



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRURGIA

ABDON JOSÉ MURAD JUNIOR

**AVALIAÇÃO DO SÓDIO SÉRICO COMO PREDITOR DE MORTALIDADE EM
LISTA DE ESPERA PARA TRANSPLANTE HEPÁTICO**

FORTALEZA

2012

ABDON JOSÉ MURAD JUNIOR

Avaliação do sódio sérico como preditor de mortalidade em lista de espera para transplante hepático

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de mestre em Cirurgia.

Orientador: Prof. Dr. José Huygens Parente Garcia.

FORTALEZA

2012

FICHA CATALOGRÁFICA

Junior, Abdon José Murad

Avaliação do sódio sérico como preditor de mortalidade em lista de espera para transplante hepático. Abdon Jose Murad Junior, Fortaleza, 2012.

66f. : il.

Orientador: Prof Dr. Jose Huygens parente Garcia
Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Ceará.
Faculdade de Medicina, 2012

1. Transplante de Fígado; MELD/MELD-Na;
Hiponatremia I.Garcia, Jose Huygens Parente (orient.).

ABDON JOSÉ MURAD JUNIOR

**AVALIAÇÃO DO SÓDIO SÉRICO COMO PREDITOR DE MORTALIDADE EM
LISTA DE ESPERA PARA TRANSPLANTE HEPÁTICO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Cirurgia.

Orientador: Prof. Dr. José Huygens Parente Garcia.

Aprovada em 26/10/2012

BANCA EXAMINADORA

Ana Ruth Silva de Araújo

Doutora em Doenças Tropicais e Infecciosas e Professora Adjunta do Departamento de Saúde Coletiva da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Amazonas

Lusmar Veras Rodrigues

Doutor em Medicina e Professor Titular do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará

José Huygens Parente Garcia

Doutor em Medicina e Professor Titular do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará

A Deus, razão de tudo, por todas as
bênçãos, felicidade e proteção.

Aos meus pais, Aurea e Abdon, por tudo, pelo amor incondicional, e pela transmissão de todos os valores que tenho comigo.

À minha esposa, Lucianne, pelo grande amor, pelo companheirismo e pela nossa felicidade juntos.

Aos meus irmãos, Alex e Raquel, pela amizade e união ao longo de todos estes anos.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. PAULO ROBERTO LEITÃO DE VASCONCELOS, Professor Titular da Universidade Federal do Ceará, coordenador do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal do Ceará, pela dedicação e comprometimento com a qualidade deste Programa.

Ao Prof. Dr. JOSÉ HUYGENS PARENTE GARCIA, Professor Titular da Universidade Federal do Ceará, Chefe do Serviço de Transplante Hepático do Hospital Universitário Walter Cantídio, por todos os ensinamentos em cirurgias de alta complexidade, por toda a orientação acadêmica, e pelo admirável exemplo de chefe de serviço e professor, com sua dedicação, liderança e equilíbrio, servindo como norte para a consolidação da nossa carreira.

Aos cirurgiões e professores, Dr. ANTÔNIO BORGES CAMPOS, Dr. JOÃO BATISTA MARINHO DE VASCONCELOS, Dr. PAULO EVÉRTON GARCIA COSTA, Dr. MARCOS AURÉLIO PESSOA BARROS, Dr. GUSTAVO RÊGO COÊLHO, Dr. GLEYDSON CÉSAR DE OLIVEIRA BORGES e a Dra. DENISSA FERREIRA GOMES DE MESQUITA, pelos ensinamentos, pelo exemplo de dedicação e pela amizade.

A todos os amigos que acompanham a minha trajetória ao longo de todos estes anos, em especial ao amigo DANIEL SOUZA LIMA, pela amizade e pela importante ajuda na conclusão deste objetivo de me tornar Mestre em Cirurgia.

A todos os MÉDICOS, ENFERMEIROS, FISIOTERAPÊUTAS, PSICÓLOGOS, ASSISTENTES SOCIAIS, TÉCNICOS EM ENFERMAGEM e DEMAIS FUNCIONÁRIOS do Centro de Transplante de Fígado do Hospital Universitário Walter Cantídio, pela excelência alcançada por este Serviço.

Às acadêmicas de Medicina, SAMANTHA DODT FARIAS e LARA PEIXOTO MOREIRA LIMA, pela decisiva ajuda na coleta de dados e organização do Projeto.

Às funcionárias do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal do Ceará, MARIA LUCIENE VIEIRA DE OLIVEIRA e MAGDA MARIA GOMES FONTENELE, cujas dedicações e empenhos contribuem de forma fundamental para o sucesso deste Programa.

À CAPES, pelo apoio financeiro e por ter acreditado neste Projeto.

À UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ, ao HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO e ao PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA, pelo aprendizado e evolução da minha carreira acadêmica.

“A mente que se abre a uma nova idéia
jamais voltará ao seu tamanho original.”

Albert Einstein

RESUMO

Avaliação do sódio sérico como preditor de mortalidade em lista de espera para transplante hepático. Abdon José Murad Junior. Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Cirurgia, Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, 2012. Dissertação de Mestrado. Orientador: Prof. Dr. José Huygens Parente Garcia.

A alocação de pacientes em lista de espera para transplante hepático no Brasil segue um critério de urgência, definido pelo escore MELD. Este escore, porém, tem falhado como preditor de mortalidade em alguns grupos de pacientes, especialmente os que apresentam hiponatremia. Estudos têm sugerido a incorporação do sódio sérico no critério MELD, tendo proposto um novo escore, o MELD-Na. O objetivo deste estudo foi avaliar o sódio sérico, o MELD, o MELD-Na e a hiponatremia grave como preditores de mortalidade em pacientes da lista de espera para transplante hepático no Estado do Ceará nos anos de 2007 e 2008. Foram avaliados, retrospectivamente, os prontuários de 145 pacientes que estavam na lista de espera neste período, sendo 85 pacientes que foram transplantados e 60 que evoluíram à óbito aguardando um órgão. Foram coletados os dados do sódio sérico e calculados os escores MELD e MELD-Na da última avaliação dos mesmos antes do desfecho (transplante ou óbito), e realizada a análise estatística destas variáveis comparando os grupos de transplantados com os que foram à óbito, no geral e por grupo sanguíneo. Foi considerado hiponatremia o valor de sódio sérico inferior a 135 mmol/L, e hiponatremia grave o valor de sódio sérico inferior a 125 mmol/L. No grupo que foi transplantado, os valores médios do MELD, do MELD-Na, do sódio sérico e da porcentagem do número de pacientes com hiponatremia grave foram, respectivamente, 20,88; 22,75; 136,33 mmol/L e 0%; e no grupo dos pacientes que foram à óbito, estes valores, foram, respectivamente, 19,65; 23,23; 132,2 mmol/L e 100%, com significância estatística entre os grupos nas variáveis sódio sérico e presença de hiponatremia grave. Hiponatremia associou-se claramente, e de forma independente, com óbito na lista de espera, principalmente nos grupos sanguíneos “O” e “A”. Conclui-se que o escore MELD-Na foi superior ao escore MELD como preditor de mortalidade em alguns grupos de pacientes cirróticos; e que hiponatremia e, principalmente, hiponatremia grave são importantes preditores de mortalidade em pacientes cirróticos em lista de espera para transplante hepático.

Descritores: Transplante de Fígado; MELD/MELD-Na; Hiponatremia.

ABSTRACT

Evaluation of the serum sodium as mortality predictor in waiting list for liver transplantation. Abdon José Murad Junior. *Stricto Sensu* Post-Graduate Program in Surgery, Department of Surgery, Medical College, Federal University of Ceara. Fortaleza, 2012. Dissertation (Master's degree of Surgery). Advisor: Prof. Ph.D. José Huygens Parente Garcia.

The allocation of patients in waiting list for liver transplantation in Brazil follows an urgency criteria, defined by MELD score. This score, however, is failing as mortality predictor in some groups of patients, especially those with hyponatremia. Studies suggested that the incorporation of serum sodium into MELD score, proposing a new score, the MELD-Na. The objective of this study is to evaluate the serum sodium, the MELD, the MELD-Na and the severe hyponatremia as mortality predictors in patients in waiting list for liver transplantation in the State of Ceara in the years of 2007 and 2008. The promptuaries of 145 patients that were in the waiting list were, retrospectively, evaluated, with 85 patients that were transplanted, and 60 who have died. Serum sodium data were collected and MELD and MELD-Na scores were calculated on basis on the last evaluation of these patients before the outcome (transplantation or death), and the statistical analysis of these variables comparing the group that was transplanted with the group that have died, in the general and by blood group. Hyponatremia was defined when serum sodium value was under 135 mmol/L, and severe hyponatremia when serum sodium value was under 125 mmol/L. In the transplanted group, the mean values of MELD, of MELD-Na, of serum sodium and the percentage of the number of patients with severe hyponatremia were, respectively, 20,88; 22,75; 136,33 mmol/L and 0%; and in the group that have died, these values were, respectively, 19,65; 23,23; 132,2 mmol/L and 100%, with statistical significance between the groups in the variables serum sodium and presence of severe hyponatremia. Hyponatremia was clearly, and independently, associated with death in the waiting list, especially in the “O” and “A” blood groups. The conclusion is that MELD-Na score was superior to MELD score as mortality predictor in some groups of cirrhotic patients; and that hyponatremia and, mainly, severe hyponatremia are important as mortality predictors in cirrhotic patients in waiting list for liver transplantation.

Descriptors: Liver Transplantation; MELD/MELD-Na; Hyponatremia.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABTO	Associação Brasileira de Transplante de Órgãos
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
MELD	<i>Model for End-Stage Liver Disease</i>
MELD-Na	<i>Model for End-Stage Liver Disease</i> com incorporação do Sódio sérico
TIPS	<i>Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt</i>
Tx	Transplante
UFC	Universidade Federal do Ceará
UNOS	<i>The United Network for Organ Sharing</i>

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Valores médios de MELD e desvios padrões do grupo geral	34
TABELA 2 – Valores médios de MELD-Na e desvios padrões do grupo geral	34
TABELA 3 – Valores médios de sódio sérico e desvios padrões do grupo geral	35
TABELA 4 – Valores médios de MELD-Na e desvios padrões no grupo “O”	38
TABELA 5 – Valores médios de sódio sérico e desvios padrões no grupo “O”	38
TABELA 6 – Valores médios do MELD e desvios padrões no grupo “A”	40
TABELA 7 – Valores médios de MELD-Na e desvios padrões no grupo “A”	40
TABELA 8 – Valores médios de sódio sérico e desvios padrões no grupo “A”	41
TABELA 9 – Valores médios do MELD e desvios padrões no grupo “A”	42
TABELA 10 – Valores médios do MELD-Na e desvios padrões no grupo “B”	42
TABELA 11 – Valores médios de sódio sérico e desvios padrões no grupo “B”	43
TABELA 12 – Valores médios do MELD e desvios padrões no grupo “AB”	44
TABELA 13 – Valores médios de sódio sérico e desvios padrões no grupo “AB”	44

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – Presença de hiponatremia por desfecho no grupo geral	35
GRÁFICO 2 – Porcentagem de hiponatremia por desfecho no grupo geral.....	36
GRÁFICO 3 – Presença de hiponatremia grave (sódio sérico < 125 mmol/L) por desfecho no grupo geral.....	37
GRÁFICO 4 – Presença de hiponatremia por desfecho no grupo “O”	39
GRÁFICO 5 – Presença de hiponatremia por desfecho no grupo “A”	41
GRÁFICO 6 – Presença de hiponatremia por desfecho no grupo “B”	43
GRÁFICO 7 – Presença de hiponatremia por desfecho no grupo “AB”	45

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE GRÁFICOS

1 INTRODUÇÃO	15
2 OBJETIVOS	23
2.1 Objetivo Geral	23
2.2 Objetivos Específicos	23
3 CASUÍSTICA E MÉTODO	24
3.1 Critérios de inclusão	24
3.2 Critérios de exclusão	24
3.3 População estudada	25
3.4 Variáveis estudadas	25
3.5 Análise estatística	26
3.5.1 Análise estatística no grupo de todos os pacientes	26
3.5.2 Análise estatística nos pacientes do grupo sanguíneo “O”	28
3.5.3 Análise estatística nos pacientes do grupo sanguíneo “A”	29
3.5.4 Análise estatística nos pacientes do grupo sanguíneo “B”	30
3.5.5 Análise estatística nos pacientes do grupo sanguíneo “AB”	31
4 RESULTADOS	33
4.1 Características dos pacientes em relação a idade, sexo e causas da cirrose	33
4.2 Grupo geral	33
4.3 Pacientes do grupo sanguíneo “O”	38
4.4 Pacientes do grupo sanguíneo “A”	39

4.5 Pacientes do grupo sanguíneo “B”	41
4.6 Pacientes do grupo sanguíneo “AB”	43
5 DISCUSSÃO	46
6 CONCLUSÕES	56
REFERÊNCIAS	57
APÊNDICE	63
APÊNDICE 1 – Ficha de coleta de dados.	

1 INTRODUÇÃO

A hepatite crônica é definida como uma reação inflamatória crônica do fígado com duração superior a seis meses, com anormalidade das enzimas hepáticas e alterações histológicas do fígado. As principais causas de hepatite crônica são infecção pelo vírus C, vírus B, vírus D, hepatopatia alcoólica, hepatite auto-imune, hepatite crônica medicamentosa e doença de Wilson (FRIEDMAN, 1999).

O principal tratamento da doença hepática crônica terminal é o transplante hepático. Esses pacientes devem ser alocados em lista de espera para transplante quando a expectativa de vida, conforme a história natural da doença, for menor do que 90% em um ano, de acordo com o consenso da Sociedade Americana de Transplante e da Associação Americana para Estudo das Doenças do Fígado (LUCY *et al.*, 1997). As mais comuns indicações para transplante hepático em adultos no mundo são cirrose hepática por infecção por vírus C e cirrose alcoólica (REYES e MAZARIEGOS, 1999; KEEFFE, 2001).

A história do transplante de fígado iniciou-se quando Welch implantou um fígado heterotópico na pelve de um cão (WELCH, 1955). Em 1956, Cannon realizou o primeiro transplante hepático experimental ortotópico, também em um cão (CANNON, 1956). Porém, ambos os cães não sobreviveram. Somente no final da década de 1950 houve relatos de sobrevivência no transplante hepático experimental (MOORE *et al.*, 1960).

Em 10 de março de 1963, Thomas Starzl e colaboradores realizaram, em Denver, o primeiro transplante de fígado em humano (STARZL *et al.*, 1963). O paciente foi uma criança de três anos de idade, portadora de atresia das vias biliares e trombose da veia porta, tendo evoluído para óbito por sangramento durante o procedimento. Neste mesmo ano, este grupo de Denver realizou mais dois transplantes, tendo, estes pacientes, evoluído a óbito no 7º e 22º dias de pós-operatório, respectivamente. As causas destes óbitos estavam relacionadas a alterações da coagulação e complicações infecciosas (STARZL *et al.*, 1963; MOORE *et al.*, 1964). Apenas em 1967, foi realizado, também por Starzl e colaboradores, o primeiro transplante de fígado com sobrevida prolongada. A paciente era uma criança de dois anos de idade, portadora de carcinoma hepatocelular, sobrevivendo um ano e seis meses (STARZL, 1996).

Entre 1967 e 1980, este mesmo grupo realizou 237 transplantes, primeiramente na Universidade do Colorado, e em seguida na Universidade de Pittsburgh, com sobrevida em um ano inferior a 50%, e sobrevida em cinco anos de apenas 30%. No entanto, 18% dos primeiros 170 pacientes submetidos a transplante hepático na Universidade do Colorado sobreviveram por mais de 10 anos. Além disso, esta sobrevida de cinco anos era crescente com o passar dos anos. Por isto, os grupos de Starzl, inicialmente em Denver e depois em Pittsburgh, e os de Calne, em Cambridge, e Williams, em Londres, difundiram a aplicação clínica do transplante ortotópico de fígado (STARZL, 1996).

O surgimento e introdução na prática clínica dos imunossupressores transformaram os resultados dos transplantes hepáticos. Calne, em 1978, passou a usar nos seus pacientes a ciclosporina, uma droga imunossupressora inicialmente usada em transplantes renais (CALNE *et al.*, 1979). Posteriormente, em 1981, Starzl e colaboradores associaram a ciclosporina à prednisona e posteriormente à azatioprina, melhorando consideravelmente os resultados nos pacientes transplantados. No início da década de noventa surgiu então o FK506, inibidor de calcineurina como a ciclosporina, mas com maior potência, contribuindo para uma sobrevida de um ano maior que 90% (STARZL; DEMETRIS e VAN THIEL, 1989).

Em 1983, mais de 500 transplantes de fígado já haviam sido realizados. Além disso, os resultados eram muito animadores após a introdução dos imunossupressores e após evolução técnica do procedimento cirúrgico, bem como dos cuidados peri-operatórios. Por conta disso, o Governo Americano promoveu uma reunião em Washington, com o intuito de definir consensualmente aspectos controversos, passando o transplante de fígado a ser considerado um procedimento terapêutico e não mais experimental. Por esse consenso, o transplante de fígado deveria ser indicado nos portadores de doença hepática crônica progressiva e irreversível, sem alternativas tradicionais de tratamento, e que não houvesse contra-indicações. (*National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement*, 1984).

No Brasil, os primeiros transplantes experimentais foram realizados em cães a partir de 1965, pelo grupo de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, liderado pelo professor Marcel Cerqueira Machado. No dia 5 de agosto de 1968, este grupo realizou o primeiro transplante de fígado em humano do Brasil e da América Latina. O

paciente tinha 52 anos e era portador de cirrose hepática e carcinoma hepatocelular. O mesmo faleceu sete dias após o transplante, por lesão hepática causada por rejeição aguda ao órgão. Em 31 de maio de 1969, este mesmo grupo realizou o segundo transplante em um paciente de 41 anos com cirrose biliar e colangiocarcinoma. Este paciente sobreviveu 18 dias, falecendo em consequência de coma hiperosmolar (D'ALBUQUERQUE *et al.*, 2001).

Em 01 de setembro de 1985, foi realizado, no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, pela equipe do professor Silvano Raia, o primeiro transplante de fígado do Brasil e da América Latina com sucesso a longo prazo. A paciente tinha 20 anos, era portadora de um tumor primário de fígado, e teve boa evolução pós-operatória com sobrevivência de 13 meses. A partir de então, a Unidade de Fígado do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (USP), passou a realizar o procedimento de maneira rotineira. Em 1989, essa mesma equipe realizou o primeiro transplante intervivos de fígado do mundo (RAIA, NERY e MIES, 1989).

No início da década de 1970, o Professor Antônio Lacerda Machado vislumbrou a implantação de um Centro de Transplante de Fígado no estado do Ceará. Nos anos de 1972 e 1973, o professor Machado estagiou na Unidade de Fígado do King's College Hospital Medical School da Universidade de Londres. Posteriormente o mesmo estagiou no Serviço de Transplante de Rim e Fígado da Universidade de Cambridge, centro de referência mundial no desenvolvimento de transplantes de órgãos. Ao retornar ao Hospital Universitário Walter Cantídio, o Professor Machado avaliou não haver, naquela ocasião, condições estruturais para implantar um programa de transplante de fígado.

Assim, fundou conjuntamente com o Professor Roberto Barreto Marques, o Centro de Doenças Hépató-Renais (CDHR), realizando, em 1977, o primeiro transplante renal da história da região Norte-Nordeste. No início do ano 2000, foi iniciado, no Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará, um programa de transplante de fígado em suínos, etapa inicial no treinamento da equipe multidisciplinar. Em 18 de maio de 2002, a equipe coordenada pelo Professor José Huygens Parente Garcia realizou com sucesso o primeiro transplante de fígado do Estado do Ceará (GARCIA, 2002).

No ano de 2011, foram realizados 1492 transplantes de fígado no Brasil, sendo 1388 com doador falecido e 104 com doador vivo. A taxa de sobrevivência atual no país é de

aproximadamente 74% do receptor, e 70% do enxerto. A atual taxa de transplantes no Brasil é de 7,8 transplantes por milhão de habitantes (ABTO, 2011).

Até o final de 2011, o Serviço de Transplante de Fígado do Hospital Universitário Walter Cantídio havia realizado 629 transplantes, sendo 124 deles em 2011. No referido ano, o Serviço de Transplante de Fígado do Hospital Universitário Walter Cantídio foi o segundo Serviço que mais realizou transplantes hepáticos em todo o Brasil. Em 2011 também, o estado do Ceará foi, proporcionalmente, o estado brasileiro onde houve mais transplante de fígado, com uma taxa de 18,6 transplantes por milhão de habitantes (ABTO, 2011).

Até o começo dos anos 2000, na maioria dos países, o critério de ordem dos pacientes em fila de espera por transplante hepático era cronológico. E o critério para inclusão era o escore Child-Turcotte-Pugh. O critério cronológico não incluía gravidade, o que gerava um elevado número de óbitos na fila de espera por transplante de fígado pois muitos pacientes graves eram listados posteriormente a pacientes com doença hepática crônica mais compensada. E o critério de Child-Turcotte-Pugh também é inadequado para identificação de pacientes mais graves. Primeiramente, porque duas das variáveis deste escore, a ascite e a encefalopatia, são subjetivas, pois são aferidas apenas por avaliação clínica. Além disso, a ausência de um indicador de função renal é outra limitação importante, pois a disfunção renal é um consagrado marcador de gravidade em cirrose (CHOLONGITAS *et al.*, 2006). Fazia-se necessário um novo modelo que pudesse identificar e priorizar de forma mais adequada e eficiente os pacientes mais graves da lista de espera.

No ano de 2000, foi publicado um novo modelo para avaliação de prognóstico em pacientes cirróticos. O escore MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) foi originalmente desenvolvido e validado para estimar o prognóstico de curto-prazo de pacientes com cirrose submetidos a implante de TIPS (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt*) (MALINCHOC *et al.*, 2000). Em 2001, este mesmo grupo fez pequenas mudanças neste escore e assim o MELD revelou-se um confiável marcador de risco de mortalidade em pacientes cirróticos, hospitalizados ou ambulatoriais. Adicionalmente, o escore MELD demonstrou ser preditor de mortalidade em sangramento varicoso agudo. Estes autores concluíram, portanto, que o escore MELD era superior ao escore Child-Turcotte-Pugh e propuseram o escore MELD para priorização de pacientes em lista de espera por transplante de fígado (KAMATH *et al.*, 2001). A partir de fevereiro de 2002, a UNOS (*United Network*

for Organ Sharing) passou a utilizar, nos Estados Unidos da América, o escore MELD para alocação de pacientes candidatos a transplante hepático. Após esta adoção, o MELD tornou-se o preditor padrão ouro de gravidade de disfunção hepática em pacientes com insuficiência hepática terminal, sendo posteriormente adotado na grande maioria dos outros países. No Brasil, a lista cronológica deu lugar ao critério MELD na alocação de pacientes em lista de espera por transplante hepático em julho de 2006.

O escore MELD é uma equação logarítmica que engloba três variáveis objetivas e de fácil obtenção: *International Normalized Ratio* (INR) do tempo de protrombina, bilirrubina total sérica e creatinina sérica. O escore varia de 6 a 40 pontos. O sucesso da adoção do MELD para alocação de candidatos a transplante hepático está bem documentado, mais notavelmente efetuando uma diminuição no tempo médio de espera dos pacientes mais graves para o transplante de fígado e reduzindo o número de mortes ocorridas entre os pacientes que aguardam o transplante (FREEMAN *et al.*, 2002; NORTHUP *et al.*, 2005; KAMATH e KIM, 2007; BAMBHA e BIGGINS, 2008).

Como todo modelo matemático, o escore MELD tem suas limitações. Sua acurácia como preditor não é igual em todos os estágios de todas as etiologias de doença hepática. Um exemplo notável é o carcinoma hepatocelular, no qual o atraso para o transplante hepático até atingir níveis de MELD elevados poderiam levar a desfechos inaceitáveis, incluindo progressão da neoplasia até o ponto que exclua o paciente dos critérios para transplante. Para isto os pacientes com diagnósticos de carcinoma hepatocelular recebem uma pontuação de 20 pontos no MELD, que aumentam com o passar do tempo na lista de espera pelo transplante. Outro problema relacionado ao escore MELD é o fato de pacientes com hipertensão portal, encefalopatia hepática, ascite e hiponatremia não serem contemplados. Alguns estudos têm demonstrado que o valor preditivo de variáveis como gradiente de pressão venosa hepática, ascite persistente e sódio sérico é maior em pacientes com baixas pontuações no MELD. Observou-se também que alguns grupos de pacientes cirróticos podem apresentar alta mortalidade apesar de escores MELD baixos. Por estas razões, propostas de modificação do MELD têm sido publicadas. Devido ao uso universal, consagrada objetividade e por ser facilmente obtido, qualquer modificação ou substituição no escore MELD deve: a) ter preditores que sejam objetivos, reprodutíveis e prontamente disponíveis; e b) ser submetido a rigoroso processo de desenvolvimento e validação, que demonstre superioridade em relação

ao escore MELD (PORCEL *et al.*, 2002; LONDOÑO *et al.*, 2006; BAMBHA e BIGGINS, 2008; MATHUR *et al.*, 2008; CHOLONGITAS e BURROUGHES, 2012).

Entre as variáveis preditivas de mortalidade em pacientes cirróticos que não estão inclusas no escore MELD, o sódio sérico é a mais documentada até o momento. Hiponatremia tem sido amplamente associada com síndrome hepato-renal, ascite e mortalidade em doença hepática. Além da clara associação de hiponatremia com gravidade de insuficiência hepática e falência renal, é provável que o sódio sérico reflita a gravidade da falência circulatória em cirrose avançada, pois hiponatremia é consequência de hipersecreção não-osmótica de vasopressina, que é dependente da função circulatória (HEUMAN *et al.*, 2004; BIGGINS *et al.*, 2005; RUF *et al.*, 2005; BIGGINS *et al.*, 2006).

Hiponatremia é um achado comum em pacientes com cirrose descompensada devido a uma anormal regulação na homeostase dos fluídos corpóreos. Embora hiponatremia em cirrose seja descrita há mais de 50 anos, sua importância no manejo clínico de pacientes cirróticos e sua importância como prognóstico só foram descobertas nas últimas décadas (GINÈS; CÁRDENAS e SCHRIER, 2006).

Pacientes cirróticos podem desenvolver dois tipos de hiponatremia. Na minoria destes pacientes, hiponatremia é consequência de importante perda de fluídos extra-celulares, mais comumente a partir dos rins ou do trato gastrointestinal. Esta condição, conhecida como hiponatremia hipovolêmica, é caracterizada por baixo sódio sérico associado a: contração de volume plasmático, ausência de edema e ascite, sinais de desidratação e insuficiência renal pré-renal. Encefalopatia hepática é um achado comum entre estes pacientes. Porém, a apresentação mais comum de hiponatremia em cirróticos é com expansões de volumes tanto de fluído extracelular quanto de plasma, com apresentação de ascite e edema. Esta apresentação é conhecida como hiponatremia dilucional ou hipervolêmica. Ela ocorre devido a um importante aumento de excreção renal de água livre, resultando em desproporcional retenção renal de água em relação à retenção de sódio. Ambas apresentações diferem principalmente em relação à condição de volume. Na hiponatremia hipovolêmica, o volume plasmático é reduzido e há também uma redução no volume fluído extracelular, com ausência de ascite e edema. Na hiponatremia hipervolêmica, o volume plasmático está aumentado em valores absolutos, mas está baixo em relação a marcante vasodilatação da circulação arterial, uma condição conhecida como efetiva hipovolemia arterial, e o volume total de fluídos

extracelulares está aumentado, com apresentação de ascite e/ou edema (GINÈS e GUEVARA, 2008).

Assim como as variáveis do MELD, o sódio sérico é um marcador objetivo, reprodutível e prontamente disponível. Inúmeros estudos mostram que, entre os pacientes na lista de espera para transplante hepático, o nível de sódio sérico é um preditor de mortalidade importante isoladamente ou em adição ao MELD (BIGGINS *et al.*, 2005; RUF *et al.*, 2005; BIGGINS *et al.*, 2006; LONDOÑO *et al.*, 2007; KIM *et al.*, 2008). Jeng e colaboradores mostraram em um estudo a forte associação entre hiponatremia e mortalidade nos pacientes cirróticos internados em Unidades de Terapia Intensiva, com uma taxa de mortalidade superior a 73% neste grupo de pacientes graves que apresentavam hiponatremia, em comparação a 55% de mortalidade no grupo destes pacientes que não apresentavam hiponatremia (JENQ *et al.*, 2010). Um estudo multicêntrico na Alemanha estudou inúmeras variáveis relacionadas a risco de óbito em fila de espera por transplante hepático. Após análises multi-variadas, os autores concluíram que hiponatremia, MELD superior a 30 e necessidade de diálise pré-transplante foram os principais fatores associados a mortalidade na lista de espera (WEISMÜLLER *et al.*, 2011). Kim e colaboradores acharam correlação entre a gravidade dos pacientes cirróticos e todos os graus de hiponatremia, com os pacientes mesmo com hiponatremia leve (sódio sérico entre 130 e 135 mmol/L) apresentando consideravelmente maior morbi-mortalidade do que os pacientes que não apresentavam hiponatremia (KIM *et al.*, 2009).

Muitas outras publicações mostraram de forma muito significativa que o sódio é um dos principais preditores de gravidade e mortalidade em pacientes cirróticos, o que gerou muitos estudos que sugeriram a inclusão do sódio no modelo MELD. Outra observação importante foi a demonstração de que a associação entre hiponatremia e mortalidade é maior entre os pacientes com MELD baixo do que com MELD elevado, mostrando que a introdução do sódio sérico na avaliação para alocação de pacientes na lista de espera pode reduzir de forma significativa a mortalidade nestes pacientes (HEUMAN *et al.*, 2004; KIM *et al.*, 2008).

Em 2008, um estudo mostrou que a associação entre MELD e sódio sérico foi superior como preditor de mortalidade do que o MELD isoladamente, e que seu uso poderia ter evitado 7% dos óbitos ocorridos na lista de espera para transplante hepático nos Estados Unidos nos anos de 2005 e 2006. Este estudo sugeriu uma fórmula modificada do MELD acrescentando a

variável sódio sérico. Este novo escore foi chamado de MELD-Na (KIM *et al.*, 2008). Em 2009, Lv e colaboradores também identificaram superioridade do MELD-Na em relação ao MELD para predição de mortalidade em três meses nos pacientes cirróticos (LV *et al.*, 2009).

Mesmo com resultados iniciais favoráveis mais estudos são necessários para avaliar os benefícios da introdução do sódio como variável do MELD. Entre alguns questionamentos, há necessidade de avaliar se a acurácia preditiva do sódio sérico é reproduzível em todos os subgrupos de pacientes cirróticos. É importante também que mais estudos multicêntricos sejam realizados para avaliação do impacto da introdução do MELD-Na em mais países (HEUMAN *et al.*, 2004; BIGGINS *et al.*, 2005; RUF *et al.*, 2005; LONDOÑO *et al.*, 2007; KIM *et al.*, 2008).

Embora o Brasil ocupe uma destacada posição no cenário internacional relativo a transplante hepático, com 1492 transplantes em 2011, há poucos dados nacionais abordando o impacto da hiponatremia na mortalidade na lista de espera por transplante de fígado. Não há, também, na literatura pesquisada, estudos nacionais que testem a validação do modelo MELD-Na, em hipotética substituição do modelo MELD por um modelo que inclua o valor do sódio sérico.

Nos anos de 2007 e 2008 foram realizados 135 transplantes hepáticos no Hospital Universitário Walter Cantídio, da Universidade Federal do Ceará sendo 62 em 2007 e 73 em 2008. No mesmo período, houve 72 óbitos na lista de espera pelo transplante, sendo 41 em 2007 e 31 em 2008. Esta elevada mortalidade em lista de espera por transplante hepático necessita ser avaliada para identificação de suas causas e possíveis soluções para correção desta grave situação.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar o valor preditivo do sódio sérico na mortalidade de pacientes na lista de espera de transplante hepático do Estado do Ceará, nos anos de 2007 e 2008.

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar a eficiência do escore MELD como preditor de mortalidade em pacientes na lista de espera de transplante hepático do Estado do Ceará, nos anos de 2007 e 2008;

- Avaliar a eficiência do escore MELD-Na como preditor de mortalidade em pacientes na lista de espera de transplante hepático do Estado do Ceará, nos anos de 2007 e 2008;

- Avaliar o valor preditivo da hiponatremia grave (sódio sérico inferior a 125 mmol/L) na mortalidade de pacientes na lista de espera de transplante hepático do Estado do Ceará, nos anos de 2007 e 2008.

3 CASUÍSTICA E MÉTODO

A partir dos dados do Centro de Transplante de Fígado do Estado do Ceará, em atividade no Hospital Universitário Walter Cantídio, foram analisados retrospectivamente os prontuários de todos os pacientes da lista de espera por transplante hepático do Estado do Ceará nos anos de 2007 e 2008.

No ano de 2007, foram realizados 62 transplantes hepáticos no Hospital Universitário Walter Cantídio, e, em 2008, foram realizados 73 transplantes no referido hospital. No ano de 2007, 41 pacientes da lista de espera por transplante hepático do Estado do Ceará foram à óbito, enquanto que, em 2008, este número foi de 31 pacientes. No total, foram avaliados 207 pacientes da lista de espera por transplante hepático que tiveram um desfecho, ou transplante ou óbito, nos anos de 2007 e 2008, sendo que 135 pacientes foram submetidos a transplante hepático e 72 pacientes foram à óbito.

3.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos na pesquisa todos os pacientes da lista de espera para transplante de fígado do Estado do Ceará que foram transplantados nos anos de 2007 e 2008, ou que foram à óbito nos anos de 2007 e 2008. No total foram coletados e avaliados os dados de 207 pacientes, sendo 135 pacientes que foram transplantados (62 no ano de 2007, e 73 no ano de 2008), e 72 pacientes que foram à óbito (41 no ano de 2007, e 31 no ano de 2008).

3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos da pesquisa os pacientes que:

- a) Receberam pontuação especial no escore MELD, cuja pontuação era maior do que o escore MELD real destes pacientes. Este grupo foi composto de pacientes que eram portadores de carcinoma hepato-celular, tumor neuro-endócrino, Polineuropatia Amiloidótica Familiar, hemocromatose e doença de Wilson, num total de 35 pacientes;

- b) Foram transplantados por hepatite aguda fulminante, por esta condição não ter relação com a doença hepática crônica. Foram excluídos 7 pacientes deste grupo;
- c) Foram retransplantados com prioridade por trombose de artéria hepática, num total de 4 pacientes;
- d) Não tinham todos os dados disponíveis, não sendo possível resgatar as variáveis laboratoriais na última avaliação de cada um antes do desfecho de transplante ou óbito, num total de 16 pacientes.

3.3 População estudada

Depois de aplicados os critérios de inclusão e exclusão, a população do estudo foi definida com um total de 145 pacientes, sendo 85 pacientes que foram transplantados nos anos de 2007 e 2008, e 60 pacientes que foram à óbito nos anos de 2007 e 2008.

3.4 Variáveis estudadas

Foram extraídos dos prontuários os valores das seguintes variáveis de cada paciente: creatinina sérica, *International Normalized Ratio* (INR), bilirrubina total sérica e o sódio sérico. Os dados coletados que foram considerados válidos foram os dados registrados na última avaliação de cada paciente antes do desfecho ocorrido (transplante ou óbito). Foram levantados também o sexo, a idade, a causa da cirrose e o grupo sanguíneo de cada paciente.

A partir dos dados coletados, foram calculados os escores MELD e MELD-Na de cada paciente, relativos à última avaliação dos mesmos antes da ocorrência do desfecho. O escore MELD foi calculado pela fórmula-padrão, que acrescenta múltiplos do logaritmo natural (ln) dos valores do INR, creatinina e bilirrubina, como segue: $11,2 \times \ln(\text{INR}) + 9,57 \times \ln(\text{creatinina, em miligramas por decilitro}) + 3,78 \times \ln(\text{bilirrubina, em miligramas por decilitro}) + 6,43$. O valor mínimo atribuível foi de 6 e o máximo de 40. O escore MELD-Na foi o proposto por Ray Kim e colaboradores em estudo publicado em 2008. Sua fórmula é:

$MELD-Na = MELD - Na - [0,025 \times MELD \times (140 - Na)] + 140$, onde o nível atribuível do sódio sérico foi de no mínimo 125 e no máximo 140 mmol por litro. Considerou-se hiponatremia os valores de sódio sérico inferiores a 135 mmol/L, e hiponatremia grave os valores de sódio sérico inferiores a 125 mmol/L. Os dados foram armazenados em uma planilha.

3.5 Análise estatística

Com os dados disponíveis, foram comparadas as médias das variáveis MELD, MELD-Na, sódio sérico e porcentagem de hiponatremia em relação a cada desfecho (transplante e óbito), no grupo geral de pacientes e depois dentro de cada grupo sanguíneo, já que a fila de espera por um fígado é dividida por grupos sanguíneos. Comparou-se também as porcentagens de hiponatremia grave entre o grupo de transplantados e o grupo de pacientes que foram à óbito. Foi realizada a análise estatística de cada comparação para avaliação de significância.

3.5.1 Análises estatísticas no grupo de todos os pacientes

Para realizar a análise estatística das variáveis MELD, MELD-Na e sódio sérico, prevalências de hiponatremia e de hiponatremia grave e suas diferenças entre o grupo de transplantados e dos que foram à óbito, recorreu-se ao *Software* SPSS versão 17.0 para executar o teste e considerou-se estatisticamente significativas as diferenças entre médias cujo *p-value* fosse igual ou inferior a 0,05.

A significância da diferença entre os valores de MELD dos pacientes que foram transplantados e dos que foram a óbito foi avaliada com o teste de *t-Student de Welch* para amostras independentes, em virtude das variâncias populacionais não terem sido iguais ($F = 12,043$; $p = 0,001$). O pressuposto da normalidade, também, não foi atendido em ambos os grupos ($p < 0,001$), no entanto como as amostras eram maiores do que 30 nos dois casos, a técnica pôde ser empregada com segurança.

A significância da diferença entre os valores de MELD-Na dos pacientes que foram transplantados e dos que foram a óbito também foi avaliada com o teste de *t-Student de Welch*

para amostras independentes, em virtude das variâncias populacionais não terem sido iguais ($F = 9,022$; $p = 0,003$). O pressuposto da normalidade, também, não foi atendido em ambos os grupos ($p < 0,001$); no entanto, como as amostras eram maiores do que 30 nos dois casos, a técnica pôde ser empregada com segurança.

A significância da diferença entre os valores de Na dos pacientes que foram transplantados e dos que foram a óbito foi avaliada com o teste de *t-Student de Welch* para amostras independentes, em virtude das variâncias populacionais não terem sido iguais ($F = 14,351$; $p < 0,001$). O pressuposto da normalidade, também, não foi atendido no grupo dos transplantados ($p < 0,001$), no entanto como a amostra era maior do que 30 neste caso, a técnica pôde ser empregada com segurança.

Para avaliar a significância da diferença de prevalência de hiponatremia entre os pacientes que foram transplantados e os que foram à óbito, e para avaliar se a prevalência de hiponatremia dependia do desfecho, recorreu-se ao teste qui-quadrado de independência, implementado no software de análise estatística SPSS, versão 17.0, uma vez que todos os pressupostos para a sua utilização foram atendidos ($N > 20$; e nenhuma célula com frequência esperada menor que 5).

Para validar a associação entre hiponatremia e óbito, recorreu-se a uma análise multivariada, para verificar se o grupo de transplantados era equivalente ao grupo que foi à óbito, em relação a outras variáveis, como sexo, idade e causa da cirrose. Para avaliar a significância da idade, do sexo, da causa da morte e da hiponatremia sobre a probabilidade de se ir a óbito (desfecho) recorreu-se à regressão logística pelo método *Forward:LR*. Procedeu-se à validação dos pressupostos, especialmente a verificação da linearidade do *logit*, bem como a ausência de situações de multicolinearidade. Realizou-se, ainda, análise gráfica dos resíduos e de casos influentes. Nesse sentido, nenhuma observação foi localizada. Todas as análises foram realizadas com o software SPSS, versão 17.0. Considerou-se uma probabilidade de erro de tipo I (α) de 0,05 em todas as análises inferenciais.

Para avaliar se a prevalência de hiponatremia grave dependia do desfecho recorreu-se ao teste de Fischer, em virtude de haver mais de 20% de células com frequência esperada menor do que 5, inviabilizando o uso do teste qui-quadrado. Foi utilizado também o software

de análise estatística SPSS, versão 17.0. Considerou-se uma probabilidade de erro de tipo I (α) de 0,05 em todas as análises inferenciais.

3.5.2 *Análises estatísticas nos pacientes do grupo sanguíneo “O”*

Para realizar a análise estatística das variáveis MELD, MELD-Na e sódio sérico, prevalência de hiponatremia e suas diferenças entre o grupo de transplantados e os que foram à óbito dentro do grupo sanguíneo “O”, recorreu-se ao *Software* SPSS versão 17.0 para executar o teste e considerou-se estatisticamente significativas as diferenças entre médias cujo *p-value* fosse igual ou inferior a 0,05.

A hipótese de que o grupo dos pacientes que foram transplantados no grupo sanguíneo “O” apresentou menores valores de MELD do que o grupo dos pacientes que foi a óbito foi avaliada pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney, em virtude dos pressupostos para a utilização do teste *t-Student* para amostras independentes terem sido violados (distribuições não normais e $n_2 < 30$).

A significância da diferença entre os valores médios de MELD-Na dos pacientes transplantados no grupo sanguíneo “O” e dos pacientes que foram a óbito foi avaliada com o teste de *t-Student* para amostras independentes. Os pressupostos deste método estatístico, especialmente a homogeneidade de variâncias e a normalidade das distribuições foram avaliados, respectivamente, pelo teste de *Levene* ($F = 0,330$; $p = 0,568$) e pelo teste de Kolmogorov-Smirnov com correção de Lilliefors [KS ($n_1 = 37$); $p < 0,001$; KS ($n_2 = 20$); $p = 0,121$]. No grupo que foi à óbito, o pressuposto da normalidade não foi atendido ($p < 0,001$), no entanto como a amostra era maior do que 30 neste caso, a técnica pôde ser empregada com segurança.

A significância da diferença entre os valores médios de sódio dos pacientes transplantados no grupo sanguíneo “O” e dos pacientes que foram a óbito foi avaliada com o teste de *t-Student de Welch* para amostras independentes, em virtude das variâncias populacionais não terem sido iguais ($F = 5,928$; $p = 0,018$). O pressuposto da normalidade das distribuições foi avaliado pelo teste de Kolmogorov-Smirnov com a correção de Lilliefors [KS (37) $n_1 = 0,182$; $p = 0,003$; KS (20) $n_2 = 0,173$; $p = 0,117$]. No grupo dos pacientes

transplantados, o pressuposto da normalidade não foi atendido ($p = 0,003$), no entanto, como a amostra era maior do que 30, neste caso, a técnica pôde ser empregada com segurança.

Para avaliar se a prevalência de hiponatremia entre os pacientes do grupo sanguíneo “O” dependia do desfecho (transplante ou óbito), recorreu-se ao teste qui-quadrado de independência, implementado no software de análise estatística SPSS, versão 17.0, uma vez que todos os pressupostos para a sua utilização foram atendidos ($N > 20$; e nenhuma célula com frequência esperada menor que 5).

3.5.3 *Análises estatísticas nos pacientes do grupo sanguíneo “A”*

Para realizar a análise estatística das variáveis MELD, MELD-Na e sódio sérico, prevalência de hiponatremia e suas diferenças entre o grupo de transplantados e dos que foram à óbito dentro do grupo sanguíneo “A”, recorreu-se ao *Software* SPSS versão 17.0 para executar o teste e considerou-se estatisticamente significativas as diferenças entre médias cujo *p-value* fossem igual ou inferior a 0,05.

A significância da diferença entre os valores médios de MELD dos pacientes transplantados no grupo sanguíneo “A” e dos pacientes que foram a óbito foi avaliada com o teste de *t-Student de Welch* para amostras independentes, em virtude das variâncias populacionais não terem sido iguais ($F = 11,008$; $p = 0,002$). O pressuposto da normalidade das distribuições foi avaliado pelo teste de Kolmogorov-Smirnov com a correção de Lilliefors [KS (31) $n_1 = 0,141$; $p = 0,117$; KS (32) $n_2 = 0,192$; $p = 0,004$]. No grupo dos que foram à óbito, o pressuposto da normalidade não foi atendido ($p = 0,004$), no entanto como a amostra era maior do que 30 neste caso, a técnica pôde ser empregada com segurança.

A significância da diferença entre os valores médios de MELD-Na dos pacientes transplantados do grupo sanguíneo “A” e dos pacientes que foram a óbito foi avaliada com o teste de *t-Student de Welch* para amostras independentes, em virtude das variâncias populacionais não terem sido iguais ($F = 6,677$; $p = 0,012$). O pressuposto da normalidade das distribuições foi avaliado pelo teste de Kolmogorov-Smirnov com a correção de Lilliefors [KS (31) $n_1 = 0,154$; $p = 0,059$; KS (32) $n_2 = 0,168$; $p = 0,023$]. No grupo dos que foram à óbito, o pressuposto da normalidade não foi atendido ($p = 0,023$), no entanto como a amostra era maior do que 30, neste caso, a técnica pôde ser empregada com segurança.

A significância da diferença entre os valores médios de sódio dos pacientes transplantados no grupo sanguíneo “A” e dos pacientes que foram a óbito foi avaliada com o teste de *t-Student de Welch* para amostras independentes, em virtude das variâncias populacionais não terem sido iguais ($F = 5,315$; $p = 0,025$). O pressuposto da normalidade das distribuições foi avaliado pelo teste de Kolmogorov-Smirnov com a correção de Lilliefors [KS (31) $n_1 = 0,227$; $p < 0,001$; KS (32) $n_2 = 0,132$; $p = 0,170$]. No grupo dos que foram transplantados, o pressuposto da normalidade não foi atendido ($p < 0,001$), no entanto como a amostra era maior do que 30, neste caso, a técnica pôde ser empregada com segurança.

Para avaliar se a prevalência de hiponatremia dependia do desfecho recorreu-se ao teste qui-quadrado de independência, implementado no software de análise estatística SPSS, versão 17.0, uma vez que todos os pressupostos para a sua utilização foram atendidos ($N > 20$; e nenhuma célula com frequência esperada menor que 5). Considerou-se uma probabilidade de erro de tipo I (α) de 0,05 em todas as análises inferenciais.

3.5.4 Análises estatísticas nos pacientes do grupo sanguíneo “B”

Para realizar a análise estatística das variáveis MELD, MELD-Na e sódio sérico, prevalência de hiponatremia e suas diferenças entre o grupo de transplantados e dos que foram à óbito dentro do grupo sanguíneo “B”, recorreu-se ao *Software* SPSS versão 17.0 para executar o teste e considerou-se estatisticamente significativas as diferenças entre médias cujo *p-value* fossem igual ou inferior a 0,05.

A significância da diferença entre os valores médios de MELD dos pacientes transplantados no grupo sanguíneo “B” e dos pacientes que foram a óbito foi avaliada com o teste de *t-Student* para amostras independentes. Os pressupostos deste método estatístico, especialmente a homogeneidade de variâncias e a normalidade das distribuições foram avaliados, respectivamente, pelo teste de *Levene* ($F = 0,198$; $p = 0,663$) e pelo teste de Shapiro-Wilk [SW (13) $n_1 = 0,948$; $p = 0,570$; SW (4) $n_2 = 0,939$; $p = 0,650$].

A significância da diferença entre os valores médios de MELD-Na dos pacientes transplantados no grupo sanguíneo “B” e dos pacientes que foram a óbito foi avaliada com o teste de *t-Student* para amostras independentes. Os pressupostos deste método estatístico,

especialmente a homogeneidade de variâncias e a normalidade das distribuições foram avaliados, respectivamente, pelo teste de *Levene* ($F = 1,568$; $p = 0,230$) e pelo teste de Shapiro-Wilk [SW (13) $n_1 = 0,967$; $p = 0,855$; SW (4) $n_2 = 0,865$; $p = 0,279$].

A significância da diferença entre os valores médios de Na dos pacientes transplantados no grupo sanguíneo “B” e dos pacientes que foram a óbito foi avaliada com o teste de *t-Student* para amostras independentes. Os pressupostos deste método estatístico, especialmente a homogeneidade de variâncias e a normalidade das distribuições foram avaliados, respectivamente, pelo teste de *Levene* ($F = 0,524$; $p = 0,480$) e pelo teste de Shapiro-Wilk [SW (13) $n_1 = 0,957$; $p = 0,707$; SW (4) $n_2 = 0,981$; $p = 0,906$].

Para avaliar se a prevalência de hiponatremia dependia do desfecho recorreu-se ao teste de Fischer (em virtude de haver mais de 20% de células com frequência esperada menor do que 5, inviabilizando o uso do teste qui-quadrado), implementado no software de análise estatística SPSS, versão 17.0. Considerou-se uma probabilidade de erro de tipo I (α) de 0,05 em todas as análises inferenciais.

3.5.5 *Análises estatísticas nos pacientes do grupo sanguíneo “AB”*

Para realizar a análise estatística das variáveis MELD, MELD-Na e sódio sérico, prevalência de hiponatremia e suas diferenças entre o grupo de transplantados e dos que foram à óbito dentro do grupo sanguíneo “B”, recorreu-se ao *Software* SPSS versão 17.0 para executar o teste e considerou-se estatisticamente significativas as diferenças entre médias cujo *p-value* fossem igual ou inferior a 0,05.

A significância da diferença entre os valores médios de MELD dos pacientes transplantados no grupo sanguíneo “AB” e dos pacientes que foram a óbito foi avaliada com o teste de *t-Student* para amostras independentes. Os pressupostos deste método estatístico, especialmente a homogeneidade de variâncias e a normalidade das distribuições foram avaliados, respectivamente, pelo teste de *Levene* ($F = 1,884$; $p = 0,219$) e pelo teste de Shapiro-Wilk [SW (4) $n_1 = 0,923$; $p = 0,556$; SW (4) $n_2 = 0,994$; $p = 0,976$].

A hipótese de que o grupo dos pacientes que foram transplantados no grupo sanguíneo “AB” apresentou menores valores de MELD-Na do que o grupo dos pacientes que foi a óbito

foi avaliado pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney, em virtude dos pressupostos para a utilização do teste *t-Student* para amostras independentes terem sido violados (distribuições não normais e $n_2 < 30$).

A significância da diferença entre os valores médios de Na dos pacientes transplantados no grupo sanguíneo “AB” e dos pacientes que foram a óbito foi avaliada com o teste de *t-Student* para amostras independentes. Os pressupostos deste método estatístico, especialmente a homogeneidade de variâncias e a normalidade das distribuições foram avaliados, respectivamente, pelo teste de *Levene* ($F = 0,500$; $p = 0,506$) e pelo teste de *Shapiro-Wilk* [SW (4) $n_1 = 0,927$; $p = 0,574$; SW (4) $n_2 = 0,884$; $p = 0,207$].

Para avaliar se a prevalência de hiponatremia dependia do desfecho recorreu-se ao teste de Fischer (em virtude de haver mais de 20% de células com frequência esperada menor do que 5, inviabilizando o uso do teste qui-quadrado), implementado no software de análise estatística SPSS, versão 17.0. Considerou-se uma probabilidade de erro de tipo I (α) de 0,05 em todas as análises inferenciais.

4 RESULTADOS

4.1 Características dos pacientes em relação a idade, sexo e causas da cirrose

Os pacientes transplantados tinham uma idade que variou de 14 a 69 anos, com uma média de 46,1 anos. Os pacientes que foram à óbito neste período tinham uma idade que variava de 16 a 68 anos, com uma média de 47,6 anos.

Dos 85 pacientes que foram transplantados, 67 (78,9%) eram do sexo masculino, e 18 (21,1%) eram do sexo feminino. Dos 60 pacientes que foram à óbito, 46 (76,7%) eram do sexo masculino, e 14 (23,3%) eram do sexo feminino.

Entre os pacientes transplantados, 25 (29,4%) eram portadores de cirrose por vírus (C, B e D), 24 (28,2%) eram portadores de cirrose alcoólica, 10 (11,7%) eram portadores de cirrose causada por vírus e álcool, e 26 (30,6%) eram portadores de cirrose por causa auto-imune, metabólica (hemocromatose e Wilson) ou biliar (colangite esclerosante). Dos pacientes que foram à óbito, 17 (28,3%) eram portadores de cirrose por vírus (C, B e D), 16 (26,7%) eram portadores de cirrose alcoólica, 8 (13,3%) eram portadores de cirrose causada por vírus e álcool, e 19 (31,7%) eram portadores de cirrose por causas auto-imune, metabólica (hemocromatose e Wilson) ou biliar (colangite esclerosante).

4.2 Grupo geral

O valor médio de MELD do grupo de todos os pacientes que foram transplantados foi de 20,88, enquanto o valor médio dos pacientes do grupo que foi à óbito foi de 19,65. De acordo com o teste *t-Student de Welch*, as diferenças observadas entre os valores médios de MELD nos dois grupos, contudo, não foram estatisticamente significativas ($t = 1,380$; $gl = 97$; e $p = 0,171$).

Tabela 1 - Valores médios de MELD e desvios padrões do grupo geral

MELD	N	Média	Desvio-padrão	Erro padrão da média
Tx	85	20,88	4,081	0,443
Óbito	60	19,65	6,005	0,775

O valor médio de MELD-Na dos pacientes do grupo transplantado foi de 22,75, enquanto o valor médio dos pacientes que foram à óbito foi de 23,23. De acordo com o teste *t-Student de Welch*, as diferenças observadas entre os valores médios de MELD nos dois grupos, contudo, não foram estatisticamente significativas ($t = -0,536$; $gl = 104$; e $p = 0,593$).

Tabela 2 - Valores médios de MELD-Na e desvios padrões do grupo geral

MELD-Na	N	Média	Desvio-padrão	Erro padrão da média
Tx	85	22,75	4,424	0,480
Óbito	60	23,23	5,870	0,758

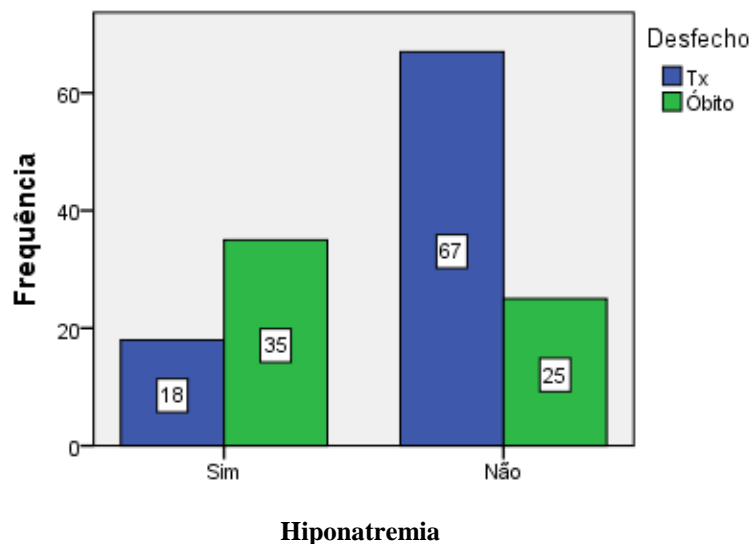
O valor médio de sódio dos pacientes que foram transplantados foi de 136,33, enquanto o valor médio dos pacientes que foram à óbito foi de 132,20. De acordo com o teste *t-Student de Welch*, as diferenças observadas entre os valores médios de MELD nos dois grupos foram estatisticamente significativas ($t = 4,122$; $gl = 88$; e $p < 0,001$).

Tabela 3 - Valores médios de sódio sérico e desvios padrões do grupo geral

Sódio sérico	N	Média	Desvio-padrão	Erro padrão da média
Tx	85	136,33	4,130	0,448
Óbito	60	132,20	6,940	0,896

Observou-se um número maior de óbitos no grupo de pacientes com prevalência de hiponatremia ($n = 35$; 66%), comparativamente ao grupo de pacientes com nível de sódio sérico normal ($n = 25$; 27,1%). A análise estatística inferencial permitiu afirmar que a prevalência de hiponatremia depende do desfecho ($X^2 = 20,939$; $p < 0,001$), para qualquer tipo de teste, revelando uma clara associação de causa e efeito entre hiponatremia e óbito.

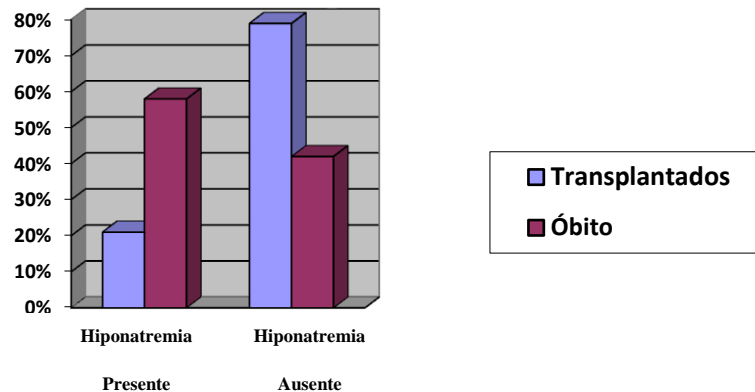
Gráfico 1 – Presença de hiponatremia por desfecho no grupo geral



Dos pacientes que tiveram como desfecho o transplante, 21% apresentavam hiponatremia, enquanto 79% tinham o sódio sérico normal. Entre os que tiveram como desfecho o óbito, esta relação se inverteu, com 58% dos pacientes apresentando hiponatremia

e 42% apresentando sódio sérico normal. Esta relação de percentagem de hiponatremia (21%) no grupo que foi transplantado versus a percentagem de hiponatremia (58%) no grupo que foi à óbito foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

Gráfico 2 – Percentagem de hiponatremia por desfecho no grupo geral



A regressão logística foi utilizada para verificar se variáveis como sexo, idade e causa da cirrose não influenciavam na associação de hiponatremia e óbito, ou seja, para verificar se hiponatremia era um fator causal independente na associação com óbito neste grupo de pacientes. A regressão logística *Forward: LR* revelou que a idade [$b_{idade} = 0,018$; $\chi^2_{Wald}(1) = 1,690$; $p = 0,194$], o sexo [$b_{sexo} = -0,65$; $\chi^2_{Wald}(1) = 0,021$; $p = 0,884$] e a causa [$\chi^2_{Wald}(3) = 0,534$; $p = 0,911$] não apresentaram um efeito estatisticamente significativo sobre o *Logit* da probabilidade de se ir a óbito. Por outro lado, a variável hiponatremia [$b_{hiponatremia} = -1,768$; $\chi^2_{Wald}(1) = 20,241$; $p < 0,001$; $OR = 0,171$] apresentou um efeito estatisticamente significativo sobre a *Logit* da probabilidade de se ir a óbito com modelo *Logit* ajustado [$G^2(6) = 23,180$; $p = 0,001$; $\chi^2_{HL}(8) = 3,247$; $p = 0,918$; $R^2_{CS} = 0,148$; $R^2_N = 0,199$]. Assim, recorrendo ao método *Forward: LR* ajustou-se um novo modelo, estatisticamente significativo [$G^2(1) = 21,121$; $p < 0,001$; $R^2_{CS} = 0,136$; $R^2_N = 0,183$] com apenas a variável hiponatremia [$b_{hiponatremia} = -1,651$; $\chi^2_{Wald}(1) = 19,598$; $p < 0,001$; $OR = 0,192$].

O modelo de regressão logística ajustado foi também usado para classificar os sujeitos amostrados, tendo-se observado uma percentagem de classificação correta de 71%. Este valor foi superior à percentagem proporcional de classificações corretas por acaso 51% demonstrando a utilidade do modelo para classificar novas observações. O modelo ajustado apresentou ainda razoável sensibilidade (58,3%) e boa especificidade (80%), bem como uma capacidade discriminante aceitável (ROC $c = 0,721$; $p < 0,001$).

Observou-se que todos os pacientes (100%) que apresentavam hiponatremia grave (sódio sérico inferior a 125 mmol/L) foram a óbito ($n = 7$), enquanto 62% dos 53 pacientes que apresentavam hiponatremia leve ou moderada (sódio sérico entre 125 e 134 mmol/L) foram à óbito, e apenas 27% dos pacientes que apresentavam nível sérico de sódio normal foram à óbito. A análise estatística inferencial permitiu afirmar, por meio da probabilidade de significância para o teste de Fischer, que a prevalência de hiponatremia grave depende do desfecho (óbito), com um $p = 0,002$.

Gráfico 3 – Presença de hiponatremia grave (sódio sérico < 125 mmol/L) por desfecho no grupo geral



4.3 Pacientes do grupo sanguíneo “O”

O grupo dos transplantados deste grupo sanguíneo apresentou níveis de MELD mais altos do que o grupo que foi à óbito, com uma média de 20,6 e 16,9, respectivamente. Esta diferença foi estatisticamente significativa ($Z = -3,474$; $p = 0,001$), para qualquer tipo de teste.

Os pacientes que foram transplantados apresentaram valores de MELD-Na, em média de 22,24, enquanto que os pacientes que foram a óbito apresentaram valores de MELD-Na, em média de 20,80. De acordo com o teste *t-Student*, as diferenças observadas entre os valores médios nos dois grupos, contudo, não foram estatisticamente significativas ($t = 1,194$; $gl = 55$; e $p = 0,238$).

Tabela 4 - Valores médios de MELD-Na e desvios padrões no grupo “O”

MELD-Na	N	Média	Desvio-padrão	Erro padrão da média
Tx	37	22,24	4,349	0,715
Óbito	20	20,80	4,372	0,978

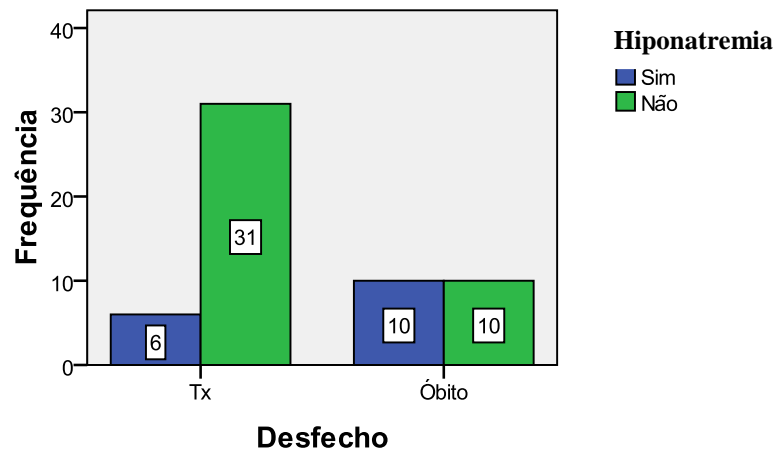
Os pacientes que foram transplantados apresentaram valores de Sódio, em média de 137,30, enquanto que os pacientes que foram a óbito apresentaram valores de Sódio, em média de 133,40. De acordo com o teste *t-Student de Welch*, as diferenças observadas entre os valores médios nos dois grupos foram estatisticamente significativas ($t = 2,721$; $gl = 55$; e $p = 0,011$). O intervalo com 95% de confiança sinaliza que os valores de sódio do grupo 1 são superiores aos do grupo 2, em média, entre 0,962 e 6,832.

Tabela 5 - Valores médios de sódio sérico e desvios padrões no grupo “O”

Sódio sérico	N	Média	Desvio-padrão	Erro padrão da média
Tx	37	137,30	3,726	0,613
Óbito	20	133,40	5,789	1,295

Observou-se uma menor prevalência de hiponatremia nos pacientes que foram transplantados no grupo sanguíneo “O” ($n = 6$; 16,2%), comparativamente aos pacientes que foram a óbito ($n = 10$; 50%). A análise estatística inferencial permitiu afirmar que a prevalência de hiponatremia em pacientes de grupo sanguíneo “O” depende do desfecho ($X^2 = 7,339$; $p < 0,007$), para qualquer tipo de teste. A prevalência de hiponatremia entre os pacientes que foram transplantados foi de 16,2% e 50% no grupo dos pacientes que foram à óbito, uma diferença que mostrou-se estatisticamente significativa ($p < 0,007$).

Gráfico 4 – Presença de hiponatremia por desfecho no grupo “O”



4.4 Pacientes do grupo sanguíneo “A”

Os pacientes deste grupo sanguíneo que foram transplantados apresentaram valores de MELD em média de 20,97, enquanto que os pacientes que foram a óbito apresentaram valores de MELD, em média de 21,09. De acordo com o teste *t-Student de Welch*, as diferenças observadas entre os valores médios nos dois grupos não foram estatisticamente significativas ($t = -0,098$; $gl = 48$; e $p = 0,922$).

Tabela 6 - Valores médios do MELD e desvios padrões no grupo “A”

MELD	N	Média	Desvio-padrão	Erro padrão da média
Tx	31	20,97	3,449	0,620
Óbito	32	21,09	6,347	1,122

Os pacientes que foram transplantados apresentaram valores de MELD-Na, em média de 23,10, enquanto que os pacientes que foram a óbito apresentaram valores de MELD-Na, em média de 24,31. De acordo com o teste *t-Studentde Welch*, as diferenças observadas entre os valores médios nos dois grupos não foram estatisticamente significativas ($t = -0,890$; $gl = 55$; e $p = 0,377$).

Tabela 7 - Valores médios de MELD-Na e desvios padrões no grupo “A”

MELD-Na	N	Média	Desvio-padrão	Erro padrão da média
Tx	31	23,10	4,323	0,776
Óbito	32	24,31	6,347	1,124

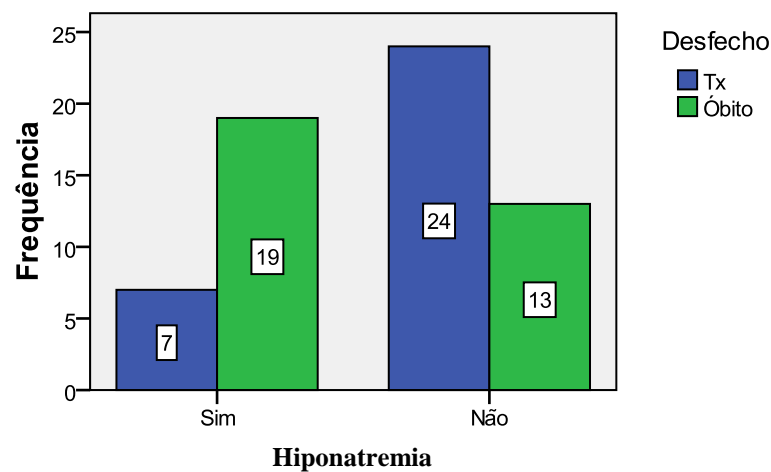
Os pacientes que foram transplantados apresentaram valores de sódio sérico, em média de 135,52, enquanto que os pacientes que foram a óbito apresentaram valores de sódio sérico, em média de 131,72. De acordo com o teste *t-Studentde Welch*, as diferenças observadas entre os valores médios nos dois grupos foram estatisticamente significativas ($t = 2,387$; $gl = 49$; e $p = 0,021$). O intervalo com 95% de confiança sinaliza que os valores de sódio do grupo transplantado são superiores aos do grupo que foi à óbito, em média, entre 0,600 e 6,994.

Tabela 8 - Valores médios de sódio sérico e desvios padrões no grupo “A”

Sódio sérico	N	Média	Desvio-padrão	Erro padrão da média
Tx	31	135,52	4,381	0,787
Óbito	32	131,72	7,822	1,383

Observou-se um maior número de óbitos no grupo de pacientes com prevalência de hiponatremia (n = 19; 73%), comparativamente ao grupo de pacientes com nível de sódio sérico normal (n = 13; 35,1%). A análise estatística inferencial permitiu afirmar que a prevalência de hiponatremia depende do desfecho ($X^2 = 8,795$; $p = 0,003$), para qualquer tipo de teste. A prevalência de hiponatremia no grupo que foi transplantado foi inferior à do grupo que foi à óbito (22,5 e 59,3%, respectivamente), com a diferença sendo estatisticamente significativa ($p = 0,003$).

Gráfico 5 – Presença de hiponatremia por desfecho no grupo “A”



4.5 Pacientes do grupo sanguíneo “B”

Os pacientes deste grupo sanguíneo que foram transplantados apresentaram valores de MELD, em média de 22,35, enquanto que os pacientes que foram a óbito apresentaram valores de MELD, em média de 16,75. De acordo com o teste *t-Student*, as diferenças

observadas entre os valores médios nos dois grupos foram estatisticamente significativas ($t = 2,071$; $gl = 15$; e $p = 0,048$), para um teste bilateral.

Tabela 9 - Valores médios do MELD e desvios padrões no grupo “B”

MELD	N	Média	Desvio-padrão	Erro padrão da média
Tx	13	22,35	4,652	1,290
Óbito	4	16,75	4,193	2,097

Os pacientes deste grupo sanguíneo que foram transplantados apresentaram valores médios de MELD-Na de 24,23, enquanto que os pacientes que foram a óbito apresentaram valores médios de MELD-Na de 20,75. De acordo com o teste *t-Student*, as diferenças observadas entre os valores médios nos dois grupos, contudo, não foram estatisticamente significativas ($t = 1,341$; $gl = 15$; e $p = 0,200$).

Tabela 10 - Valores médios do MELD-Na e desvios padrões no grupo “B”

MELD-Na	N	Média	Desvio-padrão	Erro padrão da média
Tx	13	24,23	4,850	1,345
Óbito	4	20,75	2,986	1,493

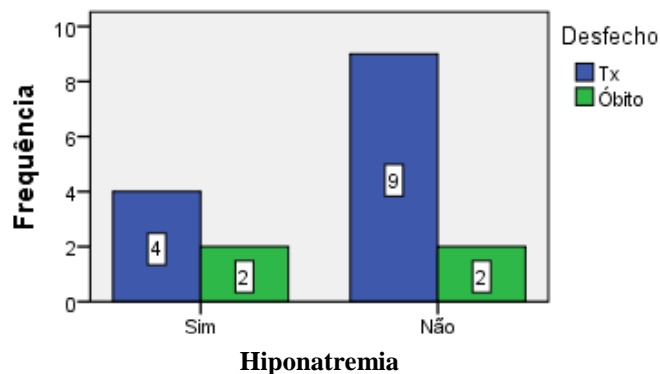
Os pacientes do grupo sanguíneo “B” que foram transplantados apresentaram valores de sódio, em média de 135,46 mmol/L, enquanto que os pacientes que foram a óbito apresentaram valores de sódio em média de 134,25 mmol/L. De acordo com o teste *t-Student*, as diferenças observadas entre os valores médios nos dois grupos, contudo, não foram estatisticamente significativas ($t = 0,418$; $gl = 15$; e $p = 0,682$).

Tabela 11 - Valores médios de sódio sérico e desvios padrões no grupo “B”

Sódio sérico	N	Média	Desvio-padrão	Erro padrão da média
Tx	13	135,46	4,850	1,345
Óbito	4	134,25	2,986	1,493

Observou-se neste grupo sanguíneo, uma prevalência de óbitos de 33,3% no grupo de pacientes que tinham hiponatremia, em comparação com uma prevalência de óbitos de 18,1% entre os pacientes que não tinham hiponatremia. A análise estatística inferencial permitiu afirmar, por meio da probabilidade de significância para o teste de Fischer, que a prevalência de hiponatremia não dependeu do desfecho neste grupo ($p = 0,445$). A prevalência de hiponatremia no grupo que foi à óbito foi superior à do grupo que foi transplantado (50% e 30,7%), porém essa diferença não se mostrou estatisticamente significativa.

Gráfico 6 – Presença de hiponatremia por desfecho no grupo “B”



4.6 Pacientes do grupo sanguíneo “AB”

Os pacientes do grupo sanguíneo “AB” que foram transplantados apresentaram valores de MELD em média de 18,25, enquanto que os pacientes que foram a óbito apresentaram valores de MELD em média de 24,50. De acordo com o teste *t-Student*, as diferenças

observadas entre os valores médios nos dois grupos, contudo, não foram estatisticamente significativas ($t = -1,509$; $gl = 6$; e $p = 0,182$).

Tabela 12 - Valores médios do MELD e desvios padrões no grupo “AB”

MELD	N	Média	Desvio-padrão	Erro padrão da média
Tx	4	18,25	3,403	1,702
Óbito	4	24,50	7,550	3,775

O grupo que foi transplantado apresentou níveis de MELD-Na de 20 em média, enquanto que no grupo que foi à óbito a média de MELD-Na foi de 29,2. Esta diferença foi estatisticamente significativa ($U = 1,500$; $p = 0,043$), em caso de um teste unilateral.

Os pacientes que foram transplantados apresentaram valores de Na, em média de 136,50, enquanto que os pacientes que foram a óbito apresentaram valores de Na, em média de 128,00. De acordo com o teste *t-Student*, as diferenças observadas entre os valores médios nos dois grupos foram estatisticamente significativas ($t = 3,087$; $gl = 6$; e $p = 0,021$). O intervalo com 95% de confiança sinaliza que os valores de sódio são superiores aos do grupo que foi à óbito, em média, entre 1,762 e 15,238.

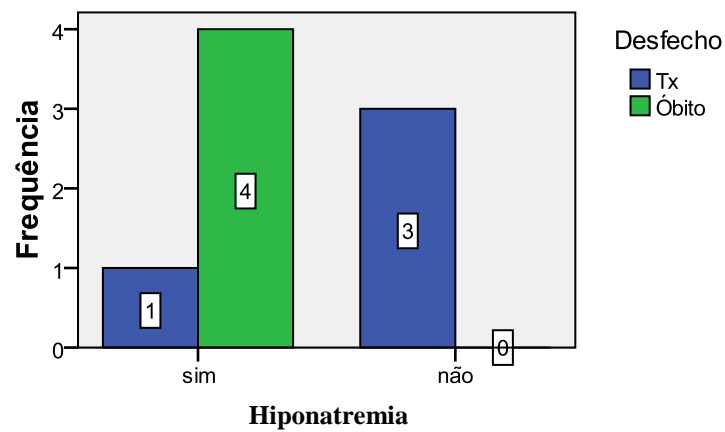
Tabela 13 - Valores médios de sódio sérico e desvios padrões no grupo “AB”

Sódio sérico	N	Média	Desvio-padrão	Erro padrão da média
Tx	4	136,50	3,697	1,848
Óbito	4	128,00	4,082	2,041

Observou-se uma prevalência maior de óbitos no grupo de pacientes com hiponatremia no grupo sanguíneo “AB” ($n = 4$; 80%), comparativamente ao grupo de pacientes

com nível de sódio sérico normal ($n = 0$; 0,0%), porém, esta diferença não revelou-se estatisticamente significativa. A análise estatística inferencial permitiu afirmar, por meio da probabilidade de significância para o teste de Fischer, que a prevalência de hiponatremia não depende do desfecho ($p = 0,071$), para qualquer tipo de teste. A prevalência de hiponatremia no grupo que foi à óbito foi superior à do grupo que foi transplantado (100% e 25%), porém essa diferença não se mostrou estatisticamente significativa.

Gráfico 7 – Presença de hiponatremia por desfecho no grupo “AB”



5 DISCUSSÃO

O transplante hepático representa o único tratamento para a doença hepática terminal. Predizer com acurácia o prognóstico dos pacientes portadores de cirrose continua sendo um grande desafio para a comunidade de hepatologistas. Devido a escassez de órgãos, muitos pacientes vão à óbito na lista de espera antes de serem contemplados com o transplante. Desde a década de 90, busca-se um modelo ideal a ser aplicado na alocação dos pacientes na lista de espera por transplante hepático de acordo com o real potencial de gravidade da doença, tentando identificar os pacientes mais graves, para que estes sejam logo transplantados, e assim haja uma diminuição no número de óbitos na fila de espera (CHOLONGITAS e BURROUGHS, 2012). No entanto, não existe modelo ideal perante uma realidade de insuficiência de doadores para uma crescente demanda por transplante hepático.

Até o começo do ano de 2002, na maioria dos países que realizavam transplante hepático, era utilizado o critério cronológico, com utilização do critério de Child-Turcotte-Pugh para inclusão dos pacientes na lista de espera. A partir de trabalhos realizados por Malinchoc e colaboradores em 2000 e 2001, criou-se o modelo MELD como preditor de mortalidade em pacientes com doença hepática terminal. Verificou-se nestes estudos a superioridade do escore MELD em relação ao Child-Turcotte-Pugh na identificação de gravidade nestes pacientes (MALINCHOC *et al.*, 2000; KAMATH *et al.*, 2001).

Acreditou-se ter surgido um modelo ideal para identificação dos pacientes cirróticos mais graves, com o MELD sendo um escore prático, objetivo e eficiente. Portanto, a partir de 2002, nos Estados Unidos, o escore MELD foi adotado como novo modelo de alocação de pacientes na lista de espera para transplante hepático. Logo no início, verificou-se uma diminuição significativa do número de óbitos na fila de espera (KAMATH e KIM, 2007; WIESNER *et al.*, 2003). Porém, ainda há muitos óbitos em listas de espera por transplante de fígado no mundo inteiro, inclusive com um considerável número de óbitos em pacientes com escore MELD baixo, o que gerou muitos estudos sobre a eficiência do MELD como preditor de mortalidade em pacientes com doença hepática terminal.

Muitos trabalhos já demonstraram falhas no critério MELD como preditor de mortalidade. Uma metanálise de 2005 revelou que o escore MELD só foi superior ao escore

Child-Turcotte-Pugh como preditor de mortalidade em quatro de 11 trabalhos que comparavam os dois escores (CHOLONGITAS *et al.*, 2005). Huo e colaboradores também identificaram falhas no escore MELD, particularmente nos pacientes com hiponatremia e ascite refratária (HUO *et al.*, 2008). Em 2006, foi publicado pelo Centro de Transplante de Fígado do Ceará, um estudo avaliando fatores associados à mortalidade precoce em lista de espera por transplante hepático. Neste estudo identificou-se que, dos pacientes que foram à óbito na lista de espera, 32,6% apresentavam MELD inferior a 16, mostrando a falha do escore MELD como preditor de mortalidade neste grupo. O estudo revelou também que entre estes pacientes que foram à óbito com MELD baixos, 93% dos mesmos apresentavam ascite e/ou hiponatremia (BRASIL *et al.*, 2006). Em 2007, Kamath e colaboradores publicaram um importante estudo que revelou que o escore MELD não consegue ser preditor de mortalidade em até 20% dos pacientes cirróticos (KAMATH e KIM, 2007).

No presente estudo, no grupo total de pacientes que estavam na fila para transplante hepático em 2007 e 2008, a média do escore MELD foi superior nos pacientes que foram transplantados em relação aos que foram à óbito (20,88 e 19,65, respectivamente), revelando que pacientes graves (graves ao ponto de falecerem antes de serem contemplados com um órgão) tiveram uma média de escore MELD relativamente baixa (inferior a 20) e inferior a média dos pacientes que foram transplantados, porém esta diferença não se mostrou estatisticamente significativa.

Como a lista de espera por transplante hepático é dividida por grupos sanguíneos, a análise dos resultados mais adequada é dentro de cada grupo. Nos pacientes do grupo sanguíneo “O”, a média do escore MELD foi de 20,6 para os pacientes que foram submetidos ao transplante, e de 16,9 para os pacientes que foram à óbito, com esta diferença apresentando clara significância estatística ($p < 0,001$). Portanto, neste grupo sanguíneo, o MELD falhou em identificar muitos pacientes graves, pois os pacientes foram à óbito com uma média de escore MELD muito baixa, e muito inferior à média dos que foram contemplados com o transplante, ou seja, pacientes graves faleceram com poucas chances de receberem um órgão através do critério de inclusão atual. É notável a associação de valores baixos de MELD com óbito, o que é uma consequência inesperada e preocupante para um escore que até então era considerado o padrão-ouro como preditor de mortalidade dentro da lista de espera para transplante hepático.

No grupo sanguíneo “A”, os pacientes que foram transplantados tinham escore MELD discretamente inferiores aos pacientes que foram à óbito (20,97 e 21,09, respectivamente), com essa diferença não tendo qualquer significância estatística ($p = 0,922$).

No grupo sanguíneo “B”, os pacientes que foram transplantados apresentaram escore MELD médio de 22,35, enquanto os que foram à óbito apresentaram escore MELD médio de 16,75, outro número surpreendentemente baixo para um grupo de pacientes tão graves que foram à óbito na lista de espera. Essa diferença foi estatisticamente significativa, com $p = 0,048$. Portanto neste grupo sanguíneo, assim como no grupo “O”, o critério MELD foi falho ao identificar um importante número de pacientes graves, com os pacientes indo à óbito com um escore MELD muito inferior à média necessária pra serem contemplados com um órgão. No grupo sanguíneo “B”, assim como no grupo sanguíneo “O”, observa-se também a preocupante associação de valores baixos de MELD com óbito, o que gera questionamentos sobre o uso deste escore para alocação de pacientes em lista de espera por transplante hepático.

No grupo sanguíneo “AB”, que contemplava apenas oito pacientes, o escore médio do MELD nos pacientes que foram transplantados foi consideravelmente inferior ao escore médio dos pacientes que foram à óbito (18,25 e 24,50, respectivamente). Esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,182$), mas muito provavelmente devido à pequena amostra de pacientes neste grupo.

Possivelmente, a ausência do sódio sérico no escore MELD é a principal causa da ineficiência do escore MELD como preditor de mortalidade em alguns grupos de pacientes cirróticos. Hiponatremia tem sido amplamente associada com síndrome hepato-renal, ascite e mortalidade em doença hepática (ARROYO e COLMENERO, 2003). Kim e colaboradores, em 2009, também demonstraram que pacientes cirróticos com hiponatremia têm consideravelmente mais risco de desenvolver ascite (e sua forma mais grave), encefalopatia hepática (e sua forma mais grave), peritonite bacteriana espontânea, hidrotórax hepático e óbito do que os pacientes que não apresentam hiponatremia (KIM *et al.*, 2009). Moini e colaboradores também demonstraram, em 2011, que o sódio sérico abaixo de 130 mmol/L é um importante preditor de mortalidade em pacientes cirróticos tanto em 90 como em 180 dias (MOINI *et al.*, 2011). Biggins e colaboradores, em 2005, mostraram que hiponatremia está claramente associada a um pior prognóstico em pacientes com doença hepática terminal, e,

em 2006, mostraram que a adição do valor de sódio sérico ao MELD melhora a acurácia do MELD como preditor de mortalidade (BIGGINS *et al.*, 2005; 2006).

É mais preocupante ainda a associação entre hiponatremia e MELD baixo. Heuman e colaboradores publicaram, em 2004, um estudo com 507 pacientes cirróticos em que hiponatremia e ascite refratária foram os únicos preditores independentes de mortalidade em pacientes com MELD inferior a 21. Estes autores demonstraram, com evidência estatística, que a presença de hiponatremia identifica pacientes cirróticos com elevado risco de óbito mesmo com escores de MELD baixos, e sugerem a inclusão do sódio sérico no critério MELD para elevar o poder deste escore como preditor de mortalidade em pacientes com doença hepática terminal (HEUMAN *et al.*, 2004).

Em 2008, Kim e colaboradores publicaram um importante estudo onde os mesmos propuseram e testaram um novo modelo para alocação de pacientes em lista de espera para transplante hepático, que contemplava o valor do sódio sérico. O novo escore MELD-Na revelou-se superior ao escore MELD como preditor de mortalidade nestes pacientes em um período de 90 dias. Dos 477 pacientes avaliados que foram à óbito, 363 tinham escores MELD e MELD-Na similares. Porém, em 110 pacientes (23% dos pacientes que foram à óbito) a diferença entre MELD e MELD-Na foi suficientemente grande ao ponto de mudar a ordem de prioridade para receber um órgão, se o critério MELD-Na tivesse sido o adotado. Baseado em critérios de probabilidades, os autores sugeriram que se o escore utilizado nos Estados Unidos, em 2006, tivesse sido o MELD-Na, 32 pacientes (7% dos que foram à óbito) teriam tido o óbito evitado (KIM *et al.*, 2008).

Avaliando-se a eficácia do novo escore proposto, o MELD-Na, na lista de espera para transplante de fígado no Estado do Ceará nos anos de 2007 e 2008, verificou-se que no grupo geral de pacientes, a média do escore MELD-Na foi de 22,75 para os pacientes transplantados, e de 23,23 para os pacientes que foram à óbito, uma relação inversa à verificada no escore MELD. Embora esta diferença não tenha sido estatisticamente significativa, ela sugere que se tivesse sido utilizado o escore MELD-Na, os pacientes que foram à óbito possivelmente teriam tido mais chance de serem transplantados.

Avaliando a acurácia deste novo escore por grupo sanguíneo, verificou-se no grupo “O”, uma média do escore MELD-Na de 22,24 para o grupo transplantado e 20,80 para o

grupo que foi à óbito, com uma diferença não estatisticamente significativa. A diferença entre os que foram à óbito em relação aos que foram contemplados com um órgão foi inferior com o critério MELD-Na do que com o critério MELD, sugerindo que se tivesse sido utilizado o novo critério, os pacientes que foram à óbito teriam tido mais chances de serem contemplados com um órgão, e assim evitado o óbito.

No grupo sanguíneo “A”, a média do escore MELD-Na foi de 23,1 no grupo transplantado e de 24,3 no grupo que foi à óbito, porém esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,377$). No grupo sanguíneo “B”, a média de MELD-Na no grupo transplantado foi de 24,23, enquanto que no grupo de pacientes que foram à óbito foi de 20,75, com a diferença não tendo sido estatisticamente significativa ($p = 0,2$). Assim como aconteceu no grupo sanguíneo “O”, no grupo sanguíneo “B” a substituição do escore MELD pelo escore MELD-Na poderia ter permitido que alguns pacientes que foram à óbito tivessem sido transplantados, pois a diferença deste grupo em relação à média dos transplantados foi menor no escore MELD-Na do que no escore MELD.

No grupo sanguíneo “AB”, a média do escore MELD-Na entre os pacientes transplantados foi de 20, enquanto que no grupo que foi à óbito, esta média foi de 29,2. Esta diferença foi estatisticamente significativa ($p = 0,043$). Neste grupo sanguíneo, o escore MELD-Na conseguiu identificar pacientes graves, tanto que os que foram à óbito tinham pontuação muito elevada, porém, possivelmente vieram a falecer pela escassez de órgãos na época para este grupo.

No presente estudo, o escore MELD-Na permitiu que a média de pontuação dos pacientes que foram à óbito (teoricamente mais graves) fosse superior ou mais próxima da média dos pacientes contemplados com o transplante, do que quando utilizado o escore MELD. Infere-se, portanto, que a troca do sistema MELD pelo sistema MELD-Na para alocação de pacientes em lista de espera para transplante hepático no Estado do Ceará, teria permitido que alguns pacientes que foram à óbito tivessem mais chances de terem sido transplantados, o que poderia ter diminuído o número de óbitos na lista de espera nos anos de 2007 e 2008.

Em 2009, Lv e colaboradores testaram, em 256 pacientes cirróticos, a aplicação de um outro modelo proposto de incorporação do sódio ao escore MELD, o índice MESO, cuja

fórmula é $MESO = \text{escore MELD} / \text{Na mEq/L}$. Este estudo resultou em mais evidências do poder prognóstico do sódio sérico e demonstrou um aumento do poder preditor do escore MELD quando o sódio sérico é incorporado. O índice MESO foi superior em prever mortalidade em 1 e 3 meses aos escores MELD e Child-Turcotte-Pugh. Mais interessante ainda, estes autores também demonstraram que o índice MESO foi particularmente mais eficiente como preditor de mortalidade no grupo de pacientes com escore MELD baixo (< 17) (LV *et al.*, 2009).

No presente estudo, a ausência do sódio sérico no critério MELD pode ter sido a causa da ineficiência do escore MELD como preditor de mortalidade em lista de espera para transplante hepático. No grupo geral de todos os pacientes, a média do sódio sérico no grupo transplantado foi de 136,3 mmol/L, enquanto que no grupo dos pacientes que foram à óbito esta média foi de 132,2 mmol/L. Esta diferença foi muito importante e estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

No grupo de pacientes que foram transplantados, 21% dos pacientes apresentavam hiponatremia, enquanto que 79% tinham o sódio sérico normal. No grupo dos pacientes que foram à óbito, esta relação se inverteu, com 58% dos pacientes apresentando hiponatremia e 42% apresentando sódio sérico normal. A diferença na porcentagem de hiponatremia (21%) no grupo que foi transplantado, em relação a porcentagem de hiponatremia (58%) no grupo que foi à óbito, também foi importante e estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Como já está muito bem documentada a relação entre hiponatremia e gravidade dos pacientes cirróticos em fila de espera para transplante hepático, e como houve um número significativamente superior de hiponatremia no grupo que foi à óbito aguardando um órgão, em comparação com o grupo que foi transplantado, pode-se inferir que não foram transplantados os pacientes mais graves, portanto o sistema MELD falhou na seleção dos pacientes com prioridade de gravidade para serem transplantados.

No grupo total de pacientes que apresentavam hiponatremia, 66% foram à óbito, enquanto que no grupo dos pacientes que apresentavam sódio sérico normal, 27,1% foram à óbito. Esta diferença foi claramente significativa do ponto de vista estatístico ($p < 0,001$). Utilizando a análise estatística inferencial, através de todos os testes, pôde-se inferir com segurança a relação entre hiponatremia e óbito com uma clara associação causa-efeito. Estes dados sugerem que é incompleto e tende a ter falhas qualquer escore preditor de gravidade em

doença hepática terminal que não incluir o sódio como uma de suas variáveis, o que aumenta o debate sobre a necessidade de troca ou aperfeiçoamento do escore MELD como sistema de alocação de pacientes em lista de espera por transplante hepático.

A regressão logística revelou que a associação entre hiponatremia e óbito não sofreu influência de outras variáveis estudadas, como sexo, idade e causa da cirrose, revelando que hiponatremia foi um fator causal independente de óbito no presente estudo.

A relação causa-efeito entre hiponatremia e óbito também foi verificada na avaliação do sódio por grupo sanguíneo. No grupo sanguíneo “O”, a média de sódio sérico foi de 137,3 mmol/L nos pacientes transplantados, e de 133,4 no grupo que foi à óbito, com um $p = 0,01$. Neste grupo sanguíneo, a diferença de prevalência de hiponatremia entre os pacientes que foram transplantados (16,2%) em relação aos que foram à óbito (50%), foi estatisticamente significativa ($p < 0,007$).

No grupo sanguíneo “A”, a média de sódio sérico foi de 135,5 mmol/L no grupo transplantado, e de 131,7 no grupo que foi à óbito, uma diferença estatisticamente significativa ($p = 0,02$). A prevalência de óbitos no grupo que apresentava hiponatremia foi consideravelmente superior à prevalência no grupo que apresentavam nível de sódio sérico normal (73% e 35,1%, respectivamente), uma diferença estatisticamente significativa ($p = 0,003$).

No grupo sanguíneo “B”, a média de sódio sérico foi de 135,4 mmol/L no grupo que foi transplantado, e de 134,2 mmol/L no grupo que foi à óbito. Esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,68$). Observou-se neste grupo sanguíneo, uma prevalência de óbitos de 33,3% no grupo de pacientes que tinham hiponatremia, em comparação com uma prevalência de óbitos de 18,1% entre os pacientes que não tinham hiponatremia. Esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,44$). Portanto, neste grupo sanguíneo, apesar de sugerida, não houve associação estatística de causa-efeito entre hiponatremia e óbito.

No grupo sanguíneo “AB”, a média de sódio sérico dos pacientes transplantados foi de 136,5 mmol/L, enquanto que entre os que foram à óbito esta média foi de 128 mmol/L. Esta diferença foi estatisticamente significativa ($p = 0,021$). A prevalência de óbito no grupo que

apresentava hiponatremia foi de 80%, enquanto não houve óbito (0%) no grupo que apresentava nível sérico de sódio normal. Apesar desta grande diferença, a análise estatística não conseguiu comprovar que esta diferença foi estatisticamente significativa, atingindo um p de 0,07, valor muito próximo do valor de significância ($p < 0,05$). Muito provavelmente a significância estatística não foi alcançada devido a pequena amostra neste grupo sanguíneo, de apenas oito pacientes.

Portanto, neste estudo, a prevalência de hiponatremia foi estatisticamente superior no grupo que foi à óbito em relação aos que foram transplantados dentro dos grupos sanguíneos “O”, “A” e “AB”. Através da análise estatística, a hiponatremia apresentou uma forte e independente associação causa-efeito com mortalidade, tendo sido estatisticamente comprovada nos grupos sanguíneos “O” e “A”, e tendo sido sugerida nos grupos sanguíneos “B” e “AB”.

Estudos demonstram que quanto mais grave é a hiponatremia, mais grave é o paciente cirrótico, e maior risco de óbito o mesmo tem. Sersté e colaboradores publicaram um estudo, em 2012, que revelou que, em pacientes com cirrose e ascite refratária, a presença de hiponatremia grave (< 125 mmol/L) é um preditor de mortalidade ainda melhor do que o MELD-Na (SERSTÉ *et al.*, 2012). No presente estudo, sete pacientes da lista de espera do Estado do Ceará apresentavam hiponatremia grave (< 125 mmol/L). Todos estes pacientes foram à óbito, comprovando a forte associação entre hiponatremia grave e óbito. Esta relação causa-efeito entre hiponatremia grave e óbito apresentou clara significância estatística ($p = 0,002$). Estes dados alertam para a necessidade de atribuir-se uma pontuação especial para os pacientes que apresentam sódio sérico abaixo de 125 mmol/L, para que estes sejam transplantados em um período máximo de 30 dias, diminuindo assim a mortalidade em lista de espera por transplante hepático. Outra mudança a ser estudada é na fórmula do escore MELD-Na, pois este atribui um valor mínimo de sódio sérico de 125 mmol/L, ainda que o valor do sódio sérico do paciente seja menor do que este. No presente estudo, enquanto a mortalidade em pacientes com hiponatremia grave foi de 100%, nos pacientes com hiponatremia leve ou moderada a mortalidade foi de 62%, mostrando que os pacientes com hiponatremia grave precisam de uma pontuação diferenciada.

Há algumas controvérsias na inclusão do valor do sódio sérico no escore MELD para alocação de pacientes em lista de espera para transplante hepático. Entre as variáveis

utilizadas no escore MELD-Na, o sódio sérico é o que tem maior facilidade de manipulação por tratamento médico ou pelo próprio paciente. A administração de diuréticos ou fluídos hipotônicos pode causar reduções importantes na concentração de sódio sérico. Há certa preocupação de que a introdução do sódio sérico no escore MELD possa resultar em uso indiscriminado destes artifícios para manipular o atual sistema de alocação de pacientes.

Outra preocupação é relativa ao uso dos antagonistas de receptores V2 da vasopressina, que são drogas novas que aumentam a excreção de água livre e aumentam a concentração de sódio sérico em pacientes com cirrose, ascite e hiponatremia dilucional. É possível que a utilização do sódio sérico como um preditor de mortalidade em pacientes utilizando estas medicações possa ser limitada (LV *et al.*, 2009). Outro ponto de discussão em incorporar o sódio sérico é em relação ao risco de ocorrência de mielinólise pontina central nos pacientes hiponatrêmicos que são transplantados, e se isso pode diminuir a sobrevida geral dos pacientes pós-transplante hepático. Porém, um estudo publicado em 2009, envolvendo 2.175 pacientes, demonstrou que o nível sérico de sódio pré-transplante não teve um impacto estatisticamente significativo em sobrevida pós-transplante. Este estudo revelou que em pacientes hiponatrêmicos, o risco de mielinólise pontina central é maior, porém, ainda assim, esta incidência é baixa, e o adequado manejo destes pacientes é fundamental para que não haja menor sobrevida pós-transplante (YUN *et al.*, 2009).

Apesar destas preocupações, há claras e inúmeras evidências de que hiponatremia é um importante preditor independente de gravidade/mortalidade em pacientes com doença hepática terminal. Mais discussões devem ser realizadas para contornar dificuldades na introdução do sódio sérico no atual modelo de alocação de pacientes em lista de espera para transplante hepático. Um consenso na sua utilização pode ser alcançado, e assim seria adicionado ao MELD um importante preditor de gravidade, aumentando muito a eficiência do modelo atual, diminuindo um número considerável de óbitos na lista de espera por transplante hepático, principalmente naqueles pacientes com um escore MELD de valor médio ou baixo (LV *et al.*, 2009).

No final de 2011, a Câmara Técnica Nacional para os Transplantes de Fígado, vinculada ao Ministério da Saúde, aprovou a incorporação do escore MELD-Na para alocação dos pacientes em lista de espera para transplante hepático, porém esta determinação ainda não

foi publicada em nenhuma portaria do Ministério da Saúde, portanto, ainda não está sendo utilizada no país.

6 CONCLUSÕES

- 1) O sódio sérico apresenta uma clara e significativa relação com mortalidade na lista de espera de transplante hepático do Estado do Ceará, apresentando uma forte associação causa-efeito com óbito no grupo geral de pacientes, principalmente nos grupos sanguíneos “O” e “A”.
- 2) O escore MELD apresenta falhas como preditor de mortalidade no grupo geral de pacientes na lista de espera de transplante hepático do Estado do Ceará, principalmente nos grupos sanguíneos “O” e “B”.
- 3) O escore MELD-Na é um preditor de mortalidade superior ao escore MELD no grupo de pacientes em lista de espera por transplante hepático do Estado do Ceará, possibilitando que pacientes mais graves tenham mais chances de serem contemplados com o transplante
- 4) A hiponatremia grave apresenta uma forte relação com mortalidade na lista de espera de transplante hepático do Estado do Ceará, nos anos de 2007 e 2008, revelando-se um importantíssimo preditor de mortalidade em pacientes cirróticos.

REFERÊNCIAS

- ARROYO, V.; COLMENERO, J. Use of albumin in the management of patients with decompensated cirrhosis. An independent verdict. **Dig. liver dis.**, Roma, v. 35, n. 9, p. 668-672, sep. 2003.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS (ABTO). **Registro Brasileiro de Transplantes (RBT)**: dados numéricos da doação de órgãos e transplantes realizados por estado e instituição no período: Janeiro / Dezembro – 2011. São Paulo: ABTO, 2011. 36p.
- BAMBHA, K. M.; BIGGINS, S. W. Inequities of the Model for End-Stage Liver Disease: an examination of current components and future additions. **Curr. opin. organ transplant.**, Hagerstown, v. 13, n. 3, p. 227-233, jun. 2008.
- BIGGINS, S. W. *et al.* Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. **Hepatology**, Baltimore, v. 41, n. 1, p. 32-39, jan. 2005.
- BIGGINS, S. W. *et al.* Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 130, n. 6, p. 32-39, may. 2006.
- BRASIL, I. R. C. *et al.* Fatores associados à mortalidade precoce em lista de espera de transplante hepático em pacientes com pontuação MELD baixa. **JBT - J. Bras. Transpl.**, São Paulo, v. 2, n. 9, jun. 2006.
- CALNE, R. Y. *et al.* Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. **Lancet**, London, v. 2, n. 8151, p.1033-1036, nov. 1979.
- CANNON, J. A. Organs. **Transplant. bull.**, Baltimore, v. 3, p. 7, 1956.

CHOLONGITAS, E. *et al.* A systematic review of the performance of the model for end-stage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation. **Liver transpl.**, Philadelphia, v. 12, n. 7, p. 1049-1061, jul. 2006.

CHOLONGITAS, E. *et al.* Systematic review: the model for end-stage liver disease--should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis?. **Aliment. pharmacol. ther.**, Oxford, v. 22, n. 11-12, p. 1079-1089, dec. 2005.

CHOLONGITAS, E.; BURROUGHS, A. K. The evolution in the prioritization for liver transplantation. **Ann. gastroenterol.**, Athens, v. 25, n. 1, p. 6-13, 2012.

D' ALBUQUERQUE, L. A. C. *et al.* Transplante Ortotópico de Fígado: bases técnicas. In: SILVA, A. O.; D' ALBUQUERQUE, L. A. C. **Doenças do fígado**. Rio de Janeiro: Revinter, 2001. p. 928-963.

FREEMAN, R. B. JR. *et al.* The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. **Liver transpl.**, Philadelphia, v. 8, n. 9, p. 851-858, sep. 2002.

FRIEDMAN, L. S. Liver, biliary tract and pancreas. In: TIERNEY, L. M.; MCPHEE, S. J.; PAPADAKIS, M. A. **Current medical diagnoses and treatment**. San Francisco: Lange, 1999. p. 635.

GARCIA, J. H. P. **Implantação do Transplante Ortotópico de Fígado Humano no Estado do Ceará**. 2002. 100 p. tese (Doutorado em Farmacologia) - Pós-Graduação em Farmacologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza.

GINÈS, P.; CÁRDENAS, A.; SCHRIER, R. W. Liver disease and the kidney. In: SCHRIER, R. W. (Ed.). **Diseases of the kidney & urinary tract**. 8. ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. p. 2179-2205.

GINÈS, P.; GUEVARA, M. Hyponatremia in cirrhosis: pathogenesis, clinical significance, and management. **Hepatology**, Baltimore, v. 48, n. 3, p. 1002-1010, sep. 2008.

HEUMAN, D. M. *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**, Baltimore, v. 40, n. 4, p. 802-810, oct. 2004.

HUO, T. I. *et al.* Comparison of four model for end-stage liver disease-based prognostic systems for cirrhosis. **Liver transpl. surg.**, Philadelphia, v. 14, n. 6, p. 837-844, jun. 2008.

JENQ, C. C. *et al.* Serum sodium predicts prognosis in critically ill cirrhotic patients. **J. clin. gastroenterol.**, New York, v. 44, n. 3, p. 220-226, mar. 2010.

KAMATH, P. S. *et al.* A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. **Hepatology**, Baltimore, v. 33, n. 2, p. 464-470, feb. 2001.

KAMATH, P. S.; KIM, W. R.; Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD). **Hepatology**, Baltimore, v. 45, n. 3, p. 797-805, mar. 2007.

KEEFFE, E. B. Liver transplantation: current status and novel approaches to liver replacement. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 120, n. 3, p. 749-762, feb. 2001.

KIM, J. H. *et al.* The association between the serum sodium level and the severity of complications in liver cirrhosis. **Korean j. intern. med.**, Seoul, v. 24, n. 2, p. 106-112, jun. 2009.

KIM, W. R. *et al.* Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. **N. Engl. j. med.**, Boston, v. 359, n. 10, p. 1018-1026, sep. 2008.

LONDOÑO, M. C. *et al.* Hyponatremia impairs early posttransplantation outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 130, n. 4, p. 1135-1143, apr. 2006.

LONDOÑO, M. C. *et al.* MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. **Gut.**, London, v. 56, n. 9, p. 1283-1290, sep. 2007.

- LUCEY, M. R. *et al.* Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: a report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of Liver Diseases. **Liver transpl. surg.**, Philadelphia, v. 3, n. 6, p. 628-637, nov. 1997.
- LV, X. H. *et al.* 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.**, Boston, v. 24, n. 9, p. 1547-1553, sep. 2009.
- MALINCHOC, M. *et al.* A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. **Hepatology**, Baltimore, v. 31, n. 4, p. 864-871, apr. 2000.
- MATHUR, S. *et al.* Serum sodium and hydration status predict transplant-free survival independent of MELD score in patients with cirrhosis. **J. gastroenterol. hepatol.**, Boston, v. 23, n. 2, p. 239-243, feb. 2008.
- MOINI, M. *et al.* Hyponatremia a valuable predictor of early mortality in patients with cirrhosis listed for liver transplantation. **Clin. transplant.**, Copenhagen, v. 25, n. 4, jul./aug. 2011.
- MOORE, F. D. *et al.* Experimental whole-organ transplantation of the liver and of the spleen. **Ann. surg.**, Philadelphia, v. 152, p. 374-387, sep. 1960.
- MOORE, F. D. *et al.* Immunosuppression and vascular insufficiency in liver transplantation. **Ann. N. Y. Acad. sci.**, New York, v. 120, p. 729-738, nov. 1964.
- National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: liver transplantation--June 20-23, 1983. **Hepatology**, Baltimore, v. 4, n. 1 suppl, p. 107S-110S, jan./feb. 1984.
- NORTHUP, P. G. *et al.* Model for End-Stage Liver Disease (MELD) predicts nontransplant surgical mortality in patients with cirrhosis. **Ann. surg.**, Philadelphia, v. 242, n. 2, aug. 2005.

PORCEL, A. *et al.* Dilutional hyponatremia in patients with cirrhosis and ascites. **Arch. intern. med.**, Chicago, v. 162, n. 3, p. 323-328, feb. 2002.

REYES, J.; MAZARIEGOS, G. V. Pediatric transplantation. **Surg. clin. North Am.**, Philadelphia, v. 79, n. 1, p. 163-189, feb. 1999.

RAIA, S.; NERY, J. R.; MIES, S. Liver transplantation from live donors. **Lancet**, London, v. 2, n. 8661, p. 497, aug. 1989.

RUF, A. E. *et al.* Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. **Liver transpl.**, Philadelphia, v. 11, n. 3, p. 336-343, mar. 2005.

SERSTÉ, T. *et al.* Severe hyponatremia is a better predictor of mortality than MELDNa in patients with cirrhosis and refractory ascites. **J. hepatol.**, Amsterdam, v. 57, n. 2, p. 274-280, aug. 2012.

STARZL, T. E. History of liver and other splanchnic organ transplantation. In: BURSUTIL, R. W.; KLINTMALM, G. B. (Eds.). **Transplantation of the liver**. Philadelphia: Saunders, 1996. p. 3-22

STARZL, T. E. *et al.* Homotransplantation of the liver in humans. **Surg. gynecol. obstet.**, Chicago, v. 117, p. 659-676, 1963.

STARZL, T. E. *et al.* Liver transplantation with use of cyclosporin a and prednisone. **N. Engl. j. med.**, Boston, v. 305, n. 5, p. 266-269, jul. 1981.

STARZL, T. E.; DEMETRIS, A. J.; VAN THIEL, D. Liver transplantation (2). **N. Engl. j. med.**, Boston, v. 321, n. 16, p. 1092-1099, oct. 1989.

WEISMÜLLER, T. J. *et al.* Multicentric evaluation of model for end-stage liver disease-based allocation and survival after liver transplantation in Germany--limitations of the 'sickest first'-concept. **Transpl. int.**, Oxford, v. 24, n. 1, p. 91-99, jan. 2011.

WELCH, C. S. A note on transplantation of the whole livers in dogs. **Transplant. bull.**, Baltimore, v. 2, p. 54-55, 1955.

WIESNER, R. *et al.* Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 124, n. 1, p. 91-96, jan. 2003.

YUN, B. C. *et al.* Impact of pretransplant hyponatremia on outcome following liver transplantation. **Hepatology**, Baltimore, v. 49, n. 5, p. 1610-1615, may. 2009.

APÊNDICE

APÊNDICE 1 - FICHA DE COLETA DE DADOS

- 1) Paciente:**
- 2) Grupo sanguíneo:**
- 3) Causa da cirrose:**
- 4) Data da inclusão na lista de espera:**
- 5) Desfecho: Transplante () Óbito ()**
- 6) Data do desfecho:**
- 7) Data da última avaliação médica antes do desfecho:**
- 8) Dados da última avaliação médica:**
 - Sódio sérico:**
 - INR:**
 - Bilirrubinas:**
 - Creatinina:**
 - MELD:**
 - MELD-Na:**
- 9) Pontuação MELD especial: SIM () NÃO ()**