

ESTUDO COMPARATIVO EM PACIENTES CIRRÓTICOS PORTADORES E NÃO PORTADORES DE CARCINOMA HEPATOCELULAR SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE HEPÁTICO: ANÁLISE DO MELD, DO TEMPO EM LISTA DE ESPERA E DA SOBREVIDA

Comparative study on liver transplantation with and without hepatocellular carcinoma with cirrhosis: analysis of MELD, waiting time and survival

Alexandre Coutinho Teixeira de FREITAS, Rafael Shinmi SHIGUIHARA, Ruan Teles MONTEIRO, Thiago Linck PAZETO, Júlio Cezar Uili COELHO

Trabalho realizado no Serviço de Transplante Hepático, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil

DESCRIPTORIOS: Carcinoma hepatocelular. Transplante hepático. Cirrose hepática. Análise de sobrevida

Correspondência:

Alexandre Coutinho Teixeira de Freitas
Email: alexandrefreitas@ufpr.br

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesses: não há

Recebido para publicação: 03/11/2015
Aceito para publicação: 15/12/2015

HEADINGS - Carcinoma, hepatocelular. Liver transplantation. Liver cirrhosis. Survival analysis.

RESUMO – Racional: O tratamento habitual do carcinoma hepatocelular é o transplante hepático. **Objetivo:** Analisar o MELD, o tempo em lista de espera e a sobrevida em três meses e em um ano de pacientes submetidos ao transplante hepático cadavérico e divididos em dois grupos: portadores e não portadores de carcinoma hepatocelular. **Método:** Estudo analítico, observacional e retrospectivo de 93 pacientes transplantados. **Resultados:** Os grupos foram similares em relação ao sexo e à idade. Os 28 pacientes com a neoplasia apresentaram maior frequência de vírus da hepatite C (57,1%) e da hepatite B (28,5%) em relação aos 65 não portadores, que foi de 27,7% e 4,6% respectivamente. O MELD fisiológico e corrigido dos portadores de carcinoma hepatocelular foi de 11,9 e 22,3 pontos, enquanto que o dos pacientes sem foi de 19,4 pontos, maior do que o MELD fisiológico e menor do que o MELD corrigido dos portadores. O tempo em lista de espera dos com a neoplasia foi de 96,2 dias, menor do que a dos sem a ela que foi de 165,6 dias. A sobrevida em três meses e em um ano dos pacientes acometidos pela neoplasia foi de 85,7% e 78,6%, igual à sobrevida dos não acometidos que foi de 77% e 75,4%. **Conclusão:** Os portadores de carcinoma hepatocelular apresentaram menor MELD fisiológico, menor tempo em lista e maior MELD corrigido em relação aos não portadores. A sobrevida em três meses e em um ano foi igual entre os grupos.

ABSTRACT – Background: Liver transplantation is the usual treatment for hepatocellular carcinoma. **Aim:** To analyze the MELD score, waiting time and three month and one year survival for liver transplantation in cirrhotic patients affected by hepatocellular carcinoma or not. **Methods:** This was a retrospective, observational and analytical study of 93 patients submitted to liver transplantation. **Results:** There were 28 hepatocellular carcinoma and 65 non-hepatocellular carcinoma patients with no differences related to age and sex distribution. The main causes of cirrhosis on hepatocellular carcinoma were hepatitis C virus (57.1%) and hepatitis B virus (28.5%), more frequent than non-hepatocellular carcinoma patients, which presented 27.7% and 4.6% respectively. The physiological and exception MELD score on hepatocellular carcinoma were 11.9 and 22.3 points. On non-hepatocellular carcinoma, it was 19.4 points, higher than the physiological MELD and lower than the exception MELD on hepatocellular carcinoma. The waiting time for transplantation was 96.2 days for neoplasia, shorter than the waiting time for non-neoplasia patients, which was 165.6 days. Three month and one year survival were 85.7% and 78.6% for neoplasia patients, similar to non-neoplasia, which were 77% and 75.4%. **Conclusion:** Hepatocellular carcinoma patients presented lower physiological MELD score, higher exception MELD score and shorter waiting time for transplantation when compared to non-hepatocellular carcinoma patients. Three month and one year survival were the same between the groups.

INTRODUÇÃO

O carcinoma hepatocelular (CHC) é a terceira causa de morte por neoplasia no mundo, acometendo um milhão de indivíduos, com cerca de quinhentos mil óbitos anualmente¹. No Brasil, ele foi responsável por cerca de 52.560 mortes de 2001 a 2010, sendo a segunda causa por doenças hepáticas. Sua incidência vem aumentando anualmente em países ocidentais em razão do maior número de pacientes infectados com o vírus da hepatite C e B que estão presentes em aproximadamente 90% dos casos^{1,9,20}.

Aproximadamente 80% dos portadores de CHC apresentam cirrose concomitante^{16,21}. Os com cirrose hepática apresentam 20% de chance de desenvolver o tumor em cinco anos⁶. Essa elevada associação define a população de cirróticos como de risco, que deve ser acompanhada através de rastreamento periódico, o que possibilita o diagnóstico precoce do tumor²⁴.

A ressecção cirúrgica não é opção viável para grande número de cirróticos portadores de CHC. A reserva hepática funcional pode não ser suficiente para tolerar e compensar

a remoção do parênquima hepático^{30,33}. Ainda, fatores como a hipertensão portal tornam o risco cirúrgico muito elevado. Diante desses fatos, o transplante é considerado a terapia de eleição para os não candidatos à ressecção, pois além da remoção do tumor restabelece a função hepática e diminui o risco de recidiva.

Os resultados do transplante hepático são excelentes para pacientes com nódulos solitários de até 5 cm de diâmetro ou até três nódulos menores do que 3 cm (Critérios de Milão). A sobrevida em cinco anos após o transplante nessa situação é de até 73%^{3,18,19,22,23,26}.

Em 2006 ocorreu no Brasil a implementação do MELD (Model for End-Stage Liver Disease), que determina o tempo em lista de espera para transplante de fígado com base na severidade da cirrose. Situações como o diagnóstico de CHC também são priorizados nesse modelo^{9,15}. Os candidatos a transplante hepático com CHC dentro dos critérios de Milão recebem pontuação especial (MELD corrigido) devido ao risco projetado de evolução da neoplasia¹⁰.

O objetivo desse estudo foi analisar o escore do MELD, o tempo em lista de espera e a sobrevida em três meses e em um ano de pacientes cirróticos portadores e não portadores de CHC submetidos ao transplante hepático cadavérico.

MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

Foram revisados os prontuários de 138 pacientes submetidos ao transplante hepático cadavérico nesse hospital no período de junho de 2006 a outubro de 2014.

Os critérios de inclusão foram pacientes com quadro cirrótico e os cirróticos com CHC dentro dos critérios de Milão no momento do transplante. Os critérios de exclusão foram pacientes pediátricos (PELD – menores de 12 anos); os submetidos a transplante duplo e inter-vivos; indivíduos portadores de CHC sem quadro cirrótico; indivíduos com dados incompletos em prontuário; e pacientes incluídos em lista de espera antes da implantação do escore MELD. As informações obtidas dos receptores foram: tempo em lista de espera na Central do Transplante do Paraná, escore do MELD no momento do transplante (MELD fisiológico), escore do MELD corrigido por situação especial (portadores de CHC) e sobrevida dos pacientes em três meses e em um ano. Também foram coletadas informações secundárias como: o sexo, a idade e a causa da cirrose.

Os portadores de cirrose hepática foram submetidos ao protocolo de seguimento com ultrassonografia e dosagem de alfa-feto proteína semestrais. Nos casos suspeitos de CHC, o diagnóstico foi confirmado através de ressonância magnética, tomografia computadorizada, ultrassonografia com microbolhas ou biópsia hepática. Os pacientes foram divididos em dois grupos: cirróticos portadores de CHC e cirróticos não portadores de CHC.

Todos os indivíduos com CHC submetidos ao transplante hepático apresentaram-se de acordo com os critérios de Milão no momento da inclusão na lista de transplante. Para os indivíduos que se encontravam fora dos critérios foi realizada a terapia de citoredução (downstaging) através de procedimentos como a quimioembolização e alcoolização, com o intuito de tornar possível sua inclusão em lista de espera. Para a permanência dos doentes já incluídos em lista de espera foi utilizada a terapia ponte (bridging) através dos mesmos métodos utilizados na terapia de citoredução, com o objetivo de mantê-los dentro dos critérios. Foram excluídos da listagem aqueles que durante o período de espera sofreram progressão da doença a estágio inaceitável para a realização

do transplante, como também os que morreram.

A avaliação da função hepática foi mensurada através do escore MELD, que utiliza os seguintes critérios para o cálculo da pontuação: bilirrubina sérica, creatinina sérica e RNI⁸.

A correção da pontuação do MELD foi realizada para os nódulos hepáticos incluídos nos critérios de Milão através de análise radiológica, laboratorial ou anatomopatológica. No critério radiológico e laboratorial, a pontuação foi conferida em caso de: a) duas imagens coincidentes entre as três técnicas (ultrassonografia com microbolhas, tomografia computadorizada, ressonância nuclear) demonstrando nódulo com diâmetro igual ou maior a 2 cm e com hipervascularização; b) um método de imagem trifásico (ultrassonografia com microbolhas, tomografia computadorizada, ressonância nuclear) demonstrando nódulo com diâmetro igual ou maior a 2 cm, com hipervascularização e lavagem (washout) do contraste na fase portal; c) um método entre os supracitados demonstrando nódulo com diâmetro igual ou maior a 2 cm com hipervascularização e nível sérico de alfa-feto proteína maior do que 200 ng/ml. No critério anatomopatológico, a pontuação foi conferida em caso de nódulo igual ou maior a 1 cm e menor do que 2 cm de diâmetro confirmado por biópsia guiada. Os nódulos com diâmetro inferior a 1 cm foram submetidos ao seguimento com exame de imagem e não receberam pontuação extra.

A pontuação dos com CHC incluídos nos critérios de Milão ocorreu da seguinte forma: inicialmente receberam o valor mínimo de 20. Em caso de permanência em lista por período superior a três meses, a pontuação passou automaticamente para 24; em seis meses passou para 29.

As variáveis contínuas foram analisadas pelo teste t de Student e as variáveis proporcionais pelo teste do qui-quadrado. O escore MELD foi analisado pelo teste de Mann-Whitney. Para a análise da sobrevida foi utilizada a curva de Kaplan-Meier e o teste de Cox-Mantel. Foi considerado o nível de significância de 5% ($p \leq 0,05$).

RESULTADOS

De um total de 138 pacientes, 45 foram excluídos por não estarem dentro dos critérios de seleção. Noventa e três foram incluídos: 28 portadores de CHC e 65 não portadores. A média de idade no momento do transplante foi de 51,1 anos (27-69 anos). Em relação ao sexo, 73 pacientes eram do sexo masculino (78,5%) e 20 do feminino (21,5%). Não houve diferença em relação ao sexo e à idade nos dois grupos (Tabela 1).

No que se refere à causa da cirrose, houve predominância do vírus da hepatite C (28%), seguida de hepatite alcoólica (17,2%), vírus da hepatite B (9,7%), esteatose hepática não alcoólica (7,5%), vírus da hepatite C associada à hepatite alcoólica (6,5%), cirrose criptogênica (5,4%) e outras (25,7%). Os pacientes portadores de CHC apresentaram maior frequência de vírus da hepatite C (57,1%) e de vírus da hepatite B (28,5%) em relação aos não portadores, que foi de 27,7% e 4,6% respectivamente (Tabela 1).

O escore MELD médio pré-transplante foi de $17,1 \pm 5,7$ pontos. Os portadores de CHC apresentaram menor MELD pré-transplante ($11,8 \pm 3,5$) quando comparados aos não portadores de CHC ($19,4 \pm 5,0$; $p < 0,05$, Tabela 2). Já o MELD corrigido dos portadores da neoplasia ($22,3 \pm 3,3$) foi maior do que o MELD fisiológico ($19,4 \pm 5,0$; $p < 0,05$) dos não portadores.

O tempo médio decorrido entre a inclusão desses pacientes em lista de espera até a data da realização do transplante foi de $144,7 \pm 202,1$ dias. Os indivíduos com CHC permaneceram média de $96,2 \pm 93,5$ dias, valor menor do que o tempo do grupo sem CHC que foi de $165 \pm 231,5$ dias ($p = 0,02$, Tabela 2).

TABELA 1 - Características gerais de pacientes cirróticos portadores e não portadores de CHC submetidos ao transplante

Características	Portadores de CHC (n=28)	Não portadores de CHC (n=65)	Valor de p
Idade no transplante (anos)	53,7±9,1	50±11,3	>0,05
Sexo (feminino/masculino)	21,4%/78,5%	21,5%/78,4%	>0,05
Etiologia			
VHC	12 (42,9%)	14 (21,53%)	0,035
VHB	6 (21,42%)	3 (4,6%)	0,011
Criptogênica	3	2	-
VHC+VHB	2	0	-
VHC+álcool	2	4	-
CBP	1	1	-
Adenomatose	1	0	-
HAI+CBP	1	0	-
Outros*	0	41	-

*Cirrose alcoólica; esteatose hepática não alcoólica; cirrose biliar secundária; deficiência de alfa-1-antitripsina; cisto de colédoco; hemocromatose+esteatose hepática não alcoólica; hepatite medicamentosa; hepatite fulminante; CHC=carcinoma hepatocelular; VHC=vírus hepatite C; VHB=vírus hepatite B; CBP=cirrose biliar primária; HAI=hepatite autoimune.

TABELA 2 - Análise comparativa do escore MELD, do escore MELD corrigido e do tempo em lista de espera para pacientes portadores e não portadores de CHC

Características	Portadores de CHC (n=28)	Não portadores de CHC (n=65)	Valor de p
Escore MELD pré-transplante	11,8±3,5	19,4±5,0	<0,05
Escore MELD corrigido	22,3±3,3	-	<0,05
Tempo médio em fila de espera (dias)	96,2±93,5	165±231,5	0,02

A sobrevida cumulativa geral em três meses foi de 79,6% (Figura 1) e em um ano foi de 76,3% (Figura 2).

As curvas de Kaplan-Meier das Figuras 3 e 4 apresentam a sobrevida cumulativa em três meses e um ano dos pacientes portadores e não portadores de CHC isoladamente. De acordo com a Figura 3, a sobrevida em três meses dos com CHC foi de 82,1%, semelhante à dos não portadores que foi de 76,9% (p=0,6). Na Figura 4, a sobrevida em um ano dos pacientes portadores de CHC foi de 78,5%, também semelhante à dos não portadores que foi de 75,3% (p=0,7).

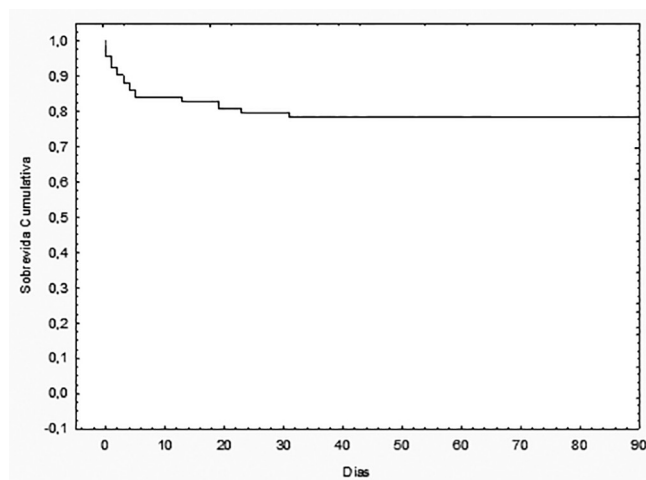


FIGURA 1 - Sobrevida cumulativa geral em três meses dos pacientes submetidos ao transplante de fígado

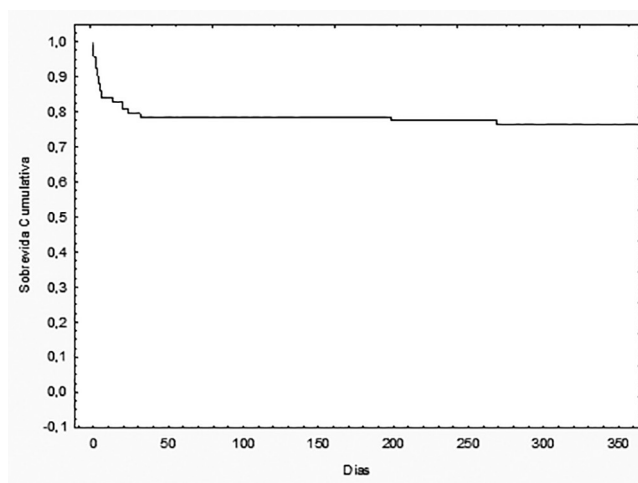


FIGURA 2 - Sobrevida cumulativa geral em um ano dos pacientes submetidos ao transplante de fígado

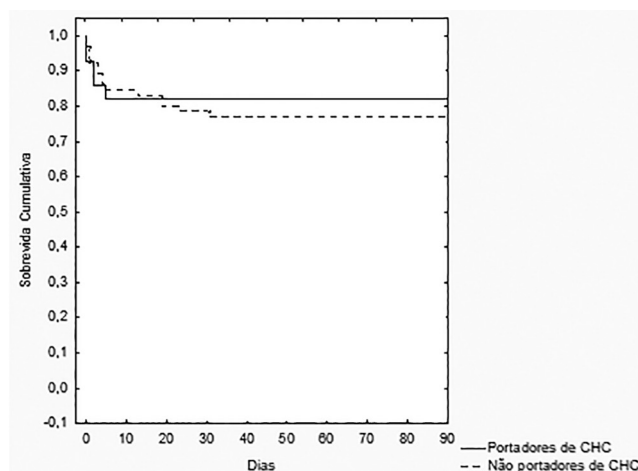


FIGURA 3 - Sobrevida cumulativa em três meses dos pacientes submetidos ao transplante de fígado de acordo com a presença ou ausência de CHC

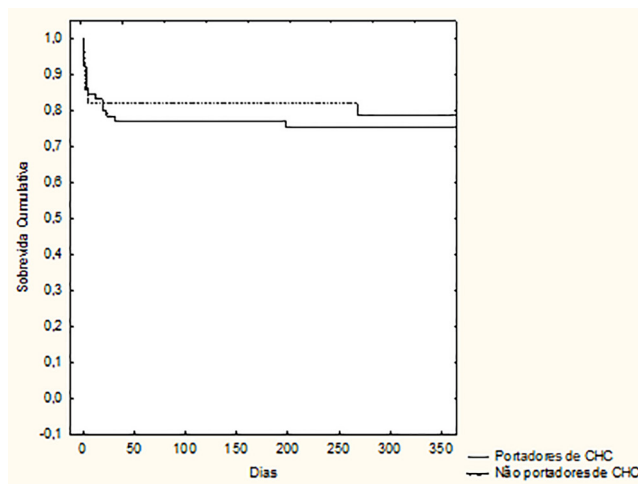


FIGURA 4 - Sobrevida cumulativa em um ano dos pacientes submetidos ao transplante de fígado de acordo com a presença ou ausência de CHC

DISCUSSÃO

Inicialmente, o sistema de alocação de órgãos no Brasil era baseado no tempo de inscrição em lista de espera. Desde o ano de 2006, utiliza-se o MELD como critério de distribuição

de enxertos hepáticos. Nos Estados Unidos isso foi introduzido no ano de 2002. Esse sistema avalia a severidade da cirrose e prevê a mortalidade em 90 dias permitindo o transplante hepático para os pacientes mais graves. Desde o início foi observado que esse sistema é imperfeito na determinação da mortalidade em algumas situações que não apresentam significativo comprometimento da função hepática, entre elas o CHC. O diagnóstico de CHC normalmente é realizado em fígados cirróticos submetidos a um programa de rastreamento com exames de imagem e laboratoriais, quando não houve ainda alteração expressiva da função hepática. Recentemente, estudo demonstrou que o MELD fisiológico de pacientes portadores de CHC é menor do que o dos sem²³. O mesmo foi observado no presente estudo.

Apesar de esses pacientes apresentarem menor MELD fisiológico, eles têm elevada mortalidade independente da função hepática, mas relacionada à progressão tumoral. Também apresentam maior propensão à remoção da lista de espera por descompensação clínica ou ocorrência de metástases^{10,32}. Acredita-se que esse risco varia de 20% a 50%^{7,14}.

Devido a esse fato, os portadores de CHC são enquadrados em uma situação especial no sistema de alocação de órgãos que permite maiores chances de acesso ao transplante hepático. Este fato resultou em aumento do número de transplantes nos portadores de CHC^{4,9}. Nessa situação especial é conferida pontuação extra aos portadores de CHC com a intenção de equiparar os valores do MELD aos dos pacientes sem CHC, permitindo que esses pacientes possam competir por um órgão em condições mais favoráveis. O presente estudo demonstrou que utilizando a pontuação extra, os pacientes com CHC apresentaram MELD corrigido com valor superior ao dos pacientes sem CHC.

Antes da introdução do MELD no sistema de alocação de órgãos, o tempo em lista de espera oscilava entre 10 a 12 meses para pacientes com CHC²⁸. Após a introdução houve significativa redução desse tempo. O presente estudo demonstrou tempo em lista de espera expressivamente menor nos portadores de CHC do que nos não portadores. Resultados semelhantes foram encontrados por outros autores⁵. Um estudo demonstrou redução de 55,6% no número de dias em lista de espera²³. Diante desse fato, a taxa de óbitos em lista diminuiu significativamente^{23,29}.

Após diversos anos da sua implementação no Brasil, deve-se realizar análise crítica desse sistema de pontuação extra para os casos de CHC. Isso já foi feito nos Estados Unidos e foi demonstrado que ao invés de tornar justa a competição por um órgão, os pacientes enquadrados em situação de exceção, entre eles os portadores de CHC, apresentam inúmeras vantagens. Um estudo demonstrou que esses pacientes têm maior acesso a um fígado para o transplante²³. O transplante foi realizado em 79% dos pacientes com alguma exceção, entre elas o CHC, e em 40% dos pacientes sem exceção. Nesses, o tempo em lista de espera foi 180% maior. A mortalidade em lista de espera foi de 4% para os com exceção e de 24% para os sem exceção.

É difícil o estabelecimento de limites ou a determinação de uma situação ideal para o transplante nessas situações especiais. Conforme a regra vigente no país, todos os pacientes transplantados no presente estudo obedeceram aos critérios de Milão para a indicação do transplante. O estudo clássico de Mazzafero demonstrou sobrevida em cinco anos muito inferior para os pacientes transplantados com critérios de Milão expandidos¹⁶. No entanto, diversos outros autores têm demonstrado resultados excelentes, do ponto de vista oncológico, nos transplantes realizados com critérios expandidos. Não há dúvida que o transplante hepático é a melhor alternativa de tratamento para pacientes selecionados que estejam fora dos critérios de Milão. O problema reside no fato que a doação de órgãos é recurso limitado em relação à sua oferta e a inclusão de mais pacientes em situação de exceção com certeza reduziria bastante a probabilidade dos que não a possuem receberem

um enxerto. Essa é decisão política que deve ser revisada periodicamente de acordo com a evolução do programa de transplante nacional.

Os primeiros resultados históricos do transplante hepático foram desapontadores em relação à sobrevida. O procedimento foi realizado em pacientes com doença muito avançada e a sobrevida em três anos era de 25-31%^{17,28}. Este fato se modificou radicalmente com o decorrer do tempo devido aos avanços técnicos, à imunossupressão e à seleção mais refinada dos receptores. Atualmente, o transplante hepático em portadores de CHC apresenta boa expectativa de vida²³. Diversos autores demonstraram sobrevida semelhante entre os portadores e os não portadores de CHC^{5,11,16}.

A causa da cirrose é fator decisivo na sobrevida dos pacientes submetidos ao transplante hepático^{12,13}. Desde a década de 70, sabe-se da associação entre o câncer primário do fígado e a hepatite pelo vírus B². No entanto, a hepatite C é atualmente reconhecida como a principal causa de CHC no mundo. Alguns autores demonstraram prevalência de 90% dessas infecções em pacientes com CHC.¹ Os resultados do presente estudo confirmam a predominância do vírus da hepatite C e B em pacientes portadores de CHC. Em relação aos pacientes cirróticos que não apresentaram a neoplasia, as principais causas foram: alcoolismo, vírus da hepatite C e esteatose hepática não alcoólica, resultados confirmados por outros autores²¹.

Alguns autores evidenciaram que os pacientes transplantados infectados pelo vírus da hepatite C apresentaram mortalidade superior em relação aos transplantados por cirrose de outras causas^{25,31}. No presente estudo a prevalência de cirrose pelo vírus da hepatite C foi superior nos portadores de CHC, porém a sobrevida foi semelhante. Outros fatores devem ser analisados nesse contexto, especialmente o menor escore MELD fisiológico nos portadores de CHC. Esse é fator que gera expectativa de melhor prognóstico pós-operatório e tem potencial de anular os efeitos da causa da cirrose sobre a sobrevida.

CONCLUSÃO

Os portadores de CHC apresentaram menor MELD fisiológico e maior MELD corrigido em relação aos não portadores. Os portadores da neoplasia apresentaram menor tempo em lista de espera para transplante. Não houve diferença na sobrevida em três meses e em um ano entre os portadores e não portadores de CHC.

REFERÊNCIAS

1. Ataide EC, Machado RR, Ribeiro MBC. Correlação do nível de alfa-feto proteína, índice de sobrevida e recidiva tumoral em pacientes submetidos a transplante hepático. *ABCD, Arq. Bras. Cir. Dig.* 2011;24(1):43-47.
2. Beasley RP. Hepatitis B virus as the etiologic agent in hepatocellular carcinoma-epidemiologic considerations. *Hepatology.* 1982;2(suppl):215 - 265.
3. Bismuth H, Majno PE, Adam R. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 1999;19(3):311-322.
4. Bittermann T, Hoteit M, Abt PL, Forde K, Goldberg D. Waiting time and explant pathology in transplant recipients with hepatocellular carcinoma: a novel study using national data. *Am J Transplant.* 2014;14(7):1657-1663.
5. Boteon YL, Silva APC, Ataide EC. Avaliação da resposta do carcinoma hepatocelular à quimioembolização através do explante. *JBT J Bras Transpl.* 2012;15(4):1689-1714.
6. Bruix J, Castells A, Bosch J. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology.* 1996;111(4):1018-1022.
7. Bruix J. Treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 1997;25:259-262.

8. Delis SG, Bakoyiannis A, Biliatis I, Athanassiou K, Tassopoulos N, Dervenis C. Model for end-stage liver disease (MELD) score, as a prognostic factor for post-operative morbidity and mortality in cirrhotic patients, undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)*. 2009;11(4):351-357.
9. Freitas ACT, Itikawa WM. O impacto do MELD no transplante de fígado em um centro no Brasil. *Arq Gastroenterol*. 2010;47(3):233-237.
10. Goldberg D, French B, Abt P, Feng S, Cameron AM. Increasing disparity in waitlist mortality rates with increased MELD scores for candidates with versus without hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2012;18(4):434-443.
11. Graziadei IW, Sandmueller H, Waldenberger P. Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. *Liver Transpl*. 2003;9(6):557-563.
12. Habib S, Berk B, Chang CC. MELD and prediction of post-liver transplantation survival. *Liver Transpl*. 2006;12(3):440-447.
13. Kanwal F, Dulai GS, Spiegel BMR, Yee HF, Gralnek IM. A comparison of liver transplantation outcomes in the pre- vs. post-MELD eras. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(2):169-177.
14. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology*. 1999;30(6):1434-1440.
15. Lopes-Junior AG, Belebecha V, Jacob CE. Hepatectomy: a critical analysis on expansion of the indications. *Arq Bras Cir Dig*. 2014 Jan-Mar;27(1):47-52.
16. Martinez LC, Grau PC. Hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver. *Rev. esp. enferm. dig*. 2012;104(9):505-506.
17. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol*. 2009;10(1):35-43.
18. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996;334(11):693-699.
19. Mor E, Tur-Kaspa R, Sheiner P, Schwartz M. Treatment of hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis in the era of liver transplantation. *Ann Intern Med*. 1998;129(8):643-653.
20. Nacif LS, Andraus W, Martino RB, Santos VR, Pinheiro RS, Haddad LB, D'Albuquerque LC. Adoption of MELD score increases the number of liver transplant. *Arq Bras Cir Dig*. 2014 Jul-Sep;27(3):201-3.
21. Nacif LS, Andraus W, Sartori K, Benites CM, Santos VR, Rocha-Filho JA, D'Albuquerque LC. Hypoxia among patients on the liver-transplant waiting list. *Arq Bras Cir Dig*. 2014 Jan-Mar;27(1):56-8.
22. Nacif LS, Pinheiro RS, Pécora RA, Ducatti L, Rocha-Santos V, Andraus W, D'Albuquerque LC. Late acute rejection in liver transplant: a systematic review. *Arq Bras Cir Dig*. 2015 Jul-Sep;28(3):212-5. doi: 10.1590/S0102-67202015000300017.
23. Northup PG, Intagliata NM, Shah NL, Pelletier SJ, Berg CL, Argo CK. Excess mortality on the liver transplant waiting list: Unintended policy consequences and model for End-Stage Liver Disease (MELD) inflation. *Hepatology*. 2015;61(1):285-291.
24. Oliveira AV, Rocha FT, Abreu SR. Acute liver failure and self-medication. *Arq Bras Cir Dig*. 2014 Nov-Dec;27(4):294-7. doi: 10.1590/S0102-67202014000400016.
25. Onaca NN, Levy MF, Netto GJ. Pretransplant MELD score as a predictor of outcome after liver transplantation for chronic hepatitis C. *Am J Transplant*. 2003;3(5):626-630.
26. Paes-Barbosa FC, Ferreira FG, Szutan LA. Hepatectomy preoperative planning. *Rev Col Bras Cir*. 2010 Oct;37(5):370-5.
27. Pelletier SJ, Fu S, Thyagarajan V. An intention-to-treat analysis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma using organ procurement transplant network data. *Liver Transpl*. 2009;15(8):859-868.
28. Puccinelli V, Jarabiza R. Resultados do transplante hepático em portadores de hepatocarcinoma. 2001;4(4):216-220.
29. Salvalaggio P, Afonso RC, Pereira LA, Ferraz-Neto BH. O sistema MELD e a mortalidade em lista de espera para transplante de fígado em países em desenvolvimento: lições aprendidas em São Paulo. *Einstein*. 2012;10(3):278-285.
30. Sharma P, Harper M, Hernandez JL. Reduced priority MELD score for hepatocellular carcinoma does not adversely impact candidate survival awaiting liver transplantation. *Am J Transplant*. 2006;6(8):1957-1962.
31. Tandoi F, Ponte E, Saffioti MC. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma within milan criteria in patients with model for end-stage liver disease score below 15: The impact of the etiology of cirrhosis on long-term survival. *Transplant Proc*. 2013;45(7):2711-2714.
32. Yao FY. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: beyond the Milan criteria. *Am J Transpl*. 2008;8(10):1982-1989.
33. Zacharias BT, Coelho JC, Parolin MB, Matias JE, Freitas AC, Godoy JL. Hypothalamic-pituitary-gonadal function in men with liver cirrhosis before and after liver transplantation. *Rev Col Bras Cir*. 2014 Nov-Dec;41(6):421-5. doi: 10.1590/0100-69912014006007