

ESCORE MELD E SEUS DERIVADOS COM INCLUSÃO DE SÓDIO NA AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA DE PACIENTES COM CIRROSE EM LISTA PARA TRANSPLANTE HEPÁTICO

Caroline Possa Marroni

Orientador: Dr. Ajácio Bandeira de Mello Brandão

Universidade Federal de Porto Alegre
Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre.

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM HEPATOLOGIA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE

ESCORE MELD E SEUS DERIVADOS COM INCLUSÃO DE SÓDIO NA AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA DE PACIENTES COM CIRROSE EM LISTA PARA TRANSPLANTE HEPÁTICO

Caroline Possa Marroni

Orientador: Dr. Ajácio Bandeira de Mello Brandão

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre.

M361e Marroni, Caroline Possa

Escore MELD e seus derivados com inclusão de sódio na avaliação
prognóstica de pacientes com cirrose em lista para transplante hepático

/ Caroline Possa Marroni. – Porto Alegre, 2010.

80 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Hepatologia
– Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, 2010.

Orientador: Ajácio Bandeira de Mello Brandão

1. Hepatologia. 2. Transplante de fígado. 3. Sódio sérico. I. Título. II.
Brandão, Ajácio Bandeira de Mello.

CDD 617.556 205 92

Ao meu pai Claudio e à minha mãe Norma, pelos ensinamentos,
exemplos e oportunidades oferecidas para a minha formação e pelo amor e
carinho incondicionais.

Ao meu marido Felipe, pelo amor, companheirismo, apoio e paciência
em mais uma etapa das nossas vidas.

A vocês, meu agradecimento e amor.

AGRADECIMENTOS

Ao programa de Pós-Graduação de Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre pela oportunidade de desenvolver este trabalho.

Aos colegas de pós-graduação assim como aos colegas da gastroenterologia, pelo auxílio e troca de experiências.

Aos integrantes do Grupo de Transplante Hepático Adulto da Santa Casa de Porto Alegre, por terem oportunizado esta experiência profissional.

Aos pacientes que participaram deste estudo, meu agradecimento e respeito.

Ao Prof. Dr. Ajácio Bandeira de Mello Brandão, por suas análises e busca de aprimoramento constante.

Ao colega Alexandre Hennigen, pelo auxílio na coleta dos dados.

Às minhas irmãs Christiane e Sabine e demais familiares, pelo carinho.

Aos meus fiéis amigos que sabem a importância desta etapa.

Gostaria de agradecer a todos que, de alguma forma, participaram da construção e realização deste trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	vi
LISTA DE FIGURAS E TABELAS.....	vii
RESUMO.....	viii
ABSTRACT.....	x
1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DA LITERATURA	20
2.1 ESCORES DE GRAVIDADE	20
2.1.1 Escore <i>Child-Turcotte-Pugh</i> (CTP).....	20
2.1.2 Escore MELD (<i>Model for End-stage Liver Disease</i>)	23
2.1.3 MELD-Na (<i>Model for End-stage Liver Disease with Incorporation of Sodium</i>).....	38
2.1.4 iMELD (<i>integrated Model for End-Stage Liver Disease</i>).....	42
2.1.5 MESO (<i>Model for End-Stage Liver Disease to Sodium Index</i>)	44
2.1.6 Avaliação combinada dos escores MELD e seus derivados	45
3 JUSTIFICATIVA.....	48
4 OBJETIVOS.....	49
4.1 OBJETIVO GERAL	49
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	49
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS (Introdução e revisão da literatura) .	51
6 ARTIGO A SER PUBLICADO	58
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	78
8 ANEXOS	79

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ABTO	Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos	MELD-XI	<i>Model for End-stage Liver Disease</i> excluindo RNI
BT	Bilirrubina total	MESO	<i>Model for End-Stage Liver Disease to Sodium Index</i>
CBP	Cirrose biliar primária	Na	Sódio
CEP	Colangite esclerosante primária	NaS	Sódio sérico
CHC	Carcinoma hepatocelular	pmp	Por milhão de população
CID	Classificação Internacional de Doenças	RNI	Relação Normalizada Internacional
COX	Modelo de COX	ROC	<i>Receiver Operator Characteristic</i>
CTP	<i>Child-Turcotte-Pugh</i>	RR	Razões de risco
GPVH	Gradiente de pressão da veia hepática	SHR	Síndrome hepatorenal
HAD	Hormônio antidiurético	SNS	Sistema nervoso simpático
IC	Intervalo de confiança	SNT	Sistema Nacional de Transplantes
iMELD	<i>Integrated Model for End-stage Liver Disease</i>	SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
K70	Doença alcoólica do fígado	TIPS	<i>Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt</i>
K73	Hepatite crônica não classificada em outra parte	TP	Tempo de protrombina
K74	Fibrose e cirrose hepática	TxH	Transplante hepático
MELD	<i>Model for End-stage Liver Disease</i>	UNOS	<i>United Network for Organ Sharing</i>
MELD-Na	<i>Model for End-stage Liver Disease with Incorporation of Sodium</i>	VHB	Vírus da hepatite B
MELD-Na2	<i>Model for End-stage Liver Disease with Incorporation of Sodium 2</i>	VHC	Vírus da hepatite C

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1: Evolução das anormalidades da função renal, circulatória e neuro-humoral na cirrose.....	35
Figura 1 (Artigo): Curva ROC comparando os 5 escores aos 3 meses.....	69
Figura 2 (Artigo): Curva ROC comparando os 5 escores aos 6 meses.....	69
Tabela 1 (Artigo): Características dos pacientes incluídos em lista de espera para transplante hepático no sul do Brasil e do subgrupo de 640 pacientes nos quais foi possível o cálculo dos escores	67
Tabela 2 (Artigo): Desfecho clínico em 3 e 6 meses de pacientes com cirrose em lista de espera para transplante hepático no sul do Brasil.	68
Tabela 3 (Artigo): Sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo (VPP) para os modelos de prognóstico de mortalidade em 3 e 6 meses.	70

RESUMO

Introdução: MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) é um acurado preditor de mortalidade e ordena pacientes em lista de espera para transplante hepático (TxH), apresentando, contudo, limitações. Adição do sódio sérico (NaS) à equação poderia aumentar sua acurácia, razão pela qual, foram desenvolvidos escores derivados deste modelo. **Objetivos:** Avaliar e comparar acurácia dos escores MELD e derivados em prever morte de pacientes cirróticos 3 e 6 meses após inclusão em lista para TxH. **Pacientes e Métodos:** Pacientes incluídos em lista de espera entre 2001-2008. A acurácia para prever mortalidade 3 e 6 meses após inclusão foi estimada calculando-se curvas ROC dos escores MELD, MELD-Na, MELD-Na2, iMELD e MESO e foram feitas análises multivariadas pelo modelo de Cox. $P \leq 0,05$ indicou significância estatística. **Resultados:** Dos 640 pacientes, ao final do seguimento, 349 (54,5%) foram transplantados e 186 (29,0%) morreram. Não houve diferença estatisticamente significativa na acurácia dos escores em prever mortalidade aos 3 meses (área sob curva ROC: MELD 0,79 [IC 95% 0,72-0,86]; MELD-Na 0,84 [IC 95% 0,78-0,90]; MELD-Na2 0,85 [IC 95% 0,80-0,90]; iMELD 0,85 [IC 95% 0,80-0,90] e MESO 0,81 [IC 95% 0,74-0,88]; $p=0,097$) e aos 6 meses: MELD 0,73 (IC 95% 0,67-0,80); MELD-Na 0,79 (IC 95% 0,73-0,85); MELD-Na2 0,79 (IC 95% 0,74-0,84); iMELD 0,80 (IC 95% 0,75-0,85) e MESO 0,75 (IC 95% 0,69-0,81) mas houve significância estatística ($p=0,047$). Foram estabelecidos

pontos de corte a partir das curvas ROC, determinando sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo (VPP). Sensibilidade variou de 76,1-81,6%, especificidade, de 41,5-79,2% e VPP, de 16,9- 26,2% aos 3 e 6 meses.

Risco de morte após inclusão em lista foi independente de idade e sexo.

Conclusão: Adição de NaS melhora a acurácia do MELD em predizer morte 3 e 6 meses após inclusão em lista de espera havendo diferença estatística entre as curvas aos 6 meses. iMELD obteve melhor desempenho juntamente com MELD-Na2 aos 3 meses, mas iMELD isoladamente obteve melhor desempenho aos 6 meses.

ABSTRACT

Introduction: MELD (Model for End-stage Liver Disease) is an accurate predictor of mortality and is used to rank patients on waiting lists for liver transplantation (LT), however, has limitations. Serum sodium (NaS) should be added to the equation in order to increase MELD's accuracy, so, MELD-derived scores were developed. **Aims:** To evaluate and compare the effectiveness of MELD scores and of its derivatives to predict death among cirrhotic patients 3 and 6 months after inclusion in waiting list for LT. **Patients and Methods:** Patients were those included in list in the 2001-2008 period for LT. The accuracy to predict mortality 3 and 6 months after inclusion was estimated by calculating the ROC graphs of MELD, MELD-Na, MELD-Na2, iMELD and MESO scores and performing multivariate analyses through the Cox model. $p \leq 0.05$ was considered as significant. **Results:** A total of 640 patients were analyzed, at the end of the follow-up period, 349 (54.5%) had been transplanted and 186 (29.0%) had died. There was no statistically significant difference in the accuracy of the scores to predict mortality at 3 months (area under ROC curve: MELD 0.79 [CI 95% 0.72-0.86]; MELD-Na 0.84 [CI 95% 0.78-0.90]; MELD-Na2 0.85 [CI 95% 0.80-0.90]; iMELD 0.85 [CI 95% 0.80-0.90] and MESO 0.81 [CI 95% 0.74-0.88]; $p=0.097$) and at 6 months: MELD 0.73 (CI 95% 0.67-0.80); MELD-Na 0.79 (CI 95% 0.73-0.85); MELD-Na2 0.79 (CI 95% 0.74-0.84); iMELD

0.80 (CI 95% 0.75-0.85) and MESO 0.75 (CI 95% 0.69-0.81), but here there was statistical significance ($p=0.047$). By establishing cut-off points from ROC graphs, we determined that sensitivity ranged from 76.1-81.6%, specificity from 41.5-79.2%, and positive predictive value (PPV) from 16.9-26.2% at 3 and 6 months. The death risks were independent from age and sex. **Conclusion:** Addition of NaS improved accuracy of the MELD to predict death 3 and 6 months after inclusion in waiting list with statistical difference between curves at 6 months. iMELD showed a better performance, together with MELD-Na2 at 3 months, but only iMELD showed a better performance at 6 months.

1INTRODUÇÃO

Cirrose é uma doença crônica do fígado, que corresponde ao estágio final da lesão hepática crônica independentemente do agente etiológico que a produza. Apresenta distribuição global, mas sua prevalência exata é desconhecida (Schuppan e Afdhal 2008). Estima-se ser de 0,15% nos Estados Unidos e na Europa. Contudo, como a cirrose compensada frequentemente passa despercebida por um longo período de tempo, provavelmente a real prevalência seja em torno de 1%. Em países nos quais é alta a prevalência das infecções pelos vírus das hepatites B (VHB) e C (VHC), a prevalência da cirrose poderia ser maior (Schuppan e Afdhal 2008).

Nos Estados Unidos, em 2006, análise de atestados de óbitos constatou que a doença hepática crônica/cirrose representou 1,1% dos óbitos, constituindo-se na 12^a causa de morte. Estes dados talvez subestimem a real mortalidade por cirrose, pois a análise apenas incluiu óbitos identificados pelos códigos K70 (doença alcoólica do fígado), K73 (hepatite crônica não classificada em outra parte) e K74 (fibrose e cirrose hepática) da Classificação Internacional de Doenças (CID), ou seja, não consideraram mortalidade pelos vírus das hepatites B ou C e pelo carcinoma hepatocelular (CHC), comumente, associados à cirrose (Heron, Hoyert et al. 2009).

No Brasil, dados de 2007 do Sistema de Informações sobre Mortalidade mostram que os códigos K74 e K70 representaram, respectivamente, 0,9% e 0,85% do total de mortes no país naquele ano. A soma das duas causas significou 1,75% dos registros de óbitos, sendo os resultados semelhantes aos norte-americanos (DATASUS 2007). No Rio Grande do Sul, os resultados são similares: análise dos óbitos ocorridos em 2006 apontou que os classificados com os códigos K74+K70 representaram 1,6% dos registros bem como a 12ª causa de óbito em nosso estado (DATASUS 2006).

A evolução da cirrose é caracterizada por uma longa fase de doença compensada, seguida pela ocorrência de complicações específicas. Estima-se que em 10 anos após o diagnóstico a chance de o paciente apresentar alguma descompensação é de aproximadamente 60%, sendo ascite a mais frequente (50% dos casos) (Gines, Quintero et al. 1987; Fattovich, Pantalena et al. 2002). Uma vez o paciente apresentando o primeiro episódio de descompensação, as complicações tendem a se acumular, diminuindo a sobrevida. É importante ressaltar que a história natural da doença é extremamente variável de paciente para paciente, o que pode dificultar o estabelecimento de um prognóstico em um caso específico (Durand e Valla 2008).

O transplante hepático (TxH) foi o mais importante avanço das últimas décadas no tratamento da doença hepática terminal, sendo, desde a década de 1980, aceito como o tratamento de escolha para doenças hepáticas agudas ou crônicas, irreversíveis ou progressivas. Seu objetivo é prolongar e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (Levy, Cowling et al. 2005; Schuppan e Afdhal 2008; Brandao, Fuchs et al. 2009). Aprimoramentos de várias ordens permitiram significativa melhora nos resultados do procedimento tanto a médio

como a longo prazos, com taxas de sobrevida de transplantados adultos de doador falecido, nos Estados Unidos, de aproximadamente 87% e 74% em um e em cinco anos, respectivamente (Roberts, Angus et al. 2004; USTRANSPLANT 2008). Em nosso país, informações disponíveis até 2007, apontam para taxas de sobrevida de 70,6 % e 61% em um e cinco anos, respectivamente (ABTO 2007). Dados do Grupo de Transplante Hepático Adulto da Santa Casa de Porto Alegre evidenciam sobrevida de 81,1% em 1 ano de pós-transplante e de 61% em seguimento de 14 anos e meio (Brandao, Fuchs et al. 2009).

A seleção do candidato que irá receber o transplante deveria considerar o risco não apenas do paciente ser submetido a um procedimento cirúrgico de grande porte e de uma condição crônica nova com a imunossupressão, mas também dos candidatos que permanecerão em lista de espera e estarão sujeitos à história natural da doença (Fink e Brown Junior 2005). O melhor momento para a indicação do transplante é difícil de ser definido, pois se deve evitar tanto o dano de uma intervenção precoce e fútil como a realização de um transplante tardio com o paciente em situação terminal. É importante lembrar que a história natural da doença deve ser comparada com a expectativa de sobrevida pós-transplante (Marroni, Fleck Junior et al. 2010).

Estudo norte-americano avaliou a pontuação mínima do escore MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) para se considerar a inclusão em lista de espera e o transplante hepático em si. A conclusão foi a de que pacientes com MELD ≤ 14 não apresentam benefícios com o TxH em comparação com a permanência em lista de espera. Desta forma, a sugestão é que os pacientes

sejam listados a partir do MELD 15, salvo situações especiais (Perkins, Halldorson et al. 2009).

Outro estudo multicêntrico com o mesmo objetivo, avaliando uma coorte de pacientes em lista de espera para TxH no nosso estado (n=1130), evidenciou um claro benefício em relação à sobrevida nos pacientes submetidos a TxH e com escore MELD > 30 no momento da sua inclusão. O benefício entre pacientes com MELD menor foi mais modesto e, nesta situação, os submetidos ao procedimento tiveram benefício menos evidente, que ficou claro apenas após um longo seguimento (> 5 anos) do transplante. Pacientes com MELD \leq 12 apresentaram maior mortalidade após um ano de TxH quando comparados com os que permaneceram em lista de espera (Gleisner, Munoz et al. 2010).

Para auxiliar os médicos na tomada de decisão sobre o momento de indicar o TxH, há modelos prognósticos que, na cirrose, têm como principal objetivo estimar a probabilidade de morte em determinado período (Brandão e Marroni 2010). Os escores são expressões matemáticas dos efeitos de muitas variáveis atuando em conjunto. Para avaliar tais efeitos, emprega-se habitualmente a modelagem multivariável. Um dos modelos mais utilizados é o de azares proporcionais de Cox, que considera a evolução dos casos ao incluir variáveis independentes com relação ao desfecho estudado, ou seja, é uma equação matemática que permite que uma variável (desfecho) seja predita a partir de outra (variável independente). A forma como cada variável contribui para a acurácia do modelo é apontada pelo coeficiente de regressão (Christensen 1987; Brandão e Marroni 2010). O desempenho de um escore é avaliado estatisticamente e estimada a habilidade discriminante pela

estatística-c, equivalente à área sob a curva ROC (*Receiver Operator Characteristic*). A curva ROC é utilizada para apresentar a acurácia do modelo em prever mortalidade em determinado período. A estatística-c varia de 0 a 1, correspondendo 0,5 a resultado que poderia ocorrer ao acaso, ou seja, não tem poder discriminante, e 1 indicando acurácia ou discriminação perfeita. De modo geral, um resultado com estatística-c superior a 0,7 indica um teste com utilidade clínica, e superior a 0,8, um teste com acurácia excelente (Bambha e Kamath 2005; Brandão e Marroni 2010). Os modelos prognósticos não podem prever o desfecho de um determinado paciente, mas fazer uma estimativa. Apresentam limitações, pois são desenvolvidos retrospectivamente, razão pela qual as extrapolações para o futuro podem ser inadequadas. Além disso, geralmente são desenvolvidos em centros terciários de atendimento, o que pode determinar um viés de seleção de pacientes. É sempre importante lembrar que um modelo não pode substituir a avaliação cuidadosa dos pacientes, pois apenas fornece informações adicionais que devem ser consideradas dentro do quadro clínico (Orlandi e Christensen 1999; Rowe e Neuberger 2007; Brandão e Marroni 2010).

A dissociação entre o número de candidatos e o de doadores é uma das maiores limitações para a realização do TxH, provocando acúmulo progressivo de candidatos e aumento no tempo de espera em lista, no número de pacientes não transplantados por piora clínica e nos óbitos em lista de espera. Nos Estados Unidos, por exemplo, em janeiro de 2010 havia 15.754 candidatos para o TxH, número muito maior em relação aos 5.316 transplantes realizados no ano de 2009 (OPTN 2009). No Brasil também há uma grande disparidade entre o número de candidatos e o número de transplantes hepáticos. Segundo

publicação do final de 2008 da Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO), entidade que centraliza o controle e a informação das atividades relacionadas com os transplantes de órgãos, as taxas de doação ao longo dos anos são menores do que as necessárias (ABTO 2008). No nosso país, em 2009, foram realizados 1322 transplantes hepáticos, sendo 1201 de doador falecido, com uma taxa de doador por milhão de população (pmp) para fígado de 7, ainda longe do ideal que seria a taxa de 30 pmp da Espanha, líder mundial em doações de órgãos (ABTO 2009; Garcia, Abbud-Filho et al. 2010). Nesse cenário, a melhor maneira de alocar os enxertos ainda representa um grande desafio à comunidade transplantadora.

Um dos princípios éticos da alocação de fígados para o transplante considera a justiça individual, que é a necessidade do paciente. Tal política, por definição, deve utilizar as características do paciente para estabelecer a ordem de prioridades entre todos os candidatos. Em 2006, o Sistema Nacional de Transplantes (SNT) modificou o critério de alocação de enxertos para pacientes em lista para transplante com doador falecido, substituindo-o pelo de gravidade (UNOS 2006). A urgência médica ou a gravidade das doenças hepáticas crônicas passaram então a ser estimadas através do MELD, uma escala contínua de gravidade (Kamath, Wiesner et al. 2001).

O MELD é um modelo matemático que utiliza os resultados de três exames laboratoriais facilmente acessíveis: RNI (Relação Normalizada Internacional) do tempo de protrombina, bilirrubina total e creatinina sérica (Kamath, Wiesner et al. 2001). Este modelo matemático foi escolhido para ordenar os pacientes em lista de espera ao TxH, porque, além de utilizar critérios objetivos, foi testado e validado como bom preditor de sobrevida de

pacientes adultos em lista para TxH (Luca, Angermayr et al. 2007; Brandao, Fuchs et al. 2008). Em nosso meio, por exemplo, é de 79% a probabilidade de que, entre pacientes escolhidos aleatoriamente, aqueles com escore mais elevado, quando incluídos em lista de espera, morrerão em até 3 meses, em comparação àqueles incluídos com escore inferior (Brandao, Fuchs et al. 2008). Entretanto, como qualquer modelo matemático, o MELD tem suas limitações quando se discute a alocação de enxertos. Em alguns pacientes, a sobrevida depende de outros fatores que não a gravidade da hepatopatia como, por exemplo, aqueles com CHC, síndrome hepatopulmonar ou polineuropatia amiloidótica familiar. Para evitar que, potencialmente, fossem prejudicados na alocação de enxertos provenientes de doador falecido, a *United Network for Organ Sharing* (UNOS), organização norte-americana encarregada de administrar todos os aspectos referentes a transplantes, atribuiu a esses pacientes uma pontuação independente do MELD calculado, que aumenta gradativamente enquanto o paciente permanece em lista, orientação também seguida pelo SNT quando da introdução do MELD como critério de alocação (UNOS 2006). Esta conduta demonstra o comprometimento das entidades responsáveis com a política de direcionar os enxertos para os pacientes que mais necessitem deles.

Contudo, existem casos que não se enquadram nessas situações especiais como, por exemplo, os pacientes com ascite intratável ou encefalopatia hepática crônica ou recorrente. Na verdade, essas manifestações clínicas, quando do desenvolvimento do escore, não foram incorporadas à equação final, pois sua inclusão não melhorou de maneira significativa a

acurácia do modelo (Kamath, Wiesner et al. 2001). Para tentar contornar esses problemas, estão sendo avaliados aprimoramentos do escore MELD.

A dosagem do sódio sérico é feita por um teste simples, reprodutível e de fácil acesso. A hiponatremia está associada com ascite refratária, risco de desenvolvimento de síndrome hepatorenal (SHR) e morte por doença hepática (Biggins, Rodriguez et al. 2005; Durand e Valla 2008; Gines e Guevara 2008). Portanto, a incorporação do sódio ao modelo poderia aprimorar o valor preditivo do MELD. De fato, há evidências de que a adição do sódio eleva o valor preditivo do MELD, particularmente em pacientes com escore inferior a 21 e com ascite persistente (Heuman, Abou-Assi et al. 2004; Biggins, Kim et al. 2006). Em 2006, foi proposto o escore MELD-Na (*Model for End-stage Liver Disease with Incorporation of Sodium*) para tentar proporcionar uma melhor discriminação do risco de morte em candidatos em lista de espera (Biggins, Kremers et al. 2006; Biggins, Kim et al. 2006), e o mesmo grupo de pesquisadores desenvolveu um refinamento desta fórmula (Kim, Biggins et al. 2008) que, neste estudo, denominaremos de MELD-Na2. Além disso, foram sugeridas outras variantes do MELD que também utilizam o sódio sérico: MESO (*MELD to Sodium Index*) (Huo, Wang et al. 2007) e iMELD (*Integrated MELD*), que incorpora também a idade (Luca, Angermayr et al. 2007).

Entretanto, não está bem definido se a incorporação do sódio ao MELD trará um real benefício na política de alocação de enxertos.

Portanto, parece claro que, para a alocação de enxertos, há necessidade de se aprimorarem os modelos vigentes e realizar uma contínua avaliação de seus desempenhos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Nesta revisão de literatura serão analisados escores empregados para estimar a gravidade da cirrose, dando ênfase ao escore MELD e seus derivados (MELD-Na*, iMELD e MESO) como preditores de mortalidade de pacientes adultos em lista de espera para TxH. Serão analisados aspectos gerais de cada escore, suas vantagens, desvantagens, limitações e possíveis modificações para um melhor desempenho para esta finalidade.

2.1 ESCORES DE GRAVIDADE

2.1.1 Escore *Child-Turcotte-Pugh* (CTP)

O escore *Child-Turcotte-Pugh* é uma modificação do escore *Child* ou *Child-Turcotte* (Pugh, Murray-Lyon et al. 1973). É composto por três variáveis contínuas (bilirrubina total, albumina e tempo de protrombina) e duas variáveis discretas (ascite e encefalopatia hepática) (Pugh, Murray-Lyon et al. 1973). Às variáveis foi atribuída uma pontuação (1, 2 e 3) de acordo com seus respectivos pontos de corte, escolhidos aleatoriamente. O escore é a soma desses pontos, variando de 5 a 15. Os valores obtidos foram organizados de modo a categorizar os cirróticos em três grupos de pacientes com gravidade

* Inclui o escore MELD-Na original (Biggins, Kim et al. 2006) e o seu refinamento, aqui denominado MELD-Na2 (Kim, Biggins et al. 2008).

crescente, identificados pelas letras A, B e C. É habitualmente aceito que pacientes com escore entre 5 e 6 pertençam ao grupo A, entre 7 a 9, ao B e entre 10 a 15, ao grupo C (Durand e Valla 2008; Brandão e Marroni 2010).

O escore CTP foi proposto inicialmente para avaliar o risco cirúrgico para tratamento da hipertensão portal de pacientes cirróticos. Com o passar do tempo, demonstrou ser útil em inúmeras situações envolvendo cirróticos, sendo muito utilizado na clínica diária como fator prognóstico em diferentes cenários, como sangramento por varizes esofágicas, ascite ou descompensação da cirrose causada pelo VHC. Além disso, é útil para estimar sobrevida em cirróticos submetidos a cirurgia não hepática ou a ressecção de CHC (Pugh, Murray-Lyon et al. 1973; Merkel, Bolognesi et al. 2000; Fernandez-Esparrach, Sanchez-Fueyo et al. 2001; Planas, Balleste et al. 2004; Bartlett e Heaton 2008; Brandão e Marroni 2010). No Brasil, também é empregado para caracterizar os critérios mínimos para inclusão de pacientes em lista de espera para TxH (Brandão e Marroni 2010).

Apesar de sofrer algumas críticas – discutidas a seguir –, na clínica diária o escore CTP tem muita utilidade pela sua simplicidade e boa acurácia em diferentes situações; assim, estima-se que permaneça sendo amplamente utilizado (Durand e Valla 2005; Durand e Valla 2008). Estudos comparativos mostraram que a acurácia do CTP em prever mortalidade para pacientes cirróticos pode ser igual ou até mesmo discretamente superior à do MELD. Como resultado, não há uma evidência clara de que aplicar o escore MELD a um paciente individual seja melhor e possa fornecer uma informação de prognóstico mais acurada do que utilizar o escore CTP. Para muitos médicos, o escore CTP permanece mais conveniente e prático, pois pode ser calculado à

beira do leito (Durand e Valla 2005; Durand e Valla 2008; Gotthardt, Weiss et al. 2009).

As limitações do escore CTP foram revisadas (Durand e Valla 2005; D'Amico, Garcia-Tsao et al. 2006) e criticadas em relação à seleção empírica das variáveis, à atribuição de pontos de corte arbitrários, aos pesos idênticos para condições heterogêneas e à ausência de outros fatores prognósticos (como função renal) (Fernandez-Esparrach, Sanchez-Fueyo et al. 2001; Durand e Valla 2008). O escore CTP possui um limite na sua pontuação causando um efeito teto, ou seja, ele pode não ser capaz de diferenciar a gravidade da doença em um subgrupo de pacientes. Por exemplo, um paciente com bilirrubina total de 5 mg/dl recebe a mesma pontuação que um paciente com bilirrubina total de 15 mg/dl. Além disso, emprega variáveis subjetivas, como ascite e encefalopatia, que apresentam uma graduação imprecisa e podem ser influenciadas por interpretações subjetivas e por diferentes tipos de tratamentos (Durand e Valla 2008).

Com o objetivo de melhorar a acurácia do escore CTP foi proposta a adição de 1 ponto para a presença de bilirrubina total > 8 mg/dl, prolongamento do tempo de protrombina > 11 s ou albumina $< 2,3$ g/dl (Huo, Lin et al. 2006). Haveria então uma nova categoria do escore CTP, identificada pela letra D, correspondendo a 16 a 18 pontos. Nesse estudo com 436 pacientes cirróticos, utilizando a estatística-c e mortalidade em 3 meses como desfecho, a área sob a curva para o CTP modificado foi 0,895 comparada a 0,872 para o MELD ($p=0,450$) e a 0,809 para o CTP original ($p<0,001$). Portanto, o escore CTP modificado foi melhor preditor de morte que o escore original e praticamente

igual ao MELD para prever morte no período de tempo considerado (Huo, Lin et al. 2006). Entretanto, os achados não foram validados no Ocidente.

2.1.2 Escore MELD (*Model for End-stage Liver Disease*)

O MELD foi descrito em 2000 para prever a sobrevida de pacientes cirróticos submetidos a anastomose portossistêmica intra-hepática transjugular ou TIPS (*Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt*). O escore foi desenvolvido com base em informações de 231 pacientes submetidos de forma eletiva ao procedimento em diferentes centros dos Estados Unidos (Malinchoc, Kamath et al. 2000). No seguimento destes pacientes, 110 deles morreram por doença hepática, 70 dos quais em até 3 meses depois do TIPS. Nesse estudo, utilizando o modelo de regressão de azares proporcionais de Cox, com dados clínicos e laboratoriais, foram identificadas quatro variáveis preditoras de sobrevida: RNI do tempo de protrombina, creatinina sérica, etiologia da doença hepática e bilirrubina total. Para minimizar a influência de valores extremos na análise estatística, as variáveis quantitativas foram transformadas em seus logaritmos naturais e foi atribuído um coeficiente de regressão a cada uma, refletindo seu valor prognóstico para mortalidade (Malinchoc, Kamath et al. 2000; Kamath e Kim 2007).

Para cada paciente, o escore foi calculado pela equação: $0,957 \log_e(\text{creatinina [mg/dl]}) + 0,378 \log_e(\text{bilirrubina [mg/dl]}) + 1,120 \log_e(\text{RNI}) + 0,643$ (causa da cirrose).

A etiologia da cirrose recebeu a seguinte pontuação: zero se a origem da doença fosse álcool ou colestase e 1 para as demais causas. Pacientes com

escores acima de 1,8 apresentaram alto risco de mortalidade, com mediana de sobrevida inferior a 3 meses (Malinchoc, Kamath et al. 2000). Pacientes com cirrose por álcool ou por doença colestática apresentavam discreta maior sobrevida comparados aos com doença secundária a vírus ou a outras etiologias. Como resultado, o escore MELD foi inicialmente designado para refletir esta diferença de mortalidade (Malinchoc, Kamath et al. 2000). O modelo foi validado em uma população de 71 pacientes holandeses submetidos ao TIPS, divididos em dois subgrupos, segundo seus escores de risco: risco baixo e risco alto (escore > 1,8), não sendo observada diferença estatisticamente significativa entre a sobrevida estimada e a observada nos dois grupos (Malinchoc, Kamath et al. 2000). No mesmo estudo, foi analisado o desempenho do escore CTP em estimar a sobrevida destes pacientes. Valores mais altos foram associados com aumento do risco de morte na análise univariada, mas não na multivariada. O desempenho foi particularmente insuficiente em pacientes CTP classe B e com perda de função renal (Malinchoc, Kamath et al. 2000). A acurácia do escore MELD em estimar sobrevida de pacientes cirróticos após TIPS foi confirmada em outros estudos (Angermayr, Cejna et al. 2003; Schepke, Roth et al. 2003).

- **Escore MELD como preditor de sobrevida de pacientes com doença hepática crônica**

A sobrevida dos pacientes cirróticos submetidos ao TIPS depende basicamente da gravidade da sua doença de base. Desta forma, foi testada a hipótese de que o escore poderia indicar o prognóstico de pacientes com

doença hepática de etiologia e gravidade diferentes, independentemente da necessidade de se submeter ao TIPS (Angermayr, Cejna et al. 2003). Assim, o mesmo grupo de pesquisadores avaliou quatro diferentes coortes de pacientes (n=2278), três delas provenientes da *Mayo Clinic*: a) pacientes internados com cirrose descompensada; b) pacientes com cirrose biliar primária atendidos em ambulatorios; e c) uma coorte histórica de cirróticos atendidos na década de 1980, quando o transplante hepático não estava disponível. A quarta coorte constituiu-se de pacientes com cirrose não colestática, secundária principalmente a infecção viral, atendidos em um ambulatório de Palermo, Itália (Forman e Lucey 2001; Kamath, Wiesner et al. 2001). Pacientes com CHC, sepse, doença renal intrínseca e em uso recente de álcool ou pacientes admitidos para TxH foram excluídos. O escore empregado, o MELD, foi calculado com equação ligeiramente modificada: os valores foram multiplicados por 10 e arredondados para o inteiro mais próximo. O MELD mostrou ser um preditor acurado de sobrevida, em 3 meses, em todos os grupos de pacientes estudados, com estatística-c de 0,87 para pacientes hospitalizados, de 0,80 para pacientes ambulatoriais sem doença colestática, de 0,87 para pacientes com cirrose biliar primária e de 0,78 para coorte histórica de cirróticos (Kamath, Wiesner et al. 2001; Durand e Valla 2008). O escore foi útil para graduar o risco de morte em diferentes intervalos de tempo – 1 semana, 3 meses e 1 ano. A inclusão de complicações da cirrose, tais como ascite, encefalopatia hepática, sangramento por varizes secundárias a hipertensão portal ou peritonite bacteriana espontânea não melhorou de forma substancial o desempenho do escore (Forman e Lucey 2001; Kamath, Wiesner et al. 2001; Huo, Lin et al. 2006; Durand e Valla 2008). Também foi verificado que a variável “etiologia da

doença hepática” poderia ser descartada já que sua exclusão não modificou de maneira relevante a capacidade preditora do escore. Foi sugerida a seguinte equação para o cálculo do MELD: $3,8 [\log_e \text{bilirrubina sérica (mg/dl)}] + 11,2 [\log_e \text{RNI}] + 9,6 [\log_e \text{creatinina sérica (mg/dl)}] + 6,4$.

Em estudo retrospectivo que incluiu 1611 pacientes, o MELD foi capaz de discriminar adequadamente a sobrevida de pacientes com doenças hepáticas crônicas heterogêneas. Foi demonstrada sua validade em prever mortalidade intermediária nos pacientes com cirrose compensada, assim como nos com cirrose descompensada (Said, Williams et al. 2004). No entanto, em outros estudos, seu desempenho parece não ser superior ao do CTP, ao menos em pacientes moderadamente enfermos ou com cirrose compensada (Cholongitas, Papatheodoridis et al. 2005; D'Amico, Garcia-Tsao et al. 2006).

- **Escore MELD como preditor de sobrevida de pacientes cirróticos em lista de espera para TxH**

O MELD foi desenvolvido e testado em pacientes com cirrose avançada, assim, o próximo passo seria investigar sua utilidade em prever sobrevida de pacientes em lista de espera para TxH.

Com informações extraídas da base de dados *United Network for Organ Sharing* (UNOS), um estudo prospectivo avaliou 3.437 pacientes, 536 categorizados como UNOS 2A e 2.901 como UNOS 2B (Wiesner, Edwards et al. 2003). Os *status* UNOS 2A e 2B referem-se à classificação anteriormente usada pela UNOS na alocação de enxertos para transplante hepático: pacientes UNOS 2A tinham escore CTP ≥ 10 e sobrevida estimada inferior a 7

dias, e pacientes UNOS 2B, escore CTP ≥ 10 ou CTP ≥ 7 com complicações decorrentes de hipertensão portal. A média do escore MELD nos categorizados como UNOS 2A foi 28 e, nos demais, 18,3. A mortalidade em lista foi proporcional ao escore MELD, com mortalidade de 1,9% para pacientes com MELD < 9 e de 71% para pacientes com MELD ≥ 40 . A acurácia do MELD foi de 0,83 para prever mortalidade em 3 meses para pacientes em lista de espera para TxH, superior ao escore CTP (com acurácia de 0,76) (Wiesner, Edwards et al. 2003). Com a mesma base de dados e com o mesmo objetivo do anterior, outro estudo avaliou uma coorte de 6.958 pacientes, categorizados como UNOS 2A e 2B, além de classificados como UNOS 3 (CTP ≥ 7 sem outras intercorrências, ou seja, pacientes moderadamente enfermos) no momento de inclusão em lista de espera para TxH (Heuman e Mihas 2003). Diferentemente do trabalho anterior, não houve diferença estatisticamente significativa entre os modelos MELD e CTP, sendo uma possível explicação para a discordância entre os resultados a inclusão de pacientes com melhor estado geral, já que a acurácia do escore MELD parece ser menor em pacientes cirróticos menos graves (Cholongitas, Papatheodoridis et al. 2005; D'Amico, Garcia-Tsao et al. 2006). Na Santa Casa de Porto Alegre, um estudo avaliou 271 pacientes em lista de espera para TxH. No momento de inclusão em lista a média de escores MELD foi de 14,8 e aproximadamente 61% dos pacientes eram CTP B. Também não foram observadas diferenças na acurácia dos escores MELD e CTP em prever mortalidade em 3 meses: estatística-c 0,79 e 0,70, respectivamente ($p=0,46$) (Brandao, Fuchs et al. 2008). De fato, revisão de 11 estudos apontou que apenas 4 demonstraram superioridade estatisticamente significativa do MELD em relação ao CTP (aproximadamente 4.500 pacientes

avaliados), sendo que 7 estudos (aproximadamente 8.000 pacientes) não mostraram diferença estatística entre os escores, mas é importante ressaltar que nenhum mostrou, de forma estatisticamente significativa, inferioridade do MELD (Wiesner, Edwards et al. 2003; Gitto, Lorenzini et al. 2009; Gotthardt, Weiss et al. 2009).

Caracterizada a utilidade do MELD para prever a mortalidade de pacientes com cirrose em lista de espera para TxH e sua maior reprodutibilidade em relação ao CTP nesta situação (Wiesner, Edwards et al. 2003), por não incluir variáveis passíveis de classificação subjetiva, como ascite ou encefalopatia hepática, além de ser um escore contínuo que pode ser atualizado de acordo com a evolução do paciente e que enfatiza a prioridade de acordo com a necessidade clínica, de modo que o paciente com o maior escore MELD (portanto com o maior risco de morte) tem prioridade para a alocação do órgão, alguns países ou centros transplantadores adotaram-no como critério de alocação de enxertos (Wiesner, Edwards et al. 2003; Durand e Valla 2008).

O resultado do escore aparecendo com um valor negativo poderia causar confusão em pacientes e familiares, sugerindo pior prognóstico quando, na verdade, um escore negativo indicaria maior sobrevida. Desta forma, a UNOS modificou o cálculo do escore utilizado na alocação de enxertos, arredondando os valores das variáveis creatinina, RNI e bilirrubina, inferiores a um, para a unidade (Kamath e Kim 2007; UNOS 2010). Para evitar que pacientes com níveis muito elevados de creatinina tivessem prioridade na alocação, a UNOS adotou o valor 4 como máximo, incluindo pacientes em diálise, independentemente do valor de creatinina (Kamath e Kim 2007; UNOS

2010). Assim, para a alocação de órgãos, o escore máximo considerado é 40. Com as modificações feitas pela UNOS, o escore MELD varia de 6 a 40 (UNOS 2010).

Nos Estados Unidos, a implementação do MELD na alocação de enxertos ocasionou diminuição de novos inscritos (em 12%) e de óbitos de pacientes em lista de espera (em 3,5%), além do aumento no número de transplantes com doador falecido (em 10%), o que nunca ate então ocorrera (Wiesner, Edwards et al. 2003; Freeman, Wiesner et al. 2004; Brown e Lake 2005; Kanwal, Dulai et al. 2005; Biggins e Bambha 2006).

- **Limitações do escore MELD**

O MELD também é criticado por limitações relacionadas às características do escore em si e ao seu uso como critério para alocação de órgãos (Durand e Valla 2005; Kamath e Kim 2007; Bambha e Biggins 2008). O escore MELD em aproximadamente 15% a 20% dos pacientes apresenta limitação na sua acurácia (Durand e Valla 2008). O modelo foi criado através de análise multivariada, a partir de variáveis escolhidas empiricamente. Embora as variáveis incluídas sejam objetivas, o que representa um avanço em relação a outros modelos, na prática, todas elas podem ser alteradas por intervenções terapêuticas ou por outras condições clínicas, como hemólise ou infecções.

Os níveis séricos de creatinina são influenciados pela idade, pela massa corporal e pelo sexo, e seus resultados podem ser alterados em determinadas ocasiões e apresentar variações significativas, de acordo com o método de análise utilizado, capazes de influenciar alterações no MELD com relevância

clínica (Cholongitas, Marelli et al. 2007; Bambha e Biggins 2008). Apesar de prática, a dosagem da creatinina não é um bom parâmetro para avaliação da função renal nos cirróticos, pois há diminuição da síntese hepática, aumento da secreção tubular e diminuição da massa de musculatura esquelética, ocorrendo geralmente um resultado subestimado da função renal (Bambha e Biggins 2008; Francoz, Glotz et al. 2010; Gonzalez e Trotter 2010). Outra dificuldade no uso da creatinina é sua associação não linear com a taxa de filtração glomerular, e além disso, alguns métodos de mensuração podem ter interferência quando o paciente tem altas taxas de bilirrubina (>10 mg/dl) (Cholongitas, Marelli et al. 2007; Bambha e Biggins 2008; Durand e Valla 2008). O ponto de corte da creatinina utilizado no MELD também foi questionado em estudo onde foi avaliada a mortalidade, em 3 e 6 meses, de 92 pacientes com cirrose e creatinina > 4 mg/dl. Aos 3 e 6 meses, o grupo de pacientes com creatinina > 4 mg/dl apresentou mortalidade significativamente maior em relação ao controles (pacientes com creatinina ≤ 4 mg/dl). A diferença entre os casos e os controles foi menor quando se utilizou o ponto de corte da creatinina de 5,5 mg/dl, sendo que somente com este valor, aos 6 meses, é que foi obtida a maior área sob a curva do estudo, de 0,753. Os autores sugerem, caso seus resultados sejam confirmados em outros estudos com maior número de pacientes, utilizar como ponto de corte 5,5 mg/dl (Huo, Hsu et al. 2009).

Também é motivo de debate a utilização da RNI, que é uma versão normatizada do tempo de protrombina. A RNI foi desenvolvida para pacientes que recebiam antagonistas da vitamina K e não desenhada ou validada para doentes com hepatopatias. Um fato relevante e com possíveis repercussões

clínicas é a variabilidade de resultados da RNI entre laboratórios (Robert and Chazouilleres 1996; Trotter, Brimhall et al. 2004; Heuman, Mihas et al. 2007; Kamath e Kim 2007; Trotter, Olson et al. 2007; Bambha e Biggins 2008; Durand e Valla 2008; Garritsen, Tintu et al. 2009; Xiol, Gines et al. 2009). Uma das opções seria modificar a equação para o cálculo do MELD, excluindo RNI. Assim, foi criado e validado outro escore, o MELD-XI (Heuman, Mihas et al. 2007). Sua acurácia como preditor de mortalidade a curto prazo de pacientes com cirrose seria comparável à do MELD. Contudo, o assunto ainda é motivo de estudos e está sendo revisado por um grupo de especialistas (Porte, Lisman et al. 2010).

Em relação à bilirrubina, especula-se que a fração direta possa ser um marcador mais adequado de doença hepática, sendo, então, seu uso mais indicado do que o da bilirrubina total (Bambha e Biggins 2008), mas há uma carência de estudos que corroborem este achado (Kamath e Kim 2007; Bambha e Biggins 2008). Por outro lado, em pacientes com doenças colestáticas, os níveis séricos de bilirrubina representam mais o grau de comprometimento da árvore biliar do que o da gravidade da hepatopatia. Assim, o MELD pode superestimar o risco de morte de pacientes com doença colestática (Freeman, Wiesner et al. 2004; Bambha e Biggins 2008).

Outro fator a considerar é a variabilidade de resultados entre os diversos laboratórios de análises clínicas. Por exemplo, um estudo com 70 pacientes em lista de espera para TxH avaliados em três centros espanhóis identificou importante variabilidade no escore MELD de acordo com o centro onde foram realizados os exames de sangue. A média do escore MELD variou 1,6 ponto entre dois laboratórios, mas os resultados chegaram a variar até 11 pontos. Em

apenas 6 dos 70 pacientes o resultado do MELD foi idêntico, mostrando que as diferenças podem ter repercussão na alocação de enxertos (Xiol, Gines et al. 2009).

Também sua utilização na alocação de enxertos é discutida. O escore MELD tem a capacidade de estimar a mortalidade para a maioria dos pacientes cirróticos em lista de espera para TxH, mas há situações nas quais o prognóstico depende de outros fatores que não a gravidade da hepatopatia em si. Desse modo, haveria o risco de alguns pacientes não receberem enxertos se a alocação dependesse exclusivamente do MELD (Biggins e Bambha 2006; Freeman Jr, Gish et al. 2006). Por este motivo, há exceções ao MELD, de modo que pacientes com determinadas doenças recebem uma pontuação pré-estabelecida, independentemente do escore calculado (UNOS 2006; UNOS 2010). Algumas exceções são CHC, polineuropatia amiloidótica familiar, hiperoxalúria primária e síndrome hepatopulmonar (Freeman Jr, Gish et al. 2006). Mesmo com este cuidado, um estudo norte-americano mostrou que, em um período de 18 meses, aproximadamente 25% das petições para pontos adicionais ao MELD foram para pacientes com complicações não previstas como exceções, sendo as principais delas ascite e encefalopatia hepática (Rodriguez-Luna, Vargas et al. 2005).

Em resumo, como qualquer modelo matemático, o escore MELD tem limitações de várias ordens e necessita constante avaliação e aprimoramento, principalmente no que diz respeito à alocação de enxertos (Freeman 2004). Portanto, com o objetivo de melhorar sua acurácia, foram desenvolvidos outros escores denominados, em seu conjunto, derivados do MELD e nos quais foi introduzida a variável sódio sérico.

Alterações no metabolismo do sódio na cirrose e valor prognóstico da hiponatremia são relevantes na cirrose descompensada, onde, em um contexto de volume extracelular expandido, ascite e retenção de sódio, desenvolve-se um tipo de hiponatremia denominada hiponatremia diluicional ou hipervolêmica. A retenção renal de água livre de solutos é desproporcionalmente maior do que a de sódio, causando diminuição do sódio sérico, apesar do aumento do sódio corporal total. A prevalência de hiponatremia na cirrose varia de acordo com o ponto de corte considerado e a população estudada. Estudo multicêntrico evidenciou hiponatremia em 49% ($\text{Na}^+ \leq$ de 135 mEq/l), em 21,6% ($\text{Na}^+ \leq$ 130 mEq/l), em 5,7% ($\text{Na}^+ \leq$ 125 mEq/l) e em 1,2% ($\text{Na}^+ \leq$ 120 mEq/l) dos pacientes, respectivamente, (Gines, Berl et al. 1998; Angeli, Wong et al. 2006; Cardenas e Gines 2009), enquanto outro estudo apontou prevalência de 14% ($\text{Na}^+ <$ 130 mEq/l), de 5% ($\text{Na}^+ <$ 125 mEq/l) e de 1% ($\text{Na}^+ <$ 120 mEq/l). (Londono, Cardenas et al. 2007). Para padronizar conceitos, em reunião de consenso foi definida hiponatremia diluicional na cirrose como sódio sérico inferior a 130 mEq/l, mas o ponto de corte é ainda alvo de discussões (Angeli, Wong et al. 2006; Gines e Guevara 2008; Cardenas e Gines 2009).

Na cirrose, a regulação do sódio ocorre através de complexa interação entre barorreceptores, osmorreceptores e sistemas neuro-humorais, que incluem o estímulo da sede e o hormônio antidiurético (vasopressina) (Gines e Guevara 2008; Cardenas e Gines 2009).

Na circulação esplâncnica, há vasodilatação do território arterial ao passo que nos demais territórios vasculares, como rins, cérebro, músculos e pele, há marcada vasoconstrição, o que determina um aumento do fluxo sanguíneo no sistema venoso-porta. Evidências indiretas sugerem que o grau

de vasodilatação arterial esplâncnica em pacientes com cirrose e ascite é intenso, pois o fluxo sanguíneo hepático permanece normal apesar de 60% a 80% do fluxo portal ser desviado pela circulação colateral que se forma. Esta vasodilatação arterial esplâncnica se relaciona com a hipertensão portal e com a origem da circulação hiperdinâmica da cirrose (caracterizada por hipotensão arterial, aumento do débito cardíaco e diminuição da resistência vascular periférica). Vasodilatadores como as prostaglandinas e o óxido nítrico foram implicados nas mudanças da circulação arterial esplâncnica na cirrose, sendo este último o mais importante. Esta disfunção circulatória induzida pela vasodilatação arterial esplâncnica e diminuição do volume sanguíneo arterial efetivo é o principal mecanismo na patogênese de diferentes complicações da cirrose, sendo o comprometimento da função renal a mais característica dentre elas (Arroyo e Jimenez 2000; Arroyo 2009).

Com a progressão da doença hepática e com o aumento da hipertensão porta e da vasodilatação arterial esplâncnica, os pacientes desenvolvem retenção de sódio e ascite, ocorrendo estímulo do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e do sistema nervoso simpático (SNS). Ocorre, em paralelo, uma intensa e progressiva redução na excreção urinária de sódio também por haver uma diminuição na taxa de filtração glomerular. O aumento da secreção do hormônio antidiurético (HAD) se verifica em fases avançadas da doença, explicando por que a hiponatremia dilucional é um evento mais tardio na cirrose. A SHR se desenvolve sempre num contexto de intensa ativação do SRAA, do SNS e da secreção do HAD (Arroyo e Jimenez 2000; Porcel, Diaz et al. 2002; Gines e Guevara 2008; Arroyo 2009). Uma significativa proporção de pacientes com cirrose e hiponatremia apresenta níveis elevados

de atividade da renina plasmática e altas concentrações de aldosterona e noradrenalina (Figura 1) (Porcel, Diaz et al. 2002).

Do exposto, vemos que, na cirrose, a ativação destes mecanismos correlaciona-se com o grau de hipertensão portal, sendo hiponatremia considerada um marcador indireto de hipertensão portal (Biggins, Rodriguez et al. 2005; Durand e Valla 2008; Gines e Guevara 2008; Cardenas e Gines 2009).

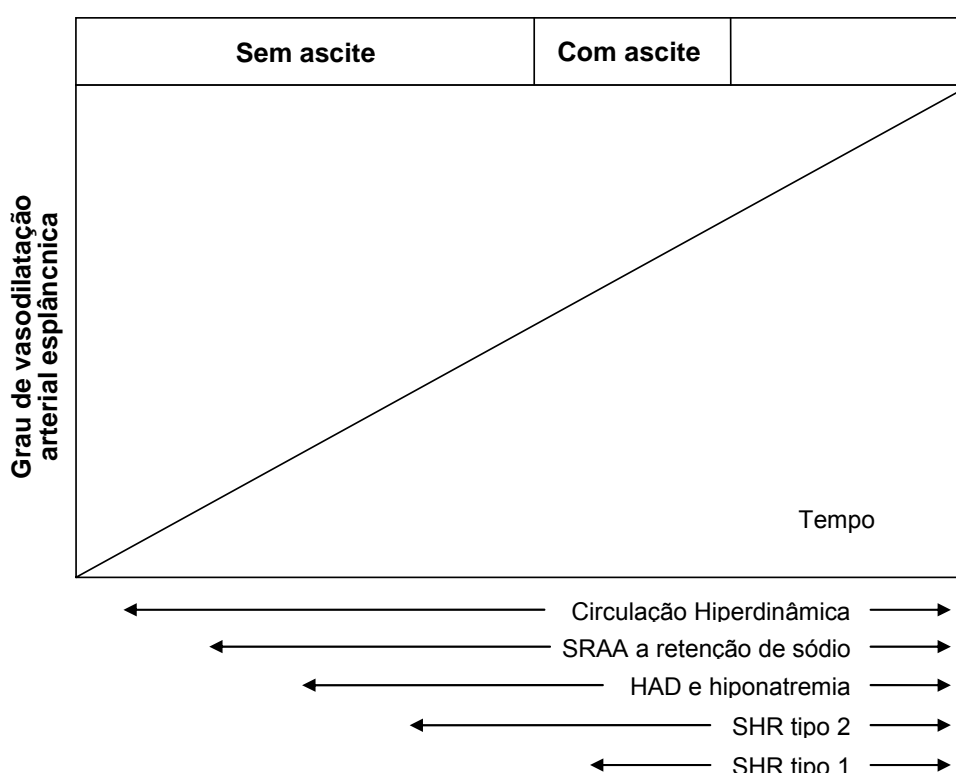


Figura 1. Evolução das anormalidades da função renal, circulatória e neuro-humoral na cirrose. (Adaptada, Arroyo 2009).

Em cirróticos, hiponatremia está associada a ascite refratária e a SHR (Fernandez-Esparrach, Sanchez-Fueyo et al. 2001; Porcel, Diaz et al. 2002; Gitto, Lorenzini et al. 2009) e é um robusto preditor de mortalidade precoce, independentemente do MELD (Biggins, Rodriguez et al. 2005; Durand e Valla 2008; Kim, Biggins et al. 2008; Gitto, Lorenzini et al. 2009), sendo que a

diminuição de 1 mEq/l de sódio sérico reduz em 12% a chance de sobrevida em 3 meses (Londono, Cardenas et al. 2007). A adição de sódio aumenta o valor preditivo do MELD (Freeman 2004; Heuman, Abou-Assi et al. 2004; Biggins, Rodriguez et al. 2005; Ruf, Kremers et al. 2005; Biggins, Kim et al. 2006; Londono, Cardenas et al. 2007; Luca, Angermayr et al. 2007; Kim, Biggins et al. 2008), particularmente em pacientes com escore inferior a 21 (Heuman, Abou-Assi et al. 2004; Kim, Biggins et al. 2008) e ascite persistente (Heuman, Abou-Assi et al. 2004).

Em estudo com objetivo de avaliar o valor prognóstico de hiponatremia ($\text{Na}^+ \leq 130$ mEq/l) na mortalidade de 262 cirróticos listados para TxH, 63% dos que morreram em até 3 meses tinham hiponatremia, comparados a 13% dos que sobreviveram, sendo hiponatremia um marcador precoce e mais sensível que creatinina para identificar disfunção renal e circulatória (Ruf, Kremers et al. 2005). Outro estudo, realizado com 660 pacientes em lista para TxH com objetivo de avaliar a relação entre função renal (analisada pela taxa de filtração glomerular pela depuração com iotolamato) e concentração sérica de creatinina e sódio como preditores de mortalidade, evidenciou que a concentração tanto de sódio como de creatinina refletem a diminuição na função renal, o evento chave para a redução da sobrevida nestes pacientes (Lim, Larson et al. 2010).

A adição do sódio ao MELD, utilizando modelo de regressão logística, aumentou significativamente a estatística-c (0,908 para MELD com sódio sérico *versus* 0,894 para MELD isolado), isso graças à capacidade da hiponatremia, e não do MELD isolado, de identificar um subgrupo de pacientes com pior prognóstico (Ruf, Kremers et al. 2005).

Um grupo de pacientes muito graves são os cirróticos com hiponatremia internados em unidade de tratamento intensivo. Estudo realizado com 126 pacientes com valores de sódio categorizados em > 135 mmol/l e ≤ 135 mmol/l teve o objetivo de avaliar diferentes desfechos clínicos e o valor prognóstico da concentração sérica do sódio. Foi identificado que a dosagem sérica de sódio ≤ 135 mmol/l esteve associada a maior prevalência de complicações – encefalopatia hepática, ascite, sepse e falência renal – além de maior mortalidade intra-hospitalar (73% *versus* 56%; $p= 0,043$) (Jenq, Tsai et al. 2009).

Como tanto a presença ou não de ascite quanto seu volume são sinais subjetivos, foi sugerido que o sódio fosse valorizado e acrescentado ao MELD, pela associação com situações clínicas graves, como ascite refratária e SHR. Desta maneira, ascite refratária indiretamente voltou a ter importância no prognóstico dos pacientes representada pela presença de hiponatremia, sendo valorizada de forma mais objetiva através da dosagem de sódio sérico e não por informações subjetivas (Samuel 2009).

Tendo sido constatado que hiponatremia dilucional é fator independente de morte em cirróticos e que o sódio, assim como os componentes do MELD, é um exame laboratorial facilmente acessível, reprodutível e objetivo, foi aventada a possibilidade de incorporá-lo ao escore, sem comprometer sua objetividade (Freeman 2004; Durand e Valla 2008; Kim, Biggins et al. 2008).

2.1.3 MELD-Na (*Model for End-stage Liver Disease with Incorporation of Sodium*)

Em 2006, pesquisadores norte-americanos, utilizando dados de pacientes cirróticos em lista para TxH em seis centros de transplante, publicaram um estudo prospectivo multicêntrico (n= 753) com o objetivo principal de avaliar a melhor maneira de incorporar o sódio sérico no escore MELD de modo a aumentar sua acurácia em predizer morte em 6 meses. No momento da inclusão, a média do escore MELD era 10,8, e a do sódio sérico, 137 mEq/l. Noventa por cento dos pacientes com hiponatremia ($\text{Na}^+ < 130$ mEq/l) tinham ascite, sendo que apenas 11% dos com ascite tinham hiponatremia. No seguimento, 32% foram transplantados e 9% morreram em lista (Biggins, Kim et al. 2006).

A diminuição do sódio foi associada com aumento da mortalidade em lista, independentemente do MELD, sendo que este risco apresentou um comportamento linear entre valores de sódio 120 - 135 mEq/l, ou seja, fora destes limites, o efeito do sódio foi de menor relevância. O coeficiente do sódio foi - 0,159 (IC 95% - 0,231 a - 0,085). Assim, isso corresponde a um aumento de 17% (IC 95% 8%-26%) no risco de morte para diminuição de 1 mEq/l de sódio, além do risco correspondente ao MELD. Por outro lado, a presença de ascite *per se* não foi estatisticamente associada ao risco de morte, após ajuste para o escore MELD (Biggins, Kim et al. 2006).

Para o desenvolvimento do escore MELD-Na foram feitas várias considerações: usando o sódio sérico como variável contínua poderia ser construído um modelo melhor, sendo que o ideal seria um que tivesse uma

relação linear entre o sódio e o risco de morte (dentro de limites estabelecidos para o sódio). A seleção do modelo de maior utilidade foi baseada no de maior significado estatístico, aliado a maior aplicabilidade clínica. Os autores escolheram os valores mínimo e máximo para o sódio (120 e 135 mEq/l, respectivamente) assumindo uma relação linear entre estes valores e o risco de morte. Definidas as características da variável sódio, avaliaram se haveria a necessidade de algum ajuste das variáveis ou do escore MELD em si e chegaram à conclusão de que poderiam utilizar o escore original, segundo a equação descrita em 2001 (Kamath, Wiesner et al. 2001). Assim foi criada a fórmula para este novo escore: $MELD-Na = MELD + 1,59 [135 - Na \text{ sérico}]$.

A interpretação desta fórmula é a seguinte: a diminuição de 1 unidade do valor do sódio entre 135 e 120 mEq/l aumenta o escore MELD em aproximadamente 1,6 (Biggins, Kim et al. 2006).

A estatística-c foi 0,88 para MELD-Na e 0,86 para MELD ($p=0,69$), o que os autores atribuíram ao pequeno número de pacientes com hiponatremia na amostra (8%) (Biggins, Kim et al. 2006).

Para MELD-Na de 20 o risco de morte em 6 meses foi de 6%, para MELD-Na de 30, de 16% e para MELD-Na 40, de 37%. A análise também sugeriu que o efeito da hiponatremia parece ser menos importante em pacientes com escores MELD mais elevados. Caso o novo escore fosse utilizado para alocação, ele teria favorecido 33 pacientes (27% dos pacientes transplantados) (Biggins, Kim et al. 2006).

O mesmo grupo de investigadores expandiu suas pesquisas, analisando todos os pacientes incluídos em lista de espera para TxH nos Estados Unidos entre 2005 e 2006 ($n=6769$) para avaliar a acurácia do escore MELD com e

sem adição do sódio sérico como preditores de mortalidade em 90 dias após inclusão. Os desfechos avaliados foram: morte, transplante ou saída da lista de espera por outros motivos, sendo excluídos pacientes com CHC, falência hepática aguda, necessidade de retransplante e pacientes com dados de laboratório insuficientes. Construíram o modelo baseado nos dados de 2005 e o validaram usando os de 2006 (Kim, Biggins et al. 2008). No momento da inclusão, a média do escore MELD foi de 15, e a média do valor do sódio, de 137 mEq/l, sendo que 31% dos pacientes tinham hiponatremia ($\text{Na}^+ < 135$ mEq/l) (Kim, Biggins et al. 2008). Como esperado, houve uma relação praticamente linear entre a mortalidade e o escore MELD, com o risco de morte aumentando em 21% (RR 1,21; IC 95% 1,20-1,22; $p < 0,001$) para cada aumento de um ponto do escore (Kim, Biggins et al. 2008). Ajustando para o MELD, houve um aumento de 5% no risco de morte (RR 1,05; IC 95% 1,03-1,08; $p < 0,001$) para cada diminuição de uma unidade do sódio (para valores entre 125 e 140 mEq/l, intervalo onde o efeito da hiponatremia na mortalidade aparece de forma mais significativa) (Kim, Biggins et al. 2008). Tanto o escore MELD como a concentração sérica do sódio foram associados de forma significativa com a mortalidade (Kim, Biggins et al. 2008). O resultado da análise multivariada de Cox para a interação entre o escore MELD e a concentração do sódio sérico (MELD-Na) foi descrita pela fórmula: $\text{MELD-Na} = \text{MELD-Na} - [0,025 \times \text{MELD} \times (140 - \text{Na})] + 140$, onde o sódio variou entre 125 e 140 mmol/l (Kim, Biggins et al. 2008). No nosso trabalho esta fórmula foi denominada MELD-Na2 (Kim, Biggins et al. 2008).

A maioria dos pacientes (61%) apresentava valores de sódio > 135 mEq/l. Nestes, o valor do MELD-Na foi idêntico ao do MELD. De forma similar,

para pacientes com MELD > 30, o efeito da hiponatremia foi mínimo, ou seja, o efeito da hiponatremia diminui gradualmente à medida que o escore MELD aumenta. Entretanto, para pacientes com MELD de valores intermediários, o efeito do sódio poderia ser substancial: por exemplo, para paciente com escore MELD de 10 e sódio de 125 mEq/l, o escore MELD-Na seria 21 (11 pontos a mais do que empregando para cálculo a equação original do MELD), com risco de morte equivalente ao de paciente com MELD de 21 e sódio normal (Kim, Biggins et al. 2008). Nesse estudo se confirmou que o MELD-Na, comparado com o MELD, possibilitou melhor calibração (ou seja, quando a probabilidade predita concorda numericamente com o real desfecho) e discriminação (a habilidade do modelo de distinguir corretamente entre duas classes de desfechos diferentes, como sobrevida e morte) do risco de morte em candidatos a TxH (Kim, Biggins et al. 2008). A probabilidade de morte predita pelo escore MELD-Na foi de 0,883 e, pelo MELD, de 0,868 ($p < 0,001$) (Kim, Biggins et al. 2008). O MELD-Na obteve um valor preditivo para risco de morte melhor em pacientes mais doentes, particularmente com escore MELD entre 20-39. Além disso, aproximadamente 7% das mortes de pacientes em lista de espera poderiam ter sido evitadas se tivesse sido utilizado o escore MELD-Na para a alocação. De fato, a proporção de candidatos ao TxH afetada pelo escore seria pequena, mas, nesses pacientes, a magnitude da diferença entre o MELD-Na e o MELD seria grande o suficiente para fazer uma real diferença na probabilidade de o paciente receber um enxerto (Kim, Biggins et al. 2008).

Parece, assim, que o escore MELD-Na é um robusto preditor de mortalidade de pacientes em lista de espera para TxH, mas é necessário ser

melhor avaliado em outras coortes para ser empregado como indicador de mortalidade e utilizado na alocação de órgãos (Kim, Biggins et al. 2008).

É importante lembrar que o sódio sérico, como os demais exames laboratoriais utilizados no cálculo do MELD, também pode sofrer interferência de fatores externos, como o uso de diuréticos ou de soluções hipotônicas, o que deve ser cuidadosamente considerado (Londono, Cardenas et al. 2007; Durand e Valla 2008). Contudo, parece ser uma tendência a recomendar a utilização do escore MELD-Na como modelo de alocação de órgãos (Samuel 2009; Asrani e Kim 2010).

2.1.4 iMELD (*integrated Model for End-Stage Liver Disease*)

O iMELD incorpora tanto o sódio como a idade em sua fórmula (Luca, Angermayr et al. 2007). Resultou da análise retrospectiva de 310 cirróticos submetidos a TIPS entre 1999 e 2005 em dois centros europeus. Para o desenvolvimento do escore os autores incluíram na análise apenas variáveis objetivas, empregando o modelo de Cox e o de transformação polinomial. Análise multivariada identificou o escore MELD, o sódio e a idade como preditores independentes de mortalidade em 12 meses, sendo o escore que integra estas variáveis calculado pela fórmula: $iMELD = MELD + (idade \times 0,3) + (Na \times 0,7) + 100$ (a constante 100 foi adicionada para evitar resultados negativos).

O escore foi validado em uma coorte de 451 pacientes com cirrose incluídos em lista de espera para TxH em Palermo, Itália, mesmo centro onde foi validado o escore MELD (Luca, Angermayr et al. 2007). Tanto o MELD

original como o iMELD foram associados, de forma estatisticamente significativa, com mortalidade aos 12 meses na coorte de desenvolvimento do escore (áreas sob a curva de 0,69 e 0,78, respectivamente, sendo a área sob a curva para o iMELD 13,4% maior que a do MELD original). A acurácia maior do iMELD em relação ao MELD original também foi confirmada em prever mortalidade aos 3 e 6 meses (Luca, Angermayr et al. 2007). Na coorte de validação para mortalidade em 3, 6 ou 12 meses, os valores da estatística-c do iMELD (a medida de discriminação, ou seja, a habilidade de o modelo distinguir pacientes que morrerão dos que viverão) foram sempre superiores aos registrados para o MELD, mas não foi observada diferença estatística entre as curvas ROC nos diferentes momentos avaliados (Luca, Angermayr et al. 2007). Desta forma, tanto o sódio como a idade aparecem como preditores de mortalidade, independentemente do MELD. Integrados ao MELD estas variáveis, objetivas e reprodutíveis, possibilitam um aumento importante em sua acurácia em prever mortalidade de cirróticos em 3, 6 e 12 meses após inclusão em lista de espera para TxH (Luca, Angermayr et al. 2007).

Este foi o primeiro estudo apontando que a idade, independentemente do MELD, influencia a sobrevida. A associação não é surpreendente já que revisão sistemática de 118 estudos publicada em 2006 identificou que, em cirróticos, a idade é um fator prognóstico independente de morte (D'Amico, Garcia-Tsao et al. 2006).

2.1.5 MESO (*Model for End-Stage Liver Disease to Sodium Index*)

Em 2007 foi publicado estudo retrospectivo avaliando fatores prognósticos de morte em 3 meses de 213 cirróticos atendidos entre 1992 e 2001 (Huo, Wang et al. 2007). Todos os pacientes haviam sido submetidos à medida do gradiente de pressão da veia hepática (GPVH). Houve correlação positiva entre o MELD e o GPVH, o que seria de se esperar, pois o primeiro reflete a gravidade da disfunção hepática, e o segundo, o grau de hipertensão portal. Por outro lado, houve correlação inversa entre sódio e MELD e entre sódio e GPVH. A acurácia do MELD, do GPVH e do sódio sérico como preditores de morte em 3 e 6 meses foi avaliada usando a estatística-c. Em 3 meses as diferenças entre as áreas sob a curva não foram estatisticamente significativas entre MELD (0,789) e GPVH (0,659) ou entre MELD (0,789) e sódio sérico (0,860), mas o sódio sérico foi melhor preditor que o GPVH. ($P=0,015$). Mortalidade precoce foi associada com MELD > 14, GPVH > 16 mmHg e $\text{Na}^+ \leq 135 \text{ mEq/l}$.

O mesmo grupo, em estudo publicado também em 2007, propôs um novo escore prognóstico, denominado MESO (Huo, Wang et al. 2007). O MESO é outro modelo derivado do MELD que inclui o sódio sérico em sua fórmula: MELD/sódio x 10. Não foi descrito como os autores o desenvolveram na mesma coorte do estudo anterior (213 cirróticos submetidos à medida do GPVH entre 1992 e 2001). O índice MESO teve correlação positiva com o GPVH, sendo considerado como um preditor não invasivo da pressão portal, eventualmente útil em prever suas alterações com o passar do tempo. O

índice também teve correlação positiva com CTP. A acurácia do MESO como preditor de morte em 3 meses foi avaliada pela estatística-c. A área sob a curva foi de 0,79 para o MESO, de 0,86 para o sódio sérico e de 0,78 para o MELD ($p > 0,3$ para todas as análises). Entretanto, para pacientes CTP A ou B, o MESO foi estatisticamente superior ao MELD (0,80 *versus* 0,76 $p < 0,001$) enquanto que para pacientes CTP B ou C não houve diferença estatisticamente significativa entre os preditores. Em outras palavras, parece que MESO apresenta utilidade para discriminar pacientes com doença menos avançada (Huo, Wang et al. 2007). O índice MESO $> 1,6$ foi preditor independente de maior mortalidade (risco relativo de 3,32 para $p < 0,001$), sendo preditor prognóstico de mortalidade útil para curto e longo prazos (Huo, Wang et al. 2007).

O escore foi validado também na China em estudo retrospectivo com 256 cirróticos (Lv, Liu et al. 2009). As áreas sob a curva para mortalidade em 3 meses foram: 0,875 (MESO), 0,820 (MELD) e 0,721 (CTP), sendo as duas primeiras estatisticamente diferentes da última. O ponto de corte com melhor acurácia para estimar mortalidade em 3 meses foi 1,23 para o MESO e 17,5 para o MELD. Comparado ao MELD, o MESO aumentou a acurácia em prever mortalidade em 1 mês e em 3 meses em 5,7% e 6,7%, respectivamente (Lv, Liu et al. 2009).

2.1.6 Avaliação combinada dos escores MELD e seus derivados

Há duas publicações comparando a acurácia dos quatro escores discutidos anteriormente – MELD, MELD-Na, iMELD e MESO – como

preditores de morte de pacientes com cirrose (Huo, Lin et al. 2008; Jiang, Liu et al. 2008).

Inicialmente, foi comparado o valor prognóstico dos quatro modelos em pacientes cirróticos atendidos em hospital geral, com o objetivo de avaliar se os escores que incluíam o sódio sérico eram melhores. Foram analisados inicialmente 825 pacientes, atendidos entre 1999 a 2007, de forma retrospectiva, cuja história natural da doença e desfechos (mortalidade) foram avaliados em 3 e 6 meses. Neste seguimento, a mortalidade em 3 meses foi de 10,1% e, aos 6 meses, de 19,6%. Na avaliação aos 3 meses, iMELD obteve a maior área sob a curva (0,807), seguido do MELD-Na (0,801), vindo depois o MESO (0,784) e finalmente o MELD (0,773) sem diferença estatística entre estes resultados, sendo que apenas o MESO obteve uma área sob a curva significativamente maior em comparação ao MELD. Aos 6 meses de avaliação, iMELD também obteve a maior área sob a curva (0,797) seguido do MELD-Na (0,778), do MESO (0,747) e do MELD (0,735), havendo, desta vez, diferença estatisticamente significativa entre cada um dos escores. Apenas não houve diferença estatística entre o escore iMELD e MELD-Na aos 6 meses (Huo, Lin et al. 2008). Este estudo tem importância clínica, pois informa que a habilidade do MELD como preditor de mortalidade pode ser melhorada pela incorporação do sódio em diferentes fórmulas (Huo, Lin et al. 2008).

Com o mesmo objetivo de investigar o valor prognóstico do escore MELD e de seus derivados que incluem o sódio como preditores de mortalidade, foi realizado estudo com 166 pacientes com cirrose descompensada acompanhados por 1 ano e avaliada a sobrevida em 3, 6 e 12 meses. Em 3 meses, o iMELD obteve a maior estatística-c (0,841), seguido do

MELD-Na (0,766), do MESO (0,723) e do MELD (0,712), havendo diferença estatisticamente significativa apenas entre o escore iMELD e o MELD. Em 6 meses e em 1 ano, o iMELD também obteve a maior estatística-c (0,806 e 0,783 respectivamente), sendo a diferença significativa apenas entre o iMELD e o MELD (Jiang, Liu et al. 2008). As curvas de sobrevida mostraram que os 3 novos escores derivados do MELD claramente discriminam os pacientes que morreriam ou sobreviveriam a curto e médio prazos ($p < 0,001$). Assim, concluíram que estes novos escores podem prever o prognóstico de pacientes com cirrose descompensada a curto e médio prazos e podem melhorar a acurácia do MELD (Jiang, Liu et al. 2008).

Análise conjunta permite afirmar que os escores que incorporam o NaS têm maior acurácia do que o MELD e que o iMELD tem a maior área sob a curva nos diferentes períodos de tempo (3, 6 e 12 meses) nas análises de pacientes com cirrose descompensada e aparece como melhor modelo prognóstico de mortalidade (Huo, Lin et al. 2008; Jiang, Liu et al. 2008).

3 JUSTIFICATIVA

Cirrose é uma doença que, na sua forma descompensada, apresenta considerável morbidade e mortalidade.

Os escores de gravidade e de prognóstico podem auxiliar a definir a melhor terapêutica, prever a mortalidade e sugerir o momento mais adequado para indicar o transplante, além de melhor organizar a alocação do órgão.

A introdução do critério de gravidade para alocação de fígados em nosso país significou considerável mudança de paradigma, pois até então se utilizava apenas o critério cronológico. Contudo, a complexidade envolvida na alocação de enxertos para TxH justifica sua contínua reavaliação. Desta maneira, é importante estudar o valor prognóstico dos derivados do MELD em nosso meio, a fim de fornecer subsídios a uma possível melhora no sistema de alocação, sendo importante validar os derivados do escore MELD, mais especificamente o MELD-Na, o MELD-Na2, o iMELD e o MESO.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Comparar o desempenho dos escores MELD, MELD-Na, MELD-Na2, iMELD e MESO em prever mortalidade de pacientes cirróticos em 3 e 6 meses após inclusão em lista de espera para transplante hepático.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o desempenho do escore MELD como preditor de mortalidade de pacientes cirróticos em lista de espera para transplante hepático em 3 e 6 meses após inclusão em lista de espera, em centro de referência do sul do Brasil.
- Avaliar o desempenho do escore MELD-Na como preditor de mortalidade de pacientes cirróticos em lista de espera para transplante hepático em 3 e 6 meses após inclusão em lista de espera, em centro de referência do sul do Brasil.
- Avaliar o desempenho do escore MELD-Na2 como preditor de mortalidade de pacientes cirróticos em lista de espera para transplante

hepático em 3 e 6 meses após inclusão em lista de espera, em centro de referência do sul do Brasil.

- Avaliar o desempenho do escore iMELD como preditor de mortalidade de pacientes cirróticos em lista de espera para transplante hepático em 3 e 6 meses após inclusão em lista de espera, em centro de referência do sul do Brasil.
- Avaliar o desempenho do escore MESO como preditor de mortalidade de pacientes cirróticos em lista de espera para transplante hepático em 3 e 6 meses após inclusão em lista de espera, em centro de referência do sul do Brasil.

5 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS (Introdução e revisão da literatura)

- ABTO. Registro Brasileiro de Transplantes - Análise Qualitativa. www.abto.org.br; 2007.
- ABTO. Registro Brasileiro de Transplantes. www.abto.org.br; 2008.
- ABTO. Registro Brasileiro de Transplantes. www.abto.org.br; 2009.
- Angeli P, Wong F, Watson H, Gines P. Hyponatremia in cirrhosis: Results of a patient population survey. *Hepatology*. 2006 Dec;44(6):1535-42.
- Angermayr B, Cejna M, Karnel F, Gschwantler M, Koenig F, Pidlich J, et al. Child-Pugh versus MELD score in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut*. 2003 Jun;52(6):879-85.
- Arroyo MT. Fisiopatogenia da Ascite na Cirrose. In: Terra C, AA M, editors. *Complicações da Cirrose – Ascite e insuficiência Renal*. Rio de Janeiro: Revinter; 2009. p. 25-47.
- Arroyo V, Jimenez W. Complications of cirrhosis. II. Renal and circulatory dysfunction. Lights and shadows in an important clinical problem. *J Hepatol*. 2000;32(1 Suppl):157-70.
- Asrani SK, Kim WR. Organ allocation for chronic liver disease: model for end-stage liver disease and beyond. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010 Mar 10.
- Bambha KM, Biggins SW. Inequities of the Model for End-Stage Liver Disease: an examination of current components and future additions. *Curr Opin Organ Transplant*. 2008 Jun;13(3):227-33.
- Bambha KM, Kamath PS. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) in the selection of candidates for liver transplantation. In: Arroyo V, Navasa M, Forns X, Balaller R, Sánchez-Fueyo A, Rodés J, editors. *Update in Treatment of Liver Disease*. Barcelona: Ars Medica; 2005. p. 375-9.
- Bartlett A, Heaton N. Hepatocellular carcinoma: defining the place of surgery in an era of organ shortage. *World J Gastroenterol*. 2008 Jul 28;14(28):4445-53.
- Biggins S, Kremers W, Benson J, Therneau TM, Kim WR. Impact of hyponatremia on mortality among liver transplant candidates in the US (abstract). *Hepatology*. 2006;44.

- Biggins SW, Bambha K. MELD-based liver allocation: who is underserved? *Semin Liver Dis.* 2006 Aug;26(3):211-20.
- Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, Saab S, Balan V, Schiano T, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology.* 2006 May;130(6):1652-60.
- Biggins SW, Rodriguez HJ, Bacchetti P, Bass NM, Roberts JP, Terrault NA. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology.* 2005 Jan;41(1):32-9.
- Brandao A, Fuchs SC, Gleisner AL, Marroni C, Zanotelli ML, Cantisani G. MELD and other predictors of survival after liver transplantation. *Clin Transplant.* 2009 Mar;23(2):220-7.
- Brandao A, Fuchs SC, Gleisner AL, Marroni C, Zanotelli ML, Cantisani G. Model for the end-stage liver disease and death prediction in a cohort of Brazilian patients on the waiting list for liver transplantation. *Clin Transplant.* 2008 Sep-Oct;22(5):651-6.
- Brandão A, Marroni C. Modelos prognósticos de sobrevida. In: Mattos AA, Dantas-Correa EB, editors. *Tratado de Hepatologia.* Rio de Janeiro: Rubio; 2010. p. 867-76.
- Brown RS, Jr., Lake JR. The survival impact of liver transplantation in the MELD era, and the future for organ allocation and distribution. *Am J Transplant.* 2005 Feb;5(2):203-4.
- Cardenas A, Gines P. Patogenia e Tratamento da Hiponatremia no Cirrose. In: Terra C, AA M, editors. *Complicações da Cirrose – Ascite e insuficiência Renal.* Rio de Janeiro: Revinter; 2009. p. 191-200.
- Cholongitas E, Marelli L, Kerry A, Senzolo M, Goodier DW, Nair D, et al. Different methods of creatinine measurement significantly affect MELD scores. *Liver Transpl.* 2007 Apr;13(4):523-9.
- Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangeli M, Terreni N, Patch D, Burroughs AK. Systematic review: The model for end-stage liver disease--should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Dec;22(11-12):1079-89.
- Christensen E. Multivariate survival analysis using Cox's regression model. *Hepatology.* 1987 Nov-Dec;7(6):1346-58.
- D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006 Jan;44(1):217-31.
- DATASUS. Estatísticas de Saúde: Mortalidade no Rio Grande do Sul. <http://www.saude.rs.gov.br/wsa/portal/index.jsp?menu=organograma&cod=746>; 2006.
- DATASUS. Informações de Saúde: Mortalidade no Brasil. Doenças do Aparelho Digestivo. Brasil: <http://tabnet.datasus.gov.br>; 2007.
- Durand F, Valla D. Assessment of prognosis of cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 2008 Feb;28(1):110-22.

- Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol.* 2005;42 Suppl(1):S100-7.
- Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, Schalm SW, Christensen E. Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. *Am J Gastroenterol.* 2002 Nov;97(11):2886-95.
- Fernandez-Esparrach G, Sanchez-Fueyo A, Gines P, Uriz J, Quinto L, Ventura PJ, et al. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. *J Hepatol.* 2001 Jan;34(1):46-52.
- Fink AS, Brown Junior RS. Current Indications, contraindications, delisting criteria, and timing for liver transplantation. In: Busuttil RW, Klintmalm GK, editors. *Transplantation of the Liver.* Philadelphia Elsevier Saunders; 2005. p. 95-114.
- Forman LM, Lucey MR. Predicting the prognosis of chronic liver disease: an evolution from child to MELD. *Mayo End-stage Liver Disease. Hepatology.* 2001 Feb;33(2):473-5.
- Francoz C, Glotz D, Moreau R, Durand F. The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2010 Apr;52(4):605-13.
- Freeman Jr RB, Gish RG, Harper A, Davis GL, Vierling J, Lieblein L. Model for end-stage liver disease (MELD) exception guidelines: Results and recommendations from the MELD exception study group and conference (MESSAGE) for the approval of patients who need liver transplantation with diseases not considered by the standard MELD formula. *Liver Transp.* 2006;12:8.
- Freeman RB, Jr. MELD and liver allocation: continuous quality improvement. *Hepatology.* 2004 Oct;40(4):787-9.
- Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, Harper A, Merion R, Wolfe R. Results of the first year of the new liver allocation plan. *Liver Transpl.* 2004 Jan;10(1):7-15.
- Garcia VD, Abbud-Filho M, Pestana JM, Campos HH, Andrade AM. Organ transplantation in numbers: Brazil reaches its goals. Preface. *Transplant Proc.* 2010 Mar;42(2):403.
- Garritsen R, Tintu A, Metselaar H, Kazemier G. Clinically relevant differences in the Model for End-Stage Liver Disease and Model for End-Stage Liver Disease-sodium scores. *Liver Transpl.* 2009 Dec;15(12):1903; author reply 4.
- Gines P, Berl T, Bernardi M, Bichet DG, Hamon G, Jimenez W, et al. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology.* 1998 Sep;28(3):851-64.
- Gines P, Guevara M. Hyponatremia in cirrhosis: pathogenesis, clinical significance, and management. *Hepatology.* 2008 Sep;48(3):1002-10.
- Gines P, Quintero E, Arroyo V, Teres J, Bruguera M, Rimola A, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology.* 1987 Jan-Feb;7(1):122-8.

- Gitto S, Lorenzini S, Biselli M, Conti F, Andreone P, Bernardi M. Allocation priority in non-urgent liver transplantation: An overview of proposed scoring systems. *Dig Liver Dis*. 2009 Oct;41(10):700-6.
- Gleisner AL, Munoz A, Brandao A, Marroni C, Zanotelli ML, Cantisani GG, et al. Survival benefit of liver transplantation and the effect of underlying liver disease. *Surgery*. 2010 Mar;147(3):392-404.
- Gonzalez SA, Trotter JF. Renal function and MELD: Being direct is better. *J Hepatol*. 2010 Jan 30.
- Gotthardt D, Weiss KH, Baumgartner M, Zahn A, Stremmel W, Schmidt J, et al. Limitations of the MELD score in predicting mortality or need for removal from waiting list in patients awaiting liver transplantation. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:72.
- Heron M, Hoyert DL, Murphy SL, Xu J, Kochanek KD, Tejada-Vera B. Deaths: final data for 2006. *Natl Vital Stat Rep*. 2009 Apr 17;57(14):1-134.
- 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.
- Heuman DM, Mihas A. Utility of the MELD score for assessing 3-month survival in patients with liver cirrhosis: one more positive answer. *Gastroenterology*. 2003 Sep;125(3):992-3; author reply 4-5.
- Heuman DM, Mihas AA, Habib A, Gilles HS, Stravitz RT, Sanyal AJ, et al. MELD-XI: a rational approach to "sickest first" liver transplantation in cirrhotic patients requiring anticoagulant therapy. *Liver Transpl*. 2007 Jan;13(1):30-7.
- Huo TI, Hsu CY, Lin HC, Lee PC, Lee JY, Lee FY, et al. Selecting an optimal cutoff value for creatinine in the model for end-stage liver disease equation. *Clin Transplant*. 2009 Oct 5.
- Huo TI, Lin HC, Huo SC, Lee PC, Wu JC, Lee FY, et al. Comparison of four model for end-stage liver disease-based prognostic systems for cirrhosis. *Liver Transpl*. 2008 Jun;14(6):837-44.
- Huo TI, Lin HC, Wu JC, Hou MC, Lee FY, Lee PC, et al. Limitation of the model for end-stage liver disease for outcome prediction in patients with cirrhosis-related complications. *Clin Transplant*. 2006 Mar-Apr;20(2):188-94.
- Huo TI, Lin HC, Wu JC, Lee FY, Hou MC, Lee PC, et al. Proposal of a modified Child-Turcotte-Pugh scoring system and comparison with the model for end-stage liver disease for outcome prediction in patients with cirrhosis. *Liver Transpl*. 2006 Jan;12(1):65-71.
- Huo TI, Wang YW, Yang YY, Lin HC, Lee PC, Hou MC, et al. Model for end-stage liver disease score to serum sodium ratio index as a prognostic predictor and its correlation with portal pressure in patients with liver cirrhosis. *Liver Int*. 2007 May;27(4):498-506.
- Jenq CC, Tsai MH, Tian YC, Chang MY, Lin CY, Lien JM, et al. Serum sodium predicts prognosis in critically ill cirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol*. 2009 Mar;44(3):220-6.

- Jiang M, Liu F, Xiong WJ, Zhong L, Chen XM. Comparison of four models for end-stage liver disease in evaluating the prognosis of cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2008 Nov 14;14(42):6546-50.
- Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*. 2007 Mar;45(3):797-805.
- Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001 Feb;33(2):464-70.
- Kanwal F, Dulai GS, Spiegel BM, Yee HF, Gralnek IM. A comparison of liver transplantation outcomes in the pre- vs. post-MELD eras. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Jan 15;21(2):169-77.
- 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 Sep 4;359(10):1018-26.
- Levy M, Cowling T, Klintmalm GK. Long-term functional recovery and quality of life: childhood, adulthood, employment, pregnancy, and family planning. In: Busuttil RW, Klintmalm GK, editors. *Transplantation of the Liver*. Philadelphia Elsevier Saunders; 2005.
- Lim YS, Larson TS, Benson JT, Kamath PS, Kremers WK, Therneau TM, et al. Serum sodium, renal function, and survival of patients with end-stage liver disease. *J Hepatol*. 2010 Apr;52(4):523-8.
- Londono MC, Cardenas A, Guevara M, Quinto L, de Las Heras D, Navasa M, et al. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut*. 2007 Sep;56(9):1283-90.
- Luca A, Angermayr B, Bertolini G, Koenig F, Vizzini G, Ploner M, et al. An integrated MELD model including serum sodium and age improves the prediction of early mortality in patients with cirrhosis. *Liver Transpl*. 2007 Aug;13(8):1174-80.
- Lv XH, Liu HB, Wang Y, Wang BY, Song M, Sun MJ. Validation of model for end-stage liver disease score to serum sodium ratio index as a prognostic predictor in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Sep;24(9):1547-53.
- 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 Apr;31(4):864-71.
- Marroni C, Fleck Junior A, Brandão A. Indicações e Contra indicações de Transplante Hepático. In: Mattos AA, Dantas-Correa EB, editors. *Tratado de Hepatologia*. Rio de Janeiro: Rubio; 2010. p. 877-89.
- Merkel C, Bolognesi M, Sacerdoti D, Bombonato G, Bellini B, Bighin R, et al. The hemodynamic response to medical treatment of portal hypertension as a predictor of clinical effectiveness in the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology*. 2000 Nov;32(5):930-4.
- OPTN. Transplants in the U.S. by Region. <http://optn.transplant.hrsa.gov/latestdata/advancedData.asp>; 2009.

- Orlandi F, Christensen E. A consensus conference on prognostic studies in hepatology. *J Hepatol*. 1999 Jan;30(1):171-2.
- Perkins JD, Halldorson JB, Bakthavatsalam R, Fix OK, Carithers RL, Jr., Reyes JD. Should liver transplantation in patients with model for end-stage liver disease scores ≤ 14 be avoided? A decision analysis approach. *Liver Transpl*. 2009 Feb;15(2):242-54.
- Planas R, Balleste B, Alvarez MA, Rivera M, Montoliu S, Galeras JA, et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J Hepatol*. 2004 May;40(5):823-30.
- Porcel A, Diaz F, Rendon P, Macias M, Martin-Herrera L, Giron-Gonzalez JA. Dilutional hyponatremia in patients with cirrhosis and ascites. *Arch Intern Med*. 2002 Feb 11;162(3):323-8.
- Porte RJ, Lisman T, Tripodi A, Caldwell SH, Trotter JF. The International Normalized Ratio (INR) in the MELD score: problems and solutions. *Am J Transplant*. 2010 Jun;10(6):1349-53.
- Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973 Aug;60(8):646-9.
- Robert A, Chazouilleres O. Prothrombin time in liver failure: time, ratio, activity percentage, or international normalized ratio? *Hepatology*. 1996 Dec;24(6):1392-4.
- Roberts MS, Angus DC, Bryce CL, Valenta Z, Weissfeld L. Survival after liver transplantation in the United States: a disease-specific analysis of the UNOS database. *Liver Transpl*. 2004 Jul;10(7):886-97.
- Rodriguez-Luna H, Vargas HE, Moss A, Reddy KS, Freeman RB, Mulligan D. Regional variations in peer reviewed liver allocation under the MELD system. *Am J Transplant*. 2005 Sep;5(9):2244-7.
- Rowe I, Neuberger J. Prognostic models in cirrhosis: an aid but not a replacement for clinical judgement. *Liver Int*. 2007 Jun;27(5):595-7.
- Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, Descalzi VI, Podesta LG, Villamil FG. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transpl*. 2005 Mar;11(3):336-43.
- Said A, Williams J, Holden J, Remington P, Gangnon R, Musat A, et al. Model for end stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. *J Hepatol*. 2004 Jun;40(6):897-903.
- Samuel D. MELD-Na as a prognostic score for cirrhotic patients: Hyponatremia and ascites are back in the game. *J Hepatol*. 2009 Apr;50(4):836-8.
- UNOS. Ministério da Saúde - Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria nº 1.160 de 29 de maio de 2006. Ministério da Saúde: <http://www.unos.org>; 2006.
- Schepke M, Roth F, Fimmers R, Brensing KA, Sudhop T, Schild HH, et al. Comparison of MELD, Child-Pugh, and Emory model for the prediction of survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunting. *Am J Gastroenterol*. 2003 May;98(5):1167-74.

- Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008 Mar 8;371(9615):838-51.
- Trotter JF, Brimhall B, Arjal R, Phillips C. Specific laboratory methodologies achieve higher model for endstage liver disease (MELD) scores for patients listed for liver transplantation. *Liver Transpl*. 2004 Aug;10(8):995-1000.
- Trotter JF, Olson J, Lefkowitz J, Smith AD, Arjal R, Kenison J. Changes in international normalized ratio (INR) and model for endstage liver disease (MELD) based on selection of clinical laboratory. *Am J Transplant*. 2007 Jun;7(6):1624-8.
- UNOS. United Network for Organ Sharing: National Data Website. <http://unos.org>; 2010.
- USTRANSPLANT. Adjusted Patient Survival, Deceased Donor Liver Transplants Survival. http://www.ustransplant.org/annual_reports/current/912a_agecat_li.htm; 2008.
- 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 Jan;124(1):91-6.
- Xiol X, Gines P, Castells L, Twose J, Ribalta A, Fuentes-Arderiu X, et al. Clinically relevant differences in the model for end-stage liver disease and model for end-stage liver disease-sodium scores determined at three university-based laboratories of the same area. *Liver Transpl*. 2009 Mar;15(3):300-5.

**ESCORE MELD E SEUS DERIVADOS COM INCLUSÃO DE SÓDIO NA
AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA DE PACIENTES COM CIRROSE EM LISTA
PARA TRANSPLANTE HEPÁTICO - EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO NO
SUL DO BRASIL**

Caroline Possa Marroni¹, Ajácio Bandeira de Mello Brandão^{1,2}, Sandra Costa
Fuchs³, Alexandre Wahl Hennigen⁴.

¹ Programa de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia, UFCSPA, Porto
Alegre. ² Grupo de Transplante Hepático Adulto da Santa Casa de Porto
Alegre. ³ Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, FAMED, UFRGS,
Porto Alegre. ⁴ Curso de Medicina, UFCSPA, Porto Alegre.

RESUMO

Introdução: MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) é um escore preditor de mortalidade, ordenando pacientes em lista de espera para transplante hepático (TxH), apresentando, contudo, limitações. Adição do sódio sérico (NaS) à equação poderia aumentar sua acurácia. **Objetivos:** Avaliar e

comparar a acurácia do MELD e seus derivados em prever morte de pacientes cirróticos 3 e 6 meses após serem listados para TxH. **Pacientes e Métodos:** Pacientes incluídos em lista de espera entre 2001-2008. Para prever mortalidade 3 e 6 meses após inclusão calcularam-se curvas ROC do MELD, MELD-Na, MELD-Na2, iMELD e MESO e análises multivariadas de Cox, onde $p \leq 0,05$ foi estatisticamente significativo. **Resultados:** Dos 640 pacientes, ao final do seguimento, 349 (54,5%) transplantaram e 186 (29,0%) morreram. Não houve diferença estatisticamente significativa em prever mortalidade aos 3 meses (área sob curva ROC: MELD 0,79 [IC 95% 0,72-0,86]; MELD-Na 0,84 [IC 95% 0,78-0,90]; MELD-Na2 0,85 [IC 95% 0,80-0,90]; iMELD 0,85 [IC 95% 0,80-0,90] e MESO 0,81 [IC 95% 0,74-0,88]; $p=0,097$) e aos 6 meses: MELD 0,73 (IC 95% 0,67-0,80); MELD-Na 0,79 (IC 95% 0,73-0,85); MELD-Na2 0,79 (IC 95% 0,74-0,84); iMELD 0,80 (IC 95% 0,75-0,85) e MESO 0,75 (IC 95% 0,69-0,81) ocorreu significância estatística ($p=0,047$). Foram estabelecidos pontos de corte a partir das curvas ROC, determinando variações de sensibilidade (76,1-81,6%), especificidade (41,5-79,2%) e valor preditivo positivo (16,9- 26,2%) em 3 e 6 meses. Risco de morte após inclusão em lista foi independente de idade e sexo. **Conclusão:** Adição de NaS melhora acurácia do MELD em prever morte 3 e 6 meses após inclusão em lista de espera havendo diferença estatística entre as curvas aos 6 meses. iMELD obteve melhor desempenho juntamente com MELD-Na2 aos 3 meses, mas iMELD isoladamente obteve o melhor desempenho aos 6 meses.

Palavras-chave: MELD, transplante hepático, sódio sérico, escores prognósticos.

Introdução

Recentemente, no nosso país, o critério de alocação de enxertos para pacientes em lista de espera para transplante hepático (TxH), com doador falecido, foi modificado, passando do cronológico para o de gravidade (1). A urgência médica ou a gravidade das doenças hepáticas crônicas passou a ser estimada através do *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD), uma escala contínua de gravidade (2).

O MELD é um modelo matemático que utiliza os resultados de três exames laboratoriais facilmente acessíveis: RNI (Relação Normalizada Internacional) do tempo de protrombina, bilirrubina total e creatinina sérica (2). Este score foi escolhido para ordenar pacientes em lista porque, além de utilizar critérios objetivos, foi testado e validado como bom preditor de sobrevida de pacientes adultos em lista para TxH (3, 4). Entretanto, como qualquer modelo matemático, o MELD tem suas limitações quando se discute a alocação de enxertos; um exemplo disso são pacientes com ascite intratável ou encefalopatia hepática crônica ou recorrente. Na verdade, essas manifestações clínicas, quando do desenvolvimento do score, não foram incorporadas à equação final, pois sua inclusão não melhorou de maneira significativa a acurácia do modelo (2). Para tentar contornar esses problemas, estão sendo avaliados aprimoramentos do score MELD.

A dosagem do sódio sérico (NaS) é feita por um teste simples, reprodutível e de fácil acesso. A hiponatremia está associada com ascite refratária, risco de desenvolvimento de síndrome hepatorenal e morte por doença hepática (5-7). Portanto, a incorporação do NaS ao modelo poderia

aprimorar seu valor preditivo. De fato, há evidências de que a adição do NaS eleva o valor preditivo do MELD, particularmente em pacientes com escore inferior a 21 e com ascite persistente (8, 9). Foi proposto o escore MELD-Na (*Model for End-Stage Liver Disease with Incorporation of Sodium*) para tentar proporcionar melhor discriminação do risco de morte em candidatos em lista de espera para TxH (9, 10), e seu refinamento, aqui denominado de MELD-Na2 (11).

Além disso, foram propostas outras variantes do MELD que também utilizam o NaS: MESO (*MELD to Sodium Index*) (12) e iMELD (*Integrated MELD*), que incorpora também a idade (4). Portanto, parece claro que, para a alocação de enxertos, há necessidade de se aprimorarem os modelos vigentes e realizar uma contínua avaliação dos seus desempenhos.

O objetivo principal deste estudo é comparar o desempenho dos escores MELD, MELD-Na, MELD-Na2, iMELD e MESO em prever mortalidade de pacientes cirróticos em 3 e 6 meses após inclusão em lista de espera para TxH e avaliar o desempenho dos diferentes escores nestes dois momentos.

Pacientes e métodos

Consideraram-se elegíveis pacientes adultos com doença hepática crônica, incluídos em lista de espera para TxH, com doador falecido, vinculada ao Grupo de Transplante Hepático Adulto da Santa Casa de Porto Alegre, um hospital terciário do sul do Brasil, entre janeiro de 2001 e dezembro de 2008.

Foi realizada a revisão de prontuário e de banco de dados dos pacientes e preenchido um protocolo com informações clínicas e laboratoriais. Este foi um estudo de coorte.

Foram excluídos da análise pacientes que foram incluídos na lista de espera para realizar transplante combinado (fígado-rim), por insuficiência hepática aguda grave, com doença metabólica (polineuropatia amiloidótica familiar, hiperoxalúria primária) e etiologias diferentes de cirrose. Também foram excluídos pacientes em lista para retransplante hepático, com história prévia de algum tipo de transplante e portadores do vírus HIV. Os pacientes com diagnóstico de carcinoma hepatocelular (CHC) foram incluídos na análise se listados para espera de transplante até junho de 2006, período em que o critério de alocação era estritamente cronológico. Os pacientes com CHC incluídos em lista após junho de 2006, quando foi introduzido o critério de gravidade apontado pelo escore MELD, foram excluídos da análise, considerando-se que recebiam pontuação adicional. Pacientes com dados clínicos e/ou laboratoriais insuficientes ou com seguimento em outro hospital também foram excluídos.

A etiologia da doença hepática crônica foi estabelecida de acordo com critérios padronizados. Os diagnósticos de infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) ou pelo vírus da hepatite C (VHC) foram firmados mediante a detecção do antígeno de superfície do VHB e do anticorpo contra o VHC (confirmado através da pesquisa do RNA por PCR), respectivamente. O diagnóstico de doença hepática de etiologia alcoólica foi estabelecido com a exclusão de outras causas de cirrose e informação clínica de o paciente consumir mais de

60 g/dia de álcool por no mínimo cinco anos. O diagnóstico de CHC foi firmado segundo diretrizes do Consenso de Barcelona (13).

Para o cálculo do MELD empregou-se a equação adotada pela UNOS: $3,8 \log_{10} \text{bilirrubina s\acute{e}rica (mg/dl)} + 11,2 \log_{10} \text{RNI} + 9,6 \log_{10} \text{creatinina s\acute{e}rica (mg/dl)} + 6,4$. Valores de bilirrubina, RNI e creatinina inferiores a 1 foram arredondados para 1 para evitar escores negativos.

Não foi definido o valor limite de 40 para o escore nem foi atribuída pontuação adicional a pacientes com carcinoma hepatocelular.

A fórmula utilizada para o MELD-Na foi: $\text{MELD} + 1,59 (135 - \text{Na})$, sendo considerado limite superior o valor de sódio sérico de 135 mEq/l e inferior o de 120 mEq/l (9).

A fórmula do MELD-Na² foi: $\text{MELD} - \text{Na} - [0,025 \times \text{MELD} \times (140 - \text{Na})] + 140$, considerando limite superior do sódio sérico o valor de 140mEq/l e inferior o de 125mEq/l (11).

A fórmula utilizada para o iMELD foi: $\text{MELD} + (\text{idade} \times 0,3) - (0,7 \times \text{Na}) + 100$ (4).

A fórmula utilizada para calcular índice MESO foi: $\text{MELD} / \text{Na} \times 10$ (12).

Os escores foram calculados com base nos resultados de exames realizados na inclusão do paciente em lista de espera.

Consideraram-se desfechos principais morte por falência hepática e transplante hepático registrados até 31 de dezembro de 2008.

Determinou-se a mortalidade atribuída à falência hepática em até 3 e 6 meses após inclusão em lista de espera.

O trabalho foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Santa Casa de Porto Alegre, que o aprovou.

Análise estatística

Utilizou-se o programa SPSS (*Statistical Package for Social Sciences, version 17.0 [SPSS Inc., Illinois, Chicago, USA]*) para análise dos dados. Usaram-se curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para apresentar o desempenho dos escores MELD, MELD-Na, MELD-Na2, iMELD e MESO em prever a mortalidade, em 3 e 6 meses, de pacientes em lista de espera para TxH. Adotou-se a estatística-c (equivalente à área sob a curva ROC) para estabelecer o poder preditivo de cada escore, com intervalo de confiança (IC) de 95%. A área sob a curva com valor de 0,5 não possui poder discriminante, ao passo que valor superior a 0,8 indica teste excelente e valor entre 0,7 - 0,8, utilidade clínica (14).

Utilizou-se o programa *Epidat v 3.1 (Dirección Xeral de Saúde Pública, Xunta de Galicia; OPS-OMS)* para comparar a área sob a curva do escore MELD com as áreas dos outros 4 escores (15), considerando-se que os testes foram feitos na mesma amostra (16).

Foram realizadas análises multivariadas através do modelo de regressão dos azares proporcionais de Cox, tendo-se calculado as razões de risco (RR) e os IC 95% para sobrevida 3 e 6 meses após a inclusão na lista de espera, ajustados para idade e sexo. Na análise de Cox, os pacientes foram censurados na data do transplante ou data do óbito ou, se permanecessem em lista, no final do seguimento. Considerou-se valor de p estatisticamente significativo se inferior a 0,05.

Resultados

Dos 699 pacientes elegíveis para o estudo, 59 foram excluídos da análise por não apresentarem dados suficientes para a realização do cálculo dos escores, permanecendo no estudo 640. Importante ressaltar que os 59 pacientes excluídos não diferiam em relação aos que permaneceram no estudo, apresentando características semelhantes (Tabela 1).

Foram avaliados 429 homens (67%) e 211 mulheres (33%), com média de idade de $53,4 \pm 9,7$ anos, variando de 14 a 74 anos. As principais causas da hepatopatia foram: cirrose secundária ao VHC (45,9%), cirrose por VHC e álcool (16,9%) e cirrose por álcool (13,8%). Pacientes com CHC representaram 24,6% da amostra (Tabela 1).

No momento da inclusão em lista de espera, a média do escore MELD foi de $15,7 \pm 5,5$; a do MELD-Na, de $17,7 \pm 8,5$; a do MELD-Na2, de $17,6 \pm 6,0$; a do iMELD, de $35,8 \pm 8,1$, e a do MESO, de $1,1 \pm 0,4$ (Tabela 1).

Ao final do estudo, 349 pacientes foram transplantados (54,5%) e 186 morreram em lista de espera (29,1%). A média de dias até a realização do transplante foi de 348 dias, e para o óbito em lista, de 274 dias (Tabela 1).

Aos 3 meses da inclusão em lista de espera, os pacientes que morreram apresentavam os maiores escores MELD, MELD-Na, MELD-Na2, iMELD e MESO e, além disso, todos os escores eram maiores em relação aos pacientes que morreram em 6 meses. Dos pacientes que transplantaram, todos os escores eram maiores aos 3 meses em relação aos valores aos 6 meses (Tabela 2). Após 6 meses da inclusão em lista de espera, 95 pacientes (14,8%) foram transplantados e 88 morreram (13,8%) (Tabela 2).

A figura 1 representa as curvas ROC para mortalidade em 3 meses para os diferentes escores. Os 5 escores tiveram desempenho semelhante para prever mortalidade em 3 meses. Os valores indicativos do desempenho de cada teste se referem às áreas sob a curva, em que o MELD apresentou 0,79 (IC 95% 0,72-0,86), o menor índice em relação aos demais, o MELD-Na, 0,84 (IC 95% 0,78-0,90); o MELD-Na2 0,85 (IC 95% 0,80-0,90); o iMELD, 0,85 (IC 95% 0,80-0,90) e o MESO, 0,81 (IC 95% 0,74-0,88), não havendo diferença estatisticamente significativa entre as curvas. Resultados semelhantes foram mostrados na figura 2 para mortalidade em 6 meses para os 5 escores: MELD 0,73 (IC 95% 0,67-0,80); MELD-Na 0,79 (IC 95% 0,73-0,85); MELD-Na2 0,79 (IC 95% 0,74-0,84); iMELD 0,80 (IC 95% 0,75-0,85) e MESO 0,75 (IC 95% 0,69-0,81). Porém foi identificada diferença significativa aos 6 meses ($p=0,047$), não havendo subsídios para comprovarmos quais escores eram diferentes entre si individualmente.

Foram determinados sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo (VPP) para cada escore nos dois tempos, através do estabelecimento de pontos de corte, a partir da análise das curvas ROC. A sensibilidade variou de 76,1% a 81,6%, e a especificidade, de 41,5% a 79,2% em 3 e 6 meses, respectivamente. O valor preditivo positivo variou de 16,9% a 26,2% (Tabela 3).

Incluindo os escores no modelo de regressão de Cox, os escores MELD, MELD-Na, MELD-Na2, iMELD e MESO permaneceram significativamente associados à mortalidade tanto em 3 como em 6 meses. Os riscos de morte em 3 e 6 meses após inclusão em lista de espera foram independentes de idade e sexo.

Tabela 1 - Características dos pacientes incluídos em lista de espera para transplante hepático no sul do Brasil e do subgrupo de 640 pacientes nos quais foi possível o cálculo dos escores

	n= 640 Média ± DP ou n (%)	n= 699 Média ± DP ou n (%)
Idade (anos)	53,4±9,7	53,5±9,6
Sexo masculino	429 (67%)	467 (66,8%)
Relação Internacional Normalizada	1,58±0,5	1,58±0,5
Bilirrubina total (mg/dl) *	2,3 (0,2-49,4)	2,3 (0,2-49,4)
Creatinina (mg/dl)	1,1±0,7	1,0±0,6
Sódio (mEq/l)	137±5,5	137±5,5
Hiponatremia (sódio ≤ 130 mEq/l)	70 (10,9%)	73 (10,4%)
Albumina (g/dl)	3,1±0,6	3,1±0,6
Causa da hepatopatia		
Hepatite pelo VHC	294 (45,9%)	321 (45,9%)
Hepatite pelo VHB	47 (7,3%)	48 (6,9%)
Hepatite pelo VHC+VHB	6 (0,9%)	6 (0,9%)
Hepatite VHC+Álcool	108 (16,9%)	126 (18%)
Álcool	88 (13,8%)	95 (13,6%)
CBP ou CEP †	16 (2,5%)	17 (2,5%)
Idiopática	39 (6,1%)	43 (6,2%)
Outras	15 (2,3%)	15 (2,1%)
Carcinoma hepatocelular ‡	129 (24,6%)	141 (24,2%)
	n=524	n=582
Tempo para o TxH ** (dias)	348±254(1-1891)	358±276(1-1891)
Transplantados	349 (54,5%)	377 (53,9%)
Tempo até morte (dias)	274±288(1-1718)	297±314(1-1718)
Morte em lista de espera	186 (29,1%)	200 (28,6%)
MELD	15,7±5,5	-
MELD-Na	17,7±8,5	-
MELD-Na2	17,6±6,0	-
iMELD	35,8±8,1	-
MESO	1,1±0,4	-

* resultado apresentado como mediana e variação

† CBP: cirrose biliar primária; CEP: colangite esclerosante primária

‡ Pacientes com CHC listados após junho de 2006 foram excluídos

** TxH: transplante hepático

MELD: *Model for End-stage Liver Disease*

MELD-Na: *Model for End-stage Liver Disease with Incorporation of Sodium*

iMELD: *Integrated MELD*

MESO: *MELD to Sodium Index*

Tabela 2 - Desfecho clínico em 3 e 6 meses de pacientes com cirrose em lista de espera para transplante hepático no sul do Brasil (n= 640)

	≤ 3 meses Média ± DP ou n (%)	≤ 6 meses Média ± DP ou n (%)
Transplantes	57 (8,9)	95 (14,8)
Morte em lista de espera	49 (7,7)	88 (13,8)
Vivo em lista de espera	534 (83,4)	457 (71,4)
MELD		
Transplantados	19,1±8,0	18,0±6,9
Morte em lista de espera	22,0±8,0	20,1±7,5
Vivo em lista de espera	14,8±4,3	14,4±4,0
MELD-Na		
Transplantados	21,7±11,1	20,3±9,8
Morte em lista de espera	30,4±13,6	26,6±12,5
Vivo em lista de espera	16,1±6,1	15,5±5,4
MELD-Na2		
Transplantados	21,1±7,8	20,0±7,0
Morte em lista de espera	25,7±7,0	23,6±7,0
Vivo em lista de espera	16,6±4,0	17,8±6,9
iMELD		
Transplantados	39,6±9,8	38,7±9,0
Morte em lista de espera	46,8±10,0	43,9±9,6
Vivo em lista de espera	34,4±6,7	33,7±6,2
MESO		
Transplantados	1,4±0,6	1,3±0,5
Morte em lista de espera	1,7±0,7	1,5±0,6
Vivo em lista de espera	1,1±0,3	1,0±0,3

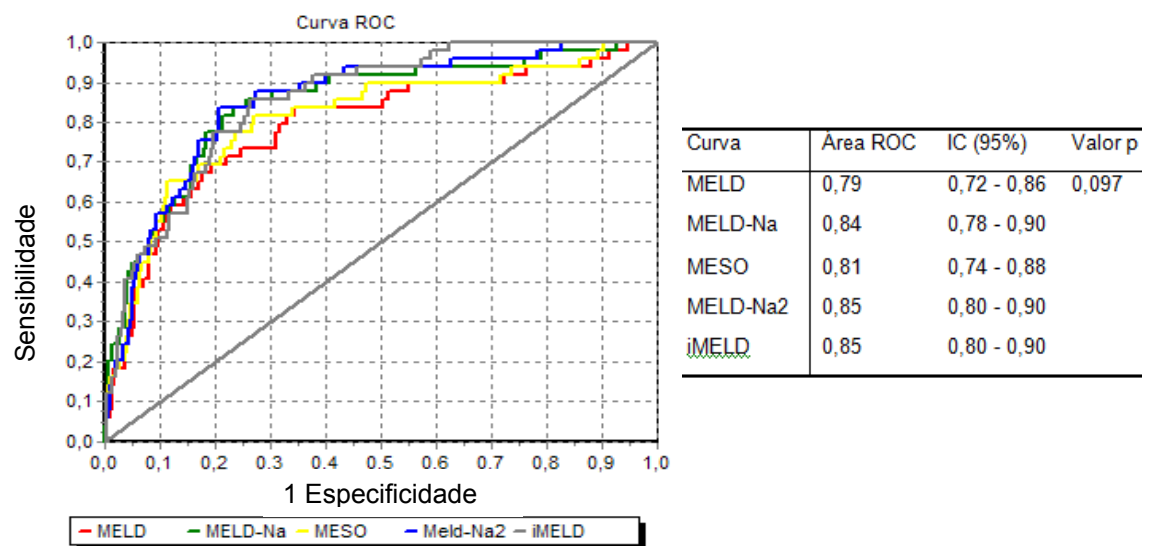


Figura 1: Curva ROC comparando os 5 escores aos 3 meses

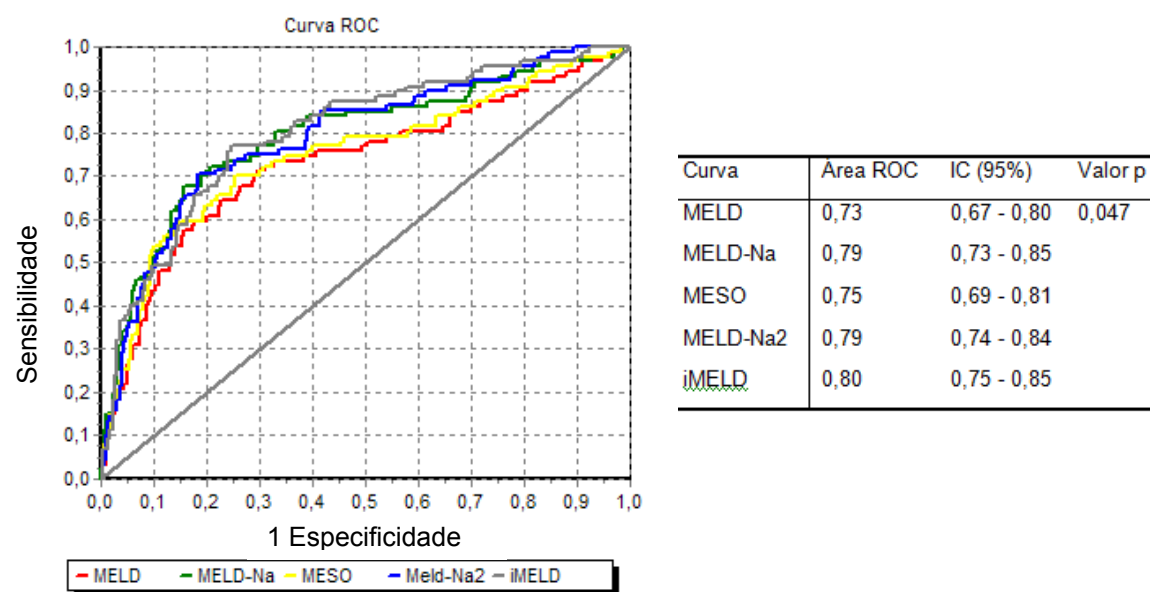


Figura 2: Curva ROC comparando os 5 escores aos 6 meses

Tabela 3 - Sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo (VPP) para os modelos de prognóstico de mortalidade em 3 e 6 meses

	Ponto de corte	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)
3 meses				
MELD	16,4	79,6	67,5	16,9
MELD-Na	19,6	79,6	78,8	23,8
MELD-Na2	20,5	81,6	79,2	24,5
iMELD	38,4	79,6	74,8	20,7
MESO	1,23	81,3	72,8	19,9
6 meses				
MELD	14,3	76,1	50,0	19,5
MELD-Na	16,5	80,7	63,8	26,2
MELD-Na2	17,3	79,5	60,9	24,5
iMELD	36,0	79,5	64,3	26,2
MESO	0,98	79,5	41,5	17,8

Discussão

No Brasil, a alocação de enxertos de doadores falecidos para TxH é baseada na urgência médica, estimada pelo escore MELD. Esse escore é um robusto preditor de mortalidade, sendo calculado com os resultados de exames laboratoriais objetivos e acessíveis. Contudo, ele pode não refletir de maneira acurada o risco de morte em determinados grupos de pacientes, como, por exemplo, cirróticos com hiponatremia. A hiponatremia nestes pacientes é um preditor de mortalidade independente, conforme sugerido por vários autores (5, 8, 9, 11, 17-20).

O NaS, assim como os outros componentes do MELD, é facilmente avaliável, objetivo e reproduzível. Com a finalidade de refinar a alocação de enxertos utilizando-se o escore MELD, foi sugerido que se incorporasse o NaS

à equação para melhorar a acurácia prognóstica do modelo. Assim, foram desenvolvidos os escores derivados do MELD: MELD-Na, iMELD e MESO. O MELD-Na2 foi calculado com base na nova fórmula do MELD-Na, que representa um refinamento realizado pelo mesmo grupo de pesquisadores da sua fórmula original (11).

Neste estudo compara-se, pela primeira vez no nosso meio, a acurácia preditora do MELD com a de seus derivados, MELD-Na, MELD-Na2, iMELD e MESO em uma mesma coorte de pacientes com cirrose de diversas etiologias em lista de espera para TxH. Observou-se que a área sob a curva ROC foi maior nos escores que incorporam NaS do que a do MELD para estimar sobrevida 3 e 6 meses após inclusão em lista de espera.

A adição do NaS ao escore MELD melhorou seu desempenho nos diferentes tempos de observação no nosso estudo, aumentando sua acurácia representada pelo aumento da área sob a curva, o que foi demonstrado em outros estudos de forma semelhante (5, 8, 9, 17, 18, 20-22).

Aos 3 meses da inclusão em lista de espera, o escore iMELD apresentou a maior área sob a curva (0,85), assim como o MELD-Na2 (0,85), um aumento de 6% na acurácia em relação ao MELD (0,79), não havendo diferença estatística entre as curvas. Aos 6 meses da inclusão em lista, todos os escores apresentaram valores da área sob a curva menores em relação aos 3 meses, porém todos mantiveram valores de utilidade clínica, sendo o iMELD o mais acurado (0,80), havendo valor de p limítrofe para diferença entre as curvas.

Apesar de, neste estudo, não ter sido observada diferença estatística entre a acurácia dos escores na predição de mortalidade em todos os tempos

considerados, para alocação de enxertos é mais útil um escore com maior poder discriminativo.

O desenho deste estudo é semelhante ao de dois trabalhos realizados no Oriente em duas coortes de cirróticos, mas não em candidatos ao TxH, nos quais o MELD foi comparado com três de suas variantes: MESO, MELD-Na e iMELD. Nesses estudos também foram observadas a superioridade das variantes do MELD que incluem o NaS na predição de mortalidade em 3 e 6 meses e sua maior acurácia em ambos os períodos considerados. Contudo, e de forma diferente da dos nossos achados, foram registradas diferenças estatísticas entre o poder preditivo dos diferentes escores, mas não de forma linear. No trabalho de Jiang e colaboradores (22) (n=166), a área sob a curva ROC do iMELD foi significativamente maior do que a do MELD em todos períodos de tempo considerados, enquanto que no estudo de Huo e colaboradores (21) (n=865) as diferenças com significância estatística foram observadas entre as curvas dos escores MESO e MELD na predição de mortalidade em 3 meses e entre todos os escores, salvo entre o iMELD e o MELD-Na para mortalidade em 6 meses.

Portanto, considerando em conjunto nosso estudo e os de Jiang e Huo, observa-se que os derivados do escore MELD que incorporam NaS apresentam maior habilidade de que o MELD em predizer mortalidade em 3 e 6 meses. Não há consistência nas diferenças estatísticas na acurácia preditiva dos modelos, em todos os tempos observados de forma semelhante, sendo que algumas diferenças entre os resultados podem estar relacionadas ao menor tamanho da nossa amostra ou ao pequeno número de pacientes com hiponatremia no nosso trabalho.

Em cirróticos, idade é um fator de risco independente de morte. Portanto, não é surpreendente que uma variante do MELD que, além do NaS, inclua idade como uma de suas variáveis apresente boa acurácia em prever maior mortalidade (23).

Apesar de o escore iMELD ter apresentado acurácia similar à do MELD-Na2 em estimar mortalidade em 3 meses, a inclusão da idade em um escore a ser utilizado no ordenamento de pacientes em lista de espera para transplante é discutível e por esta razão não foi incorporada ao MELD, pois favoreceria pacientes mais idosos, e não sabemos o impacto desta política em nosso meio, além das implicações éticas. Assim, com esta finalidade, o MELD-Na2 parece ser o mais adequado.

O MELD e seus derivados são variáveis contínuas que consideram todo o espectro de gravidade da doença, o que certamente é uma de suas vantagens. Contudo, em determinadas situações, pode ser conveniente usar o ponto de corte obtido da curva ROC que tenha maior poder discriminativo. Por exemplo, um paciente com escore MELD-Na2 de 20 (ou seja $>19,6$) teria uma probabilidade de 24,5% de morrer em 3 meses sem um TxH.

O desenvolvimento do escore MELD foi um dos maiores avanços da hepatologia e sua utilização aprimorou os critérios de alocação de órgãos para o transplante e o ordenamento dos pacientes em lista. É evidente que nenhum modelo ou escore é perfeito e estudos para o seu refinamento são sempre importantes e necessários.

Este estudo tem achados relevantes e implicações clínicas importantes, pois demonstra que a adição do sódio ao escore MELD melhora seu desempenho, tanto em 3 como em 6 meses da inclusão em lista de espera

para transplante, como preditor de mortalidade, havendo diferença estatística entre as curvas na análise aos 6 meses. Além disso, demonstra que o iMELD, incorporando o NaS e a idade, apresenta o melhor desempenho juntamente com o MELD-Na2 aos 3 meses e que o iMELD tem o melhor desempenho em relação aos outros modelos aos 6 meses.

Referências bibliográficas

1. UNOS. Ministério da Saúde - Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria no 1.160 de 29 de maio de 2006. Ministério da Saúde: <http://www.unos.org>; 2006.
2. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001 Feb;33(2):464-70.
3. Brandao A, Fuchs SC, Gleisner AL, Marroni C, Zanotelli ML, Cantisani G. Model for the end-stage liver disease and death prediction in a cohort of Brazilian patients on the waiting list for liver transplantation. *Clin Transplant*. 2008 Sep-Oct;22(5):651-6.
4. Luca A, Angermayr B, Bertolini G, Koenig F, Vizzini G, Ploner M, et al. An integrated MELD model including serum sodium and age improves the prediction of early mortality in patients with cirrhosis. *Liver Transpl*. 2007 Aug;13(8):1174-80.
5. Biggins SW, Rodriguez HJ, Bacchetti P, Bass NM, Roberts JP, Terrault NA. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology*. 2005 Jan;41(1):32-9.

6. Durand F, Valla D. Assessment of prognosis of cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 2008 Feb;28(1):110-22.
7. Gines P, Guevara M. Hyponatremia in cirrhosis: pathogenesis, clinical significance, and management. *Hepatology.* 2008 Sep;48(3):1002-10.
8. 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.
9. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, Saab S, Balan V, Schiano T, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology.* 2006 May;130(6):1652-60.
10. Biggins S, Kremers W, Benson J, Therneau TM, Kim WR. Impact of hyponatremia on mortality among liver transplant candidates in the US (abstract). *Hepatology.* 2006;44.
11. 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 Sep 4;359(10):1018-26.
12. Huo TI, Wang YW, Yang YY, Lin HC, Lee PC, Hou MC, et al. Model for end-stage liver disease score to serum sodium ratio index as a prognostic predictor and its correlation with portal pressure in patients with liver cirrhosis. *Liver Int.* 2007 May;27(4):498-506.
13. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.* 2001 Sep;35(3):421-30.

14. 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 Jan;124(1):91-6.
15. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988 Sep;44(3):837-45.
16. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology*. 1983 Sep;148(3):839-43.
17. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*. 2007 Mar;45(3):797-805.
18. Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, Descalzi VI, Podesta LG, Villamil FG. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transpl*. 2005 Mar;11(3):336-43.
19. Londono MC, Cardenas A, Guevara M, Quinto L, de Las Heras D, Navasa M, et al. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut*. 2007 Sep;56(9):1283-90.
20. Gitto S, Lorenzini S, Biselli M, Conti F, Andreone P, Bernardi M. Allocation priority in non-urgent liver transplantation: An overview of proposed scoring systems. *Dig Liver Dis*. 2009 Oct;41(10):700-6.
21. Huo TI, Lin HC, Huo SC, Lee PC, Wu JC, Lee FY, et al. Comparison of four model for end-stage liver disease-based prognostic systems for cirrhosis. *Liver Transpl*. 2008 Jun;14(6):837-44.

22. Jiang M, Liu F, Xiong WJ, Zhong L, Chen XM. Comparison of four models for end-stage liver disease in evaluating the prognosis of cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2008 Nov 14;14(42):6546-50.
23. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006 Jan;44(1):217-31.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

A alocação de fígados para transplante é muito complexa e a utilização do escore MELD representou um grande avanço. Além de um acurado modelo de prognóstico o MELD proporciona o ordenamento em lista de espera dos pacientes por critérios de gravidade. Entretanto, os modelos e escores possuem limitações e, em alguns pacientes, a sobrevida está relacionada a outros fatores, como o caso, por exemplo, dos pacientes cirróticos com ascite intratável ou hiponatremia. Sabemos que a hiponatremia nestes pacientes está relacionada a pior prognóstico, portanto a incorporação do NaS ao modelo poderia aprimorar seu desempenho, tendo sido estes os achados que evidenciamos neste estudo. Assim, a inclusão do NaS no escore MELD parece promissora e merece ser considerada.

Além disso, seria de grande interesse aumentar esta coorte com análise de novos casos e verificar o desempenho destes escores em uma amostra ainda maior de pacientes.

ANEXO 1

ESCORES PROGNÓSTICOS LISTA TXH

RESPONSÁVEL: _____

A. Nome: _____

B. Sexo ☐ M ☐ F

C. Data nascimento: _____ Idade em anos: _____

D. Data óbito: _____

E. Data inclusão em lista: _____

F. Data TxH: _____

G. Tipo sanguíneo: ☐ O ☐ A ☐ B ☐ AB

H. Causa da hepatopatia: ☐ álcool; ☐ VHC; ☐ VHB; ☐ VHC+álcool;
☐ CBP; ☐ hepatite auto-imune; ☐ CEP;
☐ hemocromatose;
☐ esteatohepatite não alcoólica;
☐ VHC+VHB; ☐ idiopática; ☐ outras.

I. CHC: ☐ sim ☐ não

J. TP (%) - inclusão

K. RNI - inclusão

L. Creatinina (mg/dl) - inclusão

M. BT (mg/dl) - inclusão

N. Na (mEq/l) - inclusão

O. Albumina (g/dl) - inclusão

P. Ascite prévia: ☐ sim ☐ não

Q. Encefalopatia prévia: ☐ sim ☐ não

R. Peritonite bacteriana espontânea prévia: ☐ sim ☐ não

S. Hemorragia digestiva alta prévia: ☐ sim ☐ não

T. MELD inclusão

U. MELD-Na inclusão

V. MELD-Na2 inclusão

W. iMELD inclusão

X. MESO inclusão

Y. Diálise: ☐ sim ☐ não

ANEXO 2**TERMO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS**

O presente estudo será realizado na Santa Casa de Porto Alegre. Este é um trabalho retrospectivo onde serão revisados prontuários e exames laboratoriais de pacientes atendidos pelos médicos desta instituição no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2008. Garantimos que os pacientes não serão identificados e que se manterá a confidencialidade das informações relacionadas a sua privacidade. Os dados serão utilizados unicamente para fins científicos. Comprometemo-nos a responder à instituição qualquer dúvida durante a realização do trabalho e proporcionar retorno de informações que forem julgadas relevantes para desenvolvimento assistencial e científico.