

## **ARTIGO CIENTÍFICO**

**Título:** Score SOFT no prognóstico dos transplantados hepáticos

**Autor:** Diogo Remi Oliveira Faim

**Data de Nascimento:** 26 de Agosto de 1992

**Naturalidade:** Figueira da Foz, Coimbra

**Afiliação:** Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

**Email:** diogofaim92@gmail.com

# Índice

Lista de abreviaturas.....	3
Resumo.....	4
Abstract.....	6
Introdução.....	8
Materiais e Métodos.....	10
Polulação.....	10
Critérios de exclusão.....	10
Score SOFT.....	10
Análise Estatística.....	12
Resultados.....	13
Discussão.....	16
Score MELD.....	16
Score SOFT.....	16
Críticas ao score SOFT.....	18
Interacção entre score MELD e score SOFT.....	18
Scores D-MELD, SALT e BAR.....	19
Futilidade.....	19
Conclusão.....	22
Agradecimentos.....	23
Referências Bibliográficas.....	24

## **Lista de abreviaturas**

**TH** – Transplante hepático

**SOFT** - Survival Outcomes Following Liver Transplantation

**CHUC** – Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

**ROC** - Receiver operating characteristic

**LT** – Liver transplantation

**MELD** – Model for end-stage liver disease

**BAR** – Balance of risk

**SALT** - Survival after liver transplantation

**CCI** - Charlson Comorbidity Index

## Resumo

**Introdução.** Num momento de crescentes listas de espera para transplante hepático (TH) face a um número escasso de órgãos disponíveis é importante desenvolver scores que permitam ajudar o clínico a determinar que doentes beneficiarão mais com o referido transplante, qual a sua probabilidade de sobrevivência e quando é que esse procedimento é considerado fútil sendo melhor empregue noutra receptor. Este trabalho avaliou a validade do score *Survival Outcomes Following Liver Transplantation* (SOFT) desenvolvido por Rana et al.(1) como preditor de mortalidade 3 meses e 1 ano após o transplante hepático.

**Materiais/Métodos.** Foi realizada uma análise retrospectiva de 107 transplantes hepáticos no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) entre 1/01/2012 a 31/12/2014. Os receptores tinham mais de 18 anos e foram seguidos até à data da sua morte ou até à data da sua última consulta de pós-transplante até 15/01/2016. A análise de curvas Receiver Operating Characteristic (ROC) foi usada para avaliar a capacidade prognóstica do score, o índice de Youden usado para encontrar o ponto de corte entre sensibilidade e especificidade da curva ROC e as curvas de sobrevivência foram calculadas usando o método de Kaplan-Meyer.

**Resultados.** As áreas abaixo da curva ROC para o score SOFT como preditor de mortalidade 3 meses e 1 ano após o TH foram 0,83 (p-value = 0,002) e 0,63 (p-value = 0,062), respectivamente. O ponto de corte entre sensibilidade e especificidade foi de 12,5 pontos. A sobrevivência aos 3 meses após o TH foi de 97,7% (p-value < 0,001) para um score SOFT <13 e de 68,4% (p-value < 0,001) para um score SOFT >12. A mortalidade  $\geq 50\%$  aos 3 meses ocorreu com um score > 22.

**Discussão/Conclusão.** Os resultados mostraram que o score é um bom preditor de mortalidade 3 meses após o transplante hepático, podendo ser útil na prática clínica. O mesmo

não se verifica a 1 ano. Os doentes com maior probabilidade de sobrevivência são os que apresentam uma pontuação  $<13$  sendo fútil transplantar com uma pontuação  $\geq 22$ .

**Palavras-chave:** score SOFT, transplante hepático, Survival Outcomes Following Liver Transplantation, mortalidade após transplante.

## Abstract

**Introduction.** *Currently, the wait lists for liver transplantation (LT) are growing despite the small number of available organs. So it is important to develop scores that allow the clinician to determine which patients will have more benefit from the transplant, what their chances of survival and when that procedure is considered futile and better employed in another recipient. This study assessed the value of the Survival Outcomes Following Liver Transplantation (SOFT) score developed by Rana et al(1) as a predictor of mortality 3 months and 1 year after LT.*

**Material/Methods** *A retrospective analysis of 107 liver transplantations was performed at the Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) between 01/01/2012 and 31/12/2014. The recipients were over 18 and were monitored by follow-up checks until the date of their deaths or until the date of their last post-transplant medical appointment up to 01.15.2016. ROC-curve analysis was used to evaluate the prognostic capacity of the score, the Youden index was used to find a cut-off between sensitivity and specificity of the ROC-curve and the survival curves were calculated using the Kaplan-Meier method.*

**Results.** *The areas under the ROC curves for the SOFT score as a predictor of the mortality 3 months and 1 year after LT were 0.83 (p-value = 0,002) and 0.63 (p-value = 0,062), respectively. The cut-off between sensitivity and specificity was 12.5 points. The survival at 3 months after LT was 97.7% (p-value < 0,001) for a SOFT score <13 and 68.4% (p-value < 0,001) for a SOFT score > 12. A mortality  $\geq 50\%$  at 3 months occurred with a score  $\geq 22$ .*

**Discussion/Conclusion.** *The results showed that the score is a good predictor of mortality 3 months after LT, and may be useful in clinical practice. The same is not true of 1 year prediction. The patients most likely to survive are those with a score <13 and is futile to transplant with a score > 22.*

**Keywords:** *SOFT score, liver transplantation, Survival Outcomes Following Liver Transplantation, post-transplant mortality.*

## Introdução

Face ao número crescente de doentes propostos para TH e aos poucos fígados disponíveis para o efeito, urge a necessidade de criação de scores que permitam ajudar o clínico a determinar com maior precisão que doentes beneficiarão mais com o TH e os que têm uma maior probabilidade de sobrevivência após o referido procedimento.

O score *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD)(2) é um bom preditor de mortalidade em lista de espera para doentes com doença hepática terminal como foi demonstrado no estudo de Wiesner et al(3) com uma área abaixo da curva ROC de 0,83 quando usado para prever a mortalidade 3 meses após a entrada em lista de espera de doentes candidatos a TH. No entanto, este score é um mau preditor de mortalidade após o TH como foi demonstrado no estudo de Desai et al(4) e de Rana et al(1) com áreas abaixo da curva ROC de 0,54 e 0,63, respectivamente, quando usado para prever a mortalidade decorrido o mesmo tempo.

A evolução dos doentes após um TH é muito variável e ainda muito imprevisível, dependendo não só do estado em que se encontram antes da cirurgia mas também das características do fígado a implantar e do centro cirúrgico onde é realizado o procedimento. Neste contexto têm surgido propostas, como os scores D-MELD(5), BAR(6) e SALT(7), no sentido de aplicar scores que envolvam dados quer do receptor quer do dador. Rana et al(1) desenvolveu em 2008 o score *Survival Outcomes Following Liver Transplantation* (SOFT), um modelo que combina 18 factores, distribuídos entre o receptor e o dador e demonstrou que o score SOFT é um bom preditor de mortalidade após o transplante hepático com uma área abaixo da curva ROC de 0,7 quando usado para prever a mortalidade 3 meses após o referido transplante e subdividiu os receptores em grupos de risco com diferentes sobrevivências sendo os seguintes: baixo risco ( $\leq 5$  pontos), moderado-baixo risco (6-15 pontos), risco

moderado-alto (16-35 pontos), alto risco (36-40 pontos) e fútil (>40 pontos). Os autores defendem que este modelo aliado ao MELD pode permitir aos clínicos comparar a mortalidade 3 meses após o TH dada pelo score SOFT com a mortalidade após 3 meses em lista de espera dada pelo score MELD, ajudando a determinar que candidatos devem ser submetidos à intervenção. Defendem ainda que pode ser usado para evitar transplantes fúteis em doentes com previsões de sobrevivência abaixo do aceitável, dirigindo assim esses órgãos para doentes com menores probabilidades de mortalidade. Em 2013(8), os mesmos autores do score SOFT revalidaram o modelo com dados mais contemporâneos e defenderam que uma área abaixo da curva ROC de 0,7 como a que obtiveram era indicativo de que o score podia ser aplicado com valor prognóstico a uma população de doentes mas era insuficiente para poder ser usado como ferramenta de decisão clínica num doente individual, para a qual defendem que a área abaixo da curva ROC teria de ser  $\geq 0,8$ .

No entanto outros estudos falharam ao demonstrar a validade deste score(9,10).

Uma intervenção na qual reside a única hipótese de sobrevivência do doente inserida num contexto de escassez de órgãos disponíveis e grandes listas de espera relança o tema de futilidade médica, qual o seu significado e as suas vertentes do ponto de vista do médico, do doente e dos pilares éticos da sociedade. Alguns autores tentaram definir este termo e empregar limites a partir dos quais um transplante hepático deva ser considerado fútil e desse modo incapaz de trazer benefício para determinado receptor constituindo um desperdício de recursos.(11–13)

O objectivo deste trabalho é avaliar a validade do score SOFT numa população de doentes já transplantados no CHUC de 01/01/2012 a 31/12/2014, estabelecendo-se como objectivo primário validá-lo como preditor de mortalidade aos 3 meses após transplante hepático e como objectivo secundário como preditor de mortalidade 1 ano após o TH.

## **Materiais e Métodos**

### **População**

Foi realizada uma análise retrospectiva a partir dos dados dos processos clínicos de todos os doentes transplantados com mais de 18 anos no serviço de transplantação do CHUC entre 1/01/2012 a 31/12/2014, perfazendo um total de 107 transplantes hepáticos em 105 receptores, tendo sido dois doentes submetidos a dois transplantes hepáticos neste espaço de tempo. Todos os fígados transplantados provieram de doadores cadáveres. Os dados foram recolhidos através da consulta dos processos clínicos dos doentes em questão e das informações clínicas dos doadores, tendo sido os valores imediatamente antes do TH usados neste estudo. Os doentes foram seguidos até à data da sua morte ou até à data da sua última consulta de pós-transplante até 15/01/2016.

### **Critérios de exclusão**

Foram excluídos todos os transplantes hepáticos realizados entre 01/01/2012 a 31/12/2014 em doentes com menos de 18 anos de idade (n=35), assim como os realizados em adultos com dados insuficientes (n=17).

### **Score SOFT**

O score SOFT foi calculado fazendo uso dos dados colhidos imediatamente antes do TH e a pontuação atribuída às diversas variáveis do receptor e do dador como ilustrado (Tabela 1). Na variável “origem do enxerto” foram designados como regionais todos os fígados colhidos em Portugal continental e como nacionais os fígados colhidos no arquipélago dos Açores e Madeira.

**Tabela 1. Variáveis e respectivas pontuações do score SOFT (Rana et al. 2008)**

	<b>Factor</b>	<b>Pontos</b>
Receptor	Idade > 70	4
	IMC > 35	2
	1 transplante hepático prévio	9
	2 transplantes hepáticos prévios	14
	Cirurgia abdominal prévia	2
	Albumina < 2 g/dL	2
	Diálise pré-transplante	3
	UCI pré-transplante	6
	Internamento pré-transplante	3
	MELD > 30	4
	Ventilação mecânica pré-transplante	9
	Encefalopatia	2
	Trombose da veia porta ao transplante	5
	Ascite pré-transplante	3
	Hemorragia portal 48h pré-transplante	6
Dador	Idade 10-20	-2
	Idade > 70	3
	Morte por AVC	2
	Creatinina sérica > 1,5	2
	Origem de enxerto Nacional	2
	Origem do enxerto Regional	0
	Tempo de isquemia fria < 6h	-3

IMC – índice de massa corporal; UCI – unidade de cuidados intensivos; MELD – model for end-stage liver disease; AVC – acidente vascular cerebral.

## **Análise Estatística**

Foi realizada uma análise da curva ROC com cálculo da área abaixo da curva para validar os objectivos primário e secundário deste trabalho. Estes objectivos eram validar o score SOFT como preditor de mortalidade 3 meses e 1 ano após o TH, respectivamente. Com esse intuito foi calculado o tempo de seguimento em dias, desde a data do transplante até à data da morte ou à data da última consulta de pós-transplante, correspondendo 90 e 365 dias a 3 meses e 1 ano, respectivamente. Os resultados foram considerados significativos com uma área abaixo da curva ROC superior a 0,7 e um p-value < 0,05(14). Para encontrar o ponto de corte da curva ROC foi usado o Índice de Youden (Sensibilidade - Especificidade + 1). O método de Kaplan-Meier foi usado para calcular as curvas de sobrevivência.

## Resultados

A população estudada envolveu 107 receptores de transplante hepático entre 01/01/2012 a 31/12/2014, 77,6% (n=83) do sexo masculino e 22,4% (n=24) do sexo feminino. 16,8% (n= 18) faleceram até à data da recolha de dados, o tempo de seguimento médio foi cerca de 1,8 anos. A média de idades dos receptores foi 53,7 anos. Em termos de transplantes hepáticos prévios, 79,4% (n=85) dos receptores não tinham nenhum, enquanto que 20,6% (n=22) foram submetidos ao seu segundo transplante hepático. Na amostra estudada não houve doentes com mais do que um transplante hepático prévio. Alguns dados dos receptores são mostrados na tabela 2.

Os motivos de transplante mais frequentes foram Cirrose alcoólica (21,5%, n=23), Cirrose alcoólica e carcinoma hepatocelular (21,5%, n=23), Cirrose Biliar Primária (6,5%, n=7) e Polineuropatia Amiloidótica Familiar adquirida (6,5%, n=7). As patologias mais frequentes na população foram cirrose alcoólica (50,5%), carcinoma hepatocelular (33,6%) e infecção por VHC (13,1%) (tabela 3).

A média da idade dos dadores foi de 53,6 anos, tendo 57% (n=61) das mortes ocorrido por AVC.

A pontuação média do score SOFT obtida foi de 6,9, sendo o valor mais baixo -5 e o valor mais alto 37. As áreas abaixo da curva ROC para o score SOFT como preditor de mortalidade 3 meses e 1 ano após o TH foram 0,83 (p-value = 0,002) (Figura 1) e 0,63 (p-value = 0,062), respectivamente. O ponto de corte da curva ROC usando o Índice de Youden foi de 12,5 pontos. As curvas Kaplan Meyer mostraram uma sobrevivência aos 3 meses após o TH de 97,7% (p-value < 0,001) para um score SOFT <13 e de 68,4% (p-value < 0,001) para um score SOFT >12 (Figura 2). A pontuação a partir da qual o TH foi considerado fútil foi de 22, traduzindo uma mortalidade  $\geq 50\%$  aos 3 meses após o TH.

**Tabela 2. Dados dos receptores**

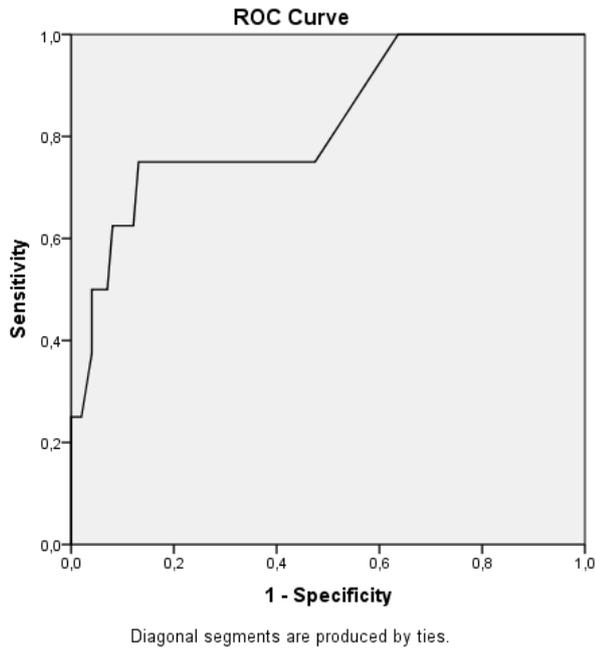
	Mínimo	Máximo	Média	Desvio-Padrão	Frequência	Percentagem
Sexo Masculino					24	22,4%
Sexo Feminino					83	77,6%
Idade	21	70	53,7	10,57		
IMC	17,6	38,9	26,4	4,45		

**Tabela 3. Motivos de transplante e patologias mais frequentes na população estudada com respectiva percentagem.**

<b>Motivos de Transplante</b>	<b>Percentagem</b>
Cirrose alcoólica	21,5%
Cirrose alcoólica + CHC	21,5%
Cirrose Biliar Primária	6,5%
Polineuropatia Amiloidótica Familiar adquirida	6,5%
<b>Patologias</b>	
Cirrose alcoólica	50,5%
CHC	33,6%
Infecção por VHC	13,1%

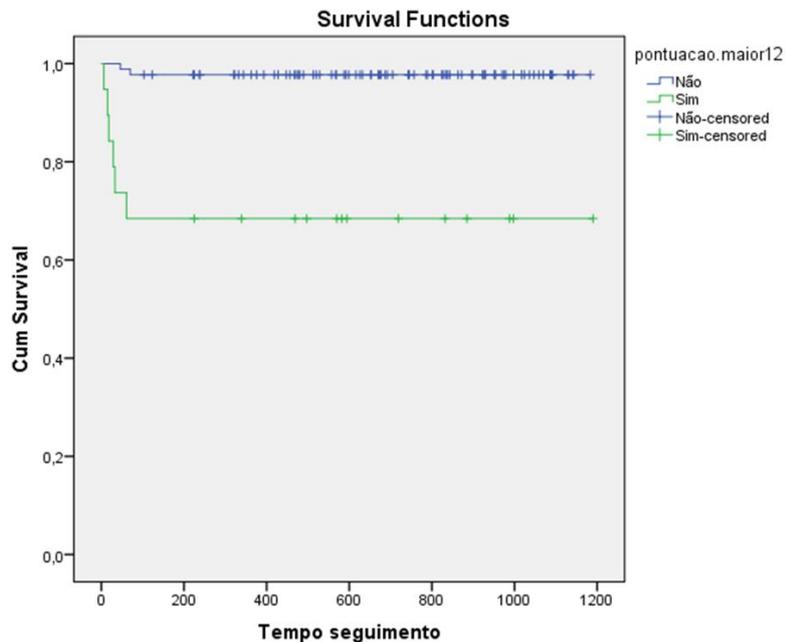
CHC – Carcinoma Hepatocelular; VHC – Vírus da hepatic C

**Figura 1. Curva ROC do score SOFT como preditor de mortalidade 3 meses após Transplante Hepático.** A área abaixo da curva ROC é de 0,83 (p-value = 0,002).



ROC – Receiver operating characteristic

**Figura 2. Curvas de sobrevivência Kaplan-Meier dadas pelo score SOFT.** A azul e a verde estão representadas as sobrevivências dos doentes com uma pontuação de score SOFT <13 (97,7% com um p-value < 0,001) e >12 (68,4% com um p-value < 0,001), respectivamente.



## **Discussão**

### **Score MELD**

Dada a atual situação de grandes listas de espera para a realização de transplante hepático e à escassa quantidade de órgãos disponíveis é por demais importante a existência de scores que permitam otimizar a escolha dos doentes que mais beneficiarão com o TH e que terão as melhores probabilidades de sobrevida. O score MELD é um bom preditor de mortalidade 3 meses após a entrada em lista de espera para o TH(3), sendo prática comum indicar um doente para a referida intervenção quando tiver um MELD > 15. Merion et al.(15) demonstrou que apenas os doentes com um MELD  $\geq$  18 beneficiam irrevogavelmente com o transplante hepático e que a magnitude deste benefício é tanto maior quanto maior o MELD, correspondendo os valores de 15 a 17 a uma zona de transição. O estudo mostrou que doentes com um MELD < 15 correm maiores riscos se forem submetidos ao TH do que se continuarem em lista de espera e que a grande maioria dos doentes com um MELD entre 6 e 11 continuam nesse mesmo intervalo decorrido 1 ano, havendo portanto uma baixa progressão de gravidade de doença. No entanto este score perde muita capacidade prognóstica quando aplicado como preditor de mortalidade após o TH e não é adequado para este fim.(1,4)

### **Score SOFT**

Rana et al, nos seus dois estudos de 2008(1) e 2013(8) conseguiram validar o score SOFT como preditor de mortalidade tanto para 3 meses como para 1 ano após o TH, com uma área abaixo da curva ROC no limiar do estatisticamente aceitável, defendendo que estes resultados mostravam a utilidade do score SOFT quando empregue a uma determinada população mas que não eram suficientes para o score poder ser aplicado a um doente individual.

Este estudo mostra que o score SOFT pode ser usado como preditor de mortalidade 3 meses após o TH, não só para uma população como também para um doente em particular, com uma área abaixo da curva ROC de 0,83 (p-value = 0,002). No entanto, quando aplicado a prever a mortalidade 1 ano após o TH obteve-se somente uma área abaixo da curva ROC de 0,63 (p-value = 0,062) o que não é suficiente para ser considerado como estatisticamente significativo, pelo que o score SOFT não foi validado para este fim.

Rana et al(1) subdividiu ainda os receptores em grupos de risco com diferentes sobrevidas aos 3 meses após o TH, obtendo 97% para os de baixo-risco, 94% para os de moderado-baixo risco, 84% para os de moderado-alto risco, 62% para os de alto risco e 36% no grupo fútil. Estes resultados foram incongruentes com o observado neste estudo, provavelmente em grande parte devido ao tamanho reduzido da amostra usada, pelo que não foi possível agrupar os receptores em tais categorias. Aplicando o índice de Youden para encontrar um ponto de corte entre a sensibilidade e a especificidade do score SOFT, os receptores foram divididos em duas categorias: receptores com uma pontuação <13 (n=88) e receptores com uma pontuação >12 (n=19), com sobrevida a 3 meses de 97,7% (p-value < 0,001) e de 68,4% (p-value < 0,001), respectivamente. Face a estes resultados, este modo de divisão adequa-se mais à população neste estudo e os doentes com um score SOFT <13 são os que mais beneficiarão de um transplante hepático com base na sua probabilidade de sobrevida aos 3 meses.

Neste estudo foi aplicado o score SOFT a todos os doentes transplantados cujo único critério de inclusão era terem mais de 18 anos, ficando por saber se o score teria diferentes afinidades prognósticas em subgrupos com diferentes critérios de gravidade. Num estudo alemão(9) realizado somente com receptores de alto risco, definidos por terem um score MELD  $\geq$  30, a área abaixo da curva ROC ao aplicar o score SOFT nesta população foi <0,5 com um p-value > 0,05, falhando claramente a sua validação neste grupo específico.

Devido ao facto da dimensão e distribuição geográfica de Portugal ser completamente diferente da dos EUA, houve a necessidade de reformular o conceito de “nacional” e “regional” na variável “origem do enxerto“ do dador, podendo isto ter condicionado os resultados relativamente aos obtidos no estudo original de Rana et al.(1), especialmente numa amostra consideravelmente reduzida em comparação com o referido estudo.

### **Críticas ao score SOFT**

Apesar do score SOFT ter tido resultados promissores para ser aplicado como ferramenta clínica útil na tomada de decisão quanto ao TH, algumas críticas têm surgido devido ao facto de ser pouco exequível na prática clínica pela quantidade de variáveis implicadas e por excluir parâmetros considerados importantes para a sobrevida após o TH como sendo a experiência da equipa cirúrgica(16), o grau de esteatose do enxerto(17), a necessidade de transfusões sanguíneas durante o TH(18), o risco cardíaco(11), choque séptico pré-transplante(11), Charlson Comorbidity Index (CCI)(11) e troponinas séricas pré transplante.(19)

### **Interação entre score MELD e score SOFT**

É de máxima importância balancear a pontuação obtida no score SOFT do receptor com a sua pontuação no score MELD para melhor determinar se o doente tem uma melhor probabilidade de sobrevida aguardando em lista de espera ou sendo sujeito ao transplante hepático. Os autores do score SOFT realizaram uma estratificação de risco na qual sugeriram que doentes com um MELD entre 17-19 só devem ser sujeitos a TH com um score SOFT de baixo-risco, com um MELD entre 20-29 com um score SOFT de baixo ou moderado-baixo risco, com um MELD entre 30-39 com um score SOFT de baixo, moderado-baixo e moderado-alto risco e doentes com MELD superior a 40 devem receber com todas as

categorias de risco SOFT. Estas recomendações não se aplicam a doentes com carcinoma hepático dado ter de se adicionar o benefício da precocidade da remoção do tumor aos scores.

Dada a incapacidade apresentada neste estudo de criar estas categorias de risco, em última análise poder-se-á referir que doentes com um score SOFT >12 poderão ser submetidos a TH com pontuações MELD superiores com menos risco de prejuízo do que doentes com um score SOFT <13.

### **Scores D-MELD, SALT e BAR**

Foram desenvolvidos outros scores preditores de mortalidade após o TH. O score D-MELD(5) é obtido através do produto da idade do dador com o valor MELD pré operatório do receptor. O score SALT(7) apenas utiliza variáveis do receptor, nomeadamente idade, creatinina e colinesterase sendo calculado com a seguinte fórmula  $SALT = 0,04 \times \text{idade (anos)} + 0,003 \times \text{creatinina } (\mu\text{mol/L}) - 0,349 \times \text{colinesterase (KU/L)}$ . O score BAR(6) utiliza 6 variáveis, 4 do receptor (idade, valor MELD pré-transplante, re-transplantação, ventilação mecânica pré-transplante) e duas do dador (idade e tempo de isquémia fria). No entanto face ao maior número de parâmetros avaliados pelo score SOFT achamos ser este o modelo mais fidedigno e com maior potencial de prognóstico para o efeito.

### **Futilidade**

No actual momento de escassez de órgãos disponíveis é imperativo falar de futilidade médica e a partir de que momento o receptor se encontra demasiado doente para que possa beneficiar de um enxerto em detrimento de outros receptores que poderiam ter um maior benefício. Futilidade médica pode ser entendida como incapacidade de uma determinada intervenção proporcionar um acréscimo de sobrevida ou desse acréscimo não resultar qualquer qualidade de vida. Esta última parte do conceito não deixa de ser subjectiva e poder variar conforme diferentes culturas e expectativas da sociedade em que o doente se insere. Se

o doente tiver uma probabilidade ínfima de sobrevida com um TH é legítimo pensar que se deva tentar todos os possíveis com todos os meios disponíveis para o salvar, no entanto do ponto de vista médico é necessário pensar que se está com grande probabilidade a gastar um recurso escasso numa tentativa em vão, com prejuízo de certamente muitos candidatos com probabilidades altas de sucesso.

Grandes problemas éticos se colocam relacionados com esta questão e discute-se se será mais ético tentar salvar o doente a todo o custo ou redireccionar os esforços para outro doente quando se sabe que o primeiro com grande probabilidade não vai tirar proveito. Um artigo de revisão(12) reuniu uma lista de preocupações éticas relativas ao TH e reuniu-as em 4 grandes princípios gerais: justiça, utilidade, beneficência/não maleficiência e autonomia do doente para melhorar esta tomada de decisão.

Um estudo sobre re-transplantação hepática(13) defende que futilidade é definida pela evidência empírica disponível que prevê a probabilidade de não alcançar um resultado desejado e que é geralmente aplicada a decisões sobre um doente individual. Os autores defendem que mais que a futilidade, é o conceito de racionamento que melhor se aplica na selecção de receptores para re-transplantação, uma vez que este termo é definido pelo princípio da maximização distributiva da justiça dentro de uma população com base no grau de escassez.

Rana et al.(1) definiu como fútil um transplante hepático num doente com um score SOFT > 40 baseando-se no facto de que a probabilidade de mortalidade pós-transplante nesses doentes é superior à mortalidade em lista de espera qualquer que seja o valor MELD.

Petrowsky et al.(11) designou como fútil a não sobrevida 3 meses após o TH e desenvolveu um score de futilidade para doentes de alto risco (MELD  $\geq$ 40) baseado em 4 factores independentes: valor de MELD, risco cardíaco, CCI ajustado à idade  $\geq$ 6 e choque

séptico pré-transplante. Este score apresentou uma área abaixo da curva ROC de 0,754 e quando  $\geq 26$  significa alto risco de futilidade traduzido por uma taxa de mortalidade de 50% aos 3 meses após o TH, pelo que os autores desaconselham realizar o procedimento nestes doentes.

Neste estudo definiu-se como fútil um doente com um score SOFT  $\geq 22$  dado que a sua probabilidade de sobrevida 3 meses após o TH é  $\leq 50\%$ . Estando cientes do número relativamente reduzido da população usada na qual se basearam estes resultados, desaconselhamos ainda assim a realização do procedimento nestes doentes caso haja um candidato disponível com melhores condições.

## Conclusão

É importante continuar a pesquisar novos factores de risco tanto do receptor como do dador e aprofundar o peso relativo de cada variável na sobrevida após o TH para que modelos como o SOFT se tornem cada vez mais fidedignos e confiáveis para fazer parte da prática clínica como ferramentas de auxílio na tomada de decisão relativamente à escolha dos receptores que terão uma maior sobrevida e mais beneficiarão com o referido transplante.

Este estudo validou o score SOFT como bom preditor de mortalidade 3 meses após o TH, demonstrando que os doentes com maior probabilidade de sobrevida são os com uma pontuação  $<13$  e que será fútil transplantar com um score SOFT  $\geq 22$ . O objectivo secundário não foi validado, já que o score SOFT não se mostrou um bom preditor de mortalidade 1 ano após o TH.

## **Agradecimentos**

Ao meu orientador, Prof. Dr. Luis Tomé, Professor Associado com Agregação do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Pólo Hospital Geral pelo apoio e orientação na realização deste trabalho.

À minha co-orientadora, Dra. Dulce Diogo Cortes, médica especialista do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Pólo Hospital Geral pela contínua disponibilidade e orientação na realização deste trabalho.

À Dra. Margarida Marques, pela sua ajuda e apoio no tratamento estatístico.

Aos secretariados do serviço de Gastreenterologia e do Serviço de Transplantação do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra pela disponibilidade e apoio prestados.

Aos meus pais, Adérito Faim e Fátima Faim, à minha irmã Diana Faim e à minha namorada Armanda Rebelo, pelo apoio e ajuda incondicionais prestadas ao longo de todo o tempo de elaboração deste trabalho.

A todos os meus amigos, familiares e outras pessoas que de alguma forma contribuíram para a sua concretização.

## Referências Bibliográficas

1. 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(12):2537–46.
2. 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(4):864–71.
3. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. 2003;124(1):91–6.
4. Desai NM, Mange KC, Crawford MD, Abt PL, Frank AM, Markmann JFWFJWJFWFJW, et al. Predicting outcome after liver transplantation: utility of the model for end-stage liver disease and a newly derived discrimination function. *Transplantation [Internet]*. 2004;77(1):99–106. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14724442>
5. 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(2):318–26.
6. Dutkowski P, Oberkofler CE, Slankamenac K, Puhan M a., Schadde E, Müllhaupt B, et al. Are There Better Guidelines for Allocation in Liver Transplantation? *Ann Surg*. 2011;254(5):745–54.
7. Weismüller TJ, Prokein J, Becker T, Barg-Hock H, Klempnauer J, Manns MP, et al.

- Prediction of survival after liver transplantation by pre-transplant parameters. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2008;43(6):736–46. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-45749158177&partnerID=tZOtx3y1>
8. Rana A, Jie T, Porubsky M, Habib S, Rilo H, Kaplan B, et al. The survival outcomes following liver transplantation (SOFT) score: Validation with contemporaneous data and stratification of high-risk cohorts. *Clin Transplant*. 2013;27(4):627–32.
  9. Reichert B, Becker T, Weismüller TJ, Kleine M, Zachau L, Johanning K, et al. Value of the preoperative SOFT-score, P-SOFT-score, SALT-score and labMELD-score for the prediction of short-term patient and graft survival of high-risk liver transplant recipients with a pre-transplant labMELD-score  $\geq 30$ . *Ann Transplant*. 2012;17(2):11–7.
  10. Ma Y, Wang Q, Yang J, Yan L. Comparison of Different Scoring Systems Based on Both Donor and Recipient Characteristics for Predicting Outcome after Living Donor Liver Transplantation. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(9):e0136604. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0136604>
  11. Petrowsky H, Hong JC, Gornbein J, Wu V, Farmer DG, Busuttil RW. Liver Transplantation in Highest Acuity Recipients. 2013;00(00):1–9.
  12. Keller EJ, Kwo PY, Helft PR. Ethical Considerations Surrounding Survival Benefit–Based Liver Allocation. *Liver Transplant*. 2014;20(3):140–6.
  13. Biggins SW. Futility and rationing in liver retransplantation: When and how can we say no? *J Hepatol* [Internet]. European Association for the Study of the Liver; 2012;56(6):1404–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2011.11.027>

14. Carter J V., Pan J, Rai SN, Galandiuk S. ROC-ing along: Evaluation and interpretation of receiver operating characteristic curves. *Surgery* [Internet]. Elsevier Inc.; 2016;1–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039606016000660>
15. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant*. 2005;5(2):307–13.
16. Erick B. E, John P. R, Maureen A. M, James A. S, Lawrence G. H. The effect of the volume of procedures at transplantation centers on mortality after liver transplantation. 1999;2049–53.
17. Freeman RB. SOFT endpoints in liver transplantation. *Am J Transplant*. 2008;8(12):2483–4.
18. Rana A, Petrowsky H, Hong JC, Agopian VG, Kaldas FM, Farmer D, et al. Blood transfusion requirement during liver transplantation is an important risk factor for mortality. *J Am Coll Surg* [Internet]. American College of Surgeons; 2013;216(5):902–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2012.12.047>
19. Coss E, Watt KDS, Pederson R, Dierkhising R, Heimbach JK, Charlton MR. Predictors of Cardiovascular Events After Liver Transplantation: A Role for Pretransplant Serum Troponin Levels. *Liver Transplant*. 2011;17(3):23–31.