

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS**

ANA LUIZA MANDELLI GLEISNER

**BENEFÍCIO DA SOBREVIDA DO TRANSPLANTE HEPÁTICO EM LONGO
PRAZO DE ACORDO COM A GRAVIDADE DA DOENÇA HEPÁTICA NO
MOMENTO DA INCLUSÃO EM LISTA**

Porto Alegre

2009

G557b **Gleisner, Ana Luiza Mandelli**

Benefício da sobrevida do transplante hepático em longo prazo de acordo com a gravidade da doença hepática no momento da inclusão em lista / Ana Luiza Mandelli Gleisner ; orient. Leila Beltrame Moreira. – 2009.
90 f. : il.

Tese (doutorado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2009.

1. Transplante de fígado 2. Análise de sobrevida 3. Hepatopatias 4. Insuficiência hepática I. Moreira, Leila Beltrame II. Título.

NLM: WI 770

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

ANA LUIZA MANDELLI GLEISNER

**BENEFÍCIO DA SOBREVIDA DO TRANSPLANTE HEPÁTICO EM LONGO
PRAZO DE ACORDO COM A GRAVIDADE DA DOENÇA HEPÁTICA NO
MOMENTO DA INCLUSÃO EM LISTA**

Tese de doutorado em Medicina: Ciências Médicas
Para a obtenção do título de doutor
Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de pós-graduação em Medicina: Ciências
Médicas

Orientadora: Profa. Dra. Leila Beltrami Moreira

Porto Alegre

2009

Dedicatória

Ao meu pai, Arno Gleisner, de todos os meus mestres o mais importante e o mais influente... porque ética, caráter, respeito, honestidade, responsabilidade, amor pela ciência, valorização do estudo e do trabalho são coisas que se aprende através do exemplo, desde o início e para toda vida!

AGRADECIMENTOS

A todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização desta tese, em especial:

À minha orientadora, Profa. Dra. Leila Beltrami Moreira, pela ajuda constante, pelas sugestões sempre enriquecedoras e pela compreensão e apoio nas mudanças.

Ao meu co-orientador nos Estados Unidos, Dr. Michael A. Choti, pelo estímulo, pela confiança e pela oportunidade de trabalhar em uma instituição admirável por sua constante contribuição ao avanço do conhecimento médico, por sua estrutura e pelo brilhantismo dos seus docentes;

Ao Prof. Dr. Timothy Pawlik, pela parceria e motivação na realização de vários projetos, incluindo esta tese;

Ao Prof. Dr. Álvaro Munoz, pelos conhecimentos em epidemiologia que não somente inspiraram, mas permitiram a realização desta tese. O Prof. Munoz soube, com sua genialidade, apresentar o conteúdo denso e complexo dos estudos de coorte de maneira compreensível, instigante e esclarecedora;

Aos colegas Vinícius von Diemen, Tiago Remondi e Eduardo Neubarth Trindade, pela ajuda fundamental na coleta dos dados;

Aos alunos Aline Ascoli, Paula Aguiar, Greyce Berton, Angélica Sauthier e Vanessa Lopes de Almeida, pela participação na revisão dos prontuários;

Aos colegas do Grupo de Transplante Hepático que, através da dedicação e do trabalho incansável, são responsáveis por grande parte dos resultados apresentados nesta tese, resultados estes que me enchem de orgulho de ter feito parte desta equipe, onde quer que eu vá;

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, pelo apoio financeiro;

À minha família, Ana-Maria, Ana Helena, Arno e Lilia, pelo amor e apoio incondicionais;

Aos meus sobrinhos, Guilherme e Maria Luiza, pelos sorrisos... e por me lembrar que nada é mais valioso do que o tempo.

Resumo

O transplante ortotópico de fígado (TOF) é o tratamento de escolha para pacientes com doença hepática terminal. Entretanto, o benefício desse procedimento, em termos de sobrevida, é incerto, especialmente em longo prazo. Estudos recentes sugerem que, enquanto existe claro benefício na sobrevida para indivíduos com doença hepática mais avançada, para aqueles com doença menos significativa, o risco de óbito pode ser maior com o transplante do que permanecer em lista de espera. O objetivo deste trabalho é comparar a sobrevida em transplantados e listados a fim de definir o benefício atribuído ao TOF, especialmente considerando-se a gravidade da doença hepática.

Neste estudo, foram incluídos pacientes com doença hepática crônica terminal listados para transplante hepático no estado do Rio Grande do Sul, Brasil, entre janeiro de 2001 e dezembro de 2005. Os pacientes foram seguidos até junho de 2006. Dos 1130 pacientes listados, 520 foram transplantados. Os critérios para alocação de órgãos neste período foram exclusivamente o tempo de espera em lista e o grupo sanguíneo. O escore MELD foi utilizado como marcador da gravidade da doença hepática.

Foram observados 290 óbitos por 1000 pacientes/ano entre pacientes listados e 119 óbitos por 1000 pacientes/ano entre os pacientes transplantados. As estimativas de sobrevida de Kaplan-Meier demonstraram cruzamento da sobrevida de listados e transplantados, confirmando a inadequação dos métodos tradicionais de análise de sobrevida. Já através do modelo Gama Generalizado, as funções de sobrevida e risco (*hazards*) puderam ser adequadamente estimadas. Foram definidos parâmetros de localização, formato e escala específicos para listados e transplantados, permitindo funções de risco distintas para cada grupo. O escore MELD foi incluído como variável explanatória para o parâmetro de localização, sendo significativamente associado ao tempo de sobrevida tanto em listados (redução de 11% na mediana para cada aumento de um ponto no escore MELD) quanto em transplantados (redução de 12% na mediana). Através da utilização dos parâmetros do modelo Gama Generalizado, foram calculadas razões de risco em função do tempo de seguimento com intervalos de confiança estimados pelo método Delta. Foi observado um aumento imediato na razão de risco pós-TOF quando comparado à permanência em lista de espera, com razão de risco (RR) de 7,12 e intervalo de confiança com 95% de significância (IC 95%) de 3,52-14,39 para indivíduos com escore MELD de 15, a média desta população. A RR decresceu exponencialmente até cruzar a igualdade (RR igual a um) em aproximadamente três meses. Funções de sobrevida em função do escore MELD foram também estimadas através dos mesmos parâmetros. A magnitude na diferença da sobrevida em um ano aumentou proporcionalmente ao aumento do escore MELD (MELD 10: 83% vs. 90%; MELD 15: 81% vs. 80%; MELD 20: 63% vs. 78%; MELD 25: 42% vs. 74%; MELD 30: 21% vs. 71%; listados vs. transplantados, respectivamente). O escore MELD, para o qual o transplante foi significativamente benéfico relativamente a permanecer em lista de espera, foi 23 em 6 meses, 17 em 12 meses, 15 em 24 meses e 12 em 60 meses de seguimento. No modelo multivariado, outras possíveis variáveis explanatórias foram incluídas para o parâmetro de localização. Nesta análise, a idade do receptor demonstrou-se significativamente associada com a sobrevida pós-TOF, com redução de 9% na mediana por cada ano adicional.

Em conclusão, o transplante hepático aumenta a sobrevida em longo prazo de pacientes elegíveis, mesmo em pacientes com doença hepática menos avançada.

Entretanto, os benefícios do transplante são mais marcantes e imediatos em pacientes com doença hepática mais avançada.

Palavras-chave: transplante hepático, sobrevida, modelo Gama Generalizado, MELD, cirrose

ABREVIATURAS

| | |
|--------|---|
| CHC | Carcinoma Hepatocelular |
| CTP | Child-Turcotte-Pugh |
| DCE | Doadores com critérios expandidos |
| IC 95% | Intervalo de Confiança |
| MELD | <i>Model for End-Stage Liver Disease</i> |
| RNI | Relação Normalizada Internacional |
| RR | Razão de Risco |
| TIPS | Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt |
| TOF | Transplante ortotópico de fígado |
| VHB | Vírus da Hepatite B |
| VHC | Vírus da Hepatite C |
| vs. | <i>Versus</i> |

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| Introdução..... | 10 |
| 1 Revisão da Literatura..... | 14 |
| 1.1 Doença Hepática Crônica..... | 14 |
| 1.1.1 Epidemiologia..... | 14 |
| 1.1.2 Etiologia..... | 15 |
| 1.1.3 Complicações..... | 15 |
| 1.1.3.1 Carcinoma Hepatocelular..... | 16 |
| 1.1.4 Prognóstico..... | 17 |
| 1.2 Transplante Ortotópico de Fígado..... | 19 |
| 1.2.1 Indicações..... | 20 |
| 1.2.2 Complicações..... | 20 |
| 1.2.3 Fatores Prognósticos..... | 23 |
| 1.3 Alocação de Órgãos..... | 25 |
| 1.4 Modelos de Sobrevida..... | 29 |
| 2 Objetivos..... | 34 |
| 2.1 Objetivos Gerais..... | 34 |
| 2.2 Objetivos Específicos..... | 34 |
| 3 Referências da Revisão da Literatura..... | 35 |
| 4 Artigo em Inglês..... | 48 |
| Considerações Finais..... | 85 |
| Anexos..... | 88 |

INTRODUÇÃO

O transplante ortotópico de fígado (TOF) é atualmente o tratamento mais eficaz para pacientes com doença hepática terminal ^{1,2}. Entretanto, a disponibilidade de enxertos é o fator mais determinante para o acesso ao tratamento, uma vez que o número de candidatos em lista tem sido sempre maior do que o número de doadores de fígado disponíveis.

Conforme dados da Secretaria da Saúde do Rio Grande do Sul ³, atualmente estão listados quase 400 pacientes. Enquanto em torno de 100 pacientes são transplantados por ano, aproximadamente 25% evoluem para óbito no mesmo período. A ausência de métodos de suporte capazes de prolongar a vida torna esta questão ainda mais importante para pacientes hepatopatas. Assim, a alocação de órgãos tem sido um dos temas mais discutidos entre os grupos de transplante hepático no mundo.

O objetivo das discussões é definir critérios capazes de identificar os indivíduos que mais possam se beneficiar com o transplante. Dessa forma, os critérios ideais deveriam priorizar indivíduos em maior risco para óbito em lista de espera sem que haja comprometimento significativo do prognóstico pós-transplante.

As normas de alocação buscam atender aos princípios éticos de justiça individual e ao utilitário na medida em que priorizam o atendimento dos pacientes mais graves ⁴. Em 2002, critérios considerados subjetivos foram substituídos por critérios objetivos, baseados principalmente em dados laboratoriais que dão origem a um escore – o escore MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) ^{5,6}.

Este escore, inicialmente desenvolvido para prever o óbito em pacientes submetidos à cirurgia de *shunt* venoso portal ⁷⁻⁹, mostrou-se superior à consagrada classificação de *Child-Turcotte-Pugh* (CTP) para definir os pacientes listados sob maior risco ^{5,10-12}, priorizando o transplante com maior eficiência para os pacientes mais graves. Pacientes com hepatocarcinoma foram considerados um grupo especial de pacientes, já que a espera prolongada pode permitir o crescimento tumoral acima do limite aceitável que permita a cura através do transplante, acarretando a retirada da lista ¹³.

Para solucionar este problema, pacientes com hepatocarcinoma passaram a receber pontos adicionais no escore MELD, calculados para permitir condições

iguais de acesso em relação aos demais pacientes ¹⁴. Não existem critérios universais para contra-indicação ao transplante baseados exclusivamente na gravidade da doença hepática. Porém, em alguns países, como no Reino Unido, o transplante é contra-indicado quando a expectativa de sobrevida pós-transplante é menor que 50%¹⁵.

No Brasil, a legislação para a alocação de órgãos para transplantes determinou o uso exclusivo do critério cronológico baseado na data da inclusão em lista a partir de 2001, com algumas poucas exceções, como pacientes com hepatite fulminante e retransplantes precoces. Apesar de alguns estudos terem demonstrado que, de fato, a sobrevida pós-transplante é influenciada pelo escore MELD pré-operatório ¹⁶⁻¹⁹, estudos recentes mostraram que isto pode ser verdadeiro somente para pacientes com doença hepática muito grave, com escore MELD próximo aos limites superiores, não havendo uma associação exponencial ^{20,21}. Em 2006, a legislação foi modificada novamente a fim de permitir a priorização do transplante para pacientes mais graves definidos pelo escore MELD.

A fim de aumentar a disponibilidade de enxertos, os critérios para aceitação de doadores também têm sido modificados ²². Pacientes idosos e hemodinamicamente instáveis hoje não são mais necessariamente excluídos do *pool* de doadores.

O impacto da utilização desses enxertos no prognóstico pós-transplante tem sido investigado, sendo que alguns estudos têm mostrado piora na sobrevida do enxerto e dos receptores quando são utilizados fígados de doadores com critérios não convencionais ^{16,23,24}. Fatores relacionados ao procedimento cirúrgico como perdas sanguíneas e o tempo de isquemia (tempo entre a perfusão do enxerto e a sua reperfusão) também têm sido demonstrados importantes variáveis prognósticas para a sobrevida pós-transplante ^{16,25,26}. O prognóstico dos pacientes transplantados está, portanto, condicionado a fatores relacionados ao doador, ao receptor e ao procedimento cirúrgico ^{16,24,27,28}.

O benefício do transplante hepático só pode ser medido quando comparado ao prognóstico dos pacientes em lista de espera. O risco de óbito imediatamente após o transplante em geral parece ser maior do que para os pacientes que permanecem a espera em lista, pelos riscos do procedimento cirúrgico em si.

Estima-se que este risco se reduza ao longo do tempo, tornando-se menor que para os não-transplantados a partir de um determinado momento. Este modelo foi utilizado por Cox ²⁹ na análise dos dados referentes ao transplante cardíaco.

Utilizando o modelo de riscos proporcionais, modificado para acomodar a ausência da proporcionalidade das funções de risco, demonstrou aumento do risco inicial com declínio exponencial em longo prazo.

A conclusão foi de que os riscos associados ao transplante cardíaco não se revertiam em longo prazo. Para o transplante renal ³⁰, diferentemente, houve reversão do risco três meses após o transplante. Estas mesmas estimativas não foram realizadas para os candidatos ao transplante hepático.

Para que o cálculo destas estimativas seja possível, é fundamental que os candidatos mantenham a mesma probabilidade de realizar um transplante enquanto em lista de espera. Caso candidatos mais graves sejam priorizados, como ocorre em outros países, como nos Estados Unidos e em vários países europeus, a diferença da sobrevida entre listados e transplantados será menor em longo prazo, sendo impossível definir o tempo transcorrido após o transplante em que ocorre a inversão do risco de óbito em favor dos transplantados.

Assim, estaríamos comparando duas coortes – pacientes graves submetidos ao transplante e pacientes com doença mais branda aguardando em lista – com diferente sobrevida basal e não o efeito em si do transplante hepático na sobrevida de uma única coorte de candidatos ao TOF. Uma vez que a legislação brasileira impediu que os pacientes com hepatopatia crônica candidatos ao transplante fossem priorizados de acordo com critérios de gravidade de 2001 a 2006, a probabilidade de óbito nesses pacientes é comparável, o que permite o cálculo do tempo de seguimento em que a sobrevida cumulativa é a mesma entre transplantados e listados, e do *hazard crossing time*, tempo de seguimento em que o *hazard*, probabilidade “instantânea” de sobrevida ou risco, é a mesma para transplantados e listados.

As estimativas de sobrevida e risco para os pacientes transplantados e em lista de espera permitem estudar, através da análise estratificada e multivariada, possíveis diferenças entre pacientes com doença grave (MELD elevado, por exemplo) e pacientes com doença mais branda (MELD baixo, por exemplo), com presumíveis diferenças no benefício associado ao transplante. É possível, inclusive, que alguns pacientes não sejam beneficiados se os riscos associados ao procedimento são maiores do que os associados à hepatopatia durante o seguimento. A expectativa é de que, através deste estudo, seja possível estimar

para quais pacientes o transplante possa ser desnecessário, excessivamente mórbido ou ineficaz e para qual o benefício é máximo.

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA

Vários fatores, incluindo infecções crônicas, alterações genéticas e metabólicas e agentes externos, podem determinar um estado de inflamação crônica do fígado que resulta na produção e deposição de tecido conectivo no parênquima hepático. A resultante fibrose progride de maneira variável de acordo com a causa da doença hepática, bem como fatores individuais e ambientais ^{1,2}.

Na cirrose, estágio avançado da fibrose hepática, a deposição de matriz extracelular entre os hepatócitos e os sinusoides hepáticos resulta em disfunção hepática. Há capilarização dos sinusoides, com perda das fenestrações endoteliais, distorção vascular com desvio do fluxo arterial e portal diretamente para as veias hepáticas centrais, associado ao aumento da resistência intra-hepática e consequente hipertensão portal.

Macroscopicamente, o fígado torna-se endurecido, retraído e nodular. Clinicamente, a cirrose usualmente se manifesta de maneira indolente até o aparecimento de suas complicações, incluindo sangramento de varizes esofágicas, icterícia, encefalopatia hepática, ascite e peritonite bacteriana espontânea.

1.1.1 Epidemiologia

Dados americanos apontam a cirrose como causa de mais de 25.000 mortes e 300.000 hospitalizações em 1998, com uma prevalência de 0,15% na população ³¹. Como a cirrose compensada, sem aparecimento de complicações clínicas, pode não ser detectada por longos períodos, a estimativa é de que até 1% da população tenha cirrose definida por critérios histológicos ³¹.

No Brasil, a mortalidade por cirrose foi estimada em torno de 23/100.000 habitantes entre os homens e 5/100.000 habitantes entre as mulheres ³². A média de anos perdidos de vida economicamente ativa por mortalidade precoce por cirrose foi estimada em torno de 15 anos ³².

1.1.2 Etiologia

As causas mais comuns de cirrose hepática em países desenvolvidos são a hepatite crônica pelo vírus da hepatite C (VHC) e o alcoolismo. Na Ásia e na África, predomina a hepatite crônica pelo vírus da hepatite B (VHB)³¹. Causas de cirrose se encontram na tabela 1.

Após a identificação do VHC em 1989 e do reconhecimento da esteato-hepatite não alcoólica associada à obesidade e à síndrome metabólica como causa de fibrose hepática e cirrose³³, raramente a causa da cirrose não é identificada, o que se define como cirrose criptogênica. No Brasil, a principal causa de indicação para transplante hepático de 1995 a 2004 foi a cirrose causada pelo VHC (36%), seguida pela atresia das vias biliares (11%) e pela cirrose causada pelo álcool (10%)³⁴. Dados do Ministério da Saúde³⁵ apontam que a incidência de infecção pelo VHC foi de 13.261 novos casos em 2005, com os casos notificados altamente concentrados nas regiões sudeste (56%) e sul (29%).

1.1.3 Complicações

A cirrose manifesta-se através de complicações graves e muitas vezes letais^{1,2}. As complicações mais comuns estão associadas à hipertensão porta, incluindo ascite e peritonite bacteriana espontânea e sangramento de varizes esofágicas.

Alterações circulatórias como vasodilatação esplâncnica, vasoconstrição e hipoperfusão renal com retenção de sal e água e, em casos mais graves, disfunção renal (síndrome hepatorenal), também estão associadas à hipertensão portal. A disfunção hepatocitária pode se manifestar através da encefalopatia hepática que varia de intensidade leve, caracterizada por alterações de comportamento, à grave, caracterizada por estado de coma e hipertensão intracraniana.

A função pulmonar pode ser acometida em 15-20% dos cirróticos pela síndrome hepatopulmonar ou, mais raramente, pela hipertensão porto-pulmonar. A síndrome hepatopulmonar, causada pelo aumento na produção de óxido nítrico e na expressão de receptores da endotelina B, caracterizada por vasodilatação das arteríolas pulmonares, com shunting e hipoxemia³⁶, é reversível com o transplante hepático, enquanto a hipertensão porto-pulmonar, causada por um excesso na vasoconstrição arteriolar pulmonar, possivelmente pelo excesso de vasoconstritores e fatores fibrogênicos, é considerada irreversível³⁷. Outras complicações associadas

à cirrose incluem anorexia, fadiga, perda de peso e massa muscular e a diabetes melíto associadas a distúrbios da função hepatocitária.

1.1.3.1 Carcinoma Hepatocelular (CHC)

A cirrose é um dos fatores de risco mais fortemente associados ao CHC ³⁸. Neste contexto, o desenvolvimento de nódulos regenerativos com displasia parece progredir para o CHC invasivo. Dentre as causas de cirrose, o VHC é a mais fortemente associada à incidência de carcinoma ³⁹. Hemocromatose e hepatite B também estão associadas ao CHC, com incidência em cinco anos de 10 a 30% ⁴⁰.

A causa mais comum do CHC no mundo é a hepatite B, graças à presença de zonas endêmicas na Ásia e na África. A associação da hepatite B com o CHC, entretanto, pode ocorrer mesmo na ausência de cirrose ³⁸. A incidência do CHC nos EUA aumentou consideravelmente em uma década, de 1.8 para 2.5/100.000 devido à infecção pelo VHC ³⁹, o que possivelmente também ocorreu em outros países desenvolvidos e no Brasil.

O diagnóstico do CHC pode ser difícil em indivíduos cirróticos pela presença de nódulos macrorregenerativos e nódulos com displasia de baixo grau, com baixo risco de malignização ³⁸. A Associação Européia para Estudos do Fígado recomenda o estabelecimento do diagnóstico e o tratamento do carcinoma para lesões acima de dois cm com hipervascularização visualizados em pelo menos dois exames de imagem (tomografia computadorizada, ressonância magnética ou angiografia) ou em um exame de imagem associado a concentrações de alfa-feto-proteína maiores do que 400 g/l ⁴¹.

Para lesões de um a dois cm, o diagnóstico precisa ser confirmado por achados citológicos ou histológicos, apesar do reconhecimento de que a biópsia por agulha fina pode ter resultados falsos-negativos em 30-40% dos casos ⁴². Desta forma, resultados negativos devem ser interpretados com cuidado.

Indivíduos diagnosticados com cirrose devem ser submetidos a procedimentos de rastreamento para CHC pelo menos anualmente. A Associação Européia e a Americana para estudos do fígado recomendam o uso de ultrassonografia, tomografia computadorizada trifásica ou ressonância magnética com gadolínio ^{38,43}. O uso da alfa-feto-proteína não tem mais sido recomendado como rastreamento devido à sua baixa sensibilidade e especificidade ⁴³.

1.1.4 Prognóstico

Indivíduos cirróticos com história de complicações relacionadas à cirrose têm sobrevida de aproximadamente 15% em cinco anos ^{1,2}. A incidência de CHC é de 2-7% ao ano. A incidência de descompensação está associada à causa da cirrose.

Em indivíduos com cirrose alcoólica, o consumo contínuo de álcool pode levar à hepatite alcoólica e está associado à maior incidência de complicações. A incidência anual de descompensação da cirrose é de 5-10% em indivíduos com hepatite viral por VHB e VHC ^{1,2}.

Vários modelos de classificação têm sido propostos a fim de prever o prognóstico de pacientes com cirrose. A classificação de CTP ⁴⁴, desenvolvida em 1973, é tradicionalmente utilizada na prática clínica.

Esta classificação (tabela 2) leva em consideração a presença e a gravidade da encefalopatia e ascite, bem como valores da bilirrubina total, albumina e do tempo de protrombina. Foi inicialmente descrita para pacientes com sangramento de varizes esofágicas tratados cirurgicamente ⁴⁴ e posteriormente ela foi validada em pacientes cirróticos tratados clinicamente ⁴⁵, com sobrevida em um ano de 100%, 80% e 45% para pacientes Child A, B e C, respectivamente. Esta classificação também é capaz de prever a mortalidade perioperatória de pacientes submetidos à cirurgia abdominal e o desenvolvimento de complicações da cirrose ⁴⁶, bem como a sobrevida de pacientes cirróticos em lista de espera para transplante hepático ^{5,47}.

Em 2000, Malinchoc et al. ⁹ descreveram o escore MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) para prever o óbito em pacientes cirróticos submetidos à anastomose portossistêmica intra-hepática transjugular ou TIPS (do inglês *Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt*) ⁷⁻⁹. Este escore, calculado através dos valores séricos da creatinina, bilirrubina e do tempo de protrombina, representado através da Relação Normalizada Internacional (RNI), foi validado em diferentes grupos de pacientes com doença hepática crônica ⁴⁸⁻⁵⁰, demonstrando alta acurácia e utilidade clínica.

Especificamente em pacientes em lista de espera para o transplante hepático, este modelo demonstrou poder preditivo equivalente ou melhor do que CTP para sobrevida em curto prazo (três meses) ^{5,47,51,52}. A capacidade preditiva dos escores é comparada através da estatística-c.

Este valor, que varia de 0,5 a 1, corresponde à área sob a curva ROC (Receiver Operating Characteristic) e caracteriza a probabilidade de que, para cada dois pacientes aleatórios de uma determinada amostra, o escore seja mais elevado para aquele que efetivamente foi a óbito em um determinado período de tempo ^{53,54}. Testes com valores superiores a 0,7 são considerados clinicamente úteis, enquanto aqueles com valores superiores a 0,8 são considerados com excelente acurácia.

A vantagem do MELD como marcador prognóstico em pacientes cirróticos em relação à tradicional classificação de CTP não parece ser marcante ou altamente significativa nos estudos que compararam ambos os modelos ^{52,55,56}. Em um estudo com 271 pacientes em lista de espera para transplante hepático no Rio Grande do Sul, Brandão et al. ⁵⁶ identificaram estatística-c para mortalidade em três meses de 0,79 para o MELD e 0,70 para o CTP, com um $p=0,18$ para diferença entre os valores.

Adicionalmente, as curvas para mortalidade em seis meses foram ainda mais silimares. Entretanto, o MELD apresenta claras vantagens em relação ao CTP. Enquanto o CTP não foi desenvolvido através de modelos estatísticos, para o MELD foi utilizado rigor estatístico, garantindo validade interna, bem como demonstrada reprodução em várias amostras, o que comprova sua validade externa.

Os valores utilizados no cálculo do MELD são objetivos e facilmente obtidos; limites máximos são aplicados apenas para a creatinina, e o escore resultante tem uma gama de valores maior do que a resultante através do cálculo do CTP ⁵⁷. A principal vantagem, entretanto, é a do escore MELD não depender do uso de critérios subjetivos, mais especificamente a presença de ascite e encefalopatia.

Cabe ressaltar que a inclusão destas complicações e outras (como sangramento de varizes e peritonite bacteriana espontânea) não aumentou significativamente o poder preditivo do MELD ⁴⁹. A adição do sódio sérico, entretanto, parece aumentar a acurácia do MELD ⁵⁸⁻⁶¹. Em 2008, Kim et al. ⁶² identificaram que a substituição do MELD pelo MELDNa, um escore prognóstico que inclui o valor calculado do MELD, o sódio sérico e uma interação entre ambos os valores, poderia resultar em priorização do transplante e evitar o óbito em lista de 7% dos pacientes listados.

Entretanto, porque a hiponatremia severa é infrequente, o impacto da inclusão do sódio sérico no valor preditivo medido pela estatística-c não é marcante ⁵⁹. Cabe ainda ressaltar que, apesar da objetividade e reprodutibilidade, para que o MELD seja um reflexo fidedigno da função hepática, é necessário que fatores reversíveis

que resultam em alterações abruptas dos valores da creatinina, da bilirrubina e do INR, como, por exemplo, desidratação e sepse, sejam corrigidos ou excluídos⁵⁷.

A trajetória do MELD ou do delta MELD, valor determinado pela magnitude da variação do MELD em relação ao valor precedente, também se demonstrou um fator prognóstico independente para sobrevida de pacientes cirróticos em lista de espera^{63,64}. A variação do MELD em curto prazo pode, entretanto, ser causada por fatores reversíveis não associados à piora da função hepática, como o uso de diuréticos e antibióticos sistêmicos, bem como ser um marcador de eventos pré-terminais ou associados à descompensação aguda, como sangramento de varizes esofagianas, peritonite bacteriana espontânea ou sepse⁶⁵, reduzindo sua validade como marcador prognóstico a médio e longo prazo.

Consequentemente, quando os valores nos últimos dias de vida foram excluídos da análise, o delta MELD não se mostrou fator prognóstico independente⁶⁶. Outros modelos prognósticos para pacientes cirróticos foram descritos, como o EMERALD⁵⁶ e o Emory⁶⁷, mas, até o momento, nenhum demonstrou superior acurácia quando comparado ao MELD⁵⁶.

1.2 TRANSPLANTE HEPÁTICO

O transplante ortotópico de fígado é considerado o tratamento de escolha para doença hepática crônica terminal^{1,2}. O primeiro TOF realizado em humanos ocorreu na Universidade do Colorado, Estados Unidos, em 1963.

Até 1967, nove procedimentos haviam sido realizados com resultados precários. Na década subsequente, o número de procedimentos realizados aumentou para 170 na Universidade do Colorado, com sobrevida de 30% em um ano⁶⁸, enquanto a Universidade de Cambridge, Inglaterra, relatou resultados semelhantes em 138 casos⁶⁹. Em 1983, o TOF foi reconhecido como terapia efetiva para pacientes com doença hepática terminal pelo *National Institutes of Health* (NIH)⁷⁰.

Avanços na preservação de órgãos, na técnica cirúrgica e no manejo clínico pós-operatório, incluindo novos imunossuppressores, resultaram em melhora significativa da sobrevida pós-TOF, sendo superior a 85% em um ano, em torno de 70% em cinco anos e de 55 a 60% em 10 anos⁴. Entre as décadas de 80 e 90, o número de TOF passou a 5000 anuais, atingindo o número total acima de 60000 em 2003 nos

Estados Unidos ⁴. Já, no Brasil, 4.712 TOF foram realizados de 1995 a 2004 ³⁴, enquanto em 2008 foram realizados 1.174 ⁷¹.

1.2.1 Indicações

O TOF é indicado para casos de falência hepática aguda ou crônica, além de doenças metabólicas não associadas à perda da função hepática sintética ou hipertensão portal, como polineuropatia amiloidótica familiar ou hiperoxalúria, além de alterações do desenvolvimento hepático, como doença policística sintomática ou doença de Caroli. A doença hepática crônica pode ser secundária à doença hepatocelular ou colestática (tabela 1) ⁷².

Causas de cirrose secundária à doença hepatocelular incluem hepatite crônica por VHB ou VHC e processos autoimunes e esteato-hepatite alcoólica ou ligada à obesidade. Já a atresia biliar, a cirrose biliar primária e secundária e a colangite esclerosante são causas de cirrose secundária a doenças colestáticas. Medicamentos podem causar cirrose através do dano hepatocelular (amiodarona) ou indução de colestase (clorpromazina e tolbutamida).

É considerada adequada a inclusão em lista de espera para transplante hepático quando a sobrevida estimada em um ano é menor do que 90% sem o transplante, quando o escore CTP é maior ou igual a sete ou em pacientes com pelo menos um episódio de sangramento por varizes esofágicas ou peritonite bacteriana espontânea ⁷³. Complicações da cirrose com alto comprometimento da qualidade de vida, como ascite ou prurido intratável, encefalopatia severa e colangite recorrente, são também consideradas indicações adequadas para transplante hepático ⁷⁴.

Ainda, o transplante hepático está indicado para pacientes com CHC, especialmente quando associado à insuficiência hepática ou hipertensão portal severa, que impedem a ressecção. Utilizando os critérios de Milão (nódulo único de até cinco cm ou até cinco nódulos, o maior com até três cm), a sobrevida livre de recorrência pós-TOF pode atingir 80% em dois anos ⁷⁵. Tais resultados são atualmente considerados adequados para indicação de transplante hepático, apesar de alguns centros utilizarem critérios mais flexíveis ⁷⁶.

1.2.2 Complicações

As complicações pós-TOF variam de acordo com o período pós-operatório (imediate, intermediário e longo-prazo). No pós-operatório imediato, nos primeiros dias pós-TOF, existe o risco de não ou mau funcionamento do enxerto, trombose da artéria hepática ou da veia porta, complicações biliares como fístula e biloma e ainda sangramento intra-abdominal necessitando reintervenção cirúrgica ⁷².

O monitoramento hemodinâmico e o nível de consciência refletem o funcionamento do enxerto, especialmente uma vez que as provas de função hepática estão frequentemente alteradas pela isquemia e reperfusão. As duas maiores causas de disfunção grave do enxerto no pós-operatório imediato são a disfunção primária e a trombose da artéria hepática.

Em 7-10% dos transplantes, a coagulopatia e a encefalopatia são persistentes, caracterizando o não-funcionamento primário do enxerto, o que requer retransplante imediato ⁷⁷. A trombose da artéria hepática ocorre em 7% dos TOF em adultos e em até 40% dos casos pediátricos ⁷⁸ e está associada a dificuldades técnicas como anastomoses arteriais complexas e disproporção no tamanho das artérias do receptor e do enxerto ⁷⁹.

Além da disfunção do enxerto, pode manifestar-se através de complicações biliares como colangite e estenose ou necrose da via biliar ^{78,79}, especialmente em casos de trombose tardia, após o primeiro mês pós-TOF. Aproximadamente 50% dos casos irão necessitar de retransplante, e a mortalidade associada é em torno de 10% ⁷⁹. As complicações infecciosas neste período são típicas de pacientes submetidos a cirurgias abdominais de grande porte, como pneumonia e infecção da ferida operatória ⁸⁰.

No período pós-operatório intermediário, os eventos estão menos associados a problemas técnico-cirúrgicos e mais associados à imunossupressão, sendo rejeição do enxerto e infecções bacterianas, fúngicas ou virais, as complicações mais comuns ⁷². A rejeição celular aguda ocorre tipicamente entre os 7-10 dias e o primeiro ano pós-TOF e manifesta-se pela elevação das provas de função hepática e alterações histológicas ⁸¹.

Quando biópsias protocolares são realizadas no pós-TOF, até 70% dos pacientes são diagnosticados com rejeição celular aguda ⁸². Entretanto, 38% não apresentam alterações bioquímicas, e o significado clínico destes achados histológicos é incerto ⁸².

Elevações da fosfatase alcalina e/ou das bilirrubinas sugestivas de obstrução das vias biliares devem ser investigadas através de exames de imagem. A estenose na anastomose biliar é frequentemente tratada com sucesso através da colocação de *stents* biliares através da colangio-pancreatografia endoscópica retrograda, enquanto estenoses não relacionadas à anastomose são mais preocupantes ⁸³.

A apresentação durante o primeiro ano pós-TOF demonstrou estar associada à preservação do enxerto, com tempo médio de isquemia fria e quente significativamente maior quando comparado a pacientes com estenose mais tardia (694 minutos vs. 490 minutos, $p=0,01$ e 57 minutos vs. 53 minutos, $p<0,05$, respectivamente). A imunossupressão a fim de evitar a rejeição aguda deve ser balanceada adequadamente para evitar seus efeitos adversos, especialmente infecções oportunistas e nefrotoxicidade.

Dentre as infecções, a infecção pelo citomegalovírus é uma importante causa de morbidade e mortalidade neste período ⁸⁴. Seu risco, entretanto, foi reduzido a 5 para 10% com uso de profilaxia com ganciclovir e valganciclovir nos primeiros 100 dias pós-TOF ⁸⁵.

Já em longo prazo, predominam as complicações associadas à imunossupressão crônica, como o surgimento de neoplasias, bem como os parefeitos associados às medicações imunossupressoras, como diabetes, hipertensão arterial e perda de função renal, além da recorrência da doença hepática primária e a rejeição crônica do enxerto ⁸⁶⁻⁹⁰. A incidência de hipertensão em três a cinco anos após o transplante é em torno de 50% ^{91,92}, enquanto a de diabetes varia de 4% a 38%, dependendo do critério utilizado ^{93,94}, sendo a morbidade e a mortalidade pós-TOF maior em diabéticos do que em não-diabéticos em alguns estudos ^{93,94}.

Apesar do aumento na prevalência de fatores de risco para doença cardiovascular ^{95,96}, a incidência de infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral não é diferente da observada em controles não transplantados ⁹⁶. Por outro lado, a incidência de doenças malignas é de três a cinco vezes maior em transplantados quando comparados a controles ⁹⁷⁻⁹⁹, especialmente em pacientes com história de alcoolismo ¹⁰⁰⁻¹⁰².

Em relação à perda de função renal, um estudo envolvendo 69.321 receptores de transplantes, com exceção do transplante renal ¹⁰³, confirmou a alta incidência de disfunção renal (16.5%) com mediana de seguimento de 36 meses. A mortalidade foi

cinco vezes maior dentre os pacientes com insuficiência renal. Especificamente em transplantados de fígado, o risco de insuficiência renal foi de 18% em cinco anos, confirmando resultados publicados previamente ¹⁰⁴⁻¹⁰⁶.

1.2.3 Fatores Prognósticos

O prognóstico dos pacientes transplantados está condicionado a fatores relacionados ao doador, ao receptor e ao procedimento cirúrgico ^{16,24,27,28}. Dentre os fatores associados ao receptor, a gravidade da doença hepática no pré-operatório, medida pelo escore MELD ^{16-19,52}, a hiponatremia ¹⁰⁷, a idade do receptor ^{16,108-110} e o sexo ¹⁶ foram associados à sobrevida pós-TOF.

No Brasil, um estudo com 237 pacientes transplantados ¹¹¹ identificou um aumento do risco de morte em seis meses de 5% (IC 95%, 2% a 9%) para cada aumento de um ponto no escore MELD. Estudos recentes sugerem que a associação do MELD com o prognóstico pós-TOF é mais relevante para pacientes com doença hepática muito grave, com escore MELD próximo aos limites superiores, não havendo uma associação exponencial ^{20,21,52}.

Estes achados foram confirmados por Brandão et al. ¹¹² em uma coorte de 436 pacientes submetidos a TOF no Brasil, onde foi identificada redução da sobrevida pós-transplante para aqueles com MELD maior ou igual a 21 (RR 2,1 IC 95% 1,1-4,0). Vários estudos demonstraram a piora da sobrevida em curto ou longo prazo para pacientes com idade mais avançada, com variados pontos de corte ^{16,108-110,113-115}. Dentre estes estudos, destaca-se o de Waki ¹¹⁵ que analisou 68.776 transplantes de fígado do banco de dados da UNOS e demonstrou que pacientes acima de 65 anos tinham diminuição significativa da sobrevida em 5 e 10 anos quando comparados a pacientes mais jovens (59,7% e 41,2% vs 67,8% e 52,6%, respectivamente).

Estes dados precisam ser interpretados no contexto de uma menor expectativa de vida óbvia para população de idade mais avançada de maneira geral. O impacto do sexo na sobrevida pós-transplante também foi demonstrado em vários estudos ^{88,115,116}, com melhor sobrevida entre as mulheres, sendo em uma coorte com seguimento de até 18 anos de 55% versus 44% entre os homens ($p=0,0001$)⁸⁸. Por último, em função dos riscos de recidiva, pacientes transplantados por carcinoma hepatocelular apresentam menor sobrevida a longo prazo ¹¹⁷⁻¹²⁰.

A exemplo do prognóstico de pacientes listados, o prognóstico pós-TOF foi descrito através de diversos modelos prognósticos baseados em dados disponíveis no pré-operatório ¹²¹. Nenhum modelo, entretanto, foi capaz de discriminar adequadamente o paciente sob maior risco de óbito, com valores da estatística-c similares aos obtidos com o uso do MELD ^{21,52}.

Fatores relacionados ao procedimento cirúrgico como perdas e transfusões sanguíneas ^{24,26,122,123} e o tempo de isquemia ^{118,124-127} foram demonstrados ser importantes variáveis prognósticas para a sobrevida pós-transplante ^{16,25,26}. O tempo de isquemia fria, tempo transcorrido entre a perfusão do enxerto com a solução de preservação e a colocação do enxerto na cavidade, foi associado com uma RR de 1,01 (IC 95% 1,00-1,01) por hora adicional ¹⁶ para o óbito do receptor, porém a associação não parece ser linear ^{118,128}, com impacto significativo a partir de 12 horas.

Da mesma forma, o tempo de isquemia quente, tempo entre a colocação do fígado na cavidade e a reperfusão hepática, foi associado a uma RR de 1,004 (IC 95% 1,004-1,005) por minuto adicional ¹⁶, mas o efeito deletério parece importante após 45 minutos ¹¹⁸. Já em relação à transfusão de sangue e derivados, a redução na sobrevida apresentou uma relação dose-dependente em publicação recente ¹²², com aumento relativo da mortalidade em 6% por unidade de hemácias transfundidas e de 38% por unidade de plaqueta transfundida.

Já dentre os fatores relacionados ao doador, destaca-se o conceito do índice de risco do doador (IRD), descrito por Feng et al. ¹²⁹. Neste estudo, dados de 20.023 pacientes submetidos ao TOF foram incluídos a fim de definir fatores de risco associados ao doador para perda do enxerto por retransplante ou óbito do receptor.

Este estudo diferencia-se dos demais por utilizar desfechos objetivos e clinicamente relevantes ao invés da disfunção do enxerto, cuja definição não é uniforme. Décadas de idade a partir dos 40 anos (RR 1,65 IC 95% 1,46-1,87 para maiores de 70 anos), doação depois de parada cardíaca (RR 1,51 IC 95% 1,19-1,91), o uso de enxertos parciais (RR 1,52 IC 95% 1,27-1,83), raça (RR 1,19 IC 95% 1,10-1,29 para raça negra versus branca), acidente vascular como causa de morte cerebral (RR 1,16 IC 95% 1,08-1,24 comparado a trauma ou anoxia) e altura (RR 1,07 IC 95% 1,04-1,09 para cada decréscimo de 10 cm) foram associados à falha do enxerto pós-TOF ¹²⁹.

1.3 ALOCAÇÃO DE ÓRGÃOS

O transplante de órgãos representa uma situação peculiar em que a limitação de recursos, mais especificamente de enxertos doados, é evidente e intransponível. Assim, cabe à sociedade definir quais os critérios que serão utilizados a fim de definir qual indivíduo será beneficiado pela doação.

Os critérios devem identificar aqueles que estão sob maior risco imediato de óbito ao mesmo tempo em que consideram o impacto que os mesmos critérios terão nos resultados pós-TOF, a fim de atingir benefício máximo por doação. Na maioria dos países em que o transplante de órgãos é realizado, estes critérios são regulamentados por legislação com fiscalização de órgãos públicos.

No Brasil, a legislação que rege a alocação de órgãos para transplantes utilizava, a partir de 2001, exclusivamente o critério cronológico baseado na data da inclusão em lista, com algumas poucas exceções, como pacientes com hepatite fulminante e retransplantes precoces¹³⁰. A ausência de critérios de gravidade foi justificada pela falta de objetividade quando as decisões estavam a critério da equipe médica e pela possibilidade de haver comprometimento na sobrevida pós-transplante quando pacientes mais graves são transplantados, transferindo a mortalidade em lista para o período pós-transplante^{131,132}.

Em maio de 2006, houve uma revisão na legislação brasileira, com a priorização de candidatos baseada na gravidade da doença hepática, medida através do escore MELD¹³³. Pacientes com CHC foram considerados um grupo especial de pacientes, já que a espera prolongada pode permitir o crescimento tumoral acima do limite aceitável que permita a cura através do transplante, acarretando a retirada da lista¹³. Por este motivo, pacientes com CHC recebem pontos adicionais no escore MELD, calculados para permitir condições iguais de acesso em relação aos demais pacientes, a exemplo do que ocorre nos Estados Unidos¹⁴.

A utilização do MELD como critério para alocação de enxertos para transplante hepático vem sendo utilizada nos Estados Unidos desde 2002^{5,6}. A adoção do MELD substituiu a classificação do United Network of Organ Sharing (UNOS), cuja gravidade dos pacientes refletia a classificação CTP, mas que, além de possuir critérios subjetivos, dividia os pacientes com doença hepática crônica em apenas três categorias, o que resultava no uso do tempo de espera em lista como principal fator determinante para priorização dos candidatos.

A necessidade de uma classificação que retirasse a ênfase no tempo de espera acabou resultando na incorporação do MELD como principal fator para alocação de órgãos em cada uma das regiões geográficas abrangidas pelo UNOS. A utilização do MELD resultou em diminuição da mortalidade em lista e do tempo de espera pelo transplante ^{66,134}. A redução do tempo de espera em lista deu-se provavelmente pela redução na inclusão de pacientes menos graves, uma vez que o tempo de espera em lista passou a ser menos relevante.

Na maioria dos países europeus, os centros de transplantes têm liberdade para escolher qual candidato deve receber o enxerto. No Reino Unido, por exemplo, cabe às equipes de transplante definir que paciente irá se beneficiar mais com a doação, sendo contraindicado o transplante para aqueles que, a critério da equipe médica, tenham expectativa de sobrevida pós-transplante menor que 50% ¹⁵.

Esta determinação fez com que pacientes com doença hepática muito avançada fossem excluídos da lista de espera, com resultante diminuição nos escores pré-transplante dos pacientes transplantados em comparação com os dados americanos ¹⁵. O julgamento clínico, entretanto, foi inferior ao MELD para prever a mortalidade em um estudo australiano comparando os dois métodos ¹³⁵. Outros centros europeus acabaram optando por substituir o julgamento clínico pelo MELD ¹³⁶.

A alocação de órgãos para transplante hepático está constantemente sendo revisada no intuito de permitir a distribuição justa deste recurso limitado, a fim de beneficiar o maior número possível de pacientes. Assim, faz-se necessário que se defina quais e quando os pacientes se beneficiam do transplante, através da comparação da sobrevida em pacientes transplantados e candidatos ao mesmo.

A comparação direta destes grupos foi documentada em poucos estudos. Em 2005, Merion et al. ⁶³ publicaram resultados comparando a sobrevida em transplantados e listados até um ano após o TOF e constataram que o TOF resultou em diminuição no risco de óbito para pacientes com escore MELD igual ou maior do que 17. Em pacientes com baixo escore MELD, houve aumento do risco de óbito, relacionado ao risco cirúrgico e perioperatório.

Desta forma, ao final de um ano, a mortalidade relacionada ao transplante excedeu a mortalidade secundária à cirrose hepática em pacientes em estágios menos avançados da doença. Mais recentemente, Schaubel et al. ⁶⁴ avaliaram o benefício na sobrevida em três anos de acordo com a qualidade do enxerto doado e demonstraram benefício estatisticamente significativo para pacientes com escores

MELD de 12 a 14 ou maior, especialmente quando o enxerto foi considerado de baixo risco para falência primária, sugerindo que é possível detectar-se melhora na sobrevida pós-TOF para pacientes com cirrose em estágios mais iniciais quando maior prazo de seguimento é considerado.

É importante ressaltar que em ambos os estudos houve benefício na sobrevida dos pacientes com cirrose avançada (altos escores MELD), não sendo definido nenhum grupo para o qual o TOF é fútil por resultar em inaceitável mortalidade^{63,64}. Mais recentemente, em fevereiro de 2009, Vanlemmens et al.¹⁰² publicaram o primeiro ensaio clínico randomizado comparando o tratamento clínico da cirrose com a inclusão em lista de espera para transplantes em pacientes com cirrose alcoólica classificados como Child B.

A sobrevida em cinco anos foi 58% (IC 95% 43-70%) nos pacientes alocados para inclusão em lista de espera e 69% (IC 95% 54-80%) nos pacientes que continuaram em tratamento clínico. Esta diferença foi atribuída às complicações do transplante, em especial à incidência aumentada de neoplasias extra-hepáticas possivelmente associadas à imunossupressão no grupo alocado para listagem.

Este estudo teve limitações na validade interna, com 60% dos alocados para listagem e 25% dos alocados para tratamento clínico submetidos ao transplante hepático principalmente na validade externa, uma vez que foram incluídos apenas aqueles com cirrose secundária ao abuso de álcool classificados como Child B. Além disto, não foram excluídos pacientes com consumo ativo de álcool no momento da inclusão, critério habitualmente considerado contraindicado para inclusão em lista de transplantes¹³⁷.

Apesar dessas limitações, este estudo corroborou com os dados de Merion⁶³ e Schaubel⁶⁴, sugerindo que grupos de pacientes menos graves podem não se beneficiar do transplante mais imediato devido à baixa mortalidade na ausência do transplante, mesmo quando seguidos a longo prazo. Mais: existe a possibilidade de um aumento do risco de óbito com o transplante nesses pacientes.

Assim, a definição do melhor momento na evolução da doença hepática crônica (*timing*) para o transplante teria como objetivo não somente garantir a distribuição justa de órgãos, mas, individualmente, garantir o princípio ético da não-maleficência. Mesmo havendo um reconhecido benefício na qualidade de vida dos pacientes pós-TOF^{138,139}, dificilmente este pode ser justificado frente ao aumento da mortalidade.

Apesar da utilização do MELD como critério para priorização de órgãos, existe uma enorme variação no MELD dos pacientes no momento do transplante nos Estados Unidos, com até um terço dos pacientes transplantados com escore MELD menor do que 15 ¹⁴⁰. Em regiões com baixo volume de transplantes, apenas 20% dos pacientes tinham um escore MELD acima de 24, enquanto nas regiões americanas com maior volume este número chegou a 50% dos casos transplantados ¹⁴⁰.

Outro aspecto relevante na questão da alocação de órgãos é a possível interação entre fatores relacionados ao receptor e ao doador e enxerto. Estratégias que envolveram a aceitação de enxertos previamente rejeitados no intuito de aumentar a disponibilidade de enxertos acabaram resultando em aumento na incidência de disfunção primária do enxerto e possivelmente redução da sobrevida pós-TOF ¹⁴¹.

O senso comum entre os grupos de transplante era de que o uso de enxertos de alto risco, provenientes do chamado doador com critérios não convencionais, era mais deletério a pacientes com doença hepática mais avançada. Apesar de não haver uma definição precisa para enxertos de alto risco, o IRD maior do que 1,7 tem sido frequentemente empregado ^{64,141,142}. Utilizando esta definição, Maluf et al. ¹⁴² examinaram dados de 12.056 pacientes do banco de dados da UNOS para investigar a presença de interação entre o uso de enxertos e a severidade da doença hepática medida através do escore MELD como fatores de risco para falência do enxerto.

A conclusão desse estudo foi de que o aumento do risco relativo para falência é uniforme, variando apenas de 1,44 a 1,63 para diferentes categorias do escore MELD. Na medida em que não foi identificada interação entre o uso de DCE e o MELD, os autores concluíram que o benefício absoluto do uso de enxertos marginais era mais evidente para pacientes com escores MELD mais elevados, uma vez que a mortalidade sem o TOF é muito maior nesses pacientes do que em pacientes com baixos escores.

Esses achados estão em concordância com dados de Amin et al. ¹⁴¹ que, através do modelo analítico de decisão de Markov, estimaram uma probabilidade maior de sobrevida em um ano para pacientes transplantados com enxertos de doadores não convencionais quando comparada à probabilidade de sobrevida dos que permaneceram em lista aguardando um doador convencional. Esses achados foram

significativos para pacientes com MELD acima de 20 até para probabilidade estimada de disfunção hepática acima de 50%.

Diferentemente, para pacientes com escores MELD mais baixos, só houve claro benefício quando a probabilidade de disfunção foi igual ou menor do que 23%. Posteriormente, estes achados foram confirmados por Schaubel et al., utilizando coorte da UNOS⁶⁴. Da mesma forma como o momento ideal do transplante no curso da doença depende de um balanço entre o risco de óbito com o tratamento clínico e pós-transplante, o benefício com o TOF, utilizando doadores não convencionais, depende de um balanço entre o risco de permanecer em lista até que um enxerto convencional esteja disponível e a sobrevida pós-TOF com um enxerto de alto risco.

1.4 MODELOS DE SOBREVIDA

Vários modelos estatísticos podem ser utilizados para estudos de sobrevida. No caso específico do transplante de órgãos, várias peculiaridades precisam ser consideradas a fim de permitir conclusões válidas.

Em primeiro lugar, a sobrevida de pacientes listados deve ser comparada à sobrevida de pacientes que estão aptos ao transplante, a fim de assegurar-se similaridade entre os grupos. Desta forma, o grupo de comparação natural é o de pacientes em lista de espera para transplante, sendo a origem (entrada no estudo) a data de inclusão em lista, o evento final ou falha, o óbito do paciente em lista de espera ou após o transplante^{30,143} e a variável dependente do tempo decorrido entre a origem e a falha.

O TOF é considerado uma variável tempo-dependente que divide o tempo de contribuição dos pacientes transplantados entre as duas coortes. Idealmente, o tempo zero para os pacientes transplantados não seria a data do transplante, mas também a data de inclusão em lista, com o tempo em lista censurado até a data do transplante (censura à esquerda).

A definição da origem, utilizando-se censura à esquerda, permite correções em diferenças causadas na gravidade da doença por variações no tempo em lista de espera. Utilizando-se o método estendido de Kaplan-Meier, estimativas de sobrevida pós-TOF incluem como efetivo exposto ao risco de óbito apenas aqueles que possuem o mesmo tempo de espera em lista.

Assim, é possível corrigir possíveis distorções causadas pelo potencial aumento da mortalidade pós-TOF em indivíduos que estão há mais tempo em lista de espera e que, portanto, tiveram progressão da doença. Da mesma forma, é possível corrigir possíveis distorções causadas pela potencial redução na mortalidade pós-TOF pela seleção de indivíduos mais saudáveis à medida que aumenta o tempo de espera em lista (viés de sobrevivência).

Entretanto, no caso específico do transplante de fígado, todos os indivíduos com hepatopatia crônica passam algum tempo em lista de espera, sendo impossível calcular a mortalidade pós-TOF a partir do tempo zero, caso este seja considerado a entrada em lista. Além disto, as diferenças no tempo de espera causadas pela disponibilidade de órgãos para diferentes grupos sanguíneos são suficientemente variáveis, necessitando um considerável aumento da amostra a fim de gerar estimativas precisas para o risco de óbito nos valores mais extremos do tempo de espera, uma vez que há menos informações disponíveis tanto para o final como para o início do seguimento.

Assim, nas comparações prévias realizadas entre a sobrevivência de indivíduos em lista de espera e transplantados de fígado, o MELD foi utilizado como marcador da gravidade da doença para estratificação da análise⁶³ ou pareamento de indivíduos⁶⁴.

Outro aspecto relevante para a maioria dos métodos de análise de sobrevivência é a premissa de que as observações censuradas têm a mesma probabilidade de sofrerem o evento que as que permanecem em observação, ou seja, de que estas observações censuradas teriam a mesma experiência futura do que aquelas que continuam sendo observadas. Assim, coortes nas quais os indivíduos são selecionados para o transplante de acordo com a gravidade da doença, como, por exemplo, dados do UNOS⁴, podem resultar em estimativas errôneas da sobrevivência, uma vez que os indivíduos censurados pela exposição (transplante) tendem a ser mais graves e, portanto, com maior risco de óbito caso permanecessem em lista quando comparados aos que efetivamente ali permaneceram. Ainda, indivíduos em lista de espera eventualmente são transplantados, limitando o seguimento em longo prazo desses pacientes.

Como na maioria das coortes de indivíduos submetidos a intervenções cirúrgicas, o risco imediato de óbito tende a aumentar abruptamente com o transplante de órgãos em função das complicações perioperatórias, seguido por

uma redução mais lenta à medida que reduzem os óbitos relacionados a estas complicações³⁰. Já para os indivíduos que permanecem em lista de espera sob tratamento clínico, o risco de óbito tende a ser mais constante³⁰.

Assim, não é incomum que as funções de sobrevida e risco cruzem em algum momento do seguimento desses pacientes, violando premissas de métodos como o teste *log-rank*, utilizado para comparação de estimativas do método do produto-limite de Kaplan-Meier. Além disto, conseqüentemente as funções de risco serão raramente proporcionais, o que limita a utilização direta do modelo de riscos proporcionais de Cox.

O método de Cox pode ser estendido a fim de permitir o cálculo de diferentes razões de risco em função do tempo de seguimento^{30,144}. Apesar de esta metodologia poder solucionar o problema da não-proporcionalidade da função de riscos entre os dois grupos, as estimativas geradas ainda serão razões de risco. Estas razões representam a probabilidade de ocorrência de um determinado evento, condicionado somente ao grupo de indivíduos em que este evento ainda não ocorreu, sendo, portanto, no caso do transplante, a razão do risco de óbito em pacientes vivos em um determinado momento do seguimento ou a probabilidade condicional de morte. A sobrevida, por outro lado, representa uma probabilidade cumulativa.

Assim, quando a razão dos riscos para uma exposição (por exemplo, o transplante) é inicialmente alta, mas inverte em um determinado momento cruzando o valor da igualdade (um), o impacto na sobrevida somente poderá ser observado posteriormente quando a probabilidade acumulada (probabilidade de estar vivo após um determinado período) dos indivíduos expostos que permaneceram vivos contraponha-se ao aumento inicial da mortalidade. Em outras palavras, para determinação do benefício absoluto de uma determinada exposição em que a razão dos riscos, o risco relativo, varia com o tempo, a comparação deve ser feita entre o risco cumulativo ou a sobrevida em um determinado período.

Os modelos paramétricos de sobrevida representam métodos capazes de acomodar estas peculiaridades descritas para o estudo da sobrevida em pacientes candidatos ao transplante hepático. São modelos úteis para extrapolação de dados, necessários para calcular diferenças em longo prazo com limitado seguimento dos indivíduos em lista, acomodação de diferentes funções de risco e ainda são capazes de maior descrição da evolução natural das coortes.

Dentre os modelos paramétricos, o modelo Gama Generalizado é uma alternativa importante uma vez que inclui a maioria das distribuições paramétricas utilizadas, sem, entretanto, limitar-se a estas situações especiais. Graças a esta flexibilidade, é possível utilizar-se o mesmo modelo para descrever funções de risco bastante diferentes, como pré e pós- transplante.

Nesta técnica, o formato e a escala das funções de sobrevivida são determinados pelos dados, diferentemente do que ocorre quando extensões do modelo de Cox são utilizadas. Neste último caso, cabe ao investigador definir qual será o efeito do tratamento na razão de riscos ao longo do seguimento ¹⁴⁴.

Além do mais, a estimativa do risco basal no modelo proporcional de Cox utilizado para estimar funções de risco e sobrevivida, é considerada um parâmetro altamente errático ¹⁴⁵. Outra vantagem do modelo Gama Generalizado é a utilização completa do método da máxima verossimilhança para estimativa dos parâmetros, diferentemente do que ocorre no modelo de Cox, quando é utilizado o método parcial.

O modelo Gama Generalizado é composto de três parâmetros que descrevem a distribuição probabilística da variável tempo decorrido até o evento final ou falha. Estes parâmetros descrevem a localização (β), a escala (σ) e a conformação (λ) da distribuição ¹⁴⁶. Para o modelo Gama Generalizado, a função densidade de probabilidade para a variável tempo até evento é ¹⁴⁶:

$$f_{GG}(t) = \frac{\lambda}{\sigma \Gamma(\lambda)} [\lambda^{-2}(e^{-\beta t})^{\lambda/\sigma}]^{\lambda-2} \exp [-\lambda^{-2}(e^{-\beta t})^{\lambda/\sigma}]$$

Onde:

β =parâmetro de localização

λ =parâmetro de formato

σ =parâmetro de escala

O modelo pode ser formulado a fim de permitir alterações nos três parâmetros de acordo com variáveis em estudo. Variáveis associadas aos parâmetros de formato e escala resultam em alterações no hazard, enquanto o parâmetro de localização reflete o efeito da variável explanatória de maneira multiplicativa na escala do tempo.

Assim, os valores podem ser convertidos em diferenças na mediana expressas em porcentagem ($[e^{\beta} - 1] \times 100\%$).

Os valores dos parâmetros convertidos representam a diferença percentual na mediana associada à alteração em uma unidade na variável explanatória para variáveis contínuas. Para variáveis categóricas, representam a diferença percentual entre cada nível quando comparados à categoria de referência.

Para este modelo, o pressuposto é de que as funções de hazard tenham o formato compatível com a função gama. Funções em que o hazard eleva e decresce múltiplas vezes não são compatíveis com este modelo. Quando apenas o parâmetro de localização varia em função da variável explanatória, assume-se também o pressuposto de que não há modificação no formato do hazard para os diversos valores desta variável.

Nos dois estudos recentes que compararam a sobrevivência de indivíduos listados e submetidos ao TOF, foram utilizadas extensões do modelo de riscos proporcionais de Cox. Enquanto Merion⁶³ utilizou regressão por partes, definindo diferentes razões de risco por períodos de seguimento (zero a 7 dias, 8 a 30 dias e 31 dias a um ano), Schaubel⁶⁴ utilizou o pareamento por MELD e tempo em lista de espera com análise estratificada.

No primeiro estudo, limitado a um ano de seguimento, o transplante hepático reduziu o risco de óbito para pacientes com escore MELD maior que 17, enquanto o risco de óbito foi maior para transplantados com baixo MELD. Quando os períodos de seguimento foram avaliados separadamente, houve benefício com o transplante nos primeiros sete dias para indivíduos com MELD acima de 29, enquanto redução do risco de óbito já foi observada para aqueles com MELD acima de 20 no período 8 a 30 dias e para aqueles com MELD acima de 17 no período de 31 dias a um ano.

Já no segundo estudo, cuja proposta era avaliar o risco de óbito em pacientes que receberam enxertos de alto-risco quando comparado a permanecer em lista aguardando um enxerto de baixo risco e cujo seguimento foi de até três anos, foi demonstrado benefício com o transplante para pacientes com escore MELD entre 12 e 14 ou acima. Estes resultados reforçam a idéia de que a razão de riscos varia em função do escore MELD, mas também em função do tempo de seguimento.

OBJETIVOS

Objetivo Geral

Determinar a sobrevida de pacientes candidatos ao transplante ortotópico de fígado, submetidos ou não ao transplante.

Objetivos Específicos

Determinar a probabilidade condicional de morte para pacientes transplantados ao longo do tempo transcorrido pós-transplante quando comparados aos pacientes que permaneceram em lista de espera.

Determinar o tempo transcorrido após o transplante em que a sobrevida cumulativa é igual em transplantados e não transplantados.

Determinar o tempo transcorrido após o transplante em que a probabilidade condicional de morte é igual em transplantados e não transplantados.

Determinar as funções de sobrevida e risco após inclusão em lista e após o transplante, de acordo com a gravidade da doença hepática pré-operatória.

Determinar a associação entre fatores relacionados ao doador de fígado com a mortalidade do receptor.

Determinar a associação entre fatores relacionados ao procedimento cirúrgico e óbito no pós-operatório.

Determinar a associação entre fatores relacionados ao receptor e o óbito no pós-operatório.

REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. Bircher J. Oxford textbook of clinical hepatology. New York: Oxford University Press; 1999.
2. Sherlock S, Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. Malden, MA: Blackwell Science; 2002.
3. <http://www.saude.rs.gov.br>. Acessado em 03/2009.
4. Freeman RB, Jr., Steffick DE, Guidinger MK, Farmer DG, Berg CL, Merion RM. Liver and intestine transplantation in the United States, 1997-2006. *Am J Transplant* 2008; 8:958-976.
5. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers W, Lake J, Howard T, Merion RM, Wolfe RA, Krom R. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124:91-96.
6. Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK, Krom RA, Kim WR. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl* 2001; 7:567-580.
7. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33:464-470.
8. Schepke M, Roth F, Fimmers R, Brensing KA, Sudhop T, Schild HH, Sauerbruch T. Comparison of MELD, Child-Pugh, and Emory model for the prediction of survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunting. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1167-1174.
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* 2000; 31:864-871.
10. Merion RM, Wolfe RA, Dykstra DM, Leichtman AB, Gillespie B, Held PJ. Longitudinal assessment of mortality risk among candidates for liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9:12-18.
11. Brown RS, Jr., Kumar KS, Russo MW, Kinkhabwala M, Rudow DL, Harren P, Lobritto S, Emond JC. Model for end-stage liver disease and Child-Turcotte-Pugh score as predictors of pretransplantation disease severity, posttransplantation outcome, and resource utilization in United Network for Organ Sharing status 2A patients. *Liver Transpl* 2002; 8:278-284.
12. Freeman RB, Rohrer RJ, Katz E, Lewis WD, Jenkins R, Cosimi AB, Delmonico F, Friedman A, Lorber M, O'Connor K, Bradley J. Preliminary

results of a liver allocation plan using a continuous medical severity score that de-emphasizes waiting time. *Liver Transpl* 2001; 7:173-178.

13. Roberts JP. Prioritization of patients with liver cancer within the MELD system. *Liver Transpl* 2002; 8:329-330.
14. Cheng SJ, Freeman RB, Jr., Wong JB. Predicting the probability of progression-free survival in patients with small hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2002; 8:323-328.
15. Stell DA, McAlister VC, Thorburn D. A comparison of disease severity and survival rates after liver transplantation in the United Kingdom, Canada, and the United States. *Liver Transpl* 2004; 10:898-902.
16. Ghobrial RM, Gornbein J, Steadman R, Danino N, Markmann JF, Holt C, Anselmo D, Amersi F, Chen P, Farmer DG, Han S, Derazo F, Saab S, Goldstein LI, McDiarmid SV, Busuttil RW. Pretransplant model to predict posttransplant survival in liver transplant patients. *Ann Surg* 2002; 236:315-322.
17. Onaca NN, Levy MF, Sanchez EQ, Chinnakotla S, Fasola CG, Thomas MJ, Weinstein JS, Murray NG, Goldstein RM, Klintmalm GB. A correlation between the pretransplantation MELD score and mortality in the first two years after liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9:117-123.
18. Thuluvath PJ, Yoo HY, Thompson RE. A model to predict survival at one month, one year, and five years after liver transplantation based on pretransplant clinical characteristics. *Liver Transpl* 2003; 9:527-532.
19. Saab S, Wang V, Ibrahim AB, Durazo F, Han S, Farmer DG, Yersiz H, Morrissey M, Goldstein LI, Ghobrial RM, Busuttil RW. MELD score predicts 1-year patient survival post-orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9:473-476.
20. Desai NM, Mange KC, Crawford MD, Abt PL, Frank AM, Markmann JW, Velidedeoglu E, Chapman WC, Markmann JF. Predicting outcome after liver transplantation: utility of the model for end-stage liver disease and a newly derived discrimination function. *Transplantation* 2004; 77:99-106.
21. Jacob M, Copley LP, Lewsey JD, Gimson A, Toogood GJ, Rela M, van der Meulen JH. Pretransplant MELD score and post liver transplantation survival in the UK and Ireland. *Liver Transpl* 2004; 10:903-907.
22. Busuttil RW, Tanaka K. The utility of marginal donors in liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9:651-663.
23. Burak KW, Kremers WK, Batts KP, Wiesner RH, Rosen CB, Razonable RR, Paya CV, Charlton MR. Impact of cytomegalovirus infection, year of transplantation, and donor age on outcomes after liver transplantation for hepatitis C. *Liver Transpl* 2002; 8:362-369.

24. Ramos E, Dalmau A, Sabate A, Lama C, Llado L, Figueras J, Jaurrieta E. Intraoperative red blood cell transfusion in liver transplantation: influence on patient outcome, prediction of requirements, and measures to reduce them. *Liver Transpl* 2003; 9:1320-1327.
25. Pokorny H, Gruenberger T, Soliman T, Rockenschaub S, Langle F, Steininger R. Organ survival after primary dysfunction of liver grafts in clinical orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 2000; 13 Suppl 1:S154-S157.
26. Cacciarelli TV, Keeffe EB, Moore DH, Burns W, Busque S, Concepcion W, So SK, Esquivel CO. Effect of intraoperative blood transfusion on patient outcome in hepatic transplantation. *Arch Surg* 1999; 134:25-29.
27. Narayanan Menon KV, Nyberg SL, Harmsen WS, DeSouza NF, Rosen CB, Krom RA, Wiesner RH. MELD and other factors associated with survival after liver transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4:819-825.
28. Forman LM, Lucey MR. Setting limits on selection of adults for liver transplantation. *Transplantation* 2004; 77:19-21.
29. Cox DR. Regression models and life tables. *Journal of the Royal Statistical Society* 1972; 34:187-220.
30. Mauger EA, Wolfe RA, Port FK. Transient effects in the Cox proportional hazards regression model. *Stat Med* 1995; 14:1553-1565.
31. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008; 371:838-851.
32. Lessa I. [Liver cirrhosis in Brazil: mortality and productive years of life lost prematurely]. *Bol Oficina Sanit Panam* 1996; 121:111-122.
33. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006; 43:S99-S112.
34. Anônimo. Registro Brasileiro de Transplantes: Análise Qualitativa. 2007.
35. Saúde no Brasil: conceitos e aplicações. Brasília, DF: Organização Pan-Americana da Saúde; 2008.
36. Fallon MB. Mechanisms of pulmonary vascular complications of liver disease: hepatopulmonary syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39:S138-S142.
37. Blendis L, Wong F. Portopulmonary hypertension: an increasingly important complication of cirrhosis. *Gastroenterology* 2003; 125:622-624.
38. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362:1907-1917.
39. El Serag HB. Hepatocellular carcinoma and hepatitis C in the United States. *Hepatology* 2002; 36:S74-S83.

40. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127:S35-S50.
41. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, Christensen E, Pagliaro L, Colombo M, Rodes J. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001; 35:421-430.
42. Durand F, Regimbeau JM, Belghiti J, Sauvanet A, Vilgrain V, Terris B, Moutardier V, Farges O, Valla D. Assessment of the benefits and risks of percutaneous biopsy before surgical resection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2001; 35:254-258.
43. Sherman M, Klein A. AASLD single-topic research conference on hepatocellular carcinoma: Conference proceedings. *Hepatology* 2004; 40:1465-1473.
44. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60:646-649.
45. Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP. Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. *Hepatology* 1987; 7:660-664.
46. de Franchis R, Primignani M. Why do varices bleed? *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21:85-101.
47. Wiesner RH. Evidence-based evolution of the MELD/PELD liver allocation policy. *Liver Transpl* 2005; 11:261-263.
48. Sheth M, Riggs M, Patel T. Utility of the Mayo End-Stage Liver Disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *BMC Gastroenterol* 2002; 2:2.
49. Botta F, Giannini E, Romagnoli P, Fasoli A, Malfatti F, Chiarbonello B, Testa E, Risso D, Colla G, Testa R. MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study. *Gut* 2003; 52:134-139.
50. Said A, Williams J, Holden J, Remington P, Gangnon R, Musat A, Lucey MR. Model for end stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. *J Hepatol* 2004; 40:897-903.
51. Llado L, Figueras J, Memba R, Xiol X, Baliellas C, Vazquez S, Ramos E, Torras J, Rafecas A, Fabregat J, Lama C, Jaurrieta E. Is MELD really the definitive score for liver allocation? *Liver Transpl* 2002; 8:795-798.
52. Cholongitas E, Marelli L, Shusang V, Senzolo M, Rolles K, Patch D, Burroughs AK. A systematic review of the performance of the model for end-

- stage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12:1049-1061.
53. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982; 143:29-36.
 54. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983; 148:839-843.
 55. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangeli M, Terreni N, Patch D, Burroughs AK. Systematic review: The model for end-stage liver disease--should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22:1079-1089.
 56. Brandão A, Fuchs SC, Gleisner AL, Marroni C, Zanotelli ML, Cantisani G. Model for the end-stage liver disease and death prediction in a cohort of Brazilian patients on the waiting list for liver transplantation. *Clin Transplant* 2008; 22:651-656.
 57. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007; 45:797-805.
 58. Biggins SW, Rodriguez HJ, Bacchetti P, Bass NM, Roberts JP, Terrault NA. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41:32-39.
 59. Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A, Williams LM, Stravitz RT, Sanyal AJ, Fisher RA, Mihas AA. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology* 2004; 40:802-810.
 60. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, Saab S, Balan V, Schiano T, Benson J, Therneau T, Kremers W, Wiesner R, Kamath P, Klintmalm G. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology* 2006; 130:1652-1660.
 61. 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; 11:336-343.
 62. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, Edwards E, Therneau TM. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med* 2008; 359:1018-1026.
 63. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5:307-313.
 64. Schaubel DE, Sima CS, Goodrich NP, Feng S, Merion RM. The survival benefit of deceased donor liver transplantation as a function of candidate disease severity and donor quality. *Am J Transplant* 2008; 8:419-425.

65. Kamath PS, Kim WR. Is the change in MELD score a better indicator of mortality than baseline MELD score? *Liver Transpl* 2003; 9:19-21.
66. Bambha K, Kim WR, Kremers WK, Therneau TM, Kamath PS, Wiesner R, Rosen CB, Thostenson J, Benson JT, Dickson ER. Predicting survival among patients listed for liver transplantation: an assessment of serial MELD measurements. *Am J Transplant* 2004; 4:1798-1804.
67. Chalasani N, Kahi C, Francois F, Pinto A, Marathe A, Bini EJ, Pandya P, Sitaraman S, Shen J. Model for end-stage liver disease (MELD) for predicting mortality in patients with acute variceal bleeding. *Hepatology* 2002; 35:1282-1284.
68. Starzl TE, Iwatsuki S, Van Thiel DH, Gartner JC, Zitelli BJ, Malatack JJ, Schade RR, Shaw BW, Jr., Hakala TR, Rosenthal JT, Porter KA. Evolution of liver transplantation. *Hepatology* 1982; 2:614-636.
69. Rolles K, Williams R, Neuberger J, Calne R. The Cambridge and King's College Hospital experience of liver transplantation, 1968-1983. *Hepatology* 1984; 4:50S-55S.
70. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: liver transplantation--June 20-23, 1983. *Hepatology* 1984; 4:107S-110S.
71. Anônimo. Registro Brasileiro de Transplantes 2008.
72. Koffron A, Stein JA. Liver transplantation: indications, pretransplant evaluation, surgery, and posttransplant complications. *Med Clin North Am* 2008; 92:861-88, ix.
73. Lucey MR, Brown KA, Everson GT, Fung JJ, Gish R, Keeffe EB, Kneteman NM, Lake JR, Martin P, McDiarmid SV, Rakela J, Shiffman ML, So SK, Wiesner RH. 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; 3:628-637.
74. Lake JR. Changing indications for liver transplantation. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22:213-229.
75. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334:693-699.
76. Fan ST. Selection of HCC patients for liver transplantation: the Milan criteria, Hangzhou criteria and beyond. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2008; 7:233-234.
77. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Stegall MD, Pirsch JD, Hoffmann RM, Sasaki T, Sollinger HW, Belzer FO, Kalayoglu M. Risk factors for primary

- dysfunction after liver transplantation--a multivariate analysis. *Transplantation* 1993; 55:807-813.
78. Pastacaldi S, Teixeira R, Montalto P, Rolles K, Burroughs AK. Hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation: a review of nonsurgical causes. *Liver Transpl* 2001; 7:75-81.
 79. Stange BJ, Glanemann M, Nuessler NC, Settmacher U, Steinmuller T, Neuhaus P. Hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9:612-620.
 80. Gurusamy KS, Kumar Y, Davidson BR. Methods of preventing bacterial sepsis and wound complications for liver transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD006660.
 81. Demetris A, Adams D, Bellamy C, Blakolmer K, Clouston A, Dhillon AP, Fung J, Gouw A, Gustafsson B, Haga H, Harrison D, Hart J, Hubscher S, Jaffe R, Khettry U, Lassman C, Lewin K, Martinez O, Nakazawa Y, Neil D, Pappo O, Parizhskaya M, Randhawa P, Rasoul-Rockenschaub S, Reinholt F, Reynes M, Robert M, Tsamandas A, Wanless I, Wiesner R, Wernerson A, Wrba F, Wyatt J, Yamabe H. Update of the International Banff Schema for Liver Allograft Rejection: working recommendations for the histopathologic staging and reporting of chronic rejection. An International Panel. *Hepatology* 2000; 31:792-799.
 82. Bartlett AS, Ramadas R, Furness S, Gane E, McCall JL. The natural history of acute histologic rejection without biochemical graft dysfunction in orthotopic liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl* 2002; 8:1147-1153.
 83. Buis CI, Verdonk RC, Van der Jagt EJ, van der Hilst CS, Slooff MJ, Haagsma EB, Porte RJ. Nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation, part 1: Radiological features and risk factors for early vs. late presentation. *Liver Transpl* 2007; 13:708-718.
 84. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007; 357:2601-2614.
 85. Winston DJ, Busuttil RW. Randomized controlled trial of sequential intravenous and oral ganciclovir versus prolonged intravenous ganciclovir for long-term prophylaxis of cytomegalovirus disease in high-risk cytomegalovirus-seronegative liver transplant recipients with cytomegalovirus-seropositive donors. *Transplantation* 2004; 77:305-308.
 86. Pruthi J, Medkiff KA, Esrason KT, Donovan JA, Yoshida EM, Erb SR, Steinbrecher UP, Fong TL. Analysis of causes of death in liver transplant recipients who survived more than 3 years. *Liver Transpl* 2001; 7:811-815.
 87. Coelho JC, Parolin MB, Matias JE, Jorge FM, Canan Junior LW. [Cause of late death in liver transplant recipients]. *Rev Assoc Med Bras* 2003; 49:177-180.

88. Jain A, Reyes J, Kashyap R, Dodson SF, Demetris AJ, Ruppert K, Abu-Elmagd K, Marsh W, Madariaga J, Mazariegos G, Geller D, Bonham CA, Gayowski T, Cacciarelli T, Fontes P, Starzl TE, Fung JJ. Long-term survival after liver transplantation in 4,000 consecutive patients at a single center. *Ann Surg* 2000; 232:490-500.
89. Munoz SJ, Rothstein KD, Reich D, Manzarbeitia C. Long-term care of the liver transplant recipient. *Clin Liver Dis* 2000; 4:691-710.
90. Vogt DP, Henderson JM, Carey WD, Barnes D. The long-term survival and causes of death in patients who survive at least 1 year after liver transplantation. *Surgery* 2002; 132:775-780.
91. Neal DA, Brown MJ, Wilkinson IB, Alexander GJ. Mechanisms of hypertension after liver transplantation. *Transplantation* 2005; 79:935-940.
92. Rabkin JM, Corless CL, Rosen HR, Olyaei AJ. Immunosuppression impact on long-term cardiovascular complications after liver transplantation. *Am J Surg* 2002; 183:595-599.
93. John PR, Thuluvath PJ. Outcome of patients with new-onset diabetes mellitus after liver transplantation compared with those without diabetes mellitus. *Liver Transpl* 2002; 8:708-713.
94. Yoo HY, Thuluvath PJ. The effect of insulin-dependent diabetes mellitus on outcome of liver transplantation. *Transplantation* 2002; 74:1007-1012.
95. Johnston SD, Morris JK, Cramb R, Gunson BK, Neuberger J. Cardiovascular morbidity and mortality after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 2002; 73:901-906.
96. Neal DA, Tom BD, Luan J, Wareham NJ, Gimson AE, Delriviere LD, Byrne CD, Alexander GJ. Is there disparity between risk and incidence of cardiovascular disease after liver transplant? *Transplantation* 2004; 77:93-99.
97. Benlloch S, Berenguer M, Prieto M, Moreno R, San Juan F, Rayon M, Mir J, Segura A, Berenguer J. De novo internal neoplasms after liver transplantation: increased risk and aggressive behavior in recent years? *Am J Transplant* 2004; 4:596-604.
98. Herrero JI, Lorenzo M, Quiroga J, Sangro B, Pardo F, Rotellar F, Alvarez-Cienfuegos J, Prieto J. De Novo neoplasia after liver transplantation: an analysis of risk factors and influence on survival. *Liver Transpl* 2005; 11:89-97.
99. Jain AB, Yee LD, Nalesnik MA, Youk A, Marsh G, Reyes J, Zak M, Rakela J, Irish W, Fung JJ. Comparative incidence of de novo nonlymphoid malignancies after liver transplantation under tacrolimus using surveillance epidemiologic end result data. *Transplantation* 1998; 66:1193-1200.
100. Saigal S, Norris S, Muiesan P, Rela M, Heaton N, O'Grady J. Evidence of differential risk for posttransplantation malignancy based on pretransplantation

- cause in patients undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2002; 8:482-487.
101. Baccarani U, Adani GL, Montanaro D, Risaliti A, Lorenzin D, Avellini C, Tulissi P, Gropuzzo M, Curro G, Luvisetto F, Beltrami A, Bresadola V, Viale PL, Bresadola F. De novo malignancies after kidney and liver transplantations: experience on 582 consecutive cases. *Transplant Proc* 2006; 38:1135-1137.
 102. Vanlemmens C, Di M, V, Milan C, Messner M, Minello A, Duvoux C, Poynard T, Perarnau JM, Piquet MA, Pageaux GP, Dharancy S, Silvain C, Hillaire S, Thieffin G, Vinel JP, Hillon P, Collin E, Manton G, Miguet JP. Immediate listing for liver transplantation versus standard care for Child-Pugh stage B alcoholic cirrhosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150:153-161.
 103. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, Arndorfer J, Christensen L, Merion RM. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003; 349:931-940.
 104. Fisher NC, Nightingale PG, Gunson BK, Lipkin GW, Neuberger JM. Chronic renal failure following liver transplantation: a retrospective analysis. *Transplantation* 1998; 66:59-66.
 105. Pawarode A, Fine DM, Thuluvath PJ. Independent risk factors and natural history of renal dysfunction in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2003; 9:741-747.
 106. Cohen AJ, Stegall MD, Rosen CB, Wiesner RH, Leung N, Kremers WK, Zein NN. Chronic renal dysfunction late after liver transplantation. *Liver Transpl* 2002; 8:916-921.
 107. Londono MC, Guevara M, Rimola A, Navasa M, Taura P, Mas A, Garcia-Valdecasas JC, Arroyo V, Gines P. Hyponatremia impairs early posttransplantation outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Gastroenterology* 2006; 130:1135-1143.
 108. Herrero JI, Sangro B, Pardo F, Quiroga J, Inarrairaegui M, Rotellar F, Montiel C, Alegre F, Prieto J. Liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma across Milan criteria. *Liver Transpl* 2008; 14:272-278.
 109. Stieber AC, Gordon RD, Todo S, Tzakis AG, Fung JJ, Casavilla A, Selby RR, Miele L, Reyes J, Starzl TE. Liver transplantation in patients over sixty years of age. *Transplantation* 1991; 51:271-273.
 110. Levy MF, Somasundar PS, Jennings LW, Jung GJ, Molmenti EP, Fasola CG, Goldstein RM, Gonwa TA, Klintmalm GB. The elderly liver transplant recipient: a call for caution. *Ann Surg* 2001; 233:107-113.
 111. Massarollo PC, Fernandes JH, Milan LS, Inacio CA, Rodrigues JH, Mies S. Efeito da escala MELD na sobrevida apos transplante hepatico. *JBT* 2002; 6:14-19.

112. Brandão A, Fuchs SC, Gleisner AL, Marroni C, Zanotelli ML, Cantisani G. MELD and other predictors of survival after liver transplantation. *Clin Transplant* 2009.
113. Herrero JI, Lucena JF, Quiroga J, Sangro B, Pardo F, Rotellar F, Alvarez-Cienfuegos J, Prieto J. Liver transplant recipients older than 60 years have lower survival and higher incidence of malignancy. *Am J Transplant* 2003; 3:1407-1412.
114. Pirsch JD, Kalayoglu M, D'Alessandro AM, Voss BJ, Armbrust MJ, Reed A, Knechtle SJ, Sollinger HW, Belzer FO. Orthotopic liver transplantation in patients 60 years of age and older. *Transplantation* 1991; 51:431-433.
115. Waki K. UNOS Liver Registry: ten year survivals. *Clin Transpl* 2006;29-39.
116. Hong Z, Wu J, Smart G, Kaita K, Wen SW, Paton S, Dawood M. Survival analysis of liver transplant patients in Canada 1997-2002. *Transplant Proc* 2006; 38:2951-2956.
117. Berenguer M, Prieto M, San Juan F, Rayon JM, Martinez F, Carrasco D, Moya A, Orbis F, Mir J, Berenguer J. Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology* 2002; 36:202-210.
118. Busuttil RW, Farmer DG, Yersiz H, Hiatt JR, McDiarmid SV, Goldstein LI, Saab S, Han S, Durazo F, Weaver M, Cao C, Chen T, Lipshutz GS, Holt C, Gordon S, Gornbein J, Amersi F, Ghobrial RM. Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades: a single-center experience. *Ann Surg* 2005; 241:905-916.
119. Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002; 122:889-896.
120. Roberts MS, Angus DC, Bryce CL, Valenta Z, Weissfeld L. Survival after liver transplantation in the United States: a disease-specific analysis of the UNOS database. *Liver Transpl* 2004; 10:886-897.
121. Jacob M, Lewsey JD, Sharpin C, Gimson A, Rela M, van der Meulen JH. Systematic review and validation of prognostic models in liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11:814-825.
122. de Boer MT, Christensen MC, Asmussen M, van der Hilst CS, Hendriks HG, Slooff MJ, Porte RJ. The impact of intraoperative transfusion of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation. *Anesth Analg* 2008; 106:32-44, table.
123. Massicotte L, Sassine MP, Lenis S, Seal RF, Roy A. Survival rate changes with transfusion of blood products during liver transplantation. *Can J Anaesth* 2005; 52:148-155.

124. Ioannou GN. Development and validation of a model predicting graft survival after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12:1594-1606.
125. Pokorny H, Langer F, Herkner H, Schernberger R, Plochl W, Soliman T, Steininger R, Muehlbacher F. Influence of cumulative number of marginal donor criteria on primary organ dysfunction in liver recipients. *Clin Transplant* 2005; 19:532-536.
126. Strasberg SM, Howard TK, Molmenti EP, Hertl M. Selecting the donor liver: risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1994; 20:829-838.
127. Furukawa H, Todo S, Inventarza O, Casavilla A, Wu YM, Scotti-Foglieni C, Broznick B, Bryant J, Day R, Starzl TE. Effect of cold ischemia time on the early outcome of human hepatic allografts preserved with UW solution. *Transplantation* 1991; 51:1000-1004.
128. Moore DE, Feurer ID, Speroff T, Gorden DL, Wright JK, Chari RS, Pinson CW. Impact of donor, technical, and recipient risk factors on survival and quality of life after liver transplantation. *Arch Surg* 2005; 140:273-277.
129. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DeRoy MA, Greenstein SM, Merion RM. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant* 2006; 6:783-790.
130. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria. n 3.407. 1998.
131. Fernandez-Aguilar JL, Santoyo J, Suarez MA, Perez-Daga JA, Ramirez CP, Navarro A, Rodriguez-Canete A, Jimenez M, Bondia JA, de la FA. Is MELD useful in evaluating the surgical risk in liver transplantation candidates? *Transplant Proc* 2003; 35:705-706.
132. Vargas V, Ortiz M. [Prognostic models of liver cirrhosis. The Model of End-Stage Liver Disease (MELD)]. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26:257-259.
133. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria. n 1.160. 2006.
134. Brown RS, Jr., Lake JR. The survival impact of liver transplantation in the MELD era, and the future for organ allocation and distribution. *Am J Transplant* 2005; 5:203-204.
135. Fink MA, Angus PW, Gow PJ, Berry SR, Wang BZ, Muralidharan V, Christophi C, Jones RM. Liver transplant recipient selection: MELD vs. clinical judgment. *Liver Transpl* 2005; 11:621-626.
136. Ravaioli M, Grazi GL, Ballardini G, Cavrini G, Ercolani G, Cescon M, Zanella M, Cucchetti A, Tuci F, Del Gaudio M, Varotti G, Vetrone G, Trevisani F,

- Bolondi L, Pinna AD. Liver transplantation with the Meld system: a prospective study from a single European center. *Am J Transplant* 2006; 6:1572-1577.
137. Lucey MR, Brown KA, Everson GT, Fung JJ, Gish R, Keefe EB, Kneteman NM, Lake JR, Martin P, Rakela J, Shiffman ML, So S, Wiesner RH. 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. *Transplantation* 1998; 66:956-962.
 138. Bravata DM, Olkin I, Barnato AE, Keeffe EB, Owens DK. Health-related quality of life after liver transplantation: a meta-analysis. *Liver Transpl Surg* 1999; 5:318-331.
 139. Karam VH, Gasquet I, Delvart V, Hiesse C, Dorent R, Danet C, Samuel D, Charpentier B, Gandjbakhch I, Bismuth H, Castaing D. Quality of life in adult survivors beyond 10 years after liver, kidney, and heart transplantation. *Transplantation* 2003; 76:1699-1704.
 140. 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; 291:1871-1874.
 141. Amin MG, Wolf MP, TenBrook JA, Jr., Freeman RB, Jr., Cheng SJ, Pratt DS, Wong JB. Expanded criteria donor grafts for deceased donor liver transplantation under the MELD system: a decision analysis. *Liver Transpl* 2004; 10:1468-1475.
 142. Maluf DG, Edwards EB, Kauffman HM. Utilization of extended donor criteria liver allograft: Is the elevated risk of failure independent of the model for end-stage liver disease score of the recipient? *Transplantation* 2006; 82:1653-1657.
 143. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341:1725-1730.
 144. Putter H, Sasako M, Hartgrink HH, van de Velde CJ, van Houwelingen JC. Long-term survival with non-proportional hazards: results from the Dutch Gastric Cancer Trial. *Stat Med* 2005; 24:2807-2821.
 145. Royston P, Parmar MK. Flexible parametric proportional-hazards and proportional-odds models for censored survival data, with application to prognostic modelling and estimation of treatment effects. *Stat Med* 2002; 21:2175-2197.
 146. Cox C, Chu H, Schneider MF, Munoz A. Parametric survival analysis and taxonomy of hazard functions for the generalized gamma distribution. *Stat Med* 2007; 26:4352-4374.

ARTIGO EM INGLÊS

Long-Term Survival Benefit of Liver Transplantation and the Effect of Underlying Liver Disease

Ana L. Gleisner, MD,^{1,2} Alvaro Muñoz, PhD,³ Ajacio Brandao, MD,⁴
Claudio Marroni, MD,⁴ Maria Lucia Zanotelli, MD,⁵ Guido Gracco Cantisani, MD,⁵
Leila Beltrami Moreira, MD,⁶ Michael A. Choti, MD,⁷
Timothy M. Pawlik MD, MPH⁷

¹Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS, Brazil

²Department of Surgery, Saint Louis University, Saint Louis, MO

³The Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Department of Epidemiology Baltimore, Maryland

⁴Liver Transplantation Group, Complexo Hospitalar Santa Casa, Porto Alegre, RS, Brazil

Department of Internal Medicine, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil

⁵Liver Transplantation Group, Complexo Hospitalar Santa Casa, Porto Alegre, RS, Brazil

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

⁶Department of Clinical Pharmacology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

⁷The Johns Hopkins University School of Medicine, Department of Surgery, Baltimore, Maryland

Word Count: 5012

Running Title: Liver transplantation survival

Key words: liver transplantation, survival analysis, outcome, benefit

Address correspondence to:

Timothy M. Pawlik, MD, MPH, FACS
Associate Professor of Surgery and Oncology
Department of Surgery
The Johns Hopkins Hospital
600 North Wolfe Street
Halsted 614
Baltimore, MD, 21287
Telephone: (410) 502-2387
Fax: (410) 502-2388
E-mail: tpawlik1@jhmi.edu

ABSTRACT

Background: Long-term benefit of liver transplantation relative to initial degree of underlying liver disease and time on the waiting list remains poorly defined. We sought to examine the long-term survival benefit attributable to liver transplantation across a wide range of MELD scores.

Methods: Patients with end-stage liver disease enlisted for non-urgent liver transplantation in Rio Grande do Sul, Brazil between 2001-2005. Survival and hazard function for enlisted and transplanted patients were estimated using parametric and nonparametric methods. MELD score was utilized to account for underlying liver disease.

Results: A total of 290 deaths per 1,000 patient-years in the waiting list and 119 deaths per 1,000 patient-years post-transplant were observed. MELD was the most powerful predictor of survival for enlisted patients, with an 11% decrease in median survival for each incremental rise in MELD score. 1-year following transplantation, a MELD score of 15 represented a transition point in terms of overall survival benefit (MELD 10: 90% vs. 83%; MELD 15: 81% vs. 80%; MELD 20: 63% vs. 78%; MELD 25: 42% vs. 74%; MELD 30: 21% vs. 71%; enlisted vs. transplant patients, respectively). MELD scores at which transplantation appeared beneficial relative to the amount of follow-up time was MELD 23, 17, 15, and 12 at 6 months, 1-, 2-, and 5-years, respectively, from time of transplantation / enlistment.

Conclusion: While patients with high MELD scores enjoy a pronounced and early benefit from transplantation, patients with lower MELD scores do gain from transplantation but a longer period of time is needed to realize the survival benefit.

INTRODUCTION

Over the last 40 years, liver transplantation has evolved into the preferred therapy for a wide range of patients with end-stage liver disease secondary to fatal chronic hepatic diseases.¹ However, the gap in the number of patients waiting for transplantation versus the availability of organs remains a problem.²⁻⁴ Because donor organs are a limited resource, the timing of transplantation in the course of the liver disease needs to be optimized. Optimal timing of liver transplantation in the course of disease is not only desirable to maximize organ resource utilization, but also to avoid harm from intervention too early and futility from transplanting too late.⁵ In essence, liver transplantation should ideally not be undertaken in the circumstance where the non-transplant option is associated with a longer lifetime.^{6, 7} Comparison of mortality risk among listed transplant candidates versus mortality risk among transplant recipients has been fraught with clinical and methodological difficulties.

Several studies have compared listed transplant candidates with transplant recipients by matching on time since initial listing.^{5, 8} Although such an approach is appropriate because it includes only that fraction of patients suitable for transplantation, the comparison may be confounded by the fact that severity of underlying liver disease is utilized to prioritize certain patients for transplantation. Specifically, pre-transplant mortality risk has been incorporated into the liver allocation policy.⁹ The model for end-stage liver disease (MELD), which incorporates serum bilirubin, international normalized ratio (INR) of prothrombin time and serum creatinine, is an excellent predictor of mortality on the waiting list.¹⁰⁻¹² Hence, in most settings, patients with high MELD scores are prioritized for transplantation. As a consequence, patients remaining on the waiting list represent, in general, a healthier select cohort of patients. Because severity of underlying liver disease impacts both

pre- and post-transplant outcomes, assessment of the benefit of transplantation among all suitable candidates through direct comparison of patients on the waiting list versus transplanted patients is problematic.

In addition to clinical confounders such as severity of underlying liver disease, there are other potential methodological problems in comparing listed transplant candidates with transplant recipients. As with most surgical treatments, the short-term hazard of death associated with transplantation most likely sharply increases and then decreases over time compared with listed recipients.¹³ The general assumptions of standard survival analytic tools such as the Cox Proportional Hazards Model (e.g. ratio of the hazard functions for the two groups does not depend on time)¹⁴ are not satisfied. Survival analyses comparing listed transplant candidates with transplant recipients require more sophisticated statistical modeling, which has generally been lacking in the literature.

In 2001, the country of Brazil legislated that organ allocation of liver donations would be prioritized solely on the length of waiting list time. Under this adopted policy, no distinctions based on medical urgency or severity of underlying liver disease / MELD score were utilized in the liver allocation process.^{4, 9} This policy of liver allocation remained valid until 2006, when the Brazilian National System of Transplantation adopted the MELD score to prioritize liver allocation. Although the allocation system utilized from 2001-2005 was controversial, it provides a unique contemporary data set to compare listed transplant candidates with transplant recipients not censored based on the severity of liver disease. As such, the objective of the current study was to utilize this unique national data set to examine the survival benefit attributable to liver transplantation. In addition, unlike many previous studies, we sought to employ both nonparametric and parametric modeling to

account for the shortcoming of standard survival analyses. In this manner, we were able to more fully scrutinize the general belief that liver transplantation provides a significant survival benefit for all candidates on the waiting list, regardless of underlying degree of liver disease or MELD score.

METHODS

The study population included patients 16 years of age and older listed for liver transplantation in the state of Rio Grande do Sul, Brazil between January 2001 and December 2005 (n = 1172). Patients listed as urgent transplants (e.g. acute liver failure or urgent re-transplantation) (n = 27), those who obtained judicial permission for transplant (n = 5), and non-cirrhotic candidates (n = 10) were excluded from subsequent analyses. For the remaining patients (n=1130), waiting time on the transplant list was the only criterion used for transplantation. As such, variations in the length of time to transplant were largely due to ABO-compatible blood donor availability.

Patients were listed through three different transplant centers: Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCOMPA) (n = 789), Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) (n = 183) and Hospital São Vicente de Paulo in Passo Fundo (HSVP) (n = 158). All patients met criteria for inclusion on the transplant list after standard cardiovascular, pulmonary, psychiatric and social work evaluations verified their suitability. Patients on the transplantation list included those patients with underlying liver disease classified as Child-Turcotte-Pugh (CTP)¹⁵ B or C or those with CTP A liver disease who had at least one complication associated with liver disease (e.g. bleeding esophageal varices, spontaneous bacterial peritonitis, encephalopathy, intractable ascites or pruritus). Patients with

hepatocellular carcinoma (HCC) and underlying liver disease were also included on the waiting list according to the Milan Criteria,¹⁶ but were not given priority over other patients. All patients on the waiting list were regularly followed at the respective transplant centers.

Demographic, clinical and procedure specific data were collected on each patient. Laboratory information including bilirubin, creatinine, INR, albumin, and serum sodium were recorded. In addition, data on underlying liver disease / cirrhosis, initial CTP score, history of liver-related complications, diagnosis of HCC, date and cause of permanent or temporary exclusion and re-inclusion dates, reason for transplantation, as well as surgical details were collected. MELD score at origin was calculated in accordance with UNOS guidelines,¹⁷ with no extra “bonus” points being given for the presence of an HCC.

Within the cohort of patients on the waiting list, the primary outcome event was considered to be either death (n = 266, 23.5%) or “drop out” due to progression of HCC outside transplantation criteria (n = 10, 0.9%). Enlisted patients were censored if they removed themselves from the waiting list (n = 34, 3%) or if their underlying liver function improved such that they were no longer considered candidates for transplantation (n = 41, 3.6%). Patients were also administratively censored if they remained on the waiting list at the time that the Brazilian liver allocation policy changed to include MELD score (n = 203, 18.0%), as this was the defined conclusion of our longitudinal cohort analysis. Additionally, patients excluded from the waiting list at the time of last follow-up due to medical reasons that precluded transplantation (e.g. active infections, treatment of non-HCC cancers) were censored at the time of list removal (n = 56, 5%). For those patients undergoing transplantation, transplant was treated as an internal time-dependent

covariate. The primary outcome event in the transplantation cohort was death (n = 144, 27.7%). Transplanted patients were censored if lost to follow-up (n = 2, 0.4%) or at the defined time of conclusion of our longitudinal analysis (n = 374, 71.9%). As patients who were transplanted obviously had spent time on the waiting list, follow-up time for transplanted patients was divided into two components that reflected a given patient's contribution to the waiting list (calculated from time of list registration to time of transplantation) as well as to post-transplant survival estimates (calculated from time of transplantation to date of death or end of observation).

The protocol was reviewed and approved by the ethics committee of all three institutions and the need for informed consent was waived.

Statistical Analyses

Summary statistics were obtained using established methods and presented as percentages, mean or median values, as appropriate; variance was reported as \pm standard deviation. Cumulative survival was initially estimated using the nonparametric product limit method (Kaplan and Meier).¹⁸ For purposes of survival analyses, the origin (e.g. time "zero") for enlisted patients (n=1130) was the date of initial inclusion on the waiting list. Observation for each patient was terminated upon death (n=260) or removal from the waiting list due to tumor progression (n=6) and censored at transplantation (n=520) or while enlisted in the waiting list (n=344). For the transplantation cohort, the origin was date of transplantation. Staggered entries for the transplantation cohort were not used since all patients spent at least some time on the waiting list (minimum of 40 days) and the shorter waiting times were relatively infrequent. Patients were followed until death (n=144) or censored at the end of the study (n=374) or at the last date they were known to be alive (n=2). Initial

survival estimates confirmed that the assumption of proportional hazards was not valid in comparing enlisted transplant candidates versus transplant recipients (Figure 1). In fact, over time the survival curves for enlisted versus transplanted patients crossed, thereby violating the Cox model requirement that the ratio of the hazard functions for the two observations does not depend on time.^{13, 19} The widely used Cox proportional hazards regression model for the analysis of survival data has limited utility in such a setting. In contrast, parametric regression models are an attractive option in such situations with the generalized gamma (GG) distribution being a commonly used parametric distribution since it includes most common types of hazard function.¹⁹

The GG distribution does not rely on the proportional hazards assumption, but an underlying probability distribution is assumed for the time to primary outcome. Initially, only the three parameters that describe the GG distribution – location (β), scale (σ) and shape (λ) – were estimated for both the enlisted and the transplanted patients using maximum likelihood estimation (MLE). Following this, survival estimates derived from the Kaplan Meier estimates were compared with the GG distribution to ensure an accurate fit of the parametric model (Figure 2). Additionally, due to the inability to use staggered entries in the analysis, the location parameter (β) was allowed to depend on the MELD score at the origin (date of placement in the waiting list for the enlisted patients and date of transplantation for the transplanted patients) in the pre- and post-transplant models as a continuous covariate, thereby accounting for any change in the severity of the liver disease while on the waiting list.

The probability density function (PDF) of a generalized gamma GG(β , σ , λ) is:

$$\frac{|\lambda|}{\sigma \Gamma(\lambda^{-2})}$$

$$f_{GG}(t) = \frac{[\lambda^{-2}(e^{-\beta t})^{\lambda/\sigma}]^{\lambda^{-2}} \exp[-\lambda^{-2}(e^{-\beta t})^{\lambda/\sigma}]}{[\lambda^{-2}(e^{-\beta t})^{\lambda/\sigma}]^{\lambda^{-2}} \exp[-\lambda^{-2}(e^{-\beta t})^{\lambda/\sigma}]}$$

Where:

$$\beta = \beta_0' + \beta_1' x_1 + \beta_2' x_2 + \beta_3' x_1 x_2$$

$$\sigma = \sigma_0' + \sigma_1' x_1$$

$$\lambda = \lambda_0' + \lambda_1' x_1$$

$x_1 = 1$ if transplanted, 0 otherwise

$x_2 =$ MELD score centered at 15 which was the mean of the overall group

$\beta_0' =$ location parameter for the enlisted group at MELD score of 15

$\beta_0' + \beta_1' =$ location parameter for the transplanted group at MELD score equal to 15

$\beta_2' =$ change in the location parameter for 1-unit increment in the MELD score for enlisted patients

$\beta_2' + \beta_3' =$ change in the location parameter for 1-unit increment in the MELD score for transplanted patients

$\sigma_0' =$ scale parameter for enlisted patients

$\sigma_0' + \sigma_1' =$ scale parameter for transplanted patients

$\lambda_0' =$ shape parameter for enlisted patients

$\lambda_0' + \lambda_1' =$ shape parameter for transplanted patients

In other words, the survival times of the enlisted group while waiting to be transplanted were described by $GG(\beta_0 + \beta_2(\text{MELD} - 15), \sigma_0, \lambda_0)$ and the survival times of the transplanted group after transplantation were described by $GG((\beta_0 + \beta_1) + (\beta_2 + \beta_3)(\text{MELD} - 15), \sigma_0 + \sigma_1, \lambda_0 + \lambda_1)$. Parameters were then used to generate estimates of the survival and hazard functions and the cumulative hazards for the different range of MELD values. The standard errors for the derived quantities were computed using the delta method.¹⁹

Identification of potential predictors of outcome in the pre- and post-transplant survival cohorts were additionally analyzed using the GG model. While maintaining the shape and scale parameters constant for each group, we investigated the

significant effects of predictors by allowing them to change the location (β) component of the model. Covariates associated with a P value less than 0.20 in the univariate analyses were included in the multivariate analyses, except when the values were redundant. The interpretation of the regression coefficient in this model reflects the effect of the explanatory variable multiplicatively on the time scale. To facilitate interpretability, the parameter coefficients were converted to percentage difference in median survival ($[e^{\beta} - 1] \times 100\%$). Therefore, values represent the percentage difference in the median survival associated with a 1-unit increment in the explanatory variable for continuous variables. For categorical variables, values represent the difference between each level and the reference median survival. Variables were not considered where more than 10% of the data were missing. Otherwise, missing values were imputed for inclusion into the multivariate models.²⁰

21

All statistical analyses were performed using Stata 9 (StataCorp, College Station, Texas). Graphics were produced by using the S-Plus 8 (Insightful Corporation, Palo Alto, California) software.

RESULTS

The characteristics at the time of placement on the waiting list of the 1130 eligible patients are shown in Table 1. Most patients were 50 years or older (n = 688, 60.9%), male (n = 730, 64.4%), and white (n = 1041, 92.1%). The most common diagnosis was hepatitis C (n = 739, 65.4%) and only 8.9% (n = 101) of patients had an underlying HCC. At the time of listing, the overwhelming majority of patients had a MELD greater than 10 (n = 976, 86.4%) with the mean MELD score being 15.03 (SD 4.56). The distribution of MELD scores at the time of transplantation showed a

shift toward higher scores. The average increase in MELD score among transplanted patients was 1.19 ± 3.64 (paired samples t-test's p value < 0.0001) during a median waiting time of 10 months (IQ range 6 to 14 months). The mean \pm standard deviation values for total bilirubin, creatinine, INR and albumin at the time of transplantation were 3.12 ± 4.26 , 1.16 ± 1.07 , 1.59 ± 0.44 and 3.19 ± 0.66 , respectively. Few recipients had a MELD score less than 10 at enlistment (12.2%) and even fewer at transplantation (7.7%). The characteristics of the waiting list versus transplantation populations were comparable except for history of HCC and laboratory values on enlistment (Table 1). Specifically, enlisted patients had a lower albumin level and a higher MELD score compared with the transplantation cohort.

Over the longitudinal follow-up period of 2001 to 2005, of the 1130 eligible patients, 520 (46.0%) were transplanted, 266 (23.5%) died on the waiting list, 141 (12.5%) were excluded from the waiting list (n=56 temporarily), while 203 (18.0%) remained enlisted and were awaiting transplantation at the time of last observation. A total of 290 deaths per 1,000 patient-years in the waiting list and 119 deaths per 1,000 patient-years post-transplant were observed.

Several factors were associated with waiting list survival. On univariate regression analysis, laboratory values including albumin, serum sodium, total bilirubin, INR, and creatinine, were each associated with outcome (all $P < 0.05$) (Table 2). Specifically, a serum sodium level at the time of listing less than 130 mEq/L was associated with a 44% (95% CI, 15% to 63%) decrease in median survival. In addition, one-unit increments in serum albumin were associated with a 4-fold increase in the survival time (95% CI, 259% to 591%). MELD was also a strong predictor of waiting list mortality. An increasing MELD score was directly associated with a decreasing median survival. There was an approximately 33-fold range of

waiting list mortality rates between patients with MELD scores 6-10 compared with patients with MELD scores greater than 30. Patients with MELD score 20 and higher had a mortality rate that was more than 280% greater than that of the MELD 6-10 category. On multivariate analysis, MELD remained the most powerful predictor of differences in the median survival for enlisted patients. In fact, after adjusting for competing risk factors, each incremental rise in the MELD score was associated with a 16% (95% CI 13% to 20%) decrease in median survival.

Factors associated with survival following transplant included recipient age (9% change in median survival with each increasing year of recipient age) and the pre-transplant MELD score. While warm ischemia time was associated with survival on univariate analysis, it failed to remain significant on multivariate analysis. Other factors, including underlying diagnosis, donor characteristics, as well as cold ischemia time were not significant on either univariate or multivariate analyses (Table 3).

Looking at the entire cohort, survival estimates revealed an overall long-term survival benefit for liver transplant recipients compared with candidates on the waiting list (Figure 1). However, transplant recipients did incur a short-term peri-operative decrease in survival compared with enlisted patients. We therefore sought to better assess the hazard of liver transplantation relative to follow-up time (e.g. time since origin, enlistment or transplantation) using the generalized parametric models. Initially, parameters from the unadjusted model (Table 4) were used to assess the fit of this distribution, which proved to be adequate (Figure 2). Parameters from a second model (Table 4), adjusted for the severity of the liver disease, were then used to generate the survival and hazard estimates for the following comparisons.

In order to examine specifically the effect of time in a homogenous group of patients, the MELD score was held constant at 15 (e.g. the mean value). As noted in Figure 3, the relative hazard of death in patients with a MELD score of 15 was noted to be highest immediately after transplantation but subsequently decreased over time (Figure 3). Specifically, for these patients, the relative hazard of death following transplantation was 7.12 (95% CI 3.52-14.39) for recipient patients versus enlisted patients. The hazard of death became comparable at 3 months and subsequently decreased in a time-dependent manner. For patients with a MELD of 15, the relative risk of death comparing transplant versus enlisted patients was 0.53, 0.36, 0.24 and 0.16 at 6 months, 1-, 2-, and 5-years, respectively (Figure 3).

To more accurately assess outcome of liver transplantation relative to the severity of underlying liver disease, the survival benefit of transplantation after 1 year of follow-up was examined across a wide range of MELD scores (Figure 4). At 1 year of post-transplant follow-up, a MELD score of 15 (95% CI, 12-17) represented a transition point in terms of overall survival benefit. For example, for patients with MELD scores less than 12, the cumulative probability of death (e.g. cumulative hazards) at 1 year post-transplant was significantly higher compared with the probability of death from having remained on the waiting list. In contrast, at 1 year, transplantation was associated with a significant survival benefit at MELD scores greater than 17. The magnitude of the 1-year survival difference for enlisted versus transplanted patients incrementally increased with higher MELD scores (MELD 10: 90% vs. 83%.; MELD 15: 81% vs. 80%; MELD 20: 63% vs. 78%; MELD 25: 42% vs. 74%; MELD 30: 21% vs.71%; enlisted vs. transplant patients, respectively). All differences in survival were statistically significant ($P < 0.05$) except for the MELD 15 comparison ($P = 0.70$). The cumulative hazards functions and the differences in the

cumulative hazards between transplanted and enlisted patients 1 year from origin by MELD score are presented in Figure 4.

The relative interaction of MELD score and time was investigated by examining mortality across the range of MELD categories at varying follow-up times. Using the GG regression model, the survival for both transplant and enlisted patients were plotted across MELD scores at 6 months, 1-, 2-, and 5-years of follow-up (Figure 5). The observed difference between post-transplant and waiting list mortality varied significantly across MELD scores in each of the stratified follow-up periods examined. In general, the apparent survival benefit of transplantation increased as follow-up time increased. In particular, at longer follow-up times, the benefit of transplantation for patients with lower MELD scores became increasingly noticeable. For example, enlisted patients with a MELD score of 15 or less had an equal or worse survival outcome compared with transplanted patients until 2 years of follow-up. In effect, the survival benefit of transplantation relative to remaining on the wait list was only apparent after 2 years for patients with MELD of 15 or less. In contrast, patients with a MELD score of 25 or higher derived a survival benefit from transplantation at 6 months compared with enlisted patients. The MELD scores at which transplantation became beneficial relative to the MELD score and amount of follow-up time were MELD 23, 17, 15, and 12 at 6 months, 1-, 2-, and 5-years, respectively, from time of transplantation / enlistment.

DISCUSSION

Selection and management of patients awaiting liver transplantation continue to be major areas of clinical and research concern. Strategies to optimize patient selection and allocation of liver organs is especially important given the scarcity of

donor livers, as well as the growing number of HCV patients.²² Optimal timing of liver transplantation should aim at avoiding early intervention for those patients who will derive only a marginal benefit, while also not transplanting too late in one's clinical course when the situation may be futile. As such, there is a need to identify which patients derive survival benefit from transplantation and what criteria should be utilized to help guide when transplantation should take place. Assessment of the survival benefit of liver transplantation requires a direct comparison between transplant recipients versus those listed as transplant candidates. Comparisons involving the entire population of patients with end-stage liver disease are inappropriate, as only a small fraction of patients with end-stage liver disease are candidates to be listed for transplantation, with those patients not listed generally being sicker.⁸ Few studies^{5, 23} have specifically examined the survival benefit attributable to liver transplantation. In addition, while these studies provided some insight, each suffered from a number of shortcomings including short post-treatment follow-up. The current study is novel in that we were able to utilize a unique, contemporary national dataset of patients who were prioritized based solely on waiting list time. Therefore, the potential for bias based on MELD prioritization was inherently absent from the dataset, thereby allowing a better understanding of the natural course of liver disease and its impact on transplantation. The current study is also important because we report the absolute benefit and corresponding hazard of death associated with transplantation across the spectrum of MELD scores and follow-up times. Such data may have important implications for informing liver allocation policy.

The MELD score has been shown to provide an excellent predictor of mortality on the waiting list.^{10, 11} While the ability of MELD to predict mortality in patients with

chronic liver disease has contributed to the evolution of the liver allocation policy, patients are still transplanted across a wide spectrum of MELD scores.²⁴⁻²⁶ Trotter et al.²⁴ reported that the proportion of patients receiving transplants in small organ procurement organizations (OPOs) with a MELD score higher than 24 was significantly lower than that in large OPOs. In fact, in small OPOs only 20% of patients had a MELD score higher than 24 compared with 50% for large OPOs. In another separate report,²⁶ over one-third of transplanted patients had a MELD score less than 15. Our data demonstrate, however, that the mortality risk of remaining on the wait list is not evenly distributed across the range of MELD scores. In fact, there was approximately a 33-fold range of waiting list mortality rates between patients with a MELD of 6-10 compared with patients with MELD scores greater than 30. In addition, we noted a marked variation in the benefit of transplantation compared with remaining on the wait list not only across the range of MELD scores, but also relative to the follow-up time assessed. Specifically, patients with a lower MELD score required a longer follow-up time to experience the benefit of transplantation. As such, the data presented herein are particularly useful in quantitating the absolute survival benefit of organ allocation among groups of patient with varying MELD scores relative to time.

In patients with higher MELD scores, the survival benefit of transplantation is clear. For those patients on the waiting list, a MELD score of 20 and higher was associated with a mortality rate that was more than 280% greater than that of the MELD 6-10 category. For patients with high MELD scores, the relative peri-operative risk of transplantation was minor compared with the risk of death from remaining on the waiting list. This was evidenced by the finding that at 1 year patients with a MELD of 25 and 30 had a 32% and 50%, respectively, absolute increase in survival

when comparing transplanted versus enlisted patients. In fact, at the highest end of the MELD scale, the benefit of transplantation was extremely pronounced and readily apparent shortly after transplantation (Figure 4). When analyzing the cumulative hazard for transplanted versus enlisted patients by MELD there did not appear to be a MELD score above which the benefit of transplantation was attenuated. Candidates with very high MELD scores (greater than 30) are more likely to be placed on inactive status. Comparisons of the relative benefit of transplantation in this cohort of patients may therefore be subject to selection bias resulting from the removal of “sicker” patients from the transplant group.⁶ Nonetheless, data from the current study, as well as others,⁵ strongly suggest that there is not an empiric MELD score above which transplantation is futile.

In contrast to the clear benefit of transplantation for patients with high MELD scores, the benefit among patients with low MELD scores was more modest. In fact, candidates with low MELD scores were found to have a marginal benefit from transplant and were even adversely affected by transplantation in the few years following transplant. For instance, at 1 year follow-up, post-transplant mortality risk was significantly higher than waiting list mortality for patients with a MELD score less than 12. These data suggest that for patients with a MELD less than 12 the risk at 1 year is greater having undergone transplantation than having remained on the waiting list. With longer follow-up, however, we were able to demonstrate a survival benefit for patients with low MELD scores. Even patients with a MELD score of 12 were found to have survival benefit from transplantation, but only when a 5-year follow-up was considered. In effect our data demonstrate that as follow-up time increased the clinical benefit of transplantation for patients with lower MELD scores was more pronounced. These data have a number of important implications. First,

the routine allocation of liver organs to patients with low MELD scores needs to be questioned as transplantation in these patients appears not to be associated with a short-term survival benefit and may even detrimentally affect survival. This is particularly important in light of the fact that over 40% of liver transplants are currently given to patients with MELD scores below 18.⁵ Second, our data are important because they emphasize the interaction of benefit relative to time. Specifically, our data demonstrate that patients with low MELD scores may benefit from transplantation but the time to realize that benefit is considerably longer (Figure 4). These data reflect the reality that a patient with a low MELD score has a reasonable life expectancy without a transplant relative to the immediate risk of transplantation. Given the ongoing scarcity of organ procurement, these data may help inform a minimum MELD score for placement on the waiting list, or more importantly, help in deciding the timing of transplantation for those patients on the waiting list in order to maximize overall benefit.

The comparison of survival among liver transplant candidates and transplanted patients presented several challenges. Issues including mandatory time spent on the waiting list, varying follow-up times and the non-proportionality of hazard of death (Figure 1) required a sophisticated statistical approach. Standard Kaplan Meier log-rank analysis would not be able to account for disease progression while on the waiting list. In addition, because the hazard ratio of transplantation varied over times, cumulative hazard needed to be assessed rather than simple hazard ratios. In situations where the hazard estimates are not proportional over time, the Cox proportional hazards model can be erratic and undependable.²⁷ In contrast, the GG model is better to estimate the hazards, cumulative hazards, and survival. The shape and scale parameters of the GG model are determined by the observed data

(Figure 2), as opposed to modeling strategies using extensions of the Cox regression model.²⁸ In our analyses, we were able to include MELD score as a covariate in the GG model, thereby allowing for the determination of survival estimates across a wide spectrum of MELD scores. In turn, this allowed us to determine the survival benefit stratified over the continuum of liver disease. Schaubel et al.²³ examined the survival benefit of deceased donor liver transplantation as a function of donor quality utilizing an extension of Cox regression in which stratum were created to match patients according to their MELD score and waiting time. Interestingly, this study reported results similar to the current study with a detected survival benefit of transplantation for patients with MELD scores 12-14, but only with 3-years of follow-up time. However, the GG model utilized in the current study has several advantages over the stratified Cox regression analyses, including the ability to estimate and examine the hazard function itself, the use of full likelihood for estimation parameters, and the ability to model outcome for enlisted patients who frequently lack long-term follow-up. The current study, therefore, has several significant methodological advantages over previous studies.

A number of limitations do need to be considered. For purposes of analyses, the MELD score at time of enlistment was utilized, rather than the most current MELD score prior to transplantation. Although the latter approach may have resulted in more precise estimates with more narrow confidence intervals, it would also have limited the ability to determine the parameters that describe the hazard function. In addition, since the frequency of laboratory testing is not standardized, the inclusion of the most “recent” MELD score may have resulted in selection bias. Use of MELD at time of enlistment was therefore most appropriate. This approach not only has been utilized by others,⁵ but our own empiric data showed that the MELD score did not

vary greatly while on the waiting list (mean change of 1.19). There was also some degree of informative censoring among the enlisted patients. Censoring patients that were too sick for transplantation or that were excluded for improvement of their medical condition were likely at different risk for death when compared to those who remained enlisted, with residual informativeness even when corrected by the MELD score. Although there are no standard methods to deal with this problem, a sensitivity analysis did not show significant changes in the parameters (data not shown). Another limitation of the current study relates to generalizability. The study population was drawn from three liver transplantation centers in southern Brazil. Although this fact resulted in a more homogeneous population, with gains in statistical precision, generalization of our results may be limited. Specifically, our data may only be applicable for those patients who met the enlistment criteria used in Brazil inclusive of the study period (i.e. Child class B or C or complication related to liver disease). Nonetheless, our results were similar to other reports^{5, 23} that have utilized the UNOS database lending credence to the fact that our conclusions have widespread application.

In conclusion, we report data that should rationally inform the optimal timing of liver transplantation in the course of a patient's disease. In patients with low MELD scores (e.g. 15 or less), short-term benefit of liver transplantation was marginal and even associated with up to 7-fold increased risk of death immediately following transplantation. With regard to long-term survival, patients with high MELD scores (e.g. 25 or higher) clearly enjoyed a pronounced and early benefit from transplantation. Data for patients with lower MELD scores were more nuanced. While patients with MELD scores of 15 and less did not derive an immediate benefit from transplantation, with longer periods of follow-up transplantation did confer a

survival advantage. It is for the transplant community at large to determine what constitutes an acceptable “lag” in time to realize the survival benefit of transplantation to justify organ allocation to patients currently on the waiting list. Data presented herein can inform these discussions.

Acknowledgement

Dr. Pawlik is supported by Grant Number 1KL2RR025006-01 from the National Center for Research Resources (NCRR), a component of the National Institutes of Health (NIH), and NIH Roadmap for Medical Research. Dr Gleisner has been supported by a UICC American Cancer Society Beginning Investigators Fellowship funded by the American Cancer Society and by a grant from CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nivel Superior). The contents of this publication are solely the responsibility of the authors and do not necessarily represent the official view of NCRR or NIH.

The authors have no conflict of interests to disclose.

The authors would also like to thank Hugo Marques, MD and Greyce Berton, MD for their critical review and assistance in preparing the manuscript.

References:

1. Walia A, Schumann R. The evolution of liver transplantation practices. *Curr Opin Organ Transplant* 2008; 13(3):275-9.
2. McKay D, Potter SR, Behrend T, et al. Patients seeking alternatives to the long waiting list: a reality faced by transplant physicians. *Prog Transplant* 2008; 18(3):203-7.
3. Segev DL, Thompson RE, Locke JE, et al. Prolonged waiting times for liver transplantation in obese patients. *Ann Surg* 2008; 248(5):863-70.
4. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Vol. 2008.
5. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, et al. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5(2):307-13.
6. Merion RM. When is a patient too well and when is a patient too sick for a liver transplant? *Liver Transpl* 2004; 10(10 Suppl 2):S69-73.
7. Onaca NN, Levy MF, Sanchez EQ, et al. A correlation between the pretransplantation MELD score and mortality in the first two years after liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9(2):117-23.
8. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341(23):1725-30.
9. Organ Procurement and Transplantation Network. Policy 3.2. Organ Distribution: UNOS Patient Waiting List.
10. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124(1):91-6.
11. Freeman RB, Jr., Wiesner RH, Harper A, et al. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl* 2002; 8(9):851-8.

12. 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. *Clin Transplant* 2008; 22(5):651-6.
13. Mauger EA, Wolfe RA, Port FK. Transient effects in the cox proportional hazards regression model. *Statistics in Medicine* 1995; 14:1553-1565.
14. Cox DR. Regression Models and Life Tables. *J Royal Stat Society Series* 1972; 34:187-220.
15. Child CG, Turcotte J. Surgery and Portal Hypertension. *In* Child CG, ed. *The Liver and Portal Hypertension*. Philadelphia: Saunders, 1964. pp. 50-64.
16. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334(11):693-9.
17. Wang VS, Saab S. Liver transplantation in the era of model for end-stage liver disease. *Liver Int* 2004; 24(1):1-8.
18. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Am Stat Assoc J* 1958; 53:457-480.
19. Cox C, Chu H, Schneider MF, Munoz A. Parametric survival analysis and taxonomy of hazard functions for the generalized gamma distribution. *Stat Med* 2007; 26(23):4352-74.
20. Schafer JL. Multiple imputation: a primer. *Stat Methods Med Res* 1999; 8:3-15.
21. Rubin DB. *Multiple imputation for nonresponse in surveys*. Hoboken, NJ: Wiley-Interscience, 2004.
22. Rustgi VK. The epidemiology of hepatitis C infection in the United States. *J Gastroenterol* 2007; 42(7):513-21.

23. Schaubel DE, Sima CS, Goodrich NP, et al. The survival benefit of deceased donor liver transplantation as a function of candidate disease severity and donor quality. *Am J Transplant* 2008; 8(2):419-25.
24. 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):1871-4.
25. Schaffer RL, 3rd, Kulkarni S, Harper A, et al. The sickest first? Disparities with model for end-stage liver disease-based organ allocation: one region's experience. *Liver Transpl* 2003; 9(11):1211-5.
26. Santori G, Andorno E, Morelli N, et al. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score and organ allocation from cadaveric donors for 198 liver transplantation procedures performed in a single center. *Transplant Proc* 2008; 40(6):1903-5.
27. Royston P, Parmar MK. Flexible Parametric Proportional-Hazards and Proportional-Odds Models for Censored Survival Data with Application to Prognostic Modelling and Estimation. *Stat Med* 2002; 15:2175-2197.
28. Putter H, Sasako M, Hartgrink HH, et al. Long-term survival with non-proportional hazards: results from the Dutch Gastric Cancer Trial. *Stat Med* 2005; 24(18):2807-21.

Figure Legends.

Figure 1. Kaplan Meier survival curve comparing transplanted (n=520) versus enlisted patients (n=1130) from the time of transplantation (transplant group) or enlistment in the program (enlisted group).

Figure 2. Non-parametric and GG-based estimates of survival for transplanted versus enlisted patients from the time of transplantation (transplant group) or enlistment in the program (enlisted group). The parametric GG distribution accurately fit the non-parametric Kaplan Meier survival estimates.

Figure 3. Plot of the hazard functions (A) and relative hazards of survival (B) for transplanted versus enlisted patients by time since origin (date of placement in the waiting list for the enlisted patients and date of transplantation for the transplanted patients) as estimated by the GG model. Estimates were generated for patients with a MELD score of 15 (population average).

Figure 4. Cumulative hazard functions (A) and the difference in cumulative hazards (B) comparing transplanted versus enlisted patients 1-year after enlistment / transplantation across the spectrum of MELD scores at the origin.

Figure 5. Six-months (A), 1-year (B), 2-year (C) and 5-year (D) survival from enlistment / transplantation across the spectrum of MELD scores for transplanted and enlisted patients at transplantation and enlistment, respectively.

Table 1. Patient Characteristics.

| Characteristics* | Enlisted n=1130 | Non- transplanted n=610 | Transplanted n=520 | p value† |
|---|--------------------|-------------------------------|-----------------------|----------|
| Site | | | | |
| ISCOMPA | 789 (69.8) | 379 (62.1) | 410 (78.8) | |
| HCPA | 183 (16.2) | 134 (22.0) | 49 (9.4) | |
| HSVP | 158 (14.0) | 97 (15.9) | 61 (11.7) | <.001 |
| Age at enlistment in years (Mean±SD) | | | | |
| | 51.3±11.2 | 51.8±10.9 | 50.9±11.3 | .24 |
| Sex | | | | |
| Male | 730 (64.6) | 405 (66.4) | 325 (62.5) | |
| Female | 400 (35.4) | 205 (33.6) | 195 (37.5) | .10 |
| Race | | | | |
| Asian | 2 (0.2) | 2 (0.3) | 0 | |
| Black | 45 (4.0) | 26 (4.3) | 19 (3.7) | |
| Caucasian | 1041 (92.1) | 558 (91.5) | 483 (92.9) | |
| Other | 42 (3.7) | 24 (3.9) | 18 (3.5) | .52 |
| Diagnosis | | | | |
| Hepatitis C | 739 (65.4) | 397 (65.1) | 342 (65.8) | |
| Alcoholic Cirrhosis | 119 (10.5) | 69 (11.3) | 50 (9.6) | |
| Hepatitis B | 102 (9.0) | 56 (9.2) | 46 (8.8) | |
| Cryptogenic | 111 (9.8) | 58 (9.5) | 53 (10.2) | |
| Non-cholestatic Cirrhosis (Other) | 24 (2.1) | 12 (2.0) | 12 (2.3) | |
| Primary Sclerosing Cholangitis | 13 (1.2) | 7 (1.1) | 6 (1.2) | |
| Primary Biliary Cirrhosis | 10 (0.9) | 5 (0.8) | 5 (1.0) | |
| Cholestatic Cirrhosis (Other) | 12 (1.1) | 6 (1.0) | 6 (1.2) | .75 |
| Diagnosis of HCC | | | | |
| Yes | 101 (8.9) | 65 (10.7) | 36 (6.9) | |
| No | 1029 (91.1) | 545 (89.3) | 484 (93.1) | .04 |
| Outcomes | | | | |
| Death | 410 (36.3) | 266 (43.6) | 144 (27.7) | |
| Alive and waiting | 577 (51.1) | 203 (18.0) | 374 (71.9) | |
| Removed from list/Lost to follow-up | 143 (12.7) | 141 (23.1) | 2 (0.4) | <.001 |
| Laboratory values on enlistment | | | | |
| Total Bilirubin in mg/μl (Mean±SD) | 3.07±3.96 | 3.44±5.00 | 2.70±2.42 | .005 |
| Creatinine in mg/dl (Mean±SD) | 1.13±1.21 | 1.21±1.36 | 1.06±1.01 | .06 |
| INR (Mean±SD) | 1.52±0.35 | 1.53±0.39 | 1.51±0.30 | .43 |
| Albumin in g/dl (Mean±SD) | 3.16±0.54 | 3.12±0.57 | 3.21±0.50 | .003 |
| Sodium<130 meq/l | 94 (8.3) | 47 (7.7) | 47 (9.0) | .45 |
| MELD (Mean±SD) | 15.03±4.56 | 15.43±5.08 | 14.64±3.93 | .01 |
| MELD categories: | | | | |
| 6-10 | 154 (13.6) | 91 (14.9) | 63 (12.2) | |
| 11-20 | 856 (75.8) | 432 (70.8) | 424 (81.5) | |
| 21-30 | 108 (9.6) | 76 (12.5) | 32 (6.2) | |
| >30 | 12 (1.1) | 11 (1.8) | 1 (0.2) | .001 |

*Values represent percentages unless stated otherwise

† Chi-square for frequency comparisons and student's t test for mean comparisons between non-transplanted and transplanted groups

Table 2 - Univariate and Multivariate Accelerated Time Estimates of Percentage Differences in Median Survival for Enlisted Patients

| Characteristic | Univariate Analysis | | | Multivariate Analysis | | |
|-------------------------------------|---------------------|---|--------------|-----------------------|---|--------------|
| | p value | % Difference in median survival (95% CI)* | | p value | % Difference in median survival (95% CI)* | |
| Female sex | .69 | 7 | (-24 to 51) | | | |
| Age in years at enlistment | .35 | -1 | (-2 to 1) | | | |
| Race (caucasian vs other) | .71 | -7 | (-36 to 36) | | | |
| Diagnosis | | | | | | |
| Hepatitis C | | Referent | | | | |
| Non-HCV non-cholestatic cirrhosis | .93 | 2 | (-32 to 53) | | | |
| Cholestatic cirrhosis | .73 | -15 | (-68 to 122) | | | |
| Hepatocarcinoma | .78 | 9 | (-42 to 108) | | | |
| Laboratory values at origin† | | | | | | |
| Total Bilirubin in mg/μl | <.0001 | -11 | (-16 to -6) | <.0001 | -6 | (-8 to -3) |
| Creatinine in mg/dl | .004 | -34 | (-50 to -12) | <.0001 | -39 | (-54 to -21) |
| INR | <.0001 | -74 | (-84 to -59) | .05 | -33 | (-56 to -1) |
| MELD | <.0001 | -16 | (-20 to -13) | | | |
| Albumin in g/dl | <.0001 | 398 | (259 to 591) | <.0001 | 253 | (157 to 385) |
| Sodium<130 meq/l | .006 | -44 | (-63 to -15) | .759 | -7 | (-41 to 47) |

*value represents the percentage difference in the median survival associated with a 1-unit increment in the explanatory variable for continuous variables or comparing one level with the reference level for categorical variables

† from the time of transplantation (transplant group) or enlistment in the program (enlisted group).

Table 3. Univariate and Multivariate Accelerated Time Estimates of Percentage Differences in Median Survival for Transplanted Patients

| Characteristic | Univariate Analysis | | | Multivariate Analysis | | |
|---------------------------------------|---------------------|-----------------------------------|---------------|-----------------------|-----------------------------------|--------------|
| | p value | %Difference in survival (95% CI)* | in median | Sig.p value | %Difference in survival (95% CI)* | in median |
| <u>RECIPIENT</u> | | | | | | |
| Age in years at enlistment | <.001 | -11 | (-16 to -5) | .02 | -9 | (-16 to -2) |
| Age>65 years | .04 | -81 | (-96 to -7) | | | |
| Female sex | .56 | -35 | (-85 to 179) | | | |
| Race (caucasian vs other) | .86 | 23 | (-87 to 1028) | | | |
| Diagnosis | | | | | | |
| Hepatitis C | | Referent | | | | |
| Non-HCV non-cholestatic cirrhosis | .08 | 258 | (-13 to 1370) | | | |
| Cholestatic cirrhosis | .45 | 353 | (-90 to 2488) | | | |
| Hepatocarcinoma | .09 | -77 | (-96 to 27) | .92 | -10 | (-89 to 633) |
| Laboratory values at origin† | | | | | | |
| Total Bilirubin in mg/μl | .13 | -13 | (-27 to 4) | | | |
| Creatinine in mg/dl | .45 | -41 | (-85 to 133) | | | |
| INR | .19 | -52 | (-84 to 45) | | | |
| MELD | .10 | -8 | (-16 to 2) | .02 | -12 | (-20 to -2) |
| Albumin in g/dl | .17 | 98 | (-25 to 420) | .75 | 18 | (-58 to 236) |
| Sodium<130 mEq/l | .15 | -66 | (-92 to 45) | .62 | -32 | (-85 to 207) |
| <u>DONOR</u> | | | | | | |
| Age >65 years | .15 | -71 | (-95 to 60) | .79 | -20 | (-84 to 295) |
| Female sex | .91 | -7 | (-76 to 255) | | | |
| Race (caucasian vs other) | .31 | -59 | (-93 to 128) | | | |
| <u>PROCEDURE</u> | | | | | | |
| Sex mismatch | .76 | -18 | (-78 to 208) | | | |
| Warm Ischemia Time > 50 min | .05 | -73 | (-93 to 0) | .28 | -58 | (-92 to 107) |
| Cold Ischemia Time > 12h | .12 | -65 | (-91 to 31) | .15 | -70 | (-94 to 53) |

*value represents the percentage difference in the median survival associated with a 1-unit increment in the explanatory variable for continuous variables or comparing one level with the reference level for categorical variables

† from the time of transplantation (transplant group) or enlistment in the program (enlisted group).

Table 4. Parameters estimates and standard errors from unadjusted and MELD-adjusted generalized gamma regression models of survival after enlistment and transplantation for liver transplant candidates

| Variable | Parameter | Model unadjusted by MELD | Model adjusted by MELD* |
|-----------------------------|-----------------------|--------------------------|-------------------------|
| Location | | | |
| Enlisted | β_0 | 1.68±0.14 | 1.72±0.15 |
| Transplanted | $\beta_0+\beta_1$ | 1.36±1.45 | 1.39±1.34 |
| MELD in enlisted | β_2 | | -0.18±0.02 |
| MELD in transplanted | $\beta_2+\beta_3$ | | -0.08±0.05 |
| Scale | | | |
| Enlisted | δ_0 | 1.41±0.38 | 1.59±0.22 |
| Transplanted | $\delta_0+\delta_1$ | 6.15±0.43 | 6.07±0.43 |
| Shape | | | |
| Enlisted | λ_0 | 0.89±0.37 | 0.48±0.21 |
| Transplanted | $\lambda_0+\lambda_1$ | -1.69±0.76 | -1.71±0.70 |

*MELD centered at 15

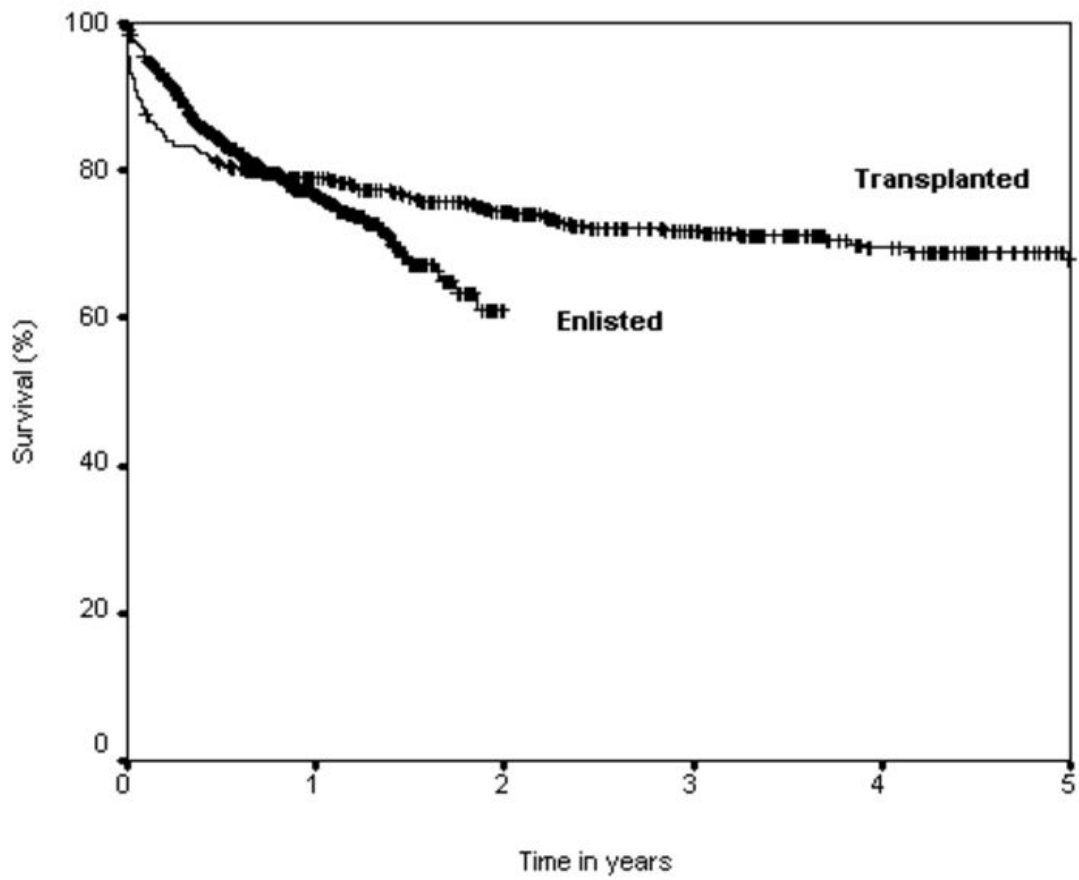


Figure 1. Kaplan Meier survival curve comparing transplanted (n=520) versus enlisted patients (n=1130) from the time of transplantation (transplant group) or enlistment in the program (enlisted group).

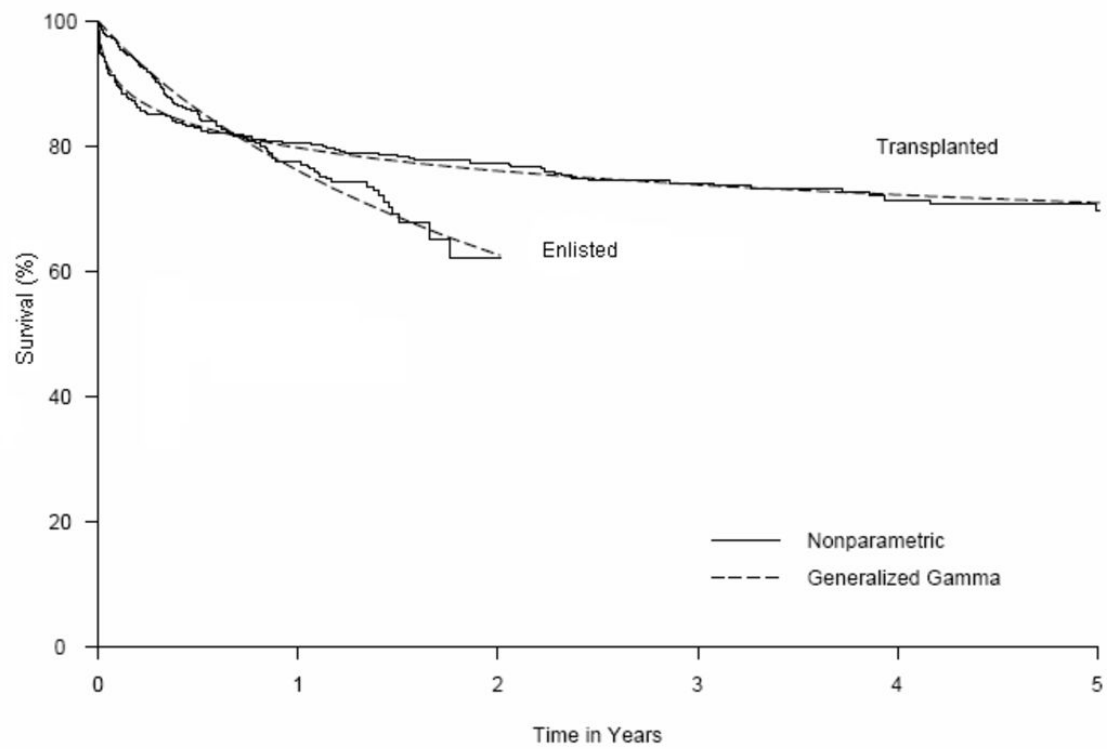


Figure 2. Non-parametric and GG-based estimates of survival for transplanted versus enlisted patients from the time of transplantation (transplant group) or enlistment in the program (enlisted group). The parametric GG distribution accurately fit the nonparametric Kaplan Meier survival estimates.

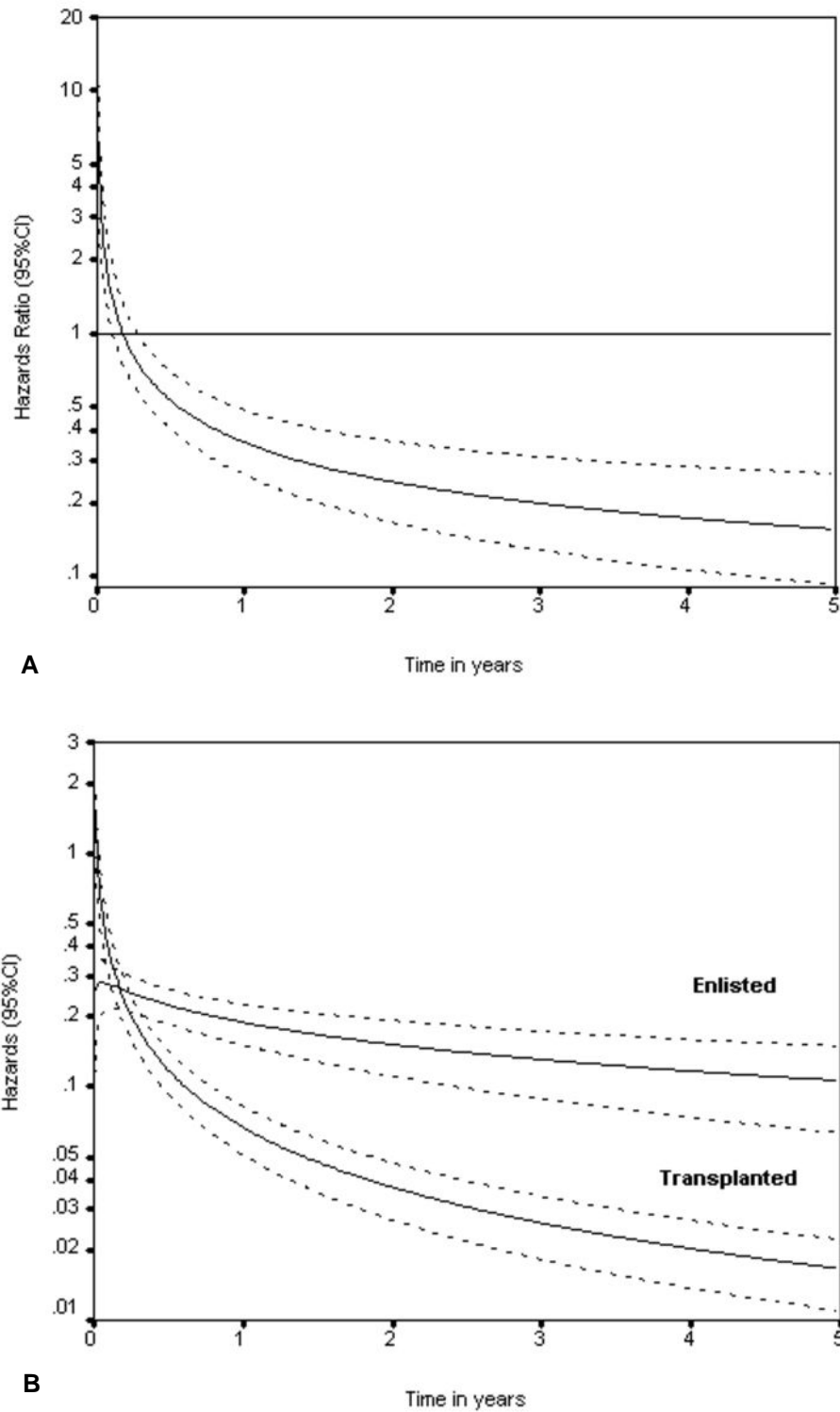
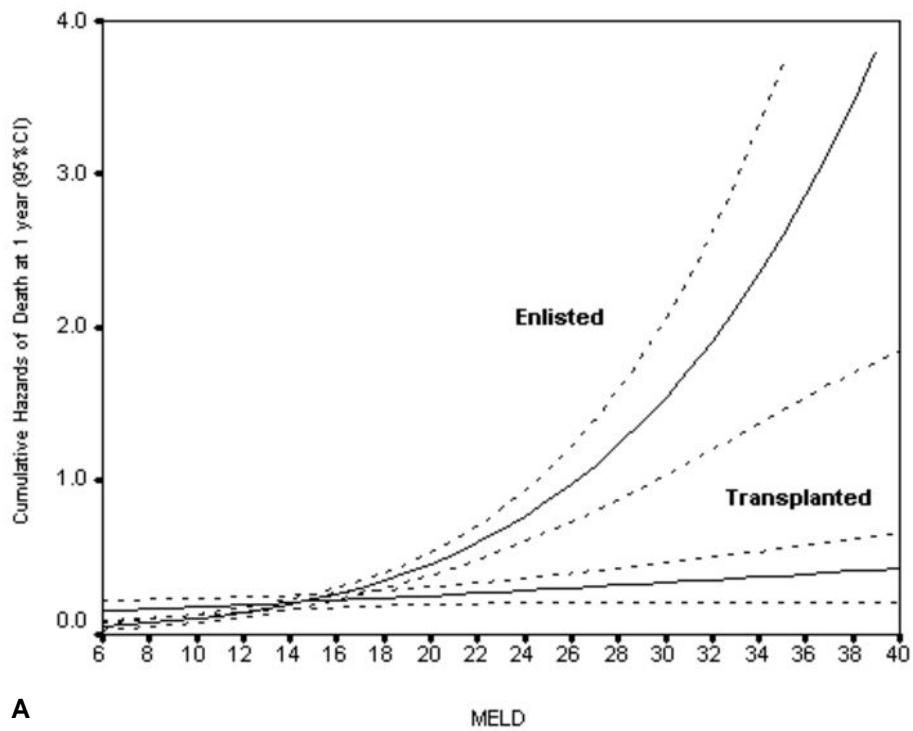
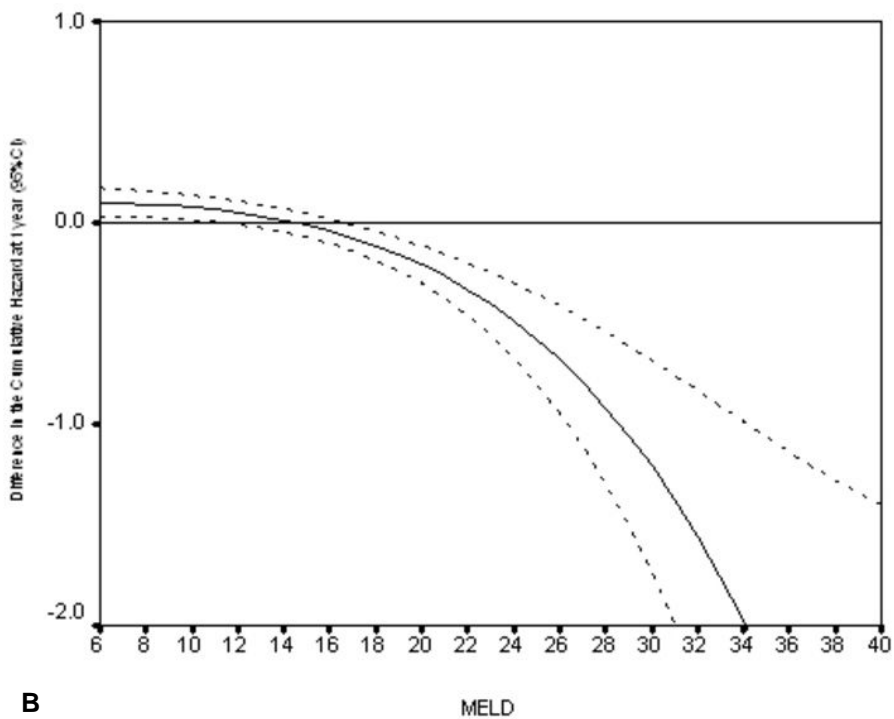


Figure 3. Plot of the hazard functions (A) and relative hazards of survival (B) for transplanted versus enlisted patients by time since origin (date of placement in the waiting list for the enlisted patients and date of transplantation for the transplanted patients) as estimated by the GG model. Estimates were generated for patients with a MELD score of 15 (population average).



A



B

Figure 4. Cumulative hazard functions (A) and the difference in cumulative hazards (B) comparing transplanted versus enlisted patients 1-year after enlistment / transplantation across the spectrum of MELD scores at the origin.

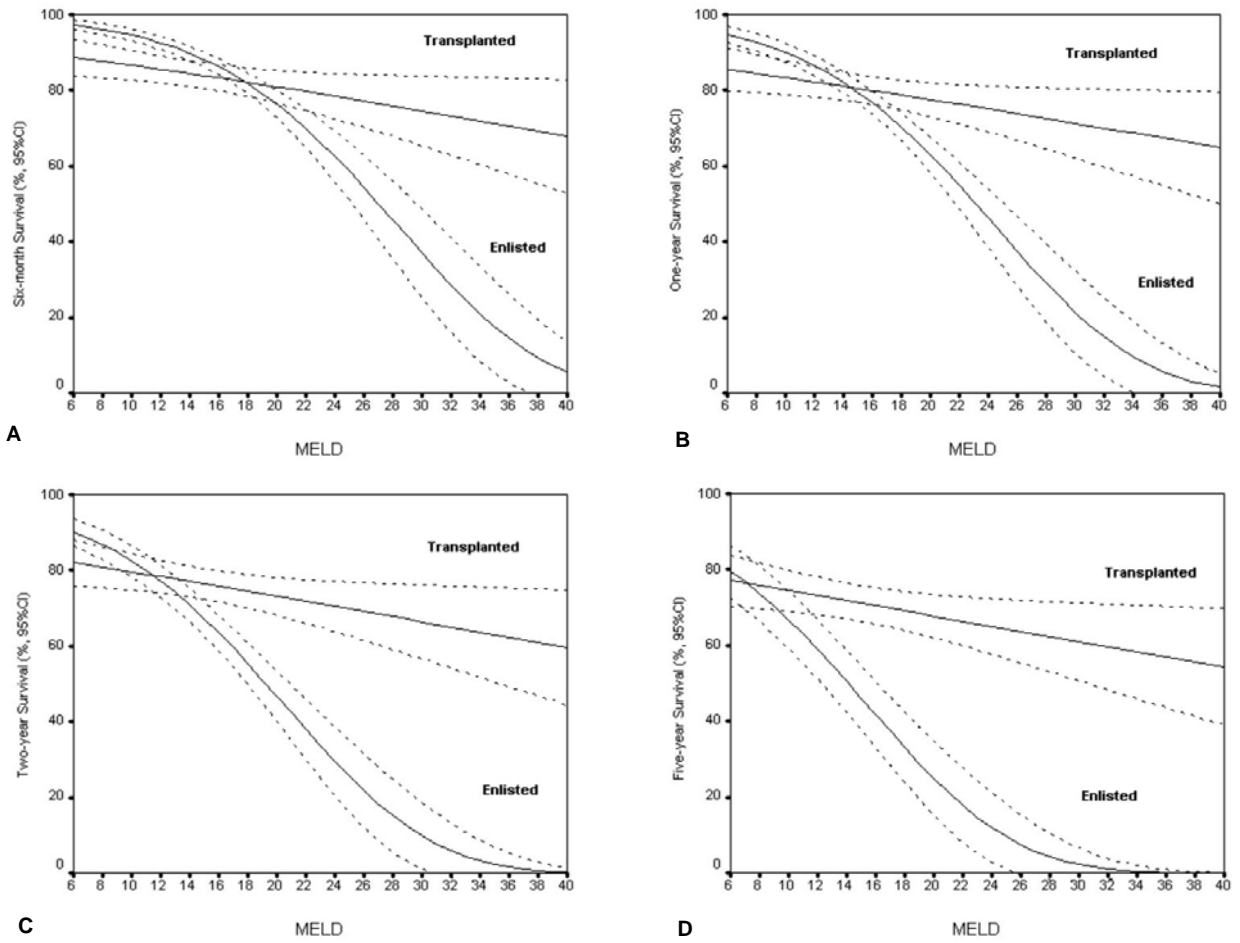


Figure 5. Six-months (A), 1-year (B), 2-year (C) and 5-year (D) survival from enlistment transplantation across the spectrum of MELD scores for transplanted and enlisted patients at transplantation and enlistment, respectively

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em 2001, a legislação brasileira para alocação de enxertos hepáticos para transplante em pacientes com hepatopatia crônica foi revisada, priorizando a distribuição de órgãos baseada no tempo em lista de espera, sem que houvesse distinção baseada em urgência médica. Esta norma permaneceu em vigência até maio de 2006, quando o sistema nacional brasileiro de transplantes adotou o escore MELD para priorização dos candidatos. Apesar de controversa, esta legislação criou a oportunidade para o estudo de uma coorte de pacientes candidatos a transplante hepático, submetidos ou não ao transplante, livre do viés de seleção ocasionado quando pacientes são selecionados pela gravidade.

A comparação da sobrevida entre candidatos listados e transplantados hepáticos apresenta diversos desafios, incluindo o tempo mandatório e variável e limitado pelo eventual transplante quando em lista de espera e a não proporcionalidade das razões de risco, necessitando a utilização de uma análise estatística sofisticada. A utilização do modelo gama generalizado permitiu a descrição adequada da sobrevida de pacientes candidatos ao transplante ortotópico de fígado, submetidos ou não ao transplante, incorporando as oscilações na razão de riscos durante o tempo de seguimento. Através da utilização dos parâmetros deste modelo, identificou-se que a probabilidade condicional de óbito (risco ou hazard) é igual em listados e transplantados aproximadamente três meses após o transplante, sendo a sobrevida equivalente entre os dois grupos aproximadamente nove meses após o transplante.

A inclusão do escore MELD como co-variável, reconhecido e acurado fator prognóstico para pacientes com hepatopatia crônica, permitiu a correção de eventuais diferenças causadas nos valores observados pela progressão da doença enquanto em lista. Isto também permitiu que as funções de sobrevida e risco após inclusão em lista e após o transplante pudessem ser estimadas de acordo com a gravidade da doença hepática pré-operatória, com a demonstração de que quanto mais grave, mais precocemente o benefício na sobrevida pode ser detectado.

Apesar das diferenças metodológicas, os dados deste estudo foram similares aos previamente relatados na literatura. Isto sugere que o modelo de Cox é capaz

de gerar resultados adequados mesmo quando a premissa da razão de riscos proporcional não é válida, desde que os dados sejam interpretados como válidos apenas para o determinado período estudado.

Neste caso, a razão de risco não representa a razão entre as probabilidades condicionais de morte em qualquer seguimento, mas uma média de diferentes valores em um determinado período. O modelo Gama Generalizado, entretanto, permitiu maior compreensão do curso natural de pacientes hepatopatas listados e transplantados, possibilitando a descrição das funções de sobrevida e risco, inclusive em longo prazo, cuja observação é limitada em pacientes listados na medida em que estes são eventualmente transplantados.

O modelo gama generalizado também permitiu a determinação de fatores associados com a sobrevida pós-transplante. Na análise univariada, dentre os fatores relacionados ao doador, nenhum demonstrou associação significativa, enquanto o tempo de isquemia quente maior do que 50 minutos foi associado à piora significativa do prognóstico pós-TOF.

Já em relação aos fatores associados ao receptor, apenas a idade demonstrou significância estatística. Na análise multivariada, incluindo fatores associados ao doador, ao receptor e ao procedimento, a idade e o escore MELD foram os únicos fatores significativamente associados à sobrevida pós-TOF.

Uma limitação deste estudo é o fato de que o MELD escore utilizado para classificar os pacientes foi o do momento da entrada em lista e não o mais recente, como previamente descrito. Apesar do uso de escores mais recentes possivelmente resultar em estimativas mais precisas, com intervalos de confiança mais estreitos, o seguimento de cada paciente seria subdividido em vários períodos para cada novo MELD obtido, o que iria limitar ainda mais estimativas do comportamento das funções de risco e de sobrevida em longo prazo.

Além disto, porque os escores eram repetidos em intervalos de acordo com o julgamento da equipe médica, a utilização do MELD recente poderia resultar em viés de seleção. Ainda, no momento da decisão em transplantar um indivíduo ou mantê-lo em lista de espera, não há informação quanto aos valores futuros do MELD.

A comparação da sobrevida de listados e transplantados contribui não somente para o entendimento da evolução desses pacientes, mas também possibilita a determinação do benefício do transplante para diferentes graus de

comprometimento hepático. Isto é particularmente importante devido à limitação óbvia de um recurso indispensável, o fígado doado.

Assim, foi possível demonstrar que eventualmente todos os pacientes com hepatopatia crônica que preenchem os critérios para inclusão em lista se beneficiam do transplante e que a transferência da mortalidade do pré para o pós-TOF não chega a determinar uma redução absoluta no benefício com o transplante para pacientes com doença mais avançada. O benefício nesses pacientes é mais marcante e precoce quando comparado a pacientes com doença mais branda.

ANEXOS

Tabela 1. Exemplos de causas de cirrose

Hepatocelular

Auto-Imune

Viral/Infecciosa

Hepatite B

Hepatite C

Esquistossomose

Metabólica

Álcool

Toxinas/Medicamentos

Hemocromatose

Doença de Wilson

Esteatohepatite não alcoólica

Insuficiência cardíaca direita

Síndrome de Budd–Chiari

Deficiência de alfa-1 anti-tripsina

Sarcoidose

Fibrose Cística

Colestática

Cirrose Biliar Primária

Colangite Esclerosante Primária

Atresia Biliar

Cirrose Biliar Secundária

Tabela 2. Classificação de Child- Turcotte -Pugh

| | PONTOS | | |
|-----------------------------------|---------------|------------|----------------|
| | 1 | 2 | 3 |
| Ascite | Ausente | controlada | não controlada |
| Bilirrubina (mg/dL) | ≤2 | 2 a 3 | >3 |
| Albumina (g/dL) | >3,5 | 2,8 a 3,5 | <2,8 |
| Tempo de protrombina (INR) | <1,7 | 1,7-2,3 | >2,3 |
| Encefalopatia | Ausente | controlada | não controlada |

| Pontuação | Grau | Sobrevida em 1 ano | Sobrevida em 2 anos |
|-----------------------|-------------|---------------------------|----------------------------|
| 5 a 6 pontos | A | 100% | 85% |
| 7 a 9 pontos | B | 80% | 60% |
| 10 a 15 pontos | C | 45% | 35% |