

D-MELD COMO PREDITOR DE SOBREVIDA APÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO É ALTERNATIVA SUPERIOR?

D-MELD AS A PREDICTOR OF SURVIVAL AFTER HEPATIC TRANSPLANTATION IS A SUPERIOR ALTERNATIVE?

Marina dal Bosco **VOLACO**¹, Flavia Vernizi **ADACHI**², Gleyne Lopes Kujew **BIAGINI**², Carlos Hespanha **MARINHO-JUNIOR**², Nertan Luiz **TEFILLI**¹, Igor Luna **PEIXOTO**¹

REV. MÉD. PARANÁ/167

Volaco MB, Adachi FV, Biagini GLK, Marinho-Junior CH. D-MELD como preditor de sobrevida após transplante hepático é alternativa superior? Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(2):76-79.

RESUMO - Novos preditores de sobrevida são desenvolvidos com a finalidade de auxiliar o processo de decisão do transplante hepático. Apesar disso, até o momento utilizam-se apenas o Model for End-Stage Liver Disease (MELD) como clinicamente útil. O objetivo deste estudo foi verificar a epidemiologia dos pacientes submetidos ao transplante hepático, verificar o melhor ponto de corte dos escores prognósticos BAR, SOFT, e D-MELD e avaliar se o escore D-MELD é melhor preditor de mortalidade em 1 ano comparativamente com os escores BAR e SOFT. É estudo retrospectivo transversal com base na análise dos prontuários médicos. Como conclusão, todos os escores avaliados apresentaram capacidade abaixo do ideal em prever mortalidade em 1 ano após transplante hepático.

DESCRIÇÕES - Transplante hepático. Escores prognósticos. Cirrose hepática.

INTRODUÇÃO

Todas as doenças hepáticas representam sério problema mundial de saúde pública, demandam atenção médica, protocolos de atenção à saúde, vacinação e cuidados em curto, médio e longo prazos. As doenças hepáticas irreversíveis apresentam taxas de morbimortalidade importantes, afetando intensamente a qualidade de vida, relacionada aos sintomas físicos e implicações psicossociais¹.

Nesse contexto, o transplante de fígado é a única medida terapêutica capaz de reverter o estado do paciente e permitir-lhe vida potencialmente saudável e melhoria da qualidade de sua vida. No ano de 2013, o Brasil ocupou o 2º. lugar em número absoluto no ranking de transplantes hepáticos dentre os 30 países avaliados e entre os anos de 2005-2015 foram realizados 14.817 transplantes hepáticos no Brasil².

Nesse cenário, novos preditores de sobrevida são desenvolvidos com a finalidade de auxiliar o processo de decisão do transplante hepático, apesar disso até o momento os grandes centros utilizam e reconhecem apenas o preditor Model for End-Stage Liver Disease (MELD) como clinicamente útil. Com o intuito de aprimorar a indicação para transplante, os escores prognósticos Balance of Risk Score (BAR), Survival Following Liver Transplantation (SOFT) e Donor Age - Model for End-Stage Liver Disease (D-MELD) foram criados, possibilitando estimar a sobrevida pós-transplante para cada paciente, ou seja, individualmente, conforme as características do enxerto e do receptor³.

O D-MELD é um escore realizado no pré-operatório considerado ferramenta simples e altamente preditiva para estimar resultados, permitindo até mesmo estratificar a sobrevida e o tempo de permanência hospitalar após o transplante⁷

Para seu desenvolvimento foi realizada pesquisa com base nos registros de todos os receptores transplantados para doença hepática crônica de doadores falecidos após morte encefálica, que foram extraídos dos arquivos UNOS Standard Transplant Analysis and Research (STAR), com base nos dados da Rede de Transplantes de Procuração de Órgãos (OPTN) nos EUA e

realizaram cálculos a partir de valores laboratoriais do escore MELD, levando em consideração fatores de risco do doador e receptor^{7,10}.

Assim, o objetivo deste estudo foi verificar a epidemiologia dos pacientes submetidos ao transplante hepático no período de 2018 e 2020 em 2 centros de Curitiba, PR, Brasil, verificar o melhor ponto de corte dos escores prognósticos BAR, SOFT, e D-MELD na população estudada, e avaliar se o escore D-MELD é melhor preditor de mortalidade em 1 ano comparativamente com os escores BAR e SOFT.

MÉTODOS

Foi realizado estudo retrospectivo transversal com base na análise dos prontuários médicos de 149 pacientes submetidos ao transplante hepático no Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, Curitiba, PR, Brasil e Hospital São Vicente, Curitiba, PR, Brasil, no período de 2018 a 2020. Os dados foram coletados a partir dos prontuários dos receptores e conforme os dados dos doadores fornecidos pela Central Nacional de Transplantes.

Foram incluídos pacientes com idade igual ou maior que 18 anos e contidos na base de dados dos serviços de transplante hepático dos hospitais referidos. Foram excluídos pacientes menores de 18 anos, casos de transplantes de múltiplos órgãos e nos que as informações da base de dados não foram suficientes para preenchimento completo do relatório transplante hepático.

Análise estatística

Variáveis qualitativas foram descritas pelas frequências absolutas e relativas, enquanto variáveis quantitativas foram descritas pelas médias e desvios-padrão. A comparação de variáveis qualitativas entre grupos foi realizada através do teste exato de Fisher, e de variáveis quantitativas através do teste t de Student. Para avaliar a qualidade preditiva dos escores BAR, PSOFT, SOFT, DRI e DMELD, foram calculadas as curvas ROC para cada um deles, utilizando a morte em 1 ano

como variável resposta. Foram calculados os AUCs, medidas de qualidade preditiva, que apontam melhor qualidade quando mais próximos de 1 e mais distantes de 0,5, e os respectivos intervalos de 95% de confiança. Foi utilizado o método de Youden para identificar o ponto de corte de cada um dos escores que proporcionasse melhor predição de morte dos pacientes, e para estes pontos de corte foram calculadas as medidas de sensibilidade e especificidade, assim como os respectivos intervalos de 95% de confiança. Os valores de referência considerados significativos estão representados na Tabela 1.

TABELA 1 - RESUMO DOS ESCORES ESTUDADOS E VALORES DE REFERÊNCIA

Critério	AUC (IC 95%)	P	Ponto de corte	Sensibilidade (IC 95%)	Especificidade (IC 95%)
BAR	0,689 (0,587; 0,791)	<0,001	9	0,588 (0,407; 0,754)	0,689 (0,598; 0,771)
PSOFT	0,685 (0,585; 0,786)	<0,001	16	0,353 (0,197; 0,535)	0,933 (0,872; 0,971)
SOFT	0,634 (0,526; 0,741)	0,015	8	0,647 (0,465; 0,803)	0,597 (503; 0,686)
DMELD	0,637 (0,526; 0,747)	0,015	1144	0,706 (0,525; 0,849)	0,563 (0,469; 0,654)

RESULTADOS

A amostra total, após aplicados os critérios de exclusão, foi de 150 pacientes e 153 transplantes (3 foram retransplantados no período). A idade média geral foi de 55,2 anos. Houve predomínio homens representando 71,2%. O MELD laboratorial médio foi de 20,8. A causa alcoólica representou 35,9 % dos receptores, seguido por 13,8 % portadores de NASH. Os demais diagnósticos pré-transplante estão listados na Tabela 2. Não foi observada relação entre a etiologia e óbito em 1 ano.

TABELA 2 - CAUSAS DE CIRROSE ESTUDADAS

Diagnóstico	Pacientes	Proporção
Alcool	51	33,3%
Alcool	4	2,6%
Hepatite C	2	1,3%
Hepatite B	2	1,3%
Hcc	1	0,7%
Nash	1	0,7%
Isolado	5	3,3%
Hepatite autoimune	7	4,6%
CEP pós COVID-19	1	0,7%
Cirrose biliar primária	3	2,0%
Cirrose biliar secundária	1	0,7%
Colangite esclerosante	1	0,7%
Criptogênica	21	13,8%
Doença de Wilson	2	1,3%
Hepatite B	11	7,2%
Hepatite C	11	7,2%
Hepatite fulminante	4	2,6%
Nash	20	13,1%
Retransplante	6	3,9%

Dentre os pacientes que morreram em 1 ano foi significativamente maior a proporção daqueles que apresentaram encefalopatia e ascite no pré-transplante. Foi encontrada diferença significativa entre o MELD laboratorial médio dos pacientes de acordo com o óbito, sendo que os que vieram a morrer tiveram, em média, MELD 6,2 unidades maior que os que sobreviveram.

Observou-se que entre os pacientes que morreram em 1 ano, 17,6% utilizaram suporte avançado de vida no pré-transplante, enquanto entre os que não vieram ao óbito nesse período a proporção foi de menos de 1%. O resumo dos achados epidemiológicos mais relevantes encontrados estão

resumidos na Tabela 3.

TABELA 3 - RESUMO DE ACHADOS EPIDEMIOLÓGICOS

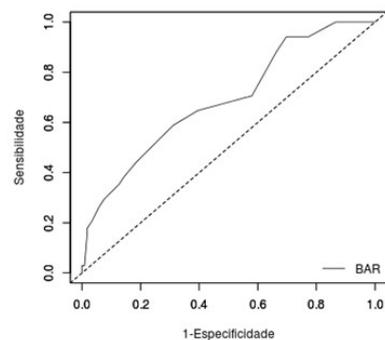
Variável	Amostra Sim (n=34)	Óbito em 1 ano		P	
		Não(n=119)			
IMC	26,3 (5,5)	27,2 (6,0)	26,1 (5,3)	0,335	
Gênero	Feminino	44	11 (32,4%)	33 (27,7%)	0,67
	Masculino	109	23 (67,6%)	86 (72,3%)	
Idade	55,2 (11,6)	54,6 (12,5)	55,3 (11,4)	0,743	
Necessidade suporte avançado de vida	7	6 (17,6%)	1 (0,8%)	<0,001	
Cirurgia abdominal prévia em abdome superior	28	6 (17,6%)	22 (18,5%)	1	
Necessidade de diálise no pré-transplante	8	2 (5,9%)	6 (5,0%)	1	
Internamento em UTI (pré-transplante)	19	8 (23,5%)	11 (9,2%)	0,037	
Internamento em enfermaria (pré-transplante)	29	7 (20,6%)	22 (18,5%)	0,806	
Encefalopatia hepática	67	21 (61,8%)	46 (38,7%)	0,019	
Ascite	106	31 (91,2%)	75 (63,0%)	0,001	
Trombose porta	27	6 (17,6%)	21 (17,6%)	1	
MELD LAB	20,8 (8,5)	25,6 (10,4)	19,4 (7,3)	0,002	
Idade do doador	43,7 (16,6)	42,0 (16,1)	44,2 (16,8)	0,484	
Causa mortis doador	Anóxia	14	6 (17,6%)	8 (6,7%)	0,142
	AVE	77	14 (41,2%)	63 (52,9%)	
	Trauma	54	12 (35,3%)	42 (35,3%)	
Tempo de isquemia fria (horas)	5,5 (1,5)	5,3 (1,3)	5,6 (1,5)	0,275	
BAR	7,7 (4,5)	10,4 (5,0)	7,0 (4,0)	<0,001	
SOFT	8,8 (7,3)	11,8 (8,7)	7,9 (6,7)	0,019	
DMELD	1184,8 (438,6)	1380,5 (530,3)	1128,9 (393,7)	<0,014	

Foi significativa a diferença entre as proporções de pacientes internados em UTI no pré-transplante de acordo com o óbito, sendo que entre os que morreram mais de 20% tiveram internamento em UTI, enquanto para os que sobreviveram essa proporção foi abaixo de 10%.

Os escores BAR, PSOFT, SOFT e DMELD apresentaram diferenças significativas entre os 2 grupos, sendo que os pacientes que morreram tiveram em média maiores escores em todos os casos.

Todos os escores apresentaram AUC significativamente diferente de 0,5. Para cada um dos escores foi calculado um ponto de corte, acima do qual os pacientes poderiam ser classificados como em risco para óbito em 1 ano, e para cada um destes pontos de corte foram calculadas as medidas de sensibilidade e especificidade.

O ponto corte definido para o escore BAR foi de 9. A sensibilidade e especificidade do ponto é de 58,8% e 68,9% respectivamente. A área sob a curva ROC no melhor ponto de corte para a amostra populacional, foi igual a 0,689 com significância estatística para o escore BAR em prever mortalidade em 1 ano, conforme ilustrado na Figura 1.



Fonte: Os Autores

FIGURA 1 – CURVA ROC RELAÇÃO ENTRE O ESCORE BAR E ÓBITO EM 1 ANO

O ponto corte definido para o escore SOFT foi de 8. A sensibilidade e especificidade do ponto é de 64,7% e 59,7%

respectivamente. A área sob a curva ROC no melhor ponto de corte para a amostra populacional, foi igual a 0,634 com significância estatística para o escore em prever mortalidade em 1 ano (Figura 2).

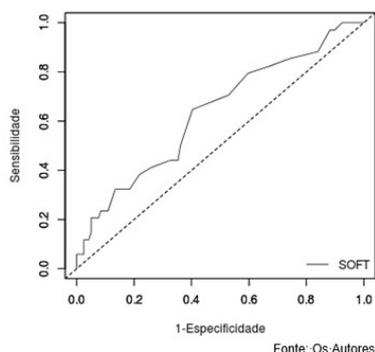


FIGURA 2 – CURVA ROC RELAÇÃO ENTRE O ESCORE SOFT E ÓBITO EM 1 ANO

O ponto corte definido para o escore DMELD foi de 1144. A sensibilidade e especificidade do ponto é de 70,6% e 56,3% respectivamente. A área sob a curva ROC no melhor ponto de corte para a amostra populacional, foi igual a 0,637 com significância estatística para o escore em prever mortalidade em 1 ano (Figura 3).

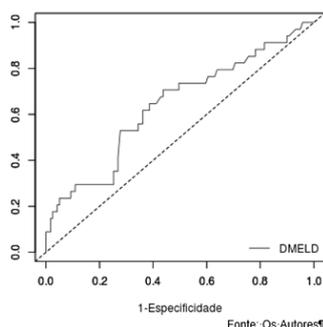


FIGURA 3 - CURVA D-MELD EM RELAÇÃO ENTRE O ESCORE SOFT E ÓBITO EM 1 ANO

DISCUSSÃO

A sobrevivência dos pacientes em 1 ano nos serviços dos EUA, alcança valores próximos de 89,9% e nos brasileiros cerca de 75%^{3,8}. A taxa de sobrevivência encontrada neste estudo foi de 77,8%.

A disparidade entre o número de candidatos a transplante hepático e o número de doadores de órgãos, coloca os coordenadores de transplantes em situações difíceis na alocação dos órgãos. A pontuação MELD, escore mundialmente difundido, prioriza os candidatos mais graves para alocação do enxerto⁴.

O score MELD é bom preditor de mortalidade 3 meses após a entrada em lista de espera para o transplante hepático; no entanto, este score perde muita capacidade prognóstica quando aplicado como preditor de mortalidade após o transplante e não é adequado para este fim⁵. Nos serviços brasileiros de transplante hepático, a implantação do MELD ocorreu apenas no ano de 2006; no entanto, as informações sobre a experiência desses centros são escassas^{6,5,8}.

Como fatores do receptor isolados não são bons preditores de sobrevivência, novos modelos, envolvendo fatores referentes ao doador e ao receptor vem sendo propostos.

Rana et al³ validaram o escore SOFT como preditor de mortalidade após transplante hepático, com área abaixo da curva ROC no limiar do estaticamente aceitável. 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.

Com isso, Dutkowski et al⁹ elaboraram em 2011 o escore BAR que apresentou uma área sob a curva igual ao escore SOFT (AUROC 0,70), que utilizava variáveis objetivas disponíveis no momento da oferta do órgão, com exceção do tempo. A escala varia entre 0 e 27 pontos, e quanto maior a pontuação, menor a sobrevivência. O fator de maior peso é o MELD do receptor, seguido do retransplante, idade do receptor, suporte artificial de vida, tempo de isquemia fria e idade do doador. Suporte Artificial de Vida mostrou-se fator isolado indicador de pior sobrevivência neste estudo. O aumento do número de pontos no BAR significa pior sobrevivência e os melhores resultados dos transplantes ocorreram em candidatos com BAR ≤ 18 pontos.

Nesse estudo o ponto de corte para os escores BAR e SOFT, acima dos quais a taxa de sobrevivência diminuiu em 1 ano, foi 9 e 8 respectivamente. Não foi possível estabelecer relação do ponto de corte achado nesse estudo para os escores BAR e SOFT com os artigos originais visto que estes estimaram o ponto de corte para óbito em 3 meses.

Halldorson et al.⁷ desenvolveram o D-MELD, pontuação que emprega 2 dos principais preditores de resultados pós-transplante de fígado: o quadro clínico do receptor no momento do transplante conforme estimado pelo escore MELD, e a qualidade do doador, expressa pela idade. Os autores sugeriram que pontuações D-MELD superiores a 1600 indicariam maior probabilidade de desfechos desfavoráveis após o transplante, principalmente em casos de alto risco. Nesse estudo foi encontrado como ponto de corte um valor de D-MELD de 1144, acima do qual aumentaria a taxa de mortalidade. A maior vantagem do D-MELD é sua simplicidade, podendo ser realizado a beira do leito e sem a necessidade de cálculos complexos.

Neste estudo nenhum dos escores analisados apresentou boa acurácia em prever a sobrevivência em 1 ano, considerando que nenhum modelo demonstrou área sob a curva ROC maior que 0,70 conforme exigido pelo consenso internacional para que o modelo prognóstico seja considerado clinicamente útil; o escore BAR foi o que mais se aproximou (ROC 0,689). Em consonância, outros 2 estudos realizados na população brasileira apresentaram performance abaixo do ideal tanto para o DMELD quanto para o BAR^{8,11}. Esses escores foram propostos originalmente para populações diferentes da brasileira.

Este estudo possui amostra limitada de apenas uma região, não podendo ser generalizável para outros centros. É importante continuar a pesquisar fatores de risco tanto do receptor quanto doador, e qual seu peso relativo na variável de sobrevivência pós-transplante para nossa população, para que modelos como os avaliados nesse estudo possam ser adaptados à nossa realidade.

CONCLUSÃO

Todos os escores avaliados apresentaram capacidade abaixo do ideal em prever mortalidade em 1 ano após transplante hepático. Outros estudos, com tamanhos de amostra maiores e abrangendo várias regiões demográficas devem ser conduzidos para avaliar a precisão e aplicabilidade dos escores D-MELD, BAR e SOFT na população brasileira.

Volaco MB, Adachi FV, Biagini GLK, Marinho-Junior CH. D-MELD as a predictor of survival after hepatic transplantation is a superior alternative? Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(2):76-79.

ABSTRACT - New survival predictors are developed in order to help the liver transplant decision process. Despite this, to date, only the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) has been used as clinically useful. The aim of this study was to verify the epidemiology of patients undergoing liver transplantation, verify the best cutoff point for BAR, SOFT, and D-MELD prognostic scores, and assess whether the D-MELD score is a better predictor of 1-year mortality compared with the BAR and SOFT scores. It is a cross-sectional retrospective study based on the analysis of medical records. In conclusion, all scores evaluated had a suboptimal ability to predict 1-year mortality after liver transplantation.

HEADINGS - Liver transplantation. Prognostic scores. Liver cirrhosis.

REFERÊNCIAS

1. BAUMANN, A.J.; WHEELER, D.S.; JAMES, M.; TURNER, R.; SIEGEL, A.; NAVARRO, V.J. Benefit of early palliative care intervention in end-stage liver disease patients awaiting liver transplantation. *JPSM*. v. 50, n. 6, p. 882-6, dez 2015.
2. PACHECO, L. Transplante de fígado no Brasil. *Rev. Col. Bras. Cir.* v. 43, n. 4, Jul-Ago 2016.
3. RANA, A.; HARDY, M.A.; HALAZUN, K.J.; WOODLAND, D.C.; RATNER, L.E.; SAMSTEIN, B., et al. Survival Outcomes Following Liver Transplantation (SOFT) Score: A Novel Method to Predict Patient Survival Following Liver Transplantation. *Am J Transplant [Internet]*. v. 8, n. 12, p. 2537-46, 2008.
4. WIESNER, R. et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Am Gastroenterol Assoc*, [S. l.], v. 124, n. 1, p. 91-96, Jan 2003.
5. DESAI, N.M.; MANGE, K.C. CRAWFORD, M.D. et al. Predicting outcome after liver transplantation: Utility of the model for end-stage liver disease and a newly derived discrimination function. *Transplant*. v. 77, p. 99, 2004.
6. STARZL, T.E.; MILLER, C.; BROZNICK, B., MAKOWKA, L. An improved technique for multiple organ harvesting. *Surg Gynecol Obst.*, v. 65, n. 5, p. 343-8, 1987.
7. HALLDORSON, J.B.; BAKTHAVATSALAM, R.; FIX, O.; REYES, J.D.; PERKINS, J.D. D-MELD, a simple predictor of post liver transplant mortality for optimization of donor/recipient matching. *Am J Transplant.*, v. 9, n. 2, p. 318-326, 2009.
8. CAMPOS JUNIOR, I. D. et al. Application of the BAR score as predictor of short and long term survival in liver transplantation patients. *Hepatol Int*, [S. l.], 9 ago 2014.
9. DUTKOWSKI, M.D. 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.*, [S. l.], v. 254, n. 5, p. 745-753, Nov 2011.
10. DUTKOWSKI P, et al. The Use of Fatty Liver Grafts in Modern Allocation Systems - Risk Assessment by the Balance of Risk (BAR) Score. *Ann Surg.* v. 256, n. 5, p. 861-9, nov, 2012.
11. SAAB, S.; WANG, V.; IBRAHIM, A.B. et al. O escore MELD prevê a sobrevivência do paciente em 1 ano após o transplante ortotópico de fígado. *Liver Transpl.*, v. 9, p. 473 - 476, 2003.
12. TROTTER, J.F.; OSGOOD, M.J. Escores MELD de receptores de transplante de fígado de acordo com o tamanho da lista de espera: impacto da alocação de órgãos e resultados do paciente. *JAMA*. v. 291, p. 1871 - 1874, 2004.