	1,7 (0,9-3,0)	1,4 (0,8-2,4)	1,4 (0,8-2,2)	1,2 (0,6-1,8)
Valor P	0,9	0,3	0,3	0,5
Transplante 6/1991-6/2001 ^T	1,6 (0,9-2,9)	1,4 (0,8-2,3)	1,4 (0,9-2,3)	1,3 (0,9-2,0)
Valor P	0,09	0,2	0,2	0,2

MELD, Model for End-stage Liver Disease, CTP, Child-Turcotte-Pugh; Época 1: 9/06/1,991-6/29/2,001, Época 2: 6/30/2,001-6/18/2,005 ^T Hazard ratio também ajustado para escore MELD

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

A criação do escore MELD representou grande avanço para a Hepatologia. O escore MELD foi o primeiro modelo validado capaz de prever com acurácia elevada a sobrevivência de pacientes com doença hepática crônica terminal. Inúmeras aplicações e testes em diferentes populações foram realizados nos últimos anos. Utilizando-se a palavra MELD na base de dados PubMed, identificaram-se 531 citações, porém foram encontradas apenas duas quando se associavam as expressões MELD e Brasil.

A alocação de fígados para transplante hepático com enxerto proveniente de doador falecido é extremamente complexa, fundamentalmente pela discrepância entre o número de candidatos e de doadores. A alocação de enxerto para TH, com doador falecido, em pacientes com doença hepática crônica terminal apresentou avanço considerável com a introdução do escore MELD. No Brasil, especificamente, se refletiu na mudança de paradigma: de critério puramente cronológico, que considerava apenas o tempo em lista de espera, passou-se a um sistema que considera a gravidade da doença, com o objetivo de beneficiar pacientes com maior risco de morte. Contudo, para implementação dessa mudança, o SNT considerou o desempenho do MELD observado em países desenvolvidos. Os resultados do primeiro artigo desta tese mostram que, também em nosso meio, o escore MELD calculado na inclusão do paciente em lista de espera para transplante prediz a sobrevivência em três meses de pacientes com doença hepática terminal, o que reforça a decisão do SNT. Entretanto, para que o objetivo da implementação do MELD na alocação de fígados – diminuição do número de óbitos em lista de espera – seja atingido, é de fundamental importância que o SNT

adote, concomitantemente, políticas para aumentar o número de potenciais doadores de órgãos, uma área tradicionalmente descuidada no Brasil. Por outro lado, é um equívoco dos órgãos públicos considerar que simplesmente aumentando o número de equipes credenciadas, em um mesmo hospital ou em uma mesma região geográfica, a realização de transplantes será incrementada. As observações recentes de que os resultados dos transplantes hepáticos são melhores quando ocorre compatibilização entre receptor e doador deverá estimular linhas de pesquisa nesse sentido. Estima-se que em um futuro próximo – apesar de se prever dificuldade na implementação – serão estabelecidos critérios, passíveis de auditorias externas, que conferirão às equipes transplantadoras maior poder de decisão na seleção do receptor, havendo um enxerto disponível. Porém é de fundamental importância que a seleção de candidatos para transplante – responsabilidade das equipes transplantadoras – seja criteriosa, de modo a permitir o uso racional dos escassos enxertos disponíveis.

A avaliação dos resultados, pelas equipes transplantadoras, objetivo básico do segundo artigo apresentado, deve ser realizada de forma sistemática, oportunizando mudanças e adequações de protocolos e de rotinas que possibilitarão melhores resultados. Infelizmente, não existem resultados consolidados do transplante hepático no Brasil. Urge que o SNT, que realizou uma formidável alteração no critério de alocação, estabeleça sistemas de auditorias das equipes que efetuam transplantes, de modo a permitir a adoção de políticas mais condizentes com a realidade brasileira. Seria conveniente, por exemplo, avaliar, também no Brasil, se existem escores MELD para os quais o transplante não trará benefício (o risco de morte decorrente do procedimento sendo maior que o estimado pela história natural da doença) ou estará contra-indicado (escore a partir do qual a possibilidade de êxito do transplante seria praticamente inexistente).