

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

**ESTUDO COMPARATIVO ENTRE TRÊS DISTINTAS POPULAÇÕES DE
CANDIDATOS A TRANSPLANTE HEPÁTICO: AVALIANDO A DINÂMICA
DA LISTA DE ESPERA EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO.**

SORAIA ARRUDA

Porto Alegre

2017

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

**ESTUDO COMPARATIVO ENTRE TRÊS DISTINTAS POPULAÇÕES DE
CANDIDATOS A TRANSPLANTE HEPÁTICO: AVALIANDO A DINÂMICA
DA LISTA DE ESPERA EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO.**

SORAIA ARRUDA



**Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação:
Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia,
como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.**

Orientador: PROFº DR. MÁRIO REIS ÁLVARES-DA-SILVA

Porto Alegre

2017

Arruda, Soraia

Estudo comparativo entre três populações de candidatos a transplante hepático:avaliando a dinâmica da lista de espera em um hospital universitário / Soraia Arruda. -- 2017.

98 f.

Orientador: Mário Reis Álvares-da-Silva.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia, Porto Alegre, BR-RS, 2017.

1. Transplante Hepático. 2. Lista de espera. 3. Carcinoma hepatocelular. 4. Cirrose. I. Reis Álvares-da-Silva, Mário, orient. II. Título.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, **Entenor e Maria Helena**, símbolos de coragem, amor e ternura, que me ensinaram os primeiros passos, as primeiras palavras, as primeiras lições de como ser gente que respeita gente. São eles que me inspiram a continuar.

Aos meus manos, **Mário e Maurício**, por serem meus olhos, no cuidados aos meus pais, durante a minha longa ausência.

AGRADECIMENTOS

Essa trajetória foi marcada por pessoas tão especiais que tornar público esse agradecimento nunca será o bastante.

Escolher quem deve vir primeiro nessa singela escrita também não é uma tarefa fácil, pois isso não significa, necessariamente, ordem de importância, tampouco de lembrança, apenas um apreço e gratidão por esse momento ímpar.

Dessa forma, quero agradecer à minha **mãe**, minha amiga, minha confidente, a responsável pela construção da pessoa que sou hoje. Ela que me questionou, inúmeras vezes, de maneira preocupada e carinhosa, porque esse “tal mestrado” não acabava nunca e o que faltava pra finalizar essa “tal dissertação”! Mãe, tá aqui, pronta! Obrigada pelo incentivo e a cobrança de mãe!

Irrefutavelmente, agradeço ao meu orientador, **Prof. Dr. Mário Reis Álvares-da-Silva**, a quem devo ter acreditado, primeiro do que eu mesma, nessa caminhada. Obrigada por cada minuto dispensado, sanando as minhas dúvidas (que foram muitas), afagando as minhas angústias. Paciência e dedicação absolutas, excelência científica, presença incondicional e sublime, que norteou essa construção. Agradeço pela amizade, pela motivação, pelo entusiasmo, pelo espírito científico.

Aos **professores do Programa de Pós-Graduação: Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia da UFRGS** pelo acolhimento e aprendizado.

Ao **Prof. Dr. Carlos Fernando de Magalhães Francesconi** a quem devo a confiança depositada no meu trabalho.

À minha amiga **Enf. Karla Cusinato Hermann**, que me proporcionou apoio incondicional em momentos muito difíceis. Obrigada pelo incentivo, pelas sugestões, pela experiência.

À **equipe de transplante hepático adulto** do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com quem trabalho desde o final de 2005.

Ao secretário do Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, **Fernando Augusto Soares**, pelo auxílio indescritível.

Aos **pacientes**, motivo desse trabalho, agradeço pela confiança, pelo carinho, pelas alegrias compartilhadas em cada história de sucesso. Aos que não conseguiram transplantar, aos que ainda aguardam pela chance de “recomeçar”, como diz o meu orientador, toda a minha dedicação e consideração.

EPÍGRAFE

“ Se ainda somos capazes de sonhar,
Se a arte e a beleza ainda nos comovem,
Se a vontade de fazer os outros felizes ainda nos mobiliza...
Não é vã a nossa esperança.
Esse mundo tem jeito. ”

Autor desconhecido

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	10
2.1 Transplante Hepático	11
2.1.1 As indicações de Transplante Hepático	12
2.1.2 Escores prognósticos	15
2.1.3 Situações clínicas que motivam a realização de transplante	17
2.1.3.a Hemorragia Varicosa	17
2.1.3.b Ascite	17
2.1.3.c Peritonite bacteriana espontânea.....	18
2.1.3.d Síndrome hepatorenal	18
2.1.3.e Síndrome hepatopulmonar	19
2.1.3.f Encefalopatia hepática	20
2.1.3.g Carcinoma hepatocelular	22
2.1.3.h Prurido intratável	22
2.1.3.i Colangites de repetição	23
2.1.4 Critérios de alocação no Brasil	23
2.1.4.1 Validade do MELD	24
2.1.4.2 Critérios especiais	24
2.1.4.3 Situações especiais	25
2.1.5 A dinâmica da lista de espera	26
3. JUSTIFICATIVA	29
4. QUESTÃO DE PESQUISA	31
5. HIPÓTESE	33
6. OBJETIVOS	35
7. ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS	37
8. CONCLUSÕES	63
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS/PERSPECTIVAS	65
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	68
11. ANEXOS	75
12. APÊNDICES	86

RESUMO

INTRODUÇÃO: O transplante hepático (TxH) vem mudando o curso de doenças graves, incapacitantes e potencialmente fatais, se tornando o tratamento de escolha quando há falência do órgão.

OBJETIVO: Comparar as taxas de TxH, exclusão e sobrevida entre candidatos com cirrose descompensada (CIR), situações especiais (SPE) e carcinoma hepatocelular (HCC).

MÉTODOS: Foram realizados dois estudos em 358 pacientes: uma coorte retrospectiva (agosto de 2008 - julho de 2009, incluindo 189 pacientes listados) e uma prospectiva (de novembro de 2012 a maio de 2014, com um período de acompanhamento até novembro de 2015, incluindo 169 candidatos a transplante hepático, comparando CIR, HCC e SPE. Foram avaliadas as seguintes variáveis: K-in (taxas de entrada da lista de espera: K-1in se CIR, K-2in se HCC e K-3in se SPE); K-out (taxa de TxH); K-1out (*drop out* no grupo CIR); K-2out (*drop out* no grupo HCC) e K-3out (*drop out* no grupo SPE).

RESULTADOS: Na coorte retrospectiva, 112 casos (59,3%) tinham CIR, 63 (33,3%) com HCC e 14 (7,4%) se enquadraram em SPE. Os tempos médios de avaliação até a inscrição em lista para TxH foram 194 dias (IC 95% 152-236), 36 dias (IC95% 21-50) e 98 dias (IC95% 0-308) para CIR, HCC e SPE, respectivamente ($P < 0,001$). Dos 86 pacientes transplantados (K-out = 45,5%), 31 tinham CIR (K-1in = 27,7%), 44 HCC (K-2in = 69,8%) e 11 SPE (K-3in = 88,6%) ($P < 0,001$). As taxas de *drop out* foram maiores em CIR (K-1out = 64,3%, K-2out = 30,2%, K-3out = 21,4%, $P < 0,001$). O *hazard ratio* (HR) para TxH foi 85% (IC95% 1,35-2,55) maior em HCC do que CIR. Na coorte prospectiva, 110 dos 167 pacientes avaliados foram listados (K-in = 65,9%). Os tempos médios de avaliação foram de 783 dias (IC95% 330-1236), 52 dias (IC95% 17-87) e 184 dias (IC95% 19-349) para CIR, HCC e SPE, respectivamente ($P < 0,001$). Em relação ao TxH, o K1-in foi 21,7%, K2-in, 76,4% e K3-in, 92,3 % ($P < 0,001$). K-out foi 57,3% (63/110), K1-out = 50%, K2-out = 21,1% e K3-out = 3,84% ($P < 0,001$). HR para TxH foi 329% superior em HCC do que CIR (HR = 4,29; IC95%: 2,74-6,72).

CONCLUSÃO: Neste estudo, os pacientes com cirrose descompensada tiveram um tempo de avaliação para transplante significativamente maior que os outros grupos avaliados, bem como maior taxa de *drop out* em lista. A taxa de transplante foi significativamente menor nos pacientes com cirrose descompensada, demonstrando que as políticas de alocação de órgãos merecem ser revistas.

PALAVRAS-CHAVE: Transplante de fígado; Doenças do fígado; Carcinoma hepatocelular; Cirrose; Alocação de órgãos; Listas de espera.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Liver transplantation (LT) has been changing the course of serious, incapacitating and potentially fatal diseases becoming the treatment of choice when there is organ failure.

AIM: To compare transplant, delisting, and survival rates between candidates with decompensated cirrhosis (CIR), special conditions (SPE), and hepatocellular carcinoma (HCC).

METHODS: We carried out two studies with 358 patients: a retrospective one (Aug 2008-Jul 2009, including 189 enlisted patients) and another prospective (Nov 2012-May 2014, with a follow-up period up to Nov 2015, including 169 LT candidates), comparing CIR, HCC, and SPE. The following variables were assessed: K-in (rates of waitlist entry – K-1in if CIR, K-2in if HCC, and K-3in if SPE); K-out (rate of LT); K-1out (drop-out in CIR); K-2out (drop-out in HCC); and K-3 out (drop-out in SPE).

RESULTS: In the retrospective study, 112 cases (59.3%) were due to CIR, 63 (33.3%) to HCC, and 14 (7.4%) to SPE. The average time from selection to enlisting was 194 days (CI95% 152-236), 36 days (CI95% 21-50), and 98 days (CI95% 0-308) for CIR, HCC, and SPE, respectively ($P<0.001$). Of the 86 transplanted patients (K-out = 45.5%), 31 had CIR (K-1in = 27.7%), 44 HCC (K-2in = 69.8%), and 11 SPE (K-3in = 88.6%) ($P<0.001$). Drop-out rates were higher in CIR (K-1out = 64.3%, K-2out = 30.2%, K-3out = 21.4%, $P<0.001$). The *hazard ratio* (HR) for LT was 85% (CI95% 1.35-2.55) higher in HCC than CIR. In the prospective study, 110 out of 167 evaluated patients were enlisted (K-in = 65.9%). The average time from selection to enlisting was 783 days (CI95% 330-1236), 52 days (CI95% 17-87), and 184 days (CI95% 19-349) for CIR, HCC, and SPE, respectively ($P<0.001$). Regarding LT, K1-in was 21.7%, K2-in, 76.4%, and K3-in, 92.3% ($P<0.001$). K-out was 57.3% (63/110), K1-out = 50%, K2-out = 21.1%, and K3-out = 3.84% ($P<0.001$). HR for LT was 329% times higher in HCC than CIR (HR = 4.29; CI95% 2.74–6.72).

CONCLUSION: In this study, patients with decompensated cirrhosis had a time evaluation for transplantation significantly higher than other evaluated groups as well as a higher rate of waiting list drop out. Transplant rate was significantly lower in patients with decompensated cirrhosis, demonstrating that organ allocation policies deserve to be reviewed.

KEYWORDS: Liver transplantation; Liver diseases; Hepatocellular carcinoma; Liver cirrhosis; Resource allocation; Waiting lists.

LISTA DE ABREVIATURAS

BT: Bilirrubina Total
CIR: Cirrose descompensada
CTN: Câmara Técnica Nacional de Transplantes
CTP: Child Pugh-Turcotte
EUA: Estados Unidos
GABA: Ácido gama amino-butírico
HCC: Carcinoma hepatocelular
HCV: Vírus da hepatite C
HR: *Hazard Ratio*
IC: Intervalo de Confiança
INR: *International Normalized Ratio*
K-in: Taxas de entrada na lista de espera
K-out: Taxas de transplante hepático
K1in: Taxas de pacientes transplantados por CIR
K2in: Taxas de pacientes transplantados por HCC
K1out: *Drop-out* por CIR
K2out: *Drop-out* por HCC
LRA: Lesão Renal Aguda
MELD: *Mayo End-stage Liver Model*
PaO₂: Pressão parcial de Oxigênio no sangue
PBE: Peritonite Bacteriana Espontânea
SHP: Síndrome Hepatopulmonar
SHR: Síndrome Hepatorrenal
SNT: Sistema Nacional de Transplantes
SPE: Situações Especias de Transplante
TFG: Taxa de Filtração Glomerular
TCLE: Termo de Consentimento Livre Esclarecido
TP: Tempo de Protrombina
TIPS: *Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt*
TxH: Transplante Hepático
UNOS: *United Network for Organ Sharing*

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Causas das doenças associadas ao transplante hepático.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Classificação de Child-Pugh-Turcotte.

Tabela 2: Complicações da cirrose que levam ao transplante hepático.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Cinética de Michaelis-Menten.

INTRODUÇÃO

O transplante de fígado (TxH) é o tratamento de escolha para uma série de doenças hepáticas irreversíveis, graves e potencialmente fatais. Infelizmente, porém, o número estável de doadores vem limitando a realização de mais procedimentos, tornando necessárias políticas de alocação de órgãos que possam, assim, reduzir a mortalidade em lista de espera e a desigualdade de acesso ao transplante^[1-8].

Na tentativa de tornar mais justa, objetiva e transparente essa alocação são implementados escores que estimam a gravidade da doença hepática, em especial o *Mayo End-stage Liver Model* (MELD) utilizado no Brasil desde 2006^[8]. Como via de regra, o carcinoma hepatocelular (HCC) acomete pacientes com doença hepática compensada^[6], sendo necessário fornecer pontos adicionais ao escore MELD nesta população^[1-10]. A eles, no Brasil, na inscrição em lista, são atribuídos 20 pontos, em 3 meses 24 e em 6 meses 29, caso o paciente não tenha sido transplantado^[8]. Pontos adicionais, também, são outorgados, pela Câmara Técnica Nacional de Transplantes (CTN) às Situações Especiais de TxH (SPE), como ascite refratária/hidrotórax hepático, encefalopatia hepática persistente, prurido intratável e colangites de repetição^[9]. Desta forma, há três grupos de candidatos a TxH: cirrose descompensada (CIR), HCC, SPE.

No mundo todo há preocupações relacionadas aos transplantes e aos seus resultados, uma vez que a escassez de órgãos constitui um problema universal. Estima-se que 10% dos pacientes em listas de espera morrem, tornando, imprescindível, que políticas de alocação de órgãos sejam constantemente avaliadas^[1-12].

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 O transplante hepático:

Há algum tempo atrás, o tratamento para uma série de doenças hepáticas graves era desalentador, o qual condenava seus portadores ao óbito. Com o progresso da ciência, houve melhora significativa no manejo de algumas complicações, mas foi o TxH que modificou, dramaticamente, a evolução natural dos hepatopatas criticamente enfermos.

Com pioneirismo e vanguarda, a história do TxH se inicia, com Starzl em 1958, com a estruturação de uma equipe em Chicago, realizando o primeiro procedimento em 1963. Vários transplantes, depois, foram realizados em diferentes países do mundo, por diversas equipes, sendo que o primeiro resultado favorável ocorreu em 1967, ano em que também foi realizado o primeiro transplante cardíaco que se tem conhecimento. O ano de 1978 presencia o surgimento de uma medicação imunossupressora, a ciclosporina, que revolucionou os transplantes. Nefrotóxica, a ciclosporina passou a ser empregada no TxH pelo Starzl em 1980, em doses muito menores daquelas inicialmente utilizadas no transplante de rim. Foi somente em 1983, contudo, que o mesmo Starzl conseguiu apresentar resultados satisfatórios e o TxH passou a ser considerado uma atividade terapêutica e não mais um procedimento experimental. Desde então, presenciamos um extraordinário progresso, com aperfeiçoamento de técnicas cirúrgicas, avanços na anestesia e cuidados pós-operatórios, maior precisão nas indicações, desenvolvimento de técnicas de preservação do enxerto, que proporcionam tempos de isquemia cada vez mais prolongados, além de um melhor entendimento do processo de rejeição e desenvolvimento de imunossupressores cada vez mais eficazes, tornando o TxH a opção de tratamento mais efetiva no tratamento de várias doenças hepáticas agudas e crônicas ^[13-15].

A história do TxH no Brasil começa em 1972, com duas equipes distintas atuando no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. Os resultados, porém, não foram os esperados e praticamente os programas se extinguiram, assim como ocorreu em outros lugares do mundo. Mas foi, também, nesse mesmo hospital, que mais tarde, ocorreu o primeiro TxH bem sucedido na América Latina, no dia 1^o de setembro de 1985 ^[15].

Atualmente, o Brasil possui o maior programa público de transplantes do mundo e é o segundo país em número absoluto de transplantes hepáticos. Nos últimos 10 anos, foram realizados 21.451 TxH; em 2016, 1.880 transplantes divididos entre 62 equipes transplantadoras atuantes, distribuídas em 13 dos 27 Estados da Federação ^[16].

O Programa de Transplante Hepático Adulto do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) iniciou em 1996 numa parceria entre os serviços de Gastroenterologia e Cirurgia Geral, incluindo, além destas, outras especialidades e profissionais com distintas áreas de formação. Desde então, foram realizados mais de 360 transplantes.

Dados da United Network for Organ Sharing (UNOS) informam taxas de sobrevida pós-transplante encorajadoras 87,3% em 1 ano, 78,7% em 5 anos e 67,4% em 10 anos ^[17].

O sucesso terapêutico do TxH, no entanto, causou um aumento significativo nas listas de espera, evidenciando limitações de tratamento, pois o número de doadores não cresce na mesma proporção, tornando necessárias políticas de alocação de órgãos que consigam identificar quem necessita transplantar antes.

2.1.1 As indicações de Transplante Hepático:

A indicações de TxH variam de acordo com a doença aguda (insuficiência hepática aguda grave, anteriormente conhecida como hepatite fulminante) ou crônica (cirrose e suas complicações), conforme apresentado no Quadro 1. A necessidade de um transplante surge, principalmente, quando as funções de síntese hepática estão comprometidas, com demonstração inequívoca de gravidade, através da identificação de fatores prognósticos e parâmetros clínico-laboratoriais e/ou quando surge HCC.

Existem inúmeras causas de doença hepática que podem resultar em cirrose e necessitar de TxH. Dentre as etiologias mais frequentes de transplante no mundo todo, está a infecção crônica pelo vírus da hepatite C (HCV). Estima-se que ele afete 180 milhões de pessoas, ou cerca de 3% da população mundial. O espectro da doença é bastante variável, indo de hepatite aguda para cirrose e HCC. Entre 70% e 75% dos pacientes, a infecção aguda pelo HCV é assintomática; 15%, sem tratamento, desenvolvem infecção crônica e a progressão para cirrose ou carcinoma hepatocelular ocorre em entre 15% a 40% dos pacientes ^[18-22]. Dados epidemiológicos brasileiros ainda não são os ideais, mas o principal estudo nacional realizado demonstra prevalência de 1,38% na população das capitais do país ^[23].

Quadro1. Causas das doenças associadas ao transplante hepático

Doenças do parênquima	Infecção crônica pelo vírus da hepatite B Infecção crônica pelo vírus da hepatite C Cirrose associada ao álcool Cirrose por hepatite auto-imune Cirrose criptogênica
Doenças hepáticas colestáticas crônicas	Colangite Biliar primária Cirrose Biliar Secundária Colangite Esclerosante Primária Atresia de vias biliares
Doenças metabólicas	Fibrose cística Hemocromatose Glicogenose tipo I e IV Deficiência de Alfa1 Antitripsina Doença de Wilson Cirrose por doença gordurosa não-alcoólica Doença hepática policística com síndrome compartimental Oxalose primária
Doenças metabólicas que levam a distúrbios não-hepáticos	Polineuropatia Amiloidótica Familiar Hiperoxalúria Distúrbios do ciclo do ureia
Insuficiência Hepática Aguda Grave	Hepatite viral Substâncias hepato-tóxicas
Doenças malignas	Carcinoma Hepatocelular Carcinoma fibrolamelar irressecável Tumor neuroendócrino metastático
Doença hepática veno-oclusiva	Síndrome Budd-Chiari
Outras doenças	Adenomatose múltipla Hemangioma gigante irressecável
Trauma	
Retransplante	

Fonte: Bozkurt B et al ^[14]. Adaptada

A cirrose é uma doença grave e progressiva do fígado, caracterizada por fibrose, com distorção pronunciada da arquitetura vascular hepática, resultando em maior resistência ao fluxo sanguíneo portal e, portanto, em hipertensão nesse sistema [24]. Clinicamente, a cirrose já foi considerada uma doença terminal; modernamente, a cirrose é entendida como um processo dinâmico e subclassificada em estágios distintos, com diferenças substanciais de mortalidade em um ano, variando de 1% a 57% dependendo da ocorrência de eventos de descompensação clínica [25-26]. A subclassificação clínica e prognóstica da cirrose envolve quatro estágios: estágio 1 (compensada sem varizes esofágicas) com mortalidade estimada de 1% ao ano; estágio 2 (compensada com varizes), mortalidade de 3-4%; estágio 3 (descompensada com ascite) e estágio 4 (descompensada com hemorragia digestiva) têm taxas de mortalidade anual de 20% e 57%, respectivamente. Na presença de infecções e insuficiência renal, a mortalidade anual chega aos 67% [26].

A cirrose tem um longo período assintomático, o que torna difícil avaliar, inclusive, sua prevalência, pois muitas vezes ela não é diagnosticada. Isso ocorre nos indivíduos com cirrose compensada, que tem uma sobrevida muito alta, em torno de 90%. Nesta população a estratégia terapêutica é o controle ou a retirada do fator causal a fim de estabilizar a progressão da doença e evitar ou atrasar a descompensação clínica e a necessidade de TxH [25]. No entanto, o risco de evolução para cirrose descompensada existe e deve ser considerado. A manifestação clínica mais precoce da cirrose é a hipertensão portal e a conseqüente formação de varizes de esôfago e, não raro, o sangramento digestivo ocorre nesta população, marcando o início da fase de descompensação da doença. Fases subseqüentes envolvem o surgimento de ascite e suas complicações, que podem incluir ausência de resposta com o tratamento clínico e o desenvolvimento de peritonite bacteriana espontânea, insuficiência renal e até mesmo síndrome hepatorenal. Encefalopatia hepática é outra complicação habitual na cirrose descompensada. Esses pacientes, via de regra, necessitam de múltiplas internações hospitalares e intervenções terapêuticas e estão sob alto risco de mortalidade. Esta população é aquela na qual é proposto o TxH [26].

O transplante de fígado também pode ser uma opção de tratamento para o carcinoma hepatocelular, um tumor agressivo que ocorre com frequência no cenário de doença hepática crônica. O histórico estudo de Mazzaferro em 1996 estabeleceu o chamado “critérios de Milão”, tornando possível transplantar pacientes com HCC

precoce, definindo como lesão única ≤ 5 cm ou até três lesões distintas de até 3 cm cada, sem evidência de invasão vascular grosseira e sem metástases extra-hepáticas [27].

2.1.2. Escores prognósticos:

Escores prognósticos são aplicados em pacientes com cirrose na tentativa de prever sobrevida e necessidade de TxH [26]. O prognóstico da doença hepática é rotineiramente determinado pela classificação Child-Pugh-Turcotte (CPT) e pelo MELD (*Mayo End-stage Liver Model*). A CPT criada em 1964 para avaliar o prognóstico pós-operatório de pacientes cirróticos submetidos à cirurgia de descompressão portal, foi modificada em 1973 e ainda é a principal forma de estimar a gravidade da doença. Baseada em cinco critérios clínico-laboratoriais, quais sejam a presença de ascite, encefalopatia, bilirrubina total (BT), albumina e tempo de protrombina (TP), aos quais são atribuídos pontos, permite a estratificação em CPT A, B ou C, com sobrevida em 1 ano estimada em 85 a 100%, 60 a 80% ou 35-45%, respectivamente [28].

Tabela 1: Classificação de Child-Pugh

Critério	1	2	3
BT (mg/dL)	< 2	2 a 3	> 3
TP (s)	< 3	3 a 6	> 6
Albumina (mg/dL)	> 3,5	2,8 a 3,5	<2,8
Ascite	ausente	controlada	volumosa
Encefalopatia	ausente	I e II	III e IV

Child A: até 6 pontos; **Child B:** 7 a 9; **Child C:** ≥ 10

Fonte: [Pugh RN et al](#) [28].

O escore MELD foi, mais recentemente, desenvolvido nos Estados Unidos (EUA) com o propósito de determinar o prognóstico de pacientes cirróticos submetidos à colocação de TIPS (*Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt*). Esse modelo matemático se apropria de duas variáveis objetivas da classificação de CPT – BT e o TP, por sua vez expresso em INR (*International Normalized Ratio*) e associa a elas um fator decisivo na mortalidade do cirrótico, que é a disfunção renal, através da dosagem

de creatinina. Tendo se mostrado uma medida confiável para estimar a mortalidade em 3 meses em cirróticos, o MELD vem servindo de base para políticas de alocação de órgãos em diversos países. [5-29-30].

Fórmula do MELD

$$\begin{aligned} \text{MELD} &= 0,957 \times \text{Log}_e (\text{creatinina mg/dl}) \\ &+ 0,378 \times \text{Log}_e (\text{bilirrubina mg/dl}) \\ &+ 1,120 \times \text{Log}_e (\text{INR}) \\ &+ 0,643 \\ &\times 10 \text{ e arredondar para valor inteiro} \end{aligned}$$

- Caso os valores de laboratório sejam menores que 1, arredondar para 1,0.
- A creatinina poderá ter valor máximo de 4,0, caso seja maior que 4,0 considerar 4,0.
- Caso a resposta seja sim para a questão da diálise (“realiza diálise mais de duas vezes por semana?”), o valor da creatinina automaticamente se torna 4,0 [5].

Quando o modelo foi criado, a etiologia da cirrose também foi incluída, pois nos pacientes submetidos ao TIPS, era importante informá-la, visto que na doença hepática alcoólica e na doença hepática colestática, os pacientes apresentaram maior sobrevida do que os portadores de hepatite viral ou outras causas de cirrose. Com o tempo, se observou que isso era um elemento desnecessário e a etiologia foi removida [29-30].

As muitas vantagens do escore MELD em estimar a mortalidade em lista de espera foi demonstrada em alguns estudos, inclusive um brasileiro, que avaliou a mortalidade a partir do momento da listagem [31] onde a sobrevida dos pacientes foi maior na era pós MELD do que na era pré MELD (53 versus 43% para a sobrevida em 5 anos e 44 vs. 41% para sobrevida em 10 anos). Nos países da *Eurotransplant* também houve uma redução significativa na mortalidade da lista de espera (20-10%) [32].

Críticas ao modelo, no entanto, começaram a ser construídas logo após a sua implementação, visto que, em torno de 15%-20% dos pacientes a predição da sobrevida pós-TxH é falha, uma vez que ela depende não só do grau de disfunção hepática, mas também de outros fatores, como características do doador, experiência da equipe de transplante e complicações pós-operatórias diversas. É discutida ainda a adição de variáveis que sejam melhores determinantes da função hepática e renal possa melhorar a precisão preditiva do modelo [33].

A exemplo disso, a hiponatremia, uma complicação frequente em pacientes com cirrose avançada, é um marcador da gravidade, sendo considerado um preditor de mortalidade independente do escore MELD. A inclusão da concentração sérica de sódio melhora muito a precisão preditiva do escore MELD, principalmente nos cirróticos com ascite refratária ^[34-35]; no entanto, no Brasil o MELD sódio ainda não é utilizado como critério de alocação de fígado, sendo necessário apenas para a inscrição do receptor e para mantê-lo ativo em lista.

2.1.3. Situações clínicas que motivam a realização de transplante:

a) Hemorragia varicosa:

A cirrose pode levar à hipertensão portal que, como consequência, leva à formação de circulação colateral porto-sistêmica, numa tentativa de compensação circulatória da evolução da doença hepática crônica em estágio final. As varizes gastroesofágicas são as colaterais porto-sistêmicas mais relevantes e o seu surgimento se correlaciona com a gravidade da doença no fígado. Cerca de metade dos pacientes com cirrose as possuem e um terço deles apresentará ruptura, resultando em hemorragia, a complicação letal e mais frequente da cirrose, sendo responsável por 30% dos óbitos. A profilaxia primária consiste na prevenção do desenvolvimento de varizes e medidas destinadas a prevenir a recorrência de hemorragia são consideradas profilaxia secundária ^[36].

A diminuição da hipertensão portal pode se dar através de terapia farmacológica, com vasoconstritores esplâncnicos (vasopressina e análogos, somatostatina e análogos, β -bloqueadores não seletivos) e venodilatadores (nitratos). Outras terapias, como escleroterapia ou ligadura varicosa endoscópicas são consideradas terapias locais e que não têm efeito no fluxo portal. Uma alternativa cirúrgica, radiológica é a colocação de um TIPS, porém o desvio de sangue do fígado pode ser acompanhado de encefalopatia e aumentar mortalidade e não deve, portanto, ser utilizado na prevenção primária da hemorragia varicosa ^[36].

b) Ascite:

A ascite, por definição, é o acúmulo de líquido na cavidade peritoneal, sendo considerada uma complicação frequente da cirrose, com taxa de mortalidade em um ano

de 20%, cujo mecanismo fisiopatológico está associado ao aumento da produção de óxido nítrico, com uma consequente vasodilatação e aumento compensatório do débito cardíaco. À medida que a cirrose evolui, no entanto, esse mecanismo se torna insuficiente, ocorrendo a ativação homeostática de fatores vasoconstritores e antinatriuréticos, com posterior retenção de sal e água, o que provoca o acúmulo de líquido na cavidade peritoneal, resultado, também, da hipertensão portal. Ao exame físico, ocorre um aumento do volume abdominal, com abaulamento dos flancos ^[26].

A ascite pode ser controlada com o uso de diuréticos e o controle do sal consumido na dieta. Ascite que não responde à dose máxima de diuréticos é denominada refratária, necessitando de uma avaliação para TxH. A presença de ascite refratária, não responsiva ao tratamento farmacológico e à adesão a dieta hipossódica, poder ser considerada uma SPE, avaliada pela CTN ^[9]. A fisiopatologia da ascite se assemelha à formação de hidrotórax hepático, com correspondência de tratamento, inclusive TxH ^[26].

c) Peritonite bacteriana espontânea:

As infecções aumentam a mortalidade dos cirróticos em torno de quatro vezes; 30% dos pacientes morrem dentro de um mês e outros 30% dentro de um ano. As infecções mais frequentes nesses pacientes são peritonite bacteriana espontânea (PBE), infecções urinárias, pneumonia e de pele ^[26].

A diminuição da motilidade intestinal, o crescimento bacteriano excessivo e o aumento da permeabilidade intestinal, aumentam o risco de translocação intestinal, predispondo os cirróticos à PBE, sendo considerada uma infecção grave, com elevada mortalidade se não tratada precocemente e que pode ser assintomática, mas pode incluir febre, dor ou sensibilidade abdominal, acompanhadas ou não de alterações do estado mental. O diagnóstico baseia-se na contagem de neutrófilos no líquido de ascite superior a 250 mm³ ^[26].

d) Síndrome hepatorenal:

A função renal nos hepatopatas é motivo de preocupação, visto que lesões agudas nesse sistema são complicações comuns e podem ter um impacto prognóstico negativo na cirrose descompensada, especialmente em pacientes com infecção. A

distinção, no entanto, de insuficiência renal aguda e crônica nem sempre pode ser claramente identificada^[36-37].

A creatinina sérica continua sendo o biomarcador mais prático da função renal em pacientes com ou sem cirrose; no entanto, isso tem muitas limitações na prática clínica, uma vez que sua depuração é influenciada pelo peso corporal, raça, idade e gênero. Cirróticos cursam com redução na produção desse biomarcador, secundária à perda muscular, culminando com um aumento da secreção tubular do mesmo. Além disso, o aumento do volume de fluidos na cirrose podem diluí-lo e flutuações na bilirrubina sérica podem causar variabilidade nas medidas de creatinina sérica, superestimando-se a função renal^[37].

A maioria dos episódios de lesão renal aguda na cirrose são de natureza funcional (80%), relacionada a anormalidades hemodinâmicas específicas do avanço da doença hepática sendo, portanto, potencialmente reversível. Além disso, deve-se considerar que quase todos os pacientes com cirrose e ascite recebem diuréticos que podem prejudicar transitoriamente a função renal e, assim, aumentar a creatinina^[37-38].

Dessa forma, presume-se que o mecanismo que leva ao desenvolvimento de lesão renal esteja intimamente ligado ao aumento na produção de vasodilatadores, principalmente na circulação esplâncnica, com o óxido nítrico, desempenhando um papel central nas mudanças hemodinâmicas e que interferem na diminuição da função renal. À medida que a doença hepática avança e se torna mais grave, há um aumento progressivo do débito cardíaco e queda na resistência vascular sistêmica, o que provoca uma hipotensão, induzida pela ativação do sistema da renina-angiotensina e do sistema nervoso simpático. Neste cenário, ocorre um declínio nas taxas de filtração glomerular (TFG) e na excreção de sódio (geralmente a menos de 10 mEq/dia, na cirrose avançada), culminando com a queda na pressão arterial média, apesar da intensa vasoconstrição renal^[26].

e) Síndrome hepatopulmonar:

Caracterizada, no cenário da doença hepática, por uma oxigenação anormal devido a uma vasodilatação dos alvéolos pulmonares, causada pela hipertensão portal ou pela presença de shunts portossistêmicos congênitos, a Síndrome Hepatopulmonar (SHP) tem sua prevalência que varia de 4 a 47%, dependendo dos critérios diagnósticos e da população estudada. E, embora ela possa ocorrer em pacientes com doença

hepática leve e ou grave, parece que há uma correlação com a classificação Child-Pugh, manifestando-se, comumente, em doentes mais graves [39-40].

A patogênese ainda não está bem elucidada, mas se suspeita que aumento da translocação bacteriana e da liberação de toxinas no lúmen intestinal, devido à hipertensão portal, podem estimular a liberação de mediadores vasoativos, incluindo óxido nítrico, dentre outros, resultando em vasodilatação pulmonar. As manifestações clínicas incluem dispnéia em mais de 80% dos pacientes, com piora progressiva e, muitas vezes incapacitante, pois, eventualmente, ela se manifesta no esforço, em repouso ou em ambos [39-42].

Um fato preocupante, no contexto de evolução da doença, é a presença de hipoxemia, causada pela incompatibilidade ventilação-perfusão, que pode ser leve a grave, dependendo do grau de derivação intravascular [41-42]. Quando o portador de SHP apresentar hipoxemia marcada, com uma pressão parcial de oxigênio no sangue (PaO_2) menor que 60mmHg em ar ambiente, evidenciada em duas coletas de sangue arterial, num intervalo de 30 dias, o paciente poderá ser priorizado para TxH, com pontuação igual a o do HCC [5]. Preconiza-se que todos os candidatos de transplante de fígado devam ser submetidos a testes de diagnóstico, independentemente dos sintomas [41-42].

f) Encefalopatia hepática:

A encefalopatia hepática (EH) é uma complicação frequente e uma das manifestações mais debilitantes da doença hepática, afetando gravemente a vida dos pacientes e de seus cuidadores [26].

Definida como uma síndrome neuropsiquiátrica potencialmente reversível e que acomete 16% a 21% dos cirróticos descompensados e 10% a 50% dos pacientes com TIPS [43-44]. Está, intimamente, relacionada, também, a presença de shunts portossistêmicos espontâneos e, não raro, ligada a um fator desencadeante, como sedativos, constipação, desidratação, infecção ou sangramento gastrointestinal, agregando mortalidade de até 64% ao ano em cirróticos [26].

A patogênese é complexa e ainda não foi totalmente elucidada. A teoria mais amplamente aceita, nesse contexto, é que substâncias nitrogenadas derivadas do intestino afetam, de forma negativa, a função cerebral. A principal substância envolvida é a amônia, considerada a principal neurotoxina que envolve a EH, que só é metabolizada pelo astrócito; este, no entanto, representa apenas 30% da massa cortical

cerebral e sofre um edema, pelo acúmulo de glutamina, na tentativa de desintoxicação de amônia. Liberada por vários tecidos, incluindo rim e músculo, a sua maior concentração é na veia porta, como subproduto do metabolismo da glutamina no intestino delgado. Em indivíduos com função hepática normal, aproximadamente 80-90% de amônia é excretada através do metabolismo de primeira passagem, mas sua excreção é reduzida na insuficiência hepática aguda e na crônica. Há evidências, portanto, que os níveis elevados de amônia intracelular resultam em neurotransmissão alterada, principalmente por agir de forma agônica com o Ácido gama amino-butírico (GABA), além de causar insuficiência energética cerebral [45].

A encefalopatia hepática se caracteriza por uma enormidade de alterações neuropsiquiátricas não específicas, muitas vezes sutis, que só podem ser detectadas usando testes especializados, uma condição conhecida como encefalopatia hepática mínima, observada em até 80% dos cirróticos. À medida que progride, podem ocorrer mudanças de personalidade, como apatia, irritabilidade e desinibição, com inversão completa do ciclo sono-vigília, além de influenciar na cognição ou na coordenação, levando a riscos aumentados de acidentes. Alguns pacientes, também, apresentam rigidez muscular, monotonia e lentidão de fala, além de tremor parkinsoniano. O sinal de asterix ou "tremor de batida" está presente nos estágios iniciais a intermediários da EH, que precedem o estupor ou coma [46-48].

De acordo com seu curso de tempo, a EH é subdividida em **episódica**; **recorrente**, com episódios que ocorrem com um intervalo de tempo de 6 meses ou menos e **persistente**, caracterizada por alterações comportamentais que estão sempre presentes e intercaladas com recidivas frequentes [48].

A gravidade da encefalopatia hepática é baseada em manifestações clínicas, definida pelo critério de West Haven, que inclui descrição clínica da classificação [48]:

- **Mínima:** verificada através de resultados anormais em testes psicométricos ou neurofisiológicos sem manifestações clínicas.
- **Grau I:** Mudanças no comportamento, euforia ou ansiedade, confusão leve, fala arrastada, sono desordenado.
- **Grau II:** letargia ou apatia, desorientação no tempo, confusão moderada, comportamento inapropriado, sinal de *asterix*.

- **Grau III:** confusão marcada (estupor), discurso incoerente, comportamento estranho, sonolência, pouca resposta aos estímulos.
- **Grau IV:** Coma, não responde à dor.

Quando o paciente apresentar episódios repetidos de EH persistente e, afastados fatores desencadeantes, se configurar em grau III ou IV, após uma avaliação rigorosa do seu estado mental, a ele pode ser atribuída pontuação especial igual a do HCC, configurando uma SPE, outorgada pela CTN, tendo seu TxH priorizado, independente do MELD real.

g) Carcinoma Hepatocelular:

A cirrose, além disso, promove uma inflamação crônica no tecido hepático, estimulando uma constante regeneração tecidual anormal, condição essa que predispõe à formação de carcinoma hepatocelular (HCC), conferindo-lhe, então, um potencial pré-maligno ^[24]. Mesmo cirróticos, com doença hepática compensada, têm um risco de 1-4% ao ano de desenvolverem HCC, chegando a 4% ao ano, quando há descompensação hepática ^[48]. O HCC se desenvolve em aproximadamente 80% dos pacientes cirróticos com incidência crescente em todo o mundo ^[24].

Inicialmente considerado uma contraindicação relativa ao transplante, o HCC é o tumor primário mais comum do fígado, cuja incidência vem em ascensão no mundo todo. Estima-se que ocorram mais de 1 milhão de casos anualmente, representando, pelo menos, 500.000 óbitos, tornando-se a indicação mais comum de TxH ^[49-55]. E isso se deve a um estudo com 48 pacientes publicado por Mazzaferro et al, em 1996, que mudou para sempre a abordagem dessa doença, estabelecendo os critérios de Milão, cuja elegibilidade para TxH corresponde a uma lesão única de até 5 cm de diâmetro, ou até três nódulos de até três centímetros de diâmetro cada, sendo adotado pela United Network for Organ Sharing (UNOS) desde 2002 ^[27-35].

h) Prurido intratável:

Prurido é um sintoma considerado comum e não necessariamente uma doença que pode ocorrer em uma imensa variedade de doenças da pele e como

manifestação de doenças sistêmicas, neurológicas e psiquiátricas. O prurido relacionado à doença hepática pode ser explicado pela colestase, que ocorre devido à secreção prejudicada da bile; contudo, seu mecanismo não está muito claro. Pacientes com prurido, não raro, têm níveis elevados de opióides no plasma, o que poderia contribuir com a coceira; mas frequentemente, se torna generalizado e pode ser comum na colangite esclerosante, na colestase induzida por fármacos e em casos de obstrução da via biliar, ocorrendo em 50% dos casos de cirrose biliar primária [56-57]. Quando intratável, não responsivo a uma série de medidas farmacológicas, o mesmo pode ser avaliado pela CTN e a ele deferido uma SPE.

i) Colangites de repetição:

Uma colangite aguda, geralmente causada por uma infecção bacteriana, é caracterizada por febre, icterícia e dor abdominal (a tríade de Charcot), embora apenas 50 a 75% dos pacientes tenham os três achados, resultante da obstrução biliar e estase. As bactérias são capazes de entrar no trato biliar quando os mecanismos de defesa são interrompidos, como o esfíncter de Oddi, que, normalmente, funciona como uma barreira mecânica que regula o refluxo duodenal. Além disso, a ação emulsificadora da bile mais a atividade bacteriostática dos sais biliares ajuda a manter a esterilidade biliar [58-59]. A recorrência da infecção, a evolução para choque séptico, além de evidenciar a falha multiorgânica, pode ser considerada uma SPE, também avaliada pela CTN.

2.1.4. Critérios de alocação no Brasil:

O escore MELD foi implementado em 2006, regido, atualmente, pela Portaria nº 2.600 de 21 de outubro de 2009, a qual pacientes com HCC também recebem pontos adicionais ao escore MELD onde, na inscrição em lista, são atribuídos 20 pontos, com progressão para 24 em 3 meses e para 29 com 6 meses [5]. Os pacientes com cirrose descompensada (CIR) são transplantados com MELD real, exceto quando classificados como situações especiais (SPE) de transplante, tais como ascite refratária ou prurido intratável [9].

2.1.4.1. Validade do MELD:

Os exames para cálculo do MELD têm validade definida e devem ser renovados, no mínimo, na frequência abaixo:

- a) MELD até 10 - validade de doze meses, exame colhido nos últimos 30 dias;
- b) MELD de 11 a 18 - validade de três meses, exame colhido nos últimos 14 dias;
- c) MELD de 19 a 24 – validade de um mês, exame colhido nos últimos sete dias;
- d) MELD maior que 25 – validade de sete dias, exame colhido nas últimas 48 horas. ^[5]

2.1.4.2. Critérios especiais:

Há algumas indicações de transplante são atribuídos pontos no escore MELD, baseado no fato de que, habitualmente, a gravidade da referida condição clínica não é adequadamente avaliada pelo escore real. Essas indicações são referidas como “critérios especiais”. A Portaria nº 2.600, de 21 de Outubro de 2009, no seu artigo 89, considera critérios especiais para pacientes com diagnóstico de: ^[5]

I - tumor neuroendócrino metastático, irressecável, com tumor primário já retirado, e sem doença extra-hepática detectável;

II – Carcinoma hepatocelular maior ou igual a 2 (dois) cm de diâmetro, dentro dos critérios de Milão; com diagnóstico baseado nos critérios de Barcelona; e sem indicação de ressecção;

III - polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) - graus I, II e III;

IV - síndrome hepatopulmonar – PaO₂ menor que 60 mm/Hg em ar ambiente;

V - hemangioma gigante irressecável, hemangiomatose ou doença policística, com síndrome compartimental;

VI - carcinoma fibrolamelar irressecável e sem doença extra-hepática;

VII - hemangioendotelioma epitelióide primário de fígado irressecável e sem doença extra-hepática;

VIII - adenomatose múltipla, bilobar, extensa e irressecável; e

IX - doenças metabólicas com indicação de transplante – fibrose cística, glicogenose tipos I e IV, oxalose primária.

2.1.4.3. Situações especiais:

Mesmo com a determinação dos critérios especiais pela Portaria 2.600^[5], existe um número considerável de pacientes que não consegue ter acesso ao TxH, por igualmente não terem a gravidade de sua situação clínica avaliada pelo escore MELD sendo necessária uma atenção diferenciada. Nesse contexto, uma Câmara Técnica Nacional de Transplantes (CTN) foi designada em maio de 2011 pelo Sistema Nacional de Transplantes (SNT) e tem a finalidade de avaliar as chamadas situações especiais (SPE), permitindo que doentes crônicos, com doenças hepáticas graves e repercussões clínicas severas, que muitas vezes comprometem a qualidade de vida e até, nas exacerbações agudas possam concorrer ao TxH. As complicações a seguir se enquadram no critérios de SPE: ascite refratária, prurido intratável, encefalopatia persistente e colangites de repetição, desde que se respeitem os critérios estabelecidos e com a documentação comprobatória da gravidade da doença ^[9]. O pedido de concessão de SPE é analisado pela CTN e uma resposta é encaminhada via Central de Transplantes do estado para a equipe transplantadora. Os formulários que devem ser enviados à CTN para concessão de SPE estão demonstrados nos anexos 1 a 5.

A seguir, na Tabela 2, estão listadas as principais complicações da cirrose que levam ao TxH e, por conseguinte, as possibilidades dos pacientes se beneficiarem do mesmo, de acordo a Portaria 2.600, de acordo com a concessão da CTN para transplantes de fígado e pelo MELD real.

Tabela 2 - Complicações da cirrose e a possibilidade de transplante hepático:

Complicações	Critérios* Especiais	Concessão de SPE**	Possibilidade de TxH por MELD
Hemorragia varicosa repetição	Não	Não	Pouco provável
Ascite refratária / Hidrotórax hepático	Não	Sim	Pouco provável
Síndrome Hepatorrenal	Não	Não	Sim
Síndrome Hepatopulmonar	Sim	Não	Pouco provável
Encefalopatia hepática de repetição ou persistente	Não	Sim	Pouco provável
Carcinoma Hepatocelular	Sim	Não	Não
Redução de síntese	Não	Não	Sim
Desnutrição severa	Não	Não	Pouco provável
Colangites de repetição	Não	Sim	Pouco provável
Prurido intratável	Não	Sim	Pouco provável

*Portaria 2.600 de 21 de Outubro de 2009 ^[5].

** CTN ^[9].

Fonte: Elaborada pelo autores.

2.1.5 A dinâmica da lista de espera:

O conceito de avaliação dinâmica da lista de espera foi apresentado no estudo de Navasa & Bruix [2], publicado em 2010. Os autores descreveram o que chamaram de “farmacocinética” da lista de espera, explicada pela cinética de Michaelis-Menten. Nesse estudo foram avaliadas duas populações de pacientes candidatos a transplante: por cirrose descompensada (CIR) e a de candidatos por HCC, conforme a Figura1.

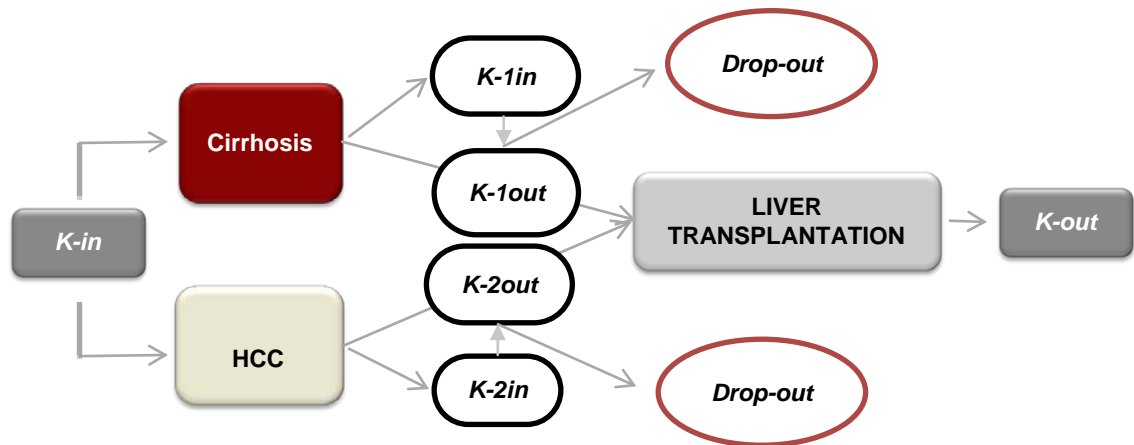


Figure 1. Cinética de Michaelis-Menten ^[2]

K-in: taxas de entrada na lista de espera

K-out: taxas de transplante hepático

K1in: taxas de pacientes transplantados por cirrose descompensada (CIR)

K2in: taxas de pacientes transplantados por carcinoma hepatocelular (HCC)

K1out: *drop-out* por CIR

K2out: *drop-out* por HCC

A dinâmica da lista de espera para transplante hepático é determinada pelas taxas K-in: taxas de entrada na lista de espera; K-out: taxas de transplante hepático; K-1in: taxas de pacientes transplantados por CIR; K-2in: taxas de pacientes transplantados por HCC; K1-out: *drop-out* por CIR; K2-out: *drop-out* por HCC, conforme sugerido no estudo^[2].

A abordagem da cinética da lista de espera permite expor essa dinâmica, uma vez que há limitações de tratamento, frente à crescente escassez de doadores. Os autores, ao transformarem a lista de espera em um modelo farmacocinético, com múltiplos compartimentos, onde se avalia a quantidade de pacientes que entram em lista e, sumariamente, o número de transplantes realizados, sugerem que é possível se visualizar o comportamento da lista, permitindo gerenciar melhor os recursos, se os órgãos estão distribuídos dentro de um sistema justo e que resultará no maior retorno possível de anos de vida para a própria comunidade ^[2].

Deveras, é impossível transplantar sem gerenciar uma lista. Esse gerenciamento pressupõe a existência de critérios, que por sua vez devem ser claros

e que permitam chances iguais de transplante a diversas populações de candidatos. Navasa & Bruix consideram que o objetivo da priorização em lista é assegurar que hajam taxas similares de inclusão em lista (K-in) e de transplante (K-out) para diferentes populações.

3 JUSTIFICATIVA

3 JUSTIFICATIVA

A comunidade transplantadora sabe que políticas de alocação de órgãos devem ser constante e criticamente avaliadas, para se ter certeza que estão cumprindo seus objetivos, beneficiando os candidatos a transplante de forma transparente e igualitária.

Nesse sentido, conhecer a dinâmica da lista de espera num hospital universitário pode auxiliar na compreensão dos diversos fatores associados à efetivação do transplante.

O escore MELD é utilizado para aferir a gravidade dos pacientes em lista e está bem determinado como fator prognóstico na cirrose avançada. Pacientes graves podem ser preteridos em lista de espera e isso pode inferir a isonomia em lista.

A estimativa das chances de transplante em três populações distintas em nosso meio, uma delas contemplada pelo escore MELD, os pacientes com cirrose descompensada, e duas onde a alocação do órgão depende de uma convenção - os pacientes com carcinoma hepatocelular e os transplantados por situações especiais- justifica este estudo e sua provável distorção.

4 QUESTÃO DE PESQUISA

4 QUESTÃO DE PESQUISA

Pacientes em lista de espera por cirrose descompensada ou por carcinoma hepatocelular têm chances iguais de transplante?

5 HIPÓTESE

5 HIPÓTESE

Pacientes listados por cirrose descompensada transplantam menos que pacientes listados por carcinoma hepatocelular.

6 OBJETIVOS

6 OBJETIVOS

6.1.Objetivo Geral:

Avaliar a dinâmica da lista de espera de pacientes candidatos a transplante hepático em um hospital universitário.

6.2.Objetivos Específicos:

Comparar o tempo de avaliação, as taxas de inclusão em lista, bem como as taxas de transplante, retirada de lista e sobrevida em pacientes adultos listados para transplante hepático por cirrose descompensada, carcinoma hepatocelular ou situações especiais, utilizando o modelo de cinética enzimática de Michaelis-Menten (“farmacocinético”) descrito por Navasa & Bruix.

7 ARTIGO

Name of Journal: World Journal of Hepatology

Manuscript Type: Prospective Study

Liver transplant waitlist dynamics: assessing the chances of getting a new liver

Arruda, S *et al* Liver transplant waitlist dynamics

Soraia Arruda, Michelle M Jacinto, Mário R Álvares-da-Silva

Soraia Arruda, Michelle Moraes Jacinto, Graduate Program in Gastroenterology and Hepatology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), 90035-003, Porto Alegre, RS, Brazil.

Mário Reis Álvares-da-Silva, GI-Hepatology Division, UFRGS, 90035-003, Porto Alegre, RS, Brazil.

Author contributions: All authors made substantial contributions to conception and design of the study, acquisition of data, or analysis and interpretation of data; drafted the article or made critical revisions related to important intellectual content of the manuscript; and gave final approval of the version of the article to be published

Supported by: FIPE/HCPA (Hospital de Clínicas de Porto Alegre Fund for Research and Event Promotion).

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to disclose.

Institutional review board statement: The study was approved by the institutional review board of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) (IRB No. 14-0347) (CAAE: 27256914.0.0000.5327).

Informed consent statement: Written informed consent was obtained from all individual participants included in the prospective cohort. The need for informed consent was waived for the patients in the retrospective cohort.

Data sharing statement: No additional data are available.

Correspondence to:

Soraia Arruda

Nurse. MSc candidate in the Graduate Program in Gastroenterology and Hepatology
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Rua Ramiro Barcelos, 2350, 2º andar

90035-903 - Porto Alegre, RS

Brazil

so_arruda@hotmail.com Phone/Fax: +55-51-3359.8307

Abstract

AIM: To compare transplant rates, delisting, and survival between candidates with decompensated cirrhosis (CIR), special conditions (SPE), and hepatocellular carcinoma (HCC).

METHODS: We carried out two studies: one retrospective (Aug 2008-Jul 2009, including 189 enlisted patients) and one prospective (Nov 2012-May 2014, with a follow-up period up to Nov 2015, including 169 LT candidates), comparing CIR, HCC, and SPE. The following variables were assessed: K-in (rates of waitlist entry – K-1in if CIR, K-2in if HCC, and K-3in if SPE); K-out (rate of LT); K-1out (drop-out in CIR); K-2out (drop-out in HCC); and K-3 out (drop-out in SPE).

RESULTS: In the retrospective study, 112 cases (59.3%) were due to CIR, 63 (33.3%) to HCC, and 14 (7.4%) to SPE. The median times from selection to enlisting were 194 days (95% CI 152-236), 36 days (95% CI 21-50), and 98 days (95% CI 0-308) for CIR, HCC, and SPE, respectively ($P<0.001$). Of the 86 transplanted patients (K-out = 45.5%), 31 had CIR (K-1in = 27.7%), 44 HCC (K-2in = 69.8%), and 11 SPE (K-3in = 88.6%) ($P<0.001$). Drop-out rates were higher in CIR (K-1out = 64.3%, K-2out = 30.2%, K-3out = 21.4%, $P<0.001$). The HR for LT was 85% (95% CI 1.35-2.55) higher in HCC than CIR. In the prospective study, 110 out of 167 evaluated patients were enlisted (K-in = 65.9%). The median times from selection to enlisting were 783 days (95% CI 330-1236), 52 days (95% CI 17-87), and 184 days (95% CI 19-349) for CIR, HCC, and SPE, respectively ($P<0.001$). Regarding LT, K1-in was 21.7%, K2-in, 76.4%, and K3-in, 92.9% ($P<0.001$). K-out was 57.3% (63/110), K1-out = 50%, K2-out = 21.1%, and K3-out = 3.84% ($P<0.001$). HR for LT was 329% times higher in HCC than CIR (HR = 4.29; 95%CI = 2.74–6.72).

CONCLUSION: Patients with CIR are less likely to be transplanted, suggesting that the current organ allocation system does not allow an equitable process for all candidates.

Keywords: Liver transplantation; Liver diseases; Hepatocellular carcinoma; Liver cirrhosis; Resource allocation; Waiting lists

Core tip:

This study evaluated the liver transplant (LT) waitlist dynamics of 358 candidates with decompensated cirrhosis (CIR), hepatocellular carcinoma (HCC), and special conditions (SPE) included in an LT program. Patients with CIR had a longer time from selection to enlisting, were less likely to be listed, had higher dropout rates, and were less likely to be transplanted. In addition, the chance of being transplanted was 329% greater for patients with HCC than for patients with CIR.

Arruda S, Jacinto MM, Álvares-da-Silva MR. Liver transplant waiting list dynamics: evaluating the chances of getting a new liver.

INTRODUCTION

Liver transplantation (LT) is the treatment of choice for a number of serious and life-threatening liver diseases. However, the fixed number of donors has been a major obstacle to the performance of more procedures. Moreover, organ allocation policies are not always based on fair and objective parameters^[1-7].

The Model for End-Stage Liver Disease (MELD) allocation system was introduced in Brazil in 2006. In cases of hepatocellular carcinoma (HCC), extra points are given to patients in addition to the MELD score, that is, upon inclusion on the transplant waiting list, these patients are given an additional score of 20, progressing to a score of 24 at 3 months and a score of 29 at 6 months after waitlist inclusion. Patients with decompensated cirrhosis (CIR) are transplanted based on their actual MELD score, except when classified as transplantation special conditions (SPE), such as refractory ascites and intractable pruritus^[1-12].

Hepatitis C virus (HCV) infection remains a major cause of chronic liver disease worldwide and is the leading cause of LT. Current treatment with pegylated interferon (IFN)-free regimens achieves high rates of sustained virological response (SVR), including patients with cirrhosis^[13]. The use of antiviral therapy in patients with CIR is a recent development, leading to disease regression, reduction in the risk of complications (such as liver failure), decrease in portal hypertension, and reduction in morbidity and mortality rates, including potential exclusion from the LT waiting list^[14, 15].

A European study involving 11 transplant centers showed that patients without HCC with lower MELD scores had a higher chance of being delisted because they were not “close to LT” and tolerated treatment better, and these patients were also less likely to die on the waiting list^[16]. Severely decompensated patients, with low chance of improving liver function, may require treatment after LT, but a reduction in MELD scores without significant clinical improvement may hinder their access to transplantation, the so-called “MELD purgatory”. Therefore, the decision on the best time to treat HCV infection must be made on a case-by-case basis, always taking into account local organ allocation policies, disease severity, and type of medication available^[14, 16]. Post-transplant management is known to provide high SVR rates, higher than those described in patients with CIR, which would justify treatment after LT.

Liver graft allocation has been a subject of discussion^[1-5, 8-10]. The study by Navasa & Bruix^[5] described the pharmacokinetics of the waiting list, which is explained

by Michaelis-Menten kinetics, and evaluated two populations of transplant candidates: 1) patients with CIR and 2) patients with HCC, as shown in Figure 1. The authors considered that the aim of establishing priority in the waiting list is to ensure similar enlistment (K-in) and transplant (K-out) rates in both populations in order to ensure an equitable system for all candidates.

The aim of the present study was to compare evaluation time, transplant rates, delisting of patients and survival of LT candidates divided into 3 populations: candidates with CIR, candidates with SPE, and candidates with HCC included in a LT program at a major hospital in southern Brazil.

METHODS

A total of 358 LT candidates included in the Adult Liver Transplant Program at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a university-affiliated tertiary care hospital in southern Brazil, were evaluated. The study consisted of a retrospective cohort of patients waitlisted for LT between August 2008 and July 2009 and a prospective cohort of patients with an indication for LT between October 2012 and May 2014, followed until November 2015. First, we retrospectively evaluated all waitlisted patients for a short period of time (2008-2009). Then, based on these results, we chose to prospectively evaluate all candidates from the time of indication for LT until the procedure, thereby comparing these results against those obtained retrospectively. All patients aged >18 years with an indication for LT due to clinical complications of CIR or HCC were eligible for inclusion. LT candidates due to non-cirrhotic causes or who required retransplantation or urgent transplantation were excluded.

The following variables were analyzed for all patients in both cohorts: age, sex, disease etiology, date of indication for LT, date of waiting list registration, evaluation time (time elapsed between indication and listing), length of time on the waiting list, drop-out, date of the final event, date of LT, post-transplant death, and date of post-transplant death. In the prospective cohort, the following variables were also analyzed: MELD score at indication for LT, MELD at the time of listing, actual and corrected MELD prior to surgery, and MELD-sodium (MELD-Na).

In both cohorts, the participants were divided into 3 groups: patients with CIR, HCC, and SPE. SPE were defined as conditions in which, as in HCC, extra points are given to patients in addition to the MELD score, such as in persistent hepatic

encephalopathy, refractory ascites, hepatic hydrothorax, intractable pruritus, and recurrent cholangitis, in accordance with current legislation in the country^[12].

The LT waitlist dynamics was determined based on the following rates: *K-in*: rate of patients entering the waiting list; *K-out*: rate of LT; *K-1in*: rate of transplanted patients due to CIR; *K-2in*: rate of transplanted patients due to HCC; *K-3in*: rate of transplanted patients due to SPE; *K-1out*: rate of drop-out in CIR; *K-2out*: rate of drop-out in HCC; and *K-3out*: rate of drop-out in SPE.

The data were tabulated in a Microsoft Excel spreadsheet and analyzed using SPSS, version 21.0. A value of $P < 0.05$ (two-tailed) was considered statistically significant. In the descriptive analysis, continuous variables with normal distribution were expressed as mean (SD) and with skewed distribution were expressed as median and interquartile range. Categorical variables were expressed as absolute numbers and percentages. In the inferential analysis, the log-rank test was used to compare survival curves estimated by the Kaplan-Meier method. The Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests were used to compare the length of time from waiting list registration and indication until LT between groups and per blood type. Group effects on the probability of LT were assessed by hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (95% CI).

RESULTS

A total of 358 patients were included, 189 in the retrospective arm and 169 in the prospective arm of the study. Two patients in the prospective cohort were censored. The general characteristics of the patients are shown in Table 1. There was no difference between the 3 groups (CIR, HCC, and SPE) in sex ratio in either cohort. Chronic HCV infection was the most common cause of LT in both cohorts. The mean age of patients with HCC was significantly higher than that of patients in the other 2 groups in both cohorts; these patients also had a higher rate of HCV infection.

Regarding evaluation time, the time elapsed between indication and listing was longer for patients with CIR in both cohorts (Table 2).

Table 3 shows the rate of patients who entered the waiting list per group in both cohorts. After 3 months of pre-transplant evaluation, more than half of the patients with HCC (62.9% in the retrospective cohort and 61.9% in the prospective cohort) were listed, whereas only 28.2% and 17.1% of patients with CIR, respectively, were listed.

The SPE group had higher wait-listing rates than the CIR group in both cohorts ($P < 0.001$).

In the prospective cohort, MELD scores were evaluated at different time points and the results are shown in Table 4. Patients with CIR needed to achieve a MELD score much higher than that of patients in the other 2 groups to be transplanted. Before LT, the corrected MELD score was 24 in both the HCC and SPE groups. Regarding length of time on the LT waiting list candidates with CIR waited fewer days (54 days) than other patients (Table 5), which may be explained by the high drop-out rate in this group (50%). There was no difference in length of time on the LT waiting list between ABO blood types.

In the retrospective cohort, all patients were listed for LT: 59.3% with CIR, 33.3% with HCC, and 7.4% with SPE. The K-out rate for this cohort was 45.5%. Transplant rates were 27.7% for patients with CIR (K-1in), 69.8% for patients with HCC (K-2in), and 88.6% for patients with SPE (K-3in) ($P < 0.001$). Regarding drop-out rates, 94 patients were delisted (49.7%). Per group, drop-out rates were 64.3% for patients with CIR (K-1out), 30.2% for patients with HCC (K-2out), and 21.4% for patients with SPE (K-3out) ($P < 0.001$). Death was the most common reason for drop-out. Of 94 delisted patients, 80 died (85.1%)—53.6% with CIR, 28.6% with HCC, and 14.3% with SPE (Figure 2).

In the prospective cohort, 65.9% of patients undergoing pre-transplant evaluation were included on the waiting list (K-in). Of these, 41.8% had CIR, 34.5% had HCC, and 23.6% had SPE ($P < 0.001$). The K-out rate for this cohort was 57.3%. Transplant rates were 21.7% for patients with CIR (K-1in), 76.4% for patients with HCC (K-2in), and 92.3% for patients with SPE (K-3in) ($P < 0.001$). Drop-out rates were 50.0% in CIR (K-1out), 21.1% in HCC (K-2out), and 3.84% in SPE (K-3out) ($P < 0.001$) (Figure 3). Death was also the most frequent reason for drop-out, accounting for 43.8% of cases. Per group, the death rate was 45.8% in CIR (K-1out) and 37.5% in HCC (K-2out); in SPE (K-3out), no candidate had died until the time of analysis (0.0%).

Survival rates were similar in the 3 groups in the prospective cohort: 80% for CIR, 85.9% for HCC, and 72.4% for SPE. Survival was maintained for the following years in both the HCC and CIR groups, but decreased to 57.9% in the SPE group (Table 6). Figure 4 shows the survival curves for the 3 groups of patients in both the retrospective and prospective cohorts.

In both cohorts, patients with HCC had a higher chance of being transplanted. In the retrospective cohort, these patients were 85% more likely to be transplanted (HR=1.85; 95%CI 1.35–2.55) than patients with CIR; in the prospective cohort, this probability reached 329% (HR=4.29; 95%CI 2.74-6.72).

DISCUSSION

The present study showed that, in a sample of patients with liver disease, particularly related to HCV infection, patients with CIR were less frequently transplanted than those with HCC or SPE. These patients also waited longer from selection to inclusion, were less likely to be listed at all, and had higher drop-out and mortality rates. In addition, the chance of being transplanted was 329% greater for patients with HCC than for patients with CIR. Some studies have shown that, even if MELD score cannot reflect the risk of drop-out due to tumor progression, patients with HCC appear to benefit from the current policy of exception point allocation^[7,17]. Indeed, Mehta et al. reported that patients with HCC are less likely to die on the list than are other patients^[18]. Likewise, another study that compared the LT opportunities of waitlisted patients with HCC vs. those without HCC found a significantly higher likelihood of transplantation in the HCC group^[19]. Another investigation found that the rate of waitlist removal for death or clinical deterioration was significantly higher in non-HCC candidates, which suggests that the current practice of awarding exception points to patients with HCC should be reassessed^[20].

In 2003, the Bologna Transplantation Center proposed a MELD adjustment based on native MELD scores or laboratory tests which added 1 point to the score for every month on the list plus the tumor stage score, which remains a matter of debate. This illustrates the continuing concern of the transplant community regarding this topic^[21].

In the present study, the median MELD score was higher in the CIR group at all time points evaluated: at indication for LT, at the time of listing, and before LT. This means that patients with CIR represent more severe cases based not only on the clinical point of view but also on MELD score. In addition, for these patients drop-out was equivalent to death. Patients with HCC and SPE benefit from the “exception” points and often get transplanted with a MELD score of 24 before 6 months on the waiting list.

There has been much debate on the optimal timing of hepatitis C treatment in patients with decompensated cirrhosis^[22-25]. Case series have shown that cure rates with direct-acting antivirals are lower in Child-Pugh class C patients, but evidence suggests that antiviral therapy can lead to successful delisting. Berenguer et al. reported improvements in hepatic function (with a mean 0.3 g/dL increase in albumin, a median 0.4 mg/dL reduction in bilirubin, and a 50% reduction in the percentage of patients with refractory ascites) after 24 weeks of antiviral treatment in patients with CIR. Inactivation and even delisting can be common^[16,26]. This demonstrates some benefit of therapy in these patients, who still make up the largest population of LT candidates; however, even if SVR is achieved and the MELD score is reduced, in the absence of significant concomitant clinical improvement, the benefit of treatment is questionable – the aforementioned MELD purgatory, a situation in which successful treatment makes LT less likely. This remains one of the unaddressed issues concerning treatment of waitlisted patients. More recently, some evidence that treatment of hepatitis C may be associated with increased risk of recurrent HCC has been reported, somewhat controversially^[27, 28], as justification for the practice of choosing to treat HCV only after LT. EASL guidelines recommend that CIR patients with indications for LT and a MELD score ≥ 18 –20 be treated only after transplantation, as there is likelihood of significant improvement in hepatic function leading to delisting; however, if waiting time is expected to exceed 6 months, HCV can be treated before LT^[13].

On the other hand, treating HCV after LT yields excellent results, as demonstrated in several case series^[29-31].

In the present study, the odds of receiving LT were much lower in patients with decompensated cirrhosis than in patients with HCC. This corroborates the impression that deciding to postpone treatment until the post-transplant period actually penalizes HCV patients, depriving them of the possibility of achieving virologic cure and delisting, without offering a real chance at transplantation in return. In this context, it appears more appropriate that the decision to implement HCV therapy before or after LT should be based on the local reality of organ allocation, local transplant policies (i.e., whether they prioritize sicker patients), and the number of available donors. At facilities and locations where organs are scarce and sicker patients are not prioritized for LT, ensuring that waitlisted patients get every chance of improvement – which includes treatment of HCV infection – appears to be the best decision.

In conclusion, patients with CIR are less likely to be transplanted than patients with HCC and SPE. This finding suggests that the current organ allocation policy should be reassessed to ensure an equitable process for all LT candidates.

REFERENCES

1. **Wang VS**, Saab S. Liver transplantation in the era of model for end-stage liver disease. *Liver Int* 2004; **24**: 1-8 [PMID: 10.1111/j.1478-3231.2004.00888.x: 10.1111/j.1478-3231.2004.00888.x]
2. **Berry K**, Ioannou GN. Are patients with Child's A cirrhosis and hepatocellular carcinoma appropriate candidates for liver transplantation? *Am J Transplant* 2012; **12**: 706-717 [PMID: 10.1111/j.1600-6143.2011.03853.x: 10.1111/j.1600-6143.2011.03853.x]
3. **Toso C**, Majno P, Berney T, Morel P, Mentha G, Combescure C. Validation of a dropout assessment model of candidates with/without hepatocellular carcinoma on a common liver transplant waiting list. *Transpl Int* 2014; **27**: 686-695 [PMID: 10.1111/tri.12323: 10.1111/tri.12323]
4. **Vitale A**, Volk ML, De Feo TM, Burra P, Frigo AC, Ramirez Morales R, De Carlis L, Belli L, Colledan M, Faggioli S, Rossi G, Andorno E, Baccarani U, Regalia E, Vivarelli M, Donatiggio M, Cillo U, Liver Transplantation North Italy Transplant program working g. A method for establishing allocation equity among patients with and without hepatocellular carcinoma on a common liver transplant waiting list. *J Hepatol* 2014; **60**: 290-297 [PMID: 10.1016/j.jhep.2013.10.010: 10.1016/j.jhep.2013.10.010]
5. **Navasa M**, Bruix J. Multifaceted perspective of the waiting list for liver transplantation: the value of pharmacokinetic models. *Hepatology* 2010; **51**: 12-15 [PMID: 10.1002/hep.23332: 10.1002/hep.23332]
6. **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 [PMID: 10.1053/jhep.2001.22172: 10.1053/jhep.2001.22172]
7. **Mehta N**, Dodge JL, Goel A, Roberts JP, Hirose R, Yao FY. Identification of liver transplant candidates with hepatocellular carcinoma and a very low dropout risk: implications for the current organ allocation policy. *Liver Transpl* 2013; **19**: 1343-1353 [PMID: 3883622 10.1002/lt.23753: 10.1002/lt.23753]
8. **Toso C**, Asthana S, Bigam DL, Shapiro AM, Kneteman NM. Reassessing selection criteria prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma utilizing the Scientific Registry of Transplant Recipients database. *Hepatology* 2009; **49**: 832-838 [PMID: 10.1002/hep.22693: 10.1002/hep.22693]

9. **Toso C**, Mazzaferro V, Bruix J, Freeman R, Mentha G, Majno P. Toward a better liver graft allocation that accounts for candidates with and without hepatocellular carcinoma. *Am J Transplant* 2014; **14**: 2221-2227 [PMID: 10.1111/ajt.12923: 10.1111/ajt.12923]
10. **Aguirre-Valadez J**, Torre A, Vilatobá M, Contreras A, Sánchez-Cedillo A, Antolinez-Motta J, García-Juárez I. [Indications for liver transplant]. *Rev Invest Clin* 2014; **66**: 534-546
11. **Bhoori S**, Mazzaferro V. Current challenges in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; **28**: 867-879 [PMID: 10.1016/j.bpg.2014.08.001: 10.1016/j.bpg.2014.08.001]
12. **Brasil. Ministério da Saúde**. Portaria nº 2.600, de 21 de Outubro de 2009. Aprova o regulamento técnico do Sistema Nacional de Transplantes. Cited 2017-02-06. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html
13. **European Association for the Study of the Liver**. Electronic address eee. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017; **66**: 153-194 [PMID: 10.1016/j.jhep.2016.09.001: 10.1016/j.jhep.2016.09.001]
14. **Berenguer M**. Last gasps of the hepatitis C virus dragon: Direct acting antiviral failures and hepatitis C virus-positive donors. *Liver Transpl* 2016; **22**: 47-51 [PMID: 10.1002/lt.24520: 10.1002/lt.24520]
15. **van der Meer AJ**, Berenguer M. Reversion of disease manifestations after HCV eradication. *J Hepatol* 2016; **65**: S95-S108 [PMID: 10.1016/j.jhep.2016.07.039: 10.1016/j.jhep.2016.07.039]
16. **Belli LS**, Berenguer M, Cortesi PA, Strazzabosco M, Rockenschaub SR, Martini S, Morelli C, Donato F, Volpes R, Pageaux GP, Coilly A, Fagioli S, Amaddeo G, Perricone G, Vinaixa C, Berlakovich G, Facchetti R, Polak W, Muiesan P, Duvoux C, European L, Intestine A. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: A European study. *J Hepatol* 2016; **65**: 524-531 [PMID: 10.1016/j.jhep.2016.05.010: 10.1016/j.jhep.2016.05.010]
17. **Washburn K**, Edwards E, Harper A, Freeman R. Hepatocellular carcinoma patients are advantaged in the current liver transplant allocation system. *Am J Transplant* 2010; **10**: 1643-1648 [PMID: 10.1111/j.1600-6143.2010.03127.x: 10.1111/j.1600-6143.2010.03127.x]

18. **Mehta N**, Heimbach J, Hirose R, Roberts JP, Yao FY. Minimal transplant survival benefit for hepatocellular carcinoma: is it real or an overestimation of waitlist life expectancy? *Gastroenterology* 2016; **150**: 533-534 [PMID: 10.1053/j.gastro.2015.08.059: 10.1053/j.gastro.2015.08.059]
19. **Toso C**, Dupuis-Lozeron E, Majno P, Berney T, Kneteman NM, Perneger T, Morel P, Mentha G, Combescure C. A model for dropout assessment of candidates with or without hepatocellular carcinoma on a common liver transplant waiting list. *Hepatology* 2012; **56**: 149-156 [PMID: 10.1002/hep.25603: 10.1002/hep.25603]
20. **Goldberg D**, French B, Abt P, Feng S, Cameron AM. Increasing disparity in waitlist mortality rates with increased model for end-stage liver disease scores for candidates with hepatocellular carcinoma versus candidates without hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2012; **18**: 434-443 [PMID: 3319293 10.1002/lt.23394: 10.1002/lt.23394]
21. **Piscaglia F**, Camaggi V, Ravaioli M, Grazi GL, Zanello M, Leoni S, Ballardini G, Cavrini G, Pinna AD, Bolondi L. A new priority policy for patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation within the model for end-stage liver disease system. *Liver Transpl* 2007; **13**: 857-866 [PMID: 10.1002/lt.21155: 10.1002/lt.21155]
22. **Terrault NA**, McCaughan GW, Curry MP, Gane E, Fagiuoli S, Fung JYY, Agarwal K, Lilly L, Strasser SI, Brown KA, Gadano A, Kwo PY, Burra P, Samuel D, Charlton M, Pessoa MG, Berenguer M. International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Hepatitis C Management in Liver Transplant Candidates. *Transplantation* 2017; **101**: 945-955 [PMID: 10.1097/TP.0000000000001708: 10.1097/TP.0000000000001708]
23. **Anand AC**. Potential Liver Transplant Recipients with Hepatitis C: Should They Be Treated Before or After Transplantation? *J Clin Exp Hepatol* 2017; **7**: 42-54 [PMID: 5357718 10.1016/j.jceh.2017.01.116: 10.1016/j.jceh.2017.01.116]
24. **Asselah T**, Boyer N, Saadoun D, Martinot-Peignoux M, Marcellin P. Direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection: optimizing current IFN-free treatment and future perspectives. *Liver Int* 2016; **36** Suppl 1: 47-57 [PMID: 10.1111/liv.13027: 10.1111/liv.13027]
25. **Barsa JE**, Branch AD, Schiano TD. A pleasant dilemma to have: to treat the HCV patient on the waiting list or to treat post-liver transplantation? *Clin Transplant* 2015; **29**: 859-865 [PMID: 10.1111/ctr.12596: 10.1111/ctr.12596]

26. **Charlton M**, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS, Jr., Fried MW, Terrault NA, O'Leary JG, Vargas HE, Kuo A, Schiff E, Sulkowski MS, Gilroy R, Watt KD, Brown K, Kwo P, Pungpapong S, Korenblat KM, Muir AJ, Teperman L, Fontana RJ, Denning J, Arterburn S, Dvory-Sobol H, Brandt-Sarif T, Pang PS, McHutchison JG, Reddy KR, Afdhal N, Investigators S-. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. *Gastroenterology* 2015; **149**: 649-659 [PMID: 10.1053/j.gastro.2015.05.010: 10.1053/j.gastro.2015.05.010]
27. **Werner JM**, Adenugba A, Protzer U. Immune Reconstitution After HCV Clearance With Direct Antiviral Agents: Potential Consequences for Patients With HCC? *Transplantation* 2017; **101**: 904-909 [PMID: 10.1097/TP.0000000000001606: 10.1097/TP.0000000000001606]
28. **Reig M**, Marino Z, Perello C, Inarrairaegui M, Ribeiro A, Lens S, Diaz A, Vilana R, Darnell A, Varela M, Sangro B, Calleja JL, Forn X, Bruix J. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol* 2016; **65**: 719-726 [PMID: 10.1016/j.jhep.2016.04.008: 10.1016/j.jhep.2016.04.008]
29. **Forns X**, Berenguer M, Herzer K, Sterneck M, Donato MF, Andreone P, Faggioli S, Cieciora T, Durlík M, Calleja JL, Marino Z, Shukla U, Verbinnen T, Lenz O, Ouwerkerk-Mahadevan S, Peeters M, Janssen K, Kalmeijer R, Jessner W. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of simeprevir, daclatasvir, and ribavirin in patients with recurrent hepatitis C virus genotype 1b infection after orthotopic liver transplantation: The Phase II SATURN study. *Transpl Infect Dis* 2017; [PMID: 10.1111/tid.12696: 10.1111/tid.12696]
30. **Manns M**, Forn X, Samuel D, Denning J, Arterburn S, Brandt-Sarif T, Dvory-Sobol H, Pang PS, McHutchison JG, Gane E, Mutimer D. Ledipasvir/Sofosbuvir With Ribavirin Is Safe and Efficacious in Decompensated and Post-Liver Transplantation Patients With HCV Infection: Preliminary Results of the SOLAR-2 Trial. *J Hepatol* 2015; **62** (suppl 2): S187–S188
31. **Fontana RJ**, Brown RS, Jr., Moreno-Zamora A, Prieto M, Joshi S, Londono MC, Herzer K, Chacko KR, Stauber RE, Knop V, Jafri SM, Castells L, Ferenci P, Torti C, Durand CM, Loiacono L, Lionetti R, Bahirwani R, Weiland O, Mubarak A, ElSharkawy AM, Stadler B, Montalbano M, Berg C, Pellicelli AM, Stenmark S, Vekeman F, Ionescu-Ittu R, Emond B, Reddy KR. Daclatasvir combined with

sofosbuvir or simeprevir in liver transplant recipients with severe recurrent hepatitis C infection. *Liver Transpl* 2016; **22**: 446-458 [PMID: 10.1002/lt.24416: 10.1002/lt.24416]

Table 1. General features

Variables	Total sample	CIR	HCC	SPE	P
Retrospective cohort	n =189	n=112	n=63	n=14	
Age, years – mean \pm SD	53.7 \pm 12.1	51.3 \pm 12.8 ^a	58.7 \pm 8.0 ^b	49.8 \pm 14.7 ^a	<0.001
Male – n (%)	114 (60.3)	67 (59.8)	39 (61.9)	8 (57.1)	0.934
HCV – n (%)	130 (68.8)	66 (58.9)	57 (90.5)*	7 (50.0)	<0.001
Prospective cohort	n=167	n=94	n=45	n=28	
Age, years – mean \pm SD	53.2 \pm 12.8	51.0 \pm 14.2 ^a	60.0 \pm 6.7 ^b	49.8 \pm 11.5 ^a	<0.001
Male – n (%)	100 (59.9)	55 (58.5)	27 (60.0)	18 (64.3)	0.861
HCV – n (%)	94 (56.3)	50 (53.2)	35 (77.8)*	9 (32.1)	<0.001

CIR, decompensated cirrhosis; HCC, hepatocellular carcinoma; SPE, special conditions; HCV, hepatitis C virus infection.

^{a,b} Means with the same superscript letter are not significantly different at the 5% significance level determined by Tukey's test.

* Statistically significant association by adjusted residual analysis at 5% significance level.

Table 2. Time elapsed between transplant indication and listing

Variables	Retrospective cohort (n=189)			Prospective cohort (n=167)		
	CIR	HCC	SPE	CIR	HCC	SPE ^b
Days – median (95%CI) ^a	194 (152-236)	36 (21-50)	98 (0-308)	783 (330-1236)	52 (17-87)	184 (19-349)

CIR, decompensated cirrhosis; HCC, hepatocellular carcinoma; SPE, special conditions.

^a CIR vs HCC: retrospective: $P < 0.001$; prospective: $P < 0.001$.

^b SPE vs CIR: retrospective: $P = 0.188$; prospective: $P < 0.001$; SPE vs HCC: retrospective: $P < 0.001$; prospective: $P = 0.047$.

Table 3. Rate of patients entering the waiting list (K-in)

Groups	K-in (%)			Median (95%CI), months
	3 months	6 months	12 months	
Retrospective cohort				
HCC	62.9%	74.2%	83.9%	1.20 (0.72 – 1.68)
SPE	42.9%	64.3%	78.6%	3.27 (0.00 – 10.3)
CIR	28.2%	47.3%	71.8%	6.47 (5.07 – 7.87)
Prospective cohort				
HCC	61.9%	81.0%	88.6%	1.73 (0.55 – 2.92)
SPE	45.7%	47.1%	73.5%	6.13 (0.63 – 11.6)
CIR	17.1%	24.2%	40.1%	26.1 (11.0 – 41.2)

HCC, hepatocellular carcinoma; SPE, special conditions; CIR, decompensated cirrhosis.

Table 4. MELD scores at different time points: prospective cohort

MELD	Groups			P*
	CIR	HCC	SPE	
	Md (P25 – P75)	Md (P25 – P75)	Md (P25 – P75)	
At indication	15 (11 – 22) ^c	10 (8 – 11) ^a	12 (8 – 15) ^b	<0.001
At listing	18.5 (12 – 24) ^c	9 (7 – 12) ^a	13 (7.8 – 16.5) ^b	<0.001
Before transplant	25 (23.8 – 31.3) ^c	11 (9 – 13) ^a	13 (10.3 – 16) ^b	<0.001
MELD-Na	25 (23.8 – 32.8) ^c	11 (9.5 – 13) ^a	13.5 (10.3 – 18.8) ^b	<0.001
MELD-corrected	-	24 (24 – 29)	24 (24 – 29)	-

CIR, decompensated cirrhosis; HCC, hepatocellular carcinoma; SPE, special conditions;

Md, median.

^{a,b,c} Values with different superscript letters are significantly different at the 5% significance level determined by the Mann-Whitney test.

* Kruskal-Wallis test.

Table 5. Length of time on the waiting list: prospective cohort

	Groups			<i>P</i> *
	CIR (n=10)	HCC (n=29)	SPE (n=24)	
Time elapsed (days)	Md (P25 – P75)	Md (P25 – P75)	Md (P25 – P75)	
Waitlist inclusion to transplant	54 (31 – 103) ^a	160 (127 – 213) ^b	238 (137 – 391) ^c	0.001
Indication to transplant	205 (80 – 677)	235 (164 – 322) ^a	472 (212 – 634) ^b	0.036

CIR, decompensated cirrhosis; HCC, hepatocellular carcinoma; SPE, special conditions;

Md, median.

^{a,b,c} Values with different superscript letters are significantly different at the 5% significance level determined by the Mann-Whitney test.

* Kruskal-Wallis test.

Table 6. Survival rates after liver transplantation: prospective cohort

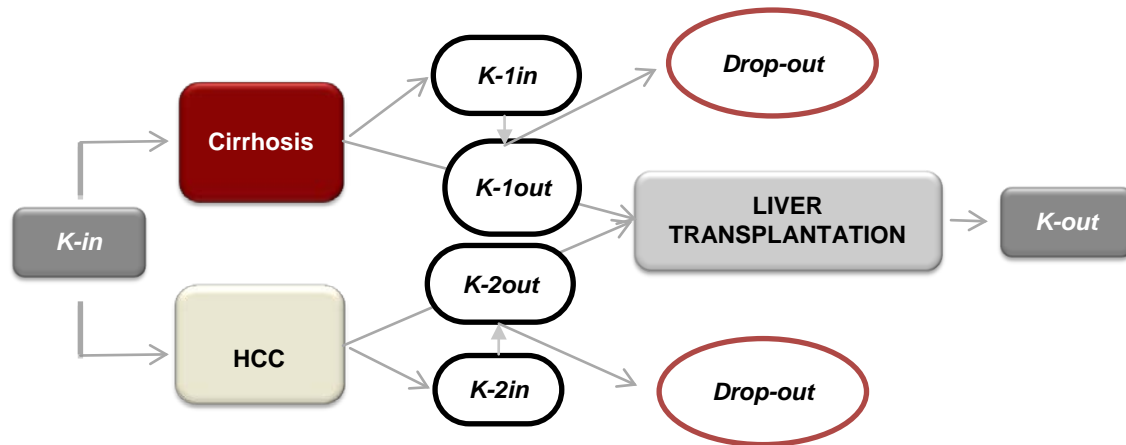
Groups*	Post-transplant survival (%)		
	1 year	2 years	3 years
CIR	80.0%	80.0%	80.0%
HCC	85.9%	73.5%	73.5%
SPE	72.4%	57.9%	57.9%
Overall	80.2%	69.3%	69.3%

CIR, decompensated cirrhosis; HCC, hepatocellular carcinoma; SPE, special conditions.

* CIR vs HCC: $P = 0.886$; CIR vs SPE: $P = 0.374$; SPE vs HCC: $P = 0.192$.

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Michaelis-Menten kinetics^[5]



$K-in$: rate of patients entering the waiting list

$K-out$: rate of liver transplants (LT)

$K-1in$: rate of transplanted patients due to decompensated cirrhosis (CIR)

$K-2in$: rate of transplanted patients due to hepatocellular carcinoma (HCC)

$K-1out$: rate of drop-out in CIR

$K-2out$: rate of drop-out in HCC

Figure 2. Pharmacokinetics of the waiting list in the retrospective cohort (n=189)

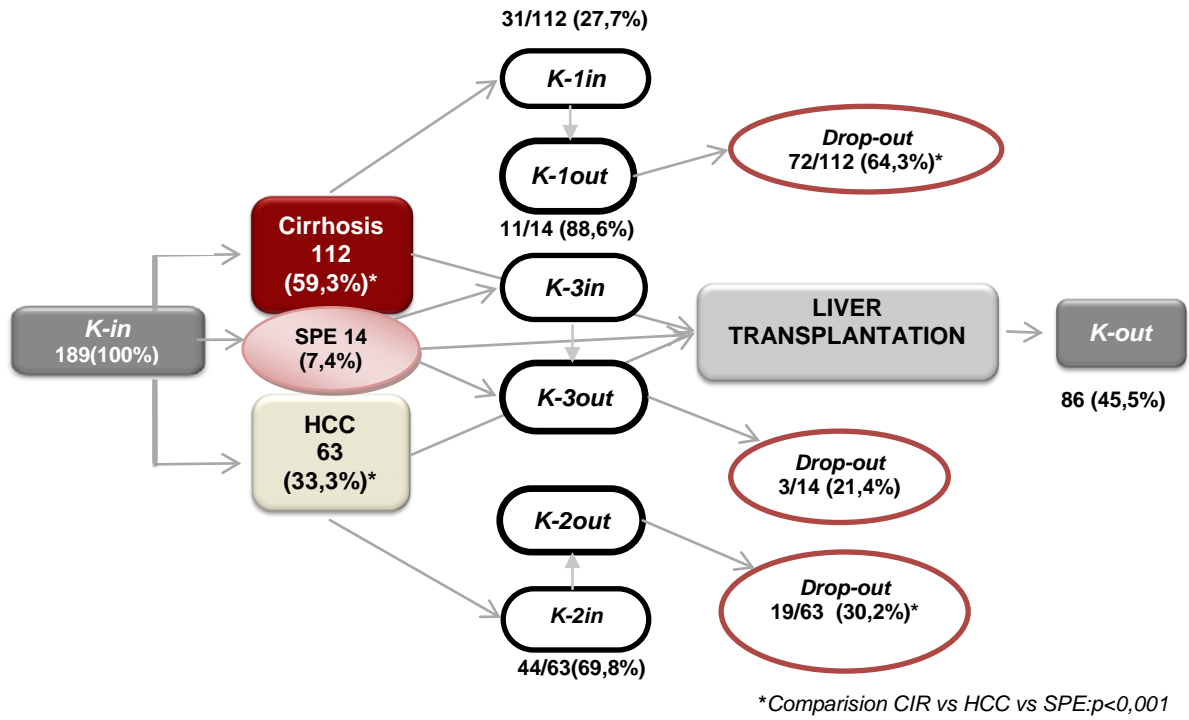


Figure 3. Pharmacokinetics of the waiting list in the prospective cohort (n=167)

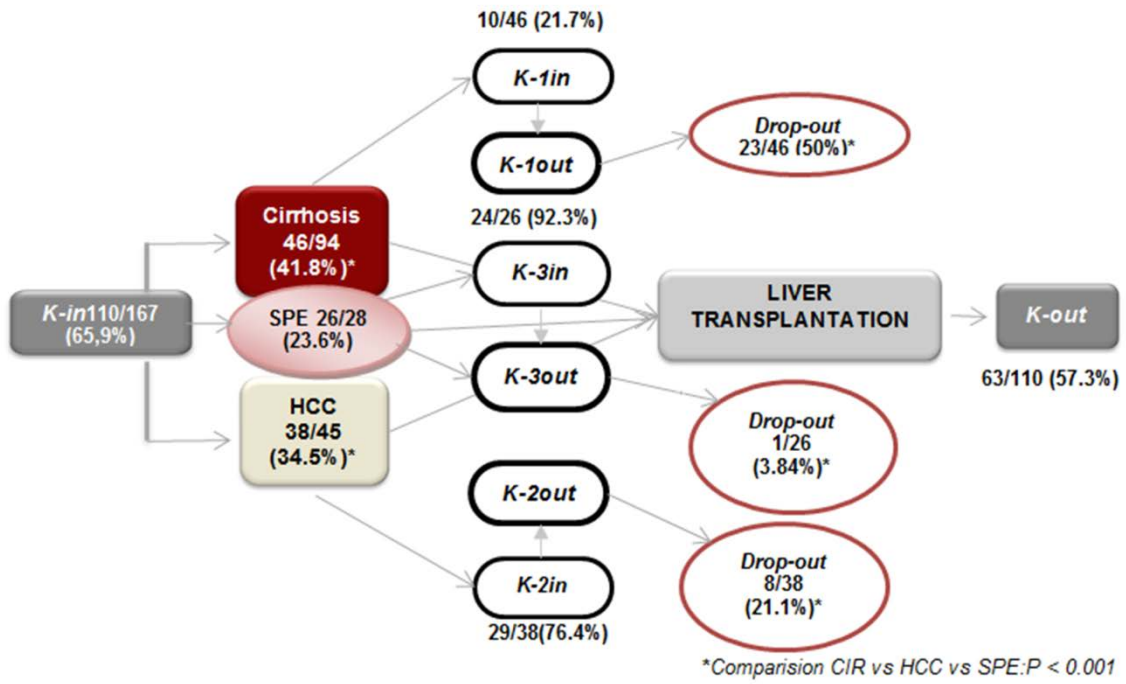
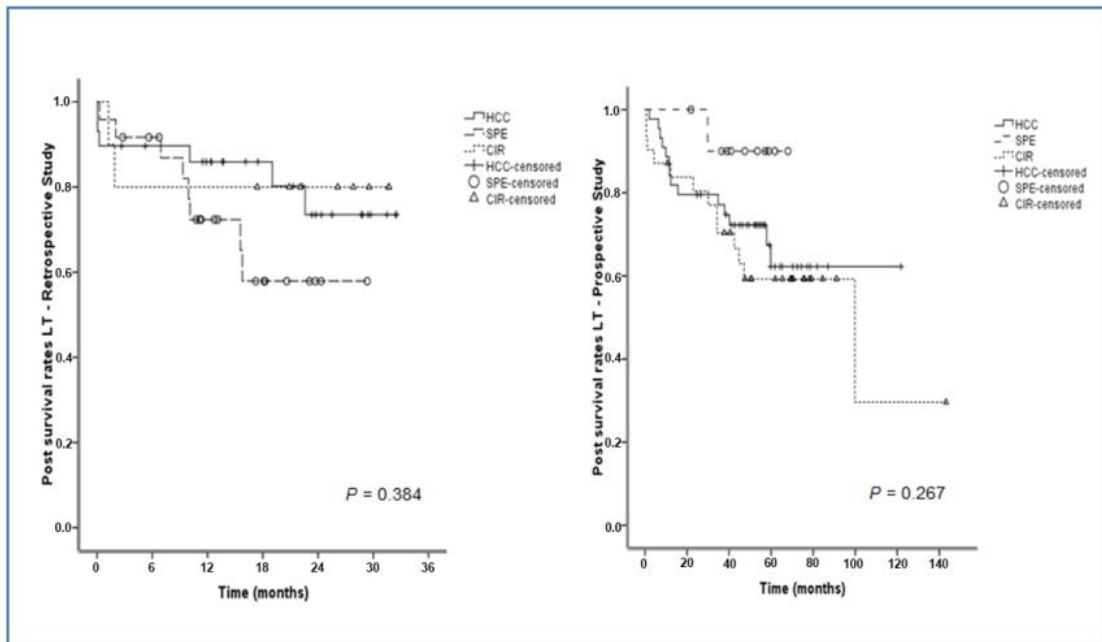


Figure 4. Survival rates after liver transplantation: Retrospective cohort vs prospective cohort.

CIR, decompensated cirrhosis; HCC, hepatocellular carcinoma; SPE, special conditions



8 CONCLUSÕES

8 CONCLUSÕES

De acordo com esse estudo, pacientes candidatos a transplante hepático por cirrose descompensada, carcinoma hepatocelular ou por situações especiais têm chances diferentes de transplante.

Pacientes com cirrose descompensada têm tempo de avaliação maior, menor chance de serem listados, maior taxa de *drop-out* e menor chance de serem transplantados que pacientes com carcinoma hepatocelular ou com situações especiais.

Nossos resultados sugerem uma política injusta de alocação de órgãos no Brasil.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS/PERSPECTIVAS

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS/PERSPECTIVAS

Recentemente têm sido discutidas as limitações do escore MELD como preditor de mortalidade e sobrevida pós-transplante, assim como as disparidades intrínsecas do sistema de alocação de fígados.

Com efeito, desenvolver políticas que estabeleçam a prioridade em lista nem sempre é uma tarefa fácil; e, se é inegável que a implementação do MELD resultou numa distribuição mais objetiva dos enxertos hepáticos, a complexidade das doenças hepáticas excede a capacidade de discriminação do escore. O principal exemplo desta limitação é o carcinoma hepatocelular, condição à qual são atribuídos pontos na inscrição em lista.

Esses pontos de exceção podem trazer vantagens em lista aos portadores de carcinoma hepatocelular, quando comparados com aqueles inscritos por cirrose descompensada. Ao alcançarem no Brasil 29 pontos ao cabo de 6 meses em lista, os pacientes com tumor tornam-se muito competitivos; ao contrário, pacientes com cirrose descompensada e com MELD acima de 29 costumam estar em mau estado geral, francamente descompensados e, não raro, com infecção ativa, o que diminui suas chances de transplante.

Ainda, estudos são necessários para definir quais são os pacientes com menor risco de recidiva tumoral pós-transplante. Apenas os critérios de Milão, baseados em tamanho e número de nódulos, parece ser insuficiente. Avanços nesta direção estão ocorrendo e, talvez em um futuro próximo, biomarcadores teciduais ou séricos possam identificar os melhores casos. De fato, um artigo recente salienta o risco de transplantar pacientes com carcinoma hepatocelular antes dos 6 meses, o que pode resultar na inclusão de tumores com comportamento biológico agressivo e alto risco de recorrência pós-transplante, apesar da adesão aos critérios de Milão. A sobrevida pós-transplante desses pacientes permanece ligeiramente pior do que para pacientes sem carcinoma hepatocelular, cuja recorrência tumoral ainda ocorre em 10% a 20% dos transplantados [60].

A sobrevida pós-transplante é, sem dúvida, um indicador importante do sucesso, mas não deve ser o único. A mortalidade geral dos pacientes listados deve ser também considerada. Aos transplantadores cabe desenvolver meios de equacionar este problema.

Assim parece que a política de alocação no Brasil necessita de uma revisão para equilibrar a distribuição de enxertos hepáticos.

Este estudo, ao mostrar que o acesso ao enxerto ainda é desigual, pode colaborar para o desenvolvimento de regras mais justas.

Avaliar a dinâmica em lista de espera em outros centros transplantadores brasileiros, ampliando o número de indivíduos estudados, poderia auxiliar na efetiva proposição de políticas públicas para a alocação de órgão em nosso país.

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Gottlieb J**, Gwinner W, Strassburg CP. [Allocation systems in transplantation medicine: Advantages and disadvantages]. [Article in German] *Internist (Berl)*. 2016 Jan; **57**(1):15-24.
2. **Navasa M**, Bruix J. Multifaceted perspective of the waiting list for liver transplantation: the value of pharmacokinetic models. *Hepatology* 2010; **51**: 12-15 [PMID: 10.1002/hep.23332: 10.1002/hep.23332].
3. 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 Feb;**33**(2):464-70.
4. **Asrani SK**, Kamath PS. Model for end-stage liver disease score and MELD exceptions: 15 years later. *Hepatology Int*. 2015 Jul;**9**(3):346-54.Epub 2015 May 28.
5. **Brasil. Ministério da Saúde**. Portaria nº 2.600, de 21 de Outubro de 2009. Aprova o regulamento técnico do Sistema Nacional de Transplantes. Cited 2017-02-06. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html
6. **Neuberger J**. MELD-based allocation of deceased donor livers: is equality possible? *Transpl Int*. 2016 May 10. doi: 10.1111/tri.12794. [Epub ahead of print].
7. **Berg CL**. Liver Transplantation in 2016: An Update. *N C Med J*. 2016 May-Jun; **77**(3):194-7. doi: 10.18043/ncm.77.3.194.
8. **Kwong AJ**, Fix OK. Update on the management of the liver transplant patient. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015 May;**31**(3):224-32.
9. **D'Albuquerque, L. A. C.** Câmara Técnica Nacional para os Transplantes de Fígado: novidades à vista. In: *Boletim da Sociedade Brasileira de Hepatologia*. 2012, V.9, p.4-5.
10. **Mehta N**, Dodge JL, Goel A, Roberts JP, Hirose R, Yao FY. Identification of liver transplant candidates with hepatocellular carcinoma and a very low dropout risk: implications for the current organ allocation policy. *Liver Transpl* 2013; **19**: 1343-1353 [PMID: 3883622 10.1002/lt.23753: 10.1002/lt.23753].
11. Bazerbachi F, Aby E, Lake JR. Selecting patients with hepatocellular carcinoma for liver transplantation: who should receive priority? *Liver Transpl*. 2013 Dec; **19**(12):1289-91.

12. **Escudero D**, Otero J, Menéndez de León B, Perez-Basterrechea M. Organ Donation and Elective Ventilation: A Necessary Strategy. *Biomed Res Int*. 2017; 2017:7518375. Epub 2017 Jan 15.
13. **Castro-e-Silva, O. Jr**; Sankarankutty, A.K. et al Liver Transplantation: indication and survival. *Acta Cirúrgica Brasileira - Vol 17 (Suplemento 3) 2002 – 85*.
14. **Bozkurt B**, Dayangac M, Tokat Y. Living Donor Liver Transplantation. *Chirurgia (Bucur)*. 2017 May-Jun;112(3):217-228.
15. **Transplante de fígado**. *Rev. Assoc. Med. Bras*. [online]. 1998, vol.44, n.2, pp.127-134. ISSN 0104-4230. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42301998000200011>.
16. **Registro Brasileiro de Transplantes**. RBT. 2016 Jan-dez [acessado em 09 ago. 2017];XXI(4). Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2016/rbt2016-lib.pdf>
17. **WR Kim**, JM Smith, MA Skeans, DP Schladt, MA Schnitzler, EB Edwards, AM Harper, JL Wainright, JJ Snyder, AK Israni e BL Kasiske Versão do Registro on-line: 28 de dezembro de 2013 ajt.12581 https://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/2012/pdf/03_liver_13.pdf (Acesso em 21 de Setembro 2017).
18. **Alvares-da-Silva MR**, Wedemeyer H, Cortez-Pinto H, Marques Souza de Oliveira CP. *Int J Hepatol* 2012; 2012:937202. Epub 2012 Dec 13.
19. Ferrarese A, Zanetto A, Gambato M, Bortoluzzi I, Nadal E, Germani G, Senzolo M, Burra P, Russo FP. Liver transplantation for viral hepatitis in 2015. *World J Gastroenterol*.2016. Jan 28;22(4):1570-81.
20. **Kim JM**, Lee KW, Song GW, Jung BH, Lee HW, Yi NJ, Kwon CH, Hwang S, Suh KS, Joh JW, Lee SK, Lee SG. Outcomes for patients with HCV after liver transplantation in Korea: a multicenter study. *Ann Surg Treat Res* 2016. Jan;90(1):36-42.Epub 2015 Dec 29.
21. **Thompson AJ**, Holmes JA . Treating hepatitis C - what's new? *Aust Prescr*. 2015 . Dec;38(6):191-7. Epub 2015 Sep 18.
22. Perumpail RB, Hahambis TA, Aggarwal A, Younossi ZM, Ahmed A. Treatment strategies for chronic hepatitis C prior to and following liver transplantation *World Hepatol* 2016. Jan 8;8(1):69-73.
23. **Pereira LM**, Martelli CM, Moreira RC, Merchan-Hamman E, Stein AT, Cardoso MR, Figueiredo GM, Montarroyos UR, Braga C, Turchi MD, Coral G, Crespo D, Lima

- ML, Alencar LC, Costa M, dos Santos AA, Ximenes RA. Prevalence and risk factors of Hepatitis C virus infection in Brazil, 2005 through 2009: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2013 Feb 1;13:60.
24. **Pinzani M**, Rosselli M, Zuckermann M. Liver cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2011 Apr;25(2):281-90.
25. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol.* 2013 Mar;58(3):593-608.
26. **Emmanuel A** Tsochatzis, Jaime Bosch, Andrew K Burroughs. Liver cirrhosis. *The Lancet*, Volume 383, Issue 9930, 2014, pp. 1749-1761.
27. 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 Mar 14;334(11):693-9.
28. [Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60:646.](#)
29. 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 Feb;33(2):464-70
30. **Asrani SK**, Kamath PS. Model for end-stage liver disease score and MELD exceptions: 15 years later. *Hepatol Int.* 2015 Jul;9(3):346-54. Epub 2015 May 28.
31. **Mattos AZ**, Mattos AA, Sacco FK, et al. Analysis of the survival of cirrhotic patients enlisted for liver transplantation in the pre- and post-meld era in southern Brazil. *Arq Gastroenterol* 2014;51:46–52).
32. **Asrani SK**, Kamath PS. Model for end-stage liver disease score and MELD exceptions: 15 years later. *Hepatol Int.* 2015 Jul;9(3):346-54. Epub 2015 May 28.
33. **Kamath PS**, W. Kim R. The model for end-stage liver disease (MELD). 26 February 2007 (*HEPATOLOGIA* 2007; 45: 797-805.)
34. **Leise MD**, Kim WR, Kremers WK, et al. A revised model for end-stage liver disease optimizes prediction of mortality among patients awaiting liver transplantation. *Gastroenterology* 2011; 140:1952.
35. https://optn.transplant.hrsa.gov/.../liver_pcproposal_review_board_guidance_201701.pdf

36. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W; Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology*. 2007 Sep;46(3):922-38.
37. **Angeli P**, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut* 2015;64:531–537.
38. **Wong F**, Angeli P New diagnostic criteria and management of Acute Kidney Injury *Journal of Hepatology* 2017 vol. 66 | 860–861.
39. **Schenk P**, Schöniger-Hekele M, Fuhrmann V, et al. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2003; 125:1042.
40. **Kim BJ**, Lee SC, Park SW, et al. Characteristics and prevalence of intrapulmonary shunt detected by contrast echocardiography with harmonic imaging in liver transplant candidates. *Am J Cardiol* 2004; 94:525.
41. **Zhang HY**, Han DW, Zhao ZF, et al. Multiple pathogenic factor-induced complications of cirrhosis in rats: a new model of hepatopulmonary syndrome with intestinal endotoxemia. *World J Gastroenterol* 2007; 13:3500.
42. **Lima BL**, França AV, Pazin-Filho A, et al. Frequency, clinical characteristics, and respiratory parameters of hepatopulmonary syndrome. *Mayo Clin Proc* 2004; 79:42.
43. **Vilstrup H**, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014; 60:715.
44. **Bajaj JS**, Wade JB, Sanyal AJ. Spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis: Implications for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2009; 50:2014.
45. Cash WJ, McConville P, McDermott E, McCormick PA, Callender ME, McDougall NI. Current concepts in the assessment and treatment of hepatic encephalopathy. *QJM*. 2010 Jan;103(1):9-16. doi: 10.1093/qjmed/hcp152. Epub 2009 Nov 10.
46. **Maldonado-Garza HJ**, Vázquez-Elizondo G, Gaytán-Torres JO, et al. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. *Ann Hepatol* 2011; 10 Suppl 2:S40.

47. **Gad** YZ, Zaher AA, Moussa NH, et al. Screening for minimal hepatic encephalopathy in asymptomatic drivers with liver cirrhosis. *Arab J Gastroenterol* 2011; 12:58.
48. **Vilstrup** H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014; 60:715.
49. **Costa** et al Ten-year experience with liver transplantation for hepatocellular carcinoma in a Federal University Hospital in the Northeast of Brazil. *Transplant Proc.* 2014 Jul-Aug.
50. **Toso** C, Mazzaferro V, Bruix J, Freeman R, Mentha G, Majno P. Toward a better liver graft allocation that accounts for candidates with and without hepatocellular carcinoma. *Am J Transplant.* 2014 Oct;14(10):2221-7. Epub 2014 Sep 12.
51. **Toso** C, Dupuis-Lozeron E, Majno P, et al. A model for dropout assessment of candidates with or without hepatocellular carcinoma on a common liver transplant waiting list. *Hepatology* 2012; 56: 149–156
52. **Vitale** A, Volk ML, De Feo TM, Burra P, Frigo AC, Ramirez Morales R, De Carlis L, et al. A method for establishing allocation equity among patients with and without hepatocellular carcinoma on a common liver transplant waiting list. *J Hepatol.* 2014 Feb;60(2):290-7. Epub 2013 Oct 23.
53. **Mehta** N, Yao FY. Hepatocellular cancer as indication for liver transplantation: pushing beyond Milan *Curr Opin Organ Transplant.* 2016 Jan 22.
54. Bazerbachi F, Aby E, Lake JR. Selecting patients with hepatocellular carcinoma for liver transplantation: who should receive priority? *Liver Transpl.* 2013 Dec;19(12):1289-91.
55. **Piscaglia** F, Camaggi V, Ravaioli M, Grazi GL, Zanello M, Leoni S, Ballardini G, Cavrini G, Pinna AD, Bolondi L. A new priority policy for patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation within the model for end-stage liver disease system. *Liver Transpl* 2007; 13: 857-866 [PMID: 10.1002/lt.21155: 10.1002/lt.21155].
56. **Wang** H, Yosipovitch G. New insights into the pathophysiology and treatment of chronic itch in patients with end-stage renal disease, chronic liver disease, and lymphoma. *Int J Dermatol* 2010; 49:1.

57. **Etter** L, Myers SA. Pruritus in systemic disease: mechanisms and management. *Dermatol Clin* 2002; 20:459.
58. **Boey** JH, Way LW. Acute cholangitis. *Ann Surg* 1980; 191:264.
59. **Kimura** Y, Takada T, Kawarada Y, et al. Definitions, pathophysiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007; 14:15.
60. **Mehta** N, Heimbach J, Lee D, Dodge JL, Harnois D, Burns J, Sanchez W, Roberts JP, Yao FY. Wait Time of Less Than 6 and Greater Than 18 Months Predicts Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplantation: Proposing a Wait Time "Sweet Spot". *Transplantation*. 2017 Sep;101(9):2071-2078.

11ANEXOS

ANEXO 1- Formulário para inclusão em Situação Especial - Encefalopatia Hepática



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA
COORDENAÇÃO-GERAL DO SISTEMA NACIONAL DE TRANSPLANTES
SAF Sul, Trecho II, Bloco F, Edifício Premium, 1º andar, sala 104
CEP 70.070-600 – Brasília/DF snt@saude.gov.br

Formulário para Situação Especial - Encefalopatia Hepática

Nome:	RGCT
Idade:	
Sexo:	Cor:
Serviço de Transplante Hepático:	ABO:

1) Causa da doença hepática:

2) Data da solicitação da inclusão como situação especial:

3) Carcinoma hepatocelular ou outras neoplasias malignas foram excluídas? [] Sim [] Não

4) Exames de Laboratório (até 30 dias): BT () INR () Creatinina () Sódio sérico () Data:

5) Tipo de encefalopatia: [] Encefalopatia episódica [] Encefalopatia persistente

6) Síndrome extrapiramidal: [] Sim [] Não

7) Número de episódios nos últimos 6 meses:

8) Indicar gravidade (Critérios de West Haven) Data:

- | |
|---|
| () 0 Ausência de alterações clínicas (sem anormalidades de personalidade ou comportamento). |
| () 1 Períodos insignificantes de comprometimento da consciência. déficits de atenção; dificuldade para somar ou subtrair; sonolência excessiva, insônia ou inversão do padrão de sono; euforia ou depressão (mais comumente o último). |
| () 2 Letargia ou apatia; desorientação; comportamento inadequado; comprometimento da fala. |
| () 3 Rebaixamento importante do nível de consciência, estupor. |
| () 4 Coma. |

9) Houve fatores desencadeantes? (Hemorragia? Infecção? Diuréticos? Outros?) [] Sim [] Não

10) Número e duração das admissões nos últimos 6 meses:

() Em enfermaria.	Data: _____
() Em pronto-socorro.	Data: _____
() Em unidade de tratamento intensivo.	Data: _____

11) Shunt portossistêmico espontâneo? [] Sim [] Não

12) Shunt portossistêmico cirúrgico ou TIPS? [] Sim [] Não

ENVIAR RELATÓRIO DETALHADO, ACOMPANHADO DE AVALIAÇÃO DE NEUROLOGISTA, COM DOCUMENTOS COMPROBATÓRIOS DAS INFORMAÇÕES PRESTADAS (RESUMOS DE INTERNAÇÕES, LAUDOS DE EXAMES LABORATORIAS E DE IMAGEM, ETC.)

Responsável pelas informações: Dr.....CRM

ANEXO 2 - Formulário para inclusão em Situação Especial - Ascite Refratária



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA
COORDENAÇÃO-GERAL DO SISTEMA NACIONAL DE TRANSPLANTES
SAF Sul, trecho II, bloco F, Edifício Premium, 1º andar, sala 104
CEP 70.070-600 – Brasília/DF snt@saude.gov.br

Ascite Refratária

Nome: _____	RGCT
Idade: _____	
Sexo: _____ Cor: _____	ABO: _____
Serviço de Transplante Hepático: _____	

1) Causa da doença hepática:

2) Data da solicitação da inclusão como situação especial:

3) Carcinoma hepatocelular ou outras neoplasias malignas foram excluídas? [] Sim [] Não

4) Exames de Laboratório (até 30 dias):

Valor de sódio urinário: ()

Data: _____

BT () INR () Creatinina () Sódio sérico ()

Data: _____

5) Dose máxima de diuréticos utilizada e tempo de uso:

Espironolactona: _____

Furosemida: _____

6) Dose atual de diuréticos utilizada e tempo de uso:

Espironolactona: _____

Furosemida: _____

7) Houve piora da função renal associada ao uso de diuréticos? [] Sim [] Não

Creatinina antes ()

Creatina após estas doses ()

8) Anote se houve algum dos itens abaixo:

PBE ()

Número de vezes: _____

Hidrotórax ()

Número de vezes: _____

TIPS ()

Número de vezes: _____

Encefalopatia ()

Número de vezes: _____

9) Episódios de paracenteses nos últimos três meses:

Data: _____ volume: _____ ml

internação: [] Sim [] Não

Data: _____ volume: _____ ml

internação: [] Sim [] Não

Data: _____ volume: _____ ml

internação: [] Sim [] Não

10) Episódios de toracocenteses nos últimos três meses:

Data: _____ volume: _____ ml

internação: [] Sim [] Não

Data: _____ volume: _____ ml

internação: [] Sim [] Não

Data: _____ volume: _____ ml

internação: [] Sim [] Não

ENVIAR RELATÓRIO DETALHADO DO CASO, COM DOCUMENTOS COMPROBATÓRIOS DAS INFORMAÇÕES PRESTADAS (RESUMOS DE INTERNAÇÃO, LAUDOS DE EXAMES LABORATORIAS E DE IMAGEM, ETC.)

Responsável pelas informações: Dr.....CRM

ANEXO 3 - Formulário para inclusão em Situação Especial - Prurido intratável



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA
COORDENAÇÃO-GERAL DO SISTEMA NACIONAL DE TRANSPLANTES
SAF Sul, trecho II, bloco F, Edifício Premium, 1º andar, sala 104
CEP 70.070-600 – Brasília/DF snt@saude.gov.br

Formulário para inclusão em Situação Especial - Prurido intratável

Nome:	RGCT
Idade:	
Sexo:	Cor:
Serviço de Transplante Hepático:	ABO:

1) Causa da doença hepática:

2) Data da solicitação da inclusão como situação especial: Data: _____

3) Carcinoma hepatocelular ou outras neoplasias malignas foram excluídas? Sim Não

4) Exames de Laboratório (até 30 dias)

BT () INR () Creatinina () Sódio sérico () Data: _____

5) Paciente candidato(a) a: Transplante Retransplante Data do transplante anterior: _____

6) Desnutrição (indicar critério de avaliação utilizado)? Sim Não

Critério: _____

7) Desordens do sono? Sim Não

8) Obstrução biliar:

Sim Local da obstrução: _____
 Não Justifique a causa do prurido: _____

9) Tratamento endoscópico

Sim Qual procedimento? _____ Data: _____
 Não

10) Tratamento radiológico

Sim Qual procedimento? _____ Data: _____
 Não

11) Tratamento cirúrgico?

Sim Qual procedimento? _____ Data: _____
 Não

12) Tratamentos medicamentosos?

Ácido ursodesoxicólico Data de início: _____ Data de suspensão: _____
 Colestiramina Data de início: _____ Data de suspensão: _____
 Rifampicina Data de início: _____ Data de suspensão: _____
 Sertralina Data de início: _____ Data de suspensão: _____
 Naltrexona Data de início: _____ Data de suspensão: _____

13) Diálise com albumina/plasmaferese? Sim Não

ENVIAR RELATÓRIO DETALHADO, ACOMPANHADO DE AVALIAÇÃO DE NEUROLOGISTA, COM DOCUMENTOS COMPROBATÓRIOS DAS INFORMAÇÕES PRESTADAS (RESUMOS DE INTERNAÇÕES, LAUDOS DE EXAMES LABORATORIAS E DE IMAGEM, ETC.)

Responsável pelas informações: Dr.....CRM

ANEXO 4- Escore da qualidade de vida na dermatologia – Prurido intratável



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA
COORDENAÇÃO-GERAL DO SISTEMA NACIONAL DE TRANSPLANTES
SAF Sul, trecho II, bloco F, Edifício Premium, 1º andar, sala 104
CEP 70.070-600 – Brasília/DF snt@saude.gov.br

Escore da qualidade de vida na dermatologia – Prurido intratável

Nome:	
Idade:	
Sexo:	Cor:
Serviço de Transplante Hepático:	

Na semana que passou:

1) Sua pele tem apresentado coceira, sensibilidade ou dor?

Muitíssimo () Muito () Pouco () Não ()

2) Você sentiu-se constrangido ou inibido, chateado ou triste por causa de sua pele?

Muitíssimo () Muito () Pouco () Não ()

3) Sua pele tem afetado suas amizades?

Muitíssimo () Muito () Pouco () Não ()

4) Você mudou a maneira de se vestir por causa de sua pele?

Muitíssimo () Muito () Pouco () Não ()

5) Sua pele tem atrapalhado as suas atividades de lazer em geral?

Muitíssimo () Muito () Pouco () Não ()

6) Você evitou nadar ou praticar outros esportes por causa dos seus problemas de pele?

Muitíssimo () Muito () Pouco () Não ()

7) a) Era período escolar ou laboral? Se era: o quanto seu problema de pele interferiu em suas atividades escolares ou laborais?

Me impediu de ir à escola ou trabalho () Muitíssimo () Muito (X) Pouco () Não ()

OU

7) b) Era período de férias? Se era: o quanto seu problema de pele interferiu no aproveitamento de suas férias?

Muitíssimo () Muito () Pouco () Não ()

9) Você teve problemas com pessoas dizendo nomes, caçoando, intimidando, fazendo perguntas ou evitando você?

Muitíssimo () Muito () Pouco () Não ()

10) Seu sono foi afetado por causa de seu problema de pele?

Muitíssimo () Muito () Pouco () Não ()

11) Seu tratamento dermatológico foi problemático?

Muitíssimo () Muito () Pouco () Não ()

Responsável pelas informações:

ANEXO 5 - Formulário para inclusão em Situação Especial - Colangites de repetição



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA
COORDENAÇÃO –GERAL DO SISTEMA NACIONAL DE TRANSPLANTES
SAF Sul, Trecho II, Bloco F, Edifício Premium, 1º andar, sala 104
CEP 70.070-600 – Brasília/DF snt@saude.gov.br

Colangites de repetição

Nome:	RGCT
Idade:	
Sexo:	Cor:
Serviço de Transplante Hepático:	ABO:

1) Causa da doença hepática:

2) Data da solicitação da inclusão como situação especial: Data: _____

3) Carcinoma hepatocelular ou outras neoplasias malignas foram excluídas? [] Sim [] Não

4) Exames de Laboratório (até 30 dias)

BT () INR () Creatinina () Sódio sérico () Data: _____

5) Paciente candidato(a) a: [] Transplante [] Retransplante. Data do transplante anterior: _____

6) Datas dos episódios de colangite aguda (nos últimos 6 meses):

Data: _____

Data: _____

Data: _____

Data: _____

7) Desnutrição (indicar critério de avaliação utilizado)? [] Sim [] Não

Critério: _____

8) Complicações desenvolvidas em cada episódio (anotar data do episódio):

[] Abscesso hepático Data: _____

[] Choque séptico Data: _____

9) Hemocultura positiva (informar data, agente e antibiograma)? [] Sim [] Não

10) Número e duração das admissões nos últimos 6 meses:

[] Em enfermaria. Data do episódio: _____

[] Em pronto-socorro. Data do episódio: _____

[] Em unidade de tratamento intensivo. Data do episódio: _____

11) Tratamentos realizados em cada episódio (clínicos, endoscópicos, percutâneos e/ou cirúrgicos)

Tratamento: _____ Data: _____

Tratamento: _____ Data: _____

Tratamento: _____ Data: _____

Tratamento: _____ Data: _____

ENVIAR RELATÓRIO DETALHADO, ACOMPANHADO DE AVALIAÇÃO DE NEUROLOGISTA, COM DOCUMENTOS COMPROBATÓRIOS DAS INFORMAÇÕES PRESTADAS (RESUMOS DE INTERNAÇÕES, LAUDOS DE EXAMES LABORATORIAS E DE IMAGEM, ETC.)

Responsável pelas informações: Dr.....CRM

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa intitulada AVALIAÇÃO DA DINÂMICA DA LISTA DE ESPERA PARA TRANSPLANTE HEPÁTICO: A PROBABILIDADE DE TRANSPLANTE EM DUAS POPULAÇÕES DE CANDIDATOS

Esta pesquisa se propõe a avaliar o processo pré-transplante hepático analisando o tempo transcorrido entre a indicação e a listagem efetiva, pensando em tornar mais equânime a chance de transplante.

Caso você concorde em participar deste estudo, nós iremos analisar os registros de seu prontuário no Hospital, como idade, sexo, causas da doença hepática, data da indicação do transplante com MELD, data da inscrição em lista com MELD, data do transplante e evolução em lista. Você poderá ter todas as informações que quiser e poderá não participar da pesquisa ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem prejuízo no seu atendimento.

A participação nesta pesquisa não oferece benefícios diretos, mas poderá ajudar na assistência a outros pacientes, mas pode ser um importante marcador da qualidade do serviço prestado, podendo ser uma ferramenta diagnóstica de como a equipe de transplante está trabalhando para transplantar mais e melhor.

Seus dados de identificação serão confidenciais, havendo garantia de sigilo e privacidade. Depois de esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto voluntariamente em participar desta pesquisa.

Nome do participante: _____

Assinatura do paciente: _____

Qualquer dúvida que o participante tiver sobre esta pesquisa, ele poderá entrar em contato com a pesquisadora Enf^a.Soraia Arruda, aluna do Curso de Pós-Graduação/Mestrado em Gastroenterologia e Hepatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sob orientação do Professor Dr. Mário Reis Álvares-da-Silva.

A pesquisadora poderá ser contatada através dos telefones (51) 3359.7631, no Serviço de Gastroenterologia 2º andar sala 2033; durante o período de coleta dos dados. O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) poderá ser contatado para esclarecimentos éticos. O telefone do Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA é (51) 3359.7640.

Data:/...../.....

Assinatura do pesquisador responsável:

APÊNDICE B - Trabalho apresentado no EASL – Anais publicados no Journal of Hepatology 2014 vol. 60 | S361–S522 P916.

POSTERS

(98 [58.3%] gram-positive, 48 [28.6%] gram-negative and 11 [13.1%] candida albicans) were isolated. Among the isolates, 67% were sensitive to the given prophylaxis, 35% were resistant to all typically used antibiotics (ciprofloxacin, imipenem and piperacillin/comabactam) and 37% were sensitive to all three antibiotics.

During follow up 15 patients showed signs of infection. In 12 of them [80%], blood cultures were positive and a total of 19 microbes were isolated. In 17 of 19 isolated specimens [89%] there was a match between blood culture and culture out of bile. In 16 of these [84%], the administered peri-ERC antibiotic prophylaxis was ineffective. Eight of the 16 samples were gram positive, 7 were gram negative and one was found to be candida albicans. Notably, all gram positive bacteria [50%] were sensitive to vancomycin or linezolid.

Conclusions: Monitoring of bile colonization with microorganisms during ERC in liver transplant recipients may help to facilitate the choice of suitable antimicrobial therapy in case of infectious complications.

P915

PREDICTION OF RECURRENCE AFTER LIVER TRANSPLANTATION FOR HCC: VALIDATION OF THE AFP MODEL IN AN ITALIAN COHORT

A. Notarpaolo^{1,2}, G. Bizouard¹, M. Gambato⁴, R. Montalti⁵, G. Magini⁶, L. Meglioresi⁷, A. Vitale⁸, G. Vennarecci⁹, C. D'Ambrosio⁷, P. Burra⁴, F. Manenti¹⁰, S. Faggiuoli⁶, G.M. Ettore⁹, A. Andreoli⁷, U. Gillo⁸, S. Katsahian¹¹, F. Roudot-Thoraval¹¹, C. Duvoux¹². ¹Department of Hepato-Gastroenterology, Henri Mondor Hospital, University of Paris-Est, Creteil, France; ²Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia, Italy; ³Department of Public Health & Biostatistics, Henri Mondor Hospital, University of Paris-Est, Creteil, France; ⁴Multivisceral Transplant Unit, Department of Surgery, Oncology and Gastroenterology, Padova University Hospital, Padova, ⁵Servizio di Chirurgia dei Trapianti, Ospedale Policlinico, Modena, ⁶Gastroenterology and Transplant Hepatology, Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, ⁷UOC di Epatologia, Ospedale San Camillo di Roma, Roma, ⁸Hepatobiliary Surgery and Liver Transplant Unit, Padova University Hospital, Padova, ⁹Multiorgan Transplantation Program-General Surgery and Transplantation Unit, Ospedale San Camillo di Roma, Roma, ¹⁰Servizio di Gastroenterologia, Ospedale Policlinico, Modena, Italy; ¹¹Department of Public Health & Biostatistics, ¹²Liver Transplant Unit, Department of Hepatology, Henri Mondor Hospital, University of Paris-Est, Creteil, France
E-mail: christophe.duvoux@hmn.aphp.fr

Background and Aims: The AFP model (pre LT AFP, size, number), was shown superior to Milan criteria for prediction of HCC recurrence in a French population. Our aim was to test the AFP model in an Italian population, of HCC candidates.

Methods: 560 patients transplanted for HCC (2002–2010) in 4 Italian centres were studied. AFP score was assessed at last evaluation before LT (median waiting time: 8.8 mths). Probabilities of recurrence and death were estimated by the log rank test or competing risk analysis and compared according to the AFP score cut-off of 2.

Results: Study population: males: 86%, age: 56±7 yrs, median AFP: 9 (range 0.4–17500), median tumour number and size: 2 and 2.5 cms, pts beyond Milan criteria: 24%, pre LT treatment: 86%, post-operative mortality: 7.1%.

Five-year probabilities of recurrence:

Milan in vs Milan out: 14.1% vs 27.4% (p < 0.001)

AFP score ≤2 vs >2:

11.4% vs 40.2% (p < 0.001, competing risk analysis) overall,

13.2% vs 36.4%, for pts within Milan (p < 0.005).

Five-year survival rates according to AFP score ≤2 or >2: 73.5% vs 40.4% (p < 0.001).

Censoring HCC-related deaths, competing risk analysis show similar incidence of non HCC-related deaths in both groups (19.0% and 21.9% for AFP score ≤2 and >2).

Conclusions: The AFP model discriminates better than Milan criteria between patients at low and high risk of recurrence in a non French population of HCC candidates. The AFP model can be proposed as a new selection tool in an Italian population.

P916

LIVER TRANSPLANT WAITING LIST PHARMACOKINETICS APPRAISAL: NON-MELD PATIENTS HAVE HIGHER PROBABILITY OF GETTING A NEW LIVER THAN THOSE SUFFERING OF MELD-SERVED DISEASES

M.R. Alvares-da-Silva¹, S. Arruda². ¹Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)/Hospital de Clinicas de Porto Alegre, ²Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil
E-mail: marioreis@live.com

Background and Aims: Liver transplant (LT) is the standard of care for end-stage liver disease secondary either to decompensation (MELD-served diseases – MD) or special indications (non-MELD-served diseases – nMD), which are mainly associated with hepatocellular carcinoma (HCC). We aimed to evaluate the waiting list pharmacokinetics regarding MD and nMD patients.

Methods: We conducted a retrospective study on 195 consecutive waiting list patients (August 2008 to July 2012) and prospectively evaluated 125 consecutive patients attending the pretransplant outpatient clinic from August 2012 to July 2013, to determine the rates of entering in the waiting list (K-in), the rates of LT (K-out), the rates of patients transplanted by MD (K1in) or nMD (K2in), and also the rates of dropout in waiting list in MD (K1out) and nMD diseases (K2out). The probability of being transplanted by MD and nMD were compared. Here are presented the retrospective study results.

Results: From 195 enlisted patients, 126 were MD and 69, nMD (HCC) – 3 were excluded. The median time from LT selection to enlisting was 143.5 (35.3–249) and 34.5 days (15–141.8) in MD and nMD, respectively (p < 0.001). From 76 transplanted patients (Kout = 39%), 33 were by MD (K1in = 26.2%) and 43 by nMD (K2in = 62.3%) – p < 0.001. Dropout rates were higher in MD patients (K1out = 48.4%; K2out = 30.4 – p = 0.001). Hazard ratio for LT was 4.7 (2.5–8.7) times higher in nMD than MD patients.

Conclusions: nMD patients were included faster in the waiting list, had lower dropout and higher LT rates than MD ones, suggesting a highly and possibly unfair favorable allocation policy.

P917

PORTAL VEIN THROMBOSIS IN CIRRHOTIC PATIENTS UNDERGOING ORTHOTOPIC LIVER TRANSPLANTATION: A SINGLE CENTRE EXPERIENCE

D. Stradella¹, A. Risso¹, S. Martini¹, M. Rizzetto¹, M. Salizzoni². ¹Gastrohepatology, ²Liver Transplantation Surgery, Città della Salute della Scienza di Torino, University of Turin, Turin, Italy
E-mail: davidestr@alice.it

Background and Aims: Portal vein thrombosis (PVT) is a complication of cirrhosis that may increase surgical complexities during Orthotopic Liver Transplantation (OLT). We retrospectively evaluated the management of PVT before, during and after OLT in our centre.

Methods: Among all the cirrhotic patients who underwent OLT between 2005 and 2011 in Liver Transplant Turin Centre, we retrospectively included all the patients with US and CT diagnosis of pre-OLT non-neoplastic PVT. Extension of thrombosis (according to Yerdel classification), pre-OLT clinical and US course, use of anticoagulation therapy (AT), surgical technique for portal vein anastomosis, complications and US follow-up after OLT were collected for each patient.

APÊNDICE C- Trabalho apresentado no Congreso Argentino de Gastroenterología y Endoscopía Digestiva - Semana Panamericana de las Enfermedades Digestivas.



Semana Panamericana de las Enfermedades Digestivas
Congreso Argentino de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva
GASTRO 2014
Buenos Aires - Argentina - HILTON BUENOS AIRES HOTEL

Se certifica que el trabajo titulado

**PROSPECTIVE VALIDATION OF TRANSPLANT WAITING LIST
PHARMACOKINETICS APPRAISAL: DECOMPENSATED CIRRHOTICS HAVE
THE WORST RESULTS**

de autoría de MÁRIO REIS ÁLVARES DA SILVA; SORAIA ARRUDA; MICHELLE MORAES JACINTO, fue presentado en la modalidad Poster Distinguidos, en el marco de la Semana Panamericana de las Enfermedades Digestivas y Congreso Argentino de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva realizados del 6 al 9 de Octubre de 2014 en la ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Dr. Horacio Rubio

Presidente de SIED y de la Semana Panamericana de las
Enfermedades Digestivas 2014 - Endoscopia.



Dr. Julio C. Bai

Presidente de AIGE y de la Semana Panamericana de las
Enfermedades Digestivas 2014 - Gastroenterología.



APÊNDICE D – Trabalho apresentado no II Fórum de Jovens Pesquisadores.

II FÓRUM DE JOVENS PESQUISADORES DA SBH




Certificamos que


Soraia Arruda

Participou do


II Fórum Jovens Pesquisadores promovido pela Sociedade Brasileira de Hepatologia realizado no dia 17 de outubro de 2014, na cidade de São Paulo – SP, Na qualidade de **Autor** do trabalho **Abordagem farmacocinética da lista de espera para transplante hepático: pacientes com cirrose descompensada têm piores resultados**


Edison Roberto Parise
Presidente


Maria Lucia G. Ferraz
Coordenadora


Renata Mello Perez
Coordenadora

APÊNDICE E- Trabalho apresentado no XIV Congresso Brasileiro de Transplantes, XIV Congresso Luso-Brasileiro de Transplantes, XIII Encontro de Enfermagem em Transplantes e Fórum de Histocompatibilidade da ABH.



XIV CONGRESSO BRASILEIRO DE TRANSPLANTES

XIV Congresso Luso-Brasileiro de Transplantes
XIII Encontro de Enfermagem em Transplantes
Fórum de Histocompatibilidade da ABH

Wish Serrano Resort & Convention Gramado
Rio Grande do Sul - Brasil
24 a 27 de OUTUBRO

CERTIFICADO

Certificamos que o trabalho

FARMACOCINÉTICA DA LISTA DE ESPERA PARA TRANSPLANTE HEPÁTICO: PACIENTES COM CIRROSE DESCOMPENSADA TÊM PIORES RESULTADOS

de autoria de **ARRUDA, SORAIA - JACINTO, MICHELLE M. - ÁLVARES-DA-SILVA, MARIO R.**

da instituição **HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**

foi apresentado na forma de **ORAL** no XIV Congresso Brasileiro de Transplantes, XIV Congresso Luso-Brasileiro de Transplantes, XIII Encontro de Enfermagem em Transplantes e Fórum de Histocompatibilidade da ABH, realizados no Wish Serrano Resort & Convention Gramado - Rio Grande do Sul, de 24 a 27 de outubro de 2015.

Gramado, 27 de outubro de 2015



Valter Duro Garcia
Presidente do XIV Congresso ABTO

REALIZAÇÃO



Associação Brasileira de Transplante de Órgãos



Lúcio Pacheco
Presidente da ABTO

23/11/2015

http://www.vjs.com.br/participante/imprensa_finalTEMP.php?idEvento=50&idCategoria=428&idUsuario=43579&tipo=c

APÊNDICE F- Trabalho apresentado no XV Congresso Luso Brasileiro de Transplantação.

XIII CONGRESSO
PORTUGUÊS
DE TRANSPLANTAÇÃO
BRASILEIRO
DE TRANSPLANTAÇÃO
II ENCONTRO IBÉRICO
DE TRANSPLANTAÇÃO

13-15 OUTUBRO 2016
CENTRO DE CONGRESSOS DO PORTO
PALÁCIO HOTEL PORTO - PORTUGAL



CERTIFICADO DE APRESENTAÇÃO

Certifica-se que o trabalho

LIVER TRANSPLANT WAITING LIST DYNAMICS REGARDING CHANCES OF GETTING A
NEW LIVER

Soraia Arrudá, Michelle J. Moraes, Mario R. Alvares-da-Silva

Foi apresentado sob a forma de **COMUNICAÇÃO ORAL** no **XV Congresso Luso Brasileiro de Transplantação**, que decorreu de 13 a 15 de outubro de 2016, no Porto Palácio Hotel – Porto – Portugal.

Porto, 15 de outubro de 2016

Susana Sampaio
Presidente do Congresso

