

Universidade Federal do Rio de Janeiro
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho

Alice Ruberti Schmal

Avaliação preditiva de mortalidade em portadores de cirrose hepática em lista de transplante hepático: Análise comparativa de novos escores prognósticos que incorporam o sódio sérico ao MELD com o escore MELD original

Rio de Janeiro
2010

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Schmal, Alice Ruberti

Avaliação preditiva de mortalidade em portadores de cirrose hepática em lista de transplante hepático: Análise comparativa de novos escores prognósticos que incorporam o sódio sérico ao MELD com o escore MELD original/ Alice Ruberti Schmal. -- Rio de Janeiro: UFRJ/ Faculdade de Medicina, 2010.

71 f. : il. ; 31 cm.

Orientadores: Cristiane Alves Villela Nogueira e Renata de Mello Perez

Dissertação (mestrado) – UFRJ/ Faculdade de Medicina, Clínica Médica, 2010.

Referências bibliográficas: f. 67-71

1. Cirrose hepática. 2. Hiponatremia. 3. Escore MELD. 4. Transplante hepático. 5. Mortalidade.- Tese. I. Nogueira, Cristiane Alves Villela. II. Perez, Renata de Mello. III. Universidade Federal do Rio de Janeiro. IV. Título.

Alice Ruberti Schmal

Avaliação preditiva de mortalidade em portadores de cirrose hepática em lista de transplante hepático: Análise comparativa de novos escores prognósticos que incorporam o sódio sérico ao MELD com o escore MELD original

Dissertação submetida ao Programa de Pós-graduação em Clínica Médica da Universidade Federal do Rio de Janeiro como parte dos requisitos necessários à obtenção de grau de Mestre em Clínica Médica.

Orientadoras: Cristiane Alves Villela Nogueira
Renata de Mello Perez

Rio de Janeiro
2010

Alice Ruberti Schmal

Avaliação preditiva de mortalidade em portadores de cirrose hepática em lista de transplante hepático: Análise comparativa de novos escores prognósticos que incorporam o sódio sérico ao MELD com o escore MELD original

Dissertação submetida ao Programa de Pós-graduação em Clínica Médica da Universidade Federal do Rio de Janeiro como parte dos requisitos necessários à obtenção de grau de Mestre em Clínica Médica.

Orientadoras: Cristiane Alves Villela Nogueira
Renata de Mello Perez

Banca examinadora:

Prof. Henrique Sérgio Moraes Coelho

Prof. Guilherme Ferreira da Motta Rezende

Prof. Guilherme Santoro Lopes

Aos meus pais Martin e Vitória

AGRADECIMENTOS

A meus pais Vitória e Martin e minha irmã Thaiz, que sempre me deram apoio em tudo na minha vida e me inspiram com a dedicação com que fazem tudo em suas vidas e tantas conquistas realizadas.

A meus sobrinhos Camille, Sophie e Heitor que me trazem tanta felicidade e carinho.

Às minhas queridas orientadoras Cristiane e Renata, que têm tanto carinho e amizade com todos os alunos e dão tanto estímulo e ensinamentos, mesmo com todas as dificuldades para fazer pesquisa no nosso Hospital.

Ao professor Henrique Sérgio que nos passa todo seu conhecimento de hepatologia e nos inspira sempre a realizar uma medicina atualizada.

Ao professor Ronir que nos orientou na análise estatística, trabalho indispensável para realização da tese.

Aos meus amigos de mestrado, em especial a Samanta, que trabalhou em conjunto comigo em toda coleta de dados.

Às minhas queridas amigas, em especial Claudia, Karina e Paula, que estão sempre ao meu lado, seja nos momentos difíceis ou de diversão.

RESUMO

Schmal, Alice Ruberti. Avaliação preditiva de mortalidade em portadores de cirrose hepática em lista de transplante hepático: Análise comparativa de novos escores prognósticos com o escore MELD. Rio de Janeiro, 2010. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2010.

Introdução e Objetivo: O escore MELD vem sendo utilizado como preditor de mortalidade em três meses nos pacientes listados para transplante hepático (TxH). Recentemente, a hiponatremia tem sido associada à maior mortalidade. Novos escores prognósticos vêm sendo elaborados incorporando o sódio à fórmula do MELD, como o MESO, MELD-Na e iMELD, na tentativa de melhorar o valor preditivo de mortalidade em pacientes listados para TxH. O Objetivo deste estudo foi avaliar o valor preditivo de mortalidade dos escores MESO, MELD-Na e iMELD e compará-los com o valor preditivo do MELD.

Métodos: Estudo retrospectivo em pacientes listados para TxH no período de jan/1997 a jul/2006. Foram incluídos pacientes com dados disponíveis, no momento da inscrição (\pm 6 meses), para o cálculo do MELD, MESO, MELDNa e iMELD. A área sob a curva ROC (AUROC) foi calculada para cada escore prognóstico, comparando-as entre si.

Resultados: Foram incluídos 754 pacientes (63% homens, idade 52 ± 12 anos) com tempo médio de seguimento de 18 meses. Foram excluídos 104 pacientes da lista de transplante por progressão de carcinoma hepatocelular ou melhora clínica com perda do critério para o transplante hepático ou perda de seguimento. A etiologia predominante foi hepatite C crônica (54%), seguida pela hepatopatia alcoólica

(15%). A maioria dos pacientes apresentava doença hepática avançada (Child B 52% e C 34%). A mediana do sódio sérico foi de 139 mEq/L (112-150) e 18% da população apresentava hiponatremia. A mortalidade global foi de 39% (9% em 3 meses, 16% em 6 meses e 25% em 12 meses) e associou-se a valores mais elevados dos escores MELD (16 vs 13), MESO (1.4 vs 0.95; $p < 0.001$), MELDNa (18 vs. 13; $p < 0,001$) e iMELD (36 vs. 31; $p < 0,001$). Não houve diferença estatisticamente significativa na análise comparativa das AUROC dos escores em relação à mortalidade em 3, 6 e 12 meses. Uma análise estratificada foi realizada separadamente em pacientes Child B e Child C, mostrando resultados semelhantes, sem diferença entre as AUROC. A análise de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo não demonstrou diferença significativa entre os escores estudados.

Conclusão: Apesar dos escores que associam sódio sérico ao MELD apresentarem bom desempenho como preditores de mortalidade, eles não se mostraram superiores ao MELD.

Palavras-chave: Cirrose hepática, sódio sérico, escore MELD, transplante hepático, mortalidade.

ABSTRACT

Schmal, Alice Ruberti. Mortality prediction in liver transplantation list: a comparison of Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score to serum Sodium-based models. Rio de Janeiro, 2010. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2010.

Backgrounds and aims: Model for End-stage Liver disease (MELD) score has been used as a prognostic marker in predicting three months survival in pre-transplant patients. Recently, hyponatremia has been associated with severe complications and a higher mortality rate. New prognostic scores have been created, incorporating serum sodium to MELD score, as MESO index, iMELD and MELDNa, in order to improve prognostic accuracy. The aims of this study were to evaluate the accuracy of these scores that include serum sodium in the MELD score formula to predict survival in 3, 6 and 12 months and to compare the accuracy of these scores with MELD score.

Methods: Data from cirrhotic patients listed for liver transplantation were retrospectively analyzed. Variables evaluated were MELD score, MESO index, iMELD, MELDNa and Child-Pugh score. Measurement of the area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) of each score to predict mortality in 3, 6 and 12 months was evaluated and compared to MELD. Results: Charts of 754 patients were included in the study (63% male; mean age 52 ±12). The main etiology of cirrhosis was HCV (54%), followed by alcohol (15%) and HBV (6%). Hyponatremia was detected in 18%. The overall mortality rate was 39%. At 3, 6 and 12 months there was no difference between the AUROC of all scores and MELD. A stratified analysis was separately performed in patients Child B and Child C and also showed similar AUROC. Analysis of sensibility, specificity, positive predictive value and negative

predictive value showed no difference between the different scores. Conclusions: So far, there is no evidence of superiority of the new scores that incorporate serum sodium in its formula, and thus MELD still seems to be the most validated tool in this setting.

Keywords: Cirrhosis, serum sodium, MELD score, liver transplantation and mortality.

LISTA DE FIGURAS E QUADROS

Quadro 1. Novos escores prognósticos que incluem o sódio sérico na fórmula do MELD.....	28
Quadro 2. Estudos comparativos que avaliaram MESO e MELD original.	33
Quadro 3. Estudos comparativos que avaliaram MESO e MELD original.	35
Quadro 4. Classificação de Child-Pugh*.....	39
Quadro 5. Fórmulas dos escores aplicados na população estudada	40
Figura 1. Análise comparativa de mortalidade (a) e escore Child-pugh (b) entre pacientes incluídos no estudo com grupo de pacientes excluídos por dados insuficientes.....	46
Figura 2. Evolução dos pacientes listados para transplante hepático (N= 650)	47
Figura 3. Mortalidade em fila de transplante hepático em 3, 6 e 12 meses (N = 650)	47
Figura 4. Análise comparativa do MELD, MESO, MELDNa e iMELD em dois grupos de pacientes (óbito vs. ativo ou pacientes transplantados).	49
Figura 5. As AUROC para MELD escore, MELDNa, MESO, iMELD como preditores de mortalidade em 3 meses (figura A), 6 meses (figura B) e 12 meses (figura C). ...	51
Figura 6. Análise das AUROC para MELD escore, MELDNa, MESO, iMELD como preditores de mortalidade em 3 meses (Figura A), 6 meses (Figura B) e 12-meses (Figura C) em pacientes Child B.....	53
Figura 7. Análise das AUROC para MELD escore, MELDNa, MESO, iMELD como preditores de mortalidade em 3 meses (A), 6 meses (B) e 12-meses (C) em pacientes Child C.	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dados Demográficos	44
Tabela 2. Dados demográficos de pacientes excluídos por dados insuficientes.	45
Tabela 3. Os valores das AUROC para MELD, MESO, MELDNa e iMELD na predição de mortalidade em 3, 6 e 12 meses.....	52
Tabela 4. Comparação das AUROC do MELD com outros escores (MESO, MELDNa e iMELD).....	52
Tabela 5. Comparação das AUROC do MELD com MESO, MELDNa e iMELD em pacientes Child B e Child C.	55
Tabela 6. Análise de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo dos escores MELD, MESO, MELDNa e iMELD na predição de mortalidade em 3, 6 e 12 meses.	56

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AUROC	<i>area under receiver operating characteristic curve</i>
IC 95%	Intervalo de confiança 95%
DP	Desvio padrão
VHB	Vírus da hepatite B
VHC	Vírus da hepatite C
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
MELD	<i>Model for end-stage liver disease</i>
MESO	<i>Model for end-stage liver disease to sodium</i>
iMELD	<i>Integrated model for end-stage liver disease</i>
MELDNa	<i>Model for end-stage liver disease with the incorporation of serum sodium</i>
MELD-AS	<i>MELD - ascites – sodium</i>
Na _s	Sódio sérico
TAP	Tempo e Atividade de Protrombina
PBE	Peritonite Bacteriana Espontânea
VPP	Valor Preditivo Positivo
VPN	Valor Preditivo Negativo
HR	<i>Hazard ratio</i>
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
TIPS	<i>Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts)</i>
UNOS	<i>United Network for Organ Sharing</i>
HUCFF	Hospital Universitário Clementino fraga Filho
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro

SUMÁRIO

Introdução.....	16
Objetivos.....	19
Revisão da Literatura.....	19
MELD.....	19
Metabolismo renal do sódio e hiponatremia.....	22
Valor prognóstico do sódio.....	24
Novos modelos de incorporação do sódio ao MELD.....	27
MELD-AS.....	29
MELD-Na.....	30
MESO <i>index</i> :.....	31
iMELD.....	34
MELDNa.....	35
PACIENTES E MÉTODOS.....	37
Desenho do estudo.....	37
Local de realização do estudo.....	37
Seleção da amostra.....	37
Critérios de inclusão.....	37
Critérios de exclusão.....	38
Métodos.....	38
Variáveis avaliadas.....	38
Métodos estatísticos.....	41
Aspectos Éticos.....	42
RESULTADOS.....	43
DISCUSSÃO.....	57

CONCLUSÕES	66
BIBLIOGRAFIA.....	67

INTRODUÇÃO

Pacientes portadores de cirrose hepática em lista de transplante apresentam historicamente alta taxa de mortalidade, devido ao longo tempo de espera até a intervenção cirúrgica. Desde 1997, o governo brasileiro assumiu o controle do transplante, adotando um cadastro único de pacientes candidatos ao transplante hepático, adotando critérios de compatibilidade ABO e ordem cronológica de alocação, ou seja, por ordem de inclusão na fila (1). A indicação para o transplante hepático baseava-se no escore de Child-Pugh, que considera em seu cálculo a bilirrubina e albumina séricas, tempo de atividade de protrombina, encefalopatia hepática e ascite, sendo as duas variáveis clínicas graduadas de acordo com a sua gravidade. Nos EUA, o escore de Child-Pugh era incluído no *status* UNOS como um dos critérios para avaliar gravidade da doença hepática (2). Entretanto, o escore de Child-Pugh apresenta algumas limitações, como a necessidade de avaliação de variáveis clínicas, que são examinador-dependentes, podendo apresentar enorme variabilidade. Além disso, o poder discriminatório é reduzido, pois o escore apresenta um intervalo de 5 a 15 pontos, dificultando a alocação dos pacientes na fila de transplante (3).

Nos últimos anos, observou-se um número crescente de candidatos ao transplante, porém com uma relativa estabilidade no número de órgãos doados. Com isso, o tempo de espera na fila elevou-se consideravelmente, assim como a mortalidade na fila, chegando a 20% em São Paulo no ano de 2006 (4). Tornou-se, portanto, de extrema necessidade o desenvolvimento de um escore prognóstico para auxiliar a alocação de pacientes na fila, levando em conta o estágio de gravidade de doença. Em 2000, um grupo multicêntrico desenvolveu o escore MELD que é calculado através de uma fórmula matemática que contempla exclusivamente variáveis laboratoriais, tendo como objetivo avaliar sobrevida em 3 meses nos pacientes submetidos ao TIPS (*Transjugular intrahepatic portosystemic shunts*). Através da regressão de Cox, quatro variáveis foram incluídas na fórmula, sendo três laboratoriais (bilirrubina total e creatinina séricas e INR) e uma variável clínica (etiologia da cirrose) (5). Posteriormente, esse novo escore foi aplicado em pacientes em lista de transplante hepático, demonstrando boa acurácia do MELD na predição de mortalidade na fila de transplante. Neste mesmo estudo, os autores

concluíram que a exclusão da única variável clínica (etiologia da cirrose) não reduzia a acurácia prognóstica no MELD, sendo então excluída definitivamente de sua fórmula (3). Dentre muitos estudos publicados, comparando a acurácia do MELD com o Child-Pugh, poucos demonstraram superioridade do primeiro (5-8) e os demais mostraram desempenho semelhante dos dois escores (7-18). Nenhum estudo mostrou inferioridade do MELD em relação ao Child (7-18). Ainda assim, diante das evidências de que o MELD apresentaria menos limitações que o Child, foi instituído nos Estados Unidos desde 2002 a mudança da política de alocação de pacientes na lista de transplante hepático, prevalecendo o critério de gravidade da doença através do escore MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) e não mais pelo *status* UNOS (10). No Brasil, isto ocorreu mais tardiamente a partir de julho de 2006.

Existem algumas críticas em relação ao MELD. Muitos pacientes portadores de cirrose avançada, com complicações graves, apresentam alta mortalidade e MELD baixo. Entretanto, foi demonstrado que a inclusão de variáveis clínicas à fórmula do MELD, como PBE, encefalopatia hepática, ascite e hemorragia digestiva não elevaram a acurácia do mesmo (3). Outro dado importante é a variabilidade da creatinina com o uso de diuréticos ou devido à patologia prévia, seja por doença de base como diabetes mellitus e hipertensão, muito prevalentes na população geral ou doença renal parenquimatosa. Além disso, há estudos demonstrando variabilidade de resultados através de diferentes métodos laboratoriais utilizados (19, 20). Por fim, o MELD não beneficia alguns pacientes que apesar de necessitarem de transplante hepático, não terão pontuação necessária para serem submetidos à cirurgia, como portadores de polineuropatia amiloidótica, doença policística, cirrose biliar primária com prurido intratável e cirróticos com síndrome hepatopulmonar (2). Portanto é necessária a reavaliação permanente do sistema de alocação de órgãos, sobretudo em locais onde a oferta de órgãos é limitada e o tempo de espera em lista é prolongado, como ocorre em nosso meio. Novas variáveis devem ser avaliadas isoladamente ou em associação com os escores já estabelecidos a fim de aprimorar o prognóstico dos pacientes listados para o transplante hepático.

O sódio sérico vem apresentando uma crescente importância em estudos com pacientes portadores de cirrose. Foi demonstrado que a hiponatremia está relacionada a uma maior taxa de mortalidade pré e pós-transplante hepático (21-27)

e a uma maior incidência de complicações graves como ascite refratária (21, 22, 28-30) e síndrome hepato-renal (28, 31). Sendo assim, recentemente, alguns estudos sugeriram que a incorporação do sódio sérico na formula do MELD poderia melhorar o valor preditivo de mortalidade em 3 meses dos pacientes em lista de transplante hepático (24, 30, 32, 33).

Nos últimos cinco anos, cinco novos escores foram criados, incorporando o sódio sérico à formula do MELD: MESO (*MELD to serum sodium ratio*) (34), iMELD (*integrated MELD*), que inclui o sódio sérico e idade (35), MELD-Na (36), MELDNa (37) e MELD-AS (30), que associa do sódio sérico e a presença de ascite refratária. Existem poucos estudos comparativos dos novos escores com o MELD, com resultados controversos e em populações heterogêneas. Somente dois estudos compararam simultaneamente três escores (MESO, iMELD e MELD-Na) ao MELD, sendo baseado em uma população asiática, tendo como etiologia predominante da cirrose a hepatite B crônica. Não há estudos comparativos utilizando a nova formula do MELDNa. Desta forma surgiu o interesse em realizar esta avaliação em uma população de pacientes brasileiros listados para transplante hepático em um centro no Rio de Janeiro.

OBJETIVOS

1. Avaliar o valor preditivo de mortalidade dos novos índices MESO, iMELD e MELDNa.
2. Comparar a acurácia preditiva de mortalidade entre os novos escores MESO, iMELD e MELDNa e o escore MELD.

REVISÃO DA LITERATURA

Pacientes portadores de cirrose hepática avançada apresentam alta taxa de mortalidade na fila de transplante. Portanto, é de extrema importância o desenvolvimento de escores prognósticos com boa acurácia preditiva de mortalidade para auxiliar na alocação de pacientes em espera para o transplante hepático. Desde o desenvolvimento do MELD em 2000, muitos estudos vêm sendo publicados a fim de avaliar o desempenho deste escore. Além disso, novos escores vêm sendo criados, com o objetivo de aprimorar a acurácia preditiva de mortalidade na fila de transplante, tentando assim, reduzir a mortalidade desses pacientes.

MELD

O escore MELD foi criado inicialmente para avaliar mortalidade em pacientes submetidos à colocação do TIPS. Inicialmente, esses pacientes eram avaliados através do escore de Child-Pugh. Entretanto, o escore de Child-Pugh apresenta limitações importantes. Primeiro, as variáveis clínicas são examinador-dependentes, podendo apresentar enorme variabilidade. A ascite pode apresentar variações importantes após ressucitação volêmica ou uso de diuréticos. Da mesma forma, a encefalopatia hepática pode ser precipitada por complicações como hemorragia digestiva ou reverter facilmente com lactulose (5). Além disso, o poder discriminatório é reduzido, pois existem apenas 8 estágios entre a pontuação mínima para ser listado (Child-Pugh B7) e a pontuação máxima (Child-Pugh C15). Assim, muitos pacientes podem apresentar a mesma pontuação, dificultando a

alocação dos mesmos na fila de transplante. Outra limitação é a utilização das variáveis laboratoriais de forma categorizada e não contínua. Isto prejudica a avaliação da função hepática, pois um paciente com bilirrubina sérica de 3mg/dL recebe a mesma pontuação de outro paciente com 30mg/dL. Da mesma forma, pacientes com albumina sérica de 2,8g/dL recebem a mesma pontuação de outro com 1,8g/dL, instituindo de forma errônea o mesmo grau de disfunção hepática (3).

Havia, portanto, a necessidade de uma avaliação adequada da sobrevida destes pacientes com doença hepática avançada que eram submetidos a um tratamento paliativo, enquanto aguardavam o transplante hepático. Foi então realizado um estudo em 231 pacientes submetidos à colocação de TIPS para tratamento de ascite intratável ou profilaxia secundária de hemorragia digestiva de repetição por varizes de esôfago. A sobrevida média foi de 1,4 ano. A sobrevida em pacientes com etiologia alcoólica e colestática foi semelhante, assim como em pacientes com doença viral, portadores de doenças não colestáticas e não relacionadas ao álcool. Após análise univariada, a gravidade da ascite, encefalopatia hepática, a classificação de Child-Pugh (A, B ou C), o escore de Child-Pugh (5-15), o aumento da bilirrubina total, creatinina sérica e INR foram associados à maior mortalidade, assim como a redução da albumina sérica. Entretanto, após análise multivariada, somente a bilirrubina, creatinina e INR se associaram independentemente à sobrevida. Foi observado que um aumento de 100% da creatinina, bilirrubina e INR, elevam o risco de óbito em 1,94; 1,3 e 2,17 vezes, respectivamente. A presença de etiologia viral ou outras doenças, exceto doença hepática alcoólica e colestática, elevaram em 90% o risco de morte, provavelmente devido a uma evolução mais agressiva da doença viral ou maior disfunção hepatocelular, sendo menos tolerante ao shunt porto-sistêmico. Portanto, inicialmente o escore era aplicado separadamente em dois grupos: pacientes com doença hepática alcoólica ou colestática e pacientes com hepatite viral ou outras etiologias. Baseado nesses dados, o MELD foi calculado a partir da seguinte fórmula:

MELD = 0,957 x log_e [creatinina (mg/dL)] + 0,378 x log_e [bilirrubina total (mg/dL)] + 1,120 x log_e (INR) + 0,643 x (etiologia da cirrose: 0 se colestática ou alcoólica e 1 para outras etiologias).

O MELD apresentou uma AUROC de 85% (IC95% 78 a 91%). Utilizando um *cutoff* de 0,25 para prever mortalidade em 3 meses, foi encontrada uma sensibilidade de 77%, especificidade de 79%, VPP de 63% e VPN de 85%.

Quando comparado ao MELD, o escore de Child-Pugh mostrou uma menor acurácia na predição de sobrevida. Este achado foi mais marcante em um subgrupo de pacientes classificados como Child B com disfunção renal. Em 12 pacientes Child B (8 ou 9) com creatinina sérica maior que 1,6mg/dL, o MELD previu uma sobrevida menor que 3 meses. Durante o seguimento, 9 entre 12 pacientes evoluíram para óbito. Por outro lado, 63 pacientes classificados como Child C (>10) e função renal normal, que teriam um prognóstico reservado pelo escore de Child, o MELD previu corretamente uma sobrevida maior que 3 meses em 52 pacientes .

Não houve diferença de resultados em relação ao escore MELD, quando a análise foi realizada separadamente em pacientes submetidos ao TIPS para tratamento de ascite intratável ou hemorragia digestiva. Portanto, independente da causa da indicação do TIPS, as variáveis relacionadas à menor sobrevida são bilirrubina total, creatinina, INR e etiologia da cirrose (5).

Após um ano do desenvolvimento do MELD, foi avaliado o desempenho deste escore em diferentes amostras na predição de mortalidade em 3 meses. Este foi aplicado nos seguintes grupos de pacientes: pacientes hospitalizados por descompensação hepática; pacientes ambulatoriais com cirrose de etiologia não colestatística (predominantemente viral); portadores de cirrose biliar primária (CBP) e um grupo heterogêneo de pacientes cirróticos de um período em que não havia disponibilidade de transplante hepático (análise retrospectiva). Foram excluídos pacientes portadores de CHC, comorbidades cardiopulmonares, sepsis, doença renal intrínseca, uso de álcool antes de 1 mês da hospitalização e pacientes internados para transplante hepático. No primeiro grupo analisado, a AUROC do MELD para prever mortalidade em 3 meses foi de 0,87 (IC95% 0,82-0,92), e do Child-Pugh 0,84 (IC95% 0,78-0,90). No grupo de pacientes ambulatoriais, a AUROC para o MELD foi de 0,80 (IC95% 0,69-0,90) em 3 meses e em pacientes com CBP foi de 0,87 (IC95% 0,71-1,0) em 3 meses. A análise retrospectiva foi realizada em 1179 pacientes. A AUROC encontrada para o MELD foi de 0,78 (IC95% 0,74-0,81) em 3 meses.

Posteriormente, foi avaliado o impacto da adição de variáveis clínicas ao MELD, como peritonite bacteriana espontânea, hemorragia digestiva por varizes de esôfago, ascite e encefalopatia hepática. Houve um aumento mínimo de 0,01 da AUROC para predição de mortalidade para PBE, hemorragia digestiva e encefalopatia hepática e de 0,03 para ascite. Por fim, o estudo também concluiu que a exclusão da etiologia da cirrose do MELD não modificou a acurácia desse escore. Assim, o MELD foi modificado, sendo retirada essa variável de sua fórmula. Este estudo mostrou equivalência do MELD em relação ao Child na predição de mortalidade, porém com a vantagem de não apresentar as limitações do Child (3).

Apesar de haver uma heterogeneidade de resultados na literatura sobre a superioridade do MELD em relação ao Child (7-9, 11-18), o critério de alocação de órgãos para transplante foi modificado, passando a se basear no escore MELD.

Metabolismo renal do sódio e hiponatremia

O metabolismo renal do sódio tem uma importância significativa na fisiopatogenia da formação de ascite e disfunção renal no paciente portador de cirrose. Está intimamente relacionado às alterações hemodinâmicas decorrentes da hipertensão portal, que levam a uma vasodilatação esplâncnica, vasoconstrição periférica e aumento dos níveis de catecolaminas, vasopressina e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (26, 38).

Uma das primeiras alterações da função renal na cirrose é a retenção de sódio, devido à incapacidade de excreção deste íon e água livre. Isto ocorre inicialmente em pacientes portadores de cirrose e ascite. Nesta fase, a redução da capacidade de excreção de água livre é moderada, sendo detectada apenas pela quantificação da diurese após sobrecarga hídrica. Esses pacientes são capazes de eliminar água normalmente e manter o sódio sérico normal quando há uma ingestão hídrica dentro dos limites normais. Quando essa quantidade é elevada, há maior retenção hídrica e conseqüentemente evolui com hiponatremia e hipo-osmolalidade (26). Entretanto, na medida em que há piora da função hepática, as alterações hemodinâmicas se exacerbam, levando a uma hipersecreção não osmótica de hormônio antidiurético. Assim, há uma incapacidade de excreção do sódio ingerido

na dieta, levando a uma retenção progressiva deste eletrólito, com uma concomitante diminuição da excreção de água livre. A água ingerida é retida em grande parte e o resultado é o surgimento da hiponatremia dilucional, formação de ascite e posteriormente disfunção renal. Portanto a retenção de sódio pode ser considerada um marcador da fase inicial das alterações hemodinâmicas e disfunção renal que ocorrem na cirrose (28, 39).

No paciente portador de cirrose hepática, a hiponatremia foi inicialmente definida arbitrariamente como sódio sérico abaixo de 130mEq/L (28, 38), sendo o limite inferior da normalidade 135mEq/L. Os pacientes com sódio sérico entre 130 e 135mEq/L não apresentariam por esta definição uma hiponatremia (26). Porém, os pacientes cirróticos com concentração sérica de sódio dentro deste intervalo apresentam uma redução da capacidade de excreção de água livre, mostrando aspectos clínicos e patogênicos semelhantes aos pacientes com sódio <130mEq/L. Há uma pior resposta ao tratamento clínico da ascite e maior incidência de complicações como encefalopatia hepática, PBE e SHR, ainda que em menor proporção que pacientes com NaS<130mEq/L (23, 26, 30). A prevalência de hiponatremia em pacientes cirróticos varia de 17 a 30% (23, 25, 27, 30, 33, 35, 37, 40). Quando são incluídos pacientes com sódio < 135mEq/L, este índice se eleva para 31 a 49,4% (23, 37).

Em pacientes cirróticos são observados dois tipos de hiponatremia, sendo de extrema relevância a distinção entre elas devido às diferentes abordagens terapêuticas e valores prognósticos.

A hiponatremia hipovolêmica é encontrada em pacientes com perda de volume extracelular, principalmente por perda renal, devido ao uso de altas doses de diuréticos, diurese aumentada e menos freqüentemente por perda gastrointestinal. Nestes casos é comum a presença de complicações como encefalopatia hepática, devido à alteração aguda de osmolalidade sérica.

O segundo e mais freqüente tipo é a hiponatremia hipervolêmica ou dilucional, em que a fisiopatogenia já foi descrita acima. Em contraste com a hiponatremia hipovolêmica, há um aumento do volume extracelular e plasmático, apresentando ascite e edema (38). Entretanto, devido à vasodilatação arterial, ocorre uma hipovolemia arterial efetiva. Pacientes com hiponatremia dilucional apresentam

doença hepática mais avançada, maior prevalência de disfunção renal, incluindo síndrome hepato-renal e pior resposta ao tratamento (26).

Valor prognóstico do sódio

Atualmente a importância da hiponatremia nos pacientes cirróticos vem crescendo, devido a sua associação à maior gravidade de doença hepática, sendo objeto de muitos estudos para tentar avaliar o seu valor prognóstico e associá-lo ao escore MELD (21, 24, 25, 27, 32, 40).

Em um estudo prospectivo, Borroni et al determinaram a prevalência de hiponatremia em pacientes cirróticos internados e avaliaram os fatores prognósticos de mortalidade em pacientes portadores de cirrose avançada. Cento e cinquenta e seis pacientes foram incluídos no estudo, sendo então classificados pela presença ou não de hiponatremia (≤ 130 mmol/L). A hiponatremia foi posteriormente subclassificada em leve (125-130mmol/L) e grave (< 125 mmol/L). A prevalência da hiponatremia em pacientes internados foi de 29,8%, significativamente maior que no o grupo ambulatorial (grupo controle) (29,8% x 13,5%; $p < 0,001$). A hiponatremia foi associada a um escore de Child-Pugh mais elevado, complicações como ascite, hemorragia digestiva, aumento de escórias nitrogenadas, maior taxa de infecção bacteriana e uso de diuréticos. A mortalidade encontrada no grupo com hiponatremia foi de 26,3% (IC 95% 14,5-38,1), sendo bem mais elevada que no grupo com sódio sérico normal (8,9% IC 95% 4,1-13,8; $p = 0,003$). Dentre os pacientes com hiponatremia grave (< 125 mmol/L), a mortalidade foi ainda maior, atingindo uma taxa de 48%. Entretanto, após análise de regressão logística, apenas a bilirrubina e uréia se correlacionaram independentemente com óbito (25).

Esses resultados foram corroborados posteriormente em uma avaliação prospectiva de 155 pacientes portadores de cirrose e ascite, hospitalizados por descompensação hepática. A hiponatremia ($\text{NaS} < 130 \text{mEq/L}$) foi encontrada em 54 pacientes (34,8%). Em 50% dos pacientes com hiponatremia, foram detectados fatores precipitantes como infecção (PBE, pneumonia e bacteremia primária) e hemorragia digestiva (varicosa e não-varicosa). A hiponatremia foi associada a complicações como ascite, insuficiência renal, inclusive SHR e maior mortalidade.

Esses resultados foram ainda mais marcantes entre os pacientes com hiponatremia espontânea (sem fatores precipitantes). Não houve registro de desenvolvimento de SHR em pacientes com $\text{NaS} > 130 \text{mEq/L}$. Entretanto, apesar de os pacientes hiponatrêmicos apresentarem uma menor sobrevida, a análise multivariada não demonstrou associação entre mortalidade e níveis de sódio sérico, sendo apenas significativos o escore de Child-Pugh, níveis de uréia sérica e carcinoma hepatocelular (21).

Outro estudo retrospectivo mais recente analisou o valor prognóstico de sódio como fator independente na mortalidade de pacientes portadores de cirrose hepática internados. Noventa e seis pacientes com $\text{MELD} \geq 10$ foram incluídos, sendo divididos em dois grupos: quarenta pacientes portadores de cirrose hepática que evoluíram para óbito e um grupo controle constituído por 56 pacientes vivos. Posteriormente foram randomizados quanto à presença ou não de hiponatremia. A prevalência global de hiponatremia foi de 28,13%. Entretanto, quando avaliados apenas os pacientes que evoluíram para o óbito, este valor se elevou para 50%. A presença de ascite, encefalopatia hepática e infecção bacteriana foram detectadas em 19%, 40% e 50%, respectivamente. Após análise estatística, os fatores de riscos independentemente associados à mortalidade foram a hiponatremia (OR 4,83, IC 95% 1,42 -16,49), história prévia de ascite (OR 3,42, IC 95% 1,13-10,33) e infecção associada (OR 4,83, IC 95% 1,55-15,03) (27).

Em uma coorte de pacientes portadores de cirrose hepática, listados para transplante, foi avaliado se a hiponatremia ($\text{NaS} < 135 \text{mmol/L}$) ou retenção hídrica seriam fatores preditivos independentes para óbito ou transplante, independentemente do MELD basal. A hiponatremia foi subclassificada em leve (131-134mmol/L), moderada (125 – 130mmol/L) e grave (<125mmol/L). A hidratação foi definida como água corporal total pela porcentagem de massa livre de gorduras (*fat-free mass*= peso corporal – total de gordura corpórea). A gordura corpórea total foi mensurada através de *dual energy X-ray absorptiometry*. Inicialmente foi realizada mensuração da água corporal total em voluntários saudáveis, sendo então detectada uma média de distribuição de 73%. Quando o valor de hidratação encontrado estava acima de 76%, considerava-se retenção hídrica, o que representa dois desvios padrões acima da média. A hiponatremia se associou à presença de ascite, maior retenção hídrica e maiores índices de MELD. O grupo de pacientes

com retenção hídrica apresentou maior média de idade, menores valores de sódio sérico e escore de MELD mais elevado. A sobrevida foi menor em pacientes portadores de hiponatremia (15% em 5 anos vs 41% no grupo com sódio normal) e de retenção hídrica (30% em 5 anos vs. 60% em pacientes sem retenção hídrica; $p = 0,0002$). A análise multivariada demonstrou que o risco de ocorrência do óbito aumentava em 12% para cada unidade acrescida no MELD, 7% para cada decréscimo de 1 mmol/L do sódio sérico e 17% para cada aumento percentual de hidratação. A análise bivariada de riscos do sódio sérico (como variável categórica) e do MELD demonstrou que o risco de óbito elevava em 3,7 vezes em pacientes com hiponatremia moderada (IC 95% 1,5 – 9,1; $p = 0,004$) e em 6,7 vezes no grupo com hiponatremia grave (IC 95% 1,6 – 27,5; $p = 0,008$), independentemente dos valores do MELD. O estudo concluiu que tanto o sódio sérico, como a retenção hídrica são fatores preditivos independentes de sobrevida (40).

Mais recentemente, foi avaliada a acurácia prognóstica do MELD e sódio em 308 pacientes portadores de cirrose listados para transplante hepático. Dentre os fatores avaliados na análise univariada, foram associadas à menor sobrevida em três e doze meses: a síndrome hepato-renal, ascite intratável, bilirrubina, albumina, INR, sódio sérico e MELD. A presença de encefalopatia hepática e falência renal foi associada à menor sobrevida somente em 12 meses. Após análise multivariada somente o MELD e sódio sérico associaram-se independentemente à sobrevida em 3 e 12 meses. A análise comparativa das AUROC para o sódio e MELD não mostrou diferença significativa em 3 meses (0,83; IC 95% 0,76 – 0,90 vs 0,79; IC 95% 0,71 – 0,86, respectivamente, $p = 0,4$) e 12 meses (0,70; IC95% 0,60 – 0,78 vs 0,77; IC 95% 0,70 – 0,80, respectivamente, $p = 0,14$) (32).

Tendo em vista a importante associação do sódio sérico à mortalidade dos pacientes portadores de cirrose hepática, vários autores avaliaram a incorporação do sódio sérico na análise do MELD score como preditor de mortalidade.

Em uma coorte retrospectiva com 513 pacientes em lista de transplante hepático, foi avaliado se a adição do sódio sérico ao MELD seria superior a este escore isolado. Enquanto o MELD score demonstrou um aumento da mortalidade de 20% a cada ponto adicionado (HR 1,20 [IC95%, 1,15-1,24], $P < 0,001$), a hiponatremia ($<126\text{mEq/L}$) foi novamente um importante fator preditivo independente de mortalidade em 3 e 6 meses, elevando este índice em 6 a 7 vezes (HR 7,78 [95%

CI 2,71-22,3], $P < 0,001$). Através da curva ROC, foi realizada uma análise comparativa do MELD isolado e associado ao sódio sérico, sendo este avaliado de duas formas: como variável contínua e categorizada em dois pontos de cortes (< 126 e < 131 mEq/L). Os resultados demonstraram que quando o MELD é associado ao sódio, há um aumento da área da curva ROC, quando comparado ao escore isolado tanto em 3 meses (MELD: 0,883; MELD + NaS contínuo: 0,897; MELD + NaS 126: 0,917 e MELD + NaS 131: 0,904) como em 6 meses (MELD: 0,871; MELD + NaS contínuo: 0,905; MELD + NaS 126: 0,921 e MELD + NaS 131: 0,910). A análise comparativa entre as AUROC do MELD isolado e do MELD associado ao sódio mostrou diferença estatisticamente significativa, além de levar a um aumento da acurácia de 3,4% em 3 meses e 5% em 6 meses. Além disso, tanto a análise de regressão logística como modelos de sobrevida demonstraram uma forte e independente contribuição do sódio sérico à mortalidade em 3 e 6 meses. (24).

Em outro estudo, o sódio < 130 mEq/L foi associado a um aumento do risco de mortalidade em 2,65 vezes, independente do MELD encontrado ($p < 0,001$). Um aumento de 1 mEq/L nos níveis de sódio sérico se associou a uma queda do *odds ratio* para o risco de óbito ($p = 0,048$). Ao associar a hiponatremia e sódio sérico ao MELD, houve um aumento significativo das AUROC encontradas [MELD isolado: 0,894 (IC95% 1,20 – 1,50); MELD + hiponatremia: 0,905 (IC95% 1,175 – 1,478) e MELD + sódio sérico: 0,908 (IC95% 1,180 – 1,483); $p < 0,001$] (33).

Novos modelos de incorporação do sódio ao MELD

Recentemente novos modelos matemáticos vêm sendo elaborados, incorporando o sódio sérico à fórmula utilizada para cálculo do MELD. Nos últimos cinco anos, cinco novos escores foram criados a fim de melhorar a acurácia prognóstica de mortalidade em curto prazo em pacientes portadores de cirrose hepática: MESO, MELD-Na, iMELD, MELDNa e MELD-AS. Muitos estudos vêm sendo publicados, avaliando o valor preditivo de sobrevida destes modelos em pacientes em lista de transplante, e se há alguma superioridade desses escores em relação ao MELD convencional.

Quadro 1. Novos escores prognósticos que incluem o sódio sérico na fórmula do MELD.

Escores	Fórmulas	Estudos prévios
MELD-AS	presença de ascite: + 4,46 pontos sódio sérico < 135mEq/L: + 4,53 pontos	Heuman et al (2004)
MELD-Na	$MELD-Na = MELD + 1,59 (135 - Na)$	Biggins et al (2006) Londono et al (2007) Huo et al (2008) Jiang et al (2008)
MESO	$MESO = (MELD / Na_S \text{ mEq/L}) \times 10$	Huo et al (2007) Huo et al (2008) Jiang et al (2008) Boursier et al (2009)
iMELD	$iMELD = MELD + (Idade \times 0,3) - (0,7 \times Na_S) + 100$	Luca et al (2007) Huo et al (2008) Jiang et al (2008)
MELDNa	$MELDNa = MELD - Na - [0,025 \times MELD \times (140 - Na)] + 140$	Kim et al (2008)

MELD-AS

Heuman et al realizaram estudo retrospectivo com 296 pacientes em lista de transplante hepático. Metade dos pacientes analisados apresentava doença hepática avançada, classificados como Child-Pugh C e 40% eram Child B. O sódio sérico menor que 135mEq/L foi detectado em 31% e a hiponatremia ($Na_S < 130mEq/L$) estava presente em 11%. Na análise multivariada, somente a ascite refratária, o MELD e sódio sérico baixo ($< 135mEq/L$) se mostraram como fatores preditivos independentes. Entre pacientes com MELD > 21 , somente o MELD se associou independentemente à mortalidade.

Baseado nesses resultados, a fórmula do MELD foi modificada, adicionando ao MELD 4,53 pontos na presença de hiponatremia ($Na < 135mEq/L$) e 4,46 pontos se houvesse ascite refratária. Este novo escore foi então denominado MELD-AS (MELD - ascite - sódio). No mesmo estudo, a importância da ascite refratária e do sódio sérico baixo foi posteriormente confirmada em um grupo de validação com 154 pacientes. A mortalidade pré-transplante de pacientes com MELD < 21 foi de 11,9% vs. 52,6% no grupo com MELD > 21 . Entre os pacientes com MELD baixo (< 21), o sódio sérico $< 135mEq/L$ se associou a uma mortalidade em 180 dias de 24,4% vs. 5,7% em pacientes com sódio normal ($p = 0,002$). Ainda neste grupo de pacientes, quando o limite inferior do sódio sérico era reduzido a 130mEq/L, a mortalidade se elevava para 50% ($p < 0,001$). Da mesma forma, a ascite refratária se associou a 28,6% de mortalidade, quando comparado a 4,5% em pacientes com ascite controlada ou a ausência da mesma ($p < 0,001$). A presença de ascite refratária e sódio sérico baixo estavam presente 22 pacientes, com mortalidade de 45,5% em 180 dias, quando comparado a uma mortalidade de 4,4% dos pacientes sem ascite e com sódio sérico normal. No grupo de pacientes com MELD alto (> 21) esta associação não foi observada. A acurácia preditiva de mortalidade do MELD-AS em 180 dias foi avaliada pela AUROC. A superioridade do MELD-AS em relação ao MELD (0,768 vs. 0,638; $p < 0,05$) foi evidente somente entre pacientes com MELD abaixo de 21 (30).

MELD-Na

O MELD-Na foi o segundo escore que incorporou o sódio sérico à fórmula do MELD escore. Foi desenvolvido em um estudo coorte multicêntrico com 753 pacientes, com uma população predominantemente portadora de hepatite C crônica (46%). O sódio foi avaliado como uma variável contínua, que mostrou estar inversamente relacionada à mortalidade. Entretanto, os resultados demonstraram que a associação do sódio sérico com a mortalidade reduzia gradualmente quando este se encontrava acima de 135mEq/L, sem importância prognóstica significativa quando a concentração sérica estava em 135 ou ≥ 140 mEq/L. Baseado nesses fatos, esse escore foi criado, utilizando um limite superior do sódio sérico em 135mEq/L e inferior em 120mEq/L. O limite inferior foi definido por duas razões: primeiro pela pequena amostra de pacientes com sódio < 120 mEq/L e segundo porque o sódio teria um impacto muito importante, sendo necessário um limite, como já é estabelecido com a creatinina na fórmula do MELD. Assim foi desenvolvido através da seguinte fórmula:

$$\text{MELD-Na} = \text{MELD} + 1,59 (135 - \text{Na})$$

Para cada unidade de Na_s reduzida, entre um intervalo de 120 e 135mEq/L, há um aumento de 1,59 do escore MELD. Portanto quanto mais grave a hiponatremia, maior será o MELD, beneficiando os pacientes com baixos níveis séricos deste íon. A análise da curva ROC, não demonstrou diferença significativa entre o MELD e o MELD-Na (0,86 vs. 0,88; $p = 0,69$). O autor justifica esse resultado pela amostra reduzida de pacientes com hiponatremia. Entretanto, esta prevalência não é citada no estudo. Em relação à mortalidade, a taxa global foi de 8,9%. Após análise de curva de sobrevida em 6 meses, observou-se que um MELD-Na com valores de 20, 30 e 40 apresentavam um risco de morte de 6%, 16% e 37%, respectivamente. Quando comparado ao MELD, este novo modelo mostrou benefício apenas em pacientes com hiponatremia, que corresponde ao grupo com maior mortalidade. Para pacientes com sódio sérico normal ou MELD elevado, o MELD-Na oferece pouca prioridade na fila. Portanto, o MELD-Na parece ser um método que poderia

trazer benefícios para o grupo de pacientes com MELD baixo e doença hepática avançada com hiponatremia. Porém, o estudo não conseguiu demonstrar superioridade deste escore em relação ao MELD (36).

Posteriormente, o MELD-Na foi avaliado isoladamente e associando-o à ascite não controlada. Não foi encontrada diferença significativa no valor preditivo de sobrevida em 3 e 12 meses, quando comparado com a avaliação do MELD e sódio individualmente. A AUROC do MELD-Na foi de 0,83 e 0,78 em 3 e 12 meses, respectivamente. A adição da ascite não controlada ao MELD-Na não elevou o a acurácia do MELD ou MELD-Na, sendo a AUROC encontrada de 0,84 e 0,77, respectivamente. Não houve diferença significativa entre as AUROC de ambos os escores como preditores de mortalidade em 3 e 12 meses (32).

O MELD-Na vem sendo foco de muitos estudos, entretanto, a maioria deles também não demonstrou superioridade na predição de mortalidade em 3, 6 e 12 meses quando comparado ao MELD (34, 36, 41, 42). Somente um estudo demonstrou uma maior AUROC em 6 meses, com significância estatística (43).

MESO *index*:

Recentemente um novo escore foi elaborado em uma população de pacientes portadores de cirrose hepática submetidos à medida de gradiente de pressão portal, sendo denominado MESO. O estudo retrospectivo avaliou 213 pacientes. A etiologia predominante da cirrose na amostra era de hepatite B crônica (59%), seguida pela hepatite C crônica (15%). Inicialmente foi calculado o MELD e posteriormente o MESO através da seguinte fórmula:

$$\text{MESO} = (\text{MELD} / \text{Na}_s \text{ mEq/L}) \times 10$$

Após análise estatística, o escore de Child-Pugh foi correlacionado ao MESO, MELD, sódio sérico (Na_s) e MELD-Na (36). Os três parâmetros mostraram fortes correlações com o Child. Entretanto, o MESO apresentou a melhor correlação, uma vez que utiliza tanto o MELD como o Na_s .

A análise de sobrevida em 3 meses utilizando o Child-Pugh, Na_S , MESO e MELD-Na demonstrou que não houve significância estatística entre o MELD e o Na_S ($p=0,34$), entre o MELD e o MESO ($p=0,675$) e entre o MESO e Na_S ($p=0,359$). Em relação à área sob curva ROC do MELD-Na, não houve diferença significativa com os demais índices.

Na análise estratificada dos pacientes Child A ou B, o MESO apresentou uma área maior quando comparado com o MELD isolado. Já entre os pacientes Child B ou C, esta comparação não demonstrou significância estatística. O melhor ponto de corte para o MESO na análise da curva ROC foi de 1,6. Quando $>1,6$, a sensibilidade encontrada foi de 50%, especificidade de 97%, VPP 53,8% e VPN 96,5%. Quando comparado ao MELD e Na_S , houve uma melhora da especificidade e do VPP, com maior redução da sensibilidade.

Para análise da sobrevida em 3, 6 e 12 meses, o MESO foi categorizado nos seguintes intervalos: MESO baixo ($<0,8$), intermediário ($>0,8$ e $<1,6$) e alto ($>1,6$). Em pacientes com MESO $<0,8$ foi observada mortalidade nula, 1% e 4% em 3, 6 e 12 meses, respectivamente. O MESO intermediário associou-se a uma mortalidade de 7%, 12% e 21%, enquanto que no grupo com MESO $>1,6$, a taxa encontrada foi de 53%, 76% e 84,6%, respectivamente ($p<0,001$ para os três intervalos). Este novo modelo parece beneficiar pacientes com MELD baixo e hiponatremia. Entretanto, o autor destaca que o estudo foi aplicado em uma população em que há predomínio de infecção pelo VHB, sendo necessário aplicar este índice em diferentes populações. Além disso, o estudo foi aplicado em uma pequena amostra, o que pode interferir nos resultados encontrados (34).

Mais recentemente, o mesmo autor demonstrou em população maior, uma AUROC do MESO superior ao MELD original (43). Entretanto, esses resultados não foram confirmados posteriormente (41).

Quadro 2. Estudos comparativos que avaliaram MESO e MELD original.

Estudo	Predição de Mortalidade	AUROC	Superioridade em relação ao MELD
Huo et al 2007	3 meses	MELD:0,79 MESO: 0,795	Somente em pacientes Child A e B ($p < 0,001$).
Huo et al 2008	3 meses 6 meses	MELD:0,773 MESO:0,784 MELD:0,735 MESO: 0,747	Em 3 e 6 meses ($p = 0,013$ e $p < 0,001$). Sobreposição IC 95%
Jiang et al 2008	3 meses 6 meses 12 meses	MELD:0,723 MESO: 0,712 MELD:0,715 MESO: 0,708 MELD:0,694 MESO: 0,689	Sem significância estatística
Lv et al 2009	1 mês 3 meses	MELD:0,819 MESO: 0,866 MELD:0,820 MESO: 0,875	Maior acurácia. Sobreposição IC 95%.

iMELD

Ainda na tentativa de aprimorar o valor preditivo de mortalidade do MELD, 310 pacientes portadores de cirrose, submetidos à medida de gradiente de pressão portal, foram analisados retrospectivamente. A sobrevida global encontrada em 3, 6 e 12 meses foi respectivamente de 88%, 84% e 77%. Após a análise bivariada, a idade, bilirrubina, albumina e creatinina séricas, INR, sódio sérico e MELD foram associados à maior mortalidade. Entretanto após a análise multivariada, somente o MELD score, o sódio sérico e idade, como variáveis contínuas, foram associados ao aumento do risco de morte (MELD: HR, 1,07; IC95% 1,04-1,09; $p < 0,0001$; Na_s : HR, 0,95; IC95% 0,92-0,97; $p = 0,001$ e idade: HR, 1,02; IC95% 1,00-1,04; $p = 0,027$).

Diante dos resultados obtidos, através do modelo de regressão de Cox, foi elaborado o iMELD com a seguinte fórmula:

$$\mathbf{iMELD = MELD + (Idade \times 0,3) - (0,7 \times Na_s) + 100}$$

A análise da AUROC para o iMELD foi 13,4% maior que a área encontrada com o MELD score. Além disso, houve uma melhor acurácia do novo score, quando comparado ao MELD original, na predição de mortalidade em 3 e 6 meses. Para validação do novo modelo, este foi aplicado em 451 pacientes em lista de transplante hepático, com características semelhantes ao grupo inicial. O iMELD apresentou um melhor valor preditivo, demonstrado através de uma maior razão estatística (82,0 vs 41,4 no modelo de Cox; 81,3 vs 50,5 no modelo logístico). A AUROC do iMELD foi 8% maior que o MELD original nesse grupo estudado (35).

Quadro 3. Estudos comparativos que avaliaram MESO e MELD original.

Estudo	Predição de Mortalidade	AUROC	Superioridade em relação ao MELD
Luca et al 2007	3 meses 6 meses 12 meses	MELD:0,700/iMELD:0,760 MELD:0,710/iMELD:0,790 MELD:0,690/iMELD:0,780	Não houve análise comparativa das curvas
Jiang et al 2008	3 meses 6 meses 12 meses	MELD:0,723/iMELD:0,841 MELD:0,715/iMELD:0,806 MELD:0,694/iMELD:0,783	P<0,05 (em 6 meses)
Huo et al 2008	3 meses 6 meses	MELD:0,773/iMELD:0,807 MELD:0,735/iMELD:0,797	P< 0,01 (em 3 e 6 meses) Sobreposição dos IC 95% em 3 m

MELDNa

Recentemente, um grande estudo com 14 mil pacientes demonstrou um importante impacto da concentração do sódio sérico na sobrevida dos pacientes em lista de transplante hepático. Entretanto, foi observado que quando este se encontra em um intervalo entre 125 e 140mmol/L, o efeito era ainda mais significativo, elevando o risco de mortalidade em 5% para cada decréscimo de unidade de sódio sérico. Este novo dado impulsionou os autores a criar um novo escore prognóstico, denominado MELDNa, elevando o limite superior do sódio sérico para 140mmol/L com a seguinte fórmula:

$$\text{MELDNa} = \text{MELD} - \text{Na} - [0,025 \times \text{MELD} \times (140 - \text{Na})] + 140$$

(Sódio sérico entre 125 e 140mmol/L)

A utilização desta fórmula demonstra que um paciente com hiponatremia pode ter até 13 pontos acrescidos ao MELD, sendo então priorizado na fila do transplante hepático. Para a maioria da população estudada, com o sódio acima de 135mmol/L (61%), o MELDNa é muito semelhante ao MELD. Da mesma forma, quando este último apresenta-se acima de 30, o efeito da hiponatremia é mínimo.

Portanto, o MELDNa beneficiaria principalmente pacientes com MELD moderado e hiponatremia. A análise de calibração e discriminação, comparando a predição de mortalidade do MELD e MELDNa com a mortalidade observada na fila de transplante hepático, demonstrou uma superioridade do MELDNa na predição de mortalidade em 90 dias, quando comparado ao MELD score, ou seja, os dados previstos pelo MELDNa se aproximaram mais à realidade que os resultados previstos pelo MELD.

Além disso, este estudo demonstrou que se o MELDNa tivesse sido aplicado à população em lista de transplante hepático, 23% dos pacientes que evoluíram para óbito poderiam ter sido priorizados na fila de transplante e provavelmente 7% dos óbitos poderiam ter sido prevenidos. (37)

Em resumo, o score MELD vem sendo utilizado atualmente em muitos países como critério para alocação de órgãos em fila de transplante hepático. Entretanto, como já citado anteriormente, muitos pacientes com doença hepática avançada possuem um valor de MELD baixo, não sendo priorizado na lista para o transplante hepático. Portanto, é preciso avaliar outros fatores prognósticos como o sódio sérico, seja isolado ou adicionando-o ao MELD, a fim de melhorar o valor preditivo destes índices e detectar pacientes potencialmente graves com MELD baixo, reduzindo assim o índice de mortalidade na fila de transplante.

Os novos índices (MESO, MELDNa e i-MELD) vem sendo recentemente avaliados e comparados, porém com resultados controversos e em populações heterogêneas, sendo muitos desses estudos baseados em amostras populacionais orientais, com etiologia predominante da cirrose por VHB. Além disso, não há estudos comparativos do MELDNa com o MELD score e os outros scores citados anteriormente.

Portanto, é preciso realizar um estudo comparativo de todos os scores (MELD, MESO, iMELD e MELDNa) em uma população ocidental, onde há predomínio de VHC como etiologia predominante.

PACIENTES E MÉTODOS

Desenho do estudo

Estudo retrospectivo de uma coorte de pacientes portadores de cirrose hepática listados para o transplante hepático.

Local de realização do estudo

Estudo realizado no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF/ UFRJ), hospital de referência no atendimento de pacientes portadores de doenças do fígado.

Seleção da amostra

Foram incluídos os pacientes acompanhados no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, portadores de cirrose hepática, que foram listados para o transplante hepático durante o período de janeiro de 1997 a julho de 2006.

Crítérios de inclusão

- a) Pacientes portadores de cirrose hepática listados para o transplante hepático de qualquer etiologia ou estágio de doença.
- b) Idade maior que 12 anos e menor que 70 anos
- c) Informação disponível no momento da inscrição para o transplante (+/- 6 meses) do sódio sérico, bilirrubina total, INR e creatinina, sendo estes três últimos utilizados para o cálculo do MELD.

- d) Informações disponíveis de dados laboratoriais (Albumina, TAP, bilirrubina total) e clínicos (encefalopatia hepática e ascite) para cálculo do escore de Child-Pugh.

Critérios de exclusão

- a) Pacientes já submetidos ao transplante hepático
- b) Pacientes portadores de infecção por HIV
- c) Insuficiência hepática fulminante
- d) Pacientes portadores de doenças sem cirrose, como polineuropatia amiloidótica familiar, litíase intra-hepática, colangite esclerosante primária, adenomatose hepática.
- e) Pacientes excluídos da lista de transplante por progressão de carcinoma hepatocelular, pacientes com melhora clínica evoluindo com falta de critério para o transplante hepático ou perda de seguimento.

Métodos

A partir da lista de pacientes candidatos para o transplante hepático no HUCFF foi realizada revisão dos prontuários por duas pesquisadoras e três alunas do Programa de Iniciação Científica da UFRJ, após treinamento com as pesquisadoras.

Variáveis avaliadas

- a) Etiologia da cirrose
- b) Evolução:
 - Ativo: paciente que permaneceu vivo na lista de transplante até o fim do estudo

- Transplante: paciente que foi submetido ao transplante hepático durante o período do estudo.

- Óbito: sendo avaliado o tempo até esse evento

Pacientes submetidos ao transplante hepático foram incluídos no grupo de sobrevida (ativos na lista de transplante e transplantados).

c) Índice de Child-Pugh:

Foi determinado através das variáveis laboratoriais (bilirrubina, creatinina e tempo de ativação de protrombina) e variáveis clínicas (encefalopatia hepática e ascite), baseadas em dados de prontuários ou da ficha de inscrição do transplante hepático. Os pacientes foram classificados em Child A (5 a 6 pontos), Child B (7 a 9 pontos) e Child C (10 a 15 pontos) de acordo com a pontuação do quadro 2.

Quadro 4. Classificação de Child-Pugh*

	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Ascite	Ausente	Leve	Moderada
Encefalopatia hepática	Ausente	Grau I/II	Grau III/IV
Albumina (g/dL)	>3,5	2,8 - 3,5	<2,8
Bilirrubina Total (mg/dL)	≤2	2,1 - 3,0	> 3
Tempo de protrombina **	<4	4 - 6	>6

*Child A: 5 a 6 pontos; Child B: 7 a 9 pontos; Child C: 10 a 15 pontos

** Segundos acima do valor normal

Em relação aos dados registrados em prontuários, as variáveis clínicas foram definidas da seguinte forma:

- Ascite:
 - Ascite leve: Foi considerada quando havia relato ao exame físico a presença de “ascite de pequeno volume”, “ascite leve” ou macicez móvel de decúbito, sendo atribuídos 2 pontos.
 - Ascite moderada: Foi considerada na presença de relato de “ascite moderada”, “ascite tensa ou de grande volume”, sendo atribuídos 3 pontos.

- Encefalopatia hepática
 - Grau I: Alteração do ciclo sono-vigília, humor ou comportamento, com ou sem presença de Asterix, sendo atribuídos 2 pontos.
 - Grau II: Sonolência e desorientação com presença de asterix, sendo atribuídos 2 pontos.
 - Grau III: Esturpor ou coma com resposta a estímulos, sendo atribuídos 3 pontos.
 - Grau IV: Coma profundo sem resposta a estímulos, sendo atribuídos 3 pontos.

d) Sódio sérico:

Definido como hiponatremia quando menor que 135mEq/L.

O método utilizado através de automação eletrodo íon-seletivo (ISE), com valor de referência de 136 a 145mEq/L.

e) MELD, MESO, MELDNa e iMELD:

Foram utilizadas as fórmulas já estabelecidas (quadro 3).

Quadro 5. Fórmulas dos escores aplicados na população estudada

Escores	Fórmulas	Referências
MELD	$MELD = 9,6 \times \log_e [\text{creatinine (mg/dL)}] + 3,8 \times \log_e [\text{total bilirrubina (mg/dL)}] + 11,2 \times \log_e (\text{INR}) + 6,43$ (intervalo de 6 a 40)	Kamath et al 2000
MESO	$MESO = (MELD / Na_S \text{ mEq/L}) \times 10$	Huo et al 2007
iMELD	$iMELD = MELD + (\text{Idade} \times 0,3) - (0,7 \times Na_S) + 100$	Luca et al 2007
MELDNa	$MELDNa = MELD - Na - [0,025 \times MELD \times (140 - Na)] + 140$	Kim et al 2008

A dosagem da creatinina sérica foi realizada através do método cinético, sendo o valor de referência até 1,3 mg/dL.

Em relação à bilirrubina total o método utilizado foi colorimétrico, sendo o valor de referência de 0,3 a 1,2 mg/dL.

O tempo de ativação de protrombina é realizado através da fotometria automatizada, sendo o valor normal entre 11 e 14 segundos ou quando a atividade encontra-se acima de 70%.

O escore MELD de pacientes com carcinoma hepatocelular foi pontuado exclusivamente pela fórmula descrita acima, sem atribuição de pontuação adicional relativa à presença de tumor acima de 2cm.

f) Uso de diuréticos e origem do paciente:

Foi avaliado o uso de diuréticos nesses pacientes, pois estas medicações podem alterar o metabolismo renal do sódio podendo levar a uma hiponatremia.

Foram também avaliados a origem do paciente (atendimento ambulatorial ou internado), data da realização dos exames e se houve alguma complicação decorrente da cirrose que possa levar a alterações dos níveis séricos de sódio ou creatinina.

Métodos estatísticos

Os dados estudados foram analisados através do programa SPSS versão 17 (SPSS, Inc., Chicago, IL, EUA).

As variáveis categóricas foram expressas como frequência absoluta (n) e relativa (%). As variáveis numéricas foram expressas por média, desvio-padrão e mediana, quando recomendado.

Os escores foram comparados em dois grupos (óbito vs. não-óbito) com teste *t-Student*.

Para avaliação da acurácia dos novos índices foi realizada curva ROC para cada escore, avaliando predição de mortalidade em 3, 6 e 12 meses, comparando-as com o MELD, através do software MedCalc para Windows versão 11.1.0.0 (MedCalc statistic software, Mariakerke, Bélgica). O melhor ponto de corte de cada

escore foi calculado através da curva ROC, a fim de maximizar a sensibilidade e especificidade simultaneamente, sendo posteriormente calculados os valores preditivos positivo e negativo e avaliado intervalo de confiança 95% (IC95%). Foi adotado o nível de significância de 0,05 ($\alpha = 5\%$). Níveis descritivos (P) iguais ou inferiores a esse valor foram considerados significantes.

Aspectos Éticos

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Clementino Fraga Filho em 09 de maio de 2008 (projeto CEP – 015/08 e DP – 015/08).

Não foi utilizado Termo de Consentimento Informado devido à dificuldade de contato com muito pacientes, devido inclusive a óbito, em acordo com o comitê de ética em pesquisa.

O projeto incluiu pacientes com idade menor que 18 anos por avaliar o MELD na amostra, que é utilizado em pacientes maiores que 12 anos. Por ser um estudo retrospectivo, sem intervenção ou prejuízo à população vulnerável, foi aprovado pelo Comitê de Ética.

RESULTADOS

Foram inicialmente avaliados 1339 pacientes, sendo 585 excluídos devido a dados insuficientes. Dentre os 754 pacientes com dados disponíveis para análise, 104 pacientes foram excluídos da lista de transplante por progressão de carcinoma hepatocelular, melhora clínica, evoluindo com falta de critério para o transplante hepático ou perda de seguimento. Portanto, foram incluídos na análise 650 pacientes.

Os dados demográficos podem ser observados na **tabela 1**.

Tabela 1. Dados Demográficos

Número de pacientes	650
Idade (anos), média ± DP	52 ± 12
Masculino, n (%)	409 (63)
Etiologia da cirrose, n (%)	
Hepatite C	350 (54)
Álcool	99 (15)
Hepatite B	40 (6)
Criptogênica	48 (7)
Hepatite auto-imune	26 (4)
Doenças Colestáticas	17 (3)
NASH	12 (2)
Outros	58 (9)
Child-Pugh score, n (%)	
A	85 (14)
B	314 (52)
C	207 (34)
Tempo de seguimento (meses), mediana (min – max)	13 (0 - 47)
Sódio sérico (mEq), mediana (min – max)	139 (112 - 150)
Sódio sérico < 135mEq/L, n (%)	113 (18)
CHC, n (%)	92 (13)
MELD (média ± DP)	14 ± 6
MELDNa, (média ± DP)	17 ± 11
MESO, (média ± DP)	1,06 ± 0,44
iMELD, (média ± DP)	33 ± 11

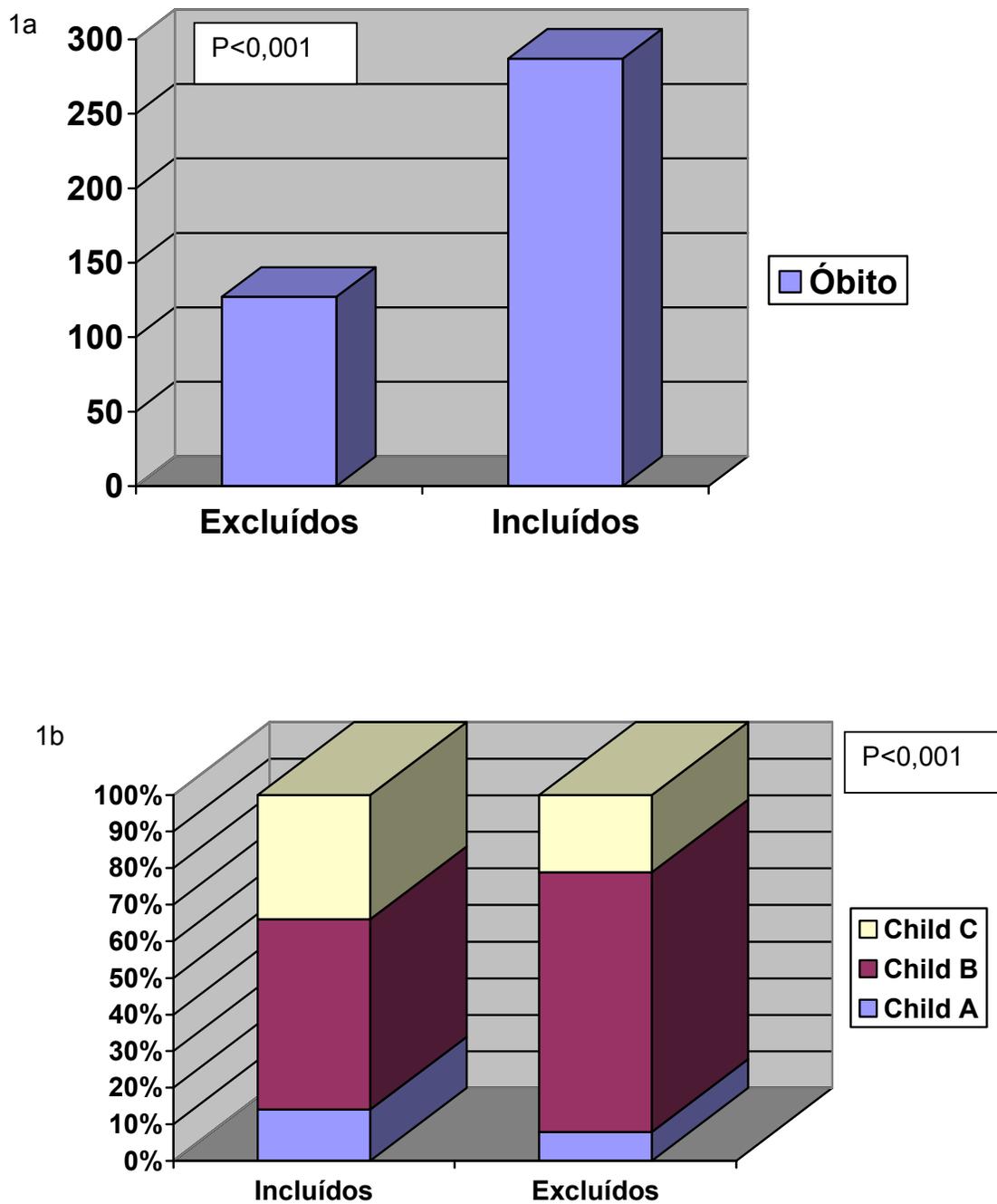
Devido ao grande número de pacientes excluídos por falta de dados, foi realizada uma análise dos dados demográficos desses pacientes assim como gravidade de doença através do score de Child-pugh e mortalidade na fila de transplante. Os resultados dos dados demográficos não demonstraram diferença em relação à população estudada (tabela 2), assim como a presença de CHC ($p=0,665$). Entretanto, o grupo de pacientes incluídos no estudo apresentava doença hepática

mais avançada, com maior proporção de pacientes classificados como Child C e uma maior mortalidade quando comparado com o grupo de pacientes excluídos por dados insuficientes (figura 1a e 1b).

Tabela 2. Dados demográficos de pacientes excluídos por dados insuficientes.

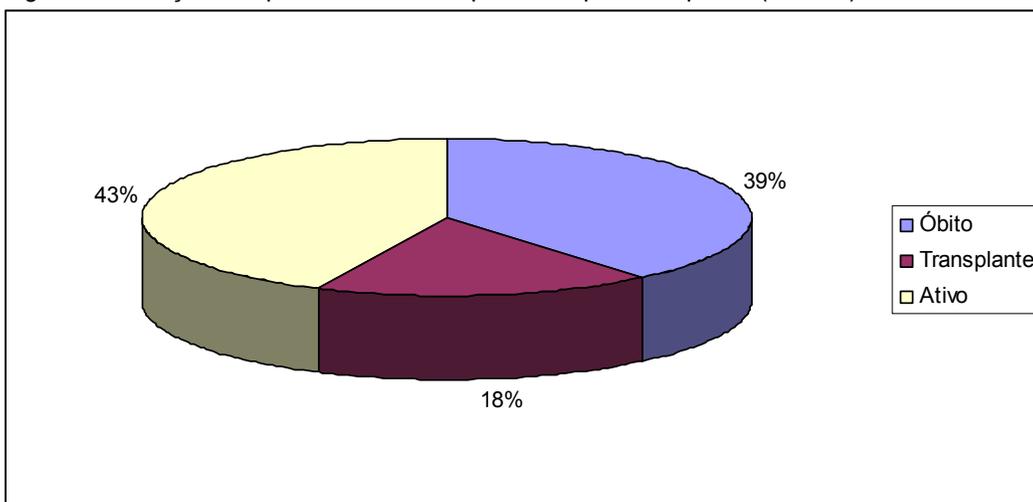
Numero de pacientes	585
Gênero (%)	64
Idade (anos), média \pm DP	51 \pm 12
Etiologia da cirrose, n (%)	
Hepatite C	47,8
Álcool	15,4
Hepatite B	6,3
Criptogênica	6,3
Hepatite auto-imune	4,3
Doenças Colestáticas	4,6
NASH	1,2
Outros	14,2
CHC (%)	13
Eventos (%)	
Óbito	22,9
Transplantado	14
Ativo	51,2
Excluído	11,9

Figura 1. Análise comparativa de mortalidade (a) e escore Child-pugh (b) entre pacientes incluídos no estudo com grupo de pacientes excluídos por dados insuficientes.



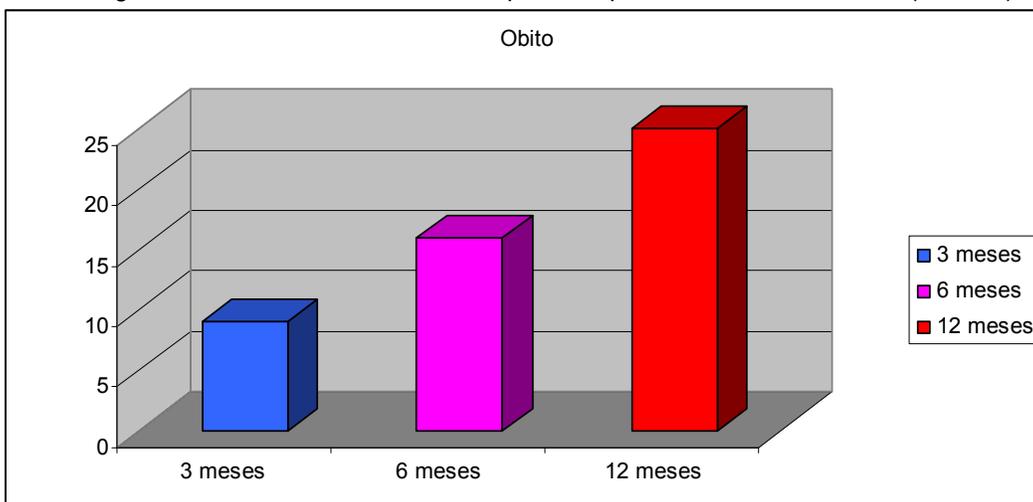
Em relação à evolução dos pacientes incluídos no estudo (ativo, transplantado ou óbito), 18% foram submetidos ao transplante hepático e 39% evoluíram para o óbito (Figura 2).

Figura 2. Evolução dos pacientes listados para transplante hepático (N= 650)



A mortalidade em 3, 6 e 12 meses foi respectivamente 9%, 16% e 25% (Figura 3).

Figura 3. Mortalidade em fila de transplante hepático em 3, 6 e 12 meses (N = 650)

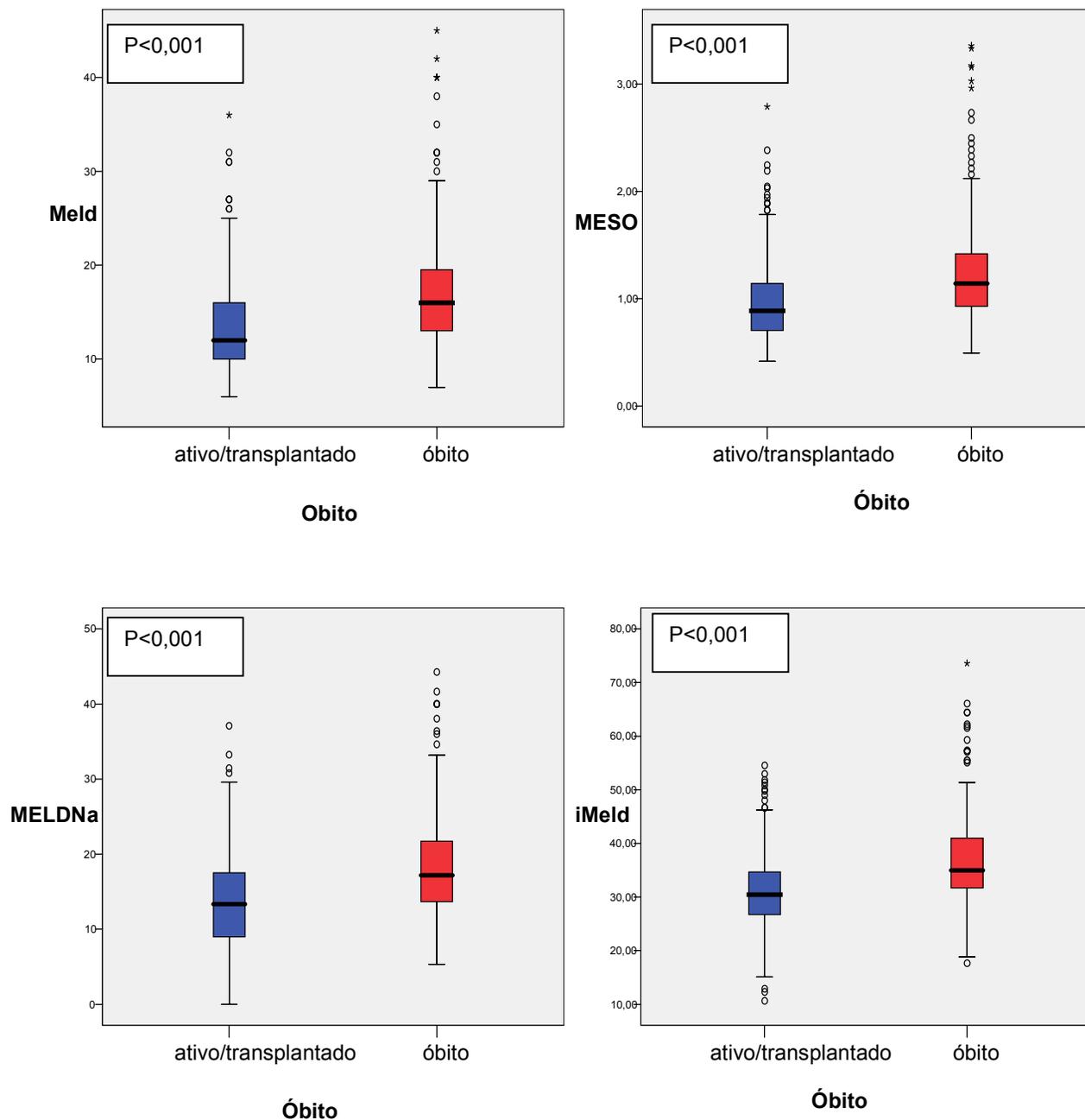


A prevalência de hiponatremia na amostra estudada foi de 18%, sendo que 6,5% apresentava $Na_5 < 130mEq/L$. Entre pacientes que evoluíram para óbito a

prevalência de hiponatremia foi maior do que a observada entre pacientes que sobreviveram (23,4% vs. 13,5%; $p= 0,001$).

Quando comparados dois grupos (óbito e não óbito), todos os escores prognósticos MELD, MESO, MELDNa e iMELD encontravam-se mais elevados no grupo que evoluiu para óbito (figura 4).

Figura 4. Análise comparativa do MELD, MESO, MELDNa e iMELD em dois grupos de pacientes (óbito vs. ativo ou pacientes transplantados).



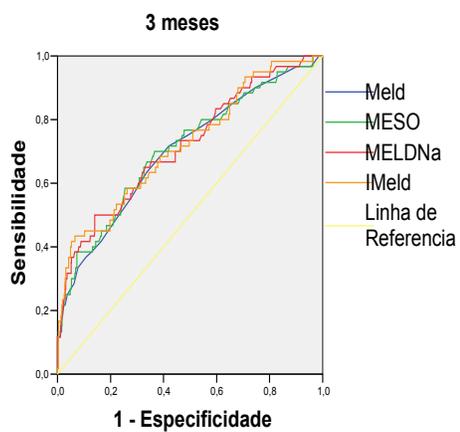
Comparação das AUROC dos escores:

As áreas sob a curva ROC de cada escore encontram-se na figura 5 e seus respectivos valores na tabela 3, demonstrando uma sobreposição das curvas e conseqüentemente valores semelhantes entre si. Ao avaliar os IC95%, nota-se que esses se sobrepõem. Quando realizada a análise comparativa entre as AUROC dos

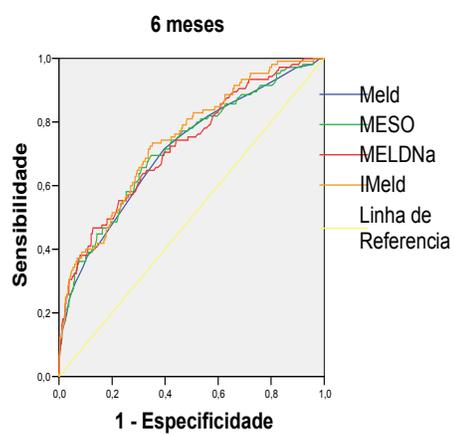
novos escores que incorporam o sódio à fórmula do MELD e o escore MELD original em 3, 6 e 12 meses, não se observou diferença estatisticamente significativa entre eles (tabela 4).

Figura 5. As AUROC para MELD score, MELDNa, MESO, iMELD como preditores de mortalidade em 3 meses (figura A), 6 meses (figura B) e 12 meses (figura C).

A



B



C

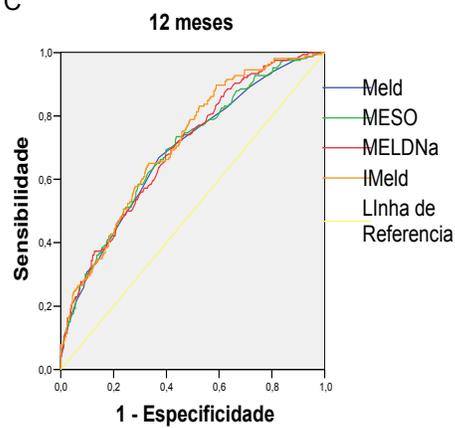


Tabela 3. Os valores das AUROC para MELD, MESO, MELDNa e iMELD na predição de mortalidade em 3, 6 e 12 meses.

Escores	AUROC	IC 95%	Erro Padrão	valor p**
3 meses				
MELD	0,700	0,626-0,775	0,038	< 0,001
MESO	0,708	0,633-0,782	0,038	< 0,001
MELDNa	0,716	0,643-0,790	0,037	< 0,001
I-MELD	0,719	0,645-0,792	0,037	< 0,001
6 meses				
MELD	0,713	0,657-0,769	0,03	< 0,001
MESO	0,719	0,663-0,775	0,029	< 0,001
MELDNa	0,725	0,670-0,779	0,028	< 0,001
I-MELD	0,742	0,691-0,794	0,026	< 0,001
12 meses				
MELD	0,688	0,641-0,734	0,024	< 0,001
MESO	0,693	0,647-0,739	0,024	< 0,001
MELDNa	0,698	0,653-0,743	0,023	< 0,001
I-MELD	0,712	0,668-0,756	0,022	< 0,001

Tabela 4. Comparação das AUROC do MELD com outros escores (MESO, MELDNa e iMELD)

	3-meses	6- meses	12- meses
MELD vs. MESO	p = 0,88	P = 0,88	p = 0,88
MELD vs. MELDNa	p = 0,76	P = 0,77	p = 0,76
MELD vs. iMELD	p = 0,72	P = 0,46	p = 0,46

A fim de avaliar o desempenho de cada escore de acordo com a gravidade da doença hepática, foi realizada análise estratificada dos pacientes Child-Pugh B e C separadamente. Da mesma forma, as AUROC foram semelhantes (figuras 6 e 7), e a análise comparativa não demonstrou significância estatística (tabela 5).

Figura 6. Análise das AUROC para MELD escore, MELDNa, MESO, iMELD como preditores de mortalidade em 3 meses (Figura A), 6 meses (Figura B) e 12-meses (Figura C) em pacientes Child B.

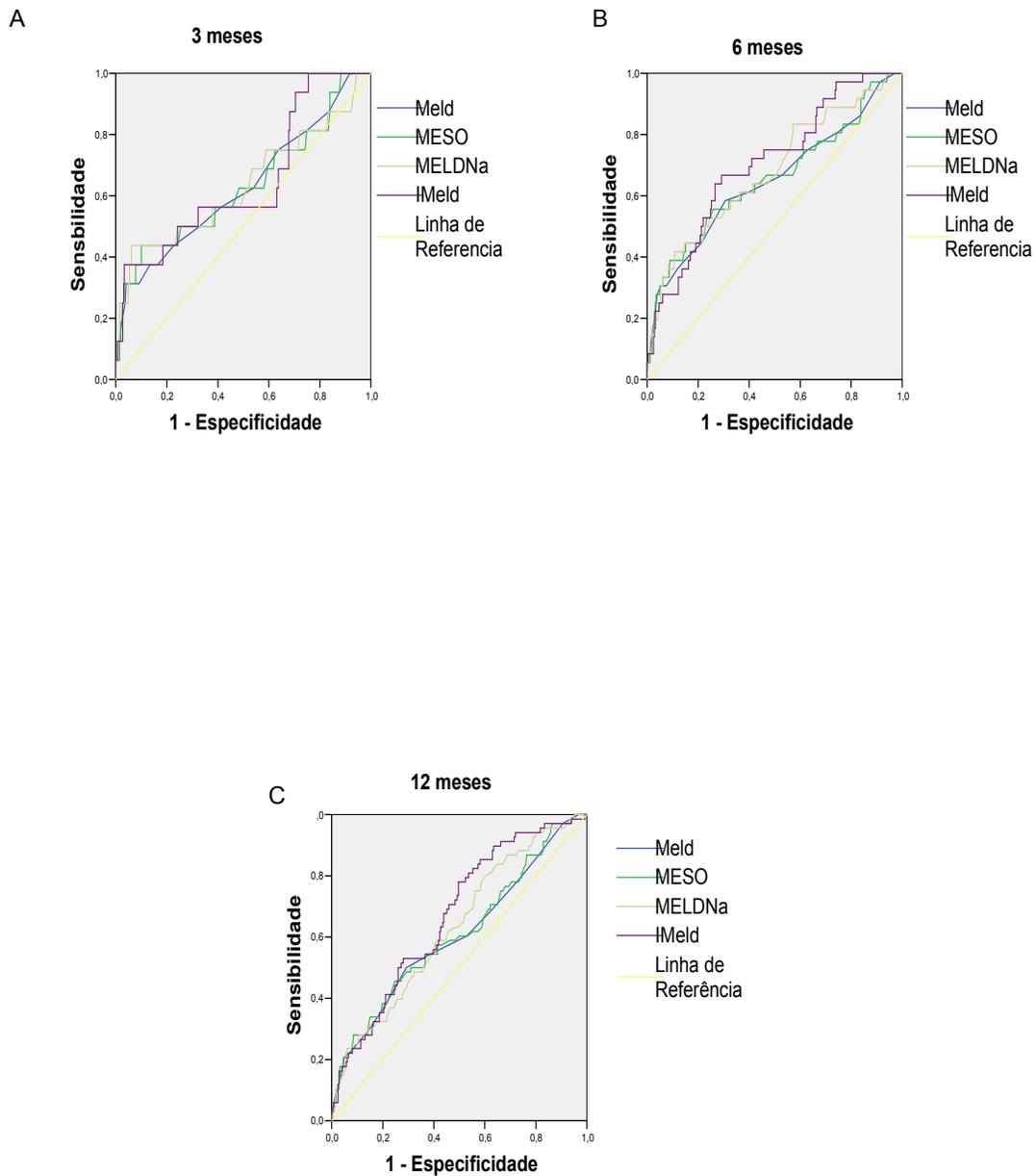


Figura 7. Análise das AUROC para MELD escore, MELDNa, MESO, iMELD como preditores de mortalidade em 3 meses (A), 6 meses (B) e 12-meses (C) em pacientes Child C.

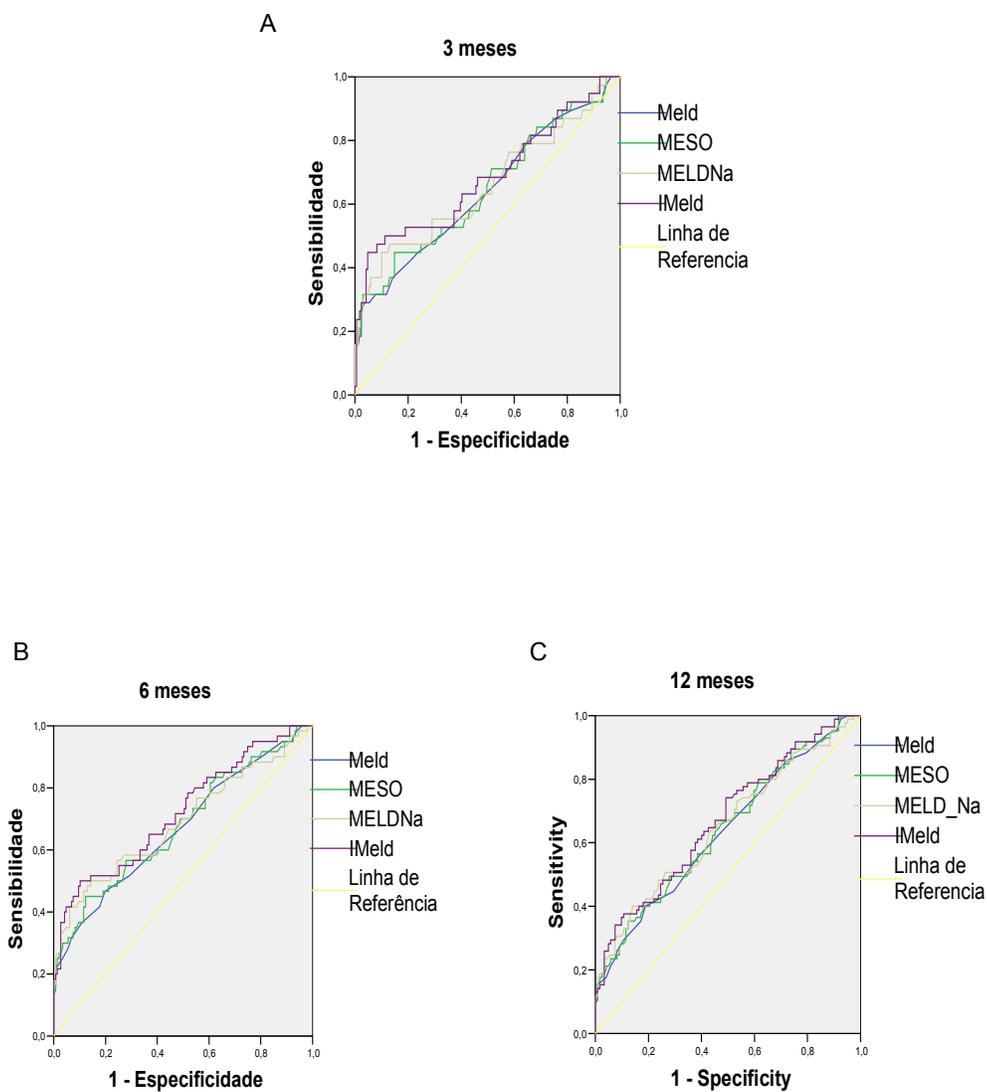


Tabela 5. Comparação das AUROC do MELD com MESO, MELDNa e iMELD em pacientes Child B e Child C.

	3-meses	6-meses	12-meses
Child B			
MELD vs. MESO	p = 0,99	p = 0,99	p = 0,99
MELD vs. MELDNa	p = 0,99	p = 0,96	p = 0,96
MELD vs. iMELD	p = 0,98	p = 0,93	p = 0,90
Child C			
MELD vs. MESO	p = 0,99	p = 0,98	p = 0,98
MELD vs. MELDNa	p = 0,98	p = 0,97	p = 0,97
MELD vs. iMELD	p = 0,95	p = 0,93	p = 0,94

Ainda através da curva ROC, foram estabelecidos os melhores pontos de corte a fim de maximizar a sensibilidade e especificidade de cada escore em 3, 6 e 12 meses. Não houve diferença significativa de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN dos novos escores em relação ao MELD (tabela 6).

Tabela 6. Análise de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo dos escores MELD, MESO, MELDNa e iMELD na predição de mortalidade em 3, 6 e 12 meses.

	S (%)	IC 95%	E (%)	IC 95%	VPP (%)	IC 95%	VPN (%)	IC 95%
3-meses								
MELD >= 15	72	(59 - 81)	58	(54 - 62)	16	(11 - 20)	95	(92 - 97)
MESO >= 0.986	75	(63 - 84)	52	(48 - 56)	14	(11 - 19)	95	(92 - 97)
MELDNa >= 15	73	(61 - 83)	52	(48 - 56)	14	(10 - 18)	95	(92 - 97)
i-MELD >= 33	70	(58 - 80)	55	(51 - 59)	14	(11 - 19)	95	(92 - 97)
6-meses								
MELD >= 15	71	(62 - 79)	60	(56 - 64)	28	(23 - 34)	91	(87 - 93)
MESO >= 0.986	75	(66 - 83)	54	(50 - 59)	27	(22 - 32)	91	(87 - 94)
MELDNa >= 15	74	(65 - 82)	55	(50 - 59)	26	(22 - 32)	90	(87 - 93)
i-MELD >= 33	75	(66 - 83)	58	(53 - 62)	28	(23 - 34)	91	(88 - 94)
12-meses								
MELD >= 15	67	(60 - 74)	63	(57 - 67)	46	(40 - 52)	80	(75 - 84)
MESO >= 0.986	70	(63 - 77)	56	(51 - 62)	44	(38 - 50)	80	(75 - 85)
MELDNa >= 15	71	(64 - 77)	56	(51 - 61)	44	(38 - 50)	80	(75 - 85)
i-MELD >= 33	67	(59 - 74)	60	(54 - 65)	44	(38 - 50)	79	(74 - 84)

Posteriormente foi realizada uma segunda análise excluindo pacientes portadores de carcinoma hepatocelular, porém não houve diferença com os resultados anteriores.

O uso de diuréticos e a origem dos pacientes não mostraram qualquer associação com a mortalidade.

DISCUSSÃO

O transplante hepático vem sendo o principal tratamento para muitas doenças hepáticas, como cirrose em estágio avançado, carcinoma hepatocelular e insuficiência hepática fulminante. O desenvolvimento simultâneo de técnicas cirúrgicas e tratamento clínico levou a um aumento importante da sobrevida dos pacientes tanto em período pré-transplante como no pós-operatório, elevando a sobrevida para cerca de 80% no primeiro ano pós-transplante (44, 45).

Inicialmente o critério de alocação de órgãos era baseado em ordem cronológica de inscrição. Com o aumento do número de candidatos ao transplante hepático e a relativa estabilidade do número de doadores, houve um aumento da mortalidade dos pacientes em lista de espera do transplante, chegando a 8% nos EUA e 20% no Brasil (4, 46, 47).

No ano 2000 foi publicado o escore MELD com a proposta de avaliar sobrevida em pacientes submetidos à colocação de TIPS, utilizando a bilirrubina total e creatinina séricas, INR e etiologia da cirrose (5). Em 2001 esse escore foi aplicado em pacientes em lista de transplante hepático para avaliação prognóstica em 3 meses. Os pacientes apresentavam diferentes etiologias e estágios de doença hepática. Os resultados demonstraram que o novo escore era um bom preditor de mortalidade e que a adição de variáveis clínicas não aumentava o poder preditivo do MELD. Assim os autores modificaram o escore inicial, excluindo a pontuação atribuída à etiologia da doença hepática (3). Em 2002 os Estados Unidos adotaram o MELD como critério de gravidade de doença hepática para alocação de órgão em fila de transplante hepático. Desde a implementação do sistema de alocação através do MELD, houve redução do tempo de espera até o transplante hepático de 656 dias para 416 dias nos EUA. O principal fator responsável por esta redução no tempo de espera foi a mudança de critério, pois foram retirados os pacientes sem disfunção hepática grave, que antes eram listados precocemente devido ao longo tempo de fila. Além disso, a média do MELD no momento do transplante elevou de 17 para 22, indicando maior gravidade de doença hepática ao realizar o transplante e houve uma redução da taxa de mortalidade na fila de transplante em 3,5% (47). No Brasil esta mudança de critério de alocação ocorreu mais tardiamente em 2006. Os dados

brasileiros sobre a era pós-MELD são escassos na literatura, sendo a maioria baseada na avaliação da sobrevida pós-transplante (48-50).

Tendo em vista as limitações do escore MELD, novos escores vêm sendo desenvolvidos, associando outras variáveis como idade, ascite e sódio sérico ao MELD, a fim de melhorar o valor preditivo de mortalidade na fila de transplante hepático.

Existem poucos estudos na literatura comparando simultaneamente os novos escores ao MELD, sendo que nenhum deles incluiu o MELDNa em sua análise por serem anteriores à publicação deste novo escore.

Esse estudo teve como objetivo avaliar a acurácia preditiva dos novos escores MESO, iMELD e MELDNa, e compará-la ao MELD original. Apesar de apresentar uma metodologia retrospectiva, é um estudo pioneiro no Brasil e traz informações relevantes em relação à predição de mortalidade de pacientes listados para o transplante hepático.

A população avaliada neste estudo apresentou uma média de idade de 52 anos, predominantemente masculina (63%), sendo a principal etiologia da cirrose a hepatite C crônica (64%). Em relação à gravidade de doença hepática, 52% foi classificado como Child B e 34% como Child C, sendo a média do MELD de 14. Em relação aos estudos previamente publicados (41-43, 51), a média de idade varia de 55 a 63 anos, acima do encontrado nesta população.

Como o sódio sérico tem sido considerado recentemente uma variável de importante valor preditivo de mortalidade (21, 24, 25, 27, 32, 40), os novos escores em geral incorporam essa variável na fórmula original do MELD entre outras variáveis (37, 41-43, 51). Nos pacientes incluídos neste estudo, a média do sódio sérico foi de 138 mEq/L e a mediana de 139mEq/L. Esses resultados estão de acordo com dados da literatura, que demonstram valores heterogêneos, variando de 134 a 138mEq/L (32, 34, 35, 37, 40, 43, 51). Entretanto, a prevalência de hiponatremia do presente estudo é de apenas 18%, e quando avaliados os níveis de sódio sérico abaixo de 130mEq/L este valor reduz para 6,5%. Estudos prévios apresentam uma prevalência de $Na_S < 135mEq/L$ que varia de 23% a 29% (25, 40) e para o $Na_S < 130mEq/L$ este valor apresenta uma variabilidade de 14% a 28% (21, 25, 27, 32, 35, 40). Portanto, a prevalência de hiponatremia da população avaliada neste estudo é inferior aos resultados da literatura. Quando avaliados

separadamente pacientes que evoluíram para óbito e os que sobreviveram, a prevalência de hiponatremia no primeiro grupo foi de 23,4%, enquanto que entre pacientes vivos, foi de apenas 13,5% ($p = 0,001$). Por outro lado, entre pacientes com $Na_S < 135 \text{mEq/L}$, a mortalidade foi de 53%, bem mais alta que no grupo de pacientes com sódio sérico normal (36,5%). Esses dados estão de acordo com a literatura que mostram maior prevalência de hiponatremia entre pacientes que evoluem para óbito (25, 27, 32, 33, 40).

A dosagem do sódio sérico pode apresentar grande variabilidade com o uso de medicações como diuréticos e com a volemia do paciente, podendo apresentar redução dos níveis séricos com a hipervolemia ou elevação do mesmo quando hipovolêmico. Portanto, a dosagem do sódio sérico pode não ser fidedigna dependendo do estado volêmico ou do uso de diuréticos. Entretanto, a análise em relação ao uso de diuréticos não demonstrou qualquer associação com a mortalidade. Em relação à volemia, por ser um estudo retrospectivo, houve dificuldades para obtenção de dados que indicassem o estado volêmico dos pacientes.

Em relação à análise comparativa da acurácia prognóstica entre os novos escores MESO, iMELD, MELDNa e o MELD original de pacientes listados para transplante hepático alguns dados merecem consideração. Existem alguns estudos na literatura comparando estes novos escores ao MELD (32, 34-36, 41, 43), sendo que há, entretanto, somente dois que realizaram a análise comparativa dos três escores com o MELD simultaneamente como realizado neste estudo. No entanto, ambos foram baseados em uma população oriental, tendo como etiologia predominante a cirrose por vírus B. Além disso, todos os estudos utilizaram o MELDNa e não a fórmula mais recente MELDNa (37) que considera o limite de normalidade do sódio de 135mEq/L . Desta forma, este é o primeiro estudo a realizar a comparação do MELDNa, MESO e iMELD com o MELD score em uma população ocidental, onde a etiologia predominante da cirrose é a infecção pelo vírus C.

Neste estudo, as AUROC encontradas para o MELD, MESO, iMELD e MELDNa para predição de mortalidade em 3, 6 e 12 meses foram semelhantes, com sobreposição dos IC95% e sem significância estatística na análise comparativa. À semelhança do observado por outros autores (34, 35, 41, 51), os escores apresentaram valores mais elevados no grupo de pacientes que evoluiu para óbito,

quando comparado com pacientes que sobreviveram, seja ativo na lista ou submetido ao transplante hepático.

Os dados da literatura em relação aos melhores pontos de corte, sensibilidade e especificidade de cada escore são heterogêneos. Os pontos de corte encontrados nesse estudo foram mais baixos que os resultados previamente publicados (34, 35, 43), apresentando os seguintes valores: MELD 15, MESO 0,98, MELDNa 15 e iMELD 33. Nos estudos comparativos com os novos escores, o MELD apresenta um ponto de corte que varia de 15 a 18,5 (34, 43, 51). Em relação ao MESO, os estudos apresentam pontos de corte com valores heterogêneos variando de 1,23 a 1,6 (34, 43, 51). Apenas um estudo avaliou o melhor ponto de corte do iMELD, sendo encontrado um valor de 44 (43). O único estudo que utilizou o MELDNa não avaliou ponto de corte e tão pouco a sensibilidade ou especificidade deste escore em prever mortalidade (37). É possível que a diferença dos pontos de corte observados neste estudo quando comparados aos dados da literatura possa ser justificada pela diferença nas características da população estudada, como menor média de idade, menor prevalência de hiponatremia, assim como menor proporção de pacientes Child C.

Utilizando os respectivos pontos de corte encontrados, os resultados do presente estudo mostraram valores de sensibilidade e especificidade semelhantes entre todos os escores, tanto em relação à sensibilidade, variando de 67 a 75%, como em relação à especificidade, variando de 52 a 63%. Em relação à sensibilidade não houve diferença significativa entre os escores avaliados neste estudo e nem em relação aos estudos previamente publicados, que observaram uma sensibilidade com variação entre 50% e 83,9% (34, 43, 51). Entretanto, a especificidade foi menor quando comparada aos outros estudos, que mostram valores que variam de 76% a 97% (34, 43, 51), o que pode estar relacionado a os menores pontos de corte observados para todos os escores. O valor preditivo negativo de mortalidade em 3 meses alcançou 95%, sendo menor em 12 meses com cerca de 80% e ambos estão de acordo com dados previamente publicados (34, 43, 51).

O escore MESO foi inicialmente descrito em pacientes portadores de cirrose hepática avançada. A análise da AUROC para avaliação do poder preditivo de

mortalidade do MELD e MESO em 3 meses não demonstrou diferença significativa entre os escores ($p=0,675$). Entre os pacientes Child A ou B, o MESO apresentou uma área significativamente maior quando comparado com o MELD isolado (0,80 vs. 0,766, $p<0,001$), sem sobreposição das curvas. No grupo de pacientes Child B ou C, essa comparação não demonstrou significância estatística ($p>0,1$) (34). Os dados deste estudo sugerem que o MESO poderia ser um marcador de mortalidade melhor que MELD em pacientes menos graves.

Posteriormente, *Huo et al* em um novo estudo avaliou a mortalidade em 3 e 6 meses em uma maior amostra ($N=825$). Na avaliação da acurácia preditiva em 3 e 6 meses o MESO se mostrou um melhor preditor de mortalidade que o MELD ($p=0,013$ e $p<0,001$, respectivamente). Entretanto, apesar de os resultados mostrarem significância estatística nesta análise comparativa, quando se observam os IC95%, há sobreposição dos valores das AUROC dos escores MESO e MELD (52).

Mais recentemente em uma coorte de pacientes portadores de cirrose, foram comparadas as acurácias preditivas do MELD, MESO e escore de Child-Pugh. Foi encontrada uma correlação positiva do MESO com o escore Child-Pugh. A avaliação da acurácia preditiva de mortalidade em 1 mês e 3 meses demonstrou que o MESO aumenta a acurácia de mortalidade em 1 e 3 meses em 5,7% e 6,7%, respectivamente, quando comparado ao MELD. Entretanto, os resultados mais uma vez mostram sobreposição dos IC 95% das AUROC e não relatam análise comparativa das mesmas. Em relação ao Child-Pugh, o MESO e MELD foram significativamente melhores por não haver sobreposição das curvas. A análise comparativa da acurácia do MELD e MESO mostrou valores de sensibilidade e especificidade semelhantes e o Child-Pugh mostrou uma acurácia inferior em relação aos demais (51).

Esses dados não foram confirmados por *Jiang et al*. Em uma amostra de apenas 166 pacientes com cirrose descompensada, foi avaliada a acurácia preditiva do MESO e MELD. Apesar de o MESO apresentar uma AUROC maior, quando comparada ao MELD (0,723 vs. 0,712 em 3 meses; 0,715 vs. 0,708 em 6 meses; 0,694 vs. 0,689 em 12 meses), não houve diferença estatisticamente significativa. Entretanto, esse estudo se baseou em uma população reduzida, o que poderia

comprometer os resultados da análise estatística. Além disso, não foram demonstrados os IC95% (41).

No presente estudo, as características da população estudada são diferentes das amostras dos estudos previamente publicados em relação à média de idade e etiologia da cirrose. Dentre os estudos citados, somente um deles apresentou uma amostra considerável de 825 pacientes (43), e os demais foram baseados em pequenas amostras, o que poderia comprometer a análise dos dados (34, 41, 51). No estudo de *Lv et al* o tempo de seguimento foi apenas de 3 meses. Entretanto, é importante a avaliação da mortalidade em um tempo mais prolongado quando um novo escore prognóstico é testado, pois o tempo médio de espera em lista de transplante é de cerca de 6 meses nos países desenvolvidos, e ainda maior em países em desenvolvimento como o Brasil. No presente estudo a amostra estudada é significativamente maior, assim como o tempo de seguimento. Entretanto, apesar de as diferenças entre as características da população, os dois estudos demonstram resultados semelhantes, com sobreposição das AUROC, sem significância estatística.

Neste estudo foram feitas três análises estratificadas para melhor avaliar o MESO de acordo com a gravidade dos pacientes: inicialmente pacientes classificados como Child A e B e posteriormente análise isolada de dois grupos (pacientes Child B e Child C). Não houve qualquer diferença em relação aos resultados da análise global inicial. Não foi realizada análise isolada dos pacientes Child A devido à amostra reduzida, que poderia comprometer os resultados da análise a ser realizada. Os resultados semelhantes do grupo Child B isolado e associado ao Child A demonstram que o pequeno número de pacientes Child A não influenciou no resultado da análise do primeiro grupo. É possível que o MESO seja melhor nos pacientes Child A, porém esse estudo não teve poder estatístico para avaliar isto. Entretanto esta questão não é tão relevante clinicamente uma vez que os pacientes Child A não são habitualmente candidatos a transplante.

O primeiro estudo que descreveu o escore iMELD foi baseado em pacientes portadores de cirrose, submetidos à medida de gradiente de pressão portal. A análise da AUROC para o iMELD foi 13,4% maior que a área encontrada com o MELD score. Além disso, houve uma melhor acurácia do novo escore, quando

comparado ao MELD original, na predição de mortalidade em 3 e 6 meses. Na validação do novo modelo em pacientes em lista de transplante hepático, o iMELD apresentou uma AUROC 8% maior que o MELD original. Entretanto, em ambas as populações estudadas, os IC95% do MELD e iMELD em 3, 6 e 12 meses apresentam sobreposição de valores. Além disso, embora a AUROC do iMELD se apresentasse maior, não foi realizada a análise comparativa das AUROC (35).

Recentemente dois novos estudos compararam o iMELD ao MELD e mostraram uma melhor acurácia do iMELD em relação aos outros escores (41, 43). No estudo de *Huo et al* a análise comparativa mostrou diferença significativa do iMELD como preditor de mortalidade em 6 meses, quando comparado ao MELD original (43). No segundo estudo citado, *Jiang et al* descreveu uma maior acurácia do iMELD em 3, 6 e 12 meses ($p < 0,05$) (41).

No presente estudo, a análise comparativa em 3, 6 e 12 meses não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre o iMELD e o MELD original. Isto poderia ser justificado pela menor média de idade da população estudada, que comprometeria o impacto da idade na mortalidade.

Até o momento o novo escore mais estudado foi o MELD-Na. O primeiro estudo se baseou em uma população com 753 pacientes em lista de transplante hepático, propondo a elaboração desse novo modelo prognóstico. Após análise de curva de sobrevida em 6 meses, observou-se que um MELD-Na com valores de 20, 30 e 40 apresentavam um risco de morte de 6%, 16% e 37%, respectivamente. Quando comparado ao MELD, este novo modelo mostrou benefício apenas em pacientes com hiponatremia, que corresponde ao grupo com maior mortalidade. Entretanto, neste estudo não foi realizada análise de curva ROC dos escores (36).

Posteriormente outros estudos avaliaram a acurácia prognostica do MELD-Na, comparando-a com o MELD, porém não conseguiram demonstrar diferença estatisticamente significativa (32, 34, 41, 42). Somente *Huo et al* encontraram diferença significativa do MELD-Na como preditor de mortalidade em 6 meses na análise comparativa com o MELD original (43).

Recentemente, um estudo realizado em uma grande população demonstrou um importante impacto da concentração do sódio sérico na sobrevida dos pacientes em lista de transplante hepático quando os níveis de sódio sérico encontram-se em até 140mmol/L. A partir desse estudo foi definido o novo escore MELDNa (37).

Esses dados contrariam os resultados publicados previamente por *Biggins et al* (36) que detectaram um impacto na sobrevida somente quando o sódio sérico era inferior a 135mEq/L. Tendo em vista que esses dados não foram confirmados posteriormente e houve um importante impacto dos resultados encontrados por *Kim et al*, optamos por avaliar no presente estudo somente o MELDNa e não o MELD-Na, analisando o papel do sódio sérico em um limite superior acima dos estudados previamente e comparando com os demais escores (MESO e iMELD).

Ainda no estudo de *Kim et al*, a análise da AUROC demonstrou uma área significativamente maior do MELDNa em relação ao MELD (0,883 vs. 0.868, $p < 0,002$). Apesar de o estudo não demonstrar os IC 95% e a diferença entre as AUROC ser muito pequena, é possível que a significância estatística esteja relacionada ao grande tamanho amostral de 14 mil pacientes, que promoveu um grande poder estatístico ao estudo (37). Os resultados do presente estudo demonstram que as AUROC do MELDNa e MELD foram semelhantes, sem significância estatística e com sobreposição de IC95%. Esse é o primeiro estudo comparativo que utiliza a fórmula recente do MELDNa. Portanto, torna-se difícil a comparação dos dados encontrados com a literatura previamente publicada, que utilizou a fórmula do MELD-Na (32, 34, 36, 41-43).

Em uma população com sódio sérico acima de 135mmol/L, existe uma tendência dos valores do MELDNa serem semelhantes ao MELD original. Assim, a inclusão de uma população com baixa prevalência de hiponatremia, como do presente estudo, poderia justificar uma AUROC do MELDNa semelhante ao MELD score. Apenas 18% dos pacientes do nosso estudo apresentava hiponatremia, em contraste com 31% do estudo de *Kim et al*. É possível que essa menor prevalência de hiponatremia possa justificar essa diferença entre os achados desses estudos.

O presente estudo apresenta algumas limitações que podem de alguma forma ter contribuído para os resultados encontrados. Primeiro, o desenho do estudo retrospectivo é baseado em coleta de dados de prontuários, levando a um maior número de casos excluídos por falta informações. Neste estudo, o número de pacientes excluídos por falta de dados foi elevado. Entretanto, foi realizada análise estatística destes pacientes que não demonstrou diferença significativa entre características demográficas. Entretanto, em relação à mortalidade e a gravidade de doença hepática os pacientes incluídos no estudo apresentaram maior proporção de

Child C, e uma maior taxa de óbitos, quando comparado ao grupo de pacientes com dados insuficientes. Outra limitação seria o tempo prolongado considerado para inclusão das informações obtidas de cada paciente (+/- 6 meses a partir do momento da inscrição na fila de transplante). Dados coletados 6 meses antes da inscrição podem refletir um quadro menos grave do paciente quando comparado ao momento em que é inscrito na fila. Além disso, os dados do estudo foram coletados antes da instituição do MELD como critério de alocação na fila de transplante. Este fato poderia implicar nos resultados encontrados, pois como não havia um critério de gravidade, muitos pacientes eram listados já com estágio de doença hepática avançada e evoluíam para óbito durante a espera pelo transplante. Por outro lado, muitos pacientes com menor gravidade de doença eram listados precocemente devido ao longo tempo de espera na fila (superior a 12 meses) e com isso refletiam um escore mais baixo, ou seja, uma população com doença hepática menos avançada, confrontando com estudos previamente publicados, como foi discutido anteriormente.

Por fim, alguns pontos devem ser destacados: inicialmente, apenas dois estudos realizaram uma análise comparativa dos três novos escores (MESO, iMELD e MELD-Na) com o MELD e foram baseados em uma população oriental, tendo como etiologia predominante a cirrose pelo VHB, com uma média de idade elevada (62-64 anos) (41, 43). Este estudo utilizou uma população ocidental, mais jovem, com predomínio de hepatite viral C, sendo a média de idade de 52 anos. Além disso, a prevalência de hiponatremia foi de apenas 18%, que poderia explicar desempenho semelhante dos novos escores que incluem o sódio sérico em relação ao MELD. Portanto, é possível que esses novos escores possam ser úteis em uma população específica, como com idade mais avançada e maior proporção de hiponatremia. São necessários novos estudos para avaliar quais seriam os melhores escores para diferentes populações.

CONCLUSÕES

Os escores prognósticos MESO, iMELD e MELDNa mostraram-se bons preditores de mortalidade em 3, 6 e 12 meses em pacientes listados para o transplante hepático.

Na população estudada, não há evidências de superioridade dos novos escores que incorporam o sódio sérico à fórmula do MELD em relação ao escore original, sendo este ainda o índice prognóstico mais validado para predição de mortalidade em pacientes em lista de transplante hepático.

BIBLIOGRAFIA

1. Ferraz-Neto BHA, RC. Evolução e Perspectivas do Transplante de Fígado no Brasil. *Prática Hospitalar* 2007;50:167 - 170.
2. Wang VS, Saab S. Liver transplantation in the era of model for end-stage liver disease. *Liver Int* 2004;24:1-8.
3. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-470.
4. Registro Brasileiro de Transplantes. In; 2006.
5. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000;31:864-871.
6. Brown RS, Jr., Kumar KS, Russo MW, Kinkhabwala M, Rudow DL, Harren P, Lobritto S, et al. Model for end-stage liver disease and Child-Turcotte-Pugh score as predictors of pretransplantation disease severity, posttransplantation outcome, and resource utilization in United Network for Organ Sharing status 2A patients. *Liver Transpl* 2002;8:278-284.
7. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers W, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124:91-96.
8. Huo TI, Wu JC, Lin HC, Lee FY, Hou MC, Lee PC, Chang FY, et al. Evaluation of the increase in model for end-stage liver disease (DeltaMELD) score over time as a prognostic predictor in patients with advanced cirrhosis: risk factor analysis and comparison with initial MELD and Child-Turcotte-Pugh score. *J Hepatol* 2005;42:826-832.
9. 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;125:992-993; author reply 994-995.
10. Cholongitas E, Marelli L, Shusang V, Senzolo M, Rolles K, Patch D, Burroughs AK. A systematic review of the performance of the model for end-stage

liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:1049-1061.

11. Abuassi SM, A. Williams, L. Gilles, H. Heuman, DM. MELD and CTP scores are equivalent predictors of mortality in cirrhotic veterans referred for orthotopic liver transplantation (OLT). *Hepatology* 2001;34:207A.

12. Adler MV, P. Bourgeois, N. Boon, N. Luis, H. Delin, M. Pre-transplant MELD score compared to Child-Pugh score as predictor of outcome on the liver waiting list, but not after liver transplantation. *J Hepatol* 2002;36:37 A.

13. Burak KM, G. Myers, R. Hilsden, R. Swain, M. Wong, W. Should Canada adopt the MELD score for allocation of liver transplants? *Hepatology* 2005;42:205 A.

14. Foxtton MK, S. Sizer, E. Muiesan, P. Wendon, J. Heaton, N. The MELD score while awaiting transplant predicts long-term outcome from liver transplantation. *Hepatology* 2004;40:549 A.

15. Harrer SK-U, G. Kadry, Z. Clavien, P. Renner, E. Mullhaupt, B. . Predicting survival of patients on the liver transplant waiting list in Zurich: Retrospective comparison between the Child-Turcotte-Pugh (CTP) and Model for End-Stage Liver Disease (MELD) scores. *Hepatology* 2001;34:648 A.

16. Kim RK, W. Malinchoc, M. Rosen, C. Dickson E. Determinant of death on liver transplant waiting list: Waiting time, blood group or MELD? *Hepatology* 2001;34:204 A.

17. Llado L, Figueras J, Memba R, Xiol X, Baliellas C, Vazquez S, Ramos E, et al. Is MELD really the definitive score for liver allocation? *Liver Transpl* 2002;8:795-798.

18. Wiesner RE, E. Kamath, P. Mayo end-stage liver disease model (MELD) score predicts liver transplant waiting list mortality: implications for liver allocation policy. . *Transplantation* 2001;71:461.

19. Cholongitas E, Marelli L, Kerry A, Senzolo M, Goodier DW, Nair D, Thomas M, et al. Different methods of creatinine measurement significantly affect MELD scores. *Liver Transpl* 2007;13:523-529.

20. Xiol X, Gines P, Castells L, Twose J, Ribalta A, Fuentes-Arderiu X, Rodriguez S, 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;15:300-305.

21. 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;162:323-328.
22. Gines P, Cardenas A. The management of ascites and hyponatremia in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008;28:43-58.
23. Angeli P, Wong F, Watson H, Gines P. Hyponatremia in cirrhosis: Results of a patient population survey. *Hepatology* 2006;44:1535-1542.
24. Biggins SW, Rodriguez HJ, Bacchetti P, Bass NM, Roberts JP, Terrault NA. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:32-39.
25. Borroni G, Maggi A, Sangiovanni A, Cazzaniga M, Salerno F. Clinical relevance of hyponatraemia for the hospital outcome of cirrhotic patients. *Dig Liver Dis* 2000;32:605-610.
26. Gines P, Guevara M. Hyponatremia in cirrhosis: pathogenesis, clinical significance, and management. *Hepatology* 2008;48:1002-1010.
27. Valdivia L, Quiroz J. Hiponatremia como factor pronóstico de mortalidad en pacientes cirróticos internados en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. 2003-2005. *Rev. Gastroenterol. Perú* 2007;27:27-36.
28. Arroyo V, Colmenero J. Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. *J Hepatol* 2003;38 Suppl 1:S69-89.
29. Fernandez-Esparrach G, Sanchez-Fueyo A, Gines P, Uriz J, Quinto L, Ventura PJ, Cardenas A, et al. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. *J Hepatol* 2001;34:46-52.
30. Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A, Williams LM, Stravitz RT, Sanyal AJ, Fisher RA, 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;40:802-810.
31. Gines A, Escorsell A, Gines P, Salo J, Jimenez W, Inglada L, Navasa M, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993;105:229-236.

32. Londono MC, Cardenas A, Guevara M, Quinto L, de Las Heras D, Navasa M, Rimola A, et al. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut* 2007;56:1283-1290.
33. 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;11:336-343.
34. Huo TI, Wang YW, Yang YY, Lin HC, Lee PC, Hou MC, Lee FY, 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;27:498-506.
35. Luca A, Angermayr B, Bertolini G, Koenig F, Vizzini G, Ploner M, Peck-Radosavljevic 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;13:1174-1180.
36. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, Saab S, Balan V, Schiano T, Benson J, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology* 2006;130:1652-1660.
37. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, Edwards E, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med* 2008;359:1018-1026.
38. Gines P, Berl T, Bernardi M, Bichet DG, Hamon G, Jimenez W, Liard JF, et al. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology* 1998;28:851-864.
39. Arroyo V, Guevara M, Gines P. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Gastroenterology* 2002;122:1658-1676.
40. Mathur S, Gane EJ, McCall JL, Plank LD. Serum sodium and hydration status predict transplant-free survival independent of MELD score in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:239-243.
41. 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;14:6546-6550.

42. Boursier J, Cesbron E, Tropet AL, Pilette C. Comparison and improvement of MELD and Child-Pugh score accuracies for the prediction of 6-month mortality in cirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:580-585.
43. Huo TI, Lin HC, Huo SC, Lee PC, Wu JC, Lee FY, Hou MC, et al. Comparison of four model for end-stage liver disease-based prognostic systems for cirrhosis. *Liver Transpl* 2008;14:837-844.
44. Neuberger J. Liver transplantation. *J Hepatol* 2000;32:198-207.
45. Ferraz-Neto BA, RC. Saad, WA. Situação do transplante hepático no Brasil. . *Diagnóstico e Tratamento* 1999;4:7 - 11.
46. www.optn.org/AR2006/106_dh.htm. In.
47. Wiesner RL, JR; Freeman, RB; Gish, RG. model for End-Stage Liver Disease (MELD) Exception Guidelines. *Liver Transplantation* 2006;12:85 -87.
48. 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;22:651-656.
49. Brandao A, Fuchs SC, Gleisner AL, Marroni C, Zanotelli ML, Cantisani G. MELD and other predictors of survival after liver transplantation. *Clin Transplant* 2009;23:220-227.
50. Ferraz-Neto BH, Zurstrassen MP, Hidalgo R, Meira-Filho SP, Rezende MB, Paes AT, Afonso RC. Analysis of liver transplantation outcome in patients with MELD Score > or = 30. *Transplant Proc* 2008;40:797-799.
51. 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;24:1547-1553.
52. Arroyo V, Fernandez J, Gines P. Pathogenesis and treatment of hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis* 2008;28:81-95.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)