

Índice

Índice	Página 1
Resumo	Página 2
Abstract	Página 4
Introdução	Página 6
Materiais e Métodos	Página 8
Análise estatística	Página 10
Resultados	Página 11
Discussão	Página 21
1. MELD	Página 21
2. UKELD	Página 22
3. iMELD	Página 23
4. Curvas ROC	Página 24
5. Outros Factores	Página 25
Bibliografia	Página 28
Agradecimentos	Página 31
Anexo - formulário de registo de dados	Página 32

Resumo

Introdução: o conhecimento da sobrevida antecipada em doentes com hepatopatias crónicas é fundamental para que se possam oferecer as melhores opções terapêuticas, como por exemplo o transplante hepático, aos doentes mais indicados. Neste contexto, têm sido utilizados vários *scores* prognósticos. Ao bastante divulgado MELD recentemente se juntaram UKELD e iMELD entre outros.

Objectivo: o objectivo deste trabalho consistiu em estudar 100 doentes portadores de hepatopatias crónicas internados no serviço de Gastroenterologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra em 2005. Os scores MELD, UKELD e iMELD foram calculados para a admissão inicial. A evolução dos doentes foi estudada para avaliar a relação do valor inicial do *score* com a respectiva sobrevida.

Metodologia: recorreu-se à análise retrospectiva dos processos dos 100 doentes. Foram registados os dados clínicos essenciais. Foi realizado o tratamento estatístico dos dados recorrendo ao programa *Statistical Package for the Social Sciences - SPSS* versão 18 para Windows (SPSS Inc. Chicago). Foram utilizados os testes de *Chi-Square*, *Kaplan-Meier e Cox Regression* e foram calculadas as curvas *Receiver Operating Characteristic Curve* (ROC) para os três scores.

Resultados: a sobrevida a três meses foi de 87,2%, 71,1% e 50% em doentes com valores de MELD de < 15, 15-25 e > 25 respectivamente. A sobrevida a um ano foi de 78,7%, 60% e 25% em doentes com valores de MELD de < 15, 15-25 e > 25 respectivamente. Nos doentes com *score* UKELD superior a 49 a mortalidade a um ano foi de 42,0 % e apenas de 16,1% para valores de UKELD iguais ou inferiores a 49. Valores mais altos de iMELD corresponderam a sobrevidas mais baixas, tanto a três meses como a um ano. As áreas abaixo da curva ROC para os scores MELD, UKELD e

iMELD para a mortalidade a três meses foram respectivamente 0,700; 0,704 e 0,706.

Para a mortalidade a um ano as áreas abaixo da curva ROC para MELD, UKELD e iMELD foram respectivamente de 0,692; 0,725 e 0,747.

Conclusões: os doentes com valores de MELD mais alto apresentam sobrevida mais baixa. Os doentes com valor de UKELD superior a 49 apresentam mortalidade a um ano superior a 9%. Os doentes com valor de iMELD mais altos apresentam menor sobrevida. Os scores MELD, UKELD e iMELD são bons métodos para determinar a mortalidade a três meses e a um ano em doentes com hepatopatias crónicas.

Palavras-chave: MELD, UKELD, iMELD, hepatopatias crónicas, cirrose, ascite, sódio, encefalopatia.

Abstract

Introduction: the ability to predict early survival in patients with chronic liver diseases is crucial for offering the best therapeutic options, such as liver transplantation, to the patients most suitable. With this objective, several prognostic scores are used. In addition to the most frequently used MELD, new scores like UKELD and iMELD are now being used.

Objective: The aim of this work was to study 100 patients with chronic liver disease, who had all been admitted to the Gastroenterology Service of the *Hospitais da Universidade de Coimbra* during 2005. The MELD, UKELD and iMELD scores were calculated for the initial admission. The outcome of the patients was studied to determine the correlation between the initial value for each of the three scores and the survival of the patient.

Methodology: we retrospectively analyzed the cases of the 100 patients. The relevant clinical data was recorded. The statistical analysis was performed using the statistical program “Statistical Package for Social Sciences – SPSS” version 18 for Windows (SPSS Inc. Chicago). We used the following tests: Chi-square, Kaplan-Meier and Cox regression and we calculated the Receiver Characteristic Operating Curves (ROC) for the three scores included in the study: MELD, UKELD and iMELD.

Results: The three months survival was 87.2%, 71.1% and 50% in patients with MELD values of <15, 15-25 and > 25 respectively. The one year survival was 78.7%, 60% and 25% in patients with MELD values of <15, 15-25 and > 25 respectively. In patients with UKELD score greater than 49 the one year mortality was 42.0% and 16.1% for values of UKELD equal or minor than 49. Higher values of iMELD corresponded to lower survival, both at three months and one year follow-up. The areas under the curve (AUC)

for the MELD, UKELD and iMELD scores as predictors of three months mortality were respectively 0.700, 0.704 and 0.706. The AUC for the MELD, UKELD and iMELD scores as predictors of one year mortality were respectively 0.692, 0.725 and 0.747.

Conclusions: patients with higher MELD values have lower survival rates. Patients with UKELD value greater than 49 have a one year mortality greater than 9%. Patients with higher iMELD values have lower survival rates. The MELD, UKELD and iMELD scores are good predictors of three months and one year mortality in patients with chronic liver diseases.

Key-words: MELD, UKELD, iMELD, chronic liver diseases, cirrhosis, ascites, sodium, encephalopathy.

Introdução

As hepatopatias crónicas em estado terminal acarretam extrema gravidade e elevado risco de morte. Apenas tendo noção da sobrevida esperada para cada doente se pode considerar com maior oportunidade e adequação cada opção terapêutica, nomeadamente o transplante hepático, sendo assim oferecidos determinados procedimentos aos doentes que mais necessitem deles. A determinação de um prognóstico rigoroso é, por isso, fundamental.

Neste contexto, o *score Child-Pugh* surgiu em 1972. Este *score* incorpora como parâmetros o valor sérico da bilirrubina e da albumina, a protrombinémia e a presença de ascite e encefalopatia hepática. Muito utilizado, ainda hoje apresenta elevada acuidade prognóstica para cirrose não descompensada, “Boursier et al. 2009”.

Em 2000 foi criado um modelo designado de MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) com base numa amostra de doentes com cirrose que foram sujeitos a colocação de um *Transjugular Intrahepatic Porto-systemic Shunt* (TIPS). O objectivo era antecipar a mortalidade a três meses nestes doentes. Este *score* incorporava os parâmetros bilirrubina e creatinina séricos, *International Normalized Ratio* (INR) e etiologia da doença hepática, “Malinchoc et al. 2000”. Mais tarde, o MELD sofreu alterações, sendo eliminado o parâmetro da etiologia da doença hepática comprovando-se que com esta alteração o *score* mantinha uma acuidade prognóstica alta, “Kamath et al. 2001”. Está já largamente documentado que um valor mais alto de MELD implica maior mortalidade tanto a longo prazo como na determinação da sobrevida a 3 meses, “Kamath et al. 2001; Wiesner et al. 2003; Botta et al. 2003”. Recentemente, vários estudos concluíram que o *score* MELD modificado incluindo também o valor do sódio

sérico teria um valor prognóstico tão bom ou melhor ainda que o MELD “Wong et al. 2007; Huo et al. 2008”.

Na mesma altura em que alguns grupos testavam a incorporação do sódio no MELD, vários centros de transplantação hepática no Reino Unido desenvolveram um novo *score* prognóstico chamado *United Kingdom Model for End-stage Liver Disease – UKELD*. Este *score*, criado em 2007, incorpora os mesmos componentes do MELD, isto é, bilirrubina, creatinina e INR, porém, acrescenta a natrémia e confere-lhes um peso diferente na fórmula de cálculo, “Barber et al. 2007”. Um valor de UKELD superior a 49 prevê uma mortalidade a um ano superior a 9% “Neuberger et al. 2007”.

Paralelamente, um *score* aparentado ao MELD foi também sugerido em 2007, o *the integrated MELD model* ou iMELD “Luca et al. 2007”. O iMELD incorpora além do INR, bilirrubina e creatinina séricos a natrémia e a idade do doente. Este *score* surgiu num estudo que provou que o MELD, idade e natrémia eram factores independentes que fariam aumentar a mortalidade em doentes com cirrose “Luca et al. 2007”. Este grupo demonstrou também que o iMELD apresenta uma acuidade prognóstica superior ao MELD.

O objectivo deste trabalho consistiu em estudar 100 pacientes portadores de hepatopatias crónicas internados no serviço de Gastroenterologia dos HUC em 2005. Os *scores* MELD, UKELD e iMELD foram calculados para a admissão inicial dos doentes. Pretendeu-se verificar se valores de MELD mais altos correspondem a uma menor sobrevida. Constatar se os doentes com UKELD superior a 49 apresentam mortalidade a um ano superior a 9% e comprovar que *scores* mais altos de iMELD estão associados a menor sobrevida.

Por outro lado, pretendeu-se também avaliar a influência de alguns factores como idade, natrémia, ascite, encefalopatia e presença de hemorragia digestiva alta na sobrevida dos doentes. Com a finalidade de ver justificada a sua inclusão, ou não, noutros scores prognósticos, no caso, natrémia e idade no iMELD e natrémia no UKELD. Com esta análise quer-se estudar também factores que não estão integrados nos scores em estudo como ascite, hemorragia digestiva alta por ruptura de varizes esofágicas ou encefalopatia porto-sistémica.

Materiais e Métodos

Foi utilizado o sistema de classificação hospitalar *The International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM)* para seleccionar doentes adultos com idade igual ou superior a 18 anos internados, por hepatopatias crónicas, no serviço de Gastroenterologia dos HUC em 2005. Englobando este serviço a enfermaria e a unidade de cuidados intensivos.

Foram pesquisados os doentes com os seguintes critérios: presença de hepatopatia crónica, com ou sem cirrose estabelecida, de qualquer etiologia, fosse ela vírica, alcoólica, biliar, metabólica, tóxica, auto-imune, criptogénica ou outra. Foram excluídos do estudo doentes em que não foi possível fazer um *follow-up* de pelo menos 12 meses dado que um dos objectivos do estudo passava por calcular a sobrevida a um ano.

Foram levantados os processos dos doentes em questão e foram analisados retrospectivamente, recorrendo, quando necessário, à base de dados hospitalar informática sobre cada doente. Num formulário padrão foi registado a idade, sexo e data

de inclusão no estudo assim como o motivo de admissão no hospital na data de inclusão, a etiologia da hepatopatia crónica, o valor do *Child-Pugh* e dos seus respectivos parâmetros, os valores da bilirrubina sérica, creatinina sérica, INR e natrémia. Foram depois calculados os scores MELD, UKELD e iMELD para cada doente no momento da admissão na data que foi considerada como de inclusão no estudo.

Foi estudada a evolução do historial clínico de cada doente sendo registada a sua evolução, data e causa de morte ou data da última observação no caso do doente permanecer vivo. Desse modo, foram anotados os meses de sobrevivência após a data de inclusão. Foi assim constatado se o doente se encontrava vivo, ou não, ao fim de três meses e ao fim de um ano para poder calcular as sobrevivências a três meses e a um ano para determinados valores dos scores.

O MELD foi calculado com base na fórmula actualmente usada pela *United Network for Organ Sharing* - UNOS que é a seguinte: $MELD = 9,57 \times \ln(\text{Creatinina}) + 3,78 \times \ln(\text{Bilirrubina}) + 11,2 \times \ln(\text{INR}) + 6,43$. “Wiesner et al, 2003”. O score foi calculado através desta fórmula de cálculo existente no site www.mayoclinic.org/meld/mayomodel6.html. As recentes modificações ao *score* MELD fazem-no variar de 6 a 40. Portanto valores mais baixos que 6 devem ser assumidos como 6 e valores superiores a 40 assumidos como 40, (www.uptodate.com a 20/01/2010). Se o doente foi submetido a pelo menos duas sessões de diálise na semana anterior o valor de creatinina deve ser considerado como 4 mg/dl. Se o valor de creatinina for inferior a 1 mg/dl deve ser assumido esse valor, sucedendo o mesmo para o valor de bilirrubina total.

O score UKELD foi calculado através da sua fórmula: $UKELD = [(5.395 \times \ln (INR)) + (1.485 \times \ln (Creatinina)) + (3.13 \times \ln (Bilirrubina)) - (81.565 \times \ln (Na))] + 435$; “Barber et al. 2007”.

O score iMELD foi calculado de acordo com a seguinte fórmula: $iMELD = MELD + (0,3 \times Idade) - (0,7 \times Natrémia) + 100$; “Luca et al, 2007”.

Nestas fórmulas “ln” significa logaritmo natural. A bilirrubina e a creatinina têm que ser expressas em mg/dl e a natrémia em mEq/L ou mmol/L.

Análise Estatística

Os dados foram de seguida inseridos num programa de tratamento estatístico, *Statistical Package for the Social Sciences - SPSS* versão 18 para Windows (SPSS Inc. Chicago). Foram definidas 3 categorias de evolução dos doentes: morte antes dos 3 meses, morte entre os 3-12 meses e sobrevida aos 12 meses. Foram definidas categorias abrangendo intervalos de valores para os três *scores*. Com base nestas variáveis categóricas foi utilizado o teste do qui-quadrado (*chi-square test*) para correlacionar sobrevida com o valor dos três *scores*. Considera-se um resultado estatisticamente significativo quando o *p* é inferior a 0,05. Com o intuito de avaliar a capacidade prognóstica de cada um dos três *scores* em estudo, recorreu-se ao desenho das curvas *Receiver Operating Characteristic Curve* (ROC). A área abaixo destas curvas corresponde ao valor do *c*-estatístico.

Por outro lado, para poder estudar o impacto de alguns factores como presença de ascite, encefalopatia, valor da natrémia, idade ou existência de hemorragia digestiva no momento da admissão na sobrevida dos doentes recorreu-se ao método de *Kaplan-*

Meier. Este método permite avaliar a sobrevivência dos doentes em função de uma variável. Para fazer uma análise multi-variável e avaliar o risco que cada factor acarreta utilizou-se o modelo de regressão de cox, (*cox regression*). Considera-se significativamente estatístico um p inferior a 0,05.

Resultados

O resumo das características da amostra de doentes estudada encontra-se expressa na tabela I. Apenas foi encontrado um doente submetido a transplante hepático que foi realizado 17 meses após a data de inclusão. A média do valor da natrémia (134 mEq/L) está abaixo do valor mínimo considerado fisiológico (135 mEq/L).

Característica	Valor
Idade, anos. Média (desvio padrão)	56 (12)
Género masculino	79 (79%)
Natrémia (mEq/L), média (desvio padrão)	134 (6)
MELD, média (desvio padrão)	16 (6)
UKELD, média (desvio padrão)	53 (6)
iMELD, média (desvio padrão)	40 (8)
Child-Pugh, A / B / C	23 / 51 / 26

Tabela I. Caracterização da amostra de 100 doentes

Quanto ao motivo de admissão, as causas de internamento estão registadas na tabela II. O mais frequente foi a hemorragia digestiva alta (HDA) por ruptura de varizes esofágicas seguida pela ascite e encefalopatia porto-sistémica.

Causa de internamento	Valor
HDA por ruptura de varizes esofágicas	38
Ascite	19
Encefalopatia Porto-Sistémica	11
Icterícia	8
Peritonite Bacteriana Espontânea	6
Febre	5
Anemia / Astenia	4
Colocação de TIPS	3
Dor abdominal	3
Biopsia electiva	1
Síndrome hepato-renal	1
Agudização de Hepatite Auto-Imune crónica	1

Tabela II. Motivo de admissão na data de inclusão no estudo

Nesta amostra há a realçar a percentagem de doentes alcoólicos, que predominam (78%). As restantes etiologias estão explanadas na tabela III. Foram encontrados também alguns doentes em que há associação de etiologia etílica com outras causas.

Etiologia	Valor
Álcool	78
Álcool + VHC	5
VHC	5
VHB	4
Cirrose Biliar Primária	2
VHB + Álcool	2
Auto-Imune	1
Cirrose Cardíaca (ICC)	1
Álcool + Cirrose Biliar Primária	1
Álcool + Hemocromatose	1

Tabela III. Etiologia da Hepatopatia Crônica

Quanto à causa de morte, nas mortes até um ano de seguimento, os dados estão relatados na tabela IV.

Causa de Morte	Valor
Falência hepática / multi-orgânica	15
Síndrome hepato-renal	9
HDA incontrolável	7
Traumatismo crâneo-encefálico	2
Aspiração de vômito	1

Tabela IV – Causa de morte nos doentes com seguimento até um ano.

Foram definidos três grupos para o valor do score MELD (< 15, 15-25 e > 25) e calculadas as sobrevidas para cada um dos grupos a três meses. Os resultados estão expressos na tabela V. O p foi inferior a 0,05 (0,031).

	MELD		
	<15	15-25	>25
Sobrevida Doentes	41	32	4
a 3 Meses %	87,2%	71,1%	50,0%

Tabela V – Sobrevida a 3 meses para valores do MELD.

Tendo em conta as mesmas categorias de MELD definidas para a sobrevida a três meses foram determinadas as sobrevidas a um ano para este score. Os resultados estão expressos na tabela VI. Neste caso o valor de p foi 0,006.

	MELD		
	<15	15-25	>25
Sobrevida a Doentes	37	27	2
1 ano Percentagem	78,7%	60,0%	25,0%

Tabela VI – Sobrevida a um ano para valor do MELD.

Para o score UKELD foi calculado a mortalidade a um ano para valores superiores a 49 e, por outro lado, para valores menores ou iguais a 49. Os resultados estão na tabela VII.

Verificou-se que a mortalidade a um ano para valores de UKELD superiores a 49 foi de 42%. O p foi de 0,011.

	UKELD	
	<=49	>49
Mortalidade Doentes	5	29
a um ano		
Percentagem	16,1%	42,0%

Tabela VII – Mortalidade a um ano para valores de UKELD.

No que diz respeito ao score iMELD, os valores deste *score* foram também agrupados em três categorias. As sobrevidas a três meses calculadas para cada categoria estão expressas na tabela VIII. O p foi de 0,038.

	iMELD		
	<35	35-45	>45
Sobrevida Doentes	23	40	14
a 3 meses			
Percentagem	92,0%	76,9%	60,9%

Tabela VIII – Sobrevida a 3 meses para valores do iMELD.

Ainda nos valores de iMELD, para a sobrevida um ano os resultados encontram-se na tabela IX. O p foi 0,004.

		iMELD		
		<35	35-45	>45
Sobrevida	Doentes	21	36	9
a um ano.	Percentagem	84,0%	69,2%	39,1%

Tabela IX – Sobrevida a um ano para valores de iMELD.

Para avaliar a capacidade prognóstica dos três *scores* envolvidos neste estudo calcularam-se as curvas ROC (*Receiver Characteristic Operating curve*) para se poder calcular a área por baixo destas curvas. O traçado das curvas para a mortalidade a três meses está expresso na figura 1.

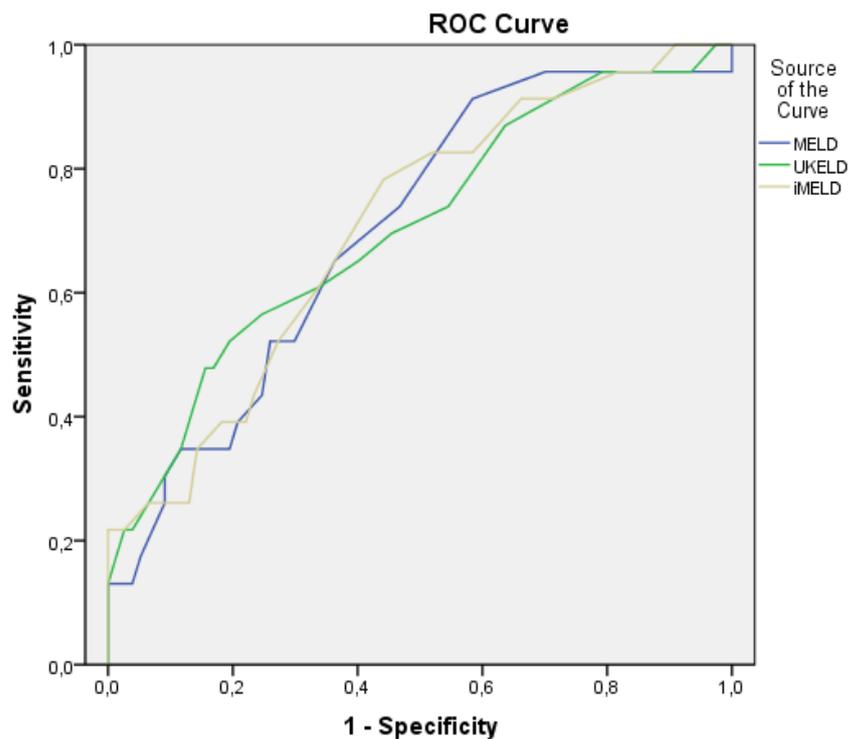


Figura 1 – Traçado das curvas ROC para a mortalidade a 3 meses para os scores MELD, UKELD e iMELD.

Os resultados para as áreas abaixo das curvas que correspondem ao valor do c-estatístico para a mortalidade a três meses estão expressas na tabela X.

Score	Área	Intervalo de confiança 95%
MELD	0,700	0,582-0,819
UKELD	0,704	0,578-0,829
iMELD	0,706	0,587-0,824

Tabela X – Valores da área abaixo das curvas ROC para a mortalidade a três meses.

As curvas ROC para a mortalidade a um ano para os três mesmos *scores* encontram-se na figura 2.

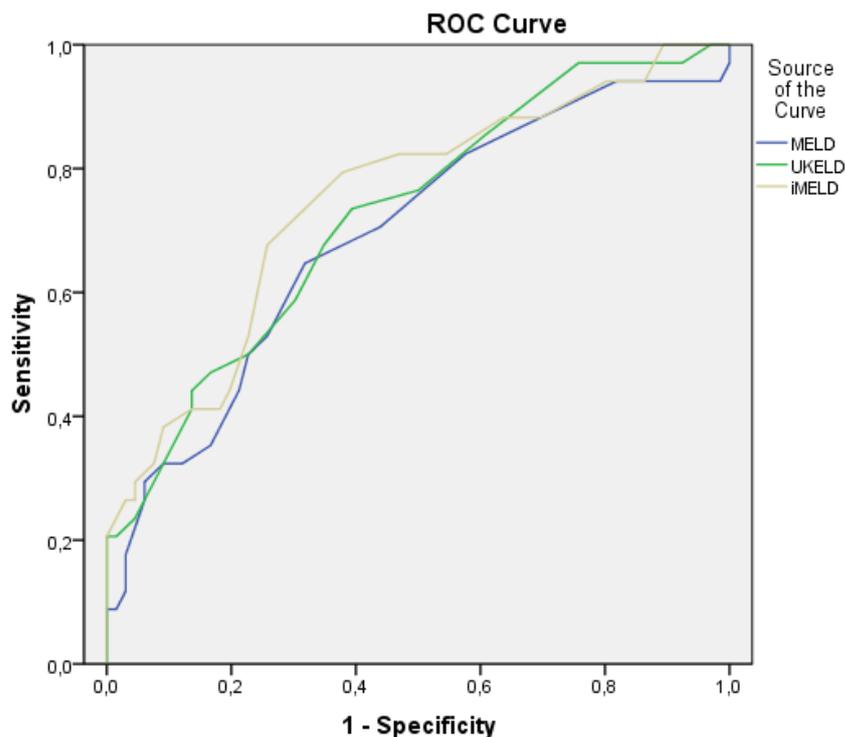


Figura 2 - Traçado das curvas ROC para a mortalidade a um ano para os scores MELD, UKELD e iMELD.

Os resultados para as áreas abaixo das curvas para a mortalidade a um ano estão expressas no quadro XI.

Score	Área	Intervalo de confiança 95%
MELD	0,692	0,580-0,804
UKELD	0,725	0,620-0,829
iMELD	0,747	0,644-0,851

Tabela XI – Valores da área abaixo da curva ROC para mortalidade a um ano.

Para avaliar o impacto da ascite na sobrevida utilizou-se o método de *Kaplan-Meier* para comparar a sobrevida nos doentes com ausência de ascite com a dos doentes com

ascite severa (que confere 3 pontos no parâmetro ascite do score Child). Os resultados estão expressos na tabela XII.

Ascite	Média de Sobrevida (meses)	Desvio padrão (meses)	Valor do p
Ausente	38,97	+/- 3,54	p = 0,006
Severa	22,34	+/- 4,04	

Tabela XII. Sobrevida nos doentes com ausência e presença de ascite severa.

Utilizando também o método de *Kaplan-Meier*, a mesma relação se pretendeu estudar entre a sobrevida dos doentes e a presença ou ausência de Encefalopatia Porto-Sistémica (EPS). Na tabela XIII está expressa a sobrevida quando comparada nos doentes sem e com encefalopatia grau I-II. Na tabela XIV está expressa a sobrevida dos doentes sem e com encefalopatia grau III-IV.

EPS	Média de Sobrevida (meses)	Desvio padrão (meses)	Valor do p
Ausente	41,85	+/- 2,63	p < 0,001
Grau I-II	9,85	+/- 3,68	

Tabela XIII – Sobrevida para doentes sem e com encefalopatia grau I-II.

EPS	Média de Sobrevida (meses)	Desvio padrão (meses)	Valor do p
Ausente	41,85	+/- 2,63	p = 0,002
Grau III-IV	7,00	+/- 2,94	

Tabela XIV – Sobrevida para doentes sem e com encefalopatia grau III-IV.

Também foi um objectivo do trabalho analisar o efeito da natrémia na sobrevida dos doentes. Utilizou-se o método de *Kaplan-Meier*. Na tabela XV está expressa a influência, na sobrevida dos doentes, de valores de sódio sérico inferiores a 130 mEq/L quando comparados com doentes com valores superiores ou iguais a 130 mEq/L.

Natrémia (mEq/L)	Média de Sobrevida (meses)	Desvio padrão (meses)	Valor do p
< 130	15,15	+/- 4,07	p < 0,001
≥ 130	39,42	+/- 2,74	

Tabela XV – Valores de sobrevida em doentes com valores de natrémia < 130 e ≥ 130.

Estes resultados apresentados anteriormente correspondem à análise do impacto na sobrevida da presença nos doentes de ascite, encefalopatia e valor da natrémia, de forma isolada, isto é, de forma uni-variável. De seguida, passou-se à análise multi-factorial onde se recorreu ao modelo *Cox regression*. Este modelo de análise de regressão permitiu determinar o impacto em simultâneo destes factores na sobrevida. Os resultados estão expressos na tabela XVI.

Factor	Hazard Ratio	Valor do p
Encefalopatia Porto-Sistémica III-IV	2,912	p < 0,001
Ascite severa	1,636	p = 0,007
Natrémia	0,943	p = 0,02

Tabela XVI – Influência dos factores encefalopatia, ascite severa e natrémia na sobrevida.

De referir que, no presente estudo, não houve co-relação positiva entre o aumento da idade e a diminuição da sobrevida. Nem tão pouco houve relação significativa entre a presença de hemorragia digestiva alta por varizes esofágicas na admissão e a sobrevida.

Discussão

1. MELD

A intenção de criar 3 categorias (MELD < 15, 15-25, e > 25) resulta do facto de estar largamente documentado que um valor de MELD igual ou superior a 15 corresponde a um aumento da mortalidade dos doentes com hepatopatias crónicas tanto pré como pós transplante de fígado, “Onaca et al. 2003; Habib et al, 2006; Young et al 2006”. Além disso, em doentes com um score de MELD superior a 15 a sobrevida é maior após transplante hepático do que na sua ausência, “Merion et al. 2005”. Por outro lado, está também descrito que um valor de MELD superior a 25 provoca um aumento significativo da mortalidade, tanto a três como a doze meses. Deste modo, doentes com MELD igual ou superior a 25 devem ter o valor de MELD calculado semanalmente para monitorização, “www.uptodate.com a 20/01/2010”. Neste contexto, os valores de sobrevida obtidos, tanto para três meses como para um ano, de acordo com as classes de MELD vieram confirmar que aumentando o valor de MELD aumenta a mortalidade, diminuindo a sobrevida. A sobrevida a três meses diminuiu de 87,2% para 71,1% e de 71,1% para 50% quando o valor de MELD passa de < 15 para 15-25 e de 15-25 para >

25. A literatura aponta para valores de sobrevida a três meses com MELD ≤ 15 de cerca de 95% “www.uptodate.com a 20/01/2010”.

Quando o MELD passa de < 15 para 15-25 a sobrevida a um ano passa de 78,1% para 60% e quando o MELD é superior a 25 corresponde a uma sobrevida a um ano de apenas 25%. Estes dados vêm comprovar que, também na sobrevida a um ano, quando aumenta o valor de MELD a sobrevida diminui.

2. UKELD

Apesar do *score* MELD ser largamente utilizado ainda não foi validado no Reino Unido. Assim, UKELD é um novo score criado em 2007 por sete centros britânicos de transplantação hepática. Este *score* surge, segundo os autores, pela necessidade de ter um *score* devidamente validado na população do Reino Unido, “Barber et al. 2007”. Está documentado que um valor de UKELD superior a 49 está relacionado com uma mortalidade a um ano superior a 9%, “Neuberger et al. 2007”.

No nosso estudo, demonstrou-se que para valores de UKELD superiores a 49 a mortalidade a um ano era de 42,0% face a uma mortalidade a um ano de 16,1% para valores de UKELD iguais ou inferiores a 49. Esta diferença foi estatisticamente significativa ($p = 0,011$).

Com isto podemos tirar duas conclusões. Primeiro, que a mortalidade a um ano para valores de UKELD superiores a 49 foi superior a 9%, tal como descrito por “Neuberger et al. 2007”. Segundo, verificamos que a mortalidade a um ano para valores de UKELD superiores a 49 é mais elevada que a mortalidade a um ano para valores de UKELD iguais ou inferiores a 49 confirmando que o aumento do valor de UKELD se associa a maior mortalidade.

3. iMELD

O *score* iMELD foi criado há pouco tempo estando ainda pouco implementado e pouco estudado. Os seus criadores revelam que apresenta maior acuidade prognóstica na determinação da sobrevida a um ano que o *score* MELD, “Luca et al. 2007”. Por esta razão, espera-se que para valores mais altos de iMELD se encontrem sobrevidas mais baixas. De referir que um estudo feito pelo serviço de Cirurgia III dos Hospitais da Universidade de Coimbra revelou que para valores de iMELD mais altos se encontram maiores probabilidades de mortalidade operatória em doentes com cirrose hepática, “Costa et al. 2009”. Nesse estudo, são divididos os valores do *score* iMELD em três categorias: inferior a 35, 35-45 e superior a 45. Categorias essas que foram utilizadas também no nosso estudo. Este trabalho demonstrou também que um *score* que não incorpora INR, o iMELD-XI, apresentou maior capacidade prognóstica para a mortalidade operatória que os *scores* MELD, iMELD e Child-Pugh.

No nosso estudo, quando aumenta o valor de iMELD da categoria < 35 para 35-45 e de 35-45 para > 45 as sobrevidas a três meses diminuem de 92% para 76,9% e de 76,9% para 60,9% respectivamente. No que diz respeito a sobrevida a um ano, observa-se o mesmo efeito. Quando aumenta o valor do *score* de iMELD, passando de < 35 para 35-45 e de 35-45 para > 45 a sobrevida a um ano diminui de 84,0% para 69,2% e de 69,2% para 39,1% respectivamente. Dado este *score* ser ainda muito recente e pouco utilizado não se dispõem de dados de sobrevida comparativos mas a conclusão fundamental está tirada, valores de iMELD mais altos correspondem a sobrevidas mais baixas, tanto a três meses como a um ano.

4. Curvas ROC

Foram calculados os valores de c-estatístico, correspondentes ao valor da área abaixo das curvas ROC, para os *scores* MELD, UKELD e iMELD para a mortalidade a três meses e a um ano. Relativamente à mortalidade a três meses, podemos dizer que os valores são aceitáveis para o *scores* MELD, UKELD e iMELD (0,700; 0,704 e 0,706 respectivamente). Os valores são superiores ou iguais a 0,7. Aplicado a este tipo de *scores* prognósticos o c-estatístico varia de 0 a 1. Valores de 0,5 significam que se trata de um teste inútil clinicamente. Um valor de c-estatístico a partir de 0,7 significa que o teste em causa é válido e útil, tendo uma razoável capacidade prognóstica. No entanto, não podemos deixar de referir que o valor de MELD (0,70) é inferior ao apresentado por outros estudos, como por exemplo o de 0,773 referido por “Huo et al. 2008”. Esta diferença pode dever-se ao facto de 78% dos valores do MELD no nosso estudo serem inferiores a 21. De facto, está documentado que o *score* MELD demonstrou uma capacidade prognóstica mais baixa para valores inferiores a 21, com um valor de c-estatístico de 0,689 em comparação com um valor de c-estatístico de 0,767 num subgrupo com apenas valores de MELD superiores a 21, “Heuman et al. 2004”. Esse efeito poderá ter ocorrido neste estudo.

No que concerne à mortalidade a um ano, os valores determinados para os *scores* MELD, UKELD e iMELD são respectivamente 0,692; 0,725 e 0,747. O valor para MELD encontra-se abaixo de 0,7 o que quer dizer que reflecte uma reduzida capacidade prognóstica mas a diferença é muito subtil, encontrando-se muito próximo de 0,7. O mesmo argumento utilizado para justificar o valor baixo do c-estatístico para MELD na mortalidade a três meses pode aplicar-se aqui também. O facto de a amostra ser reduzida em comparação com outros estudos pode também ter tido alguma influência. O valor para UKELD (0,725) é bastante aceitável, está acima de 0,7. Reflecte, por essa

razão, uma boa capacidade prognóstica deste recente *score*. O resultado encontrado para o c-estatístico relativo ao *score* iMELD, ao avaliar a mortalidade a um ano, foi de 0,747. É um valor muito bom, bem superior a 0,7 e já está mais próximo dos 0,8. Um valor de 0,8 para o c-estatístico reflecte um *score* prognóstico extremamente útil. Confrontando com os dados disponíveis na literatura encontra-se um estudo que serve de base à génese do *score* iMELD que descreve valores de 0,69 para MELD como avaliador da mortalidade a um ano e de 0,78 para o iMELD nas mesmas circunstâncias. Importa referir que nesse estudo referido os resultados foram encontrados para uma amostra de 301 doentes que foram submetidos a colocação de TIPS. Será, como tal, imprudente fazer grandes comparações entre o nosso e esse estudo referido. Mas, de qualquer modo, podemos reflectir que o nosso valor para iMELD (0,747) não está muito distante do valor nesse estudo (0,78) e que o nosso valor para o MELD (0,692) é semelhante ao valor desse estudo (0,69), salvaguardando as devidas diferenças entre os estudos.

Será conveniente recordar que o objectivo deste trabalho não consistia em comparar os scores MELD, UKELD e iMELD para concluir qual o melhor ou com maior acuidade. O objectivo era sim verificar e constatar a sua capacidade prognóstica. Isto é, de forma independente aplicar cada um deles na nossa amostra em estudo.

5. Outros Factores

A presença de ascite severa influencia a sobrevida dos doentes, diminuindo para uma média de 22 meses a sobrevida que era, em média, de 39 meses nos doentes que não apresentavam ascite. Este resultado vem confirmar que a ascite severa que é ignorada pelo *score* MELD está associada a evolução desfavorável nos doentes com hepatopatias

crónicas. Devemos ser, contudo, prudentes a avaliar o impacto da ascite dado que este sinal é extremamente subjectivo na avaliação clínica.

Outro sinal clínico que não está integrado no *score* MELD é a encefalopatia porto-sistémica. Neste estudo provou-se que a presença de encefalopatia grau I-II ou grau III-IV acarreta menor sobrevida face à sua ausência. Este sinal será, porventura, ainda mais subjectivo e difícil de quantificar e classificar que a ascite. Por esta razão, a encefalopatia perdeu o lugar no *score* MELD quanto este foi criado em detrimento de outros sinais objectivos e, como tal, de quantificação mais rigorosa. Assiste-se hoje, no entanto, a uma re-valorização do papel da presença de encefalopatia na evolução dos doentes cirróticos como foi descrito por “Stewart et al. 2007”. Outros autores referem que a inclusão da encefalopatia pode vir a melhorar a capacidade prognóstica do *score* MELD, ainda que para isso suceder seja fundamental a sua quantificação de forma objectiva, “Thornton et al. 2007”.

O papel da natrémia no prognóstico da cirrose descompensada já está descrito por alguns autores. Nos trabalhos de “Luca et al. 2007” revela-se que o sódio sérico constitui um factor independente que faz aumentar o risco de morte. É descrito que a diminuição do sódio sérico está associado a um aumento do risco de mortalidade em doentes cirróticos. Noutro estudo, investigadores descrevem que a utilização de *scores* de MELD que incluam o valor do sódio como o MELD-Na e o iMELD têm maior valor prognóstico para prever a mortalidade em doentes com cirrose, “Huo et al. 2008”.

Neste trabalho, ficou provado que doentes que apresentam valores de natrémia abaixo de 130 mEq/L têm menor sobrevida (15 meses em média) face a doentes que têm valores superiores ou iguais a 130 mEq/L de sódio (39 meses em média). Estas

conclusões estão de acordo com a literatura e apoiam a incorporação do sódio em scores, como no caso do UKELD e iMELD.

Torna-se importante explicar o significado dos resultados descritos na tabela XVI. O hazard ratio superior a um significa que a probabilidade de morte aumenta na proporção do aumento desse valor de hazard ratio face a um valor padrão neutro de 1. Esse valor neutro corresponde à inexistência destes factores. Inversamente, se o hazard ratio é inferior a um a probabilidade de morte é menor. Assim, quando há presença de encefalopatia grau III-IV aumenta a probabilidade morte em 2,912 face à ausência de encefalopatia. Quando há presença de ascite severa a probabilidade de morte aumenta em 1,636 relativamente à ausência de ascite. Quando aumenta o valor da natrémia a probabilidade de morte é menor, multiplicando por 0,943.

Na análise multi-variável, comprovou-se que a ascite e a encefalopatia porto-sistémica fazem aumentar a mortalidade quando presentes. Paralelamente, comprovou-se também o impacto negativo que a hiponatrémia tem na sobrevida de doentes cirróticos.

Os resultados obtidos nesta análise multi-variável pelo método de *cox regression* concederam um peso manifestamente excessivo à presença de encefalopatia porto-sistémica grau III-IV e de ascite severa na mortalidade.

Há alguns factores que poderão ter afectado os resultados neste estudo. A realçar, a etiologia etílica que predomina nos doentes deste estudo (78%). Muitos doentes mantêm consumo de bebidas alcoólicas mesmo após o primeiro internamento. O primeiro internamento que é o ponto a partir do qual os doentes são estudados e incluídos no estudo e é quando se calcula o valor do *score*. O facto de manterem consumo alcoólico poderá motivar recorrentes internamentos e agravamento do seu estado com descompensação da cirrose.

Outro factor que poderá ter constituído um viés é o aparecimento de carcinoma hepatocelular (CHC) nos doentes do nosso estudo. Em muitos trabalhos o aparecimento de carcinoma hepatocelular é considerado um critério de exclusão, “Wong et al. 2007, Luca et al. 2007, Boursier et al. 2009”.

Bibliografia

- “Barber K, Pioli S, Blackwell J, Collett D, Neuberger J, Gimson A (2007) Development of a UK Score for Patients with End-Stage Liver Disease. *Hepatology*, October 2007: 510A.”
- “Botta F, Giannini E, Romagnoli P, Fasoli A, Malfatti F, Chiarbonello B, et al (2003) MELD scoring system is useful for predicting survival in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study. *Gut* 2003; 52:134-139.”
- “Boursier J, Cesbron E, Tropet A, Pilette (2009) Comparison and Improvement of MELD and Child-Pugh Score Accuracies for the Prediction of 6-month Mortality in Cirrhotic Patients. *Jornal of Clinical Gastroenterology* 2009; 43:580-585.”
- “Costa B, Sousa F, Carvalho C, Serôdio M. (2009) MELD-XI: Um factor prognóstico de mortalidade operatória na Cirrose Hepática? *Jornal Português de Gastrenterologia* 2009; 16:58-67”

- “Costa M I N (2009) Cirrose Hepática – Casuística do Serviço de Gastrenterologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Artigo Científico. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Março 2009.”
- “Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo. *Harrison’s Principles Of Internal Medicine*. McGraw Hill, 17Th Edition, 2008.”
- “Habib S, Berk B, Chang C et al. (2006) MELD and prediction of post liver transplant survival. *Liver Transplantation* 12:440.”
- “Heuman D, Abou-assi S, Habib A, Williams L, Stravitz R, Sanyal A, et al. (2004) Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high for early death. *Hepatology* 40:802-810.”
- “Huo T, Lin H-C, Huo S C, Lee P C, Wu J C, Lee F Y, Hou M-C, Lee S D (2008) Comparison of Four Model for End-Stage Liver Disease-Based Prognostic Systems for Cirrhosis. *Liver Transplantation* 14:837-844.”
- “Jiang M, Liu F, Xiong W-J, Zhong L, Chen X-M (2008) Comparison of four models for end-stage liver disease in evaluating the prognosis of cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology* 14:6546-6550.”
- “Kamath P, Wiesner R, Malinchoc M, Kremers W, Therneau T, Kosberg C, et al.(2001) A Model to Predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 33:464-470.”
- “Luca A, Angermayr B, Bertolini G, Koenig F, Vizzini G, Ploner M, Peck-Radosavljevic M, Gridelli B, Bosch J. (2007) An Integrated MELD Model Including Serum Sodium and Age Improves the Prediction of Early Mortality in Patients With Cirrhosis. *Liver Transplantation* 13: 1174-1180.”

- “Malinchoc M, Kamath P, Gordon F, Peine C, Rank J, Borg P (2000) A Model to Predict Poor Survival in Patients Undergoing Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts. *Hepatology* 31:864-871.”
- “Merion R, Schaubel D, Dykstra D, Freeman R, Port F, Wolfe R (2005) The Survival Benefit of Liver Transplantation. *American Journal of Liver Transplantation* 5:307-313”
- “Neuberger J, Gimson A, Davies M, Akyol M, O’Grady J, Burroughs A, Hudson M (2008) Selection of Patients for liver transplantation and allocation of donated livers in the UK. *Gut* 57:252-257.”
- “Onaca N, Levy M, Sanchez E, et al. (2003) A correlation between pre-transplantation MELD score and mortality in the first two years after liver transplantation. *Liver Transplantation*; 9:117.”
- “Stewart C, Malinchoc M, Kim W, Kamath P. (2007) Hepatic Encephalopathy as a predictor of survival in patients with end-stage liver disease. *Liver Transplantation* 2007; 13:1366-1371.”
- “Thornton J, Mullen K (2007) The Role of Hepatic Encephalopathy in the Era of MELD. *Liver Transplantation* 13:1364-1365.”
- www.unos.org visitado a 22/01/2010
- www.uptodate.com visitado a 20/01/2010, pesquisa pelo tema MELD.
- “Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P et al. (2003) Model for End-stage Liver Disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 124:91-96.”
- “Wong V W-S, Chim A M-L, Wong G L-H, Sung J J-Y, Chan H L-Y (2007) Performance of the New MELD-Na Score in Predicting 3-Month and 1-Year

Mortality in Chinese Patients with Chronic Hepatitis B. Liver Transplantation
13: 1228-1235.”

- “Young A, Rajagenashan R, Asthana S, Peters C, Toogood G, Davies M, Lodge J, Pollard S, Prasad K (2006) The Value of MELD and sodium in assessing potential liver transplant recipients in the United Kingdom. Journal compilation © 2006 European Society for Organ Transplantation 20:331-337.”

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Luís Tomé pelo apoio incondicional, à Dr. Margarida Marques cujo contributo foi fundamental.