



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho

Samanta Teixeira Basto

**FATORES PREDITIVOS DE MORTALIDADE EM UMA GRANDE COORTE DE
PACIENTES LISTADOS PARA TRANSPLANTE HEPÁTICO NA ERA PRÉ MELD
EM UM CENTRO UNIVERSITÁRIO**

Rio de Janeiro

2010

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Samanta Teixeira Basto

**FATORES PREDITIVOS DE MORTALIDADE EM UMA GRANDE COORTE DE
PACIENTES LISTADOS PARA TRANSPLANTE HEPÁTICO NA ERA PRÉ MELD
EM UM CENTRO UNIVERSITÁRIO**

Tese submetida ao Corpo Docente do curso de Pós Graduação em Clínica Médica da Universidade Federal do Rio de Janeiro como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Mestre em Clínica Médica.

Orientadores:

Professora Renata de Mello Perez

Professora Cristiane Alves Villela Nogueira

Rio de Janeiro

Agosto, 2010

Basto, Samanta Teixeira

Fatores preditivos de mortalidade em uma grande coorte de pacientes listados para transplante hepático em um centro universitário / Samanta Teixeira Basto. – Rio de Janeiro: Faculdade de Medicina, 2010.

x, 82 f. : il. ; 31 cm.

Orientadores: Renata de Mello Perez e Cristiane Alves Villela Nogueira

Dissertação (mestrado) -- UFRJ, FM, Programa de Pós-graduação em Clínica Médica, 2010.

Referências bibliográficas: f. 56-66

1. Transplante de fígado - mortalidade. 2. Risco. 3. Causalidade. 4. Modelos Estatísticos. 5. Análise de sobrevivência. 6. Humanos. 7. Hepatologia - Tese. I. Perez, Renata de Melo II. Nogueira, Cristiane Alves Villela. III. Universidade Federal do Rio de Janeiro, FM, Programa de Pós-graduação em Clínica Médica. IV. Título.

Samanta Teixeira Basto

**FATORES PREDITIVOS DE MORTALIDADE EM UMA GRANDE COORTE DE
PACIENTES LISTADOS PARA TRANSPLANTE HEPÁTICO NA ERA PRÉ MELD
EM UM CENTRO UNIVERSITÁRIO**

Aprovada em ____ de _____ de 2010.

Banca examinadora:

Professor Henrique Sergio Moraes Coelho (presidente)

Professor Joaquim Ribeiro Filho

Professor Guilherme Ferreira da Motta Rezende

RESUMO

Introdução: Transplante hepático é atualmente a terapêutica de escolha para a maioria das doenças hepáticas em fase avançada. O sucesso do método gerou uma demanda que excede a oferta de órgãos em todo o mundo, acarretando filas com tempo de espera prolongado em muitos centros de transplante. Os fatores de risco relacionados à mortalidade em filas com longo tempo de espera têm sido pouco descritos na literatura. Os objetivos desse estudo foram descrever os fatores de risco relacionados à mortalidade e avaliar o desempenho do escore MELD para prever sobrevida neste contexto.

Métodos: Foram avaliados retrospectivamente pacientes cirróticos consecutivamente listados para transplante hepático no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), no período de Janeiro de 1997 a Julho de 2006. Foram registrados no momento da inscrição: idade, gênero, diagnóstico etiológico, presença de carcinoma hepatocelular (CHC), dosagem de sódio e os escores de MELD e Child-Pugh. Foram avaliados também o tempo de lista e os eventos finais possíveis: óbito, transplante, exclusão ou ativo ao final do estudo. Foi aplicada análise de regressão logística para identificação das variáveis independentemente associadas à mortalidade. O desempenho do escore MELD para prever mortalidade foi avaliado com curvas ROC em 3, 6, 12 e 24 meses. Para identificar pontos de corte das variáveis relacionadas à mortalidade e suas interações, foram realizadas Árvores de Sobrevida Condicional.

Resultados: Dos 1339 pacientes listados para transplante, 63% eram do gênero masculino, com idade média de 52(\pm 12) anos. Hepatite C foi a etiologia de doença hepática mais comum. A mediana do tempo de espera em lista de transplante foi de 412 dias (0-1437). A mortalidade global no estudo foi 31%, sendo 16% submetidos a transplante e 8% excluídos da lista. Em uma análise de Cox multivariada, as variáveis independentemente associadas à mortalidade foram: idade acima de 60 anos (HR=1,49; p=0,007), etiologia viral (HR=1,44; p=0,007), MELD acima de 15 (HR=1,96; p<0,001), sódio <135 mEq/L (HR=1,87; p<0,001) e Child-Pugh B e C (HR=2,95; p<0,001 e HR=4,56; p<0,001, respectivamente). A Estatística C para prever mortalidade do escore MELD foi: 0,707 (3 meses); 0,714 (6 meses); 0,682 (12 meses) e 0,651 (24 meses), sem diferença estatística entre as curvas. Aplicando-se a árvore de regressão logística, o ponto de corte primário encontrado para prever mortalidade foi: MELD 14 e secundariamente, MELD 27. Idade de 55,6 anos foi um ponto de corte secundário no subgrupo de MELD abaixo de 14. Valores de sódio de 137mEq/L e 127mEq/L, foram pontos de corte secundários nos subgrupos de MELD abaixo e acima de 14, respectivamente.

Conclusões: Uma mortalidade elevada foi observada nesta população. Os fatores independentemente relacionados com esta mortalidade foram: idade acima de 60 anos, etiologia viral, sódio abaixo de 135mEq/L e disfunção hepática caracterizada por escore MELD acima de 15 e escore de Child-Pugh B e C. O desempenho do escore MELD para prever mortalidade foi semelhante a curto, médio e longo prazo. MELD 14 foi um ponto de corte primário para prever sobrevida e idade e sódio foram pontos de corte secundários.

ABSTRACT

Introduction: Liver transplantation is the therapy of choice for most parenchymatous end stage liver disease. The increasing number of patients listed for liver transplantation and the progressive shortage of potential donors have led to a high mortality and a long waiting time in many liver transplantation programs worldwide. The mortality risk factors in this setting has been scantily described. The aims of this study were to evaluate mortality risk factors in a large cohort of patients listed for liver transplantation and to analyze the MELD score performance to predict long term mortality in this scenery.

Methods: A retrospective study of 1339 cirrhotic patients enrolled in liver transplantation list, from January 1997 to July 2006 at the University Hospital of the Federal University of Rio de Janeiro, Brazil, was performed. Demographic, clinical and laboratorial data, as well as, MELD and Child-Pugh score were registered. The possible outcomes were: liver transplantation, death, exclusion or still waiting at the end of the study. A multivariate Cox regression analysis was applied to identify the variables independently associated with mortality. MELD score performance to predict mortality was evaluated on a long term basis, assessing the C statistics at 3, 6, 12 and 24 months. A Conditional Survival Tree Analysis was performed in order to better assess mortality risk factors and its relationship.

Results: From the 1339 patients enrolled for liver transplantation, 63% were male, with mean age 52(\pm 12) years. Hepatitis C was the most prevalent etiology (52%). The overall median waiting time in list was 412 days (range 0-1437). The overall mortality was 31%, 16% underwent liver transplantation and 8% were excluded from the list. In a multivariate Cox regression analysis, age above 60 years (HR=1.49; p=0.007), viral disease etiology (HR=1.44; p=0.007), MELD above 15 (HR=1.96; p<0.001), serum sodium <135 mEq/L (HR=1.87; p<0.001) and Child B and C status (HR=2.95; p<0.001 and HR=4.56; p<0.001, respectively) were independently associated with higher mortality. The respective MELD C Statistics to predict mortality were 0.707 (3 months); 0.714 (6 months); 0.682 (12 months) and 0.651 (24 months), with no statistical difference between them. The survival tree analysis showed MELD 14 as a primary cut-off point to predict mortality, and MELD 27 as a secondary point. Age above 55.6 years was a secondary cut-off point in MELD below 14 group. Also, sodium at 137 mEq/L and 127mEq/L were secondary cut-off points in the MELD below and above 14 groups, respectively.

Conclusion: A high mortality was observed in this cohort of patients listed for liver transplantation. The main risk factors related to mortality in this long time waiting list were: age above 60 years, viral disease etiology, sodium below 135mEq/L and liver dysfunction characterized as MELD above 15 and Child B or C status. MELD disclosed a similar predictive ability for mortality below and above one year and thus, can be used also as a long term prognostic tool. MELD 14 was a primary cut-off related to mortality and hyponatremia and age were secondary factors, mainly in patients with MELD below 14.

Este trabalho é dedicado ao meu filho, Antônio

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a meu pai Rui, que tem sido o principal estimulador do desenvolvimento acadêmico, ao longo de toda minha vida. Sua influência compreende desde a inesquecível satisfação ao ler um boletim escolar, até o estímulo incessante quanto à necessidade do aprimoramento técnico nos dias de hoje, passando pelo exemplo de conhecimento que ele mesmo representa. Obrigada, pai.

Ao meu marido Rodrigo, por todo o amor e suporte, ao longo desses anos. Agradeço a minha mãe Ieda, meus irmãos Leandro e João, minha madrasta Márcia e meus tios Ana Helena e Fernando, pelo apoio e carinho nos momentos difíceis e nos momentos de alegria, pelos quais atravessei, no curso dessa jornada.

Às minhas queridas orientadoras, professoras Cristiane Villela e Renata Perez, pela amizade e capacidade de acolhimento, mesclada à estímulo, minha sincera gratidão. Ao meu chefe, Henrique Sergio, pelo apoio, carinho e notável importância para o desenvolvimento da hepatologia, responsável pela formação de toda uma geração de médicos, incluindo a mim.

Aos meus colegas Ana Lucia Ramos, Silvio Martins, Gerson Carreiro e Claudia Sousa pelo suporte e trabalho em equipe, em todos os momentos. Ao professor Joaquim Ribeiro pela viabilização desse estudo, acesso aos dados e pela sua importância para o transplante hepático no Rio de Janeiro. Ao dr. Eduardo Fernandes, pelo companheirismo. À dra. Alice Schmal, pelo trabalho conjunto, para este estudo. Às alunas Livia e Alice, pelo esforço para o levantamento dos dados.

Aos professores Ronir Raggio e Basílio Pereira e, em especial, à Emília Nascimento, pela original análise estatística.

Agradeço a todos os colegas da hepatologia e do HUCFF, que participaram e apoiaram o desenvolvimento desse trabalho, e que foram fundamentais, para que se enfrentassem as dificuldades encontradas. O apoio de tantas pessoas foi verdadeiramente significativo, e a todos, meu muito obrigado.

LISTA DE ABREVIATURAS

CHC	Carcinoma Hepatocelular
EUA	Estados Unidos da América
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HUCFF	Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
MELD	<i>Model for End stage of Liver disease</i>
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
TAP	Tempo de Ativação de Protrombina
TIPS	<i>Transjugular Intrahepatic Portosistemic Shunt</i>
OPTN	<i>Organ Procurement Transplant Network</i>
UNOS	<i>United Network for Organ Sharing</i>
WWW	<i>Word Wide Web</i>

LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS

TABELA 1	3
TABELA 2	5
FIGURA 1	6
TABELA 3	8
TABELA 4	11
FIGURA 2	25
FIGURA 3	26
FIGURA 4	27
FIGURA 5	27
FIGURA 6	28
FIGURA 7	28
FIGURA 8	29
FIGURA 9	30
FIGURA 10	30
TABELA 5	31
TABELA 6	32
FIGURA 11	32
TABELA 7	34
FIGURA 12	35
TABELA 8	36
FIGURA 13	37
FIGURA 14	38
FIGURA 15	39
FIGURA 16	40

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	19
2.1 Objetivo 1	19
2.2 Objetivo 2	19
2.3 Objetivo 3	19
2.4 Objetivo 4	19
3 PACIENTES E MÉTODOS	20
3.1 Características do estudo	20
3.2 Critério de inclusão	20
3.3 Critérios de exclusão	20
3.4 Metodologia	21
3.5 Análise estatística	24
4 RESULTADOS	25
4.1 Resultados demográficos	25
4.2 Desfechos gerais	27
4.3 Análise de fatores de risco	31
4.4 Desempenho dos escores	34
4.5 Árvores de sobrevida condicional	35
5 DISCUSSÃO	40
6 CONCLUSÕES	55
7 REFERÊNCIAS	56
8 APÊNDICE	67
	79
9 ANEXOS	79

9.1 Anexo 1	80
9.2 Anexo 2	81
9.3 Anexo 3	82
9.4 Anexo 4	

1 INTRODUÇÃO

O transplante hepático é uma terapêutica firmemente estabelecida, há quase três décadas, para diversas etiologias de doença hepática em fase terminal, hepatite fulminante e determinadas doenças metabólicas, além de hepatocarcinoma dentro de um determinado limite, assim como metástases de tumores neuroendócrinos. Seu desenvolvimento aconteceu, principalmente, a partir da década de 1980, com o advento da ciclosporina e a publicação de um consenso do “*National Institutes of Health*” (NIH), em 1983, nos Estados Unidos da América (EUA). Este consenso caracterizou o procedimento não mais como uma terapêutica experimental (1). A sobrevida no pós operatório, nos centros de excelência, nos anos subseqüentes, viria a se aproximar de 90% e 80% em um e três anos, respectivamente (2). Como consequência dos excelentes resultados, o número de pacientes em lista de transplante hepático aumentou progressivamente, em descompasso com uma generalizada escassez de doadores de órgãos, gerando uma persistente mortalidade entre os pacientes que aguardavam pela cirurgia (3).

A indicação mais comum de transplante hepático, no mundo ocidental, atualmente, é a cirrose hepática devido ao vírus da hepatite C, seguida por cirrose alcoólica. No oriente, prevalece a hepatite B como indicação mais frequente. Considerando a hepatite C como uma epidemia de escala global, com uma prevalência estimada em 3% da população (4), com casos novos sendo cada vez mais frequentemente diagnosticados, agrava-se, ainda mais, o problema do número de pacientes que aguardam por um transplante hepático.

A comunidade transplantadora vem discutindo, desde então, estratégias para melhorar a alocação de órgãos, de forma a contrabalançar os princípios éticos da justiça e utilidade (5). O princípio da justiça advoga em favor do paciente que estiver em estado mais grave, ou esperando por mais tempo, e o princípio da utilidade favoreceria aquele que, supostamente, obtivesse um melhor resultado após o transplante. O objetivo final seria uma utilização mais eficaz dos recursos.

A avaliação prognóstica de pacientes com doença hepática avançada é um tópico de grande interesse clínico, por auxiliar o manejo e a alocação de recursos em pacientes cirróticos, uma vez que estes normalmente demandam uma complexa estrutura do sistema de saúde. Dentro do contexto de uma fila de transplante, considerando a restrita oferta de órgãos, a avaliação prognóstica adequada é ainda mais importante, no sentido de orientar a formulação de políticas de alocação de enxertos e adequação das mesmas a condições sociais específicas. A avaliação de prognóstico também auxilia no planejamento clínico individual de procedimentos como TIPS (*Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt*), tratamento loco regional de hepatocarcinoma e, também, na avaliação da real viabilidade da cirurgia, levando-se em conta o contexto do programa de transplante, no qual o paciente esteja inserido.

Um dos primeiros índices de avaliação prognóstica, descrito em 1964, e ainda hoje um dos mais utilizados, é o escore de Child-Turcotte, desenvolvido para avaliar risco operatório de derivação porto-sistêmica em pacientes com doença hepática terminal e sangramento secundário a hipertensão portal (6). O escore se baseava em cinco variáveis empíricas: albumina sérica, bilirrubina sérica, ascite, encefalopatia e estado nutricional. Pugh, em 1973, descreveu uma versão modificada deste escore, trocando estágio nutricional por tempo de protrombina e

atribuindo ao escore uma classificação numérica de 5 a 15, passando, então, o escore a ser conhecido por Child-Turcotte-Pugh ou simplesmente Child-Pugh (tabela1) (7). Na medida em que a utilização do escore Child-Pugh alcançou abrangência mundial, investigadores da universidade de Insbruuk validaram seu uso para avaliação prognóstica em pacientes cirróticos (8). Desde então, ele vem sendo utilizado para avaliação prognóstica de pacientes cirróticos, de uma forma geral. A longevidade desse escore se deve, basicamente, à simplicidade de uso, e à utilização de parâmetros facilmente disponíveis a beira do leito.

Tabela 1: Classificação de Child-Pugh.

	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Ascite	Ausente	Leve/moderada	Importante
Bilirrubina (mg/dl)	Menor que 2	2 a 3	Maior que 3
Encefalopatia	Ausente	Grau I ou II	Grau III ou IV
Albumina (mg/dl)	Maior que 3,5	Entre 3,5 e 2,8	Menor que 2,8
TAP (em segundos acima do controle)	Menor que 4 seg	Entre 4 e 6 seg	Maior que 6 seg

Child A: Até 6 pontos.

Child B: Entre 7 e 9 pontos.

Child C: Entre 10 e 15 pontos.

A classificação de Child-Pugh apresenta alguns aspectos problemáticos. Um dos principais questionamentos se refere ao caráter subjetivo de dois de seus parâmetros: ascite e encefalopatia. Não está claro se a ascite e a encefalopatia devem ser pontuadas no seu melhor ou pior momento, ou independente de terapia

específica (9). Tanto a versão original do escore Child-Pugh, como a modificada, assim como a subdivisão numérica, nunca foram validados estatisticamente. Huo *et al.* reexaminaram os cortes tradicionais da classificação de Child-Pugh (10), e demonstraram que essas divisões são subótimas em termos de prognóstico a curto prazo, sugerindo novas subclasses: A (5-6); B (7-8); B2/C1 (9-11); C2 (12-13).

Em relação ao escore Child-Pugh, questiona-se, também, a ocorrência de um “efeito teto”, uma vez que, eventualmente, observam-se pacientes com níveis de bilirrubina muito mais elevados do que o valor máximo de pontuação do escore Child-Pugh, ou seja, acima de 3mg/dl. Assim, um paciente com bilirrubina de 35mg/dl certamente é muito mais grave do que outro com bilirrubina de 4mg/dl, e essa variação não é identificada pelo escore Child-Pugh. Problema similar é observado com a albumina, pois níveis abaixo de 2,8mg/dl pontuam da mesma forma, tenha o paciente 1,0mg/dl ou 2,5mg/dl de albumina, o denominado “efeito chão” (11).

O TAP (Tempo de Ativação de Protrombina) apresenta grande variabilidade entre os laboratórios. Para superar essa falha, foi desenvolvido o INR (Índice Internacional Normalizado), um índice normalizado entre os laboratórios e, portanto, mais reprodutível. Entretanto, o INR não foi incorporado ao escore Child-Pugh. Além disso, o TAP foi desenvolvido para controle de anticoagulação com warfarin, não tendo sido validado para doenças hepáticas (12). Outra crítica ao escore Child-Pugh se deve a não utilização de medidores de disfunção renal, sendo estes marcadores prognósticos, bem estabelecidos nos pacientes com cirrose, assim como na doença hepática aguda (13).

Desde 1983, nos EUA, após a publicação do citado consenso do NIH, passou-se a adotar um critério de seleção, que utilizava a classificação de Child-

Pugh para listar e estratificar pacientes, além de variáveis clínicas e hospitalização em CTI (14), o denominado critério UNOS (*United Network for Organ Sharing*) (tabela 2).

Tabela 2: Critério de Alocação de enxertos hepáticos de acordo com UNOS.

Classificação de UNOS	
<i>Status 1</i>	Hepatite fulminante ou perda do enxerto uma semana após transplante.
<i>Status 2a</i>	Child-Pugh ≥ 10 , internação em UTI, sobrevida estimada em < 7 dias
<i>Status 2b</i>	Child-Pugh ≥ 10 ou ≥ 7 associado com complicações refratárias de hipertensão portal, ou hepatocarcinoma dentro do critério de Milão
<i>Status 3</i>	Child-Pugh ≥ 7 e critérios mínimos de inclusão

Esse sistema enfatizava variáveis sujeitas à manipulação, como internação em CTI e definições subjetivas, como tempo de sobrevida estimado em menos de sete dias ou complicações refratárias de hipertensão portal. Entre os pacientes listados para cada estágio, o critério de desempate utilizado era o tempo de espera em lista.

Ao longo desse período, diversos ajustes a esse sistema foram desenvolvidos, de modo a contornar problemas, como a listagem cada vez mais precoce de pacientes, que passou a ser realizada por muitos centros, na tentativa de aumentar a probabilidade de transplante. Em 1997, foram, então, instituídos critérios de listagem mínima como, por exemplo, pacientes com Child-Pugh maior que 7 (15).

Em 1999, um estudo encomendado pela Academia Norte Americana de Medicina demonstrou que houve um crescimento do número de pacientes aguardando por um transplante, de cerca de 12 vezes, acarretando grande

heterogeneidade quanto à gravidade dos casos, para categorias limitadas. Além disso, este estudo ressaltou que o sistema supervalorizava o tempo de espera na lista, em detrimento da gravidade do paciente (16). Em 2000, em um trabalho multicêntrico com 16.414 pacientes, Freeman *et al.* demonstraram que o tempo de espera em lista não influenciava a mortalidade, e recomendaram que se instituisse um novo sistema, para diminuir a ênfase no tempo de espera para transplante hepático (17). A figura 1 exibe um gráfico deste trabalho, onde se observa o risco relativo de mortalidade sem modificações apreciáveis, de acordo com o tempo de espera para transplante de diversos centros nos EUA.

Figura 1: Risco relativo de mortalidade por centro de transplante, em relação à porcentagem de pacientes transplantados em dois anos (adaptado de Freeman *et al.*).

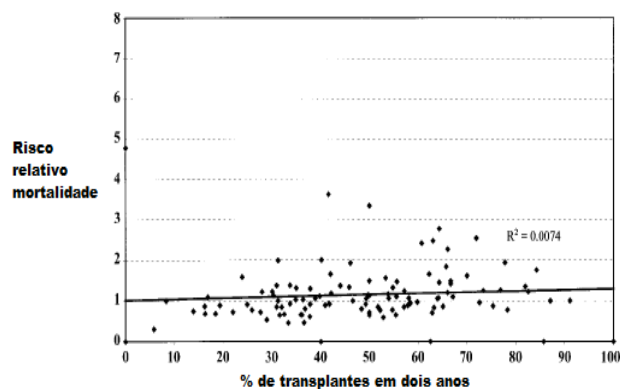


Gráfico adaptado do estudo de Freeman que demonstra a porcentagem de pacientes transplantados em dois anos em diversos centros de transplante nos EUA, por risco relativo de mortalidade. Nota-se que o risco de mortalidade não variou significativamente com os diversos tempos de espera.

Essa busca por um sistema de alocação de órgãos mais justo gerou a necessidade de se adotar um novo critério. Foram avaliados vários escores (18), e selecionou-se o escore MELD (*Model for End Stage Liver Disease*). O MELD foi desenvolvido, inicialmente, como um índice prognóstico de mortalidade em três meses para pacientes cirróticos, submetidos à implantação de TIPS (19), demonstrando ser um fator preditivo de mortalidade a curto prazo, potencialmente

mais adequado para utilização em pacientes cirróticos listados para transplante hepático (20).

Posteriormente, o mesmo grupo validou o escore MELD como um medidor objetivo da gravidade de doença hepática em outros grupos de pacientes como: cirrose compensada, doenças colestáticas, não colestáticas e pacientes internados com descompensação de doença hepática (21). Pequenas modificações, como a exclusão da causa da doença hepática como variável da fórmula, foram realizadas. O escore MELD se baseava numa fórmula logarítmica complexa. Entretanto, utilizava apenas três variáveis, obtidas através de regressão logística, facilmente reproduzíveis: INR, bilirrubina e creatinina. A fórmula descrita foi:

$$3.8 \log_e \text{bilirrubina sérica (mg/dL)} + 11.2 \log_e \text{INR} + 9.6 \log_e \text{creatinina sérica}$$

O valor máximo de creatinina incluído na equação era 4mg/dL. O mesmo valor era atribuído aos pacientes em hemodiálise (21).

A capacidade preditiva de mortalidade em três meses, em fila de transplante, com diferentes parâmetros, foi avaliada por Wiesner *et al.*, em um estudo prospectivo com 3437 pacientes (22). A taxa de mortalidade anual nesse trabalho foi de 12%. O MELD se mostrou um excelente fator preditivo, superior ao Child-Pugh, com Concordância C Estatística de 0.83 para o MELD e 0.76 para o escore Child-Pugh, respectivamente. A Concordância C Estatística, representada pela área sobre a curva ROC (AUROC), quando superior a 0.7 geralmente indica um teste clinicamente útil, enquanto que um valor acima de 0.8 denota excelente desempenho. Dessa forma, esse estudo ratificou a aplicabilidade do MELD em pacientes em fila de transplante hepático.

A taxa de mortalidade é um importante parâmetro de avaliação do funcionamento do sistema de alocação de órgãos para diferentes países, regiões e centros de transplante. Calcula-se dividindo o número de óbitos pelo número de pessoas de uma determinada população, durante um período estipulado de tempo (23). A taxa de mortalidade anual, em fila de transplante hepático, nos EUA, variou de 13.5% a 9.9 %, no período de 1998 a 2005 (24). Outros autores descrevem taxas de mortalidade um pouco superiores às observadas nos EUA, conforme demonstrado na tabela 3. Descreve-se também, nesta tabela, o tempo médio de espera para transplante em diversos centros.

A taxa de transplantabilidade, definida pelo número de pacientes submetidos a transplante sobre o número total de pacientes inscritos, é outro índice de bom funcionamento do sistema de alocação. A taxa de transplantabilidade observada por tipo sanguíneo, no período de 1999 a 2005 nos EUA, variou de 29,2% a 75.5% (24).

Tabela 3: Tempo de espera em lista de transplante hepático, mortalidade e transplantabilidade em diversos países.

Autor	País	n	Período	Tempo espera (dias)	Mortalidade	Transplantabilidade
Zapata <i>et al.</i> (25)	Chile	52	2000-2002	168	15,3%	50%
Kim <i>et al.</i> (26)	EUA	861	1998-2002	323	10,0%	76%
Silberhumer <i>et al.</i> (27)	Áustria	1023	1997-2003	74	24,4%	59%
Gheorghe <i>et al.</i> (28)	Romênia	152	2001-2003	660	28,9%	-a
Fink <i>et al.</i> (29)	Austrália	551	1998-2004	-a	10,2%	78%
Cadahia <i>et al.</i> (30)	Espanha	254	2002-2009	60	2,8%	87,4%

-a dados não descritos

Alguns estudos avaliaram os parâmetros associados à sobrevida em 6 meses e um ano. No estudo de Botta *et al.* (49), o MELD se mostrou um excelente fator preditivo de sobrevida neste contexto, com Concordância C Estatística de 0,82 (seis meses) e 0,67 (um ano), assim como a classificação de Child-Pugh, avaliados em uma coorte prospectiva europeia validando, assim, o MELD em um contexto progressivamente mais amplo do que havia sido descrito inicialmente.

O MELD foi adotado nos EUA, como critério para alocação de órgãos em fila de transplante hepático, em fevereiro de 2002 (5) e, posteriormente, em novembro de 2006, em diversos países europeus associados ao “*Eurotransplant Alliance*” (31). A fórmula logarítmica foi, então, adaptada de modo a evitar resultados infinitos, limitando o resultado máximo em 40 e o mínimo em 6.

Alguns autores descrevem o valor de MELD a partir do qual os pacientes apresentaram mortalidade significativa em fila de transplante. Esse valor varia de 14,4 a 17,4 (31, 32, 72).

Após a implementação do sistema de alocação baseado no escore MELD, observou-se um aumento de 10% no número geral de transplantes cadavéricos, além de um decréscimo de 3,5% de mortalidade em lista nos Estados Unidos (33). Além disso, diminuiu-se o número de pacientes em fila, com uma tendência à inscrição de pacientes mais graves e, também, uma significativa diminuição no tempo de espera (34).

Quando se avalia a capacidade preditiva do MELD em comparação com o Child-Pugh, a literatura é discordante. Em uma revisão sistemática, Cholongitas observou que, em 11 estudos relativos à fila de transplante (12.532 pacientes), apenas 4 mostraram o MELD como superior ao Child-Pugh em relação à predição de mortalidade precoce (três meses) (35). Alguns estudos até mesmo descrevem o

Child-Pugh como superior ao MELD (31,36). Gotthardt *et al.*, em um artigo recente, destacam a importância da classificação de Child-Pugh, para avaliação clínica dos pacientes cirróticos, ainda nos dias atuais, sendo mais acessível à beira do leito e de desempenho equivalente ao MELD (31). Esse trabalho reforça, no entanto, a inadequação do escore Child-Pugh para aplicação em sistemas de alocação de órgãos, tendo em vista a subjetividade de seus parâmetros. Assim, baseado nos dados disponíveis atualmente, propõe-se que, para avaliação individual na prática clínica diária, a classificação de Child-Pugh continue a ser utilizada (31). Cholongitas *et al.*, em outra revisão sistemática da literatura mostram que, na maioria dos estudos, a habilidade prognóstica da classificação de Child-Pugh é equivalente ao MELD, especialmente quando avaliada em 12 meses (9).

Diversos autores estudaram a capacidade preditiva de sobrevivência do escore MELD e do escore Child-Pugh em variados contextos, como pacientes com sangramento digestivo, pacientes submetidos à colocação de TIPS e pacientes cirróticos não listados para transplante (37, 38). A maioria desses estudos avaliou a predição de mortalidade em três e doze meses. Alguns autores enfatizam a importância de avaliar o sistema MELD em um contexto de observação por longos períodos (34, 39). Até o presente momento, poucos autores avaliaram o desempenho do MELD na predição de mortalidade, após um ano em fila de transplante (28, 40, 41).

A tabela 4 demonstra os resultados dos principais estudos avaliando o valor preditivo quanto à mortalidade do escore MELD e Child-Pugh a curto prazo (em três meses) e a longo prazo (doze meses), em pacientes cirróticos submetidos a TIPS.

Tabela 4: Concordância C Estatística para avaliação preditiva de mortalidade em 3 e 12 meses pelos escores MELD e Child-Pugh, em pacientes cirróticos submetidos a TIPS.

Autor	n	MELD		Child-Pugh	
		C stat 3m	C stat 12m	C stat 3m	C stat 12m
Schepke et al(37)	162	0,71	0,73	0,72	0,67
Salerno et al(42)	140	0,841	0,69	0,78	0,66
Angermayr et al(43)	475	0,72	0,66	0,70	0,66
Ferral et al (38)	166	0,76	-a	0,78	-a

-a dados não descritos

C stat: Concordância C estatística

(Adaptado de Cholangitas *et al.*, *Aliment Pharmacol Ther* 2005)

Alguns autores avaliaram a habilidade prognóstica dos escores Child-Pugh e MELD para avaliação de mortalidade a longo prazo, ou seja, a partir de um ano, novamente em coortes de pacientes cirróticos ou submetidos à colocação de TIPS. Papatheodoridis *et al.* avaliaram a capacidade preditiva de sobrevida em cirróticos não listados, e identificaram o MELD como índice prognóstico superior ao Child-Pugh, para a sobrevida de 12 e 24 meses (44). Schepke *et al.* compararam três escores na avaliação preditiva a longo prazo, em pacientes submetidos à implantação de TIPS, e encontraram superioridade do escore MELD (37). Said *et al.* avaliaram a habilidade prognóstica do Child-Pugh e do MELD em pacientes cirróticos não listados em 3 e 5 anos, e encontraram boa correlação entre ambos os escores (45).

Ahmad *et al.* destacaram a necessidade da avaliação do MELD como índice preditivo de sobrevida a longo prazo em uma coorte de pacientes listados representativa, uma vez que diversos centros reportam tempos de espera

progressivamente maiores, o que ainda não foi suficientemente investigado (34). Goldstein também chama a atenção para a escassez de dados do escore MELD em filas com longo tempo de espera (46).

Embora a implantação do escore MELD tenha tido repercussões positivas bastante significativas na alocação de órgãos nos EUA e Europa, ainda existem diversos aspectos que merecem aprimoramento (39, 88, 98). De fato, o escore MELD não é capaz de prever mortalidade, a curto prazo, em cerca de 13% a 17% dos cirróticos, conforme descrito originalmente por Kamath *et al.* (21). A avaliação das deficiências do MELD é, atualmente, um foco de grande atenção na literatura (13). Um apanhado dos principais questionamentos referentes ao escore MELD é descrito a seguir.

Uma dificuldade intrínseca do escore MELD se refere ao desempenho do método para diferentes níveis de valores. Huo *et al.* demonstraram que pacientes com MELD mais elevado, apresentavam um desempenho prognóstico melhor, em detrimento daqueles com MELD em valores inferiores (47). De fato, o gráfico da função prognóstica do MELD se assemelha a um S reverso, prejudicando a avaliação daqueles pacientes com MELD mais baixo (22).

Merion *et al.* em um estudo com 12.996 cirróticos listados após a implementação do sistema MELD, observaram que, pacientes transplantados com escore MELD abaixo de 15 tinham uma mortalidade após a cirurgia mais elevada do que se tivessem permanecido em lista (48). Em compensação, em pacientes com MELD acima de 18, o benefício do transplante era significativo e se intensificava com o aumento progressivo do MELD, mesmo em níveis tão elevados como 40. Interessantemente, neste trabalho, 40% dos pacientes submetidos a transplante tinham MELD abaixo de 18. Esse estudo gerou a chamada “regra dos 14” no EUA

(14, 67), implementada em 2005, onde enxertos que seriam alocados para pacientes com MELD abaixo de 15, passariam a ser inicialmente distribuídos para outras regiões onde houvesse receptores com MELD mais alto, numa tentativa de diminuir o número de transplantes para pacientes com MELD abaixo de 15.

Merion *et al.* avaliaram 760 pacientes listados, e compararam retrospectivamente predição de mortalidade com uma única coleta e com dosagens seriadas de MELD, o chamado delta MELD (50). Eles demonstraram que a avaliação prognóstica com MELD seriado foi significativamente superior a uma dosagem de MELD isolada. Estes autores sugeriram a utilização do delta MELD como critério de desempate em fila, para pacientes com o mesmo valor de MELD. Entretanto, Bambha *et al.* avaliaram retrospectivamente 861 pacientes, e identificaram o delta MELD como fator preditivo inferior, quando comparado com o último MELD, após ajuste para o número de dosagens de MELD obtidas para cada paciente até o óbito (51). Eles argumentaram que Merion havia superestimado o valor do delta MELD, pois os pacientes mais graves teriam dosagens laboratoriais mais freqüentes, e concluíram em favor da manutenção da atual política de desempate de MELD, com base no valor do exame mais recente. Gheorghe *et al.* também observaram valor equivalente para dosagens de MELD seriadas e pontuais (52). Portanto, aguardam-se estudos prospectivos para melhor avaliação do real valor do delta MELD.

O INR, um dos componentes do escore MELD, foi desenvolvido inicialmente para avaliação de anticoagulação, e nunca foi validado para hepatopatas (53). Investigadores identificaram que existe fraca correlação da creatinina entre diferentes laboratórios, afetando significativamente o resultado final do MELD (54). O valor de bilirrubina sérica, quando em níveis progressivamente maiores, pode afetar

a mensuração da creatinina, interferindo, por sua vez, no valor do MELD (55). Discute-se também uma supervalorização da creatinina como um dos componentes do escore e, por conseguinte, super-indicação de transplante em pacientes com insuficiência renal (56). Foi demonstrado por Lisman *et al.* e por Goulding *et al.* que diferentes laboratórios podem gerar resultados de MELD significativamente diferentes (57, 105).

Existem algumas patologias nas quais se indicam transplante hepático, onde o MELD não se modifica, como: polineuropatia amiloidótica familiar, doença policística hepática, metástases hepáticas de tumores neuroendócrinos e outros defeitos no metabolismo hepático. Nesses casos, assim como nos pacientes com hepatocarcinoma dentro do critério de Milão, o sistema norte-americano optou por atribuir pontos extras ao MELD e, assim, viabilizar o transplante nestas circunstâncias (14). Além disso, o MELD não abrange determinados sintomas de doenças colestáticas, potencialmente incapacitantes como: colangite de repetição, prurido e osteoporose grave. Nestes casos, nos EUA, costuma-se pleitear a atribuição de pontos extras ao MELD, através de comitês técnicos regionais (58).

Outra deficiência bastante discutida do MELD deve-se ao fato do escore omitir importantes fatores preditivos de gravidade da cirrose como: ascite, encefalopatia, sangramento e peritonite bacteriana espontânea, todos considerados complicações adversas importantes de doença hepática (31). No estudo original de Kamath *et al.*, o acréscimo destas complicações ao cálculo do MELD não agregou melhor desempenho ao mesmo (21). Todavia, outras evidências sugerem que se possa melhorar o desempenho do método, associando-se estas mesmas variáveis ao MELD (59, 60). Além disso, o paciente com MELD abaixo de 21 e ascite pode ter

uma evolução pior que o paciente com MELD mais alto e ausência de complicações da cirrose, segundo Heuman (59).

Outro aspecto passível de questionamento referente ao MELD se refere ao contexto geopolítico, no qual os trabalhos geralmente são descritos. A extrapolação dos dados relativos ao MELD, provenientes de coortes norte-americanas e européias para outros locais requer melhor avaliação, segundo Huo (61). Foi demonstrado por Osgood *et al.*, que a alocação com sistema MELD abrange, de forma significativamente diferente, os centros de transplante nos EUA com um volume maior e menor de pacientes em fila (mais e menos de 100 pacientes/ano) (62).

Outros indicadores prognósticos de doença hepática são descritos na literatura. Em uma revisão sistemática de 118 estudos, D`amico *et al.* demonstraram que estes marcadores variavam de acordo com o estágio de cirrose (63). Nessa meta-análise, demonstrou-se que, em cirróticos compensados, a presença de hipertensão portal caracterizada por varizes, esplenomegalia, contagem de plaquetas e alteração no gradiente de pressão venoso portal se mostrou preditiva de mortalidade. Em casos de cirrose descompensada, marcadores de deterioração circulatória, como disfunção renal, foram significativos para avaliação prognóstica.

Angermayr *et al.*, em um estudo com 493 pacientes cirróticos submetidos à implantação de TIPS, destacam a importância da etiologia da doença hepática no impacto da sobrevida em um ano, avaliada em conjunto com o MELD, identificando prognóstico pior em pacientes com doença de origem viral (64). A maioria dos estudos, no entanto, não identifica a etiologia da doença hepática como fator independente relacionado à mortalidade em pacientes cirróticos (29, 63, 65, 66).

A hiponatremia é um marcador prognóstico bem estabelecido na patologia hepática, em pacientes listados para transplante (68, 69). O estudo de Heuman *et al.* identificou o ponto de corte abaixo de 130mEq/L, associado à ascite, como fator independente relacionado à mortalidade em seis meses (59). Biggins *et al.* avaliaram retrospectivamente 513 pacientes listados, e a análise multivariada revelou que o sódio abaixo de 126 mEq/L foi associado com risco elevado de óbito (70). Ruf *et al.*, em uma análise retrospectiva de 194 pacientes listados, demonstraram que o sódio abaixo de 130mEq/L foi superior ao MELD na predição de mortalidade em três e seis meses, concluindo que a hiponatremia é um marcador de mau prognóstico mais precoce e mais sensível, se comparado à creatinina (71). Kim *et al.*, em um estudo com 6769 pacientes, encontraram uma interação significativa entre MELD e a concentração de sódio, indicando que o efeito no prognóstico era mais acentuado nos pacientes com MELD baixo e hiponatremia. Neste estudo, os valores de 125mEq/L a 140mEq/L mostraram influência no prognóstico (69).

Uma tentativa de se melhorar o desempenho da avaliação prognóstica destes pacientes tem sido realizada através da associação de alguns parâmetros ao MELD como: sódio, encefalopatia, ascite ou idade. Esses novos escores têm se mostrado superiores ao MELD clássico em alguns estudos, e podem ser um caminho para melhorar a equidade na alocação de órgãos (71-73). Contudo, esses escores ainda necessitam de comparação formal entre todos os modelos. Estudo realizado previamente em nosso grupo, comparando os escores MELD, iMELD, MELD-sódio e MESO não identificou superioridade dos destes novos escores, em relação ao MELD, na nossa população (74).

Parâmetros clínicos de pacientes cirróticos também têm sido avaliados quanto à predição de sobrevida, como gênero e idade. Destes, a idade

parece ser um marcador prognóstico consistente, principalmente se associada com MELD baixo (73) ou associada com gradiente de pressão venosa portal baixo (75). A maioria dos autores descreve a quinta década como o ponto de corte associado a pior prognóstico (63, 76). A quinta década, entretanto, compreende à idade média da maioria dos pacientes em fila de transplante.

Pacientes do gênero feminino parecem ser menos contempladas com a alocação baseada no sistema MELD. Estudos demonstram que a utilização da creatinina, enquanto componente do escore MELD, pode resultar em um viés sistemático, que coloca mulheres com menos prioridade, uma vez que estas tendem a apresentar um ritmo de filtração glomerular inferior (77, 78).

Alguns autores descrevem fatores de risco relacionados à mortalidade em filas de transplante com longo tempo de espera. Lee *et al.*, identificaram a bilirrubina, como única variável independente relacionada com mortalidade, em filas de transplante com tempo de espera além de um ano (40). Longheval *et al.* sugerem que, com tempos de espera maiores, os indicadores prognósticos tendem a ser diferentes, e identificam albumina, INR e creatinina como fatores preditivos de mortalidade numa fila de espera de até cinco anos (41). Said identificou encefalopatia como um índice preditivo independente para mortalidade a longo prazo (45).

No Brasil, a fila de transplante hepático foi organizada baseada em ordem cronológica, desde a implementação efetiva do método no Brasil, em meados dos anos 90 (79). O país possui o maior sistema público de transplantes do mundo (80), tendo sido realizados 1175 transplantes de fígado no ano de 2008, segundo dados da Associação Brasileira para Transplantes de Órgãos (81).

A literatura referente aos dados brasileiros sobre o assunto é escassa. Em sua maioria, os estudos são referentes aos estados de São Paulo ou Rio Grande do Sul, inexistindo dados sobre o Rio de Janeiro. Não são divulgados dados oficiais informando a mortalidade em fila de transplante hepático e seus fatores relacionados. Chaib *et al.*, em um trabalho sobre fila de transplante hepático em São Paulo, demonstraram que o número de mortes é excepcionalmente alto, e que existia uma tendência à elevação do número de pacientes em lista, desproporcional ao número de transplantes realizados neste estado (82). Boin *et al.*, em outro estudo paulista, descreveram uma mortalidade em fila de transplante de 20.2% (83). Brandão *et al.*, referendaram a aplicabilidade do escore MELD em uma coorte gaúcha, para a avaliação de mortalidade a curto e médio prazo (84).

O sistema de alocação de fígados de doadores cadavéricos no Brasil passou a adotar o sistema MELD a partir de julho de 2006 (79). De acordo com a portaria divulgada pelo Ministério da Saúde, algumas situações especiais recebem MELD inicial de 20, como o hepatocarcinoma dentro do critério de Milão, ou pacientes com polineuropatia amiloidótica familiar (anexo 2).

No nosso meio, considerando um sistema de alocação de órgãos por ordem de inscrição cronológica, e uma fila com tempo de espera prolongado, não se conhecem os fatores relacionados à mortalidade e seu impacto na fila.

2 OBJETIVOS

Os objetivos desse trabalho foram:

2.1- Avaliar as características clínicas, demográficas, a evolução e a mortalidade dos pacientes em lista de espera para o transplante hepático no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, no período de 1997 a 2006, anterior a implantação do sistema MELD no Brasil.

2.2- Avaliar a associação entre mortalidade e variáveis demográficas, epidemiológicas, clínicas e laboratoriais, obtidas No momento da inscrição em lista de transplante.

2.3- Comparar o desempenho do escore MELD como fator preditivo de mortalidade em lista de espera para transplante hepático a curto, médio e longo prazo.

2.4- Aplicar a Árvore de Sobrevida Condicional, para identificar pontos de corte relacionados a risco de óbito de variáveis clinicamente significativas.

3 PACIENTES E MÉTODOS

3.1 Características do estudo

Trata-se de um estudo transversal com análise retrospectiva dos dados.

3.2 Critério de inclusão

O critério de inclusão no estudo foi a inscrição consecutiva em fila de transplante hepático no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), no período de janeiro de 1997 a junho de 2006, de acordo com os critérios de inclusão para fila de transplante especificados por portaria do Ministério da Saúde (anexo 1).

3.3 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram:

a) dados insuficientes para análise. Foram considerados como dados insuficientes os pacientes que não dispunham de mais de três variáveis a serem avaliadas;

b) idade menor que 12 anos;

c) idade maior de 70 anos;

d) pacientes com mais de uma inscrição (re-transplante ou exclusão seguida por re-inclusão posterior);

e) hepatite fulminante;

f) patologias sem cirrose hepática (polineuropatia amiloidótica familiar, metástase hepática de tumores neuroendócrinos, adenomatose hepática múltipla, defeitos congênitos do metabolismo hepático, hiperoxalúria primária);

g) diagnóstico de HIV relatado em prontuário ou em ficha de inclusão.

Foram excluídos os pacientes abaixo de 12 e acima de 70 anos, seguindo as normas de orientação do Ministério da Saúde para inscrição em fila de transplante hepático adulto.

3.4 Metodologia

Todos os pacientes inscritos consecutivamente para transplante hepático no HUCFF, desde o início do programa em 1997, até a implantação do sistema de alocação baseado no sistema MELD, em junho de 2006, foram avaliados para inclusão neste estudo.

As variáveis analisadas foram: gênero, idade, etiologia da doença de base, presença ou não de hepatocarcinoma, valor de sódio, classificação de MELD e de Child-Pugh no momento da entrada na lista de espera por transplante hepático. Foram considerados para o estudo, os dados para cálculo de MELD e Child-Pugh referentes a um intervalo de até seis meses anterior ou posterior ao momento da

inscrição, e valores de sódio referentes a um intervalo de até três meses anteriores ou posteriores à inscrição em fila para transplante hepático.

Os eventos finais avaliados foram: óbito, transplante, exclusão ou ainda ativo em lista de transplante ao final do estudo. O tempo de espera em lista foi definido como o número de dias transcorridos entre a inscrição e um dos eventos finais. Durante todo o período do estudo, o critério utilizado para alocação em fila de transplante hepático no Brasil foi o cronológico.

Dados clínicos foram obtidos retrospectivamente a partir das fichas de inscrição dos pacientes (anexo 3) em fila de transplante hepático. O valor de MELD foi obtido a partir de um programa de cadastramento de pacientes em fila de transplante no HUCFF, o chamado HUMELD (anexo 4). O sistema HUMELD foi desenvolvido exclusivamente para o programa de transplante hepático do HUCFF, em parceria com a divisão de informática, e pode ser acessado a partir do sistema informatizado institucional de controle dos pacientes, o *Medtrack*. O HUMELD calcula automaticamente o escore MELD dos pacientes inscritos em fila de transplante, inclusive com dados retrospectivos, baseando-se nos exames de INR, creatinina e bilirrubina realizados no laboratório do HUCFF. Foram considerados válidos os dados para cálculo de MELD que fossem provenientes da mesma amostra de sangue.

Os dados foram obtidos a partir do controle da Central de Transplantes do Rio de Janeiro, da Coordenação De Transplantes do HUCFF, do sistema *Medtrack*, de registro de prontuários do HUCFF e ,também, através de contato telefônico. Todos os pacientes cadastrados como ativos que não estavam comparecendo às consultas regularmente no hospital, foram contactados por telefone, de modo a evitar a sub-comunicação de óbito e um potencial viés no estudo.

A fórmula utilizada para cálculo de MELD foi (21):

$$3.8 \log_e \text{bilirrubina sérica (mg/dL)} + 11.2 \log_e \text{INR} + 9.6 \log_e \text{creatinina sérica}$$

Em relação à doença de base que levou à indicação de transplante hepático, os diferentes diagnósticos foram divididos em sete grupos: cirrose por vírus da hepatite B, cirrose por vírus da hepatite C, cirrose alcoólica, cirrose por esteatohepatite, cirrose por hepatite auto-imune; doenças colestáticas de comportamento auto-imune (colangite esclerosante, cirrose biliar primária, colangiopatia de pequenos ductos e síndrome de superposição), cirrose criptogênica e outros. O diagnóstico de carcinoma hepatocelular (CHC) foi considerado baseando-se na presença de, pelo menos, um exame radiológico com aspecto típico (lesão hipervascular na fase arterial com lavagem rápida de contraste na fase portal).

Para a análise de regressão logística as variáveis foram categorizadas em valores determinados pela relevância clínica, definidos pelo pesquisador. Para a categorização do MELD em 15, utilizou-se como base o trabalho de Merion (48), que definiu o valor de 15 como o limite, abaixo do qual a realização do transplante nos EUA mostrou risco de óbito superior ao de permanência na fila. Foi definido para o presente estudo avaliação de curto prazo como três meses, médio prazo como seis meses, e longo prazo como doze e vinte e quatro meses.

Para categorização de idade foi estipulado o valor de 60 anos de modo a caracterizar uma população mais idosa do que a média dos pacientes inscritos. O valor de sódio sérico foi categorizado em 135 por ser um ponto de corte bem definido na literatura para definição de hiponatremia (102,103).

Foram selecionadas para análise com a Árvore de Sobrevida Condicional algumas variáveis que apresentaram significância na análise multivariada. Essa análise permite identificar pontos de corte prognósticos das variáveis acima descritas que melhor se apliquem na população estudada.

3.5 Análise estatística

Os dados foram analisados utilizando-se o pacote estatístico SPSS 13.0 (Chicago Illinois, USA) e o pacote estatístico R (Viena, Áustria). Variáveis categóricas foram apresentadas como números absolutos ou proporções, e variáveis contínuas como médias e desvio padrão, em caso de distribuição normal, ou como medianas, se a distribuição for assimétrica. Os testes de Qui-Quadrado e teste de Fisher foram utilizados para variáveis categóricas. Os dados de mortalidade foram analisados com uma curva de sobrevida de Kaplan-Meier, melhor ajustada em um modelo de Weibull. O teste de Log Rank foi utilizado para comparação entre as curvas.

O risco relativo de óbito de acordo com as diferentes variáveis foi analisado com um modelo de Cox uni e multivariado. Para avaliar o desempenho prognóstico dos escores MELD e Child-Pugh na predição de mortalidade em três, seis, doze e vinte e quatro meses, a Concordância C Estatística foi obtida através do cálculo das curvas ROC. Foi utilizado o programa MedCalc para Windows versão 11.1.0 (MedCalc *statistic software*, Mariakerke, Bélgica) para comparação entre as curvas ROC.

Para avaliação da relação prognóstica de sobrevida entre as diferentes variáveis, foi utilizada uma árvore de sobrevida condicional, conforme descrita por Hothorn *et al.* (85).

O valor de p abaixo de 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

4 RESULTADOS

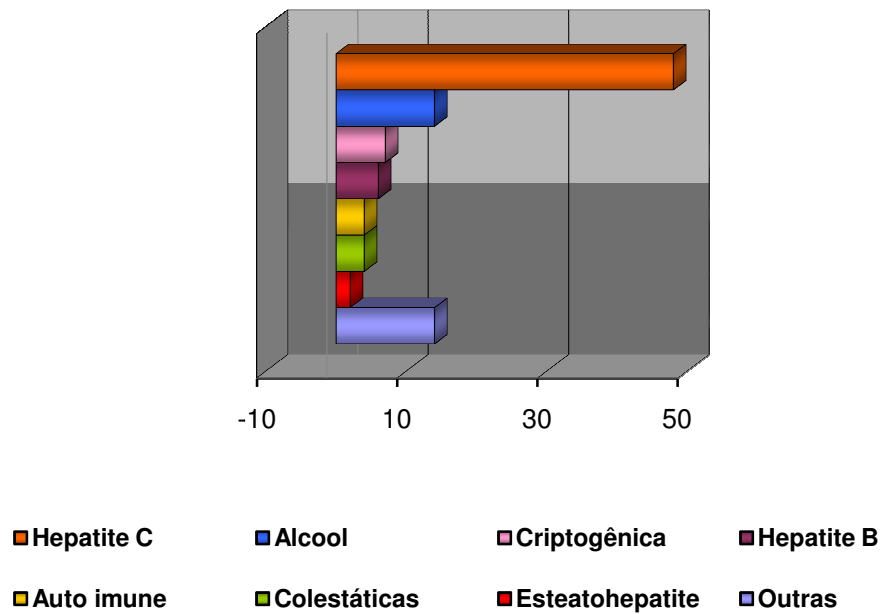
4.1 Resultados demográficos

Foram incluídos no estudo 1339 pacientes consecutivamente listados para transplante hepático no programa do HUCFF, no período avaliado. Destes, 62% eram do gênero masculino e 38% do gênero feminino. A média de idade foi de 52(± 12) anos.

Do total de pacientes inscritos para transplante hepático, no período de janeiro de 1997 a julho de 2006, foram excluídos do estudo 139 pacientes: 29 por dados insuficientes (21%), 9 por idade inferior a 12 anos (6%), 11 por idade superior a 70 anos (8%), 31 por dados duplicados (22%), 19 por hepatite fulminante (14%), 36 sem cirrose (26%) e 4 por sorologia positiva para HIV (3%).

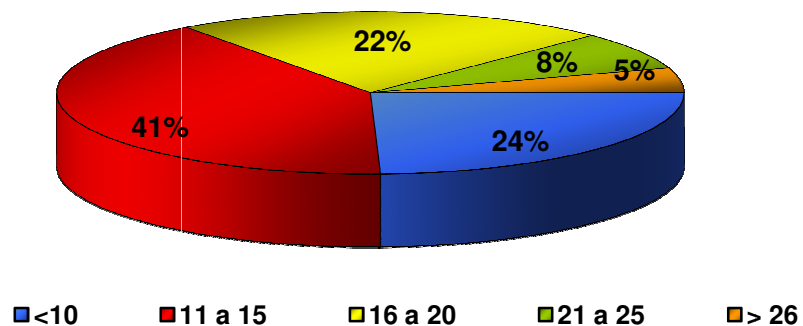
A etiologia mais comum que levou à indicação de transplante hepático foi cirrose por vírus C em 52% dos pacientes. As outras etiologias encontradas foram: cirrose alcoólica (14%), cirrose criptogênica (7%), cirrose por vírus B (6%), cirrose por hepatite auto-imune (4%), doenças colestáticas (4%), esteatohepatite não alcoólica (2%) e outros (11%) (figura 2). A prevalência de CHC foi 13%.

Figura 2: Prevalência das diferentes etiologias de doença.



A mediana do escore MELD observada nesta casuística foi de 14 (6 a 40). A maioria dos pacientes possuíam MELD entre 11 e 15 no momento da inscrição (figura 3).

Figura 3: Distribuição do MELD na amostra.



Da mesma forma, a distribuição do Child e do MELD na amostra demonstrou uma gravidade intermediária de doença (Figura 5 e Figura 6)

Figura 4: Distribuição do sódio (Meq/l)

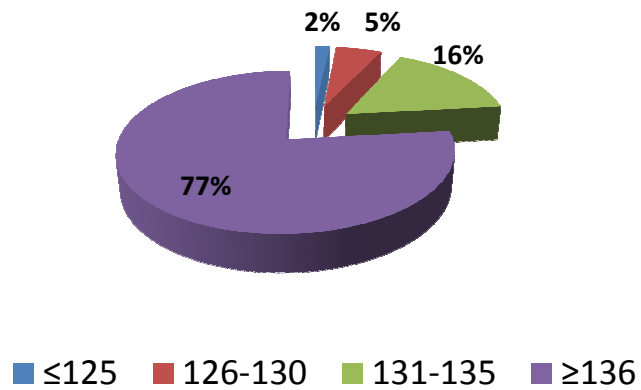
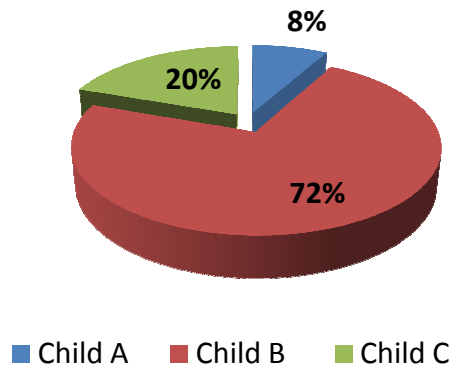


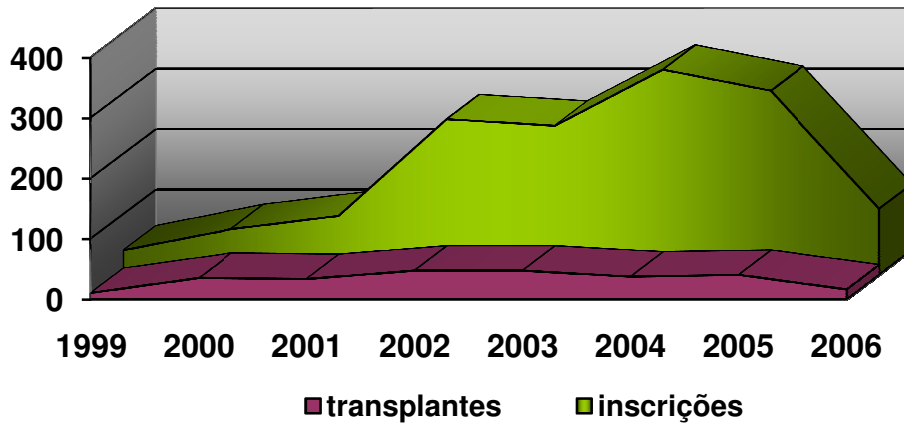
Figura 5: Distribuição do Child na amostra.



Ao avaliar o número de pacientes inscritos ao longo do tempo, em comparação com o de transplantes realizados, observou-se que o número de

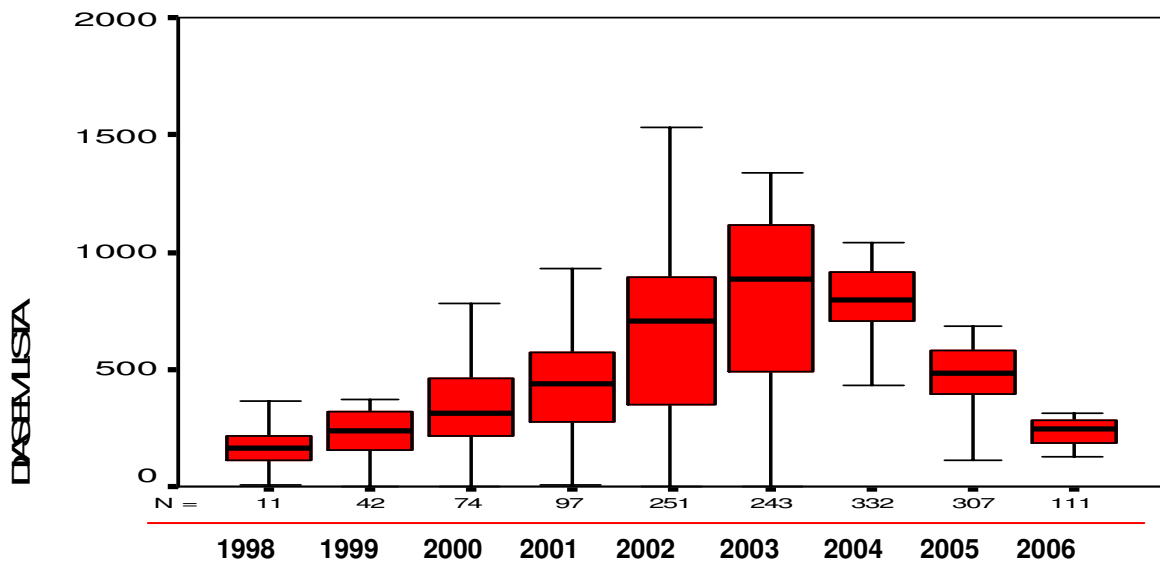
pacientes inscritos por ano mostrou aumento progressivo (figura 6), ao passo que o de transplantes realizados se manteve estável, cerca de cinco vezes menor.

Figura 6: Número de inscrições *versus* número de transplantes/ano



A mediana global do tempo de espera em lista foi de 412 dias (0-1437). A mediana do tempo de espera em lista elevou-se progressivamente ao longo dos anos, passando de cerca de 90 dias para uma mediana de tempo de espera de cerca de 3 anos, para os pacientes inscritos no ano de 2003 (figura 7).

Figura 7: Tempo de espera em lista (em dias), por ano de inscrição.

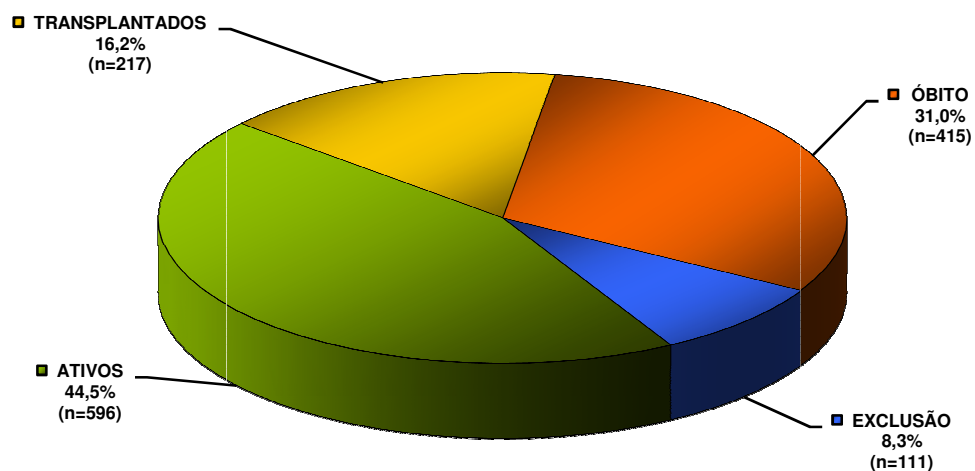


~~

4.2 Desfechos

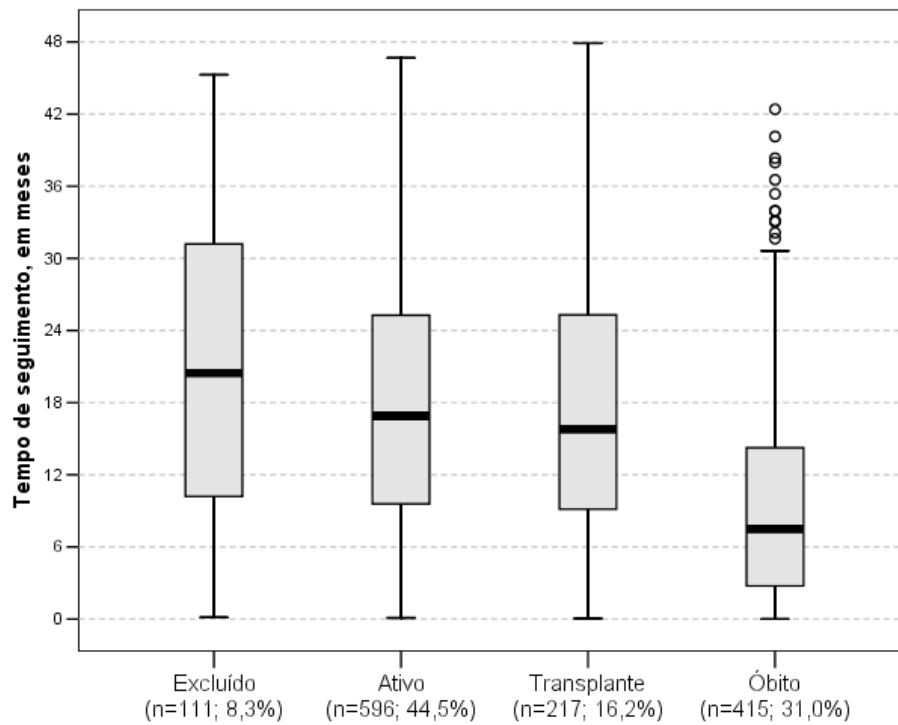
Quanto aos desfechos globais do estudo, observou-se que 31% evoluíram para óbito, 8,3 % foram excluídos, 44,5% ainda aguardavam pela cirurgia, ao final do estudo e 16,2% dos pacientes inscritos conseguiram efetivamente chegar ao transplante hepático, traduzido pela transplantabilidade (figura 8).

Figura 8: Desfechos globais em lista de transplante hepático.



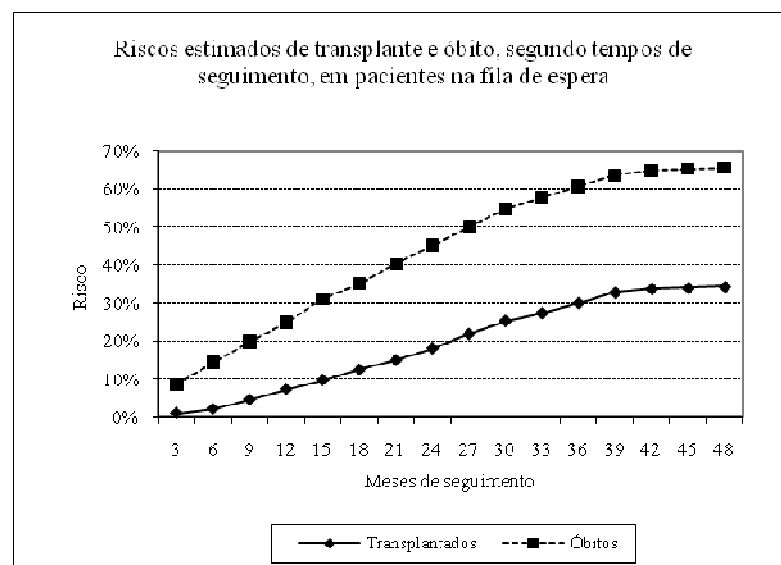
A figura 9 descreve a mediana do tempo de espera em lista para cada um dos eventos finais possíveis em fila de transplante.

Figura 9: Tempo de seguimento em fila de transplante hepático e desfecho.



A figura 10 quantifica o risco de transplante ou óbito ao longo do tempo do estudo, mostrando o risco progressivamente maior de óbito se comparado ao de transplantar.

Figura 10: Risco de transplante e óbito ao longo do tempo.



A taxa de mortalidade anual (número de pacientes que evoluíram para óbito no período de 365 dias/ total de pacientes inscritos em lista em um determinado ano) encontrada variou de 14,6 a 35,2% (tabela 5).

Tabela 5: Mediana de MELD e taxa de mortalidade anual, por ano de inscrição.

Ano Inscrição	Mediana MELD*	Taxa de mortalidade(12m) **
1999	-	17%
2000	-	14,6%
2001	16	24,9%
2002	16	35,2%
2003	14,5	33,7%
2004	12	18,2%
2005	12,5	16,2%
2006	13	-

* Teste Kruskal-Wallis, $P < 0,001$.

** Teste χ^2 , $p < 0,001$.

A curva de sobrevida global obtida pela método de Kaplan-Meier mostra uma mortalidade de cerca de 30% em um ano e de 45% em três anos (Figura 11). Ao analisar as curvas de sobrevida de Kaplan-Meier em relação às variáveis avaliadas, observou-se sobrevida significativamente inferior em relação às seguintes variáveis: idade ($p=0,031$), CHC ($p=0,028$), MELD abaixo de 15 ($p < 0,001$), sódio abaixo de 135mEq/L ($p < 0,001$) e escore Child-Pugh B e C ($p < 0,001$).

4.3 Análise de Fatores de Risco

Figura 11: Análise de Kaplan-Meier

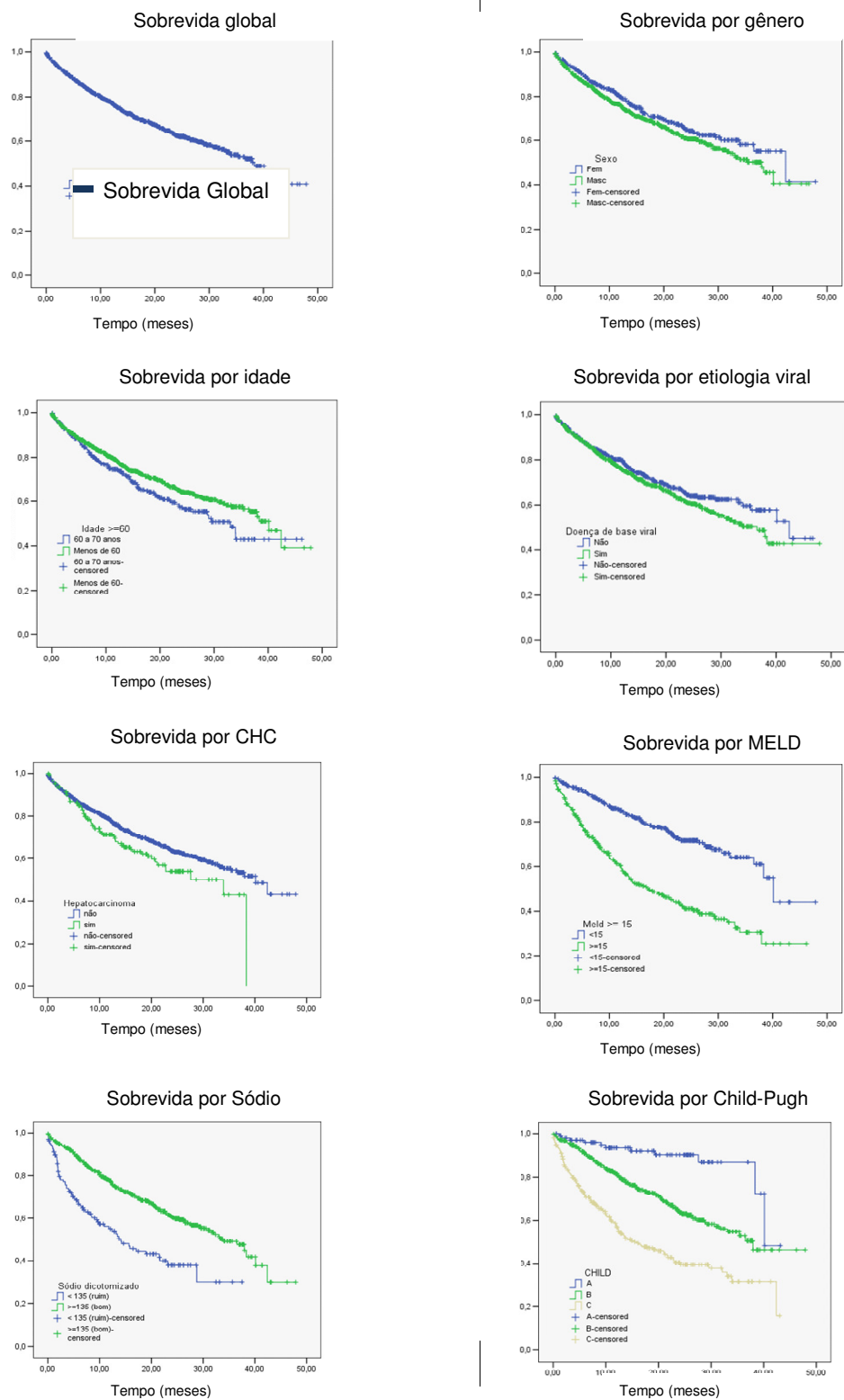


Figura 9: Curvas de sobrevivência de Kaplan Meier estratificadas de acordo com: a) Sobrevivência global; b) gênero ($p=0,088$); c) idade ($p=0,031$); d) doença viral ($p=0,116$); f) CHC ($p=0,028$); g) MELD ($p<0,001$); h) sódio abaixo de 135mEq/L ($p<0,001$) e i) Child Pugh ($p<0,001$). Dados censurados no transplante.

A tabela 6 descreve as características gerais da amostra em relação às variáveis estudadas, à taxa de mortalidade e ao risco relativo de óbito para as diferentes categorias.

Tabela 6: Distribuição dos dados, taxa de mortalidade e análise do risco relativo de mortalidade por análise univariada de Cox.

Características	Frequência n (%)	n	Incidência de óbito		Hazard Ratio*	
			Pacientes meses	Taxa (100/ano)	HR	IC95%
Gênero						
Masculino	842 (62,9)	275	12869	25.6	1,19	0,97 - 1,46
Feminino	497 (37,1)	140	7840	21.4	1	
Idade						
12 a 59 anos	997 (74,5)	293	15609	22.5	1	
60 a 70 anos	342 (25,5)	122	5099	28.6	1,26	1,02 - 1,56
Doença de base						
Não viral	577 (43,1)	164	8951	28.8	1	
Viral	762 (56,9)	251	11758	30.6	1,17	0,96 - 1,42
Hepatocarcinoma						
Não	1165 (87,0)	351	18281	28.8	1	
Sim	174 (13,0)	64	2428	31.6	1,35	1,03 - 1,76
Escore MELD						
Menor que 15	424 (31,7)	98	7217	16.3	1	
15 ou mais	330 (24,6)	171	4451	46.0	2,77	2,16 - 3,55
Sem registro	585 (43,7)	146	9041	19.3	1,17	0,91 - 1,52
Sódio sérico (mEq/l)						
135 ou mais	617 (46,1)	212	10176	24.9	1	
Menor que 135	136 (10,2)	69	1457	56.8	2,17	1,65 - 2,85
Sem registro	586 (43,8)	134	9076	17.7	0,70	0,56 - 0,87
CHILD						
A	108 (8,1)	11	1976	6.72	1	
B	514 (38,4)	150	8443	21.3	3,14	1,71 - 5,81
C	273 (20,4)	140	3430	48,9	7,05	3,81 - 13,02
Sem registro	444 (33,2)	114	6859	19,9	2,94	1,58 - 5,46
TOTAL	1339 (100)	415	20708	24.0		

*Obtido pelo modelo de Cox uni-variado.

Na análise de regressão logística com modelo multivariado (tabela 7), os dados foram analisados com um modelo confirmatório de duas etapas. As variáveis finais estatisticamente significativas foram: idade acima de sessenta anos (HR=1,49); etiologia viral de cirrose (HR=1,44); escore MELD acima de 15 (HR=1,96); Sódio abaixo de 135 (HR=1,87) e pacientes Child-Pugh B e C (HR=2,95 e HR=4,56, respectivamente).

Tabela 7: Análise multivariada de mortalidade para diferentes variáveis.

Características	Modelos de Cox multivariados				
	n (%)	Modelo 1		Modelo 2*	
		HR _{aj} *	p-valor	HR _{aj} *	p-valor
Gênero					
Masculino	401 (62,8)	1,27	0,084		
Feminino	238 (37,2)	1			
Idade					
12 a 59 anos	490 (76,7)	1		1	
60 a 70 anos	149 (23,3)	1,57	0,003	1,49	0,007
Doença de base					
Não viral	257 (40,2)	1		1	
Viral	382 (59,8)	1,44	0,007	1,44	0,007
Hepatocarcinoma					
Não	559 (87,5)	1			
Sim	80 (12,5)	1,49	0,062		
Escore MELD					
Menor que 15	355 (55,6)	1		1	
15 ou mais	284 (44,4)	1,97	< 0,001	1,96	< 0,001
Sódio sérico (mEq/l)					
135 ou mais	530 (82,9)	1		1	
Menor que 135	109 (17,1)	1,91	< 0,001	1,87	< 0,001
CHILD			< 0,001		< 0,001
A	89 (13,9)	1		1	
B	335 (52,5)	3,60	< 0,001	2,95	< 0,001
C	215 (33,6)	5,61	< 0,001	4,56	< 0,001

*HR_{aj} = Hazard Ratio ajustado

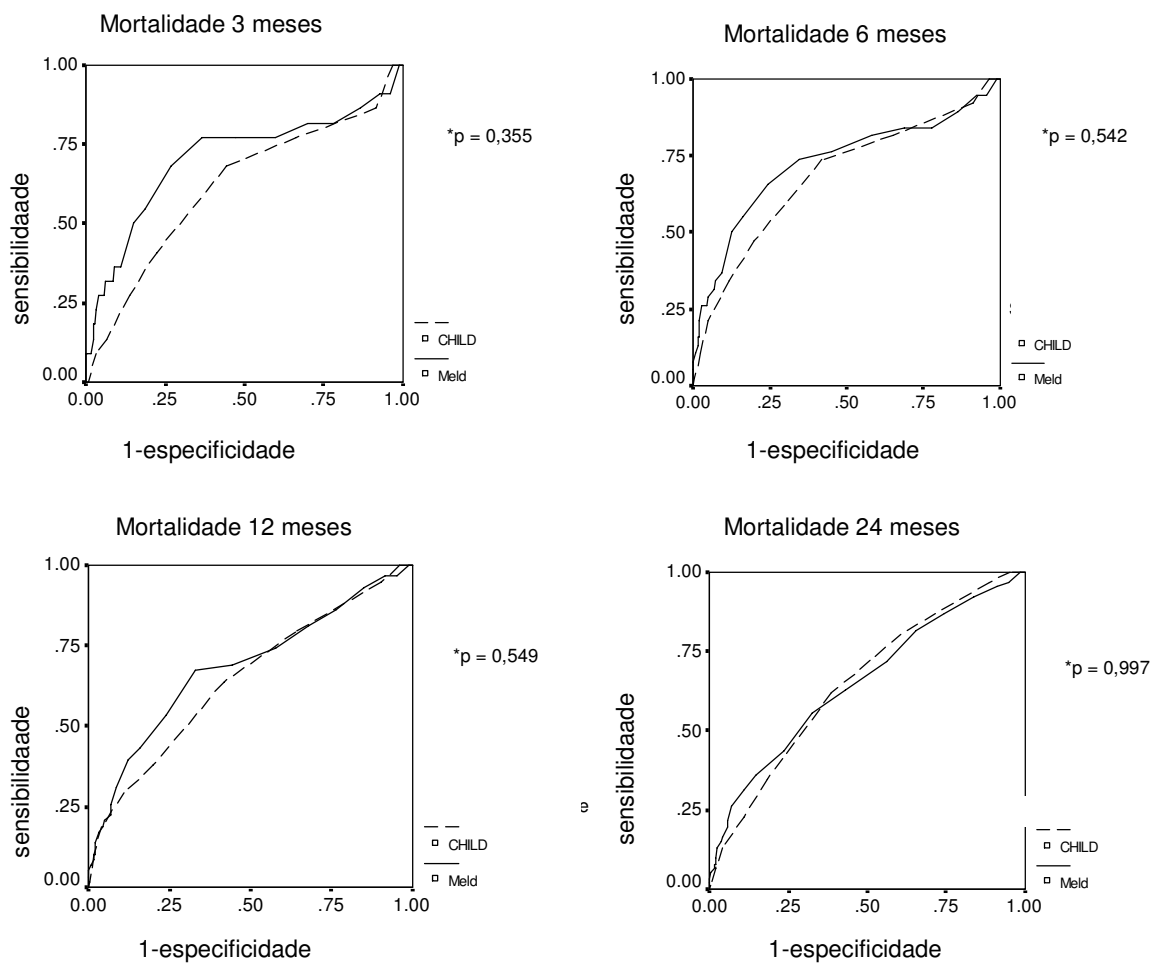
**Modelo final, apenas com as variáveis estatisticamente significativas (p<0,05)

Nota: Nenhuma interação multiplicativa de segunda ordem estatisticamente significativa no modelo final

4.4 Desempenho dos Escores

Foram realizadas curvas ROC para avaliar a habilidade prognóstica dos escores MELD e Child-Pugh a curto (3 meses), médio (6 meses) e a longo prazo (12 e 24 meses). A Concordância C Estatística para MELD e Child-Pugh nesses quatro momentos foi semelhante, mantendo-se em torno de 0,7, sem diferença estatisticamente significativa entre os dois escores (figura 12, tabela 8)

Figura 12: Avaliação de mortalidade com curvas ROC para MELD e Child-Pugh em 3, 6, 12 e 24 meses.



*Comparação entre a Concordância C Estatística dos escores MELD e Child-Pugh.

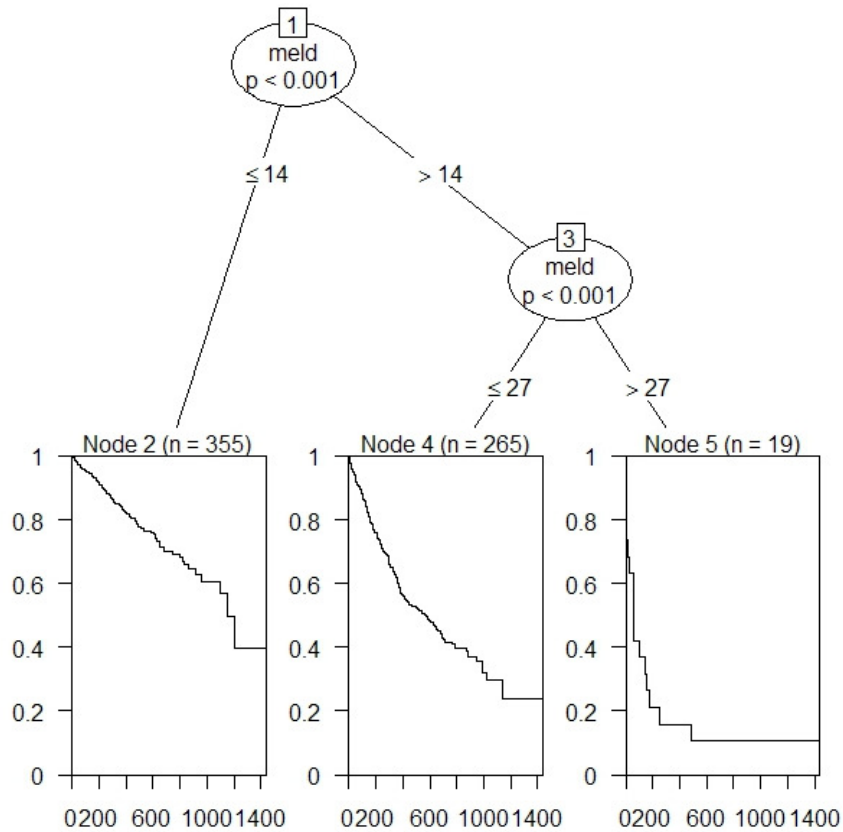
Tabela 8: Análise comparativa de Concordância C Estatística dos escores MELD em 3, 6, 12 e 24 meses.

MELD 3 m Concordância C 0.707	MELD 6 m Concordância C 0.714	MELD 12 m Concordância C 0.682	MELD 24 m Concordância C 0.651
3 m	p = 0,82	p = 0,76	p = 0,48
6 m	-	p = 0,50	p = 0,23
12 m	-	-	p = 0,58

4.5 Árvores de Sobrevida Condicional

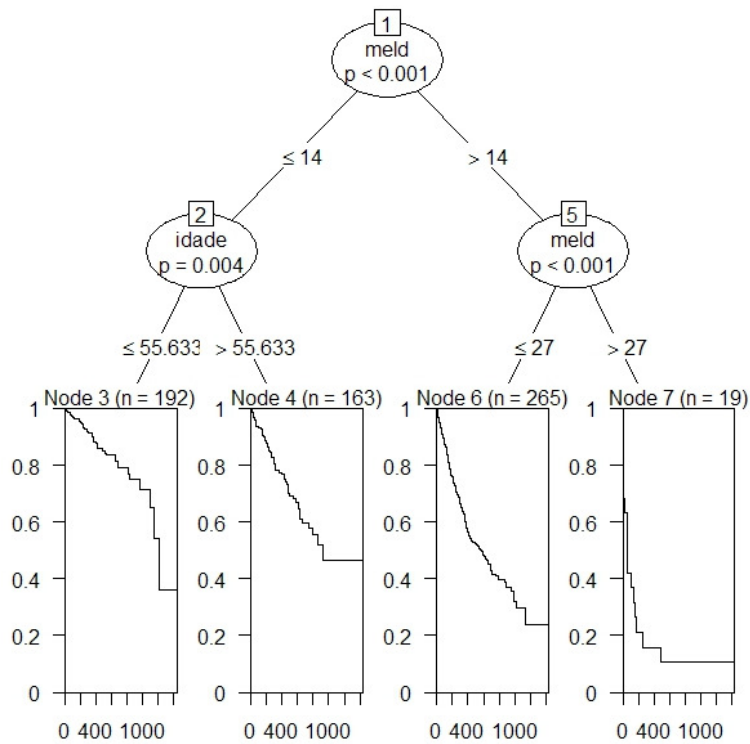
Com o intuito de identificar pontos de corte significativos que indicassem risco de mortalidade, relacionando as diversas variáveis, foi utilizado um método estatístico denominado Árvore de Sobrevida Condicional. Através esse método, avaliamos a correlação entre algumas variáveis que mostraram significância estatística na análise multivariada. Dessa forma, produz-se uma relação binária e escalonada com as variáveis para o desfecho óbito, conforme demonstrado na figura 13, onde obteve-se 2 cortes de MELD a partir do qual observou-se diminuição da sobrevida. O corte principal encontrado foi MELD de 14 e, acima deste, um segundo subgrupo com MELD de 27.

Figura 13: Árvore de sobrevida condicional para a variável MELD.



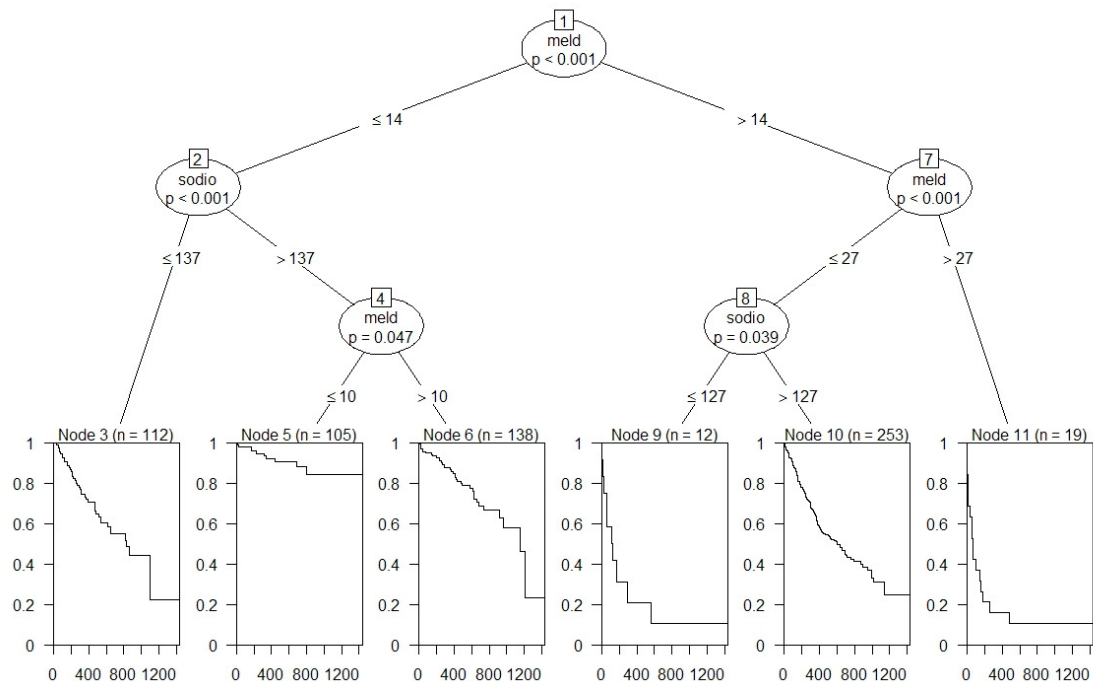
Ao obter-se a árvore de sobrevida para duas variáveis diferentes, como MELD e idade, observamos que o risco de mortalidade se divide em subgrupos. A idade acima de 55 anos foi um parâmetro secundário ao MELD (Figura 14), quando analisou-se o risco de pacientes com MELD abaixo de 14.

Figura 14: Arvore de sobrevida condicional para a variável MELD e idade.



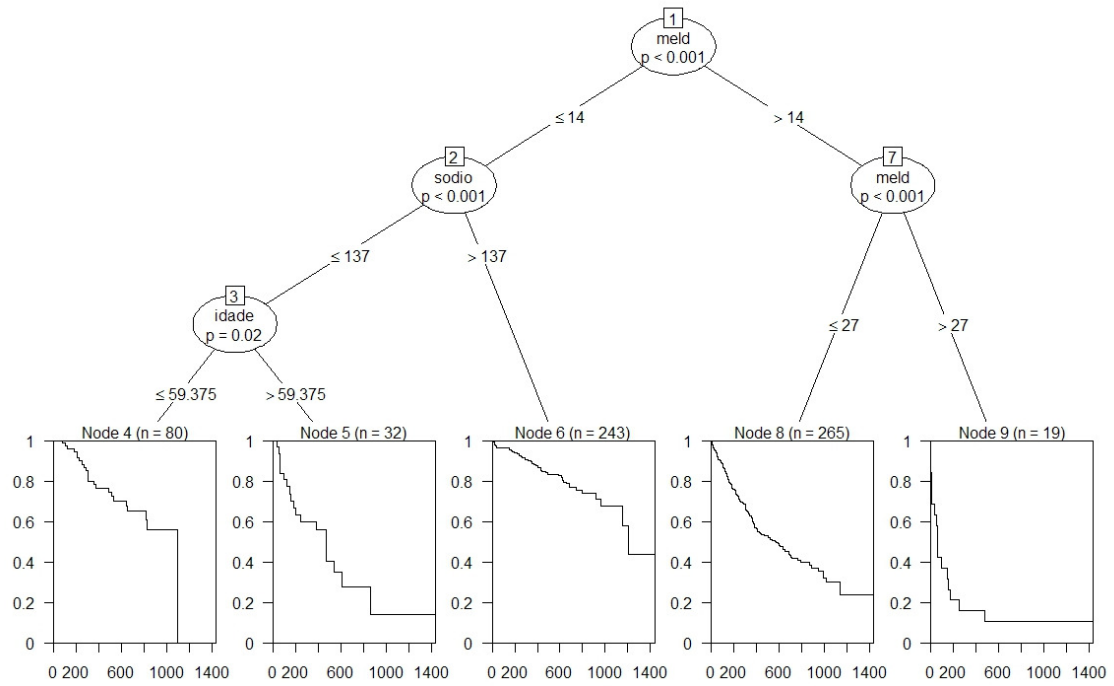
Da mesma forma, avaliando-se as variáveis MELD e sódio, observa-se que o MELD permaneceu como um parâmetro primário, e o ponto de corte de risco de mortalidade para a variável sódio dividiu-se em dois subgrupos: Um subgrupo que identificava risco em pacientes com MELD abaixo de 27 e sódio abaixo de 127mEq/L e outro mais precoce, que mostrava risco maior em pacientes com MELD abaixo de 14 e sódio abaixo de 137mEq/L (figura 15).

Figura 15: Arvore de sobrevida condicional para MELD e sódio (mEq/L).



Finalmente, quando analisou-se, em conjunto, três variáveis relacionadas à mortalidade: MELD, sódio e idade, observou-se que a estrutura geral de MELD e sódio se manteve e o risco elevado de mortalidade em relação à idade acima de 59 anos só se manifestou nos casos de MELD abaixo de 14 e sódio abaixo de 137mEq/L, conforme demonstrado na figura 16.

Figura 16: Arvore de sobrevida condicional para MELD, sódio (mEq/L) e idade.



5 DISCUSSÃO

O transplante hepático é uma terapêutica reconhecida e difundida em todo o mundo, para patologias hepáticas terminais. No entanto, existe um grande descompasso, na maior parte dos centros de transplante, entre o número de doadores e o número de pacientes aguardando pela cirurgia (3). Nesse cenário, desenvolveu-se um grande interesse no sentido de refinar critérios de avaliação e de alocação de órgãos, assim como de identificar parâmetros de avaliação de sobrevida em pacientes cirróticos, em fila de transplante hepático (86, 87).

A questão da fila de transplante hepático, enquanto um problema de saúde pública, tem particularidades que variam de acordo com os centros transplantadores, entre diferentes estados e diferentes países. A maioria da literatura que lida com essa questão tem procedência norte-americana ou européia. Estudos referentes a filas de transplante hepático no Brasil são bastante raros, quando não, inexistentes, e se baseiam ,principalmente, em dados relativos ao estado de São Paulo (80, 82, 83, 89). O primeiro objetivo deste trabalho foi descrever, quantificar e avaliar dados referentes à fila de transplante hepático em um centro de transplante no Rio de Janeiro.

Muitos centros de transplante ,em diversos países, reportam filas que excedem um ano de espera (28)(83)(90). Entretanto, a avaliação dos fatores de risco relacionados à mortalidade, neste contexto, é pouco descrita na literatura. O

segundo objetivo deste trabalho foi descrever e analisar os principais fatores de risco relacionados à mortalidade, nessa fila de transplante hepático, com longo tempo de espera.

O escore MELD tem sido descrito principalmente como um índice prognóstico indicativo de mortalidade precoce, ou seja, em três meses, em pacientes cirróticos (21, 22, 37, 38, 42, 43). Alguns autores descreveram o escore MELD como índice prognóstico em um ano em hepatopatas, especialmente em coortes de pacientes submetidos a TIPS ou após sangramento digestivo (37, 41, 44, 45). O terceiro objetivo deste trabalho foi avaliar o desempenho do escore MELD para prever mortalidade a curto, médio e longo prazo em uma casuística de pacientes listados para transplante hepático em um Hospital Universitário no Rio de Janeiro.

O quarto objetivo deste trabalho foi aplicar a Árvore de Sobrevida Condicional, um método recém descrito pelo nosso grupo para estratificar e identificar correlação entre algumas variáveis consideradas clinicamente significativas, em pacientes em fila de transplante (91).

Durante todo o período do estudo, o critério adotado para alocação de fígado no Brasil foi baseado em um critério cronológico (92). Análise de uma fila de transplante hepático por ordem cronológica não é normalmente relatada na literatura. Mesmo antes da implantação do MELD, a fila de transplante nos EUA já obedecia a um critério baseado em gravidade, o UNOS (14). A fila histórica de transplante do HUCFF permite estudar o comportamento dos pacientes no contexto de um tempo de seguimento prolongado, com baixa taxa de realização de transplantes. De certa forma, essa situação particular poderia simular uma fila de transplante hipotética, sem o impacto do transplante modificando a história natural dos casos mais graves. O sistema MELD de alocação de órgãos foi adotado no

Brasil em junho de 2006, quando definiu-se o final do período de avaliação do estudo (79).

A composição da fila de transplante no HUCFF, em termos de patologia de base, acompanha a tendência mundial de cirrose por vírus C como a indicação mais frequente de cirurgia (4). Neste estudo, os parâmetros de gravidade de doença, no momento da inscrição, indicam uma casuística com uma gravidade intermediária, predominando pacientes Child-Pugh B ou com MELD de 11 a 15. Essa distribuição de gravidade de doença nos pacientes listados é semelhante à descrita por outros autores (62, 93). Dessa forma, considerando-se apenas estes aspectos clínico-demográficos, esperar-se-ia uma evolução semelhante à usualmente reportada, do ponto de vista de mortalidade.

Os eventos finais possíveis na fila de transplante hepático foram: óbito, transplante, exclusão ou ainda aguardando pela cirurgia, ao final do estudo. Quanto ao resultado geral observado, verificou-se mortalidade global de 31%, sendo este dado importante, uma vez que diversos países reportam mortalidade, em fila de transplante, inferior a observada neste estudo como: Espanha (2,8%) (30); EUA (10,0%) (26); Austrália (10,2%) (29); Chile (15,3%) (25); Áustria (24,4%) (27); Israel (25%) (95) e Romênia (28,9%) (28). Apenas um estudo, de origem chinesa, reportou mortalidade superior ao presente estudo (31,4%)(96).

Observa-se ainda, em relação ao resultado global, que a transplantabilidade, ou seja, a porcentagem de pacientes inscritos que efetivamente chegaram à cirurgia foi bastante inferior à relatada pelos autores acima, que variou de 50% a 87,4%. No presente estudo, 18,2% dos pacientes inscritos foram submetidos ao transplante. Além disso, havia uma grande porcentagem de

pacientes que ainda aguardavam a cirurgia, ao final do estudo (44%), após um período de avaliação de 9 anos.

A grande desproporção entre o número de pacientes inscritos ao longo dos anos do estudo e o de pacientes efetivamente submetidos ao transplante é, possivelmente, uma das principais causas desta elevada mortalidade. A diferença entre a demanda de órgãos na fila e o número de transplantes realizados chega a cinco vezes, nesta casuística. Nos EUA, esta desproporção, considerada já elevada, atinge três vezes em média (87). Além disso, observou-se, no presente estudo, que o número de transplantes tende a ser constante ao longo dos anos, diferentemente das inscrições, que mostram um aumento progressivo durante o período avaliado, perpetuando a tendência de elevação da diferença entre os pacientes inscritos e transplantados.

De fato, esta desproporção entre os pacientes listados e os efetivamente submetidos ao transplante é relativamente antiga e persistente na literatura (3, 26, 87, 93), de forma que, ao longo dos últimos vinte anos, com a popularização e difusão do método, não houve aumento do número de doadores que acompanhasse a crescente demanda, sendo o transplante hepático um refém do próprio sucesso. Para tentar minimizar esse problema, foram desenvolvidas estratégias no sentido de melhorar a política de alocação de órgãos, através do desenvolvimento de formas “alternativas” de transplante, como o transplante hepático inter-vivo e, também, através do refinamento de métodos de avaliação e alocação de pacientes.

Quando avaliou-se o tempo médio de seguimento entre os diferentes grupos, em relação aos eventos finais possíveis, observou-se que os pacientes que evoluíram para óbito, tiveram tempo de seguimento médio inferior aos outros eventos finais: transplante, ativo e excluído. Ou seja, a maioria dos pacientes que

morreram, o fizeram nos primeiros seis meses de lista, em média. Possivelmente, para que houvesse diminuição da mortalidade em fila, seria necessário um tempo médio de espera para transplante de, no máximo, seis meses, nesta casuística. O grupo que foi transplantado, só foi efetivamente submetido à cirurgia aos 16 meses, em média. Dessa forma, o transplante não teve impacto expressivo na diminuição da mortalidade dos pacientes em fila, por ser tardio, além de insuficiente quanto à demanda.

Ao se analisar o tempo global médio de espera em lista para pacientes inscritos ao longo de cada ano, durante o período estudado, destaca-se a elevação progressiva deste tempo de espera, chegando a uma mediana de espera de três anos para pacientes inscritos no ano de 2003, conforme demonstrado na figura 5. A partir daí, houve decréscimo do tempo de espera, provavelmente obtido em função da interrupção da observação do trabalho no ano de 2006. Estes achados contrastam com dados de Freeman *et al.*, que avaliou o tempo mediano de espera para transplante hepático em todos os centros nos EUA, descreveu um tempo mediano de espera de 69 dias *versus* 94 dias, para centros com baixo e alto volume de cirurgias, respectivamente (97).

Quando avaliou-se a taxa mortalidade anual, observou-se um pico nos anos de 2002 e 2003, de 35,2% e 33,7%, respectivamente (tabela 6). Nos anos subsequentes, observou-se uma diminuição desta taxa, o que inicialmente parece refletir uma melhora do quadro. No entanto, a mediana do MELD dos pacientes inscritos também apresentou diminuição a partir desse período, demonstrando um fenômeno já descrito em listas de transplante em outros locais: a inscrição de pacientes cada vez menos graves, acompanhando filas com tempo de espera cada vez maior (26). Nos EUA, essa prática gerou uma regra que recomendava critérios

mínimos de inscrição, como o MELD acima de 10 (15). Neste trabalho, cerca de 15% dos pacientes incluídos na fila não preenchiam estes critérios mínimos.

O presente estudo analisou diversas variáveis frequentemente utilizadas para avaliação clínica de pacientes cirróticos e sua correlação com mortalidade, de modo a tentar identificar um perfil de paciente de maior risco. Na análise de regressão logística, idade acima de 60 anos, etiologia viral, valor de sódio abaixo de 135mEq/L, MELD acima de 15 e pacientes com escore Child–Pugh B e C foram as variáveis independentemente associadas à mortalidade em fila de transplante hepático.

A idade tem sido descrita como fator de risco independente para mortalidade por diversos autores (65, 73, 76, 99). Estes autores descrevem, em geral, um risco maior para pacientes acima da quinta década de vida . É interessante destacar que essa população de maior risco coincide, justamente, com a população média na maioria dos programas de transplante, uma vez que grande parte das patologias hepáticas tende a ser adquirida na juventude, e vêm a se manifestar décadas depois. No presente estudo, a idade mostrou um risco um pouco aumentado, atingindo significância estatística a partir da sexta década de vida. Quanto ao gênero, a maioria dos autores não encontraram associação com mortalidade em pacientes cirróticos (63, 66).

A etiologia de doença hepática fazia parte da descrição original do MELD, porém esta variável foi posteriormente abandonada (19). Atualmente, assume-se que a cirrose em si e suas complicações, determinam o prognóstico do paciente independente da etiologia da patologia hepática, uma vez que os índices prognósticos mais utilizados não levam em conta esta variável (2, 6, 37). Etiologia viral, apesar de avaliada em alguns estudos, não foi caracterizada como fator de risco independente para mortalidade (18, 19, 66). Recentemente, Angermayr *et al.*

demonstraram o impacto da etiologia viral na avaliação preditiva de mortalidade em um ano, quando associado ao MELD, em uma coorte retrospectiva de 493 pacientes cirróticos submetidos a TIPS (64). Todos esses trabalhos previamente publicados possuíam uma casuística de pacientes com etiologia viral inferior ao presente estudo, e nenhum deles avaliou pacientes em fila de transplante hepático. No presente estudo, ao categorizar as etiologias de doença hepática em viral e não viral, observou-se um risco relativo significativamente superior em relação à mortalidade para etiologia viral. Este dado aponta uma possível importância da etiologia viral de cirrose para a avaliação prognóstica destes pacientes.

Amitrano *et al.* avaliaram 172 cirróticos, após sangramento digestivo por varizes de esôfago, e identificaram a presença de CHC como um fator preditivo de mortalidade em pacientes com MELD elevado (101). Em uma meta-análise que avaliou índices prognósticos em cirrose, Damico *et al.* observaram que a presença de CHC se relacionou com mortalidade precoce (em três meses) em dois terços dos estudos avaliados, especialmente naqueles que avaliam cirróticos descompensados (63). No presente estudo, a presença de CHC pode não ter demonstrado significância estatística para prever mortalidade, por se tratar de uma coorte composta de pacientes majoritariamente em fase moderada de doença (Child B), não necessariamente descompensados e com longo tempo de seguimento. Portanto, o diagnóstico de hepatocarcinoma parece agregar um risco maior de mortalidade, principalmente em pacientes descompensados e a curto prazo.

O nível de sódio sérico é largamente descrito como um marcador prognóstico em pacientes cirróticos, devido à hiponatremia dilucional e sua relação com síndrome hepatorenal, um marcador de fase avançada de doença (70, 102, 103). A maioria dos autores identifica o limite inferior a 130 mEq/L como o ponto de corte

mais significativo para predizer mortalidade (71, 102, 104). Recentemente, níveis de de sódio sérico mais elevados, de até 140mEq/L, também foram identificados como prognósticos (69). No atual estudo, valor de sódio inferior a 135mEq/L foi um fator de risco independentemente associado à mortalidade. Esse achado corrobora o valor prognóstico do sódio sérico, mesmo em diferentes pontos de corte.

Atualmente, o escore Child-Pugh não é mais utilizado para alocação de órgãos em diversos países, devido a algumas falhas do método, como a subjetividade de seus parâmetros e a capacidade discriminativa limitada, pelo menor espectro de categorias (90). Entretanto, a classificação de Child-Pugh é amplamente difundida e facilmente utilizada à beira do leito, pois não necessita de software e computador para cálculo. Por esses motivos, o escore Child-Pugh ainda é um importante índice prognóstico para pacientes cirróticos. A classificação de Child-Pugh foi uma variável independentemente relacionada à mortalidade no presente estudo. Esse dado reflete a importância deste escore prognóstico, já demonstrado por diversos autores (8, 43, 63, 96). O presente trabalho também demonstrou um risco relativo para mortalidade significativamente superior em pacientes com escore Child-Pugh B e, especialmente, em pacientes com Child-Pugh C, sendo este risco relativo de mortalidade sete vezes maior, em comparação aos pacientes Child-Pugh A. Além disso, neste estudo, não se identificou diferença na habilidade prognóstica entre os escores de Child-Pugh e MELD, à semelhança do observado por diversos autores (36, 43, 44, 106-108). Em alguns estudos foi, inclusive, observada superioridade do escore Child-Pugh em relação ao MELD, quanto à predição de mortalidade (31, 36).

A classificação de MELD foi descrita, inicialmente, como um índice preditivo de mortalidade em pacientes com cirrose para um curto período de tempo (três

meses)(21). Todavia, embora o escore MELD tenha sido estudado em diversas circunstâncias distintas, como em etiologias variadas de doença hepática (30, 45), em pacientes com sangramento digestivo (109) e em diversas fases da cirrose hepática(21), este escore ainda não foi adequadamente validado em algumas outras situações clínicas, que diferem do contexto original do trabalho de Malinchoc, no qual o MELD foi validado em uma coorte de pacientes cirróticos submetidos à colocação de TIPS (19).

O escore MELD possui limitações inerentes ao método, que falham em detectar risco de mortalidade em cerca de 13% a 17% dos pacientes avaliados, de acordo com o estudo clássico de Kamath (21). Outros autores descrevem uma habilidade prognóstica ainda menor, deixando de abranger até 29% dos pacientes na avaliação preditiva de mortalidade em três meses (37, 43, 110). Outra deficiência do método, se refere à avaliação prognóstica de pacientes com MELD em valores extremos, sendo menos preciso em faixas inferiores ou superiores do escore (22, 47). Dentro desse raciocínio, os pacientes com MELD abaixo de 15 não demonstraram benefícios em serem submetidos ao transplante nos EUA, devido não só a uma gravidade inferior dos pacientes, como também a uma limitação do método de predizer mortalidade nesta faixa (48).

No presente estudo, o escore MELD foi um fator prognóstico relacionado de forma independente com a mortalidade, mostrando risco significativamente maior acima de 15. Esses dados reforçam o valor prognóstico do escore MELD e deste ponto de corte na nossa prática clínica.

Para avaliar, de forma mais adequada, o desempenho do escore MELD no contexto específico de uma fila de transplante hepático com alta mortalidade e longo tempo de espera, foram realizadas análises através de curva ROC em 3, 6, 12 e 24

meses. A Concordância C Estatística (AUROC) obtida se manteve em torno de 0.7 em todos esses pontos, demonstrando um bom desempenho do método ao longo de todo esse período. Outros autores já haviam observado um desempenho do MELD com valores semelhantes na predição de mortalidade em até 12 meses (37, 42, 43). Até o presente momento, o desempenho do MELD na predição de mortalidade, após um ano, foi avaliado em pacientes cirróticos submetidos a TIPS ou após sangramento digestivo, e não em fila de transplante (37, 44, 45).

No presente estudo, observou-se que o MELD apresentou um desempenho igualmente bom na predição de mortalidade a longo prazo em pacientes cirróticos listados para transplante hepático, ou seja, em 12 e 24 meses. Este achado corrobora a utilização deste escore em um contexto de tempo de espera prolongado para transplante hepático. Esse dado vai ao encontro de uma tendência da literatura de validar o escore MELD em contextos progressivamente mais amplos e mais variados, do que o descrito originalmente (39, 61, 86).

A avaliação do escore Child-Pugh como fator preditivo de mortalidade a curto, médio e longo prazo também vai ao encontro da maior parte da literatura, que mostra uma equivalência ao escore MELD em todos os períodos avaliados (9, 30, 44, 110). Assim, demonstra-se a utilidade deste escore na atualidade, mantendo relevância na prática clínica diária. Ademais, o bom desempenho do método a longo prazo, também corrobora com sua utilização em filas de transplante hepático cujo tempo de espera excede a um ano.

Com o objetivo de aprofundar a inter-relação dos fatores relacionados à mortalidade, foi realizada análise estatística com *Árvore de Sobrevida Condicional*, um método de avaliação estatística descrito recentemente por Hothorn *et al.*(85), usado de forma original neste trabalho (91). Este método permitiu estabelecer

pontos de corte para diferenciação de diferentes parâmetros clínicos relacionados à mortalidade, dividindo-os em subgrupos que se relacionam entre si. A relação entre os subgrupos e seus respectivos pontos de corte é bastante intuitiva e clara, facilitando a aplicação das variáveis estudadas para a avaliação cotidiana destes pacientes. Foram selecionadas, para esta análise, algumas variáveis que apresentaram significância na análise multivariada, e que foram consideradas clinicamente relevantes pelo investigador.

A análise com árvore de regressão logística identificou o ponto de corte de MELD 14 como fator preditivo de mortalidade, um valor próximo de 15, previamente proposto por Merion, que vem sendo adotado para identificação de risco de mortalidade nos EUA (48).

De acordo com a análise através da Árvore de Sobrevida Condicional, além do ponto de corte primário de 14 para MELD, um outro subgrupo secundário mostrou significância estatística, o subgrupo com MELD acima de 27. Assim, entende-se que o paciente apresentaria um risco aumentado de mortalidade, caso possuía MELD acima de 14 e, especialmente elevado, para MELD acima de 27.

Na análise combinada das variáveis MELD e idade pela Árvore de Sobrevida Condicional, observou-se que o ponto de corte de MELD 14 foi novamente o risco primário de mortalidade, e um subgrupo de risco também elevado foi observado nos pacientes com MELD abaixo de 14 e idade acima de 55 anos.

Da mesma forma, analisando MELD e sódio, observou-se que, no subgrupo com MELD abaixo de 14, sódio inferior a 137mEq/L apresentou risco aumentado, e no subgrupo com MELD abaixo de 27, os pacientes com sódio abaixo de 127mEq/L também demonstraram risco estatisticamente significativo de mortalidade. Ao

colocar todas as variáveis acima em uma mesma árvore, observou-se que a idade foi um fator preditivo secundário ao MELD e, posteriormente, ao sódio.

É interessante destacar que o MELD, quando avaliado através do método de Árvore de Sobrevida Condicional, sempre se destaca como um fator de risco primário quando comparado às outras variáveis, que se mostraram significativas apenas dentro de determinados subgrupos de pacientes. Este dado vai ao encontro da comprovada acurácia e robustez do método MELD (39).

Quanto ao desempenho do escore MELD, já foi demonstrado que sua habilidade prognóstica é inferior para valores mais baixos e mais altos (22, 47). No presente estudo, nota-se que as variáveis secundárias mostram significância justamente nestes extremos, sendo este dado passível de identificação, principalmente com a aplicação da árvore de sobrevida. Fenômeno semelhante foi observado por Heuman, que identificou o sódio como um fator preditivo de mortalidade em pacientes com MELD abaixo de 21 (59). Os valores de sódio, que identificaram risco aumentado, dependem do valor de MELD, sendo identificados os pontos de corte de 127 e 137 mEq/L, neste estudo. Esses dados também vão ao encontro daqueles observados por Kim, que identificou a faixa de 130 a 140 mEq/L como preditiva de risco (69). Assim, a hiponatremia parece ser um fator preditivo de mortalidade quando associado ao MELD, principalmente nos extremos do escore.

Adicionalmente, a idade, por si só um fraco fator preditivo, mostra-se significativa quando secundária ao MELD baixo e à hiponatremia.

A análise com Árvore de Sobrevida Condicional avalia os subgrupos de risco de forma bastante específica e detalhada, facilitando a aplicabilidade dos dados na prática clínica diária, pois segmenta e individualiza os pacientes quanto ao risco de óbito, de acordo com os diferentes pontos de corte, que definem os subgrupos.

Esses dados, embora iniciais, sugerem que um possível refinamento do escore MELD, deve levar em conta não só a associação com outras variáveis, como tem sido a tendência, como também uma quantificação das mesmas e sua correlação com diferentes faixas do MELD. Os dados obtidos a partir de Árvore de Sobrevida Condicional podem ser mais um passo, no sentido de desenvolver novos escores de avaliação prognóstica para pacientes cirróticos.

A maioria das limitações deste estudo ocorreu em função da natureza retrospectiva do mesmo. Assim, a maior limitação parece ter sido a perda considerável de dados relativos às variáveis MELD e Child-Pugh. No entanto, foi possível avaliar um número considerável de pacientes e, assim, foram obtidos dados suficientes para análise, gerando resultados estatisticamente significativos. Dessa forma, acreditamos que, apesar desta perda de dados, foi possível obter um resultado válido neste trabalho.

Outro questionamento relativo a este estudo se refere ao fato das variáveis terem sido obtidas apenas no momento da inscrição, o que poderia levar a um desempenho inferior para prever mortalidade a longo prazo. No entanto, além da análise do presente estudo ter demonstrado significância estatística, ainda não existe consenso na literatura em relação ao valor de dosagens seriadas de MELD (delta MELD), comparando-se à dosagem isolada do mesmo (51, 52, 100). Além disso, esta estruturação do estudo permitiu que se avaliasse justamente o valor de uma dosagem isolada inicial de MELD, como fator prognóstico a longo prazo. Esse dado reflete a realidade no acompanhamento cotidiano destes pacientes no nosso meio, que muitas vezes realizam muito menos avaliações laboratoriais do que deveriam, por dificuldades que vão desde questões logísticas e técnicas até questões sociais.

Pode-se questionar também, neste estudo, o período de até seis meses entre a inscrição em fila e obtenção dos dados para análise. Esse período, do ponto de vista do escore Child-Pugh não foi considerado clinicamente relevante. Quanto a modificações no escore MELD, mais sensível a variações, existe alguma evidência em literatura que o período de três a seis meses apresenta pouca variabilidade, especialmente para MELD inferior a 17 (111). De fato, uma abrangência temporal mais restrita, para análise dos dados, poderia refinar os achados obtidos neste estudo; contudo, certamente acarretaria uma perda de dados ainda maior.

Pode-se supor a existência de um viés na observação referente ao número de óbitos, observados ao longo do tempo. Todavia, para evitar esse viés, foram contactados por telefone todos os pacientes classificados como ativos ao final do estudo, e que não constavam como em acompanhamento regular, pelo sistema interno de controle dos pacientes, o *Medtrack*. Isso permitiu identificar eventuais óbitos previamente não registrados.

Uma característica singular deste estudo se refere à política adotada para alocação de órgãos no Brasil neste período: o critério cronológico. De forma a tornar a origem dos dados mais homogênea, o período selecionado de avaliação deste estudo foi o que compreende o início do programa de transplante hepático do HUCFF até o último dia de funcionamento do critério cronológico, em 16 de julho de 2006. A partir desta data, foi implementado o critério MELD para alocação de enxertos hepáticos no Brasil. A utilização do critério MELD significou um grande divisor de águas na política de alocação de fígados em todo o mundo e mereceria, portanto, um estudo comparativo separado, o que seria interessante dentro de uma linha de pesquisa neste assunto, num segundo momento.

Esses dados possibilitaram avaliar o comportamento de uma fila de transplante, que não utilizava uma política de priorização dos pacientes mais graves, como já era realizado nos EUA, através do estágio UNOS, mesmo antes da implantação do sistema MELD. Discute-se que a análise de filas de transplante hepático, baseada numa política de “*sickest first*” (primeiramente os mais doentes), poderia levar a uma diminuição de mortalidade no resultado final, gerando um viés sistemático. Dessa forma, a análise dos nossos dados poderia refletir, de forma mais fidedigna, a história natural de pacientes cirróticos listados para transplante hepático.

Dentro de uma ótica nacional, quando avalia-se os dados publicados por grupos do estado de São Paulo, pode-se observar que a mortalidade em fila de transplante hepático, descrita por Ferraz-Neto *et al.* e Teixeira *et al.*, foi de 19,2% e 11%, respectivamente, portanto também inferior à descrita nesse estudo (89, 112). É importante discutir que esse resultado reflete uma ineficiência da doação de órgãos em nível loco regional, podendo servir como um alerta para a necessidade de sistematização de doação e alocação de órgãos, de forma mais eficaz.

Por fim, descrever as características de uma fila de transplante hepático é um passo importante para auto-avaliação e identificação das características e dificuldades encontradas ao longo da jornada destes pacientes rumo ao transplante. Ao identificar os fatores de risco relacionados à mortalidade, neste contexto, pode-se auxiliar a avaliação prognóstica de pacientes individualmente e, assim, reconhecer os casos cujo risco seria maior, eventualmente oferecendo a esses pacientes opções de transplante hepático alternativas, como transplante hepático inter-vivos, por exemplo. Além disso, ao identificar o bom desempenho do escore MELD como índice preditivo de mortalidade a longo prazo, referenda-se sua utilização em pacientes em fila de transplante hepático com tempo de espera superior a um ano. Finalmente, ao descrever as inter-relações

entre os fatores de risco identificados para mortalidade nestes pacientes, refina-se a avaliação prognóstica dos mesmos, podendo fornecer mais um substrato para desenvolvimento de futuros escores prognósticos.

6 CONCLUSÕES

6.1- A presente coorte de pacientes listados para transplante hepático apresentou alta mortalidade, baixa transplantabilidade e uma diferença marcante entre o número de pacientes inscritos e os submetidos à cirurgia, além de um tempo de espera prolongado para o transplante.

6.2- As principais variáveis independentemente associadas à mortalidade em uma lista com longo tempo de espera foram: idade acima de 60 anos, etiologia viral de doença hepática, escore MELD acima de 15, sódio sérico abaixo de 135mEq/L e escore de Child-Pugh B ou C.

6.3- O escore MELD apresentou bom desempenho para predizer mortalidade em lista de espera em 3, 6, 12 e 24 meses, sendo este desempenho semelhante a curto, médio e longo prazo.

6.4- O ponto de corte de MELD 14 foi um parâmetro primário para identificar risco de mortalidade avaliado pela Árvore de Sobrevida Condicional. Outras situações que representaram risco aumentado foram: MELD acima de 14 primariamente e acima de 27 secundariamente, MELD abaixo de 14 e idade acima de 55 anos, MELD abaixo

de 14 e sódio abaixo de 137mEq/L ou ainda MELD entre 14 e 27 e sódio abaixo de 127mEq/L.

7 REFERÊNCIAS

1. Liver Transplantation. NIH Consensus Statement Online 1983;4(7):1-15. Disponível em: www.consensus.nih.gov. Acesso em 24/07/10.
2. Wiesner RH, Rakela J, Ishitani MB, *et al.* Recent advances in liver transplantation. *Mayo Clinic proceedings* 2003;78(2):197-210.
3. Thuluvath PJ, Guidinger MK, Fung JJ, *et al.* Liver transplantation in the United States, 1999-2008. *Am J Transplant* 2010;10(4):1003-19.
4. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antuérpia, Bélgica. *Journal of viral hepatitis* 1999;6:35-47.
5. Freeman R. The new liver allocation system: Moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl* 2002;8(9):851-8.
6. Child CGI, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. Philadelphia: Saunders. Em: Child C G III ed. *The Liver and Portal Hypertension* 1964;49-64.
7. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646-9.
8. Propst A, Propst T, Zangerl G. Prognosis and life expectancy in chronic liver disease. *Digestive Diseases and Sciences* 1995;40:1805- 15.
9. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangeli M, *et al.* Systematic review: the model for end-stage liver disease - should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2005; 22(11-12):1079-89.

10. Huo TI, Lin HC, Wu JC, *et al.* Proposal of a modified Child-Turcotte-Pugh scoring system and comparison with the model for end-stage liver disease for outcome prediction in patients with cirrhosis. *Liver Transplant* 2006;12(1):65-71.
11. Cholongitas E, Senzolo M, Patch D, *et al.* Review article: scoring systems for assessing prognosis in critically ill adult cirrhotics. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2006;24(3):453-64.
12. Kovacs M WA, Mackinnon K. Assessment of the validity of the INR system for patients with liver impairment. *Thromb Haemost* 1994;71:727-30.
13. Durand F, Valla D. Assessment of prognosis of cirrhosis. *Seminars in liver Disease* 2008; 28(1):110-22.
14. United Network for Organ Sharing. Policy 3.6, allocation of livers. Disponível em: www.unos.org. Acessado em 06/06/2010.
15. Lucey MR BK, Everson GT, Fung JJ, *et al.* Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: A report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of Liver Diseases. *Liver Transpl Surg* 1997 3:628-37.
16. Institute of Medicine Committee on Organ Procurement and Transplantation Policy Organ Procurement and Transplantation: ssuming Current Policies and the Potential Impact of the DHHS Final Rule. Washington, DC. *National Academy Press* 1999:1-29.
17. Freeman R. Liver Transplant Waiting Time Does Not Correlate With Waiting List Mortality: Implications for Liver Allocation Policy. *Liver Transpl* 2000;6(5):543-52.
18. Cooper GS, Bellamy P, Dawson NV, *et al.* A prognostic model for patients with end-stage liver disease. *Gastroenterology* 1997;113:1278-88.
19. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, *et al.* A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000 ;31(4):864-71.

20. Wiesner R. MELD and PELD: Application of survival models to liver allocation. *Liver Transplantation* 2001;7(7):567-80.
21. Kamath P. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33(2):464-70.
22. Wiesner R. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124(1):91-6.
23. Croft L. Data Editing and Imputation. *Demographic and Health Surveys World Conference Proceedings* 1991;2:1337-56.
24. Annual Report of the US Scientific Registry for Organ Transplantation and the Organ Procurement and Transplantation Network 1998-2005. Disponível em: www.optn.org. Acessado em: 01/07/2010.
25. Zapata R, Innocenti F, Sanhueza E, *et al.* Clinical characterization and survival of adult patients awaiting liver transplantation in Chile. *Transpl Proc* 2004;36(6):1669-70.
26. Kim WR, Therneau TM, Benson JT, *et al.* Deaths on the liver transplant waiting list: an analysis of competing risks. *Hepatology* 2006 Feb;43(2):345-51.
27. Silberhumer GR, Hetz H, Rasoul-Rockenschaub S, *et al.* Is MELD score sufficient to predict not only death on waiting list, but also post-transplant survival? *Transpl Int* 2006 19(4):275-81.
28. Gheorghe L, Popescu I, Iacob R, *et al.* Predictors of death on the waiting list for liver transplantation characterized by a long waiting time. *Transpl Int* 2005;18(5):572-6.
29. Fink MA, Berry SR, Gow PJ, *et al.* Risk factors for liver transplantation waiting list mortality. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2007;22(1):119-24.
30. Cadahia V, Gonzalez-Dieguez M L, Alonso, P, *et al.* Exclusions and deaths on the liver transplant waiting list. *Transplant Proc* 2010; 42(2): 622-24.

31. Gotthardt D, Weiss K, Baumgärtner M, *et al.* Limitations of the MELD score in predicting mortality or need for removal from waiting list in patients awaiting liver transplantation. *BMC Gastroenterology* 2009;9(1):72.
32. Adler M, De Gendt E, Vereerstraeten P, *et al.* Value of the MELD score for the assessment of pre- and post-liver transplantation survival. *Transplant Proc* 2005;37(6):2863-64.
33. Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, *et al.* Results of the first year of the new liver allocation plan. *Liver Transpl* 2004 Jan;10(1):7-15.
34. Ahmad J, Downey KK, Akoad M, *et al.* Impact of the MELD score on waiting time and disease severity in liver transplantation in United States veterans. *Liver Transpl* 2007;13(11):1564-69.
35. Cholongitas E, Marelli L, Shusang V, *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(7):1049-61.
36. Degre D, Bourgeois N, Boon N, *et al.* Aminopyrine breath test compared to the MELD and Child-Pugh scores for predicting mortality among cirrhotic patients awaiting liver transplantation. *Transpl Int* 2004;17(1):31-38.
37. Schepke, M. Comparison of MELD, Child-Pugh, and Emory model for the prediction of survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunting. *The American Journal of Gastroenterology* 2003;98(5):1167-74.
38. Ferral H, Gamboa P, Postoak DW, *et al.* Survival after Elective Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Creation- Prediction with Model for End-Stage Liver Disease Score. *Radiology* 2004; 231:231-36.
39. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007;45(3):797-805.
40. Lee Y, Wai C, Dacosta M, *et al.* Bilirubin Appears to Be the Only Independent Variable Affecting Mortality on Liver Transplant Waiting List If Waiting Time Exceeds 1 Year. *Transpl Proc* 2005;37(10):4365-66.
41. Longheval G. Predictive models of short- and long-term survival in patients with nonbiliary cirrhosis. *Liver Transpl* 2003;9(3):260-7.

42. Salerno F, Merli M, Cazzaniga M, *et al.* MELD score is better than Child-Pugh score in predicting 3-month survival of patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Journal of Hepatology* 2002;36(4):494-500.
43. Angermayr B, Cejna M, Karnel F, *et al.* Child-Pugh versus MELD score in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut* 2003;52(6):879-85.
44. Papatheodoridis GV, Cholongitas E, Dimitriadou E, *et al.* MELD vs Child-Pugh and creatinine-modified Child-Pugh score for predicting survival in patients with decompensated cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2005; 28;11(20):3099-104.
45. Said A. Model for end stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. *Journal of Hepatology* 2004;40(6):897-903.
46. Goldstein M. The Best of Liver Meetings. Disponível em: www.aasld.org
Acessado em 4/07/2009.
47. Huo TI, Lin HC, Wu JC, *et al.* Different Model for End-Stage Liver Disease Score Block Distributions May Have a Variable Ability for Outcome Prediction. *Transplantation* 2005;80(10):1414-18.
48. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, *et al.* The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant* 2005;5(2):307-13.
49. Botta F, Giannini 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(1):134-9.
50. Merion R. Longitudinal assessment of mortality risk among candidates for liver transplantation. *Liver Transplantation* 2003;9(1):12-18.
51. Bambha K, Kim WR, Kremers WK, *et al.* Predicting survival among patients listed for liver transplantation: an assessment of serial MELD measurements. *Am J Transplant* 2004;4(11):1798-804.

52. Gheorghe L, Iacob S, Iacob R, *et al.* Variation of the MELD score as a predictor of death on the waiting list for liver transplantation. *J Gastrointest Liver Dis* 2007;16(3):267-72.
53. Chazouilleres, R A O. Prothrombin time in liver failure: time, ratio, activity percentage, or international normalized ratio? *Hepatology* 1996;24:1392-94.
54. Cholongitas E, Marelli L, Kerry A. Different methods of creatinine measurement significantly affect MELD scores. *Liver Transpl* 2007;13:523-29.
55. Ravaioli M M, Ridolfi L. Laboratory test variability and model for end-stage liver disease score calculation: effect on liver allocation and proposal for adjustment. *Transplantation* 2007;83:919-24.
56. Biggins S, Bambha K. MELD-Based Liver Allocation: Who Is Underserved? *Seminars in Liver Disease* 2006;26(3):211-20.
57. Lisman T, Van Leeuwen Y, Adelmeijer J, *et al.* Interlaboratory variability in assessment of the model of end-stage liver disease score. *Liver Int* 2008;28(10):1344-51.
58. Wiesner R, Lake JR, Freeman RB, *et al.* Model for end-stage liver disease (MELD) exception guidelines. *Liver Transpl* 2006;12:85-87.
59. Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A, *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(4):802-10.
60. Stewart CA, Malinchoc M, Kim WR, *et al.* Hepatic encephalopathy as a predictor of survival in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2007;13(10):1366-71.
61. Huo TI, Lee SD, Lin HC. Selecting an optimal prognostic system for liver cirrhosis: the model for end-stage liver disease and beyond. *Liver Int* 2008;28(5):606-13.
62. Trotter JF, Osgood MJ. MELD scores of liver transplant recipients according to size of waiting list: impact of organ allocation and patient outcomes. *Jama* 2004;291(15):1871-74.

63. Damico G, Garciatsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *Journal of Hepatology* 2006;44(1):217-31.
64. Angermayr B, Luca A, Konig F, *et al.* Aetiology of cirrhosis of the liver has an impact on survival predicted by the Model of End-stage Liver Disease score. *European Journal of Clinical Investigation* 2009;39(1):65-71.
65. Sempere L, Palazon JM, Sanchez-Paya, *et al.* Assessing the short- and long-term prognosis of patients with cirrhosis and acute variceal bleeding. *Rev Esp Enferm Dig* 2009;101(4):236-48.
66. Piekarska A, Zboinska J, Szymczak W, *et al.* Independent prognostic factors in patients with liver cirrhosis. *Hepato-Gastroenterology* 2008;55(84):1034-40.
67. Perkins J D, Halldorson J B, Bakthavatsalam R, *at al.* Should liver transplantation in patients with model for end-stage liver disease scores ≤ 14 be avoided? A decision analysis approach. *Liver Transpl* 2009; 15(2): 242-54.
68. Ginès P, Guevara M. Hyponatremia in cirrhosis: Pathogenesis, clinical significance, and management. *Hepatology* 2008;48(3):1002-10.
69. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, *et al.* Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *The New England Journal of Medicine* 2008;359(10):1018-26.
70. Biggins SW, Rodriguez HJ, Bacchetti P, *et al.* Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology* 2005;41(1):32-9.
71. Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, *et al.* Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transpl* 2005;11(3):336-43.
72. Huo TI, Wang YW, Yang YY, *et al.* Model for end-stage liver disease score to serum sodium ratio index as a prognostic predictor and its correlation with portal pressure in patients with liver cirrhosis. *Liver International* 2007;27(4):498-506.

73. Luca A, Angermayr B, Bertolini G, *et al.* An integrated MELD model including serum sodium and age improves the prediction of early mortality in patients with cirrhosis. *Liver Transpl.* 2007;13(8):1174-80.
74. Schmal AR, Perez RDM, Luiz RR, *et al.* Comparison of MELD score to three model for end-stage liver disease including sodium in predicting mortality in patients with cirrhosis. [resumo] *Journal of hepatology* 2010;52(1):S198.
75. Ripoll C, Bañares R, Rincón D, *et al.* Influence of hepatic venous pressure gradient on the prediction of survival of patients with cirrhosis in the MELD Era. *Hepatology* 2005;42(4):793-801.
76. Walker NM, Stuart KA, Ryan RJ, *et al.* Serum ferritin concentration predicts mortality in patients awaiting liver transplantation. *Hepatology* 2010; 51(5):1683-91.
77. Cholongitas E, Marelli L, Kerry A, *et al.* Female Liver Transplant Recipients with the Same GFR as Male Recipients Have Lower MELD Scores? A Systematic Bias. *American Journal of Transplantation* 2007;7(3):685-92.
78. Axelrod DA, Pomfret EA. Race and sex disparities in liver transplantation: progress toward achieving equal access? *Jama* 2008;300(20):2425-26.
79. BRASIL. Ministério da Saúde - Portaria nº 1.160/2006. Diário Oficial da União oder Executivo, Brasília, DF, 16 de julho de 2006 : 189.
80. Marinho A. Um estudo sobre as filas para transplantes no Sistema Único de Saúde brasileiro. *Cad Saúde Pública* 2006;22(10):2229-39.
81. Estatísticas em transplantes, Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos. Disponível em: www.abto.org.br. Acesso em 04/09/09.
82. Chaib E, Massad E. Liver Transplantation: Waiting List Dynamics in the State of São Paulo, Brazil. *Transplant Proc* 2005;37 4329-30.
83. Boin IF, Leonardi MI, Pinto AO, *et al.* Liver transplant recipients mortality on the waiting list: long-term comparison to Child-Pugh classification and MELD. *Transplant Proc* 2004;36(4):920-2.

84. Brandao A, Fuchs SC, Gleisner AL, *et al.* Model for the end-stage liver disease and death prediction in a cohort of Brazilian patients on the waiting list for liver transplantation. *Clinical transplantation* 2008;22(5):651-56.
85. Hothorn T, Hornik K, Zeileis A, *et al.* Unbiased Recursive Partitioning: A Conditional Inference Framework. *Journal of Computational and Graphical Statistics* 2006;15(3):651-74.
86. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, *et al.* MELD—Moving Steadily Towards Equality, Equity and Fairness. *Gastroenterology* 2003;124:91-6.
87. Lai M. Do we need to change our national organ donation policy? *Hepatology* 2010; 51(5):1479-82.
88. Sharma, P, Schaubel D, Sima C, *et al.* Re-weighting the Model for End-Stage Liver Disease Score Components. *Gastroenterology* 2008; 135 (5):1575-81.
89. Ferraz-Neto B, Hidalgo R, Thome T, *et al.* Analysis of Model for End-Stage Liver Disease (MELD) Score in a Liver Transplantation Waiting List. *Transplantation Proceedings* 2007;39(8):2511-13.
90. Moylan CA, Brady CW, Johnson JL, *et al.* Disparities in liver transplantation before and after introduction of the MELD score. *Jama* 2008;300(20):2371-78.
91. Nascimento EM, Bragança-Pereira B, Basto ST, *et al.* Survival tree and meld to predict long term survival in liver transplantation waiting list. *Artificial Intelligence in Medicine* 2010. [publicação on line] Disponível em: www.arxiv.org/abs/0809.3803v1. Acessado em: 02/08/2010.
92. BRASIL. Ministério da Saúde- Portaria no 3.407. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 5 de agosto de 1998;149.
93. Fink MA, Angus PW, Gow PJ, *et al.* Liver transplant recipient selection: MELD vs. clinical judgment. *Liver Transpl* 2005;11(6):621-26.
94. Lladó L. Is MELD really the definitive score for liver allocation? *Liver Transpl* 2002;8(9):795-98.

95. Ben-Haim M, Carmiel M, Katz P, *et al.* Is the model of end-stage liver disease (MELD) valid in Israel? A critical analysis of liver transplant waiting list mortality. *Isr Med Assoc J* 2006;8(9):605-9.
96. Attia KA, Ackoundou-N'guessan K C, N'Dri-Yoman AT, *et al.* Child-Pugh-Turcott versus Meld score for predicting survival in a retrospective cohort of black African cirrhotic patients. *World J Gastroenterol* 2008;14(2):286-91.
97. Freeman RB, Jr. Is waiting time a measure of access to liver transplantation? Is shorter necessarily better? *Hepatology* 2007;46(2):602-03.
98. Asrani S K, Kim W R. Organ allocation for chronic liver disease: model for end-stage liver disease and beyond. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26(3): 209-13.
99. Prakoso E, Verran D, Dilworth P, *et al.* Increasing liver transplantation waiting list mortality : A report from the Australian National Liver Transplantation Unit Sydney. *Intern Med J* 2010; [Publicação on line].Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov. Acessado em: 20/06/2010.
100. D'Amico G. Developing concepts on MELD: delta and cutoffs . *Journal of Hepatology* 2005; 42: 790–792
101. Amitrano L, Guardascione MA, Bennato R, *et al.* MELD score and hepatocellular carcinoma identify patients at different risk of short-term mortality among cirrhotics bleeding from esophageal varices. *Journal of Hepatology* 2005;42(6):820-25.
102. Angeli P, Wong F, Watson H, *et al.* Hyponatremia in cirrhosis: Results of a patient population survey. *Hepatology* 2006;44(6):1535-42.
103. Arroyo V, Colmenero J. Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. *Journal of Hepatology* 2003;38(1):69-89.
104. Londono MC, Cardenas A, Guevara M, *et al.* MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut* 2007; 56(9):1283-90.

105. Goulding C, Cholongitas E, Nair D. Assessment of reproducibility of creatinine measurement and MELD scoring in four liver transplant units in the UK. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(3): 960-66.
106. Abuassi S, Mihas A, Williams L. MELD and CTP scores are equivalent predictors of mortality in cirrhotic veterans referred for orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 2001;34:207A.
107. Mishra P, Desai N, Alexander J, *et al.* Applicability of MELD as a short-term prognostic indicator in patients with chronic liver disease: an Indian experience. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2007;22(8):1232-35.
108. Boursier J, Cesbron E, Tropet AL, *et al.* Comparison and improvement of MELD and Child-Pugh score accuracies for the prediction of 6-month mortality in cirrhotic patients. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2009;43(6):580-85.
109. Chalasani N, Kahi C, Francois F. Model for end-stage liver disease (MELD) for predicting mortality in patients with acute variceal bleeding. *Hepatology* 2002; (35):1282-84.
110. Wang YW, Huo TI, Yang YY, *et al.* Correlation and comparison of the model for end-stage liver disease, portal pressure, and serum sodium for outcome prediction in patients with liver cirrhosis. *Journal of clinical Gastroenterology* 2007;41(7):706-12.
111. Otonniето E, Barcenamarugan R, Carreraalonso E, *et al.* Variability of MELD Score During the Year Before Liver Transplantation. *Transplant Proc* 2005;37(9):3887-88.
112. Teixeira A, Souza F, Sankarankutty A, *et al.* 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 (MELD) Scores. *Transplant Proc* 2007;39(2):387-89.

8 APÊNDICE- Manuscrito para publicação

Risk Factors for Long Term Mortality in a Large Cohort of Waitlisted Patients for Liver Transplantation in Brazil

Introduction: The progressive shortage of potential donors have led to a high mortality and long waiting times in many liver transplantation programs worldwide. The aims of this study were to describe mortality risk factors in a large cohort of patients listed for liver transplantation and evaluate the MELD score performance to predict long term mortality in this scenery.

Methods: A retrospective study of 1339 cirrhotic patients enrolled in liver transplantation list from 1997 to 2006, at a single center was performed. MELD and Child-Pugh and other variables were analyzed multivariate Cox regression. Also, MELD performance to predict mortality was assessed at 3, 6, 12 and 24 months.

Results: From the 1339 patients, 63% were male, with mean age 52(\pm 12) years. The overall median waiting time was 412 days (0-1437). The overall mortality was 31%. In a multivariate Cox regression analysis, age above 60 years (HR=1,49; p=0,007), viral disease etiology (HR=1,44; p=0,007), MELD above 15 (HR=1,96; p<0,001), serum sodium <135 mEq/L (HR=1,87; p<0,001) and Child B and C status (HR=2,95; p<0,001 e HR=4,56; p<0,001, respectively) were independently associated with mortality. The MELD score AUROC to predict mortality at 3, 6, 12 and 24 months were similar.

Conclusion: The factors independently associated to mortality in this long time waiting list were age above 60 years, hyponatremia, viral disease etiology, MELD above 15, Child B and C status. MELD disclosed a similar predictive ability for mortality below and above one year and thus can be used also as a long term prognostic tool.

Introduction:

Orthotopic liver transplantation is the main therapeutic option for patients with advanced liver disease. Currently, there is an increasing number of patients waiting for liver transplantation in many centers; however, organ donation remains stable. As a consequence, a high proportion of listed patients die on waitlist (1).

Time in waiting list largely differs depending on region and country (2), (3), (4), but frequently exceeds median waiting time of one year (5-7). Mortality risk factors in a long time

waiting liver transplantation list have been poorly described (8) (5).

The MELD score was described as a short term prognostic index used to predict mortality in three months for patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) insertion (9). It is reproducible and largely validated to predict short term survival in patients with chronic liver disease (10-13). MELD has been adopted as the allocation criteria for liver transplantation in USA since February 2002(14). In Brazil, it was adopted in July 2006(15).

Some authors described MELD as a long term prognostic tool to assess mortality in cirrhotic patients. However, these studies were

performed in heterogeneous and small patients samples, as decompensated cirrhosis or patients submitted to TIPS insertion (5, 16, 17).(18, 19).

Considering that waiting list times often exceeds one year in many countries, the aim of this study was to evaluate predictive factors to assess mortality in long term liver transplant waiting list. Also, this study aims to evaluate the MELD performance to predict this long term mortality.

Patients and methods:

Charts from 1339 patients listed for liver transplantation from January 1997 to July 2006, at the Federal University of Rio de Janeiro, Brazil, were retrospectively analyzed. During this period, the criteria adopted for liver allocation in Brazil was based on a chronological system.

Demographic data were obtained retrospectively from patient's charts at registration on waiting list. Clinical and laboratory data as age, gender, disease etiology, HCC diagnosis, MELD score, Child-Pugh score, serum sodium, and time on waiting list were also registered. The MELD score was calculated according to the modified UNOS formula, as follows: $3.8 \log_e \text{ serum bilirubin (mg/dL)} + 11.2 \log_e \text{ INR} + 9.6 \log_e \text{ serum creatinine (mg/dL)} + 6.4$ (1). Patients with missing data regarding Child or MELD score were compared to those with complete data to avoid selection bias.

Patients with acute liver failure, familial amyloid polineuropathy, younger than 12 years and older than 70 years, waiting for re-transplantation, HIV positive and other diseases not leading to cirrhosis were excluded from the analysis.

The time of follow up in days was calculated from the date of enrollment until liver transplantation, death or exclusion. Patients were censored at the time of transplantation or at withdrawal from list.

The primary outcome was the occurrence of death within a short (3 months), intermediate (6 months) and long time (12 and 24 months) follow-up. Transplantability was defined as the number of patients submitted to liver transplantation divided by the overall number of patients enrolled in list.

For the comparative analysis, the categorization was arbitrary adopted by the investigators as : age was divided in two groups, 12 to 59 years and 60 to 70 years; disease etiology was subdivided between viral or no viral etiology; serum sodium was stratified at 135mEq/l; child-Pugh categories were stratified as A, B or C. Based on Merion data (20), the MELD adopted for this analysis was 15.

Statistical Analysis:

Data were analyzed using SPSS 13.0 statistical package (Chicago Illinois, USA). Categorical variables were presented as absolute numbers and proportions and continuous variables as means and standard deviations if normally-distributed or as medians if asymmetrically-distributed. Chi-square test was used for the comparative analysis of categorical data and Student t test for the continuous variables.

Survival curves were analyzed according to the Kaplan-Meier method and Log Rank test was applied for comparison between survival curves. The death hazard ratio according to variables was analyzed in a uni and multivariate Cox model.

In order to assess the MELD and Child-Pugh performance to predict long-term mortality on the waiting list, the equivalent to the area under the receiver-operating characteristic curve (AUROC) of each score was performed and compared using MedCalc statistic software for Windows version 11.1.0.0. (MedCalc statistic software, Mariakerke, Belgium). The significant level adopted was 5%.

Results:

Among the 1339 patients enrolled for liver transplantation, 63% were male, mean age 52 (± 12) years. Hepatitis C was the most prevalent etiology in 52%, hepatocellular

carcinoma was observed in 13%. The overall median waiting time in list was 412 days (range 0 -1437). The global mortality was 31%. The overall outcomes were as follows: 16.2% underwent liver transplantation, 8.3% were excluded from the list and 44.5% were still waiting for liver transplantation at the end of the study.

The median MELD was 14 (6 - 40), the median sodium was 138mEq/L (112 - 150). The prevalence of hyponatremia, defined as sodium below 135 mEq/L was 10% in the study. For those who died in the waiting list, median time of follow up until death was 243 days (range 0 to 1204) and median time until transplantation was 480 days (range 0 to 1440).

Table 1: Data distribution, mortality rate and death hazard ratio.

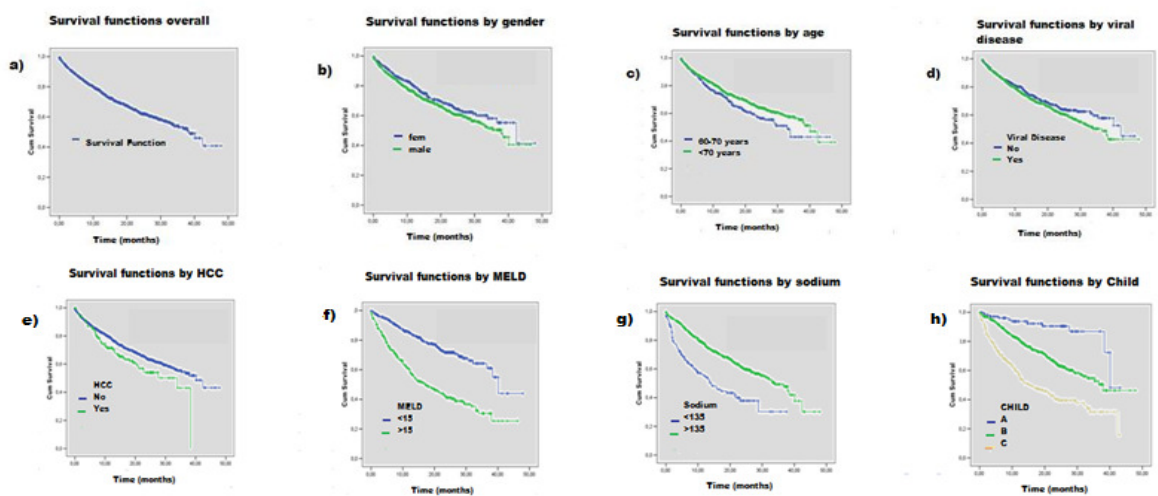
Variables	Frequency n (%)	death incidence			Hazard ratio*	
		n	Patients months	rate (100/year)	HR	IC95%
Gender						
Male	842 (62.9)	275	12869	25.6	1.19	0.97 – 1.46
Female	497 (37.1)	140	7840	21.4	1	
Age						
12 to 59 years	997 (74.5)	293	15609	22.5	1	
60 to 70 years	342 (25.5)	122	5099	28.6	1.26	1.02 – 1.56
Cirrhosis etiology						
Non-viral	577 (43.1)	164	8951	28.8	1	
Viral	762 (56.9)	251	11758	30.6	1.17	0.96 – 1.42
Hepatocellularcarcinoma						
Absent	1165 (87.0)	351	18281	28.8	1	
Present	174 (13.0)	64	2428	31.6	1.35	1.03 – 1.76
MELD score						
≥ 15	424 (31.7)	98	7217	16.3	1	
≤ 15	330 (24.6)	171	4451	46.0	2.77	2.16 – 3.55
Missing data	585 (43.7)	146	9041	19.3	1.17	0.91 – 1.52
Serum sodium (mEq/l)						
≥ 135	617 (46.1)	212	10176	24.9	1	
≤ 135	136 (10.2)	69	1457	56.8	2.17	1.65 – 2.85
Missing data	586 (43.8)	134	9076	17.7	0.70	0.56 – 0.87
CHILD						
A	108 (8.1)	11	1976	6.72	1	
B	514 (38.4)	150	8443	21.3	3.14	1.71 – 5.81
C	273 (20.4)	140	3430	48.9	7.05	3.81 – 13.02
Missing data	444 (33.2)	114	6859	19.9	2.94	1.58 – 5.46
TOTAL	1339 (100.0)	415	20708	24.0		

*Univariate Cox model analysis

The survival curves obtained from the Kaplan Meier analysis (Figure 1) showed a decreased survival regarding age, HCC, MELD score

below 15, sodium below 135mEq/L and the Child-Pugh status.

Figure 1: Kaplan-Meier Analysis



Kaplan Meier fractional survival curves stratified according to: a) Overall survival; b) Gender ($p=0,088$); c) Age ($p=0,031$); d) Viral disease ($p=0,116$); e) HCC diagnosis ($p=0,028$); f) MELD above and below 15 ($p<0,001$); g) Sodium above and below 135 ($p<0,001$) and h) Child Pugh status ($p<0,001$). Data censored at transplantation.

The multivariate Cox regression analysis is shown in table 2:

Table 2 : Multivariate analysis

Demographic and clinical data	n (%)	Multivariate Cox Model			
		Model 1		Model 2*	
		HR _{aj} *	p-value	HR _{aj} *	p-value
Gender					
male	401 (62.8)	1.27	0.084		
female	238 (37.2)	1			
Age					
12 to 59 years	490 (76.7)	1		1	
60 to 70 years	149 (23.3)	1.57	0.003	1.49	0.007
Ethiology of cirrhosis					
non-viral	257 (40.2)	1		1	
Viral	382 (59.8)	1.44	0.007	1.44	0.007
Hepatocellular carcinoma					
absent	559 (87.5)	1			
present	80 (12.5)	1.49	0.062		
MELD score					
≤15	355 (55.6)	1		1	
≥15	284 (44.4)	1.97	< 0.001	1.96	< 0.001
Serum sodium (mEq/l)					
≥135	530 (82.9)	1		1	
≤135	109 (17.1)	1.91	< 0.001	1.87	< 0.001
CHILD			< 0.001		< 0.001
A	89 (13.9)	1		1	
B	335 (52.5)	3.60	< 0.001	2.95	< 0.001
C	215 (33.6)	5.61	< 0.001	4.56	< 0.001

*HR_{aj} = Hazard Ratio adjusted

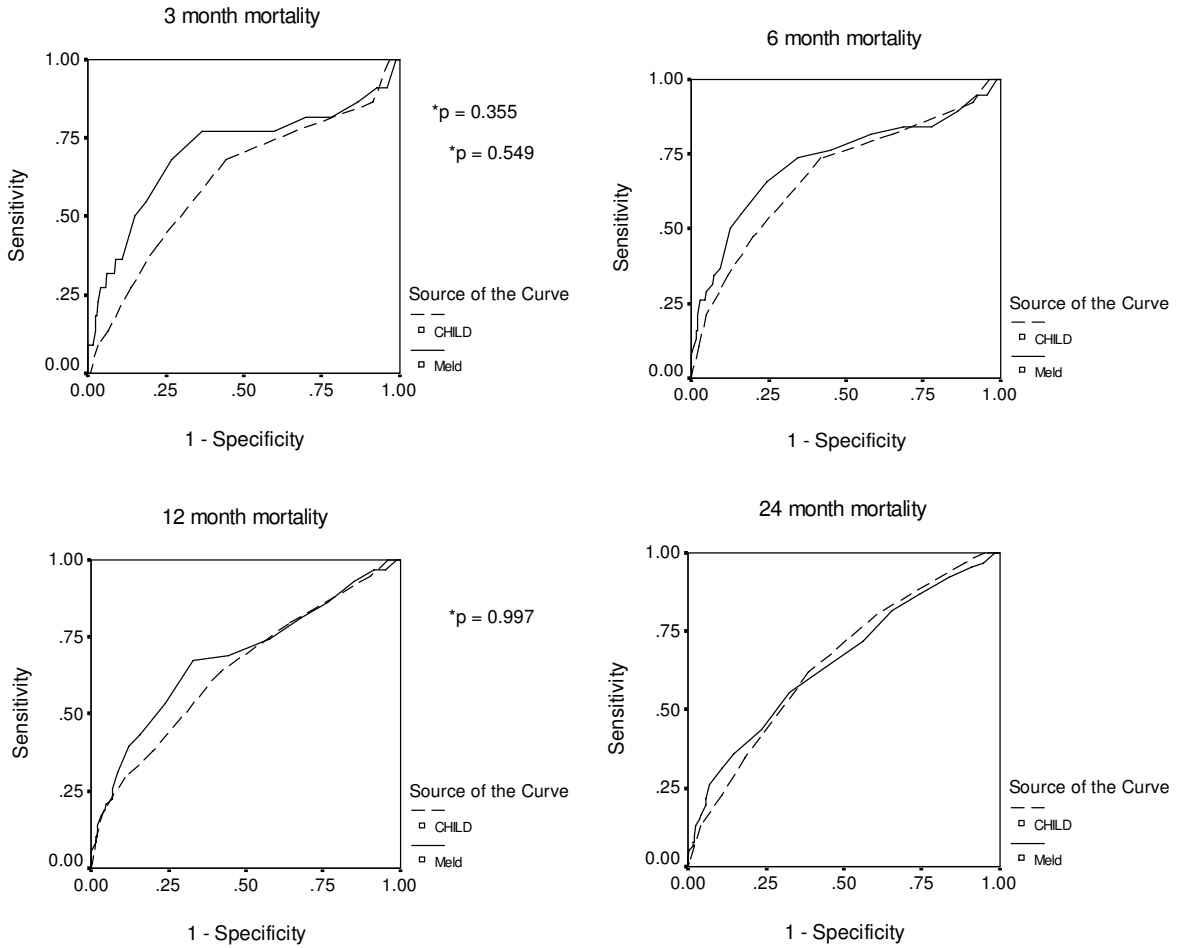
**Final Model with statistical significance variables (p<0,05)

According to Cox multivariate regression, data was analyzed in a two step confirmatory model. The final statistically significant variables were: age (HR=1.49), viral cirrhosis etiology (HR=1.44), serum sodium below 135mEq/L (HR=1.87), MELD score

above 15 (HR=1.96) and Child-Pugh C status (HR=4.56).

In order to better assess MELD and Child-Pugh performance to predict death on short and long term basis, ROC curves were plotted for mortality, showing a statistically similar AUROC among them (figure 2 and table 3).

Figure 2: MELD and Child-Pugh ROC curves at 3, 6, 12 and 24 months



* Comparison between MELD and Child areas under the ROC curves

Table 3: Comparative analysis between MELD C statistics at 3, 6, 12 and 24 months.

	MELD 3 m C stat 0.707	MELD 6 m C stat 0.714	MELD 12 m C stat 0.682	MELD 24 m C stat 0.651
3 m		p = 0,82	p = 0,76	p = 0,48
6 m		-	p = 0,50	p = 0,23
12 m		-	-	p = 0,58

Discussion:

Indices for predicting survival are essential for assessing prognosis and assigning priority for liver transplantation in patients with liver cirrhosis. There is a worldwide gap between donor pool and patients waiting for liver transplantation (1). Many countries reports that liver transplantation waiting time exceeds one year (5, 21-23). So far, the mortality risk factors in this setting have been poorly described in the literature (17) (5) (24).

The aim of this study was to describe the mortality risk factors for cirrhotic patients in a developing country with a long waiting time for liver transplantation. In addition, this study also aimed to assess the long term prognostic ability of MELD and Child-Pugh scoring system.

This study discloses a liver transplantation waiting list with a long median waiting time of 412 days, very low transplantability (16.2%), and a high overall mortality (31%).

The overall mortality in the literature varies between 10% to 24% (3, 21, 25, 26). In the present study a high mortality was observed, probably as a consequence of the lower transplantability and the long waiting time in list. The severity of disease described in the present study is comparable to other authors (2, 27), with the majority of patients classified as Child B. This emphasizes the importance of recognition of mortality risk factors and MELD accuracy to predict mortality in centers with long waiting time for liver transplantation.

The factors related to mortality in this study were age above 60 years, viral disease etiology, sodium below 135 mEq/L, MELD above 15 and advanced Child-Pugh status.

Age has already been described as an independent mortality risk factor in cirrhotic patients by several authors (28-

31). Most authors describe a higher risk in patients above the fifth decade. This middle aged population consisted the most prevalent population for liver transplantation candidates in this study, considering that many liver diseases are acquired during young adulthood and become manifested decades later. This study corroborates age as a predictive factor for mortality in older patients, mainly in those above 60 yrs.

Disease etiology was included in the original MELD description (9). Nowadays, it is commonly accepted that cirrhosis and its complications outweighs disease etiology impact (28) (32) (25, 33). Recently, Angermayr showed a impact of viral disease in prognosis assessment (34). In the present study, viral disease etiology was considered a statistically significant mortality predictive factor. Hepatitis C was the main etiology for liver transplantation among the patients waiting for liver transplant. Possibly, the significance of viral etiology as a prognostic factor may be an original finding in long time waiting lists. Also, the casuistics in previous studies included fewer patients with hepatitis C than the present study (35).

Serum sodium is largely described as a prognostic marker in cirrhotic patients (27, 36-38). Hyponatremia is a hallmark of the generalized hemodynamic derangement of cirrhosis, with its low peripheral vascular resistance, reduced effective circulating volume, reduced glomerular filtration rate and marked renal salt and water retention (39). Most authors identifies the range ≤ 130 mEq/L as the most meaningful differential effect of hyponatremia on mortality (38, 40). However, many patients show significant pathogenical features with sodium below 135 Meq/L, or even higher levels as recently reported (41). In the present study, sodium below 135 mEq/L was

considered an independent marker of prognosis. This corroborates the sodium ability to predict mortality in several levels.

Nowadays, the Child-Pugh score is not considered appropriated to several countries allocation policy because of several shortcomings, like subjectivity of some parameters and limited discriminant ability between limited categories (42). However, in this study the death hazard ratio was almost five times higher of Child C compared to Child A patients. This emphasizes the usefulness of this classic score as an important prognostic tool for cirrhotic patients evaluation at bedside.

The MELD has been proposed an easy and important parameter to predict mortality in cirrhotic patients. However, this model still has not been fully validated beyond its original setting (43). Although MELD score has been applied worldwide for liver allocation, it fails to predict mortality in 13% to 17% of patients (10). Transplantation for patients with MELD score below 15 has been considered futile in USA, considering the equivalent mortality with or without transplantation (20) (44). This is in accordance with this study that shows a death hazard ratio almost two times higher for MELD above 15 when compared to those with lower MELD scores. This is in accordance with the literature that establishes this mortality predicting cut-off point.

MELD over Child-Pugh score prognostic ability has not been clearly defined (45-47). A systematic review of 11 studies (4512 patients), did not find any statistical superiority of MELD score compared to Child-Pugh score (48). The majority of these studies do not analyze the MELD and Child-Pugh ability to predict mortality in a waiting list exceeding one year. MELD and Child-Pugh prognostic ability has been assessed on a long term basis mainly in patients submitted to TIPS insertion, after

variceal bleeding and in patients not listed for liver transplantation (19, 49-51).

In the present study, MELD and Child-Pugh ability to predict mortality was evaluated in short and long term basis in a large cohort of patients listed for liver transplantation. The MELD and Child-Pugh prognostic assessment showed similar ability for short, medium and long term mortality. The AUROC to predict mortality in three, six, twelve and twenty four months was around 0.7. AUROC above 0.7 is considered clinically useful. This shows a good MELD and Child-Pugh prognosis assessment in this long time waiting list setting.

A singular characteristic of this study refers to the policy adopted to allocate livers in Brazil. During the study period, organ allocation was performed regarding uniquely on a chronological basis instead of using a "sickest first" policy. Even before MELD implementation in United States in 2002, the UNOS system allocated livers to sicker patients according to UNOS classification, divided in status 1, 2A, 2B or 3 (52). A liver transplantation allocation system based on sickest first policy could generate a systematic bias, downgrading the mortality. The present study, performed in a chronological based system, could better reflect the natural history of cirrhotic patients listed for liver transplantation.

One of the limitations of this study is that MELD score was evaluated only at the moment of list enrollment. This could lead to a poor accuracy in predicting mortality at long term basis. However, in this study, it was a strong independent variable related to mortality when a regression model was applied. Also, the real value of multiple MELD collection data is still under debate (53). Possibly, in the studies that showed higher predictive accuracy of multiple MELD collection, the patient with more data had higher gravity creating a bias. So far, studies, based on

single MELD collection are still considered valuable.

Probably the main concern about the high mortality observed in this study, is the paucity of liver donation which leads to long time in waiting list and low transplantability. These data suggest an inefficiency of the allocation system in our country, demanding an improvement in policies to increase donor pool and refine the system. The MELD score liver allocation system was adopted in Brazil at the end of this study (15). Further studies are needed to reassess liver transplantation waiting mortality and its related factors under MELD allocation policy.

In conclusion, identifying mortality risk factors in this long term waiting list

setting might help case decision analysis in centers with similar liver transplantation waiting list characteristics. Based in these findings, patients presenting with advanced age, viral etiology, serum sodium below 135, MELD score above 15 and Child C status and are at higher risk and may be candidates for alternative liver transplantation strategies, such as living donor liver transplant. Also, MELD and Child-Pugh scores had equivalent prognostic abilities to predict mortality in short, medium and long term basis. Based on the predictive factors observed in the present study, new scores incorporating those variables should be explored.

Bibliography

1. 2001 Annual Report of the U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry for Transplant Recipients: Transplant Data 1991–2000. Rockville, MD: Dept of Health and Human Services Administration, Office of Special Programs, Division of Transplantation; Richmond, VA: United Network for Organ Sharing; and Ann Arbor, MI: University Renal Research and Education Association. 2001.
2. Trotter JF, Osgood MJ. MELD scores of liver transplant recipients according to size of waiting list: impact of organ allocation and patient outcomes. *Jama*. 2004 Apr 21;291(15):1871-4.
3. Silberhumer GR, Hetz H, Rasoul-Rockenschaub S, Peck-Radosavljevic M, Soliman T, Steininger R, et al. Is MELD score sufficient to predict not only death on waiting list, but also post-transplant survival? *Transpl Int*. 2006 Apr;19(4):275-81.
4. Zapata R, Innocenti F, Sanhueza E, Humeres R, Rios H, Suarez L, et al. Clinical characterization and survival of adult patients awaiting liver transplantation in Chile. *Transplant Proc*. 2004 Jul-Aug;36(6):1669-70.
5. Gheorghe L, Popescu I, Iacob R, Iacob S, Gheorghe C. Predictors of death on the waiting list for liver transplantation characterized by a long waiting time. *Transpl Int*. 2005 May;18(5):572-6.
6. Ferraz-Neto BH, Hidalgo R, Thome T, Melo VA, Jr., Lobue A, Zurstrassen MP, et al. Analysis of Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score in a liver transplantation waiting list. *Transplant Proc*. 2007 Oct;39(8):2511-3.
7. Moylan CA, Brady CW, Johnson JL, Smith AD, Tuttle-Newhall JE, Muir AJ. Disparities in liver transplantation before and after introduction of the MELD score. *Jama*. 2008 Nov 26;300(20):2371-8.
8. Lee YM, Wai CT, Da Costa M, Lee KH, Sutedja D, Tan KC, et al. Bilirubin appears to be the only independent variable affecting mortality on liver transplant waiting list if waiting time exceeds 1 year. *Transplant Proc*. 2005 Dec;37(10):4365-6.
9. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients

- undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* (Baltimore, Md. 2000 Apr;31(4):864-71.
10. Kamath P. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* (Baltimore, Md. 2001;33(2):464-70.
 11. Said A. Model for end stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. *Journal of hepatology*. 2004;40(6):897-903.
 12. Botta F, 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 Jan;52(1):134-9.
 13. Edwards EB, Harper AM. Application of a continuous disease severity score to the OPTN liver waiting list. *Clinical transplants*. 2001:19-24.
 14. Freeman R. The new liver allocation system: Moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transplantation*. 2002;8(9):851-8.
 15. Ministério da Saúde - Portaria nº 1.160/2006. *Diário Oficial da União* 2006.
 16. Longheval G. Predictive models for short- and long-term survival in patients with nonbiliary cirrhosis. *Liver Transplantation*. 2003;9(3):260-7.
 17. Lee Y, Wai C, Dacosta M, Lee K, Sutedja D, Tan K, et al. Bilirubin Appears to Be the Only Independent Variable Affecting Mortality on Liver Transplant Waiting List If Waiting Time Exceeds 1 Year. *Transplantation Proceedings*. 2005;37(10):4365-6.
 18. Papatheodoridis GV, Cholongitas E, Dimitriadou E, Touloumi G, Sevastianos V, Archimandritis AJ. MELD vs Child-Pugh and creatinine-modified Child-Pugh score for predicting survival in patients with decompensated cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2005 May 28;11(20):3099-104.
 19. Schepke, M. Comparison of MELD, Child-Pugh, and Emory model for the prediction of survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunting. *The American journal of gastroenterology*. 2003;98(5):1167-74.
 20. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant*. 2005 Feb;5(2):307-13.
 21. Zapata R, Innocenti F, Sanhueza E, Humeres R, Rios H, Suarez L, et al. Clinical characterization and survival of adult patients awaiting liver transplantation in Chile. *Transplantation Proceedings*. 2004;36(6):1669-70.
 22. Lee YM, Fernandez M, Da Costa M, Lee KH, Sutedja DS, Tai BC, et al. MELD may not be the better system for organ allocation in liver transplantation patients in Singapore. *Singapore medical journal*. 2006 Jul;47(7):592-4.
 23. Lim SG, Wai CT, Da Costa M, Sutedja DS, Lee YM, Lee KH, et al. Referral patterns and waiting times for liver transplantation in Singapore. *Singapore medical journal*. 2006 Jul;47(7):599-603.
 24. Sumskiene J, Kupcinskis L, Pundzius J, Sumskas L. Prognostic factors for short and long-term survival in patients selected for liver transplantation. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2005;41(1):39-46.
 25. Kim WR, Therneau TM, Benson JT, Kremers WK, Rosen CB, Gores GJ, et al. Deaths on the liver transplant waiting list: an analysis of competing risks. *Hepatology* (Baltimore, Md. 2006 Feb;43(2):345-51.
 26. Fink MA, Angus PW, Gow PJ, Berry SR, Wang BZ, Muralidharan V, et al. Liver transplant recipient selection: MELD vs. clinical judgment. *Liver Transpl*. 2005 Jun;11(6):621-6.
 27. 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* (Baltimore, Md. 2004 Oct;40(4):802-10.

28. Damico G, Garciatsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *Journal of hepatology*. 2006;44(1):217-31.
29. Luca A, Angermayr B, Bertolini G, Koenig F, Vizzini G, Ploner M, et al. An integrated MELD model including serum sodium and age improves the prediction of early mortality in patients with cirrhosis. *Liver Transpl*. 2007 Aug;13(8):1174-80.
30. Prakoso E, Verran D, Dilworth P, Kyd G, Tang P, Tse C, et al. Increasing liver transplantation waiting list mortality : A report from the Australian National Liver Transplantation Unit Sydney. *Intern Med J*. 2010 Jun 7.
31. Walker NM, Stuart KA, Ryan RJ, Desai S, Saab S, Nicol JA, et al. Serum ferritin concentration predicts mortality in patients awaiting liver transplantation. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2010:NA-NA.
32. Piekarska A, Zboinska J, Szymczak W, Kuydowicz J. Independent prognostic factors in patients with liver cirrhosis. *Hepato-gastroenterology*. 2008 May-Jun;55(84):1034-40.
33. Ripoll C, Bañares R, Rincón D, Catalina M-V, Lo Iacono O, Salcedo M, et al. Influence of hepatic venous pressure gradient on the prediction of survival of patients with cirrhosis in the MELD Era. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2005;42(4):793-801.
34. Angermayr B, Luca A, Konig F, Bertolini G, Ploner M, Gridelli B, et al. Aetiology of cirrhosis of the liver has an impact on survival predicted by the Model of End-stage Liver Disease score. *European journal of clinical investigation*. 2009 Jan;39(1):65-71.
35. Angermayr B, Cejna M, Karnel F, Gschwantler M, Koenig F, Pidlich J, et al. Child-Pugh versus MELD score in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut*. 2003 Jun;52(6):879-85.
36. Ginès P, Guevara M. Hyponatremia in cirrhosis: Pathogenesis, clinical significance, and management. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2008;48(3):1002-10.
37. Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, Descalzi VI, Podesta LG, Villamil FG. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transpl*. 2005 Mar;11(3):336-43.
38. Biggins SW, Rodriguez HJ, Bacchetti P, Bass NM, Roberts JP, Terrault NA. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology* 2005 Jan;41(1):32-9.
39. Arroyo V, Colmenero J. Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. *Journal of hepatology*. 2003;38(1):69-89.
40. Londono MC, Cardenas A, Guevara M, Quinto L, de Las Heras D, Navasa M, et al. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut*. 2007 Sep;56(9):1283-90.
41. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *The New England journal of medicine*. 2008 Sep 4;359(10):1018-26.
42. Huo T-I, Lin H-C, Wu J-C, Lee F-Y, Hou M-C, Lee P-C, et al. Proposal of a modified Child-Turcotte-Pugh scoring system and comparison with the model for end-stage liver disease for outcome prediction in patients with cirrhosis. *Liver Transplantation*. 2006;12(1):65-71.
43. Gotthardt D, Weiss K, Baumgärtner M, Zahn A, Stremmel W, Schmidt J, et al. Limitations of the MELD score in predicting mortality or need for removal from waiting list in patients awaiting liver transplantation. *BMC gastroenterology*. 2009;9(1):72.
44. Perkins JD, Halldorson JB, Bakthavatsalam R, Fix OK, Carithers RL, Reyes JD. Should liver transplantation in patients with model for end-stage liver disease scores ≤ 14 be avoided? A decision

- analysis approach. *Liver Transplantation*. 2009;15(2):242-54.
45. Abuassi S, Mihas A, Williams L. MELD and CTP scores are equivalent predictors of mortality in cirrhotic veterans referred for orthotopic liver transplantation *Hepatology* (Baltimore, Md. 2001;34:207A.
 46. Lladó L. Is MELD really the definitive score for liver allocation? *Liver Transplantation*. 2002;8(9):795-8.
 47. Boursier J, Cesbron E, Tropet AL, Pilette C. Comparison and improvement of MELD and Child-Pugh score accuracies for the prediction of 6-month mortality in cirrhotic patients. *Journal of clinical gastroenterology*. 2009 Jul;43(6):580-5.
 48. Cholongitas E, Marelli L, Shusang V, Senzolo M, Rolles K, Patch D, 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 Jul;12(7):1049-61.
 49. 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. *Journal of hepatology*. 2002 Apr;36(4):494-500.
 50. Chalasani N, Kahi C, Francois F. Model for end-stage liver disease (MELD) for predicting mortality in patients with acute variceal bleeding. *Hepatology* 2002(35):1282-84.
 51. Amitrano L, Guardascione MA, Bennato R, Manguso F, Balzano A. MELD score and hepatocellular carcinoma identify patients at different risk of short-term mortality among cirrhotics bleeding from esophageal varices. *Journal of hepatology*. 2005 Jun;42(6):820-5.
 52. Institute of Medicine Committee on Organ Procurement and Transplantation Policy. *Organ Procurement and Transplantation: Assessing Current Policies and the Potential Impact of the DHHS Final Rule*. Washington, DC. National Academy Press 1999:1-29.
 53. Bambha K, Kim WR, Kremers WK, Therneau TM, Kamath PS, Wiesner R, et al. Predicting survival among patients listed for liver transplantation: an assessment of serial MELD measurements. *Am J Transplant*. 2004 Nov;4(11):1798-804.

9 ANEXOS

9.1 Anexo 1: Indicações de transplante hepático de acordo com o Ministério da Saúde:

I – Paciente portador de cirrose hepática, classificado como Child-Pugh A (menor de 7 pontos), com pelo menos uma das seguintes complicações:

A - Hemorragia digestiva alta, secundária a hipertensão portal, com dois ou mais episódios distintos e necessidade de reposição sangüínea;

B - Síndrome hepato-pulmonar com manifestações clínicas;

C - Encefalopatia porto-sistêmica.

II – Paciente portador de cirrose hepática, classificado como Child-Pugh B ou C (igual ou acima de 7 pontos), independente de complicações.

III - Paciente portador de cirrose biliar primária, com prognóstico de sobrevida em 01(um) ano igual ou menor a 90% de acordo com os modelos matemáticos do King's College Hospital, Londres, Grã Bretanha ou da Clínica Mayo, Rochester, Minnesota, Estados Unidos da América;

IV - Paciente portador de colangite esclerosante primária, com pelo menos uma das seguintes condições:

A - Presença de colangite recorrente com mais de um episódio;

B - Prognóstico de sobrevida em 01(um) ano igual ou menor a 90% de acordo com os modelos matemáticos do King's College Hospital, Londres, Grã Bretanha ou da Clínica Mayo, Rochester, Minnesota, Estados Unidos da América.

V – Paciente portador de insuficiência hepática aguda grave com descompensação definida pelos seguintes critérios:

A - de O'Grady, do King's College Hospital, Londres, Grã-Bretanha ou

B - de Clichy, do Hôpital Beaujon, Clichy, França.

VI - Paciente portador de carcinoma hepatocelular, como complicação da doença hepática crônica, restrito ao fígado com nódulo único de até 5 cm ou até três nódulos de 3 cm e a ausência de metástases, com estadiamento obrigatório por mapeamento ósseo e tomografia de tórax.

VII – Paciente portador de hepatoblastoma ou carcinoma fibrolamelar quando restritos ao fígado.

VIII – Paciente hepatopata crônico com alta suspeição de doença maligna, sem massa tumoral identificada, com alfafetoproteína acima de 250 ng/ml ou acima de 100 ng/ml com aumentos progressivos em três dosagens séricas consecutivas, mediante avaliação e autorização da câmara técnica/CNCDO.

IX - Paciente portador de polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) graus I, II e III.

*Indicações baseadas na portaria do ministério da saúde de 14/03/2002 (N° 541/GM)



9.2 **Anexo 2:** Critérios para atribuição de pontuação especial de acordo com o Ministério da Saúde

Situações especiais:

- a) Tumor neuroendócrino metastático, irressecável, com tumor primário já retirado, e sem doença extra-hepática detectável;
- b) Hepatocarcinoma maior ou igual a dois cm, dentro dos critérios de Milão , com diagnóstico baseado nos critérios de Barcelona e sem indicação de ressecção;
- c) Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) - graus I e II;
- d) Síndrome hepatopulmonar - PaO₂ menor que 60mm/Hg em ar ambiente;
- e) Hemangioma gigante irressecável com síndrome compartimental, adenomatose múltipla, hemangiomatose ou doença policística;
- f) Carcinoma fibrolamelar irressecável e sem doença extrahepática;
- g) Adenomatose múltipla irressecável com presença de complicações; e
- h) Doenças metabólicas com indicação de transplante - fibrose cística, glicogenose tipo I e tipo IV, doença policística, deficiência de alfa-1-antitripsina, doença de Wilson, oxalose primária;
- i) Para as situações abaixo, o valor mínimo do MELD será de 20:

Caso o paciente, com os diagnósticos descritos acima, não seja transplantado em 3 meses, sua pontuação passa automaticamente para MELD 24; e em 6 meses, para MELD 29.

9.3 Anexo 3: Ficha de inscrição para transplante hepático no HUCFF

 	UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO FRAGA FILHO FICHA DE INSCRIÇÃO PARA TRANSPLANTE DE FÍGADO
--	---

DATA DA INSCRIÇÃO: ___/___/___

PRONTUÁRIO HUCFF: _____

1. IDENTIFICAÇÃO E DADOS SÓCIO-ECONÔMICOS:

NOME COMPLETO _____

DATA DE NASCIMENTO: ___/___/___ SEXO: _____ (1 = MASCULINO; 2 = FEMININO).

ENDEREÇO (Rua, Avenida, número, apartamento): _____

BAIRRO: _____ CEP: _____ CIDADE: _____ ESTADO: _____

TELEFONES: _____

CPF: _____ IDENTIDADE (com órgão expedidor): _____ NATURALIDADE: _____

NOME COMPLETO DO PAI: _____

NOME COMPLETO DA MÃE: _____

NOME COMPLETO DO CÔNJUGE: _____

ESTADO CIVIL*: _____ ESCOLARIDADE*: _____ PROFISSÃO*: _____ RENDA*: _____

2. DADOS CLÍNICOS:

PÊSO (em Kg): _____ ALTURA (em metros): _____ GRUPO SANGÜÍNEO: _____ FATOR Rh: _____

CREATININA (em mg/ml): _____ BILIRRUBINAS (em mg/ml): _____ INR: _____

DOENÇA DE BASE*: _____ INDICAÇÃO*: _____ HCC*: _____ MELD: _____ PELD: _____

3. EQUIPE MÉDICA:

MÉDICO ASSISTENTE: _____ CRM: _____

COORDENADOR CIRURGICO: _____ CRM: _____

COORDENADOR CLÍNICO: _____ CRM: _____

Todos os dados deste documento são expressão da verdade, sob pena de responsabilidade pessoal dos abaixo assinados.

Coordenador Cirúrgico da Equipe_____
Coordenador Clínico da Equipe

9.4 Anexo 4 : “HUMELD” Interface principal

Detalhes do paciente

Cadastro

Prontuário: 128207 Nome: Marcos Martins da Silva Sexo: M Inclui na lista

Idade: 39 Endereço: DESEMBARGADOR ISIDRO 156/706 CEP: 20521-160 bairro: TIJUCA cidade: RIO DE JANEIRO UF: Rio

Telefone: 22082923 Posição na Lista: Última Atualização em: Exclui da lista

Nome do Cônjuge: Glória MB Teixeira Peso: 99 Altura: 1,80 Renda: 2 - de 4 a 14 salários míni Ver CIDs

Grupo Sanguíneo: A Fator RH: positivo Indicação: JA Child-Pugh: Retorna

HCC: Em diálise? Não Sim Sessões/semana: Incluído em: Excluído em:

CRM (assist.): 52524144 Médico Assistente: Marcos Martins da Silva Situações especiais: g

Atualizado por: Marcos Martins da Silva em 13/06/2006 às 10:00 h

MELD

Dt exame	C	BT	INR	MELD	Origem
01/06/2006	1	1	1	20	Brownstein
02/06/2006	2	2	2	23	Brownstein
03/06/2006	3	3	3	33	Brownstein
04/06/2006	4	4	4	40	Lâmina
05/06/2006	5	5	5	44	Lâmina
13/06/2006					

Inclui Atualiza Exclui

Preencha os campos abaixo para o cálculo do MELD

Bilirrubina Total: 3

Diálise: Não Sim

Creatinina: 3

Situações especiais: Não Sim

INR: 3

MELD: **33**

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)