**IMPACTO DAS ETIOLOGIAS DE HEPATOCARCINOMA NA PRESENÇA DE INVASÃO MICROVASCULAR EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE HEPÁTICO**

**Objetivo** – Correlacionar dados clínicos e epidemiológicos com a análise patológica dos explantes hepáticos de todos os pacientes que foram submetidos ao transplante hepático no Hospital das Clínicas da UNICAMP e verificar se os scores MELD e MELD-Na apresentam diferenças estatísticas para predizer pior prognóstico pós-transplante. **Métodos** – Considerando todos os transplantes hepáticos ocorridos entre maio/2010 e novembro/2017, obteve-se o total de 125 pacientes, 38 foram excluídos, foram colhidos dados clínicos e laboratoriais de todos os pacientes para verificar se há independência entre estes dados e desfecho Invasão Microvascular (IMV). Posteriormente, foi realizado o cálculo do MELD e MELD-Na, a análise descritiva dos dados clínicos e laboratoriais e, por fim, curvas ROC para avaliar a associação entre esses parâmetros laboratoriais de gravidade na doença hepática e desfecho óbito nestes pacientes. **Resultados** - A maior parte dos pacientes foi do sexo masculino (78,30%), com idade, em média, de 58,53 anos (Desvio Padrão= 0,80). A maior parte das hepatopatias foi causada pelo vírus da Hepatite C (53,26%), seguida por Hepatopatia alcoólica (17,39%). 47,83% evoluiu com óbito, sendo o tempo entre a cirurgia e o óbito de 27,5 dias (AI= 192,5). Não foi encontrado preditores para o desfecho IMV entre parâmetros laboratoriais. As curvas ROC para o desfecho óbito identificaram o score MELD como ponto de corte de maior sensibilidade (90,91%) e especificidade (37,50%) simultâneas o ao valor de 10 pontos, ao passo que no MELD-Na o ponto de corte foi 7 pontos, com sensibilidade de 90,91% e especificidade de 33,33%, sendo ambas as escalas significativas. **Conclusões** – Não foi encontrado preditores para IMV entre critérios clínicos, laboratoriais e epidemiológicos. O score MELD-Na é mais sensível que o MELD para predizer mortalidade nos pacientes submetidos a transplante hepático.

**Objective**: Correlate clinical and epidemiological data with the pathological analysis of liver explants of all patients who underwent liver transplantation at UNICAMP’s Hospital das Clínicas and ascertain if he MELD and MELD-Na scores show statistical differences to predict a worse post-transplant prognosis. **Methods**: Considering all liver transplants that occurred between May / 2010 and November / 2017, a total of 125 patients were obtained, 38 were excluded, clinical and laboratory data were collected from all patients to ascertain whether there is independence between these data and outcome Microvascular Invasion (IMV). Subsequently, the calculation of MELD and MELD-Na, descriptive analysis of clinical and laboratory data and, finally, ROC curves to assess the association between these laboratory parameters of severity in liver disease and death outcome in these patients were performed. **Results**: Most patients were male (78.30%), with an average age of 58.53 years (standard deviation = 0.80). Most of the liver diseases were caused by the Hepatitis C virus (53.26%), followed by alcoholic liver disease (17.39%). 47.83% of the patients died, with the time between surgery and death being 27.5 days (AI = 192.5). No predictors were found for the IMV outcome from laboratory parameters. The ROC curves for the death outcome identified the MELD score as the cutoff point of greater sensitivity (90.91%) and specificity (37.50%) simultaneously with the value of 10 points, whereas in the MELD-Na the cutoff was 7 points, with a sensitivity of 90.91% and specificity of 33.33%, both scores being significant. **Conclusion**: No predictors for IMV were found among clinical, laboratory and epidemiological criteria. The MELD-Na score is more sensitive than the MELD score to predict mortality in patients who underwent liver transplant.

**INTRODUÇÃO**

A organização mundial da saúde (OMS) estima que no ano de 2030, em todo o mundo, um milhão de pessoas irão a óbito em decorrência de cânceres de origem hepática (1). O carcinoma hepatocelular (CHC), o tipo mais prevalente dos tumores hepáticos malignos primários, é um dos maiores problemas de saúde a nível mundial e com incidência crescente (2–4). Além de centenas de milhares de novos diagnósticos a cada ano, essa neoplasia é responsável por cerca de 85% dos casos em países emergentes, notadamente naqueles endêmicos para o vírus da hepatite B (VHB) (1,5,6). Da mesma maneira, o CHC é mais prevalente no sexo masculino, numa proporção de 2 para 1, e, nas crianças, na maior parte das vezes, está relacionado à infecção pelo VHB. Isso ocorre, principalmente, em países como Ásia e África, onde há alta prevalência da transmissão vertical do vírus, nos quais cerca de 90% dos casos irão evoluir para a forma crônica da doença (1,5).

O desenvolvimento de CHC está diretamente relacionado a fatores de risco que, quando presentes, elevam substancialmente as chances de ocorrência deste câncer, tais como: VHB, vírus da hepatite C (VHC), doença hepática alcoólica (DHA) e doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e cirrose por qualquer etiologia (5,7). Geralmente, essas doenças passam pelo estágio de fibrose hepática antes de culminarem em carcinoma hepatocelular, o que não exclui, entretanto, a possiblidade de evolução direta para CHC (8).

A DHGNA apresenta prevalência global estimada em 25% e tem-se tornado a causa subjacente mais comum de CHC, estando entre a segunda ou terceira indicação de transplante hepático (9,10). Aproximadamente, um quarto dos adultos com DHGNA apresenta esteato-hepatite não alcoólica (EHNA), que usualmente leva à fibrose hepática progressiva, passa pela cirrose e finalmente evolui para o carcinoma hepatocelular (11–13). As comorbidades metabólicas relacionadas à EHNA, como diabetes tipo 2, dislipidemia e obesidade, também estão associadas ao maior risco de progressão da doença hepática(14,15).

Além disso, estudos relatam aumento constante na prevalência e incidência de hepatocarcinoma relacionado à DHGNA. Em um futuro próximo, é provável que haja mais casos de CHC relacionado à EHNA quando comparado aos diagnósticos de hepatite C crônica. Isso será possível porque o tratamento para o vírus C é eficaz e pode atingir a erradicação viral em quase todos os pacientes, ao passo que a EHNA é cada vez mais prevalente. (16–18).

O tratamento de escolha para a falência hepática avançada é o transplante de fígado humano, sendo essa modalidade terapêutica limitada em razão da demanda por esse órgão ser maior que a oferta. Por esse motivo, existe uma lista dos potenciais receptores de transplante hepático, sendo a ordem definida por critérios clínicos que avaliam o risco de mortalidade na fila do transplante, como o Model End-Stage Liver Disease (MELD), adotado no Brasil em 2006 (19,20). Considerando uma melhor sensibilidade, os Estados Unidos adotaram, em 2016, a variante do MELD score que considera os valores de natremia do paciente, ficando MELD-Na (20,21). No entanto, apesar de sua vasta evidência estatística e sua efetividade comprovada em predizer mortalidade a curto prazo na fila de transplante, a associação do escore MELD com sobrevida pós-transplante é incerta. Se o MELD e sua variação MELD-Na pudessem predizer o risco de morte pós-transplante, a utilidade do uso destes escores aumentaria bastante (22).

Além disso, algumas características histológicas do CHC estão diretamente relacionadas com a evolução da doença, como a ocorrência de invasão microvascular (IMV). Estudos mostraram que a presença de IMV relacionou-se intimamente com a recorrência do CHC, com o pior prognóstico e com a menor sobrevida do paciente, restringindo, assim, as opções de abordagem terapêutica (23). No entanto, a IMV é de difícil detecção por métodos de imagem e laboratoriais, sendo necessária avaliação histopatológica do explante hepático, o que restringe a utilidade dessa informação no pré-operatório. Assim, o médico assistente poderá ter informações limitadas necessárias para ponderar sobre as terapias disponíveis (24–26).

Embora a ocorrência de IMV ainda seja um fenômeno pouco elucidado, diversas pesquisas estão sendo feitas a fim de compreender sua relação com outros dados clínicos e epidemiológicos (23,25,27,28). A análise por tomografia computadorizada (TC), por exemplo, não conferiu predição à IMV e, até o momento, não existem outros métodos comprovadamente capazes de predizer a ocorrência de IMV de forma geral (29). No entanto, estudos mostraram que níveis séricos de alguns marcadores, como alfafetoproteína (AFP) e Gama GT, podem predizer a presença de IMV em pacientes com múltiplos nódulos hepáticos (25).

Sendo assim, antever IMV ou determinar fatores clínicos relacionados poderá auxiliar no manejo operatório e no planejamento terapêutico, podendo impactar positivamente no prognóstico da doença e na sobrevida do paciente. Nesse aspecto, o presente estudo se pautará em uma análise retrospectiva de pacientes submetidos ao transplante hepático, a fim de determinar se a etiologia da hepatopatia foi capaz de predizer a ocorrência de invasão microvascular, além de discutir as características clínico-epidemiológicas de todos os transplantados.

**OBJETIVOS**

O objetivo deste estudo foi correlacionar dados clínicos e epidemiológico com a análise patológica dos explantes hepáticos de todos os pacientes que foram submetidos ao transplante hepático, no Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), no período de maio/2010 a novembro/2017, em virtude de hepatocarcinoma por cirrose de qualquer etiologia. Em seguida, buscou-se relacionar estatisticamente a causa da hepatopatia com o desfecho de invasão microvascular e óbito. Além disso, estabeleceu-se verificar se os scores MELD e MELD-Na apresentaram diferença na sensibilidade/especificidade para predizer o desfecho óbito nos pacientes pós transplante.

**METODOLOGIA**

Trata-se de um estudo retrospectivo, transversal, de natureza observacional com execução de abordagem quantitativa, do tipo pesquisa analítica. O estudo consistiu na análise de prontuários de todos os pacientes que foram submetidos ao transplante hepático, por qualquer etiologia, no período de maio/2010 a novembro/2017, no HC da UNICAMP, em São Paulo - Brasil. Inicialmente, obteve-se o total de 125 pacientes, sendo excluídos aqueles que não continham informações suficientes para o presente estudo.

Para os exames séricos quantitativos, foram considerados os dados com data mais próxima ao transplante, admitindo-se no máximo três meses antes da cirurgia. Foram excluídos 32 pacientes por não apresentarem as seguintes informações: presença ou ausência de invasão microvascular, data do transplante hepático, data do óbito, histórico de tabagismo e alcoolismo, histórico de diabetes mellitus e hipertensão arterial, peso, altura, presença ou ausência de varizes esofágicas, presença ou ausência de ascite e dosagem dos seguintes biomarcadores: aspartato aminotransferase (AST/TGO), alanina aminotransferase (ALT/TGP), alfafetoproteína, fosfatase alcalina, sódio sérico, creatinina, gamaglutamiltransferase (GGT), plaquetas, bilirrubina total, albumina sérica e relação normatizada internacional (RNI).

Com a posse desses dados, foram calculados os scores MELD e MELD-Na para todos os pacientes do estudo. O cálculo do MELD foi feito através da fórmula: MELD=10\*((0.957 \* ln [Creatinina]) + (0.378 \* ln [Bilirrubina]) + (1.12 ln [RNI])) + 6.43. E o cálculo do MELD-Na através da fórmula: MELD-Na=MELD + 1.32 x (137 - Na) - [0.033 x MELD\*(137- Na)]”, considerando a correção do valor do sódio sérico para a faixa de 125-137 mEq/l, conforme critérios determinados pela United Network for Organ Sharing (UNOS).

Posteriormente, foi realizada a análise descritiva dos dados clínicos e laboratoriais, sendo que para as variáveis categóricas optou-se pelas medidas de frequência absoluta e relativa. Para as variáveis contínuas, foi conduzida uma análise da distribuição de probabilidade dos dados, de modo que, para aqueles cuja distribuição foi evidenciada como normal optou-se pelo uso da média e desvio padrão como medidas de tendência central e dispersão, respectivamente. Nas variáveis cuja distribuição foi não normal, preferiu-se o resumo através de mediana, como medida de tendência central, e amplitude interquartil, como medida de dispersão. Para a comparação entre as variáveis laboratoriais contínuas de distribuição normal, foi realizado o teste t de Student, e o teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para as variáveis com distribuição não-normal.

Também, foi conduzida uma análise de correlação para identificação da independência entre as variáveis disponíveis através do Teste de Correlação de Spearman, sendo as variáveis independentes incluídas em modelos de regressão logística na busca da associação, através da Odds Ratio, para os desfechos “Invasão Microvascular” e “Óbito” por carcinoma hepatocelular. Em um primeiro momento, realizou-se a análise de regressão logística binária, ao passo que que as associações que retornaram P-Valor <0,20 foram incluídas no modelo de regressão logística multivariada. Neste, houve uma saturação progressiva na adição das variáveis, observando-se os efeitos sobre a precisão e sobre o ajuste das demais variáveis sob a análise definitiva.

Por fim, utilizando-se a escala Model End-Stage Liver Disease (MELD) e sua variante que inclui valores séricos de sódio (MELD-Na) foram construídas curvas ROC, avaliando a associação entre os parâmetros laboratoriais de gravidade na doença hepática (utilizados para o cálculo do score) e a invasão microvascular/óbito nestes pacientes. Assim, buscou-se estabelecer, na curva, o ponto de corte ideal para o desfecho como aquele que evidencia os maiores valores de Sensibilidade e Especificidade simultaneamente.

Toda a tabulação ocorreu no programa Microsoft Excel© e as análises estatísticas foram realizadas no software Stata versão 16.0 (StataCorp. 2019. Stata Statistical Software: Release 16. College Station, TX: StataCorp LP), ao nível de significância de 5%.

O estudo em questão está em consonância com os preceitos éticos exigidos. Sendo, previamente, submetido ao comitê de ética em pesquisa da UNICAMP, obtendo aprovação sob o número de parecer 1.377.774.

**RESULTADOS**

Na Tabela 1 estão dispostas as características individuais dos pacientes em estudo, podendo-se observar que, dentre os 92 pacientes, a maior parte foi do sexo masculino (78,30%), com idade, em média, de 58,53 anos (Desvio Padrão= 0,80) e raça/cor branca (91,3%). A maior parte das hepatopatias foi causada pelo vírus da Hepatite C (53,26%), seguida por Hepatopatia alcoólica (17,39%). Destaca-se que, ainda assim, 70,70% dos indivíduos possuíam histórico de uso de bebidas alcoólicas. 53,26% eram hipertensos e os tumores foram localizados principalmente no lado direito (66,67%) do fígado. Os tumores tiveram 3,05 cm (Amplitude interquartil= 1,98) e grau histológico 2 (56,25%). 31,52% da amostra evidenciou invasão microvascular à análise histopatológica e 47,83% evoluíram com óbito, sendo o tempo até o óbito de 27,5 dias (AI= 192,5) e a principal causa, de acordo com a Tabela 2, foi a septicemia (40,91%).

Na Tabela 3 estão dispostos os dados laboratoriais dos pacientes, evidenciando-se média dos valores de albumina abaixo dos limites inferiores de referência e dentro dos limites em pacientes sem (Média= 3,32 e DP= 0,94) e com invasão microvascular (Média de 3,66 e DP= 0,71), respectivamente. A mediana para as plaquetas também esteve abaixo dos limites inferiores de referência, em ambos os grupos. Os valores medianos de Alfafetoproteína, TGO e GGT estiveram acima dos limites superiores da normalidade. A mediana para o MELD dos pacientes foi de 12 (AI= 7) em pacientes sem IMV e 11 (5,5) em pacientes com IMV, sendo os valores de MELD-Na 11 (AI= 11) e 8 (AI= 6,5), para os mesmos grupos. Não houve diferenças significativas entre os grupos para nenhum dos parâmetros avaliados.

Na Tabela 4, pode-se identificar que inicialmente houve uma associação entre o sexo masculino e o tabagismo para o desfecho invasão microvascular, porém nenhuma das duas variáveis permaneceu significativa na análise multivariada. Para o desfecho óbito, na análise bivariada foram identificados como fatores de proteção o sexo masculino (P-valor= 0,012) e o tabagismo (P-Valor= 0,035), além da Hipertensão Arterial Sistêmica como fator de risco (P-valor= 0,037), permanecendo na análise multivariada o sexo masculino (OR= 0,2189 e IC= 0,0624; 0,7683).

A Tabela 5 evidencia uma associação inicial entre o tamanho do maior tumor >5 cm, Bilirrubina Total > 1,2 mg/dL, Plaquetograma < 100 x 109/L, Albumina Sérica < 3,5 ou > 5,5g/dL, GGT > 130 U/L e o desfecho invasão microvascular, no entanto, nenhuma variável permaneceu significativa na análise multivariada. Não foram identificadas associações entre as variáveis laboratoriais de exposição e o desfecho óbito.

Na Figura 1, foram construídas as curvas ROC avaliando a associação entre os parâmetros laboratoriais de gravidade na doença hepática através dos scores MELD e MELD-Na com a invasão microvascular. Para o primeiro, identificou-se como ponto de corte de maior sensibilidade (10,34%) e especificidade (90,48%) simultâneas o valor de 21 pontos, ao passo que no segundo o ponto de corte foi 24 pontos, com sensibilidade de 6,90% e especificidade de 93,65%. Obteve-se também valores das áreas sob a curva do score MELD de 0,4086 e do score MELD-Na de 0,4042. Na Figura 2, as curvas foram construídas para o desfecho óbito, sendo que para o score MELD identificou-se como ponto de corte de maior sensibilidade (90,91%) e especificidade (37,50%) simultâneas o valor de 10 pontos, ao passo que no MELD-Na o ponto de corte foi 7 pontos, com sensibilidade de 90,91% e especificidade de 33,33%. Ambas as escalas foram significativas, com valores de área sob a curva de 0,5727 para a escala MELD e 0,6032 para o MELD-Na. Os óbitos considerados tiveram uma média de tempo de 27,5 dias, indo de 1 dia até 53 meses.

Tabela 1: Características epidemiológicas e clínicas dos pacientes submetidos a transplante hepático por Carcinoma Hepatocelular

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Variável** | **n** | **%** |
| **Sexo Masculino** | 72 | 78,30 |
| **Idade\*** | 58,22 (36-81) | 0,77 |
| **Peso(kg)** | 76,00 | 19,75 |
| **Altura (cm)** | 169,00 | 11,75 |
| **IMC (Kg/m2)** | 24,82 | 6,45 |
| **Raça/cor** |  |  |
| Branca | 84 | 91,30 |
| Parda | 6 | 6,50 |
| Preta | 2 | 2,20 |
| **Histórico de uso de álcool** | 65 | 70,70 |
| **Diabetes Mellitus** | 28 | 30,43 |
| **Hipertensão Arterial Sistêmica** | 49 | 53,26 |
| **Causa da Hepatopatia** |  |  |
| Vírus da Hepatite C | 49 | 53,26 |
| Vírus da Hepatite B | 6 | 6,52 |
| Hepatopatia Alcoólica | 16 | 17,39 |
| Cirrose Criptogênica | 15 | 16,31 |
| Mista | 6 | 6,52 |
| **Varizes esofágicas** | 55 | 59,80 |
| **Ascite** | 34 | 37,0 |
| **Múltiplos Nódulos** | 36 | 39,10 |
| **Localização Hepática** |  |  |
| Posterior | 3 | 2,50 |
| Esquerda | 37 | 30,83 |
| Direita | 80 | 66,67 |
| **Grau histológico dos tumores (n=80)** |  |  |
| 1 | 6 | 7,50 |
| 2 | 45 | 56,25 |
| 3 | 27 | 33,75 |
| 4 | 2 | 2,50 |
| **Tamanho do Nódulo\*\*** | 3,05 | 1,98 |
| **Invasão Microvascular** | 29 | 31,52 |
| **Tempo entre o Diagnóstico e Tratamento (dias)\*\*** | 68 | 113 |
| **Tempo até óbito (dias)** | 27,50 | 192,50 |
| n= 42 |  |  |
| **Sobrevida\*\*** | 6,00 | 4,75 |
| n= 44 |  |  |
| **Óbito** | 44 | 47,83 |

\*Média e desvio-padrão
\*\*Mediana e Amplitude Interquartil

**Tabela 2:** Causa do óbito em pacientes submetidos a transplante hepático por Carcinoma Hepatocelular

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Causa do óbito** | **n** | **%** |
| Carcinoma hepatocelular | 1 | 2,27 |
| Choque hipovolêmico | 7 | 15,91 |
| Choque não especificado | 1 | 2,27 |
| Choque secundário a Insuficiência Hepática | 1 | 2,27 |
| Disfunção primária do enxerto | 4 | 9,09 |
| Edema agudo de pulmão | 1 | 2,27 |
| Falência hepática | 1 | 2,27 |
| Falência múltipla de órgãos | 1 | 2,27 |
| Insuficiência hepática aguda | 2 | 4,55 |
| Insuficiência respiratória | 2 | 4,55 |
| Neoplasia cabeça e pescoço | 1 | 2,27 |
| Parada cardiorespiratória | 3 | 6,82 |
| Septicemia | 18 | 40,91 |
| Síndrome pós-reperfusão | 1 | 2,27 |

Tabela 3: Características laboratoriais dos pacientes submetidos a análise histopatológica após transplante hepático por Carcinoma Hepatocelular

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Variável** | **Mediana (AI) Sem IMV** | **Mediana (AI) Com IMV** | **P-Valor** |
|  |  |  |
| **Alfafetoproteína** | 11,05 (29,16) | 11,3 (90,4) | 0,994 |
| **Albumina Sérica\*** | 3,32 (0,94) | 3,66 (0,71) | 0,082 |
| **Bilirrubina sérica** | 1,68 (2,38) | 0,96 (1,81) | 0,078 |
| **Plaquetas** | 65,000 (51,000) | 109,000 (98,000) | 0,078 |
| **Creatinina** | 0,86 (0,32) | 0,85 (0,20) | 0,798 |
| **TGO** | 65 (86) | 55 (48,5) | 0,248 |
| **TGP** | 55 (89) | 46 (48) | 0,542 |
| **RNI** | 1,4 (0,38) | 1,18 (0,45) | 0,090 |
| **Gama-Gt** | 97 (126) | 144 (224) | 0,168 |
| **Sódio sérico** | 140 (5) | 139 (5) | 0,478 |
| **Fosfatase Alcalina** | 109 (76) | 125 (122) | 0,085 |
| **MELD** | 12 (7) | 11 (5,5) | 0,159 |
| **MELD-Na** | 11 (11) | 8 (6,5) | 0,141 |

\*Média e desvio-padrão

Tabela 4: Fatores pré-clínicos associados à Invasão Microvascular e ao óbito em pacientes submetidos a transplante hepático por Carcinoma Hepatocelular

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Regressão logística bivariada** | **Regressão logística multivariada\*** |
|  | **n (%)** | **Odds Ratio** | **P-Valor** | **Intervalo de Confiança 95%** | **Odds Ratio** | **P-Valor** | **Intervalo de Confiança 95%** |
| **Desfecho: Invasão Microvascular**  | 29 (100,00) |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Hepatopatia Virala | 19 (65,52) | 1,5132 | 0,403 | 0,5738 | 3,9905 |  |  |  |  |
| Hepatopatia Mistaa | 2 (06,90) | 1,4375 | 0,779 | 0,1143 | 18,076 |  |  |  |  |
| Sexo Masculino | 26 (89,66) | 3,2029 | **0,083** | 0,8571 | 11,9685 | 2,6845 | 0,151 | 0,6986 | 10,3161 |
| Tabagismo | 23 (79,31) | 2,5219 | **0,079** | 0,8999 | 7,0679 | 2,1545 | 0,154 | 0,7495 | 6,1936 |
| Hipertensão Arterial Sistêmica | 14 (48,28) | 0,7467 | 0,516 | 0,3092 | 1,8032 |  |  |  |  |
| **Desfecho: Óbito** | 44 (100,00) |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Hepatopatia Virala | 22 (50,00) | 0,4539 | 0,085 | 0,1846 | 1,1161 | 0,6129 | 0,331 | 0,2286 | 1,6436 |
| Hepatopatia Mistaa | 3 (06,82) | 0,6316 | 0,608 | 0,1091 | 3,6561 |  |  |  |  |
| Sexo Masculino | 29 (65,91) | 0,2381 | **0,012** | 0,0781 | 0,7263 | 0,2189 | **0,018\*** | **0,0624** | **0,7683** |
| Tabagismo | 24 (82,76) | 0,3819 | **0,035** | 0,156 | 0,9351 | 0,5707 | 0,282 | 0,2053 | 1,5865 |
| Hipertensão Arterial Sistêmica | 28 (96,55) | 2,4469 | **0,037** | 1,0555 | 5,6723 | 2,2846 | 0,084 | 0,8957 | 5,8275 |

aReferência: hepatocarcinoma por etiologia não viral,
\*Estatísticas de colinearidade: tolerância > 0,1 e VIF <10; Teste de Hosmer e Lemeshow: p=0,181; R² de Nagelkerke=0,087

Tabela 5: Fatores clínico-laboratoriais associados à Invasão Microvascular e ao óbito em pacientes submetidos a transplante hepático por Carcinoma Hepatocelular

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Regressão logística bivariada** | **Regressão logística multivariada\*** |
|  | **n (%)** | **Odds Ratio** | **P-Valor** | **Intervalo de Confiança 95%** | **Odds Ratio** | **P-Valor** | **Intervalo de Confiança 95%** |
| **Desfecho: Invasão Microvascular**  | 29 (100,00) |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Maior tumor >5 cm | 7 (24,14) | 3,6909 | **0,040\*** | 1,0594 | 12,8589 | 2,0562 | 0,316 | 0,5029 | 8,4078 |
| Bilirrubina Total > 1,2 mg/dL | 14 (48,28) | 0,4030 | **0,049\*** | 0,1630 | 0,9968 | 0,6214 | 0,372 | 0,2184 | 1,7680 |
| Plaquetograma < 100 x 109/L | 14 (48,28) | 0,3449 | **0,023\*** | 0,1379 | 0,8625 | 0,5207 | 0,206 | 0,1895 | 1,4307 |
| Albumina Sérica < 3,5 ou > 5,5g/dL | 10 (34,48) | 0,4785 | **0,113\*** | 0,1923 | 1,1904 | 0,7492 | 0,577 | 0,2718 | 2,0651 |
| TGP > 44 U/L | 16 (55,17) | 0,9231 | 0,859 | 0,3807 | 2,2383 |  |  |  |  |
| GGT > 130 U/L | 16 (55,17) | 2,1405 | **0,095\*** | 0,8758 | 5,2315 | 1,8856 | 0,187 | 0,7351 | 4,8365 |
| **Desfecho: Óbito** | 44 (100,00) |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Maior tumor > 5 cm | 8 (18,18) | 2,4444 | **0,171\*** | 0,6807 | 8,7786 |  |  |  |  |
| Bilirrubina Total > 1,2mg/dL | 30 (68,18) | 1,5306 | 0,329 | 0,6507 | 3,6005 |  |  |  |  |
| Plaquetograma < 100 x109/L | 31 (70,45) | 1,5623 | 0,314 | 0,6556 | 3,7231 |  |  |  |  |
| Albumina Sérica < 3,5 ou > 5,5g/dL | 23 (52,27) | 1,5333 | 0,309 | 0,6725 | 3,4959 |  |  |  |  |
| GGT > 130 U/L | 17 (38,64) | 0,7441 | 0,486 | 0,3241 | 1,7082 |  |  |  |  |
| Invasão Microvascular | 13 (29,55) | 0,8387 | 0,696 | 0,3469 | 2,0280 |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

\*Estatísticas de colinearidade: tolerância > 0,1 e VIF <10; Teste de Hosmer e Lemeshow: *p*=0,952; R² de Nagelkerke=0,152


Figura 1: Curvas ROC e áreas sob a curva para valores dos scores MELD e MELD-Na versus invasão microvascular em pacientes pós-transplante hepático por Carcinoma Hepatocelular



Figura 2: Curvas ROC e áreas sob a curva para valores dos scores MELD e MELD-Na versus óbito em pacientes pós-transplante hepático por Carcinoma Hepatocelular

**DISCUSSÃO**

O desenvolvimento de modelos teóricos-clínicos capazes de predizerem desfechos desfavoráveis auxiliam no planejamento e na condução terapêutica do paciente. Apesar de existirem inúmeros métodos hábeis para a predição de várias enfermidades, muitas vezes há um alto nível de dificuldade para determinar essas ferramentas, sendo necessário grande produção científica e distintas abordagens de um mesmo assunto por diferentes pesquisadores. O presente estudo buscou correlacionar as informações clínico-laboratoriais dos pacientes a fim de verificar se existe relação desses dados com IMV ou óbito em pacientes com CHC. Outros autores, através de outras abordagens, concluíram que não é possível predizer IMV, como Lahan (29) verificou em seu estudo, concluindo que a análise tomográfica quantitativa não prediz invasão microvascular.

Neste estudo, observamos que as características epidemiológicas dos pacientes são semelhantes ao perfil nacional. No Brasil, cerca de 70% dos casos de CHC estão relacionados à cirrose secundária à infecção pelos vírus B ou C (30). Além disso, nacionalmente, há predomínio do vírus C sobre o vírus B, sendo, 54 e 16%, respectivamente (30). Nossa pesquisa, no entanto, embora tenha evidenciado que a maioria dos casos de CHC são subjacentes ao vírus C, a causa alcoólica está representada como segunda etiologia mais prevalente, chegando ao percentual de 17%, ao passo que o vírus B ficou em 6%, conforme tabela 1.

 É válido ponderar que a amostra utilizada nesse estudo é menor quando comparada ao estudo de Carrilho (30), que definiu o perfil brasileiro para CHC. Essa diferença amostral poderia justificar a divergência entre a segunda etiologia de CHC ter sido causa alcoólica e não pelo vírus B neste estudo. No entanto, o estilo de vida e os hábitos alimentares dos pacientes, tem chamado a atenção para os distúrbios metabólicos. Sabe-se que em um futuro próximo, as causas metabólicas de cirrose poderão ser mais prevalentes que as causas virais (31), ademais, nosso estudo corroborou que o alcoolismo também é motivo de preocupação para o carcinoma hepatocelular.

 O resultado obtido sobre as etiologias de CHC teve relação direta com o estilo de vida e/ou comorbidades dos pacientes estudados. Após a análise dos prontuários, constatamos que 70% desses pacientes referiram uso crônico de bebida alcoólica em algum momento anterior ao transplante, destaca-se aqui que a hepatopatia alcoólica figurou como a segunda causa mais prevalente neste estudo. Além disso, 30% tinham o diagnóstico de diabetes mellitus e 53% eram hipertensos, ficando evidente que a maioria dos pacientes deste estudo tinha algum tipo de comorbidade metabólica, conforme tabela 1.

 Além disso, quando comparados aos dados nacionais, os pacientes analisados neste estudo apresentaram maior porcentagem de coinfecção pelo vírus B e C, enquanto o país possui o percentual de 2%, nossos pacientes somaram 6%. Ademais, a ocorrência de hepatopatia por causa desconhecida (criptogênica), também esteve acima da prevalência brasileira, enquanto a média nacional ficou em 3%, nós encontramos 16%. Destaca-se que os estudos que definiram a epidemiologia brasileira datam-se de 2010, com isso, podemos estar diante de uma tendência de mudança do perfil epidemiológico brasileiro, isso porque as terapias virais estão avançando, enquanto os hábitos de vida dos pacientes não estão acompanhando isso.

 A tabela 1 apresenta as características clínicas dos transplantados, sendo 78% homens e a média da idade dos pacientes ficou em 58 anos (36-81). Além disso, a tabela 4 mostra que, entre todas as variáveis pré-clínicas analisadas, o sexo masculino apresentou-se como fator de proteção para o desfecho óbito. Assim, apesar de mais homens serem acometidos pelo CHC (78%), uma menor quantidade falece quando comparado ao sexo feminino. A porcentagem do sexo masculino (78%) no nosso estudo foi exatamente igual (78%) ao estudo de Carrilho(30) que analisou 1363 pacientes, com carcinoma hepatocelular, em 2010. Essa informação revela que não houve tendência de redução do CHC em homens, mantendo-se a uma taxa constante. Além disso, ainda na tabela 4, não encontramos nenhuma relação entre os parâmetros analisados e o desfecho invasão microvascular, nem mesmo o sexo masculino apresentou-se significante.

 Em todos os prontuários do nosso estudo, havia a informação sobre a etnia do paciente. Considerando a tabela 1, temos que 91% dos pacientes estavam referidos como brancos, 6 e 2%, como pardos e negros, respectivamente. Essa constatação é dissonante do perfil étnico brasileiro, baseada na Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua (Pnad contínua), divulgada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)(32) em 2016, mostrou que 46,7% da população brasileira se autodeclarava parda, contra 44,2 e 8,2% que declaravam-se brancos e pretos, respectivamente. Acreditamos que o motivo dessa divergência possa estar na subjetividade deste dado, isso porque estudos mostraram que o sexo masculino é fator de risco para CHC independentemente da etnia (33).

A tabela 2 relaciona a causa mortis de todos os pacientes que evoluíram para o óbito nos pós transplante, foram 14 causas distintas. Entre todas essas, com aproximadamente 41%, a septicemia figurou como o principal motivo de óbito nos pacientes, seguido por choque hipovolêmico, com aproximadamente 16%. Acreditamos que o motivo para esses resultados está, principalmente, no fato do transplante hepáticos ser uma cirurgia de grande porte e na utilização de imunossupressores no pós-operatório. No entanto, avanços significativos na técnica cirúrgica, na terapia imunossurpressora e no manejo anestésico, tem melhorado os desfechos no pós-operatório precoce e tardio (34).

 Além disso, a tabela 3 correlacionou as concentrações de biomarcadores séricos com a ocorrência de IMV, não sendo, portanto, encontrada nenhuma relação significativa. Apesar disso, a mediana dos níveis de albumina sérica, plaquetas, GGT e fosfatase alcalina dos pacientes sem IMV, foi menor quando comparada à mediana dos pacientes com invasão microvascular identificada. O resultado de não haver relação significativa pode ser consequente à alta variabilidade desses biomarcadores e a possiblidade de diversos fatores interferirem na homeostase, alterando a concentração sérica dessas substâncias, não sendo uma característica restrita ao câncer hepático.

 Sobre os exames séricos quantitativos, o estudo de Zhao(25) concluiu que a concentração sérica dos biomarcadores AFP >400 mg/L, GGT >130 U/L, diâmetro do tumor >8 cm e quantidade de tumores >3, eram preditores de IMV em pacientes diagnosticados com CHC multinodular. No nosso estudo, entretanto, não conseguimos reproduzir esses resultados, pois foram avaliados tumores maiores que 5 centímetros, bilirrubina total > 1,2mg/dL, plaquetograma < 100x109/L, albumina sérica <3,5 ou >5,5g/dL, TGP >44 U/L ou GGT > 130 U/L, conforme demonstrado na tabela 5, sendo que nenhuma dessas variáveis mantiveram relação significante para o desfecho invasão microvascular. Além disso, fizemos uma análise generalizada da amostra, considerando, no mesmo cálculo, os pacientes com um ou múltiplos nódulos, apesar de 39% desses serem multinodulares, muito semelhante à proporção de 40% da amostra do estudo de Yang (35).

 Com isso, apesar da literatura médica apontar uma possível relação entre os biomarcadores séricos e a ocorrência de IMV, nosso estudo não conseguiu essa correlação. Destaca-se que foram avaliadas populações distintas e os biomarcadores podem sofrer interferência de fatores externos, como a técnica utilizada, por exemplo. Além disso, evidencia-se que essa relação não é frequente e não possui reprodutibilidade universal, devendo ser mais bem estudada.

Destaca-se que outros autores (23) já determinaram que essa característica patológica é fator de risco para gravidade e recorrência do CHC, embora nosso estudo não tenha contemplado dados de recorrência do hepatocarcinoma. Além disso, quando o tumor está próximo de 5 centímetros de diâmetro, usualmente o nódulo começa a perder diferenciação, podendo apresentar invasão microvascular. A partir disso, poderia ser admitido que quanto maior o nódulo, pior seria o prognóstico do paciente, com maior probabilidade de recorrência (36,37). No entanto, nosso estudo não foi capaz de comprovar essa informação, pois além de não encontrarmos relação significativa entre a presença de IVM e o desfecho mortalidade, também não conseguimos relacionar o tamanho do nódulo com o desfecho IVM, conforme tabela 5.

O tratamento de eleição para o hepatocarcinoma em estágio avançado é o transplante hepático. Considerando que o fígado humano é um recurso limitado, é necessário que haja ferramentas bem acuradas a fim de determinar prioridades na fila do transplante, priorizando a criticidade do paciente com possibilidade de benefício por essa terapia. Com isso, a partir dos dados séricos colhidos, calculamos os scores MELD e MELD-Na para todos os pacientes no pré-transplante e avaliamos a evolução, com os dados de óbitos e IMV, comparamos a sensibilidade desses scores para predizer esses desfechos, conforme ilustrado na figura 1 e 2.

Inicialmente, na figura 1, os valores das áreas sob as curvas ROC não mostraram qualquer diferença de sensibilidade entre os scores MELD e MELD-Na para invasão microvascular em pacientes com CHC e, por análise dos resultados, demonstraram que as curvas para ambas as escalas não foram significativas – concluindo que ambos scores não podem ser utilizados para predizer IMV, visto que os valores ficaram abaixo de 0,5. Até o presente momento, não encontramos nenhum outro estudo com associação semelhante.

No entanto, conforme figura 2, a curva ROC demonstrou que há maior sensibilidade do MELD-Na sobre o MELD para determinar óbito em pacientes com CHC, considerando um mesmo ponto de corte para ambos. Outros estudos já evidenciaram que o score MELD-Na é mais sensível para determinar gravidade e prioridade na fila do transplante (20,38), e em nosso estudo, mais que isso, avaliamos que há íntima relação entre os valores de MELD-Na e o evento óbito nos pós transplante. A partir dessa análise, podemos inferir que esse score também é útil para avaliar prognóstico nos pós-operatório, sendo mais sensível que o MELD isolado, apesar de ambos scores apresentarem significância estatística para este fim sob nossa análise estatística.

Nosso análise, além disso, é semelhante à de Aranzana et. Al. (22), que utilizou a curva ROC para valores de MELD versus sobrevida pós-transplante a sete dias, um mês, três meses, seis meses, um ano e dois anos, com 1006 pacientes, e demonstrou que o escore pode servir como um preditor significativo de morte pós-transplante. E ao de Xun Luo et al (39), que demonstrou a funcionalidade do escore MELD-Na em melhor predizer tanto a mortalidade na fila e sobrevida no pós transplante, especificamente em pacientes com valores de MELD a partir de 10 pontos. Mas, estes dados necessitam de estudos maiores, pois há outros autores que demonstraram o contrário, como Jacob et. Al (40) em 2004, que indica que a sobrevida pós-transplante dificilmente difere em até 95% dos pacientes, considerando categorias do MELD que vão desde valores baixos (menores que 10) até valores altos (maiores que 36), em uma base de dados de 3838 pacientes.

Apesar deste estudo ter encontrados dados semelhantes ao perfil nacional e a estudos maiores (30,35), apresentou algumas limitações. Inicialmente, avaliamos apenas um serviço de saúde e o tamanho da amostra pode ter sido um fator limitante, com isso são necessários estudos maiores para confirmar os resultados que apresentamos aqui. Além disso, considerando as dimensões continentais do Brasil, o estudo não se concentrou nas demais regiões brasileiras, apesar de o estado de São Paulo receber pacientes de todo o país para tratamentos médicos variados.

Além disso, não estava descrito no prontuário dos pacientes a quantidade de gramas de álcool ingerida e nem o tempo de alcoolismo, tivemos apenas a informação do histórico em algum momento anterior ao transplante. Para as comorbidades metabólicas, como DM e HAS, também não soubemos precisar o tempo de doença e por quanto tempo o paciente esteve em descontrole. E, ainda, não foi possível verificar a recorrência do CHC nos pacientes transplantados.

**REFERÊNCIAS**

1. Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 2019 Apr;380(15):1450–62.

2. Njei B, Rotman Y, Ditah I, Lim JK. Emerging trends in hepatocellular carcinoma incidence and mortality. Hepatology. 2015;61(1):191–9.

3. Severi T, Van Malenstein H, Verslype C, Van Pelt JF. Tumor initiation and progression in hepatocellular carcinoma: Risk factors, classification, and therapeutic targets. Acta Pharmacol Sin. 2010;31(11):1409–20.

4. Kulik L, El-Serag HB. Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology. 2019;156(2):477-491.e1.

5. El-Serag HB. Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 2011 Sep 22;365(12):1118–27.

6. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2020;382(20):1894–905.

7. Shiels MS, O’Brien TR. Recent Decline in Hepatocellular Carcinoma Rates in the United States. Gastroenterology. 2020;158(5):1503-1505.e2.

8. Article R. Use of Liver Imaging and Biopsy in Clinical Practice. 2017;

9. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Hepatology. 2012;55(6):2005–23.

10. Tapper EB, Lok ASF. Use of liver imaging and biopsy in clinical practice. N Engl J Med. 2017;377(8):756–68.

11. Isabela Andronescu C, Roxana Purcarea M, Aurel Babes P. The role of noninvasive tests and liver biopsy in the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. J Med Life. 2018;11(3):243–6.

12. Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013;10(11):686–90.

13. Lazo M, Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: A global perspective. Semin Liver Dis. 2008;28(4):339–50.

14. Hossain N, Afendy A, Stepanova M, Nader F, Srishord M, Rafiq N, et al. Independent Predictors of Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7(11):1224-1229.e2.

15. Younossi ZM, Otgonsuren M, Venkatesan C, Mishra A. In patients with non-alcoholic fatty liver disease, metabolically abnormal individuals are at a higher risk for mortality while metabolically normal individuals are not. Metabolism. 2013;62(3):352–60.

16. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El-Serag HB. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: A population based case control study. Gut. 2005;54(4):533–9.

17. Pais R, Fartoux L, Goumard C, Scatton O, Wendum D, Rosmorduc O, et al. Temporal trends, clinical patterns and outcomes of NAFLD-related HCC in patients undergoing liver resection over a 20-year period. Aliment Pharmacol Ther. 2017;46(9):856–63.

18. Terrault NA, Zeuzem S, Di Bisceglie AM, Lim JK, Pockros PJ, Frazier LM, et al. Effectiveness of Ledipasvir-Sofosbuvir Combination in Patients With Hepatitis C Virus Infection and Factors Associated With Sustained Virologic Response. Gastroenterology. 2016 Dec;151(6):1131-1140.e5.

19. TURRI JAO, DECIMONI TC, FERREIRA LA, DINIZ MA, HADDAD LB de P, CAMPOLINA AG. Higher MELD score increases the overall cost on the waiting list for liver transplantation: a micro-costing analysis based study. Arq Gastroenterol [Internet]. 2017 Jul 13;54(3):238–45. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S0004-28032017000300238&lng=en&tlng=en

20. de FREITAS ACT, Rampim AT, Nunes CP, Coelho JCU. Impact of meld sodium on liver transplantation waiting list. Arq Bras Cir Dig. 2019;32(3):e1460.

21. Heuman DM, Abou-assi SG, Habib A, Williams LM, Stravitz RT, Sanyal AJ, et al. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. Hepatology. 2004 Oct;40(4):802–10.

22. de Camargo Aranzana EM, Coppini AZ, Ribeiro MA, Massarollo PCB, Szutan LA, Ferreira FG. Model for end-stage liver disease, model for liver transplantation survival and donor risk index as predictive models of survival after liver transplantation in 1,006 patients. Clinics. 2015;70(6):413–8.

23. Kaibori M, Ishizaki M, Matsui K, Kwon A-H. Predictors of microvascular invasion before hepatectomy for hepatocellular carcinoma. J Surg Oncol. 2010 Oct;102(5):462–8.

24. Sumie S, Kuromatsu R, Okuda K, Ando E, Takata A, Fukushima N, et al. Microvascular Invasion in Patients with Hepatocellular Carcinoma and Its Predictable Clinicopathological Factors. 2008;15(5):1375–82.

25. Zhao WC, Fan LF, Yang N, Zhang HB, Chen BD, Yang GS. Preoperative predictors of microvascular invasion in multinodular hepatocellular carcinoma. Eur J Surg Oncol. 2013 Aug;39(8):858–64.

26. Choi KK, Kim SH, Choi SB, Lim JH, Choi GH, Choi JS, et al. Portal venous invasion: The single most independent risk factor for immediate postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol. 2011 Nov;26(11):1646–51.

27. Sumie S, Kuromatsu R, Okuda K, Ando E, Takata A, Fukushima N, et al. Microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma and its predictable clinicopathological factors. Ann Surg Oncol. 2008 May;15(5):1375–82.

28. Zhang X, Li J, Shen F, Lau WY. Significance of presence of microvascular invasion in specimens obtained after surgical treatment of hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol. 2018 Feb;33(2):347–54.

29. Lahan-Martins D, Perales SR, Gallani SK, Costa LBE da, Lago EAD, Boin I de FSF, et al. Microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: Is it predictable with quantitative computed tomography parameters? Radiol Bras. 2019;52(5):287–92.

30. Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Goncalves CS, Mattos AA de. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. Clinics (Sao Paulo). 2010;65(12):1285–90.

31. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, Mcglynn KA. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study. 2005;533–40.

32. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) [Internet]. 2016. [cited 2020 Oct 4]. Available from: http://www.ibge.gov.br

33. Gomes MA, Priolli DG, TralhÃ\poundso JG, Botelho MF. Carcinoma hepatocelular: epidemiologia, biologia, diagnÃ\textthreesuperiorstico e terapias. Rev da Assoc MÃ\copyrightdica Bras [Internet]. 2013;59:514–24. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S0104-42302013000500017&nrm=iso

34. Bertacco A, Barbieri S, Guastalla G, Boetto R, Vitale A, Zanus G, et al. Risk Factors for Early Mortality in Liver Transplant Patients. Transplant Proc. 2019;51(1):179–83.

35. Yang T, Zhang J, Lu J-H, Yang G-S, Wu M-C, Yu W-F. Risk factors influencing postoperative outcomes of major hepatic resection of hepatocellular carcinoma for patients with underlying liver diseases. World J Surg. 2011 Sep;35(9):2073–82.

36. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology. 2016 Apr;150(4):835–53.

37. Hsu HC, Sheu JC, Lin YH, Chen DS, Lee CS, Hwang LY, et al. Prognostic histologic features of resected small hepatocellular carcinoma (HCC) in Taiwan. A comparison with resected large HCC. Cancer. 1985 Aug;56(3):672–80.

38. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. N Engl J Med. 2008;359(10):1018–26.

39. Luo X, Leanza J, Massie AB, Garonzik-Wang JM, Haugen CE, Gentry SE, et al. MELD as a metric for survival benefit of liver transplantation. Am J Transplant. 2018;18(5):1231–7.

40. Jacob M, Copley LP, Lewsey JD, Gimson A, Toogood GJ, Rela M, et al. Pretransplant MELD score and post liver transplantation survival in the UK and Ireland. Liver Transplant. 2004;10(7):903–7.