



IVAN DIAS DE CAMPOS JUNIOR

**APLICAÇÃO DO ESCORE BAR COMO FATOR
PREDITOR DE SOBREVIVÊNCIA EM PACIENTES
TRANSPLANTADOS DE FÍGADO**

Campinas

2014



UNICAMP

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Ciências Médicas

IVAN DIAS DE CAMPOS JUNIOR

**APLICAÇÃO DO ESCORE BAR COMO FATOR PREDITOR DE
SOBREVIDA EM PACIENTES TRANSPLANTADOS DE FÍGADO**

"Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos
exigidos para a obtenção do título de Mestre em Ciências."

ORIENTADORA: PROF^a. DR^a. ILKA DE FÁTIMA SANTANA FERREIRA BOIN

CO-ORIENTADORA: Prof^a. DR^a. RAQUEL SILVEIRA BELLO STUCCHI

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO/TESE
DEFENDIDA PELO ALUNO IVAN DIAS DE CAMPOS JUNIOR E ORIENTADO PELA
PROF^a. DR^a. ILKA DE FÁTIMA SANTANA FERREIRA BOIN.

Assinatura da Orientadora

Campinas

2014

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

C157a Campos Junior, Ivan Dias, 1984 -
Aplicação do escore BAR como fator preditor de
sobrevida em pacientes transplantados de fígado / Ivan Dias
de Campos Junior. – Campinas, SP : [s.n.], 2014.

Orientador : Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin.
Coorientador : Raquel Silveira Bello Stucchi.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Transplante de fígado. 2. Análise de sobrevivência. 3.
Resultado do tratamento. 4. Doadores de tecidos. 5. Índice
de gravidade de doença. I. Boin, Ilka de Fátima Santana
Ferreira, 1953-. II. Stucchi, Raquel Silveira Bello, 1958-. III.
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de
Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Application of the BAR score as predictor of short-and long-term survival in liver transplantation patients

Palavras-chave em inglês:

Liver transplantation

Survival analysis

Treatment outcome

Tissue donors

Severity of illness index

Área de concentração: Fisiopatologia Cirúrgica

Titulação: Mestre em Ciências

Banca examinadora:

Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin [Orientador]

Raquel Franco Leal

Wellington Andraus

Data de defesa: 30-07-2014

Programa de Pós-Graduação: Ciências da Cirurgia

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

IVAN DIAS DE CAMPOS JUNIOR

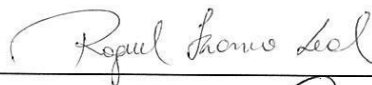
Orientadora PROFA. DRA. ILKA DE FÁTIMA SANTANA FERREIRA BOIN

MEMBROS:

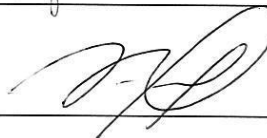
1. PROFA. DRA. ILKA DE FÁTIMA SANTANA FERREIRA BOIN



2. PROFA. DRA. RAQUEL FRANCO LEAL



3. PROF. DR. WELLINGTON ANDRAUS



Programa de Pós-Graduação em Ciências da Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Data: 30 de julho de 2014

RESUMO

Introdução: Utiliza-se o sistema BAR (*Balance of Risk Score*) para o prognóstico de sobrevida (SV) dos pacientes pós-transplante hepático. **Objetivo:** Verificar a aplicação do sistema BAR como predição de SV em pacientes após transplante. **Método:** Efetuou-se um estudo observacional retrospectivo em 402 pacientes transplantados entre 1997 a 2012. Excluíram-se os pacientes que realizaram técnica tradicional (standard), uso de enxertos duplos ou reduzidos e os com dados incompletos. Avaliaram-se os dados do doador e do receptor. Para cada paciente foi calculado o escore BAR por meio do site <http://www.assessurgery.com/bar-score/bar-score-calculator>, cuja escala varia de 0 a 27 pontos. Os pontos de corte para BAR foram definidos por meio da área sob a curva ROC. A análise estatística foi efetuada usando-se método de Kaplan-Meier (teste log-rank) para SV, teste de Mann-Whitney para comparação entre grupos e análise regressão logística múltipla. **Resultado:** A SV aos três meses para $\text{BAR} \geq 11$ foi de 46% e para $\text{BAR} < 11$ de 77% ($p = 0,001$); a SV aos 12 meses para $\text{BAR} \geq 11$ foi de 44% e para $\text{BAR} < 11$ de 69% ($p = 0,001$). A análise de regressão múltipla mostrou como fatores determinantes para SV < três meses: escore BAR ≥ 11 pontos (OR = 3,08; IC95% = 1,75 - 5,42; $p = 0,001$) e uso de concentrado de hemácias (CH) acima de 6 unidades (u) no intraoperatório (OR = 4,49; IC95% = 2,73 - 7,39; $p = 0,001$) e para SV < 12 meses: escore BAR ≥ 11 pontos (OR = 2,94; IC95% = 1,67 - 5,16; $p = 0,001$) e CH > 6u intraoperatório (OR = 2,99; IC95% = 1,92 - 4,64; $p = 0,001$). **Conclusão:** Este estudo demonstrou uma habilidade moderada do escore BAR, e realça a importância da hemotransfusão como fator preditor de sobrevida nesta população.

Palavras-chave: Transplante de fígado, análise de sobrevida, resultados, índice de gravidade de doença.

ABSTRACT

Background: The balance of risk (BAR) is a prediction system after liver transplantation. **Methods:** To assess the BAR system a retrospective observational study was performed for 402 patients who had transplant surgery between 1997 and 2012. BAR score was computed for each patient. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis with the Hosmer-Lemeshow test were used to calculate sensitivity, specificity and model calibration. Cutoff value were selected with the best Younden index. Statistical analysis employed the Kaplan-Meier method (log-rank test) for survival, the Mann-Whitney test for group comparison, and multiple logistic regression analysis. **Results:** 3-month survival was 46% for $\text{BAR} \geq 11$ and 77% for $\text{BAR} < 11$ ($p = 0.001$); 12-month survival was 44% for $\text{BAR} \geq 11$ and 69% for $\text{BAR} < 11$ ($p = 0.001$). Factors of survival < 3 months were $\text{BAR} \geq 11$ ($\text{OR} = 3.08$; $\text{IC95\%} = 1.75 - 5.42$; $p = 0.001$), and intrasurgical use of packed red blood cells (RBC) above 6 units ($\text{OR} = 4.49$; $\text{IC95\%} = 2.73 - 7.39$; $p = 0.001$). For survival < 12 months, factors were $\text{BAR} \geq 11$ ($\text{OR} = 2.94$; $\text{IC95\%} = 1.67 - 5.16$; $p = 0.001$), and $\text{RBC} > 6$ units ($\text{OR} = 2.99$; $\text{IC95\%} = 1.92 - 4.64$; $p = 0.001$). **Conclusions:** Our study is a contribution to the incorporation of the BAR system into Brazilian transplantation centers.

Keywords: liver transplantation, survival analysis, outcome, benefit, severity of illness index.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA.....	xiii
AGRADECIMENTOS.....	xv
EPÍGRAFE.....	xvii
LISTA DE FIGURAS.....	xix
LISTA DE TABELAS.....	xxi
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	xxiii
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	4
2.1. Modelos prognósticos.....	4
2.2. Fatores prognósticos	4
2.3. Classificação -Turcotte-Pugh.....	5
2.4. Escore MELD.....	6
2.5. Escore D-MELD.....	9
2.6. Índice de Risco do Doador (IRD).....	10
2.7. Escore SOFT.....	11
2.8. Escore BAR.....	12
3. OBJETIVOS.....	14
3.1. Objetivo geral.....	14
3.2 Objetivos específicos.....	14

4. MATERIAL E MÉTODOS.....	15
4.1. Casuística.....	15
4.2. População de estudo.....	15
4.3. Coleta dos dados.....	15
4.4. Cálculo do escore BAR.....	16
4.5. Análise estatística.....	17
5. RESULTADOS.....	18
6. DISCUSSÃO.....	23
7. CONCLUSÃO.....	31
REFERÊNCIAS.....	32
ANEXO.....	40

DEDICATÓRIA

A Eneida, minha mãe,

A Ivan, meu pai,

e as minhas irmãs

Tatiana, Adriana e Gabriela.

AGRADECIMENTOS

À professora Ilka de Fátima Ferreira Santana Boin pela oportunidade ímpar e valiosa orientação. Por sua competência profissional em todos os momentos desta construção.

À professora Raquel Silveira Bello Stucchi, pelo seu apoio, incentivo, sugestões e esclarecimentos no decorrer do trabalho.

À equipe da Unidade de Transplante de Fígado, as enfermeiras Elizabete e Fátima, as psicólogas Ana Maria e Izabel, a secretaria Deuza pelas considerações e disponibilidades constantes.

À doutora Elaine Cristina Ataíde pelos valiosos esclarecimentos.

À pós-graduanda Ana Carolina Guardia da Silva na partilha de conhecimentos.

À Elisa Boin, pelas sugestões e auxílio na elaboração da coleta dos dados.

Ao grande amigo Hélio Arakawa pelo incentivo e partilha de experiências.

Aos profissionais do Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da Unicamp, em especial a professora Cecília A. E. Escanhoela e aos profissionais da Informática do Hospital de Clínicas da Unicamp pela valiosa ajuda na coleta de dados.

A todos muito obrigado.

EPÍGRAFE

O futuro pertence àqueles
que acreditam
na beleza de seus sonhos.

(Eleanor Roosevelt)

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1: Curva ROC (<i>Receiver Operating Characteristic</i>) aplicada à habilidade do score BAR (<i>Balance of Risk</i>) em prever sobrevida.	20
Figura 2: Sobrevida estimada (Kaplan-Meier) dos pacientes com escore $\text{BAR} \geq 11$ e escore $\text{BAR} < 11$.	21

LISTA DE TABELAS

	Pág.
Tabela 1: Pontuação do escore BAR (<i>Balance of Risk</i>) e sobrevida após o transplante no estudo realizado ²³ .	13
Tabela 2: Características descritivas do receptor, doador e fatores operatórios.	19
Tabela 3: Regressão logística múltipla: Análise dos fatores associados em três meses e 12 meses de sobrevida.	22

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A/B/N	Amarelo/Branco/Negro
AUROC	Área sob a curva ROC
BAR	<i>Balance of Risk</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CH	Concentrado de hemácias
cm	Centímetros
CNCDO	Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos.
CTP	<i>Child-Turcotte-Pugh</i>
DCE	Doador com Critérios Expandidos
D-MELD	Donor age MELD
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
g/dL	Gramas por decilitro
IMC	Índice de massa corporal
RNI	Relação normalizada internacional
IRD	Índice de Risco do Doador
Kg	Quilograma
Km	Quilômetro

MELD	<i>Model for End-Stage Liver Disease</i>
mEq/L	Miliequivalência por litro
M/F	Masculino/Feminino
mg/dL	Miligramas por decilitro
ml	Mililitro
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPO	Organização de Procura de Órgãos
PCR	Parada cardiorrespiratória
RNI	Relação Normalizada Internacional
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
SNT	Sistema Nacional de Transplantes
SOFT	<i>Survival Outcomes Following Liver Transplantation</i>
SV	Sobrevida
TIPS	<i>Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt</i>
u	Unidade
UNOS	<i>United Network for Organ Sharing</i>
UTI	Unidade de tratamento intensivo
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
χ^2	Teste Qui-Quadrado

1. INTRODUÇÃO

A cirrose é definida como doença hepática crônica, sendo caracterizada anatomicamente como o desenvolvimento histológico de nódulos de regeneração circundados por fibrose em resposta à lesão hepática crônica¹.

Várias doenças podem levar a cirrose hepática, sendo as mais frequentes o alcoolismo crônico e as infecções pelo vírus das hepatites B e C².

No início da cirrose, fase denominada de cirrose compensada, os pacientes não apresentam complicações clínicas e têm estimativa de sobrevida de nove anos. Com o passar do tempo complicações como hemorragia variceal, ascite, peritonite bacteriana espontânea, encefalopatia hepática ou icterícia podem aparecer. Essa nova fase é chamada de cirrose descompensada. Após desenvolvido o primeiro episódio de descompensação, as complicações tendem a se acumular e a expectativa de vida diminui rapidamente³⁻⁵.

Dados da OMS (*Organização Mundial da Saúde*) mostram que a cirrose é a nona causa de mortalidade na faixa de 15 a 44 anos de idade e a quinta causa na faixa de 45 a 59 anos de idade. Estudos realizados nos Estados Unidos da América, Europa, Ásia e África estimam que 1% da população tem cirrose compensada, ou seja, ainda não diagnosticada. Desta forma, a monitorização da progressão da doença hepática é necessária, pois tem papel importante em seu manejo, avaliação e aplicação das medidas terapêuticas, bem como na predição de complicações e morte^{2,6}.

Atualmente o transplante hepático é a melhor opção terapêutica para prolongar a vida e melhorar a qualidade de vida de pacientes com cirrose em estágio avançado⁷. Esta opção terapêutica apresenta bons resultados em todo o mundo. A sobrevida pós-transplante no Brasil chega a atingir 81,1% em um ano e 61% em 14,6 anos⁸, nos Estados Unidos 88,4% em um ano e de 60% em dez

anos ⁹ e na Europa de 82% em um ano e 61% em dez anos ¹⁰. Entretanto a mortalidade ainda é grande para os pacientes em fila de espera para transplante, pois a disponibilidade de enxertos é o fator mais determinante para o acesso ao tratamento e, o número de candidatos em lista aguardando por transplante hepático cresce de maneira muito superior à oferta de órgãos ^{7, 8, 11}.

A grande diferença entre o número de candidatos ao transplante e o de órgãos disponíveis para o transplante gera uma situação extremamente complexa na seleção dos receptores. Os critérios de seleção deveriam considerar o risco não apenas do paciente, mas também dos candidatos que permanecerão em lista sujeitos a história natural da enfermidade. Teoricamente os melhores candidatos ao procedimento deveriam ser os pacientes com comprometimento definitivo da saúde, mas em condições de tolerar o processo ¹².

No Brasil, o Sistema Nacional de Transplantes (SNT) é o órgão regulador de todos os aspectos relacionados aos transplantes de órgãos e tecidos, que por meio da Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos (CNCDO) coleta os dados dos pacientes e calcula o escore MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) para aferir a gravidade da doença e estabelecer uma ordem de prioridade entre os pacientes adultos candidatos ao transplante hepático ^{13 - 15}.

Estudos mostraram que o sistema MELD é capaz de prever de maneira acurada a mortalidade dos pacientes em lista de espera para o transplante de fígado ^{14 - 16}, entretanto outros estudos demonstraram que o sistema MELD não apresentava a mesma acurácia para prever sobrevida após o transplante ^{17, 18}.

Muitos sistemas preditores de sobrevida têm sido criados na tentativa de melhorar a tomada de decisão quanto a submeter o paciente ao transplante de fígado. Dentre esses sistemas estão o Índice de Risco do Doador (IRD) que utiliza exclusivamente variáveis do doador, o escore MELD que utiliza somente variáveis do receptor e os escores D-MELD (*Donor age MELD*) e SOFT (*Survival Outcomes*

Following Liver Transplantation) que utilizam a combinação de variáveis do doador e do receptor ^{14, 19 - 22}.

Recentemente foi desenvolvido o sistema preditor BAR (*Balance of Risk Score*). Análises recentes realizadas na população de transplantados hepáticos dos Estados Unidos da América utilizando a base de dados UNOS (*United Network for Organ Sharing*) e pela Universidade de Zurich confirmaram a superioridade do sistema BAR quando comparado aos outros sistemas preditores MELD, D-MELD, IRD e o SOFT ²³.

No Brasil desconhecemos centros transplantadores que utilizam o sistema BAR. Dessa forma estudos na população brasileira são necessários para melhor avaliação deste sistema.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Nesta revisão bibliográfica serão analisados os modelos prognósticos empregados para estimar a sobrevida de pacientes submetidos ao transplante de fígado. Serão analisados aspectos gerais dos modelos prognósticos, suas vantagens, desvantagens e limitações.

2.1. Modelos prognósticos

Os modelos prognósticos são ferramentas úteis para estimar a gravidade das doenças bem como a sobrevida dos pacientes, sendo úteis para definir estratégias terapêuticas mais adequadas no tratamento de uma determinada patologia. No transplante hepático, um modelo prognóstico para ser considerado ideal deve não só identificar pacientes com maior probabilidade de morrer em lista de espera, mas também prever a sobrevida desses pacientes após o transplante ²⁴.

Diversos modelos prognósticos vêm sendo aplicados na prática médica, porém a introdução dos modelos prognósticos no processo de decisão no transplante hepático só ocorreu no Brasil em 2006, quando os centros transplantadores passaram a utilizar o escore MELD como preditor de mortalidade em pacientes em lista de espera para o transplante hepático ¹³.

2.2. Fatores prognósticos

Sabe-se que a sobrevida pós-transplante hepático depende de vários fatores relacionados ao receptor, doador, etiologia e gravidade da doença hepática, experiência dos profissionais da equipe de transplantes e fatores intraoperatórios ²⁵.

Um estudo dos parâmetros clínicos e laboratoriais encontrou que os principais fatores prognósticos pós-transplante hepático para a predição de sobrevida em um ano pós-transplante foram tempo de protrombina, gama-glutamiltanspeptidase, uréia, creatinina e aminotransferases. Nesse mesmo estudo os fatores de risco encontrados pós-transplante relacionados ao receptor foram: hepatopatia alcoólica, cirrose por hepatite autoimune, ascite, edema, encefalopatia hepática e coagulopatia grave com diátese hemorrágica. Em relação ao doador os fatores foram idade, contato com o vírus da hepatite e o grau de esteatose do enxerto. Quanto ao procedimento os fatores foram tempo de isquemia elevado, a não preservação da veia cava retro-hepática, a drenagem de rotina da via biliar, a necessidade de grande volume de transfusão de concentrado de hemácias e de plasma, o sangramento excessivo, baixo volume de diurese no peri-operatório, hipoxemia e necessidade de intubação na unidade de terapia intensiva. Nesse estudo o autor concluiu que a análise do prognóstico do transplante baseada em parâmetros clínicos supera aquela fundamentada exclusivamente em exames laboratoriais ²⁵.

O estudo de Vrochides et al. ²⁶ analisou somente fatores pré-operatórios e identificou que o tempo de isquemia quente seria fator de risco de sobrevida menor que três meses pós-transplante. Nesse mesmo estudo foram analisados os escores CTP e MELD, os quais só foram capazes de prever mortalidade precoce pós-transplante e, ainda assim, com baixa acurácia. Quanto aos fatores prognósticos de longo prazo (dez anos) o estudo encontrou como fatores de risco para sobrevida a idade do receptor e a presença de carcinoma hepatocelular. Essa relação de pior sobrevida a longo prazo de pacientes transplantados com carcinoma hepatocelular gera preocupações, uma vez que a política de transplantes atribui pontos adicionais aos pacientes com neoplasia, assim aumentando o percentual de transplantes nessa população ²⁶.

2.3.Classificação Child-Turcotte-Pugh

Um dos primeiros sistemas para avaliação de risco de pacientes cirróticos foi a classificação de Child-Turcotte. Criada inicialmente para predizer o

desfecho de pacientes submetidos à cirurgia de hipertensão portal utilizava os parâmetros: albumina sérica, bilirrubina sérica, estado nutricional, ascite e encefalopatia hepática ²⁷. Em 1972, Pugh et al. substituíram a variável estado nutricional pela avaliação do tempo de protrombina que era uma variável mais fácil de ser mensurada. O menor ponto de corte da albumina também foi modificado, o qual passou de 3,0 mg/dL para 2,8 mg/dL ²⁸.

O escore CTP (Child-Turcotte-Pugh) varia entre cinco e 15 pontos, onde cada um dos cinco parâmetros recebe de um a três pontos. Os pacientes são classificados, de acordo com a gravidade da doença, nos grupos: A (5 a 6 pontos), B (7 a 9 pontos) ou C (acima de 9 pontos) ²⁸.

Estudo realizado por Durand e Valla em 2008 mostrou que o escore CTP foi útil na avaliação do risco de ressecção cirúrgica de hepatocarcinoma e para avaliação de pacientes com complicações relacionadas à hipertensão portal, ruptura de varizes esofágicas, presença de ascite, síndrome de Budd-Chiari, colangite esclerosante, cirrose alcoólica, cirrose biliar primária e cirrose pelo vírus C ^{3, 29}.

A classificação CTP foi muito utilizada na alocação de órgãos no transplante de fígado até meados de 1997, quando, em 2000, foi definitivamente substituído pelo escore MELD. O escore CTP apresenta limitações como uso de variáveis subjetivas, escolha empírica dos valores de corte e pouca capacidade discriminatória devido à pontuação com limites inferiores e superiores definidos. O escore CTP, apesar de suas limitações, permanece sendo utilizado na clínica diária ^{24, 29}.

2.4. Escore MELD

O escore MELD foi descrito primeiramente em um estudo realizado no ano 2000 com pacientes cirróticos submetidos de forma eletiva a TIPS (*Transjugular Intrahepatic Porto Systemic Shunt*). Esse estudo foi realizado com dados de uma população de 231 pacientes cirróticos de quatro centros norte-

americanos dos quais 110 morreram no seguimento, sendo que 70% das mortes ocorreram durante os três primeiros meses. Através do modelo estatístico proporcional de Cox foi possível identificar quatro fatores preditores de sobrevida em três meses após o procedimento. Os fatores preditores de sobrevida foram bilirrubina, creatinina, RNI (Relação Normalizada Internacional) do tempo de protrombina e etiologia da doença hepática ^{14, 30}.

Como a sobrevida dos pacientes submetidos ao TIPS depende da gravidade da doença hepática, levantou-se a hipótese de que o escore poderia indicar o prognóstico de pacientes com doenças hepáticas de etiologia e gravidade diferentes, independente do fato de necessitarem de TIPS. Dessa forma foi realizado um estudo desse modelo preditor em 2.278 pacientes cirróticos que não foram submetidos a TIPS. Assim surgiu o modelo MELD, preditor acurado de sobrevida em três meses, com c-estatística de 0,87 para pacientes internados, de 0,80 para pacientes ambulatoriais e de 0,87 para pacientes com cirrose biliar primária ¹⁴.

Estudos confirmaram a capacidade do escore MELD em prever sobrevida em três meses dos pacientes cirróticos submetidos a TIPS ^{16, 30 - 36}. Nos mesmos estudos o escore MELD não apresentou desempenho superior ao escore CTP. No entanto, o escore MELD é considerado superior ao escore CTP, porque utiliza variáveis contínuas (bilirrubina, creatinina e relação internacional normalizada) fáceis de serem mensuradas. O escore CTP utiliza três variáveis contínuas (bilirrubina, albumina e tempo de protrombina) e duas variáveis clínicas (ascite e encefalopatia) que muitas vezes são difíceis de serem avaliadas ²⁸.

O escore MELD é utilizado exclusivamente para avaliação das doenças hepáticas crônicas, sendo calculado de acordo com a fórmula abaixo:

$$\text{MELD} = 3,8(L_n \text{bilirrubina sérica mg/dL}) + 11,2(L_n \text{RNI}) + 9,6(L_n \text{creatinina sérica mg/dL}) + 6,4$$

Como o escore MELD é um sistema numérico contínuo com valores que variam de negativos a positivos, para uma melhor aplicação as seguintes alterações foram realizadas pela UNOS (*United Network for Organ Sharing*):

valores de creatinina, bilirrubina e tempo de protrombina quando inferiores a um são arredondados para um, sendo seis o valor mínimo do MELD. Outra mudança realizada no intuito de evitar o favorecimento de pacientes com doença renal intrínseca foi a atribuição do valor máximo de quatro para creatinina ³⁷.

Nos Estados Unidos, a introdução do escore MELD ocorreu em 2002 e levou a uma redução do número de pacientes em lista para o transplante hepático e a uma alteração nas características dos pacientes transplantados ⁹. Houve uma redução de 12% no número de inscrições em lista no primeiro ano após a introdução do escore MELD e um aumento de 10,2% no número de transplantes de doadores-cadáveres. Também ocorreu uma redução na taxa de morte em lista e também foi evidenciado que a sobrevida dos pacientes transplantados com MELD superior a 35 foi menor em um mês do que os demais. Outro fator observado foi o aumento no número de transplantes para pacientes com carcinoma hepatocelular, colangite esclerosante primária e com indicação de transplante-duplo ³⁸.

No Brasil, em maio de 2006, o Sistema Nacional de Transplantes modificou o critério de alocação, até então cronológico, pelo critério de gravidade usando o MELD. Apesar das melhoras na mortalidade em lista apresentadas pela população dos Estados Unidos da América, no Brasil, ainda não está claro se a introdução do escore MELD é superior ao critério de tempo do paciente em lista para transplante na alocação do órgão ^{13, 15, 39}.

Alguns estudos verificaram que as taxas de sobrevida pós-transplante nos Estados Unidos e no Brasil não teriam sido afetadas pela introdução do MELD, mas que pacientes com MELD pré-transplante mais elevado têm pior sobrevida pós-transplante. Um estudo demonstrou que pacientes com MELD superior a 21 apresentavam pior sobrevida após o transplante ⁸, enquanto outro estudo verificou que era preciso um MELD igual ou superior a 25 ⁴⁰. No Brasil, esses dados poderiam indicar que os pacientes transplantados apresentam risco de menor sobrevida, uma vez que o MELD médio dos receptores na era pós MELD foi de 22 ⁴⁰. Outro estudo verificou que o fato dos pacientes terem maior

MELD pré-transplante implicava em maior risco de disfunção precoce do enxerto. Nesse estudo somente o MELD do receptor e a idade do doador foram fatores de risco para tal desfecho na análise multivariada ⁴¹.

Diversos estudos avaliaram a acurácia do escore MELD na predição de sobrevida após transplante de fígado. Nesses estudos, por meio da análise da curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*), utilizando a mortalidade em até três meses, a estatística-c foi inferior a 0,7, indicando que o escore MELD não apresentava acurácia satisfatória para essa utilidade clínica ^{17, 42 - 46}.

2.5. Escore D-MELD

Com o aumento no número de pacientes antes considerados inadequados para o transplante e a falta de enxertos, nasce a necessidade da elaboração de um sistema de alocação baseado no princípio do aproveitamento adequado do órgão, capaz de predizer o desfecho após o transplante ^{21, 26}.

Como os escores CTP e MELD não são bons preditores de sobrevida após o transplante, surge a necessidade da elaboração de um sistema preditor mais funcional. Dessa forma, em 2009, Halldorson et al. ²¹ criaram o escore D-MELD, resultado do produto da idade do doador com o valor do escore MELD pré-operatório.

O escore D-MELD foi elaborado através de um estudo em 17.942 pacientes da base UNOS, no período de janeiro de 2003 a dezembro de 2006 nos quais o escore D-MELD variou entre 40 e 3.400, sendo observada redução na sobrevida em valores elevados de D-MELD. A sobrevida do enxerto em um ano foi de 91,8% para pacientes com escore abaixo de 400 e de 73,4% para pacientes com valores acima de 2.000. Nesse estudo um ponto de corte em 1.600 foi estabelecido de forma a melhor identificar os doadores-receptores que apresentariam melhor ou pior sobrevida após o transplante. Dessa forma os pacientes transplantados com D-MELD abaixo de 1600 teriam melhores resultados ²¹.

A grande vantagem do escore D-MELD é que ele trabalha com variáveis fáceis de serem coletadas pela equipe médica, facilitando o processo de tomada de decisão do cirurgião pela aceitação ou não do órgão disponível ²¹. Esse escore mostrou-se útil para identificar subgrupos de doadores-receptores que apresentam melhores ou piores sobrevidas após o transplante de fígado. Porém algumas limitações deste escore foram observadas, como, por exemplo, a seleção de um único fator do doador (idade) e do receptor (MELD) utilizado no escore D-MELD dificultava essa relação doador/receptor, assim os receptores com escore MELD baixo com doadores com idade acima de 60 anos sempre apresentariam baixa sobrevida ^{21, 47, 48}.

2.6. Índice de Risco do Doador (IRD)

Feng et al. realizaram um estudo em 20.023 transplantes de fígado, que avaliou 90.882 doadores (UNOS/OPTN-USA) em receptores adultos e identificaram, por meio do modelo de regressão de Cox, sete características: idade do doador acima de 40 anos, doação com história de PCR prévio, realização de bipartição do fígado, ser afro-americano, altura, causa da morte encefálica e outras causas de morte - que, independentemente, foram capazes de predizer risco de falência de enxerto. Por meio dessas características criaram o Índice de Risco do Doador (IRD) ^{19, 49}.

O IRD categoriza, de forma relativamente simples, o risco de não funcionamento do enxerto, que de acordo com o índice quanto maior a pontuação do paciente maior é o risco de não funcionamento do enxerto ¹⁹.

Estudo demonstrou que na última década houve uma redução na qualidade dos enxertos utilizados com aumento de risco de disfunção do enxerto, o que refletiria a aceitação, por parte da equipe transplantadora, de órgãos de doadores com critérios expandidos ⁵⁰.

2.7. Escore SOFT

O *Survival Outcome Following Liver Transplant* (SOFT) é um escore preditor de sobrevida em três meses pós-transplante de fígado que utiliza variáveis do receptor e do doador. Rana et al.²⁰, em 2008, elaboraram o sistema SOFT. O escore SOFT mostrou ser um bom sistema para prever sobrevida em três meses, com uma área sob a curva ROC de 0,70. Esse sistema mostrou ser uma boa ferramenta no processo de decisão dos cirurgiões, ajudando a evitar desperdícios de enxertos quando a sobrevida prevista é abaixo dos padrões aceitáveis.

O escore SOFT foi elaborado em um estudo retrospectivo realizado com dados da base UNOS em 21.673 receptores de fígado, sendo os dados analisados por meio de regressão logística. Dessa forma os fatores de risco do receptor e do doador para mortalidade pós transplante de fígado foram encontrados. No escore SOFT os fatores preditores de sobrevida encontrados para o receptor foram: idade (4 pontos), índice de massa corpórea (2 pontos), um transplante prévio (9 pontos), dois transplantes prévios (14 pontos), cirurgia abdominal (2 pontos), albumina (2 pontos), diálise pré-transplante (3 pontos), unidade de terapia intensiva pré-transplante (6 pontos), internação hospitalar pré-transplante (3 pontos), escore MELD acima de 30 (4 pontos), suporte artificial a vida (ventilação mecânica) pré-transplante (9 pontos), encefalopatia (2 pontos), trombose da veia porta (5 pontos), ascite pré-transplante (3 pontos) e sangramento portal 48 horas antes do transplante (6 pontos). Já as variáveis preditoras encontradas para o doador foram: idade entre 10 e 20 anos (-2 pontos), idade acima de 60 anos (3 pontos), morte por acidente vascular cerebral (2 pontos), creatinina acima 1.5 mg/dL (2 pontos), origem do enxerto (2 pontos), e tempo de isquemia fria até 6 horas (-3 pontos)²⁰.

Uma das limitações do escore SOFT está na grande quantidade de variáveis utilizadas, uma vez que utilizam 22 variáveis das quais algumas são difíceis de serem mensuradas ou coletadas rapidamente, resultando em menor praticabilidade na utilização desse escore²⁰.

De acordo com o escore SOFT, quanto maior a pontuação atribuída ao paciente maior é seu risco de mortalidade em três meses, sendo considerado os pacientes com escore SOFT menores que cinco pontos de baixo risco, 6 - 15 pontos de risco baixo a moderado, 16 - 35 pontos de risco moderado a alto e 36 - 40 pontos de alto risco. De acordo com o estudo de Rana et al.²⁰, a sobrevida estimada em três meses é de 97% para os pacientes com pontuação menores que cinco, de 94% para os pacientes com pontuação entre 5 - 15, 84% para os pacientes com pontuação entre 16 - 35, 62% para os pacientes com pontuação entre 36 - 40 e de 38% para os pacientes com pontuação acima de 40 pontos.

2.8. Escore BAR

Recentemente foi desenvolvido o sistema preditor BAR (*Balance of Risk Score*). Neste escore as variáveis utilizadas são idade do doador (anos), tempo de isquemia fria (hora), retransplante (sim/não), dias na UTI com auxílio de suporte artificial à vida (ventilador mecânico), idade do receptor (anos) e valor de MELD puro sem pontuação especial. A escala de pontuação do escore BAR varia de 0 a 27 pontos, onde o fator de maior peso é o MELD do receptor (0 - 14 pontos), seguido do retransplante (0 ou 4 pontos), idade do receptor (0 - 3 pontos), suporte artificial a vida (0 ou 3 pontos), tempo de isquemia fria (0 - 2 pontos) e idade do doador (0 - 1 ponto). De acordo com o escore BAR quanto maior a pontuação atribuída a um paciente, menor é a sobrevida do mesmo, sendo estipulada uma expectativa de sobrevida de 91% para os pacientes com pontuação de BAR entre 0-4, 90% para os pacientes com pontuação entre 5 - 8, 86% para os pacientes com pontuação entre de 9 - 13, 80% para os pacientes com pontuação entre 14 - 18 e de 66% para os pacientes com pontuação maior que 18^{23, 51}.

Uma vantagem significativa do escore BAR é que ele utiliza variáveis objetivas, prontamente disponíveis no momento da oferta do órgão, exceto pela variável isquemia fria que, entretanto, pode ser estimada^{23, 51}.

Um estudo realizado na população de transplantados hepáticos dos Estados Unidos da América, utilizando a base de dados UNOS – *United Network*

for Organ Sharing– e pela Universidade de Zurich confirmaram a superioridade do sistema BAR quando comparado com os sistemas preditores MELD, D-MELD, IRD e SOFT. Por meio de análise discriminatória pela área abaixo da curva ROC (estatística-C), os escores foram avaliados para sobrevida dos pacientes em três meses. Os escores IRD, MELD e D-MELD apresentaram área sob a curva ROC de 0,5, 0,6, e 0,6 respectivamente, enquanto os escores SOFT e BAR apresentaram área sob a curva ROC de 0,7^{23, 51}.

Tabela 1. Pontuação do escore BAR (*Balance of Risk*) e sobrevida após o transplante no estudo realizado²³.

Pontos (0 - 27)	SV 1 ano	SV 3 anos	SV 5 anos
0 – 4	91 ± 1 %	81 ± 1 %	74 ± 1 %
5 – 8	90 ± 1 %	81 ± 1 %	75 ± 1 %
9 – 13	86 ± 1 %	76 ± 1 %	69 ± 1 %
14 –18	80 ± 1 %	71 ± 1 %	66 ± 1 %
> 18	66 ± 2 %	56 ± 2 %	47 ± 3 %

Disponível em URL: <http://www.assessurgery.com/bar-score/bar-score-calculator>
[acesso em novembro 2013]

O sistema BAR foi criado e validado em populações de países desenvolvidos e não encontramos na literatura estudo com populações do Brasil. Assim sendo, são necessários estudos sobre os limites e as potencialidades do sistema BAR em populações brasileiras.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

O objetivo deste estudo foi verificar a aplicação do escore BAR como fator preditor de sobrevida em pacientes submetidos ao transplante de fígado.

3.2. Objetivos Específicos

Verificar o melhor ponto de corte do escore BAR na população estudada.

Verificar os fatores preditores para sobrevida dos casos estudados.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Casuística

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo feito em um único centro, com 537 transplantes de fígado realizados em 512 pacientes na Unidade de Transplante Hepático do Hospital de Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, SP, no período de março de 1997 a dezembro de 2012.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP nº 1030/2011) da FCM/Unicamp.

4.2. População de estudo

Os pacientes incluídos, independente da raça ou sexo, eram adultos (maiores de 18 anos) que foram submetidos a transplante de fígado pela técnica de preservação da veia cava do receptor (*“piggy-back”*), independente do tipo de reconstrução venosa supra-hepática realizada.

Dos 512 pacientes foram excluídos 110: crianças (n = 33); técnica tradicional do transplante, uso de enxertos duplos, dextrocárdicos ou uso de enxertos reduzido (n = 69); e por dados incompletos no protocolo de estudo (n = 8).

4.3. Coleta dos dados

Dos 402 pacientes estudados todos receberam o enxerto hepático de doadores cadáveres. As variáveis coletadas do doador, fornecidas pela Organização de Procura de Órgãos (OPO-Unicamp)⁵², foram: sexo (M/F), idade (anos), raça (A/B/N), peso (Kg), altura (cm), tipo sanguíneo, antecedente de alcoolismo (sim ou não), antecedente de infecção na internação que precedeu a morte encefálica (sim ou não), antecedente de parada cardiorrespiratória (PCR) na

internação que precedeu à morte encefálica (sim ou não), antecedente de hipotensão arterial na internação onde ocorreu a morte encefálica (sim ou não), causa de morte encefálica e local de retirada e distância (km) até o centro transplantador.

As variáveis pré-operatórias do receptor foram: sexo (M/F), idade (anos), peso (kg), altura (cm), IMC (índice de massa corporal em kg/m^2), doença, data da cirurgia, relação normalizada internacional (RNI), bilirrubina total sérica (mg/dL), valor da creatinina sérica (mg/dL), MELD imediatamente antes do transplante, sódio sérico (mEq/L), glicemia (mg/dL), albumina (g/dL), transplante de fígado prévio e suporte artificial a vida (ventilação mecânica).

As variáveis intra-operatórias do receptor foram: tempo de isquemia quente e tempo de isquemia fria (em minutos), unidades de concentrado de hemácias, plasma fresco congelado, plaquetas, albumina, crioprecipitado e sangue recuperado (em ml).

4.4. Cálculo do escore BAR

O escore BAR foi calculado para cada paciente em 9/3/2013 de acordo com a fórmula disponível em <http://www.assessurgery.com/bar-score/bar-score-calculator/>. Neste escore as variáveis utilizadas são idade do doador (anos), tempo de isquemia fria (hora), retransplante (sim/não), dias na UTI com auxílio de suporte artificial a vida (ventilador mecânico), idade do receptor (anos) e valor de MELD puro sem pontuação especial ²³. A escala de pontuação do escore BAR varia de 0 a 27 pontos, onde o fator de maior peso é o MELD do receptor (0 - 14 pontos), seguido do retransplante (0 ou 4 pontos), idade do receptor (0 - 3 pontos), UTI (0 ou 3 pontos), tempo de isquemia fria (0 - 2 pontos) e idade do doador (0 - 1 ponto). A relação entre a pontuação do escore BAR e a sobrevida após o transplante encontram-se no site <http://www.assessurgery.com/bar-score/bar-score-calculator>.

4.5. Análise estatística

Para investigar qual o ponto de corte de BAR mais apropriado nas decisões de transplante em nossa população, a área sob a curva ROC (*receiver operating characteristic*) foi elaborada e o maior valor do Índice de Youden foi calculado (Youden index = sensibilidade + especificidade -1). Para avaliar a calibração do modelo foi aplicado o teste de Hosmer-Lemeshow χ^2 estatística. Nesse teste valores de p maior que 0,05 sugerem um bom ajuste do modelo na população estudada ^{53, 54}.

A análise da sobrevida foi realizada utilizando-se o método de Kaplan-Meier e a comparação entre as distribuições foi realizada usando-se o teste log-rank. Para a comparação entre os grupos foi utilizado o teste de Mann-Whitney.

O estudo dos vários fatores associados foi realizado por meio da análise de regressão logística múltipla e pelo teste Qui-Quadrado (χ^2). O nível de significância (p) adotado em todas as análises foi de 5%. Foi utilizado o programa IBM® SPSS® Statistics versão. 21.0, Chicago, IL/USA (2012) para a realização dos testes estatísticos e gráficos.

5. RESULTADOS

Dentre os 402 pacientes estudados, 296 (73,6%) eram homens e 106 (26,4%) mulheres, com idade média de $48,82 \pm 11,43$ anos. A hepatite por vírus C foi a causa para transplante mais frequente (210 = 52,2%). Os pacientes estudados apresentaram escore MELD puro médio de $20,16 \pm 7,4$ com mediana = 19 (7 – 50). Verificou-se que 25 (6,2%) dos pacientes necessitaram de retransplante (Tabela 2).

A idade média do doador foi de $35,63 \pm 13,92$ anos, sendo que 234 (58,2%) eram homens e 168 (41,8%) mulheres. A principal causa de morte encefálica do doador foi trauma (46%), seguida do acidente vascular cerebral (43%) e outras causas (11%).

O tempo médio de isquemia fria, cirurgia, isquemia quente e concentrado de hemácias antes e após a era MELD constam da Tabela 2.

Dez por cento dos pacientes não necessitaram de hemoderivados durante a realização do transplante, e aqueles que necessitaram de transfusão maciça (> 6 u de hemácias) apresentaram menor sobrevida. Pacientes com escore BAR maior necessitaram de maior quantidade de hemoderivados ($\chi^2 = 22,54$; $p = 0,001$). O valor médio de hemácias transfundido no intra-operatório foi de $9,30 \pm 62,37$ unidades (Tabela 2).

Tabela 2. Características descritivas do receptor, doador e fatores operatórios.

Receptor

Gênero (homens)	73,6%
Idade (anos)	48,82 ± 11,43
Raça (negra)	16%
Índice de massa corpórea(kg/m ²)	25,94 ± 4,27
Doença (VHC)	52,2%
MELD	20,16 ± 7,41
Retransplante(S)	6,2%
Hiponatremia (mEq/L)	135,87 ± 5,75
Glicemia (mg/dL)	108,63 ± 47,35
Suporte de vida (S)	7,2%

Doador

Gênero (Homens)	58,2%
Idade (anos)	35,63 ± 13,92
Raça (negra)	18%
Índice de massa corpórea (kg/m ²)	24,44 ± 3,57
Causa da morte (Trauma)	46%
Índice de Risco do Doador	1,68 ± 0,36
Doação com história de PCR prévio (S)	7%
Histórico de abuso de álcool (S)	9,8%
Antecedente de infecção (S)	23,9%

Fatores operatórios

Tempo de hepatectomia (minutos)	185 (45 - 670)
Tempo de isquemia fria(horas)	10,03 ± 3,2
Pré MELD	11,30 ± 3,02
Pós MELD	8,26 ± 2,44
Tempo de isquemia quente (horas)	1,03 ± 0,47
Pré MELD	1,15 ± 0,55
Pós MELD	0,51 ± 0,22
Tempo de cirurgia (horas)	8,28 ± 2,57
Pré MELD	9,30 ± 2,56
Pós MELD	6,55 ± 1,50
Concentrado de hemácias (unidades)	9,30 ± 62,37
Pré MELD	6,55 ± 6,92
Pós MELD	12,77 ± 91,40

VHC = Vírus da hepatite C; MELD = *Model for End-Stage Liver Disease*; kg/m² = Quilograma por metro quadrado; mEq/L = Miliequivalência por litro; mg/dL = Miligramas por decilitro;

Em nosso estudo, o ponto de corte definido para BAR foi de 11. A sensibilidade, especificidade, Índice de Youden e a área sob a curva ROC no melhor ponto de corte para nossa população encontram-se na Figura 1. A análise da curva ROC com o cálculo da AUROC revelou uma área sob a curva de 0,65 (IC95% = 0,59 - 0,71) para o escore BAR em prever mortalidade em três meses. Uma área sob a curva ROC entre 0,8 e 0,9 indica excelente precisão diagnóstica, uma área sob a curva ROC de 0,7 indica um modelo prognóstico clinicamente útil.

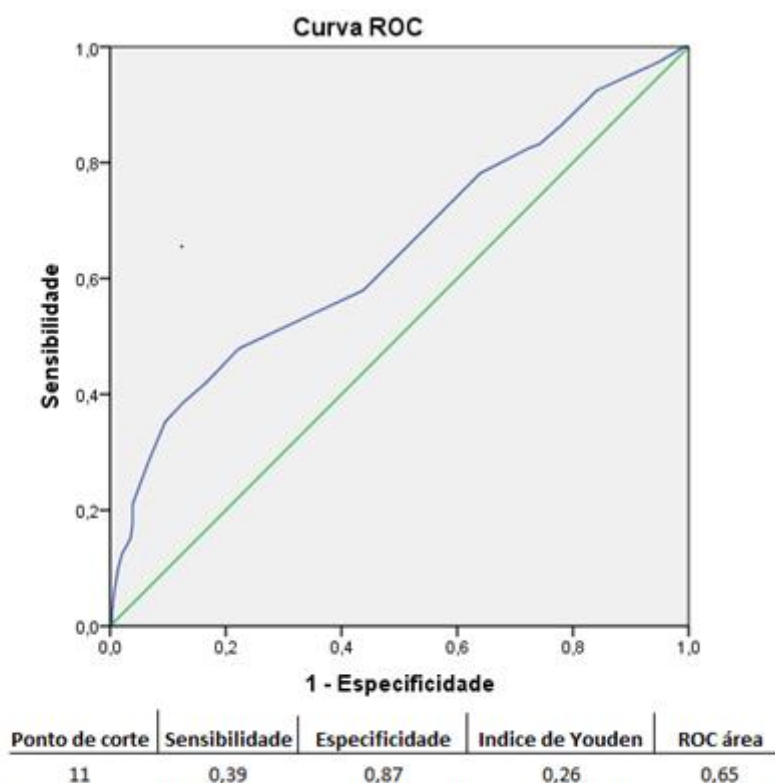


Figura 1. Curva ROC (Receiver Operating Characteristic) aplicada à habilidade do escore BAR (Balance of Risk) em prever sobrevida

No teste de Hosmer-Lemeshow para avaliação da calibração do modelo de predição de mortalidade em três meses, o valor de χ^2 foi de 11,91 e o de p foi de 0,063. Esse valor confirma uma boa calibração do modelo ($p > 0,05$).

A análise de sobrevida estimada para pacientes com BAR igual ou maior que 11 foi ao final de três meses de 46% vs 77% para pacientes com BAR menor que 11 ($p = 0,001$). A sobrevida estimada ao final de 12 meses para pacientes com BAR igual ou maior que 11 foi de 44% vs 69% para pacientes com BAR menor que 11 ($p = 0,001$) (Figura 2) .

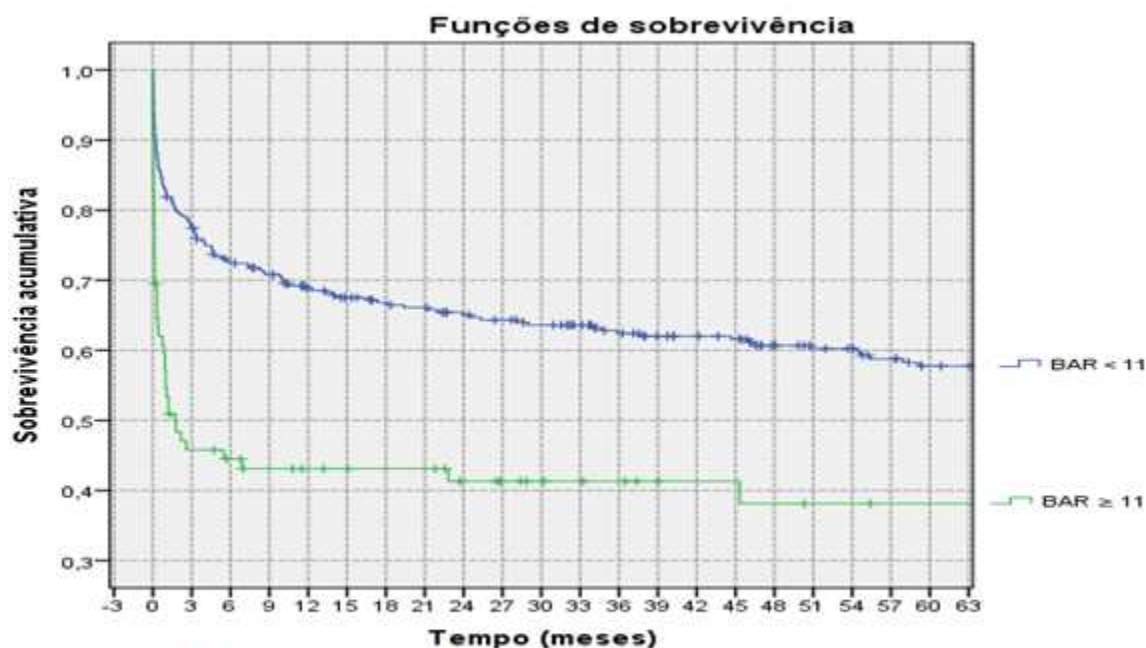


Figura 2. Sobrevida estimada (Kaplan-Meier) dos pacientes com escore BAR (Balance of Risk) ≥ 11 e escore BAR < 11

As variáveis utilizadas na análise de regressão múltipla encontram-se na Tabela 3. Mostraram-se como fatores determinantes para sobrevida menor que três meses: escore BAR igual ou maior que 11 pontos (OR = 3,08; IC95% = 1,75 - 5,42; $p = 0,001$) e uso de concentrado de hemácias acima de 6 unidades no intra-operatório (OR = 4,49; IC95% = 2,73 - 7,39; $p = 0,001$). Para sobrevida menor que 12 meses os fatores determinantes foram: escore BAR igual ou maior que 11 pontos (OR = 2,94; IC95% = 1,67 - 5,16; $p = 0,001$), e uso de concentrado de hemácias acima de 6 unidades no intra-operatório (OR = 2,99; IC95% = 1,92 - 4,64; $p = 0,001$).

Tabela 3. Regressão logística múltipla: Análise dos fatores associados em três meses e 12 meses de sobrevida.

Variável	Categoria	Tempo de sobrevida até três meses			Tempo de sobrevida até 12 meses		
		p	OR	IC95%	p	OR	IC95%
Gênero	Feminino	0,066	1,66	0,96-2,88	0,422	1,22	0,74-2,02
	Masculino	-			-		
IMC	> 30	0,384	1,35	0,68-2,65	0,157	1,55	0,84-2,86
	≤ 30	-			-		
Doença	HCV	0,909	0,97	0,59-1,59	0,969	1,00	0,64-1,57
	Outras	-			-		
Hiponatremia	< 130mEq/L	0,971	0,98	0,50-1,93	0,268	1,42	0,76-2,64
	≥ 130mEq/L	-			-		
Glicemia	< 126 mg/dL	0,405	1,29	0,70-2,37	0,145	1,51	0,86-2,66
	≥ 126mg/dL	-			-		
Hemoderivados	> 6unidades	0,001	4,49	2,73-7,39	0,001	2,99	1,92-4,64
	= 6 unidades						
Antecedentes de alcoolismo doador	Sim	0,711	0,84	0,35-2,04	0,244	0,62	0,28-1,37
	Não	-			-		
Antecedentes de infecção doador	Sim	0,437	1,24	0,71-2,17	0,904	1,03	0,62-1,70
	Não	-			-		
Gênero do doador	Masculino	0,580	1,16	0,67-2,02	0,765	0,92	0,56-1,52
	Feminino	-			-		
PCR do doador	Sim	0,063	1,24	0,49-3,15	0,602	0,79	0,34-1,86
	Não	-			-		
Causa de morte do doador	Trauma	0,247	1,36	0,80-2,32	0,353	0,79	0,49-1,28
	Outras	-			-		
BAR ponto de corte	≥ 11 (n = 82) <11 (n = 320)	0,001	3,08	1,75-5,42	0,001	2,94	1,67-5,16

OR = *odds ratio*; IC = intervalo de confiança; mEq/L = Miliequivalência por litro; mg/dL = Miligramas por decilitro

6. DISCUSSÃO

Vários escores preditores foram criados na tentativa de diminuir a mortalidade em lista de espera e prever a sobrevida após o transplante, porém somente dois desses escores realmente mudaram o processo de decisão no transplante de fígado: o MELD e o Doador com Critérios Expandidos (DCE) ¹¹.

A capacidade do escore MELD em prever a mortalidade de pacientes com hepatopatia crônica tem melhorado a locação de órgãos para transplante de fígado. A sua implantação determinou uma redução do número de candidatos listados para o transplante, pois os médicos não precisavam mais incluir em lista, para “guardar o lugar”, os pacientes sem necessidade atual de um transplante, caso viessem a precisar, no futuro, do procedimento. Desta forma é inegável o seu papel na avaliação dos pacientes cirróticos em lista de espera para o transplante de fígado. Apesar do modelo MELD ser um preditor acurado de mortalidade em pacientes em lista de espera para o transplante hepático, outros estudos mostraram que o escore MELD não apresentava a mesma acurácia para prever sobrevida após o transplante de fígado ^{17, 18}.

Como o escore MELD não apresentava acurácia para prever sobrevida após o transplante de fígado, surge a necessidade da elaboração de um sistema capaz de prever sobrevida após o transplante. Dentre esses sistemas criados com essa finalidade estão o Índice de Risco do Doador (IRD) que utiliza exclusivamente variáveis do doador, o escore D-MELD (*Donor age MELD*) e o escore SOFT (*Survival Outcomes Following Liver Transplantation*) que utilizam a combinação de variáveis do doador e do receptor ^{14, 19 - 22}.

O estudo do BAR escore realizado por Dutkowski et al.²³ avaliou os escores IRD, D-MELD e o SOFT. O IRD mostrou que quando utilizado para prever sobrevida após três meses do transplante apresentava uma área sob a curva ROC de 0,5, comprovando a sua baixa acurácia. Isso pode ser pelo fato de que a

utilização de somente variáveis do doador dificulta essa relação Doador/Receptor em prever sobrevida após o transplante ^{19, 23, 51}. O D-MELD também apresentou uma baixa acurácia, com uma área sob a curva ROC de 0,6. ^{21, 47, 48}. Já o escore SOFT mostrou ser um bom sistema para prever sobrevida em três meses, com uma área sob a curva ROC de 0,70. Uma das limitações do escore SOFT está na grande quantidade de variáveis utilizadas, uma vez que utilizam 22 variáveis das quais algumas são difíceis de serem mensuradas ou coletadas rapidamente, resultando em menor praticabilidade na utilização desse escore ^{20, 23}.

Dessa forma fica evidente a necessidade da criação de sistema para prever sobrevida após o transplante de fígado que apresente acurácia satisfatória e que não possua tantas limitações. Com isso Dutkowski et al.²³ elaboraram em 2011 o escore BAR que apresentou uma área sob a curva igual ao escore SOFT (AUROC 0,70), entretanto não apresentava tantas limitações. Em nosso estudo o sistema BAR não apresentou a mesma acurácia observada no estudo de Dutkowski et al ²³.

No estudo realizado por Dutkowski et al. ²³ o escore BAR demonstrou acurácia na predição de sobrevida no tempo de três meses, porém alguns estudos do sistema preditor MELD observaram que a análise de sobrevida de curto prazo pode não refletir a realidade de longo prazo ^{26, 46}. Para verificar se esta característica se aplica ao escore BAR, avaliamos, neste estudo, a sobrevida em três meses e em 12 meses e, para ambos os tempos o BAR foi preditor para os pacientes transplantados de fígado.

A utilização do modelo DCE tem sido cada vez mais utilizada pelos centros transplantadores, uma vez que expande o grupo de doadores e diminui o tempo de lista de espera ⁵⁵. Alguns estudos mostraram que a sobrevida dos receptores pode ser menor após o transplante se forem utilizados enxertos com critérios expandidos, apesar de a interação receptor-doador não estar completamente definida. No presente estudo a utilização de doadores com critérios expandidos foi elevada, o que pode ser uma das justificativas da baixa sobrevida desses receptores. Assim, se discute a conveniência de um sistema de

alocação de enxertos que leve em consideração características do receptor e do doador ^{56, 57}.

Alguns estudos mostraram que a sobrevida declina rapidamente no 1º ano após o transplante e tende a estabilizar após este período ⁵⁸, sendo de 83% ao final de 12 meses, 72% após o 5º ano e 58% ao final de dez anos. No Brasil a sobrevida tem sido de 71% ao final de 12 meses ⁵⁹ e isto pode ser devido ao grande número de doadores com critérios expandidos ⁶⁰. No presente estudo o Índice de Risco do Doador, calculado de acordo com Fenge et al. ¹⁹, teve um valor médio de $1,68 \pm 0,36$, o que pode indicar uma qualidade do enxerto abaixo do ideal ^{19, 61}. Frequentemente os cirurgiões confrontam-se com a difícil decisão se aceitam ou não as ofertas de fígado de doadores de alto risco para os receptores de alto risco, isso se deve à falta de estudos que definam essa relação de risco doador/receptor e a falta de doadores.

Em nossa população a pontuação BAR mostrou-se poder ser útil para identificar de forma rápida, fácil e reprodutiva essa relação entre doador/receptor, o que poderá orientar para a alocação de um órgão específico para um doador específico, aumentando a taxa de sobrevida do receptor.

O escore BAR mostrou ter uma capacidade satisfatória para estimar a sobrevida dos pacientes após o transplante de fígado nas populações americana (UNOS/OPTN-USA) ⁶² e européia (University Hospital Zurich) ^{23, 51}, no entanto essa mesma capacidade não foi verificada na população do presente estudo, onde o escore BAR mostrou uma capacidade para prever sobrevida em três meses abaixo do ideal. Esta pesquisa também identificou outro fator preditor de sobrevida - a transfusão maciça - confirmando outros achados da literatura científica ^{63, 64}.

Um ponto a discutir é a questão de como determinar o melhor ponto de corte do BAR para a decisão do transplante ou não. Segundo o estudo realizado por Dutkowski et al. ²³ um limiar de BAR em 18 foi postulado devido a observação de que a sobrevida começa a deteriorar-se neste ponto. Entretanto no estudo

realizado por Dutkowski et al.²³ não observamos a realização de uma análise estatística que comprove que o BAR com ponto de corte em 18 é o melhor para aquela população, dessa forma a sensibilidade e especificidade do sistema BAR com ponto de corte em 18 não foi verificada.

Em nosso estudo os resultados observados através da análise da curva ROC e o maior valor do Índice de Youden demonstraram que o BAR com ponto de corte em 11, talvez seja mais apropriado na decisão do transplante em nossa população. Em nossa população, de acordo com o Índice de Youden, o escore BAR com ponto de corte em 11 tem como característica baixa sensibilidade (39%) e alta especificidade (87%). Sabe-se que a sensibilidade é a fração dos que obtiveram resposta positiva no teste entre aqueles que possuem a característica de interesse, e que a especificidade é a fração dos que obtiveram resposta negativa no teste entre aqueles que não possuem a característica de interesse. Assim, um teste para ser considerado ideal deve possuir um alto valor para sensibilidade e para especificidade de forma que identifique aqueles que possuem e aqueles que não possuem a variável de interesse. Dessa forma o BAR com ponto de corte em 11 em nossa população não demonstrou ser um excelente teste, pois não apresentou um alto valor de sensibilidade. Como em qualquer teste diagnóstico, diminuindo o ponto de corte consequentemente se aumenta a sensibilidade, mas diminui-se a especificidade. Em outras palavras, com um ponto de corte para BAR em 11, mais casos serão detectados e também teremos mais falsos positivos.

No presente estudo foi realizado um teste de *Hosmer-Lemshow* para verificar a calibração do modelo em prever mortalidade em três meses, nesse teste o p quando maior que 0,05 comprova uma boa calibração do modelo. Esse teste confirmou uma boa calibração do modelo ($p = 0,063$), demonstrando assim que o modelo está calibrado para ser aplicado em nossa população. Observamos que este teste não foi descrito pelos autores, que desenvolveram o escore BAR.

Uma revisão sistemática realizada por Jacob et al.⁶⁵ avaliou a qualidade de 5 estudos que desenvolveram modelos para prognóstico de mortalidade após o

transplante de fígado e validou esses modelos em um conjunto grande de pacientes transplantados no Reino Unido e na Irlanda no período de março de 1994 a setembro de 2003. Para tanto foi elaborado um instrumento com 18 itens para verificar validade interna, validade externa, validade estatística, praticidade do modelo e método de desenvolvimento do modelo. A qualidade do desenvolvimento e validação dos cinco modelos de prognóstico foi inferior de acordo com a ferramenta de avaliação da validade interna, validade externa, estatística, avaliação do modelo e praticidade. A capacidade discriminatória dos modelos no conjunto de dados do Reino Unido e Irlanda foi baixa (área sob a curva ROC sempre menor do que 0,7 para populações adultas). Também, a metodologia utilizada para o desenvolvimento do modelo nem sempre pode ser determinada nos respectivos artigos.

Assim sendo, nessa avaliação todos os modelos apresentaram uma capacidade discriminatória abaixo do ideal. Por exemplo, nenhum modelo demonstrou uma área sob a curva ROC maior que 0,70 conforme exigido pelo consenso internacional para que o modelo prognóstico seja considerado clinicamente útil. Esse limiar não pode ser alcançado pelo escore BAR para predição de mortalidade em três meses na população brasileira desse estudo (AUROC 0,65). No estudo de Dutkowski et al.²³ a área sob a curva foi de 0,70, e essa capacidade mais baixa do modelo para predição de mortalidade em três meses na população brasileira pode ser porque o modelo não foi desenvolvido inicialmente na população brasileira. Essa capacidade abaixo do ideal do escore BAR na população brasileira e pelos modelos avaliados por Jacob et al.⁶⁵ levantam a dúvida se um consenso internacional sobre a concepção e validação de modelos prognósticos em transplante de fígado ainda não estão faltando.

A implicação é que, neste momento, os modelos de prognóstico de mortalidade após o transplante de fígado têm apenas um papel limitado no apoio à tomada de decisão clínica, na informação aos pacientes de seu prognóstico pós-transplante e na realização de comparações entre unidades transplantadoras. Há uma necessidade de desenvolver um protocolo de comunicação padrão para os

modelos de prognóstico comparável a declaração CONSORT para ensaios clínicos randomizados ⁶⁶ e da declaração STARD para testes de diagnóstico ⁶⁷.

Este estudo aborda uma questão importante no transplante de fígado. É fato que os cirurgiões freqüentemente decidem se um determinado órgão do doador é adequado para um paciente específico da lista de espera. Estas decisões são normalmente difíceis e desafiadoras, devido ao número crescente de pacientes em listas de espera e a falta generalizada de órgãos de doadores cadáveres. Um modelo prognóstico confiável com variáveis de doadores e de receptores disponíveis antes do transplante é, portanto, altamente desejável. A publicação do escore BAR pode ser capaz de cumprir estes requisitos de um modelo prognóstico. O escore BAR foi desenvolvido com dados de doadores de fígado e receptores dos EUA, com resultados promissores em relação às suas capacidades preditivas. Acreditamos que qualquer modelo prognóstico deve ser validado na população em que será aplicado, antes de ser introduzido na prática clínica. Assim sendo, este estudo investigou o escore BAR como modelo preditor para três meses de sobrevida após transplante com um número de casos e com a aplicação de métodos estatísticos (Curva ROC, análise de Youden, regressão logística múltipla, Kaplan-Meier and Mann-Whitney U test) que consideramos convincentes e corretamente aplicados.

Sabe-se que a prevenção de perda excessiva de sangue é um fator importante durante a realização do transplante de fígado, uma vez que os pacientes submetidos à transfusão sanguínea durante a realização do transplante tem como consequência uma prolongada recuperação após o procedimento. Estudos também mostram que a transfusão sanguínea durante o transplante implica na diminuição da sobrevida do transplantado ^{63, 64}. No presente estudo, apenas 10% dos pacientes não foram submetidos à transfusão sanguínea durante a realização do transplante de fígado, e observou-se que os pacientes submetidos à politransfusão apresentaram menor sobrevida. Outro fator observado foi que os pacientes com BAR escore igual ou maior que 11 exigiram maior quantidade de hemoderivados e vasopressores ($\chi^2 = 22,54$; $p = 0,001$). Esse fator encontrado é

importante pois pode ser utilizado como uma maneira de prever a probabilidade do paciente necessitar de uma transfusão sanguínea durante o transplante.

Feng et al.¹⁹ realizaram um estudo em 20.023 transplantes de fígado, que avaliou 90.882 doadores (UNOS/OPTN-USA)⁶² em receptores adultos e identificaram, por meio do modelo de regressão de Cox, sete características: idade do doador acima de 40 anos, doação com história de PCR prévio, realização de bipartição do fígado, ser afro-americano, altura, causa da morte encefálica e outras causas de morte - que, independentemente, foram capazes de prever risco de falência de enxerto. Alguns desses fatores encontrados foram avaliados nesse estudo, onde a maior causa de mortalidade do doador foi traumática (47%), seguido de acidente vascular cerebral (44%), no entanto nenhuma significância estatística foi encontrada.

A cidade de procedência do doador variou e verificou-se que a captação local (raio de 100 km) foi baixa (29,7%), devendo ser estimulada tanto a notificação quanto a busca ativa para que estes índices possam melhorar, uma vez que à captação em cidades distantes aumenta, proporcionalmente, o tempo de isquemia fria.

Outro fator observado em nosso estudo foi que o tempo de cirurgia, tempo de isquemia fria e tempo de isquemia quente eram maiores na era pré MELD. No Brasil o escore MELD começou a ser utilizado como critério de alocação dos pacientes em lista em 2006, e verificou-se em nosso estudo que o tempo de isquemia fria na era pré MELD era de $11,03 \pm 3,02$ vs $8,26 \pm 2,44$ na era pós MELD, tempo de isquemia quente na era pré MELD de $1,15 \pm 0,55$ vs $0,51 \pm 0,22$ na era pós MELD e o tempo de cirurgia na era pré MELD de $9,30 \pm 2,56$ vs $6,55 \pm 1,50$ na era pós MELD. Faltam estudos no Brasil que comprovem se essa redução nos tempos estão realmente associadas à introdução do escore MELD ou a outras melhorias ocorridas no processo como melhoria na técnica cirúrgica e aumento da experiência dos profissionais.

Uma vantagem significativa do escore BAR é que ele utiliza variáveis objetivas, prontamente disponíveis no momento da oferta do órgão, exceto pela variável isquemia fria que, entretanto, pode ser estimada.

Esse estudo demonstrou uma capacidade abaixo do ideal do escore BAR para a predição de sobrevida em três meses após o transplante de fígado na população estudada. O sistema BAR foi criado e validado em populações de países desenvolvidos. Acreditamos que o presente estudo é o primeiro a avaliar a efetividade do escore BAR na população brasileira e a estudá-lo junto com outros fatores preditores. Este estudo pode contribuir para a incorporação do sistema BAR no processo assistencial dos centros transplantadores do mundo e reforça a importância da politransfusão na sobrevida dos pacientes.

O sistema BAR já foi validado em populações norte-americanas e europeias. Na população brasileira, apesar dos nossos resultados serem obtidos com base em um único centro transplantador e, portanto, não serem generalizáveis para outros centros, acreditamos que o presente estudo é uma contribuição para a verificação e validação do potencial do escore BAR, com o objetivo de incorporá-lo em procedimentos de centros de transplante, bem como de estudar outros fatores preditivos de sobrevida de pacientes pós transplante.

7. CONCLUSÃO

O melhor ponto de corte para BAR na população estudada foi 11. Os pacientes com escore BAR ≥ 11 apresentaram menor sobrevida que os pacientes com escore BAR < 11 .

O estudo demonstrou que o escore BAR foi um preditor moderado para sobrevida e realçou a importância da hemotransfusão como fator preditor de sobrevida nesta população estudada.

REFERÊNCIAS

1. Sherlock S, Dooley J. Hepatic cirrhosis. Diseases of the liver and biliary system. 10th ed. London: Blackwell Science; 1997;371-84.
2. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis Lancet 2008;371:838-51.
3. Gines P, Quintero E, Arroyo V. Compensated cirrhosis: Natural history and prognosis. Hepatology 1987;7:122-8.
4. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural History and prognostic indicators of survival in cirrhosis. A systematic review of 118 studies. J Hepatol 2006;44:217-3.
5. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E and the group of "V. Cervello" Hospital. Survival and prognostic indicators in compensated and descompensated cirrhosis. Dig Dis and Sci 1986;5:468-75.
6. World Health Organization. Projections of mortality and burden of disease to 2030.WHO, Geneva 2007.
7. Gheorghe L, Iacob S, Iacob R, Gheorghe C, Popescu I. Variation of the MELD score as a predictor of death on the waiting list for liver transplantation. J Gastrointestin Liver Dis 2007;16(3):267-72.
- 8.Brandão A, Fuchs SC, Gleisner AL, Marroni C, Zanotelli ML, Cantisani G. MELD and other predictors of survival after liver transplantation. Clin Transplant 2009;23:220-7.
- 9.Thuluvath PJ, Guidinger MK, Fung JJ, Johnson LB, Rayhill SC, Pelletier SJ. Liver transplantation in the United States, 1999-2008. Am J Transplant 2010;10(4Pt 2):1003-19.

10. European Liver Transplant Registry. Mortality and retransplantation. Disponível em: <http://www.eltr.org/spip.php?article188>. Acesso em: 21 mar. 2011.
11. Amin MG, Wolf MP, TenBrook JA, Freeman RB, Cheng SJ, Pratt DS, et al. Expanded criteria donor grafts for deceased donor liver transplantation under the MELD system: a decision analysis. *Liver Transpl* 2004;10(12):1468-75.
12. Fink AS, Brown Jr RS. Current Indications, contraindications, delisting criteria, and timing for liver transplantation. In: Busuttil RW, Klintmalm GK, editors. *Transplantation of the Liver*. 2nd. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2005;2:95-114.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria no 1.160 de 29 de maio de 2006.
14. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-70.
15. Wiesner RH, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath PS, et al. The United Network for Organ Sharing Liver Disease Score Committee. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124:91-6.
16. de Rave S. Heterotopic and orthotopic liver transplantation in man studies on outcome and predictive models [Tese]. Rotterdam, Netherlands: Erasmus Universiteit Rotterdam; 2005.
17. Desai NM, Mange KC, Crawford MD, Abt PL, Frank AM, Markmann JW, et al. Predicting outcome after liver transplantation: Utility of the model for end-stage liver disease and a newly derived discrimination function. *Transplantation* 2004;77:99-106.
18. Brown RS, Kumar KS, Russo MW, Kinkhabwala M, Ridow DL, Harren P, et al. Model for End-Stage Liver Disease and Child-Turcotte-Pugh Score as predictors of pretransplantation disease severity, posttransplantation outcome, and resource

utilization in United Network for Organ Sharing Status 2A Patients. *Liver Transpl* 2002;8:278-84.

19. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DeRoy MA, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transpl* 2006;6:783–90.

20. Rana A, Hardy MA, Halazun KJ, Woodland DC, Ratner LE, Samstein B, et al. Survival outcomes following liver transplantation (SOFT) score: a novel method to predict patient survival following liver transplantation. *Am J Transpl* 2008;8:2537–46.

21. Halldorson JB, Bakthavatsalam R, Fix O, Reyes JD, Perkins JD. D-MELD, a simple predictor of post liver transplant mortality for optimization of donor/recipient matching. *Am J Transpl* 2009;9:318–26.

22. Ghobrial RM, Gornbein J, Steadman R, Danino N, Markmann JF, Holt C, et al. Pretransplant model to predict posttransplant survival in liver transplant patients. *Ann Surg* 2002;236:315-22.

23. Dutkowski P, Oberkofler CE, Slankamenac K, Puhan MA, Schadde E, Müllhaupt B, et al. Are there better guidelines for allocation in liver transplantation? A novel score targeting justice and utility in the model for end-stage liver disease era. *Ann Surg* 2011;254:745–53.

24. Campos-Varela I, Castells L. Puntuaciones de pronóstico de la cirrosis. *GastroenterolHepatol* 2008;31:439-46.

25. Patkowski W, Zieniewicz K, Skalski M, Krawczyk M. Correlation between selected prognostic factors and postoperative course in liver transplant recipients. *Transplant Proc* 2009;41(8):3091-102.

26. Vrochides D, Hassanain M, Barkun J, Tchervenkov J, Paraskevas S, Chaudhury P, et al. Association of preoperative parameters with postoperative

mortality and long-term survival after liver transplantation. *Can J Surg* 2011;54(2):101-6.

27. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: *The liver and portal hypertension*. Edited by CG Child. Philadelphia: Saunders; 1964;50-64.

28. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding esophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646-9.

29. Durand F, Valla D. Assessment of prognosis of cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008;28:110-22.

30. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000;31:864-871.

31. Schepke M, Roth F, Fimmers R, Brensing KA, Sudhop T, Schild HH, et al. Comparison of MELD, Child-Pugh, and Emory model for the prediction of survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunting. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1167-74.

32. de Rave S. EMERALD – better than MELD? Proceedings of the 39th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; 2004 April 14-18; Berlin, Germany. Amsterdam: Elsevier; 2004.

33. Salerno F, Merli M, Cazzaniga M, Valeriano V, Rossi P, Lovaria A, et al. MELD score is better than Child Pugh score in predicting 3-month survival of patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *J Hepatol* 2002;36:494-500.

34. Cejna M, Karel F, Gschwantler M. Child-Pugh versus MELD score to predict survival after TIPS: the Vienna-experience with 349 patients over 10 years. Proceedings of the 37th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; 2002 April 18-21; Madrid, Spain. Amsterdam: Elsevier; 2002.

35. Angermayr B, Cejna M, Karnel F, Gschwantler M, Koenig F, Pidlich J, et al. Child-Pugh versus MELD scores in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut* 2003;52:879-85.
36. Ferral H, Gamboa P, Postoak DW, Albernaz VS, Young CR, Speeg KV, et al. Survival after elective transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation: prediction with model for end-stage liver disease score. *Radiology* 2004;231:231-6.
37. 2009 Donor, Transplant, and Waiting list numbers. Disponível em: http://www.unos.org/docs/DataSlides_Spring_2010.pdf. Acesso em: 26 mar. 2012
38. Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, Harper A, Merion R, Wolfe R, et al. Results of the first year of the new liver allocation plan. *Liver Transpl* 2004;10(1):7-15.
39. Gotthardt D, Weiss KH, Baumgartner M, Zahn A, Stremmel W, Schmidt J, et al. Limitations of the MELD score in predicting mortality or need for removal from waiting list in patients awaiting liver transplantation. *BMC Gastroenterol* 2009;9:72.
40. Palmiero HO, Kajikawa P, Boin IF, Coria S, Pereira LA. Liver recipient survival rate before and after model for end-stage liver disease implementation and use of donor risk index. *Transplant Proc* 2010;42(10):4113-5.
41. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl* 2010;16(8):943-9.
42. Wiesner R, Kim W, Malinchoch M, Kamath P, Kremers W, Weinstein J, et al. Prediction of liver transplant outcome based on pre-transplant disease severity: Is there anything better than MELD? *Hepatology* 2001;34:235A.
43. Bazarah SM, Peltekian KM, McAlister VC, Bitter-Suermann H, MacDonald AS. Utility of MELD and Child-Turcotte-Pugh scores and the Canadian waitlisting algorithm in predicting short-term survival after liver transplant. *Clin Invest Med* 2004;27:162-7.

44. Jacob M, Copley LP, Lewsey JD, Gimson A, Toogood GJ, Rela M, van der Meulen JH. Pretransplant MELD score and post liver transplantation survival in the UK and Ireland. *Liver Transpl* 2004;10:903–7.
45. Santori G, Andorno E, Antonucci A, Morelli N, Bottino G, Mondello R, et al. Potential predictive value of the MELD score for short-term mortality after liver transplantation. *Transplant Proc* 2004;36:533-4.
46. Nagle E, Van Vlierberghe HV, Colle I, Troisi R, Hemptinne B. Impact of MELD on short-term and long-term outcome following liver transplantation: a European perspective. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:849-56.
47. Asrani SK, Kim WR. Organ allocation for chronic liver disease: Model for end stage liver disease and beyond. *Curr Opin Gastroenterol* 2010;26:1-5.
48. Volk ML, Lok AS, Pelletier SL, Ubel PA, Hayward RA. Impact of the model for end-stage liver disease allocation policy on the use of high-risk organs for liver transplantation. *Gastroenterology* 2008;135:1568-74.
49. Estados Unidos. United Network OrganSharing. [acesso em 15 de abril de 2007]. Disponível em: www.unos.org/policiesbylaws/policies e www.unos.org/resources/MELDPeldCalculator.asp
50. Boin IFSF, Leonardi M, Udo EY, Sevá-Pereira T, Stucchi RSB, Leonardi LS. Aplicação do escore MELD em pacientes submetidos a transplante de fígado: Análise retrospectiva da sobrevida e dos fatores preditivos a curto e longo prazo. *Arq Gastroenterol* 2008;45:275-83.
51. Dutkowski P, Schlegel A, Slankamenac K, Oberkofler CE, Adam R, Burroughs AK, et al. The use of fatty liver grafts in modern allocation systems: risk assessment by the balance of risk (BAR) score. *Ann Surg* 2012;256(5):861-69.
52. Boin IF, Kajikawa P, Palmiero HO, Zambelli H, Bello Stucchi R, Iracema Leonardi M, et al. Profile of Cadaveric Liver Donors of the OPO-UNICAMP From 2002 to 2006. *Transplant Proc* 2008;40(3):657-9.

53. Wong CS, Lee WC, Jenq CC, Tian YC, Chang MY, Lin CY, Fang JT et al. 2010. Scoring short-term mortality after liver transplantation. *Liver Transpl* 16(2):138-146.
54. Minne L, Abu-Hanna A, de Jorge E. 2008. Evaluation of SOFA based models for predicting mortality in ICU: A systematic review. *Crit Care* 12(6):R161.
55. Silberhumer GR, Pokorny H, Hetz H, Herkner H, Rasoul-Rockenschaub S, Soliman T, et al. Combination of extended donor criteria and changes in the model for end-stage liver disease score predict patient survival and primary dysfunction in liver transplantation: a retrospective analysis. *Transplantation* 2007;83:588-92.
56. Marino I. Are you ready to match donor and recipient in liver transplantation? [Editorial]. *Liver Transpl* 2006;12:1575-6.
57. Burra P, Porte RJ. Should donors and recipients be matched in liver transplantation? *J Hepatol* 2006; 45: 488-94.
58. Habib S, Berk B, Chang CC, Demetris AJ, Fontes P, Dvorchik I, et al. MELD and prediction of post-liver transplantation survival. *LiverTranspl* 2006;12:440-7.
59. <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2012/rbt2012-parciall.pdf>, acesso em 17 nov 2013.
60. Rocha MB, Boin IF, Escanhoela CA, Leonardi LS. Can the use of marginal liver donors change recipient survival rate? *Transplant Proc* 2004;36:914-5.
61. Schlitt HJ, Loss M, Scherer MN, Becker T, Jauch KW, Nashan B, Schmidt H et al. Current developments in liver transplantation in Germany: MELD-based organ allocation and incentives for transplant centers. *Z Gastroenterol* 2011;49(1):30-38.
62. <http://optn.transplant.hrsa.gov/policiesAndBylaws/policies.asp>, acesso em 11 nov 2013.
63. Ramos E, Dalmau A, Sabate A, Lama C, Llado L, Figueiras J, et al. Intraoperative red blood cell transfusion in liver transplantation: influence on patient

outcome, prediction of requirements, and measures to reduce them. *Liver Transpl* 2003; 9:1320-27.

64. Boin IF, Leonardi MI, Luzo AC, Cardoso AR, Caruy CA, Leonardi LS. Intraoperative massive transfusion decreases survival after liver transplantation. *Transplant Proc* 2008;40:789-91.

65. Jacob M, Lewsey JD, Sharpin C, Gimson A, Rela M, Van Der Meulen JH. Systematic review and validation of prognostic models in liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11:814-25.

66. Moher D, Schulz KF, Altman D. The CONSORT statement: Revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA* 2001;285:1987-1991.

67. Bossuyt PM, Reitsma JB. The STARD initiative. *Lancet* 2003;361:71.

Application of the BAR score as a predictor of short- and long-term survival in liver transplantation patients

Ivan Dias de Campos Junior · Raquel Silveira Bello Stucchi ·
Elisabete Yoko Udo · Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin

Received: 18 March 2014 / Accepted: 25 June 2014
© Asian Pacific Association for the Study of the Liver 2014

Abstract

Background The balance of risk (BAR) is a prediction system after liver transplantation.

Methods To assess the BAR system, a retrospective observational study was performed in 402 patients who had transplant surgery between 1997 and 2012. The BAR score was computed for each patient. Receiver operating characteristic curve analysis with the Hosmer–Lemeshow test was used to calculate sensitivity, specificity, and model calibration. The cutoff value with the best Youden index was selected. Statistical analysis employed the Kaplan–Meier method (log-rank test) for survival, the Mann–Whitney test for group comparison, and multiple logistic regression analysis.

Results 3-month survival was 46 % for BAR ≥ 11 and 77 % for BAR < 11 ($p = 0.001$); 12-month survival was 44 % for BAR ≥ 11 and 69 % for BAR < 11 ($p = 0.001$). Factors of survival < 3 months were BAR ≥ 11 [odds ratio (OR) 3.08; 95 % confidence interval (CI) 1.75–5.42;

$p = 0.001$] and intrasurgical use of packed red blood cells (RBC) above 6 units (OR 4.49; 95 % CI 2.73–7.39; $p = 0.001$). For survival < 12 months, factors were BAR ≥ 11 (OR 2.94; 95 % CI 1.67–5.16; $p = 0.001$) and RBC > 6 units (OR 2.99; 95 % CI 1.92–4.64; $p = 0.001$).

Conclusions Our study contributes to the incorporation of the BAR system into Brazilian transplantation centers.

Keywords Liver transplantation · Survival analysis · Outcome · Benefit · Severity of illness index

Introduction

Liver transplantation has been in use as a therapy for end-stage liver disease since its approval by the National Institutes of Health (USA) in 1983; it aims to prolong life and improve its quality [1, 2]. The grounds for its continued use are the current good results of the procedure: the 1-year survival rate increased from about 70 % in the early 1980s to 90 % in the late 1990s. For 5-year survival, the rate currently exceeds 60 % [3].

With the increased number of liver transplantations in the world, and the consequent increase in waiting-list mortality, strategies have been adopted in an attempt to achieve a greater number of surgeries. One of them is the use of expanded criteria that accept donors known to be nonoptimal, marginal or borderline. Other such strategies include split-liver and living-donor transplantations [4–8].

It is known that survival of transplantation patients is related to variables of the donor, recipient, and surgery [9–15].

The impact of nonconventional donors on transplantation survival has been investigated, and some studies point to a deterioration in graft and recipient survival. Other

Ivan Dias de Campos Junior—Supported by Capes/Brazil.

I. D. de Campos Junior (✉)
Faculty of Medical Science, State University of Campinas,
Campinas, Brazil
e-mail: idcjr@yahoo.com.br

R. S. B. Stucchi · E. Y. Udo · I. F. S. F. Boin
Unit of Liver Transplantation, State University of Campinas,
Rua Aldo Oliveira Barbosa 184, Campinas, SP CEP 13086-030,
Brazil
e-mail: stucchi.raquel@gmail.com

E. Y. Udo
e-mail: dofti@bol.com.br

I. F. S. F. Boin
e-mail: ilkaboin@yahoo.com

Published online: 09 August 2014

 Springer

variables, such as cold ischemia time and blood loss, have also been shown to be important in posttransplantation survival [16–18].

Several predictive systems are currently employed in medical practice, particularly in the area of surgery. These models are used to assess disease severity and estimate patient survival, and are useful to select individual therapeutic strategies [19].

The balance of risk (BAR) score is a recently developed prediction system [20, 21]. Analyses of the liver transplantation population in the USA based on the United Network for Organ Sharing (UNOS) database, and by the University of Zurich, Switzerland, have confirmed the superiority of BAR over other predictive systems such as Model for End-Stage Liver Disease (MELD), Donor Age MELD (D-MELD), Donor Risk Index (DRI), and Survival Outcomes Following Liver Transplantation (SOFT) [11, 22–24].

We are not aware of any transplantation centers in Brazil using the BAR system. BAR was created and validated in American and European populations, and no studies on Brazilian populations have been found in the literature. If it is to be incorporated into the procedures of Brazilian transplantation centers, it is necessary to verify its potential and check for possible limitations.

The aim of the present study is to examine the performance of the BAR score for survival time prediction of liver transplantation patients.

Methods

This is a single-center retrospective observational study of 537 liver transplantations performed on 512 patients in the period of March 1997 to December 2012 at the Unit of Liver Transplantation, State University of Campinas (UNICAMP), SP, Brazil.

Study population

Included patients were adults (over 18 years) with no distinction of race or sex, subjected to liver transplantation by the technique of receiver vena cava preservation (“piggy-back”), regardless of the type of superior hepatic vein reconstruction.

Of the 512 patients, 110 were excluded: children ($n = 33$), traditional technique, dextrocardia, reduced or split livers ($n = 69$), or incomplete medical files ($n = 8$).

All 402 studied patients received hepatic grafts from deceased donors. Donor variables supplied by the procurement organization (Organização de Procura de Órgãos, OPO-UNICAMP) [25] were sex, age (years), race, weight (kg), height (cm), blood type, history of alcoholism (yes/

no), infection at admission preceding encephalic death (yes/no), arterial hypotension at admission preceding encephalic death (yes/no), cause of encephalic death, pre-donation cardiac arrest, location, and distance to transplantation center (km).

Receiver presurgical variables were sex, age (years), weight (kg), height (cm), body mass index (BM, kg/m^2), disease, surgery date, international normalized ratio (INR), total serum bilirubin (mg/dL), serum creatinine (mg/dL), MELD score immediately before transplantation, serum sodium (mEq/L), glycemic index (mg/dL), serum albumin (g/dL), previous liver transplantation, and artificial life support.

Receiver intraoperative variables were warm ischemia time and cold ischemia time (min), transfusion of packed red blood cells (RBC, u), fresh frozen plasma, platelets, albumin, cryoprecipitate, and salvaged blood (mL).

The BAR score was computed for each patient on 9 March 2013 according to the formula available at <http://www.assessurgery.com/bar-score/bar-score-calculator/>. The variables that constitute the score are donor age (years), cold ischemia time (h), retransplantation (yes/no), days in intensive care unit (ICU) with artificial life support (mechanical ventilator), receiver age (years), and MELD score (without exception points) [20]. The BAR score range is from 0 to 27 points; the factor with greatest weight is the receiver MELD score (0–14 points), followed by retransplantation (0 or 4 points), receiver age (0–3 points), ICU (0 or 3 points), cold ischemia time (0–2 points), and donor age (0–1 point). The relationship between the BAR score and posttransplantation survival time is found at the site <http://www.assessurgery.com/bar-score/bar-score-calculator>.

Statistical analysis

To investigate which BAR cutoff point may be more appropriate in transplantation decisions for our study population, a receiver operating characteristic (ROC) curve with calculation of the area under the curve (AUROC) was performed and the highest Youden index was calculated (Youden index = sensitivity + specificity – 1). The Hosmer–Lemeshow χ^2 statistic goodness-of-fit test was applied to assess model calibration [26, 27].

Survival time analysis was done by the Kaplan–Meier method, and the comparison between distributions used the log-rank test. For comparison among groups the Mann–Whitney test was chosen.

The study of associated factors was performed by multiple logistic regression and χ^2 . The level of significance (p) adopted in all analyses was 5 %. For statistical tests, the program IBM® SPSS® Statistics version 21.0 (Chicago, USA, 2012) was used.

Table 1 Baseline characteristics of the patients

Recipients	
Patients (<i>n</i>)	402
Gender (males)	296 (73.6)
Age (years)	48.82 ± 11.43
Race (non-White)	64 (15.9)
BM (kg/m ²)	25.94 ± 4.27
Disease (HCV)	210 (52.2)
MELD	20.16 ± 7.41
Retransplantation	25 (6.2)
Hyponatremia (mEq/L)	135.87 ± 5.75
Glycemic status (mg/dL)	108.63 ± 47.35
Life support	29 (7.2)
Donors	
Gender (males)	234 (58.2)
Age (years)	35.63 ± 13.92
Race (non-White)	72 (17.9)
BM (kg/m ²)	24.44 ± 3.57
Cause of death (trauma)	185 (46)
DRI	1.68 ± 0.36
Predonation cardiac arrest	28 (6.9)
Donor with history of alcohol abuse	39 (9.7)
Donor's infection antecedent	96 (23.9)
Operative factors	
Hepatectomy time (min)	185 (45–670)
Cold ischemic time (h)	10.03 ± 3.2
Warm ischemic time (h)	1.03 ± 0.47
Surgical time (h)	8.28 ± 2.57
Packed red blood cells (units)	9.30 ± 62.37

Data expressed as *n* (%), mean or median

HCV hepatitis C virus, MELD Model for End-Stage Liver Disease, Hepatectomy time incision to complete hepatectomy

Results

Of the 402 patients under study, 296 (73.6 %) were males and 106 (26.4 %) were females, with average age of 48.82 ± 11.43 years. Hepatitis C virus (HCV) was the most frequent cause for transplantation (210 or 52.2 %). The average MELD score without exception points was 20.16 ± 7.41, and the median was 19 (7–50). It was found that 25 patients (6.2 %) required retransplantation (Table 1).

Donor average age was 35.63 ± 13.92 years; 234 (58.2 %) donors were males, and 168 (41.8 %) were females. The most common cause of encephalic death was trauma (46 %), followed by cerebrovascular accident (43 %) and other causes (11 %). The average cold ischemia time was 10.03 ± 3.2 h (Table 1).

The BAR score cutoff point calculated in our study was 11. The sensitivity, specificity, Youden index, and area

under the ROC curve at the best cutoff point are presented in Fig. 1. ROC curve analysis with calculation of the AUROC revealed an area under the curve of 0.65 (95 % CI 0.59–0.71). An AUROC between 0.8 and 0.9 indicates excellent diagnostic accuracy, while AUROC >0.7 indicates a clinically useful prognostic model. The BAR score failed to reach AUROC >0.7 for prediction of 3-month survival after liver transplantation. The Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit test demonstrated a *p* value of 0.063 (Table 2). These statistics suggest good fit when the associated *p* values are >0.05 [26, 27].

The survival analysis estimated that 3-month survival would be achieved by 46 % of patients with BAR score greater than or equal to the cutoff, and by 77 % of those with a score below it. For 12 months, survival would be achieved by 44 % of patients with BAR score greater than or equal to the cutoff, and by 69 % of those with a score below it (Fig. 2).

The variables used in the multiple regression analysis are presented in Table 3. The following factors were found to be determinant for survival time of less than 3 months: BAR score greater than or equal to 11 points (OR 3.08; 95 % CI 1.75–5.42; *p* = 0.001) and intrasurgical use of packed RBC above 6 units (OR 4.49; 95 % CI 2.73–7.39; *p* = 0.001). For survival less than 12 months, the significant factors were BAR score greater than or equal to 11 points (OR 2.94; 95 % CI 1.67–5.16; *p* = 0.001) and RBC >6 units (OR 2.99; 95 % CI 1.92–4.64; *p* = 0.001).

Discussion

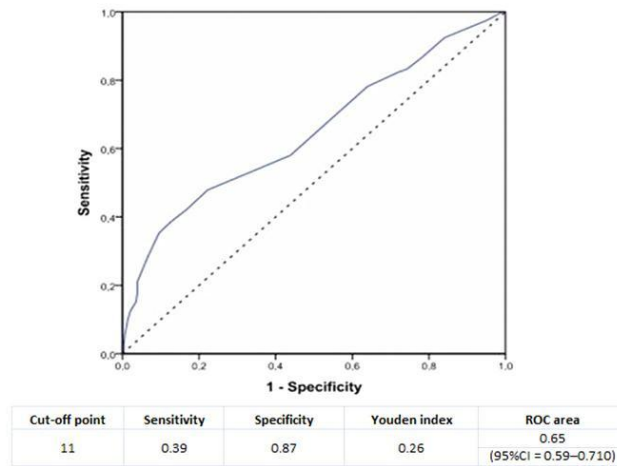
To our knowledge, the present study is the first to evaluate the effectiveness of the BAR predictor score in a Brazilian population, and to study it in conjunction with other predictive factors known from the literature.

Several systems have been created in an attempt to reduce waiting-list mortality and predict posttransplantation survival. However, only two of them actually changed the decision process of liver transplantations: the MELD score and the Expanded Criteria for Donors (ECD) [28].

The introduction of the MELD score has improved organ allocation for liver transplantations. However, although the MELD model is an accurate mortality predictor of patients on waiting lists for liver transplantations, other studies have shown that it does not achieve the same accuracy to predict survival after liver transplantation [29, 30].

In the study by Dutkowski et al. [20], the BAR score was reported as accurate in predicting 3-month survival, but some studies on the MELD predictor system have observed that a short-term survival analysis may not reflect the long-term reality [31, 32]. To find out whether this also

Fig. 1 Receiver operating characteristic (ROC) curve



applies to the BAR score, we evaluated 3-month and 12-month survival, and for both it was found that BAR was a good predictor for liver transplantation patients.

The ECD model has been increasingly used by transplantation centers, because it increases the number of donors and reduces waiting-list time [33]. However, some studies have shown that survival declines rapidly in the first 12 months after transplantation, and tends to stabilize after this period [34]; values are 83 % after 12 months, 72 % after the fifth year, and 58 % after 10 years. In Brazil, survival has been 71 % after 12 months [35], and this lower figure may be due to the large number of Expanded Criteria for Donors [36]. In the present study, the DRI as calculated according to Feng et al. [23] had a mean value of 1.68 ± 0.36 , which indicates suboptimal donor organ quality [23, 37]. Surgeons are often faced with the difficult question of whether or not to accept liver offers from high-risk donors to high-risk receivers, and there is a lack of studies offering guidance for the decision in such scenarios.

In the study population, the BAR score proved to be useful to find good donor–receiver matches in a quick, easy, and reproducible way, and thus help increase receiver survival.

In other studies, the BAR score displayed good ability to estimate patient survival following liver transplantation for American (UNOS/OPTN-USA) [38] and European (University Hospital Zurich) [20, 21] populations, but it showed suboptimal ability in the present study population. This research also identified other survival prediction factors (massive transfusion), confirming previous reports in the literature [14, 39].

A point that remains to be discussed is how to determine the BAR cutoff point for the decision of whether or not to

Table 2 Hosmer–Lemeshow test result to assess model calibration for prediction of 3-month mortality

Hosmer–Lemeshow test	
χ^2	<i>p</i> value
11.91	0.063

transplant. In the study by Dutkowski et al. [20], a BAR threshold of 18 was postulated, based on the observation that survival values begin to deteriorate past this point. However, our observations, based on the ROC curve and highest Youden index, lead us to believe that a BAR cutoff point of 11 may be more appropriate in transplantation decisions for our study population. The cutoff point of the BAR score determined for the investigated cohort is characterized by low sensitivity (39 %) and high specificity (87 %). As with any diagnostic test, lowering the cutoff point score will increase the test's sensitivity but reduce its specificity. In other words, with a lower cutoff, more of the index cases are detected but there are also more false positives.

A systematic review and validation of prognostic models in liver transplantation performed by Jacob et al. [40] evaluated several models through assessment of a list of quality criteria, and the validation results of all models showed poor discriminatory ability. In other words, no model achieved ROC area larger than 0.7. Nevertheless, widely accepted international consensus requires areas under the receiver operating curve (AUROCs) >0.700 for clinical tests, diagnostics, and prognostic models. This threshold could not be reached by the BAR score for

Fig. 2 Survival curve (Kaplan–Meier) of patients with BAR score ≥ 11 and < 11 (log-rank test, $p = 0.01$)

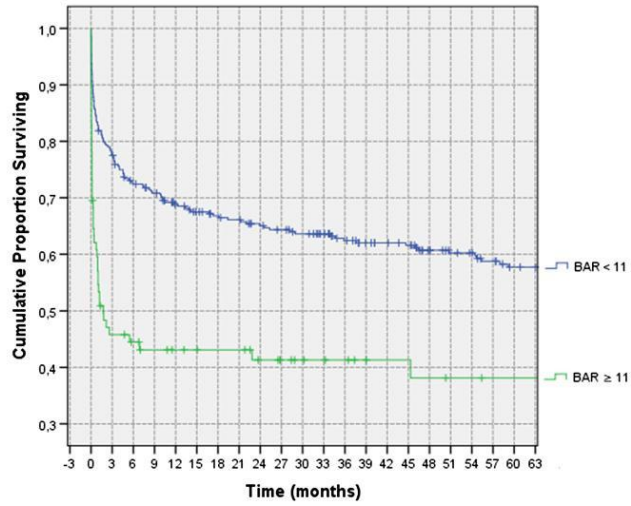


Table 3 Multiple logistic regression analysis: study of factors associated with 3- and 12-month survival

Variable	Category	<3-Month survival			12-Month survival		
		<i>p</i>	OR	95 % CI	<i>p</i>	OR	95 % CI
Gender	Female	0.066	1.66	0.96–2.88	0.422	1.22	0.74–2.02
	Male	–	–	–	–	–	0.84–2.86
BM	Obese (BM ≥ 30 kg/m ²)	0.384	1.35	0.68–2.65	0.157	1.55	0.84–2.86
	Nonobese (BM < 30 kg/m ²)	–	–	–	–	–	–
Liver disease	HCV	0.909	0.97	0.59–1.59	0.969	1.00	0.64–1.57
	Others	–	–	–	–	–	–
Hyponatremia	Sodium < 130 mEq/L	0.971	0.98	0.50–1.93	0.268	1.42	0.76–2.64
	Sodium ≥ 130 mEq/L	–	–	–	–	–	–
Glycemic status	Glucose ≥ 126 mg/dL	0.405	1.29	0.70–2.37	0.145	1.51	0.86–2.66
	Glucose < 126 mg/dL	–	–	–	–	–	–
RBC	≥ 6 units	0.001	4.49	2.73–7.39	0.001	2.99	1.92–4.64
	< 6 units	–	–	–	–	–	–
Donor with history of alcohol abuse	Yes	0.711	0.84	0.35–2.04	0.244	0.62	0.28–1.37
	No	–	–	–	–	–	–
Donor's infection antecedent	Yes	0.437	1.24	0.71–2.17	0.904	1.03	0.62–1.70
	No	–	–	–	–	–	–
Donor gender	Female	0.580	1.16	0.67–2.02	0.765	0.92	0.56–1.52
	Male	–	–	–	–	–	–
Predonation cardiac arrest	Yes	0.637	1.24	0.49–3.15	0.602	0.79	0.34–1.86
	No	–	–	–	–	–	–
Donor's cause of encephalic death	Trauma	0.247	1.36	0.80–2.32	0.353	0.796	0.49–1.28
	Others	–	–	–	–	–	–
BAR cutoff 11	≥ 11	0.001	3.08	1.75–5.42	0.001	2.94	1.67–5.16
	< 11	–	–	–	–	–	–

Bold values indicate $p < 0.05$

OR odds ratio, CI confidence interval

prediction of 3-month mortality in those investigated in the Brazilian population of this study (AUROC 0.65). In the study by Dutkowski et al. [20], the area under the receiver operating curve was 0.70, and this lower ability for prediction of 3-month mortality in the Brazilian population may be because the model was not developed with a Brazilian population. The suboptimal ability of the BAR score and of the models evaluated by Jacob et al. [40] show that an international consensus on the design and validation of prognostic models in liver transplantation is still lacking.

It is known that prevention of excessive blood loss during liver transplantation is important, since its occurrence can lead to protracted recuperation and survival reduction [14, 39]. In the present study, only 10 % of patients had not received blood transfusion during surgery, and it was observed that those who underwent polytransfusion had shorter survival time. It was also found that patients with BAR score greater than or equal to 11 required larger amounts of hemoderivatives and vasopressors ($\chi^2 = 22.54$; $p = 0.001$).

Feng et al. [23], studying 20,023 liver transplantations in adults (UNOS/OPTN-USA) [38], used a Cox regression model to identify seven characteristics that were independently able to predict the risk of graft failure: donor age over 40 years, donation after cardiac death, split/partial grafts, Afro-American donor, height, cerebrovascular accident, and "other" causes of brain death. In the present study, the most common donor cause of death was trauma (47 %), followed by cerebrovascular accident (44 %), although no statistical significance was found.

Donor location varied widely, with only 30 % of organs coming from within a radius of 100 km. Therefore, notification and active search should be encouraged to reduce organ travel distances and achieve shorter cold ischemia times (CITs). The relationship between CIT and survival time was analyzed, and no significant linear regression was found ($r^2 = 0.033$).

A significant advantage of the BAR score is that it uses objective variables readily available at the time of organ offer, except for cold ischemia time, which can, however, be estimated.

The present study is a contribution to the verification and validation of the potential of the BAR system for the Brazilian population, aiming to incorporate it into the procedures of transplantation centers, as well as to study other predictive factors. This study demonstrates suboptimal ability of the BAR score for prediction of survival after liver transplantation in the investigated cohort and stresses the importance of polytransfusion as a determinant factor of survival.

Acknowledgments Ivan Dias de Campos Junior was supported by Capes/Brazil.

Compliance with ethical requirements and Conflict of interest All the compliance and observations asked by the ethical requirements was performed. Ivan Dias de Campos Junior, Raquel Silveira Bello Stucchi, Elisabete Yoko Udo, and Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin of this manuscript have no conflicts of interest to disclose. This work was supported by Capes and CNPq "Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico." The study was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medical Sciences, State University of Campinas, SP, Brazil as CEP-NBA 1030/2011.

References

1. Levy MF, Cowling T, Klintmalm GB. Long-term function recovery and quality of life: childhood, adulthood, employment, pregnancy, and family planning. In Busuttil RW, Klintmalm GK, editors. *Transplantation of the liver*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. 1323–1333
2. Rockey DC. Selection and evaluation of the recipient (including retransplantation). In Killenberg PG, Clavien PA, editors. *Medical care of the liver transplant patient*. 3rd ed. Oxford: Blackwell; 2006. 3–17
3. Dienstag LD. Liver transplantation. In Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 15th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. 1770–1776
4. http://dtr2004.saude.gov.br/susdeaz/legislacao/arquivo/Decreto_2268_de_30_06_1997.pdf. Accessed 11 Sep 2013
5. http://www.adote.org.br/pdf/portaria_3407.pdf. Accessed 11 Sep 2013
6. http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/10211.htm. Accessed 11 Sep 2013
7. http://www.saude.ba.gov.br/transplantes/documentos_tx/Portarian541.pdf. Accessed 11 Sep 2013
8. <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2006/GM/GM-1160.htm>. Accessed 11 Sep 2013
9. Ghobrial RM, Gornbein J, Steadman R, Danino N, Markmann JF, Holt C, et al. Pretransplant model to predict posttransplant survival in liver transplant patients. *Ann Surg* 2002;236:315–322
10. Burak KW, Kremers WK, Batts KP, Wiesner RH, Rosen CB, Razonable RR, et al. Impact of cytomegalovirus infection, year of transplantation and donor age on outcomes after liver transplantation for hepatitis C. *Liver Transplant* 2002;8:362–369
11. Narayanan Meron KV, Nyberg SL, Harmsen WS, De Souza NF, Rosen CB, Krom RA, et al. MELD and other factors associated with survival after liver transplantation. *Am J Transplant* 2004;4:819–825
12. Pokorny H, Guenberger T, Soliman T, Rockenschaub S, Langle F, Steininger R. Organ survival after primary dysfunction of liver grafts in clinical orthotopic liver transplantation. *Transplant Int* 2000;13(Suppl 1):S154–S157
13. Cacciarelli TV, Keeffe EB, Moore DH, Burns W, Busque S, Concepcion W, et al. Effect of intraoperative blood transfusion on patient outcome in hepatic transplantation. *Arch Surg* 1999;134:25–29
14. Ramos E, Dalmau A, Sabate A, Lama C, Llado L, Figueiras J, et al. Intraoperative red blood cell transfusion in liver transplantation: influence on patient outcome, prediction of requirements, and measures to reduce them. *Liver Transplant* 2003;9:1320–1327
15. Forman LM, Lucey MR. Setting limits on selection of adults for liver transplantation. *Transplantation* 2004;77:19–21
16. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464–470

17. Wiesner RH, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath PS, et al. The United Network for Organ Sharing Liver Disease Score Committee. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124:91–96
18. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000;31:864–871
19. Campos-Varela I, Castells L. Puntuaciones de pronóstico de la cirrosis. *Gastroenterol Hepatol* 2008;31:439–446
20. Dutkowski P, Oberkofler CE, Slankamenac K, Puhon MA, Schädle E, Müllhaupt B, et al. Are there better guidelines for allocation in liver transplantation? A novel score targeting justice and utility in the model for end-stage liver disease era. *Ann Surg* 2011;254:745–753
21. Dutkowski P, Schlegel A, Slankamenac K, Oberkofler CE, Adam R, Burroughs AK, et al. The use of fatty liver grafts in modern allocation systems: risk assessment by the balance of risk (BAR) score. *Ann Surg* 2012;256(5):861–869
22. Halldorson JB, Bakthavatsalam R, Fix O, Reyes JD, Perkins JD. D-MELD, a simple predictor of post liver transplant mortality for optimization of donor/recipient matching. *Am J Transplant* 2009;9:318–326
23. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DeRoy MA, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant* 2006;6:783–790
24. Rana A, Hardy MA, Halazun KJ, Woodland DC, Ratner LE, Samstein B, et al. Survival outcomes following liver transplantation (SOFT) score: a novel method to predict patient survival following liver transplantation. *Am J Transplant* 2008;8:2537–2546
25. Boin IF, Kajikawa P, Palmiero HO, Zambelli H, Bello Stucchi R, Iacema Leonardi M, et al. Profile of cadaveric liver donors of the OPO-UNICAMP from 2002 to 2006. *Transplant Proc* 2008;40(3):657–659
26. Wong CS, Lee WC, Jenq CC, Tian YC, Chang MY, Lin CY, et al. Scoring short-term mortality after liver transplantation. *Liver Transplant* 2010;16(2):138–146
27. Minne L, Abu-Hanna A, de Jorge E. Evaluation of SOFA based models for predicting mortality in ICU: a systematic review. *Crit Care* 2008;12(6):R161
28. Amin MG, Wolf MP, TenBrook JA, Freeman RB, Cheng SJ, Pratt DS, et al. Expanded criteria donor grafts for deceased donor liver transplantation under the MELD system: a decision analysis. *Liver Transplant* 2004;10(12):1468–1475
29. Desai NM, Mange KC, Crawford MD, Abt PL, Frank AM, Markmann JW, et al. Predicting outcome after liver transplantation: utility of the model for end-stage liver disease and a newly derived discrimination function. *Transplantation* 2004;77:99–106
30. Brown RS Jr, Kumar KS, Russo MW, Kinkhabwala M, Rudow DL, Harren P, et al. Model for end-stage liver disease and Child–Turcotte–Pugh score as predictors of pretransplantation disease severity, posttransplantation outcome, and resource utilization in United Network for Organ Sharing status 2A patients. *Liver Transplant* 2002;8:278–284
31. Nagler E, Van Vlierberghe H, Colle I, Troisi R, de Hemptinne B. Impact of MELD on short-term and long-term outcome following liver transplantation: a European perspective. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17(8):849–856
32. Vrochides D, Hassanain M, Barkun J, Tchervenkov J, Paraskevas S, Chaudhury P, et al. Association of preoperative parameters with postoperative mortality and long-term survival after liver transplantation. *Can J Surg* 2011;54(2):101–106
33. Silberhumer GR, Pokorny H, Hetz H, Herkner H, Rasoul-Rockenschaub S, Soliman T, et al. Combination of extended donor criteria and changes in the model for end-stage liver disease score predict patient survival and primary dysfunction in liver transplantation: a retrospective analysis. *Transplantation* 2007;83:588–592
34. Habib S, Berk B, Chang CC, Demetris AJ, Fontes P, Dvorchik I, et al. MELD and prediction of post-liver transplantation survival. *Liver Transplant* 2006;12:440–447
35. <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2012/rbt2012-parciall.pdf>. Accessed 17 Nov 2013
36. Rocha MB, Boin IF, Escanhoela CA, Leonardi LS. Can the use of marginal liver donors change recipient survival rate? *Transplant Proc* 2004;36:914–915
37. Schlitt HJ, Loss M, Scherer MN, Becker T, Jauch KW, Nashan B, et al. Current developments in liver transplantation in Germany: MELD-based organ allocation and incentives for transplant centers. *Z Gastroenterol* 2011;49(1):30–38
38. <http://optn.transplant.hrsa.gov/policiesAndBylaws/policies.asp>. Accessed 11 Nov 2013
39. Boin IF, Leonardi MI, Luzo AC, Cardoso AR, Caruy CA, Leonardi LS. Intraoperative massive transfusion decreases survival after liver transplantation. *Transplant Proc* 2008;40:789–791
40. Jacob M, Lewsey JD, Sharpin C, Gimson A, Rela M, et al. Systematic review and validation of prognostic models in liver transplantation. *Liver Transplant* 2005;11:814–825