

A SELEÇÃO DE PACIENTES UTILIZANDO-SE O CRITÉRIO MELD MELHORA A SOBREVIDA A CURTO PRAZO DOS PACIENTES SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE FÍGADO?

Does the patient selection with MELD score improve short-term survival in liver transplantation?

Eleazar **CHAIB**¹, Estela Regina Ramos **FIGUEIRA**¹, André **BRUNHEROTO**², Arthur Paredes **GATTI**², Daniela Valentini **FERNANDES**², Luiz Augusto Carneiro **D'ALBUQUERQUE**¹

Trabalho realizado no ¹Departamento de Gastroenterologia, Disciplina de Transplante de Órgãos do Aparelho Digestivo, LIM-37, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; ²Faculdade de Medicina da Universidade de Taubaté, São Paulo, SP, Brazil.

RESUMO – Introdução: O escore para modelo de doença terminal do fígado (MELD) introduzido em 2002 foi criado para melhorar a seleção de pacientes que estavam morrendo na lista de espera para o transplante de fígado. **Objetivo:** Avaliar a sobrevida precoce dos pacientes submetidos ao transplante de fígado quando o MELD é aplicado como critério de seleção. **Métodos:** Foi realizada revisão “online” na base de dados PubMed/Medline/Scielo. Os termos utilizados foram transplante de fígado e/ou MELD e/ou análise de sobrevida no período de 2002 a 2009. Entre 124 artigos analisados, 94 foram excluídos devido a irrelevância do assunto e a falta de dados. Foram considerados L1, L2A e MELD \geq 20 os pacientes mais afetados; L2B; L3 e MELD \leq 20 os mais saudáveis. Foram compilados os dados dos pacientes transplantados, sobrevida de um ano, correlacionando-se os achados com MELD e as sobrevidas da era pré-MELD. **Resultados:** O MELD foi aplicado principalmente em pacientes dos Estados Unidos e Europa com escore variando de 8,4 a 30. A sobrevida de um ano variou de 66,5 a 92%. A sobrevida de um ano antes e depois da era MELD mostrou: Grupo I (L1 e L2A) x Grupo III (MELD \geq 20) com significância ($p < 0,0001$); Grupo II (L2B e L3) x Grupo IV (MELD \leq 20) não significante. Também foi comparada a sobrevida média dos pacientes em um ano por países na era MELD. **Conclusão:** O escore MELD melhorou significativamente a sobrevida dos pacientes a curto prazo, principalmente naqueles considerados mais doentes na lista de espera para o transplante de fígado. Por outro lado não houve impacto naqueles considerados mais saudáveis da lista de espera.

DESCRIPTORIOS - Transplante de fígado. Análise de sobrevida.

Correspondência:

Eleazar Chaib
E-mail: eleazarchaib@yahoo.co.uk

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesses: não há

Recebido para publicação: 19/02/2013
Aceito para publicação: 11/06/2013

HEADINGS - Liver transplantation. Survival analysis.

ABSTRACT – Introduction: The Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score introduced in 2002 has come to improve selection of patients dying in the liver transplantation waiting list. **Objective:** To evaluate the short-term survival in liver transplantation around the world when MELD score was applied as selection criteria. **Methods** - A review has been done at the online database PubMed/ Medline/Scielo. The expressions applied for the search were “liver transplantation and/or MELD and/or survival analysis” from 2002 to 2009. Among the 124 analyzed articles, 94 were excluded due to irrelevance of the subject and lack of information. Were considered L1, L2A and MELD \geq 20 the sickest patient; L2B, L3 and MELD \leq 20 the healthiest. Was compiled the data of transplanted patients, their one-year survival rate related to MELD score and compare it with pre-MELD era. **Results:** MELD score has been applied, mainly in America and Europe patients, range from 8.4 to 30. One-year survival ranged from 66.5 to 92%. Analysis of patient survival rate significance between the pre-MELD and post-MELD era showed: Group I (L1 and L2A) x Group III (MELD \geq 20), significant ($p < 0,0001$); Group II (L2B and L3) x Group IV (MELD \leq 20), not significant. Also, comparative one-year survival by country in the MELD era was search. **Conclusion:** The MELD score have significantly improved short-term survival for the sickest patient on the waiting list for liver transplantation; additionally, it does not have any significant impact in survival for the healthiest patient.

INTRODUÇÃO

Um dos problemas mais controversos e significativos na área do transplante de fígado é a elevada taxa de mortalidade de pacientes em lista de espera³. Recentemente a United Network for Organ Sharing (UNOS) implantou uma nova política para alocação de órgãos que utiliza o Modelo de Doença Terminal do Fígado (MELD)¹¹. Ele, que se baseia na creatinina sérica, nos níveis de bilirrubina e na protrombina^{2,10}, foi projetado para priorizar o transplante hepático em doentes com doença hepática mais grave, diminuindo o tempo deles na lista de espera⁸. Estudos subsequentes mostraram que MELD foi muito eficaz para diminuir a taxa de mortalidade na lista de espera. O número de pacientes que nela morreram ou foram dela removidos por falta de condições clínicas para transplante caiu de 1.220 em 2001 para 1.113 em 2002, o que representa diminuição de 23% nos casos de óbito quando os números são ajustados de acordo com variações no tamanho da lista de espera⁷.

O objetivo desta revisão foi analisar e discutir aspectos desse novo sistema de alocação de órgãos, incluindo a sobrevida do paciente a curto prazo de acordo com o escore MELD, comparando o período pós-implantação do MELD com o pré-MELD.

MÉTODOS

Foi realizada revisão bibliográfica estruturada em três bases de dados online, Pubmed, Medline e Scielo, sendo realizada busca na literatura inglesa e não-inglesa utilizando os termos "transplante de fígado e/ou MELD e/ou análise de sobrevida" no período de 2002 a 2009. Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo baseado em dados do Registro Científico da UNOS e do Registro Europeu do Transplante de Fígado. Entretanto, em países da aliança Europeia de Transplante, o início da utilização do escore MELD para priorização de pacientes que aguardam transplante de fígado ocorreu em novembro de 2006, sendo que atualmente há ainda pouca informação disponível sobre a habilidade dele determinar o prognóstico em comparação com o sistema anterior baseado no escore de Child-Turcotte-Pugh (CTP) e no tempo de espera em lista.

Foram encontrados 678 artigos. Os critérios de exclusão foram: 1) irrelevância do assunto; 2) falta de informação; 3) número de transplantes não significativo (menos de 100); 4) pacientes transplantados anteriormente foram excluídas desta análise por causa da variabilidade dos métodos utilizados para a determinação do tempo de protrombina. Também foram excluídos os casos de transplantes combinados (por exemplo, transplante de fígado-rim) e os casos de retransplante de fígado. No final, 30 artigos foram revisados. Foi analisada a sobrevida de um ano relacionada com o MELD. Foram coletados os dados

da era pré-MELD da UNOS e do Registro Europeu de Transplante de Fígado. Na análise da sobrevida a curto prazo, os pacientes com carcinoma hepatocelular não foram priorizados pelo MELD.

Nos EUA, a insuficiência hepática na era pré-MELD foi classificada como: estado 3, 2B, 2A e 1 de acordo com a função hepática, o que significa que o pior paciente foi classificado como estado 1. MELD com desvio-padrão alto foi excluído da análise estatística. Foram considerados pacientes mais graves os estados E1; E2A e MELD \geq 20, e menos graves E2B, E3 e MELD \leq 20. A taxa de sobrevida da era pré-MELD foi comparada com a taxa de sobrevida atual da era MELD. O teste X² foi aplicado para comparar os dois grupos. Foi considerado estatisticamente significativo quando p < 0,05.

RESULTADOS

A análise da taxa de sobrevida nos períodos pré-MELD (1996-2001) e pós-MELD (2003-2009) (Dados coletados da United Network for Organ Sharing (EUA) e do Registro de Transplante Europeu) é apresentada na Tabela 1.

TABELA 1 – Análise da taxa de sobrevida nos períodos pré-MELD (1996-2001) e pós-MELD (2003-2009) (Dados coletados da United Network for Organ Sharing (EUA) e do Registro de Transplante Europeu)

Grupo	Estado de Gravidade	América		Europa		
		TSP (%)	N Vivos	TSP (%)	N Vivos	
Pré- MELD	I*	E1	79,6	1.153	---	---
		E2A	82,0	192	---	---
	II	E2B	89,1	352	---	---
		E3	93,3	96	---	---
Pós- MELD	III*	≥ 20	88,3	5.914	66,5	114
	IV	≤ 20	87,4	10.333	84,4	912

*Grupo I (E1 e E2A) x Grupo III (MELD \geq 20) – significante (p < 0,0001); Grupo II (E2B e E3) x Grupo IV (MELD \leq 20) – não significante E1; E2A and MELD \geq 20 – pacientes mais graves; E2B; E3 e MELD \leq 20 – pacientes menos graves. (– Dados não disponíveis. N – Número de pacientes. TSP – Taxa de sobrevida dos pacientes. MELD - Modelo de Doença Terminal do Fígado. E – Estado de gravidade da insuficiência hepática.

DISCUSSÃO

A alta mortalidade dos pacientes em lista de espera para transplante de fígado e a escassez de órgãos incitou a busca de critérios para melhorar a alocação de órgãos para o transplante. O MELD foi inicialmente desenvolvido para prever a mortalidade a curto prazo de pacientes com cirrose. A acurácia desse modelo para prever a mortalidade precoce entre pacientes com doença hepática terminal, tem sido largamente estabelecida⁶. Atualmente o MELD é a ferramenta padrão para priorizar pacientes para transplante de fígado.

Desde a implementação do MELD para alocação de fígado nos Estados Unidos, o número de novas inscrições na lista de espera diminuiu e o número de transplantes aumentou, sem aumentar a mortalidade dos pacientes em lista de espera⁵. Alguns autores não demonstraram correlação entre o MELD e a sobrevida de curto prazo pós-transplante; no entanto, outros sugerem que o MELD pré-transplante prevê a sobrevida pós-transplante¹.

Em um estudo retrospectivo, os autores avaliaram a capacidade do escore MELD calculado no momento do transplante de fígado para prever a sobrevida pós-transplante, sugerindo que o ele prevê melhor o resultado do transplante hepático em paciente mais graves (MELD \geq 20) quando comparado com pacientes menos graves (MELD \leq 20). Foram analisados a taxa de sobrevida dos pacientes, a mortalidade na lista de espera e os casos de remoção da lista por falta de condições clínicas para transplante; além disso, o período de observação do paciente foi prorrogado para um ano. Nossos dados não discordam do uso do MELD para priorização dos pacientes durante o seu período inicial na lista de espera. Entretanto, para pacientes com tempo prolongado de espera em lista, outros métodos de avaliação da gravidade (como o CTP) podem ser utilizados. Também foram identificados alguns parâmetros que não são utilizados no cálculo do escore MELD: retransplante e a necessidade de ventilação mecânica. O impacto da inclusão da ventilação mecânica no período pré-transplante nos critérios de alocação baseados no MELD é desconhecido. Intuitivamente, supõe-se que pacientes que necessitam de suporte ventilatório tenham risco aumentado de morte precoce. Do mesmo modo, o MELD não diferencia pacientes que esperam pelo primeiro transplante daqueles que esperam pelo retransplante. Vários estudos demonstram pior resultado dos retransplantes comparados com os casos de transplante primário⁴. Ainda precisa ser esclarecido se os pacientes que aguardam retransplante têm pior sobrevida que os demais pacientes em lista. É incerto se a pontuação do MELD tem a mesma capacidade de avaliar o prognóstico neste subgrupo complicado de pacientes. A inclusão de qualquer uma destas variáveis no MELD poderia melhorar a alocação de órgãos para os pacientes que mais necessitam, no entanto, o uso eficiente de fígados de doadores falecidos poderia ser diminuído por pior resultado pós-transplante.

Estudos recentes têm demonstrado que os pacientes com maiores escores de MELD têm pior sobrevida após o transplante. Entretanto a correlação entre ele e sobrevida pós-transplante foi apenas marginalmente melhor do que para sobrevida do enxerto; o MELD parece ser menos preditivo do que a doença específica⁹. Embora isso não seja surpreendente, ele foi projetado para prever a sobrevida no período

pré-transplante. As características que são preditoras da sobrevida do candidato à transplante na lista de espera não são idênticas às características que contribuem substancialmente para o sucesso do transplante de fígado e preveem a sobrevida pós-transplante (idade, a doença específica, tempo de operação, terapia imunossupressora, etc.). No entanto, essas diferenças indicam que a nossa compreensão dos preditores de sucesso e da falência do transplante são dinâmicos e que a reavaliação dos fatores de risco e dos preditores de sobrevida é tema importante⁵. A combinação do MELD com outros fatores pré ou pós-transplante pode ser alternativa melhor.

Nos países da aliança Europeia de Transplante, o escore MELD para a priorização de pacientes em lista de transplante de fígado somente foi implantado em novembro de 2006 e, até o momento há pouca informação disponível sobre a capacidade deste sistema de alocação em prever o prognóstico em relação ao sistema anterior baseado na pontuação CTP e no tempo de lista de espera, é por isso que existe lacuna nos dados da era pré-MELD na Europa na Tabela 1.

Os números crescentes de exceções ao MELD, como por exemplo a priorização de casos de doenças coleostáticas, refletem a necessidade clínica de melhorar este sistema de alocação. Embora os autores do estudo não discordem da utilização do MELD para alocação de órgãos a curto prazo e para a priorização de pacientes, é possível que a previsão da mortalidade a longo prazo ou da remoção da lista de espera possa ser melhor avaliada pelo escore de CTP do que pelo MELD.

Embora os resultados gerais dos pacientes transplantados com MELD elevados foram inferiores aos de pacientes transplantados com MELD menores, não houve diferença significativa para limites específicos do MELD acima dos quais o transplante de fígado não era recomendado e o paciente deveria ser removido da lista de espera.

CONCLUSÃO

O escore MELD aumentou significativamente a taxa de sobrevida de curto prazo dos pacientes mais graves da lista de espera do transplante de fígado, mas não tem impacto significativo na taxa de sobrevida dos pacientes de menor gravidade. É justo dizer que o impacto do MELD pré-transplante é máximo durante o primeiro ano após o transplante. Entretanto, são necessários outros modelos para avaliar melhor o benefício do transplante de fígado na sobrevida dos pacientes.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a cooperação de Flavio Henrique Ferreira Galvão e Alexandre F. Kanas pela contribuição neste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. 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;130:1652-60.
2. Cuomo O, Perrella A, Arenga G. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score system to evaluate patients with viral hepatitis on the waiting list: better than the Child-Turcotte-Pugh (CTP) system? *Transplant Proc.* 2008;40:1906-9.
3. Donation & Transplantation – About Transplantation: Transplant Process. [online]. USA. Organ Procurement and Transplantation Network. Health Resources and Services Administration. [Accessed in mar 2010]. Available at: <http://optn.transplant.hrsa.gov/about/transplantation/transplantProcess.asp>.
4. Facciuto M, Heidt D, Guarrera J , Bodian CA, Miller CM, Emre S, Guy SR, Fishbein TM, Schwartz ME, Sheiner PA. Retransplantation for late liver graft failure: predictors of mortality . *Liver Transpl* 2000; 6:174-9
5. Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, Harper A, Merion R, Wolfe R. Results of the first year of the new allocation plan. *Liver Transpl* 2004; 10: 7-15.
6. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL. A model to predict survival in patients with end-stage-liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-70.
7. Liver Policy Outcomes Encouraging at Six Months; Some Adjustments Recommended. [online]. USA. United Network for Organ Sharing. [Accessed in March, 2010]. Available at: <http://www.optn.org/news/newsDetail.asp?id=227>.
8. McCormick A, Sultan J. Liver transplantation--patient selection and timing. *Med J Malaysia.* 2005;60 Suppl B:83-7.
9. Roberts MS, Angus DC, Bryce CL, Valenta Z, Weissfeld L. Survival after liver transplantation in the United States: A disease-specific analysis of the UNOS Database. *Liver Transpl* 2004; 10: 886-97.
10. 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.
11. United Network for Organ Sharing Donation & Transplantation – Policy 3.6. Allocation of livers. [online]. USA. Organ Procurement and Transplantation Network. Health Resources and Services Administration. [Accessed in mar 2010]. Available at: <http://www.optn.org/organDatasource/OrganSpecificPolicies.asp?display=Liver>.