

ARTIGO ORIGINAL

M.E.L.D.-XI: Um factor prognóstico de mortalidade operatória na Cirrose Hepática?

Estudo retrospectivo de 190 doentes

M.E.L.D.-XI na avaliação do risco cirúrgico

Autores: B. Pinto Costa, F. Castro Sousa, C. Carvalho, M. Serôdio
Serviço de Cirurgia III dos Hospitais da Universidade de Coimbra

RESUMO | Estudos recentes sugerem que o M.E.L.D. ("Model for End-stage Liver Disease") pode constituir um factor preditivo de mortalidade operatória em doentes cirróticos. Em 2007, foi proposto um índice análogo (M.E.L.D.-XI), determinado a partir da creatinémia e da bilirrubinémia, para definir a prioridade para transplante dos doentes cirróticos medicados com anti-vitámínicos K. Com o objectivo de avaliar o valor do M.E.L.D.-XI na quantificação do risco cirúrgico, comparar o seu valor prognóstico com o M.E.L.D. e a classificação de Child-Turcotte-Pugh e determinar se a sua capacidade prognóstica aumenta com a incorporação do sódio (iM.E.L.D.-XI), efectuou-se um estudo retrospectivo de 190 doentes cirróticos operados entre 1993 e 2008. O M.E.L.D.-XI demonstrou uma significativa capacidade prognóstica de mortalidade operatória (aaR.O.C.=71%; $p=0,001$), comparável à do M.E.L.D. (aaR.O.C.=76%; $p=0,0001$) e à da classificação de Child-Turcotte-Pugh (aaR.O.C.=72%; $p=0,001$). O iM.E.L.D.-XI constituiu um significativo factor prognóstico de mortalidade em cirurgia electiva (aaR.O.C.=83%; $p=0,024$), com potencial preditivo superior ao iM.E.L.D. (aaR.O.C.=80%; $p=0,044$), ao M.E.L.D. (aaR.O.C.=61%; n.s.) e à classificação de Child-Turcotte-Pugh (aaR.O.C.=54%; n.s.). O M.E.L.D.-XI e o iM.E.L.D.-XI revelaram-se factores preditivos de mortalidade operatória em doentes cirróticos, com boa correlação com o M.E.L.D. e o iM.E.L.D., podendo ser úteis nos casos de eventual dissociação entre o I.N.R. e a função hepática e na normalização das alterações decorrentes da variabilidade inter-laboratorial do I.N.R.

Palavras-chave: M.E.L.D.-XI, M.E.L.D., iM.E.L.D., Child-Turcotte-Pugh, risco cirúrgico, cirrose.

SUMMARY | Recent studies suggested that M.E.L.D. (Model for End-stage Liver Disease) may represent a predictive factor of operative mortality in cirrhotic patients. In 2007, a similar parameter was proposed (M.E.L.D.-XI), based on creatininemia and bilirrubinemia, to be used in the definition of priority for transplantation in patients requiring anti-coagulant therapy. To evaluate the value of M.E.L.D.-XI in surgical risk evaluation, to compare its prognostic value with M.E.L.D. and Child-Turcotte-Pugh classification and to determine if its prognostic potential increases with incorporation of natremia (iM.E.L.D.-XI) a retrospective study of 190 operated cirrhotic patients was undertaken. IM.E.L.D. revealed a significant predictive capacity of operative mortality (auR.O.C.=71%; $p=0,001$), similar to M.E.L.D. (auR.O.C.=76%; $p=0,0001$) and Child-Turcotte-Pugh classification (auR.O.C.=72%; $p=0,001$). IM.E.L.D.-XI represented a significant prognostic factor of mortality following elective surgery (auR.O.C.=83%; $p=0,024$) with better predictive potential than iM.E.L.D. (auR.O.C.=80%; $p=0,044$), M.E.L.D. (auR.O.C.=61%; n.s.) and Child-Turcotte-Pugh classification (auR.O.C.=54%; n.s.). M.E.L.D.-XI and iM.E.L.D.-XI scores revealed to be predictive parameters of operative mortality in cirrhotic patients, with good correlation with M.E.L.D. and iM.E.L.D.; they may be useful in cases of dissociation of I.N.R. in relation to liver function and in normalization of discrepancies associated with interlaboratory variability of I.N.R.. Further studies are needed to clarify the applicability of M.E.L.D.-XI in surgical risk evaluation of cirrhotic patients.

Keywords: M.E.L.D.-XI, M.E.L.D., iM.E.L.D., Child-Turcotte-Pugh, surgical risk, cirrhosis

ABREVIATURAS | M.E.L.D.:

“Model for end-stage liver disease”; iM.E.L.D.: “Integrated M.E.L.D.”; M.E.L.D.-XI: “M.E.L.D. excluding the International Normalized Ratio”; iM.E.L.D.-XI: “Integrated M.E.L.D.-XI”; R.O.C.: “Receiver operating characteristic curve”; aaR.O.C.: área abaixo da “receiver operating characteristic curve”; auR.O.C.: area under the “receiver operating characteristic curve”; IC 95%: Intervalos de confiança 95%; A.S.A.: “American Society of Anesthesiology”; I.N.R.: “International Normalized Ratio”; I.C.D.-9: “International Classification of Diseases - 9th Revision Code”; SD: Desvio padrão; σ : coeficiente de correlação de Spearman.

GE - J Port Gastroenterol 2009; 16: 58-67

Recebido para publicação: 29/11/2008

Aceite para publicação: 12/02/2009

INTRODUÇÃO

Estudos recentes têm sugerido que o M.E.L.D.^{1,2} (“Model for End-stage Liver Disease”), parâmetro calculado a partir de três variáveis bioquímicas (bilirrubinémia total, creatininémia e “International Normalized Ratio”) e utilizado na definição da prioridade para transplante hepático, pode constituir um factor preditivo de mortalidade e morbidade operatórias particularmente importante na avaliação do risco cirúrgico dos doentes cirróticos³⁻⁸. Entre as suas potenciais vantagens relativamente à tradicional classificação de Child-Turcotte-Pugh^{1,9} refiram-se uma superior acuidade prognóstica, simplicidade, objectividade e reprodutibilidade¹⁰⁻¹⁴. A incorporação do sódio e da idade (iM.E.L.D.) parece poder melhorar, ainda, o seu potencial preditivo¹⁵⁻¹⁸.

Em 2007, Heuman DM et al¹⁹ propuseram um índice análogo, o M.E.L.D.-XI (“M.E.L.D. excluding International Normalized Ratio”), baseado apenas na creatininémia e bilirrubinémia, para substituir o M.E.L.D. na determinação da prioridade para transplante dos doentes submetidos a terapêutica anticoagulante.

OBJECTIVOS

Com o objectivo de avaliar o valor do M.E.L.D.-XI na quantificação do risco cirúrgico de doentes cirróticos, de comparar o seu valor preditivo com o do M.E.L.D. e o da classificação de Child-Turcotte-Pugh e de determinar se a sua acuidade prognóstica aumenta com a incorporação do sódio e da idade (como no iM.E.L.D. descrito por Luca A et al¹⁵ em 2007), realizou-se um estudo retrospectivo de 190 pacientes operados, no nosso serviço, entre 1993 e 2008.

MATERIAL E MÉTODOS

Através do registo informático hospitalar, baseado no I.C.D.-9 (“International Classification of Diseases, 9th Revision Code”), foram identificados doentes cirróticos adultos operados, no Serviço de Cirurgia III dos Hospitais da Universidade de Coimbra, entre 1993 e 2008. O diagnóstico de cirrose hepática foi confirmado através do registo de critérios clínicos (sintomas e sinais típicos, episódios prévios de encefalopatia hepática ou de hemorragia digestiva por varizes esofágicas, entre outros), laboratoriais (albuminémia $\leq 3,4$ gr/dl, bilirrubinémia ≥ 2 mg/dl, etc.), imagiológicos (alterações típicas da textura hepática, evidências de hipertensão portal), endoscópicos (varizes esofágicas), per-operatórios e/ou histológicos sugestivos. A insuficiência renal crónica em diálise e a medicação com anticoagulantes orais foram considerados critérios de exclusão. O estudo baseou-se na avaliação clínica e nos resultados das análises biológicas realizadas no momento da admissão hospitalar. Foram registados

a idade, o sexo, a patologia associada, a etiologia da cirrose, a presença e gravidade da ascite e da encefalopatia hepática (cuja definição foi baseada nos critérios de West Haven²⁰) e valores laboratoriais (bilirrubinémia, albuminémia, creatininémia, natrémia, tempo de protrombina e "International Normalized Ratio"-I.N.R.). Foi descrito o tipo de cirurgia (cirurgia urgente *versus* electiva, digestiva *versus* não digestiva, *major versus minor*) e o tipo de anestesia (anestesia geral *versus* outro tipo). Foram determinados a classificação A.S.A. ("American Society of Anaesthesiology")²¹, o Índice de co-morbilidade de Charlson^{22,23} e o Índice de Risco Cirúrgico^{24,25}. O primeiro resulta do somatório da pontuação correspondente a diversas doenças associadas e tem sido usado, em estudos clínicos, para descrever o risco de morte, no contexto peri-operatório, atribuível às co-morbilidades. O Índice de Risco Cirúrgico, descrito em 2002 por R Sutton et al²⁴ como método de estratificação do risco cirúrgico, numa escala de três a 14 pontos, baseia-se no somatório dos valores correspondentes a três classificações para cada intervenção cirúrgica: relativa ao "Inquérito Confidencial de Mortes Peri-operatórias" (electiva, programada, urgente ou emergente), B.U.P.A. ("British United Provident Association"; *minor*, intermédia, *major*, "*major plus*" e "*major complexa*") e A.S.A.. Em seguida, procedeu-se ao cálculo da classificação de Child-Turcotte-Pugh^{1,9}, do M.E.L.D.^{1,2} (equação M.E.L.D.=9,57 Log_e Creatininémia mg/dl + 3,78 Log_e Bilirrubinémia mg/dl + 11,2 Log_e "International Normalized Ratio" + 6,43; o valor mínimo de bilirrubinémia e de creatininémia considerado foi um e o valor máximo de creatininémia admitido foi quatro), do iM.E.L.D.^{15,16} (equação iM.E.L.D.=M.E.L.D.+ 0,3 Idade anos-0,7 Natrémia mEq/L+100), do M.E.L.D.-XI¹⁹ (equação M.E.L.D.-XI=11,76 Log_e Creatininémia mg/dl + 5,11 Log_e Bilirrubinémia mg/dl + 9,44)³ e iM.E.L.D.-XI (equação iM.E.L.D.-XI=M.E.L.D.-XI+ 0,3 Idade anos-0,7 Natrémia mEq/L+100).

Foram determinadas as taxas de mortalidade e de morbilidade operatórias e a duração

do internamento pós-operatório. Definiu-se como mortalidade operatória a que ocorreu nos primeiros 30 dias após a intervenção ou no mesmo internamento. As complicações incluíram todos os desvios da evolução pós-operatória normal, excepto as sequelas inerentes ao procedimento cirúrgico específico, a falência da terapêutica (objectivo não alcançado) e a morte. A análise estatística dos dados obtidos foi efectuada com os programas SPSS 15 para Windows (SPSS, Inc., Chicago) (incluindo os testes de Qui-quadrado, t-Student, regressão logística, correlação

de Spearman, entre outros) e Analyse It (comparação das curvas R.O.C. - "Receiver Operating Characteristic Curve"), considerando-se estatisticamente significativo um valor *p* inferior a 0,05. No estudo foram cumpridas as recomendações da Declaração de Helsínquia²⁶.

RESULTADOS

Foram estudados 190 doentes cujas características globais estão descritas no Quadro I; 81% pertenciam ao sexo masculino e a idade média foi de 61 anos. Em 87% dos casos a etiologia da cirrose foi

QUADRO I | Características dos doentes cirróticos submetidos a cirurgia (n=190)¹

	n	(%)
Sexo masculino	153	81
Idade (anos)	61,4 ± 12 (32-94)	
Etiologia da cirrose		
Alcoólica	165	87
Virusal	12	6
Outra	13	7
Classificação A.S.A.		
II	46	24
III	90	48
IV	54	28
Índice de Co-morbilidade de Charlson ²	5,3 ± 2 (3-12)	
Classificação de Child-Turcotte-Pugh	7,6 ± 2,2 (5-14)	
A	82	43
B	72	38
C	36	19
M.E.L.D. ³	12,2 ± 4,9 (6,4-35,2)	
M.E.L.D.-XI ⁴	13,1 ± 4,4 (9,4-28,4)	
iM.E.L.D. ⁵	35,7 ± 7 (21,1-57,3)	
iM.E.L.D.-XI ⁶	36,4 ± 6,9 (22,1-62,5)	

¹ Dados expressos em (%) ou média ± desvio padrão.

² Índice de Charlson: somatório da pontuação obtida pelas co-morbilidades: (1) enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, doença vascular periférica, doença cerebro-vascular, demência, doença pulmonar crónica, "doença do tecido conjuntivo", Úlcera péptica, diabetes mellitus não complicada; (2) doença renal moderada/grave, diabetes mellitus com insuficiência orgânica, hemiplegia, neoplasia, leucemia, linfoma; (3) doença hepática moderada/grave; (6) neoplasia sólida metastática, S.I.D.A. (Charlson ME et al; J Chronic Dis 1987)

³ Equação M.E.L.D.=9,57 Log_e Creatininémia mg/dl + 3,78 Log_e Bilirrubinémia mg/dl + 11,2 Log_e "International Normalized Ratio" + 6,43 (Freeman RB et al; Liver Transpl 2002)

⁴ Equação M.E.L.D.-XI= 5,11 Log_e Bilirrubinémia mg/dl + 11,76 Log_e Creatininémia mg/dl + 9,44 (Heuman DM et al; Liver Transpl 2007)

⁵ Equação iM.E.L.D.= M.E.L.D.+ 0,3 Idade anos-0,7 Natrémia mEq/L+100 (Luca A et al; Liver Transpl 2007)

⁶ Equação iM.E.L.D.-XI= M.E.L.D.-XI+ 0,3 Idade anos-0,7 Natrémia mEq/L+100

alcoólica. Quarenta e oito por cento dos pacientes pertenciam à classe III da classificação A.S.A. e o valor médio do Índice de Co-morbilidade de Charlson foi de 5,3. Quarenta e três por cento dos doentes pertenciam à Classe A da classificação de Child-Turcotte-Pugh; o valor médio do M.E.L.D. foi de 12,2, sendo superior ou igual a 15 em 27% dos casos e o valor médio do M.E.L.D.-XI foi de 13,1 (Quadro II). Os hepatocarcinomas, as hérnias da parede abdominal e as neoplasias colorectais constituíram as principais indicações para cirurgia electiva, enquanto as hérnias estranguladas da parede abdominal, as complicações de úlcera péptica e as colecistites agudas predominaram nos casos urgentes (Quadro II). O tratamento cirúrgico foi electivo em 60% dos casos e "major" em 77%; incluiu intervenções do foro digestivo em 73% e realizou-se sob anestesia geral em 98%. As intervenções incluíram hernioplastias (26%), ressecções hepáticas (17%), colecistectomias (12%) e ressecções colo-rectais (12%), entre outras. O Índice de Risco Cirúrgico médio foi de 8,9. As taxas de mortalidade e morbidade operatórias foram de 13% e 24%, respectivamente; a duração média do internamento pós-operatório foi de 12,9 dias (Quadro II).

Na análise univariada, verificou-se que a mortalidade se relacionou, de forma estatisticamente significativa, com o M.E.L.D.-XI, o M.E.L.D., o iM.E.L.D.-XI, o iM.E.L.D. e a classificação de Child-Turcotte-Pugh, assim como com a idade, a classificação A.S.A. e o eventual carácter urgente da intervenção (Quadro III); a morbidade não se relacionou significativamente com nenhuma das variáveis estudadas excepto a idade. A mortalidade foi superior nos doentes com M.E.L.D.-XI superior ou igual a 14 (25,4 versus 7,4%; $p=0,001$; *odds ratio*=3,4; *acuidade*=69,6%), assim como naqueles com iM.E.L.D.-XI superior ou igual a 36 (22,5 versus 4,7%; $p=0,001$; *odds ratio*=4,8; *acuidade*=76,8%) (Quadro IV).

Globalmente, na comparação das curvas R.O.C., o M.E.L.D.-XI demonstrou uma razoável capacidade preditiva de mortalidade operatória (aaR.O.C.=71%),

QUADRO II | Tratamento cirúrgico: indicações e resultados em 190 cirróticos^{1,2}

	n	(%)
Indicação cirúrgica		
“Electiva”		
Hepatocarcinoma	34	18
Hérnia da parede abdominal	25	13
Neoplasia colorectal	19	10
Litíase vesicular	16	8
Outras	19	10
“Urgente”		
Hérnia estrangulada da parede abdominal	19	10
Úlcera péptica (perfuração/hemorragia)	19	10
Colecistite aguda	9	5
Neoplasia colorectal (oclusão/perfuração)	7	4
Outras	23	12
Tipo de cirurgia		
Electiva	113	60
“Major”	146	77
Sob anestesia geral	187	98
Digestiva extra-hepática/ Extra-digestiva	100/ 53	53/ 27
Intervenções		
Hernioplastia/herniorrafia	56	26
Ressecção hepática	36	17
Colecistectomia	27	12
Ressecção colo/rectal	26	12
Gastrectomia	15	7
Outras	58	27
Mortalidade	25	13
Sépsis	9	
Insuficiência hepática	8	
Coagulação intra-vascular disseminada	3	
Choque hipovolémico irreversível	3	
Hemorragia digestiva	1	
Edema pulmonar agudo	1	
Morbilidade	46	24
Complicações da ferida operatória	22	
Pneumonia nosocomial	6	
Infecções de órgão/espaco	5	
Derrame pleural	3	
Hemorragia intra-peritoneal	3	
Outras	7	
Internamento pós-operatório (dias)	12,9±13,4	(1-92)

¹ Dados expressos em (%) ou média±desvio padrão.

² “Índice de Risco Cirúrgico” [R Sutton et al, 2002]: 8,9±1,9 [5-13]

não significativamente inferior á do M.E.L.D. (aaR.O.C.=76%) e á da classificação de Child-Turcotte-Pugh (aaR.O.C.=72%). A incorporação do sódio e da idade (iM.E.L.D.-XI) aumentou a sua acuidade prognóstica (aaR.O.C.=74 vs 71%; *n.s.*), que, no entanto, se verificou inferior á do iM.E.L.D. (aaR.O.C.=74 vs 77%; *p*=0,009) (Quadro V; Figura 1). O risco de mortalidade aumentou de acordo com o M.E.L.D.-XI: 6,4% (IC 95% 6,4-6,4) quando inferior a 10, 12,5% (IC 95% 11,5-13,5) se entre 10 e 20 e 46,9% (IC 95% 41,3-52,6) quando superior a 20. O mesmo aconteceu em relação ao M.E.L.D. (Figura 2). A probabilidade de mortalidade aumentou, também, de acordo com o iM.E.L.D.-XI: 5,3% (IC 95% 4,9-5,8) quando inferior a 35, 15% (IC 95% 13,7-16,2) entre 35 e 45 e 40,2% (IC 95% 34,3-46,1) quando superior a 45; de forma semelhante ao iM.E.L.D. (Figura 3).

Em cirurgia electiva, o iM.E.L.D.-XI demonstrou uma boa acuidade prognóstica da mortalidade operatória (aaR.O.C.=83%; IC 95% 69-93; *p*=0,024), superior á do iM.E.L.D. (aaR.O.C.=80%; IC 95% 63-97; *p*=0,0001), á do M.E.L.D. (aaR.O.C.=61%; IC 95% 27-94; *p*=0,0387) e á da classificação de Child-Turcotte-Pugh (aaR.O.C.=54%; IC 95% 24-84; *p*=0,0017) (Quadro V); valores superiores a 35 as-

QUADRO III | Análise univariada da mortalidade operatória em 190 cirróticos operados¹

	Mortalidade	<i>p</i>
Sexo (masculino/feminino)	13,1 vs 13,5 %	<i>n.s.</i>
Idade (anos)	67,1±11,3 vs 60,6±11,8	0,01
Cirrose alcoólica / viral/ outra	13,3 vs 8,3 vs 15,4 %	<i>n.s.</i>
Classificação A.S.A. (IV / III / II)	27,8 vs 8,9 vs 4,3 %	0,001
Índice de Charlson	7,3±2,5 vs 6,4±2,5	<i>n.s.</i>
Classificação de Child (C / B / A)	31,4 vs 14,1 vs 4,9 %	0,001
Classificação de Child	9,2±2,5 vs 7,4±2,0	0,0001
M.E.L.D.	17,3±7 vs 11,5±4	0,0001
M.E.L.D.-XI	16,7±6 vs 12,5±3,8	0,003
iM.E.L.D.	42,8±8,5 vs 34,6±6,1	0,0001
iM.E.L.D.-XI	42,1±9,2 vs 35,5±6	0,002
Índice de Risco Cirúrgico	8,4±2,4 vs 9±1,8	<i>n.s.</i>
Intervenção urgente (Sim/Não)	26 vs 4,4 %	0,0001
Intervenção digestiva (Sim/Não)	15,2 vs 7,7 %	<i>n.s.</i>
Intervenção "major" (Sim/Não)	15,1 vs 6,8 %	<i>n.s.</i>
Anestesia geral (Sim/Não)	13,4 vs 0 %	<i>n.s.</i>

¹ Dados expressos em (%) ou média±desvio padrão.

sociaram-se a uma taxa de mortalidade de 10% (*versus* 0%; *p*=0,013; sensibilidade=100%; especificidade=62,1%; acuidade=63,6%). O iM.E.L.D.-XI associou-se a um risco de mortalidade operatória que variou entre 0,6% (quando inferior a 30), 2,8% (entre 30 e 40) e 16,1% (quando su-

perior a 40).

Na morbidade, as Áreas Abaixo da Curva R.O.C. relativas às variáveis estudadas não atingiram o limiar de significância estatística, quer na globalidade dos doentes, quer nos pacientes operados electivamente.

QUADRO IV | Factores prognósticos de mortalidade em 190 cirróticos operados

Mortalidade vs	(%)	<i>p</i>	Odds ratio	IC 95% ¹	Acuidade (%)
Idade ≥ 65 anos	20,2 vs 7,5	0,01	2,7	1,2-5,9	60,5
Classificação A.S.A. (IV)	27,8 vs 7,4	0,0001	3,8	1,8-7,9	74,2
Intervenção urgente (Sim/Não)	26 vs 4,4	0,0001	5,9	2,3-14,9	67,4
Classificação de Child (C)	31,4 vs 9,2	0,0001	3,4	1,7-6,9	79,8
Classificação de Child ≥ 8 ²	24 vs 6,8	0,002	3,5	1,5-8,4	61,4
M.E.L.D. ≥ 15 ²	31,3 vs 6,1	0,0001	5,1	2,3-11,2	77,1
M.E.L.D.-XI ≥ 14 ²	25,4 vs 7,4	0,001	3,4	1,6-7,3	69,6
iM.E.L.D. ≥ 40 ²	29,8 vs 6,6	0,0001	4,5	2-10	75,6
iM.E.L.D.-XI ≥ 36 ²	22,5 vs 4,7	0,001	4,8	1,7-13,5	76,8

¹ IC 95%: Intervalos de confiança 95%

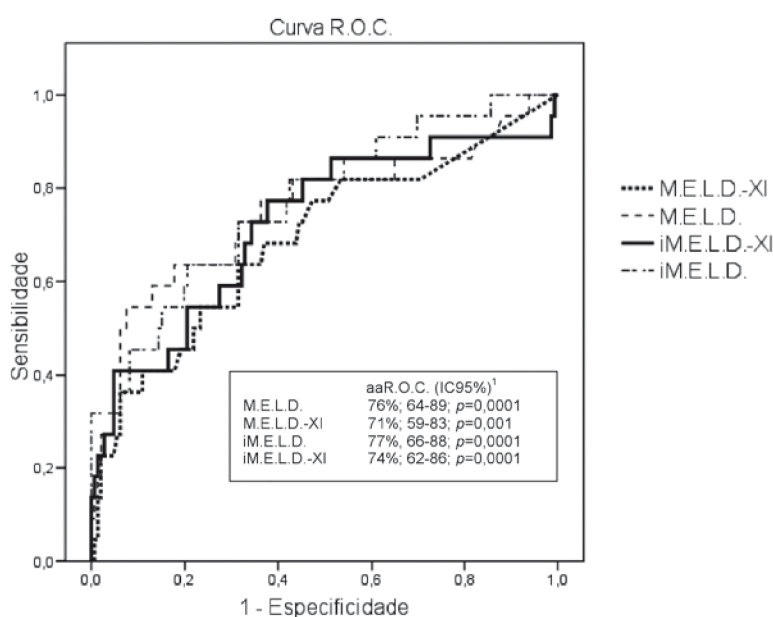
² "Cut-offs" baseados no coeficiente de Youden e nas curvas R.O.C.

O M.E.L.D.-XI demonstrou uma correlação elevada e estatisticamente significativa com o M.E.L.D., assim como o iM.E.L.D.-XI relativamente ao iM.E.L.D., com coeficientes de Spearman de 0,88 ($p=0,0001$) e de 0,96 ($p=0,0001$), respectivamente.

DISCUSSÃO

O potencial interesse do M.E.L.D. como factor preditivo de mortalidade e morbidade operatórias em doentes cirróticos tem sido sugerido por diversos autores³⁻⁸. Num estudo retrospectivo de 772 doentes submetidos a cirurgia major digestiva, ortopédica e cardíaca publicado, em 2007, por Teh SH et al³, a mortalidade operatória variou entre 5,6%, quando o M.E.L.D. foi inferior a oito e mais de 50%, quando superior a vinte; verificou-se, ainda, um aumento da mortalidade de 14% no primeiro e terceiro mês por cada ponto adicional do M.E.L.D., de 15% no primeiro ano e de 6% nos anos seguintes; as concordâncias relativas ao primeiro e terceiro mês foram de 0,78 e 0,82, respectivamente. Northup PG et al⁴ verificaram, num estudo retrospectivo de 130 doentes submetidos a cirurgia "geral", ortopédica, cardiovascular e urológica, publicado em 2005, que o risco de mortalidade operatória aumentava 1% por cada ponto adicional no M.E.L.D.

FIGURA 1 | COMPARAÇÃO DAS CURVAS R.O.C. RELATIVAS AO M.E.L.D., M.E.L.D.-XI, iM.E.L.D. E iM.E.L.D.-XI COMO FACTORES PROGNÓSTICOS DE MORTALIDADE OPERATÓRIA EM DOENTES CIRRÓTICOS (N=190)



¹ aaR.O.C.: Área abaixo da "Receiver Operating Characteristic Curve"; IC 95%: Intervalos de confiança 95%

QUADRO V | Áreas abaixo das curvas R.O.C. relativas à mortalidade operatória em 190 cirróticos

	Cirurgia electiva e urgente (n=190) Mortalidade vs			Cirurgia electiva (n=113) Mortalidade vs		
	aaR.O.C. ¹ (%)	IC 95%	p^2	aaR.O.C. ¹ (%)	IC 95%	p^3
Índice de Charlson	54	41-67	<i>n.s.</i>	72	48-95	<i>n.s.</i>
Índice de Risco Cirúrgico	42	28-57	<i>n.s.</i>	64	27-99	<i>n.s.</i>
Classificação de Child	72	61-83	0,001	54	24-84	<i>n.s.</i>
M.E.L.D.	76	64-89	0,0001	61	27-94	<i>n.s.</i>
M.E.L.D.-XI	71	59-83	0,001	62	29-95	<i>n.s.</i>
iM.E.L.D.	77	66-88	0,0001	80	63-97	0,044
iM.E.L.D.-XI	74	62-86	0,0001	83	69-97	0,024

¹ aaR.O.C.: Área abaixo da "Receiver Operating Characteristic Curve"; IC 95%: Intervalos de confiança 95%

² Diferenças não estatisticamente significativas excepto iM.E.L.D.-XI versus Índice de Charlson ($p=0,0149$) e Índice de Risco Cirúrgico ($p=0,0301$) e iM.E.L.D. versus iM.E.L.D.-XI ($p=0,009$)

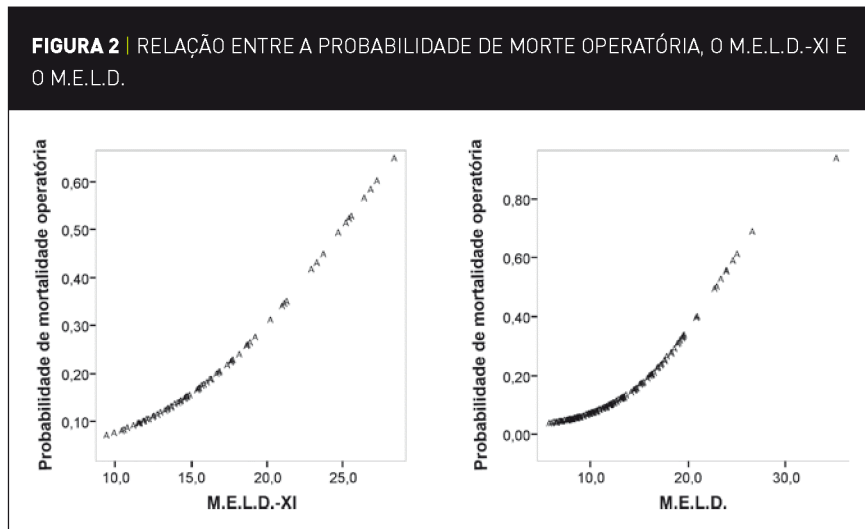
³ Diferenças não estatisticamente significativas excepto M.E.L.D.-XI versus classificação de Child ($p=0,0001$); iM.E.L.D.-XI versus classificação de Child ($p=0,0017$), M.E.L.D. ($p=0,0387$) e iM.E.L.D. ($p=0,0001$); iM.E.L.D. versus classificação de Child ($p=0,0005$) e M.E.L.D. ($p=0,0226$)

entre cinco e vinte e 2% para valores superiores a vinte [concordância de 0,72]. Outros autores^{5-8,27}, constataram também aumento do risco de mortalidade e morbidade operatórias com a elevação do M.E.L.D.. A inclusão da natrémia e da idade no M.E.L.D. (iM.E.L.D.)^{15-18,28} parece aumentar a sua acuidade prognóstica, especialmente nos doentes com valores mais baixos.

No entanto, a aplicabilidade do M.E.L.D. na avaliação individual do risco cirúrgico de doentes cirróticos pode ser dificultada pela susceptibilidade das suas variáveis a potenciais interferências, independentes da gravidade da doença hepática subjacente e resultantes de intercorrências agudas (sépsis, desidratação, coagulopatia do trauma, entre outras), doenças associadas ou manobras terapêuticas (anti-vitâmnicos K, transfusões de plasma fresco, diuréticos,...). Para além disso, a variabilidade interlaboratorial dos parâmetros do M.E.L.D., assim como a influência do sexo e da raça nos métodos analíticos pode dificultar a definição de "cut-offs".

Em 2007, Heuman DM et al¹⁹ propuseram um índice análogo ao M.E.L.D., o M.E.L.D.-XI que, não incluindo o I.N.R., demonstrou possuir uma capacidade semelhante na previsão da sobrevida a curto prazo dos doentes cirróticos. O M.E.L.D.-XI foi determinado por regressão logística em 554 cirróticos, normalizado relativamente ao M.E.L.D. por regressão linear e validado em 7481 doentes candidatos a transplante hepático¹⁹. O M.E.L.D.-XI poderá ser potencialmente útil nos casos de eventual dissociação do I.N.R. da função hepática (como ocorre na colestase, insuficiência pancreática, malabsorção intestinal, coagulação intra-vascular disseminada, após transfusões de plasma fresco ou administração de factor VII, medicação com anti-vitâmnicos K, entre outros) e na monitorização e correcção das alterações associadas à variabilidade inter-laboratorial do I.N.R..

Na realidade, as variações inter-laboratoriais do I.N.R. podem reflectir-se em diferenças significativas do M.E.L.D.,



	M.E.L.D.-XI			M.E.L.D.		
	< 10	10-20	> 20	< 10	10-20	> 20
n (%)	53 (28)	122 (64)	15 (8)	70 (37)	107 (56)	13 (7)
Probabilidade de morte %	6,4	12,5	46,9	4,1	13,5	55,8
IC 95%	6,4-6,4	11,5-13,5	41,3-52,6	3,9-4,3	11,9-15	46,7-64,8

independentes da gravidade da doença hepática subjacente, com potencial impacto na prioridade para transplante²⁹ e na avaliação do risco cirúrgico de doentes cirróticos. Lisman T et al³⁰ demonstraram, num estudo publicado em 2008, variações inter-laboratoriais do M.E.L.D. clinicamente relevantes que justificam a necessidade de normalização; após o envio de 15 amostras para sete laboratórios europeus distintos, verificaram que existia uma diferença média de 4,8 pontos atribuível a variações no I.N.R. (responsável por diferenças entre dois e doze pontos) e, em menor grau, na creatinémia e na bilirrubinémia (diferença máxima de três e um pontos, respectivamente). Conclusões semelhantes decorreram de outros estudos³¹, como o de Trotter JK et al³² em 2007, com cinco amostras de sangue enviadas para 14 laboratórios americanos (com diferenças que atingiram sete pontos) e o de Kenison J et al³³ em 2006 (diferença média de 39% no M.E.L.D. e de 47% no I.N.R.).

Para além disso, embora o tempo de protrombina constitua um importante

factor prognóstico na doença hepática crónica, a sua conversão para a escala do I.N.R. e o "International Sensitivity Index", são válidos apenas para doentes medicados com anti-vitâmnicos K, uma vez que os gráficos de calibração das tromboplastinas são elaborados com plasma destes doentes^{34,35}. Métodos alternativos de calibração, utilizando plasma de doentes cirróticos, têm sido sugeridos por diversos autores^{34,35}.

Por outro lado, o I.N.R. não avalia correctamente o risco hemorrágico no doente cirrótico, pois ao contrário dos anti-vitâmnicos K, que actuam por inibição da carboxilação dos factores II, VII, IX e X, a doença hepática condiciona uma redução da síntese de factores procoagulantes (fibrinogénio e factores V, II, VII, IX e X) e anticoagulantes (anti-trombina III, proteína C e proteína S), com resultados mais dificilmente previsíveis e analiticamente objectiváveis³⁴. A tromboelastografia e o teste da trombina com trombomodulina podem ser mais úteis na definição do risco hemorrágico do doente cirrótico³⁴.

Neste estudo, a população caracterizou-se pela elevada prevalência de patologia associada: o Índice de Charlson médio foi de $5,3 \pm 2$ (3-12) e 48% dos doentes pertenciam à classe III da classificação A.S.A. Relativamente à gravidade da cirrose, 57% pertenciam às classes B e C de Child-Turcotte-Pugh e 27% tinham um M.E.L.D. superior ou igual a 15. As intervenções cirúrgicas foram predominantemente electivas (60%) e digestivas (73%, incluindo 20% hepáticas) e associaram-se a um elevado Índice de Risco Cirúrgico (8,9). As taxas de mortalidade (13%) e morbidade (24%) estão de acordo com o publicado na literatura (mortalidade entre 9,8 e 28% na maioria das séries)^{9,11}.

Na presente série foi avaliada, julgamos que pela primeira vez, a importância do M.E.L.D.-XI e do iM.E.L.D.-XI no contexto peri-operatório; este último revelou-se um significativo factor prognóstico de mortalidade em cirurgia electiva (aaR.O.C.=83%, $p=0,024$), com potencial preditivo superior ao do iM.E.L.D. (aaR.O.C.=80%, $p=0,0001$), do M.E.L.D. (aaR.O.C.=61%; $p=0,0387$) e

da classificação de Child-Turcotte-Pugh (aaR.O.C.=54%; $p=0,0001$). O valor médio do iM.E.L.D.-XI nos doentes falecidos foi $40,8 \pm 5,6$ (versus $33,8 \pm 5,6$; $p=0,015$); a probabilidade de mortalidade operatória aumentou de acordo com o iM.E.L.D. entre 0,6% (iM.E.L.D.<30), 2,8% (iM.E.L.D. 30-40) e 16,1% (iM.E.L.D.>40).

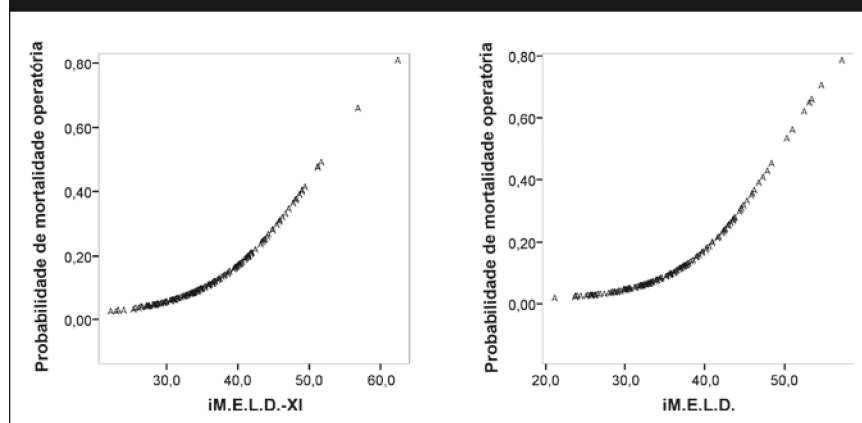
As limitações deste estudo incluem o carácter retrospectivo, condicionando potenciais enviesamentos de selecção, a dimensão reduzida da amostra, a heterogeneidade dos procedimentos cirúrgicos realizados e o número limitado de variáveis estudadas. Além disso, a indicação para anticoagulação oral também pode constituir um factor de risco relevante.

Turcotte-Pugh, em cirurgia electiva. Poderá ser potencialmente útil nos casos de eventual dissociação do I.N.R. da função hepática e na monitorização das alterações associadas à variabilidade inter-laboratorial do I.N.R. Outros estudos são contudo necessários para esclarecer o interesse e aplicabilidade do M.E.L.D.-XI na avaliação do risco cirúrgico do doente cirrótico. ↩

CONCLUSÃO

Neste estudo, o iM.E.L.D.-XI revelou-se um factor preditivo de mortalidade operatória em doentes cirróticos, com boa correlação com o iM.E.L.D. e acuidade comparável ao M.E.L.D., globalmente, e superior relativamente ao iM.E.L.D., M.E.L.D. e clássica classificação de Child-

FIGURA 3 | RELAÇÃO ENTRE A PROBABILIDADE DE MORTE OPERATÓRIA, O iM.E.L.D.-XI E O iM.E.L.D.



	iM.E.L.D.-XI			iM.E.L.D.		
	< 35	35-45	> 45	< 35	35-45	> 45
n (%)	82 (43)	87 (46)	21 (11)	95 (50)	78 (41)	17 (9)
Probabilidade de morte %	5,3	15	40,2	4	16,1	50,1
IC 95%	4,9-5,8	13,7-16,2	34,3-46,1	3,6-4,4	14,4-17,9	12,2-58,1

Correspondência

Beatriz Pinto da Costa

Clínica Universitária de Cirurgia III
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Prof. Mota Pinto
3000-075 Coimbra
Telefone: 239400417
Fax: 239402111
beatrizpocosta@huc.min-saude.pt

Bibliografia

1. Freeman RB: MELD: the holy grail of organ allocation? *J Hepato* 2005; 42:16-20
2. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC: A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000; 31:864-71
3. Teh SH, Nagorney DM, Stevens SR, Offord KP, Terneau TM, Plevak DJ, et al.: Risk factors for mortality after surgery in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 132:1261-9
4. Northup PG, Wanmaker RC, Lee VD, Adams RB, Berg CL: Model for End-Stage Liver Disease (MELD) predicts nontransplant surgical mortality in patients with cirrhosis. *Ann Surg* 2005; 242:244-51
5. Befeler AS, Palmer DE, Hoffman M, Longo W, Solomon H, Di Bisceglia AM: The safety of intra-abdominal surgery in patients with cirrhosis: Model for End-Stage Liver Disease is superior to Child-Turcotte-Pugh classification in predicting outcome. *Arch Surg* 2005; 140:650-4
6. Farnsworth N, Fagan SP, Berger DH, Awad SS: Child-Turcotte-Pugh versus MELD score as a predictor of outcome after elective and emergent surgery in cirrhotic patients. *Am J Surg* 2004; 188:580-3
7. Perkins L, Jeffries M, Patel T: Utility of preoperative scores for predicting morbidity after cholecystectomy in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:1123-8
8. Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M, Cescon M, Ravaioli M, La Barba G, et al.: Impact of Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score on prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma on cirrhosis. *Liver Transpl* 2006; 12:966-71
9. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R: Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60:646-9
10. Durand F, Valla D: Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol* 2005; 42:S100-7.
11. Huo TI, Lee SD, Lin HC: Selecting an optimal prognostic system for liver cirrhosis: the model for end-stage liver disease and beyond. *Liver Int* 2008; 28:606-13
12. Kamath PS, Kim WR, Advanced Liver Disease Study Group: The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007; 45:797-805
13. Durand F, Valla D: Assessment of prognosis of cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008; 28:110-22
14. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangelis M, Terreni N, Patch D, Burroughs AK: Systematic review: the model for end-stage liver disease - should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22:1079-89
15. Luca A, Angermayr B, Bertolini G, Koenig F, Vizzini G, Ploner M, et al.: An integrated Meld Model including serum sodium and age improves the prediction of early mortality in patients with cirrhosis. *Liver Transp* 2007; 13:1174-80
16. Huo T, Lin H, Huo SC, Lee P, Wu J, Lee F, et al.: Comparison of four model for end-stage liver disease-based prognostic systems for cirrhosis. *Liver Transpl* 2008; 14:837-44
17. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, Saab S, Balan V, Schiano T, et al.: Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology* 2006; 130:1652-60
18. Londoño M, Cárdenas A, Guevara M, Quintó L, Heras D, Navasa M, et al: MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut* 2007; 56:1283-90.
19. Heuman DM, Mihas AA, Habib A, Gilles HS, Stravitz RT, Sanyal AJ, et al: MELD-XI: a rational approach to "sickest first" liver transplantation in cirrhotic patients requiring anticoagulant therapy. *Liver Transp* 2007; 13:30-7
20. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT and Members of the Working Party: Hepatic encephalopathy - definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congress of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002; 35:716-21
21. ASA Physical Status Classification System. [American Society of Anaesthesiologists website]: www.asahq.org/clinical/physical_status.htm. Accessed in February 28th, 2008.
22. Lorimer JW, Doumit G: Comorbidity is a major determinant of severity in acute diverticulitis. *Am J Surg* 2007; 193:681-5
23. Charlson ME, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J: Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994; 47:1245-51