

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

CAROLINA DE FATIMA COUTO

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO HEPÁTICA POR MEIO DO
ESCORE MELD E DERIVADOS EM PACIENTES COM
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AVANÇADA NA LISTA DE
TRANSPLANTE CARDÍACO**

BRASÍLIA – DF, 2022

CAROLINA DE FATIMA COUTO

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO HEPÁTICA POR MEIO DO
ESCORE MELD E DERIVADOS EM PACIENTES COM
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AVANÇADA NA LISTA DE
TRANSPLANTE CARDÍACO**

Dissertação apresentada como requisito para a
obtenção do Título de Mestre em Ciências Médicas
pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências
Médicas da Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Antibas Atik

Brasília – DF, 2022

CAROLINA DE FATIMA COUTO

**AVALIAÇÃO DO COMPROMETIMENTO HEPÁTICO NA
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA ATRAVÉS DO ESCORE MELD E
DERIVADOS**

Dissertação apresentada como requisito para a
obtenção do Título de Mestre em Ciências
Médicas pelo Programa de Pós Graduação em
Ciências Médicas da Universidade de Brasília.

Aprovada em: ____/____/____

Banca examinadora

Dr. Fernando Atibas Atik
Universidade de Brasília
(Presidente)

Dr João Batista de Sousa
(1º Membro Titular)

Dr Guilherme Urpia Monte
(2º Membro Titular)

Dr Fernando Marcus Felipe Jorge
(Membro Suplente)

Brasília - DF, 2022

Página da ficha catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

da de Fatima Couto, Carolina
Avaliação da função hepática por meio do escore MELD e derivados em pacientes com insuficiência cardíaca avançada na lista de transplante cardíaco. / Carolina de Fatima Couto; orientador Fernando Antibas Atik. -- Brasília, 2022.
76 p.

Dissertação (Mestrado - Mestrado em Ciências Médicas) -- Universidade de Brasília, 2022.

1. Hepatopatia Congestiva. 2. MELD. 3. Insuficiência Cardíaca. I. Antibas Atik, Fernando, orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por ser alicerce, força e proteção em todos os momentos.

Toda a motivação e desejo em ser melhor a cada dia vem através do meu filho Josué.

Agradeço a minha mãe Bernardete e a minha irmã Gracielle por serem companheiras e me apoiarem em meus projetos.

Ao meu padrasto Roberto por ser exemplo de dedicação e por me incentivar a persistir na conquista dos meus sonhos.

À toda a equipe de Enfermagem da Unidade de Transplantes do Instituto de Cardiologia e Transplantes do Distrito Federal pelo trabalho em equipe.

À toda a Equipe médica do Transplante Hepático e Transplante Cardíaco pela confiança e pelo trabalho em equipe exercido nesses 11 anos de atividade, o que foi decisivo para a idealização deste estudo; e em especial ao Dr Fernando Antibas Atik por me incentivar e apoiar na realização deste estudo e pela parceria na construção de cada etapa e pelo Dr Gustavo de Souza Arantes por suas importantes considerações.

Ao Instituto de Cardiologia e Transplantes do Distrito Federal, instituição que tem o meu respeito e admiração. Durante meus 14 anos de trabalho nesta instituição, diariamente pude presenciar o exercício da Enfermagem com ciência, humanização e amor. Gratidão pela confiança a mim dispensada nesses onze anos de atuação na área de transplantes da instituição.

“Se eu vi mais longe, foi por estar sobre ombros de gigantes”

Isaac Newton

RESUMO

Introdução: A hepatopatia congestiva ou cirrose cardíaca são consequências bem conhecidas da insuficiência cardíaca (IC) avançada, no qual ocorre o aumento da congestão associada à disfunção ventricular e a diminuição da perfusão. O MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) é um escore utilizado como preditor da mortalidade de pacientes com cirrose hepática, sendo calculado a partir dos valores do tempo de ativação da protrombina, bilirrubina e creatinina séricas. Esses três parâmetros são biomarcadores não cardíacos representando disfunção hepática e renal, isso torna o MELD adequado para o prognóstico de IC avançada. **Objetivo:** Estudar o comprometimento da função hepática através do escore MELD e seus escores derivados em pacientes portadores de insuficiência cardíaca avançada listados para transplante cardíaco comparando com hepatopatas crônicos na lista de transplante cardíaco. **Métodos:** Trata-se de uma análise retrospectiva dos prontuários médicos de 123 pacientes com idade acima de 18 anos portadores de insuficiência cardíaca avançada na lista de transplante cardíaco no período de 2014 a 2018 e 519 pacientes com idade acima de 18 anos portadores de insuficiência hepática na lista de transplante hepático. **Resultados:** O escore MELD esteve frequentemente elevado em pacientes com insuficiência cardíaca avançada. Analisando a curva ROC comparativa entre os escores, verificou-se que não há diferença estatisticamente significativa ($p=0,6$) entre MELD XI e MELD Na, em relação a MELD, indicando concordância entre eles. Do ajuste do modelo de regressão de Poisson multivariada, as covariáveis PVC (pressão venosa central) e RVP (resistência vascular pulmonar) apresentaram uma associação significativa ($p < 0,05$) com a ocorrência em ter prioridade em lista de transplante cardíaco. Posteriormente, mantidas essas covariáveis introduziu-se no modelo multivariada a variável independente de interesse MELD, que não se mostrou significativa ($p = 0,2979$). Utilizando o escore MELD como preditor de gravidade da insuficiência hepática entre os grupos coração e fígado, foi evidenciado que ambos possuem grau de descompensação semelhante e o mesmo é observado quando relacionado o MELD em relação as principais etiologias apresentadas entre os grupos. **Conclusões:** A hepatopatia congestiva em pacientes com insuficiência cardíaca avançada em lista de transplante cardíaco se expressa frequentemente com elevação do escore MELD e derivados, porém não demonstrou ser preditor independente de gravidade da insuficiência cardíaca. A distribuição do escore MELD em receptores de coração é semelhante a receptores de fígado, possuindo grau de descompensação semelhante, apesar de representarem processos fisiopatológicos distintos.

Palavras – chaves: Cirrose hepática; MELD; Insuficiência Cardíaca.

ABSTRACT

Introduction: Congestive liver disease or cardiac cirrosis are well-known consequences of advanced heart failure (HF), in which there are systemic venous congestion in association with ventricular dysfunction and low cardiac output syndrome. MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) is a score that predicts mortality in patients with liver cirrosis, being calculated with a formula that includes prothrombin activation time, serum bilirubin and creatinine. Those three variables are non cardiac biomarkers that measure liver and kidney disease, being MELD score proposed as a marker of worse outcome in patients with advanced heart failure.

Objective: To determine the liver function compromise through MELD score and derivatives in patients with advanced heart failure on the waiting list for heart transplantation. **Methods:** Between 2014 and 2018, we studied a cohort of 123 adult patients with advanced heart failure on the waiting list for heart transplantation and another cohort of 519 adult patients with end-stage liver disease on the waiting list for liver transplantation. **Results:** MELD score were frequently elevated in patients with advanced heart failure. The analysis of ROC curve demonstrated that there are no statistical difference between MELD score and its derivatives ($P=0.6$) MELD XI e MELD Na, indicating concordance among them. Using multivariable Poisson regression, central venous pressure and pulmonary vascular resistance were identified as independent predictors of being in the priority status for heart transplantation. MELD score was included in the multivariable model as a variable of interest, but it did not achieve statistical association ($P=0.2979$). Using MELD score as a predictor of severity of liver dysfunction in cardiac and hepatic groups, we have found that the score distribution is comparable among them in general, as well as the distribution of subgroups according to the most prevalent etiologies. **Conclusions:** Liver congestion in advanced heart failure patients on the waiting list for heart transplantation is associated with frequent elevation of MELD score and derivatives. However, it was not a predictor of severity of heart failure in our population. The distribution of the MELD score in heart transplantation recipients is comparable to liver transplantation recipients, showing similar liver decompensation parameters.

Keywords: Liver cirrosis; MELD; Heart failure

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características basais dos pacientes com insuficiência cardíaca avançada (N=123).	41
Tabela 2 - Distribuição do escore MELD e variantes, discriminando os componentes do cálculo, em pacientes com insuficiência cardíaca avançada (N=123).....	44
Tabela 3 - Coeficiente de correlação intra-classe entre os escores MELD e derivados.....	45
Tabela 4 - Distribuição das variáveis de estudo de acordo com as razões de prevalências bruta e ajustado conforme modelo de regressão de Poisson com variância robusta e seus respectivos intervalos de 95 % de confiança.	46
Tabela 5 - Características basais dos pacientes com insuficiência hepática (N=519).	47
Tabela 6 - Distribuição do escore MELD e variantes, discriminando os componentes do cálculo, em pacientes com insuficiência hepática (N=519).	50
Tabela 7 - Comparação da distribuição dos escores MELD e MELD com transformação logarítmica neperiana entre os grupos coração e fígado, ajustados para idade e sexo.	51
Tabela 8 - Comparação da distribuição dos escores MELD e MELD com transformação logarítmica neperiana entre as três principais etiologias de insuficiência cardíaca avançada e de insuficiência hepática, ajustados para idade e sexo.	52
Tabela 9 - Definição de insuficiência cardíaca, de acordo com a fração de ejeção de ventrículo esquerdo.....	53
Tabela 10 - Classificação funcional, segundo a New York Heart Association.....	54
Tabela 11 - Estágios da insuficiência cardíaca (IC), segundo American College of Cardiology/American Heart Association.	55
Tabela 12 - A sobrevivência de 3 meses para cada pontuação MELD.	56
Tabela 13 - Combinações capazes de gerar hiponatremia.....	57

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Distribuição dos diferentes níveis de gravidade da escala MELD com as respectivas barras de intervalo de confiança de 95% em 123 pacientes com insuficiência cardíaca avançada em lista de transplante cardíaco.....	58
Figura 2 - Curvas ROC de MELD XI e MELD Na em relação a MELD.	59
Figura 3 - Distribuição do escore MELD logarítmico em pacientes com insuficiência cardíaca avançada (N=123), em lista de transplante de coração. Painel superior demonstra box plot. Painel inferior demonstra a distribuição em escala decimal com os respectivos intervalos de confiança relacionados e a curva de distribuição não Gaussiana.	60
Figura 4 - Distribuição do escore MELD logarítmico em pacientes com insuficiência hepática (N=518), em lista de transplante de fígado. Painel superior demonstra box plot. Painel inferior demonstra a distribuição em escala decimal com os respectivos intervalos de confiança relacionados e a curva de distribuição não Gaussiana.....	61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACC/AHA	American College of Cardiology/American Heart Association
ALT	Alanina Aminotransferase
AST	Aspartato Aminotransferase
CDI	Cardiodesfibrilador implantado
CF	Classe funcional
DM	Diabetes Melittus
EUA	Estados Unidos da América
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HCC	Carcinoma Hepatocelular
HFSS	Heart Failure Survival Score
IC	Insuficiência Cardíaca
ICFEi	Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção intermediária
ICFEp	Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção preservada
ICFEr	Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção reduzida
IMC	Índice de massa corpórea
INR	Razão Normalizada Internacional
INTERMACS	Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support
MAGGIC	Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure
MECKI	Metabolic Exercise Cardiac Kidney Index
MELD XI	Model for End-Stage Liver Disease. Excluding INR

MELD	Model for End-stage Liver Disease
MELDNa	Model for End-stage Liver Disease sódio
NASH	Nonalcoholic steatohepatitis
NYHA	Classificação funcional da New York Heart Association
PVC	Pressão Venosa Central
RVP	Resistência Vascular Pulmonar
SHFM	Modelo de Insuficiência Cardíaca de Seattle
TIPS	Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt
UNOS	United Network for Organ Sharing
UNOS	United Network for Organ Sharing
VE	Ventrículo esquerdo
VHC	Vírus Hepatite C

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	15
2.	REFERÊNCIAL TEÓRICO	17
2.1	Insuficiência Cardíaca	17
2.2	Classificação da insuficiência cardíaca	17
2.3	Classificação de acordo com a fração de ejeção	17
2.4	Classificação de acordo com a gravidade dos sintomas	17
2.5	Classificação de acordo com a progressão da doença.....	18
2.6	Avaliação Prognóstica na IC.....	18
3.	Hepatopatia Congestiva	18
3.1	MELD (Model for End-Stage Liver Disease).....	20
3.2	Derivados do MELD (Model for End-Stage Liver Disease)	22
3.2.1	MELD XI	22
3.3	MELD sódio.....	22
4.	OBJETIVO	24
4.1	Objetivo Principal.....	24
4.2	Objetivos secundários	24
5.	MÉTODO	24
5.1	CrITÉrios e inclusão e exclusão	26
6.	ANÁLISE ESTATÍSTICA	26
6.1	Pacientes em lista de transplante cardíaco	26
6.2	Comparação entre os grupos coração e fígado.....	28
7.	RESULTADOS	29
7.1	População do estudo – Grupo coração.....	29
7.2	Distribuição do Escore Meld e Derivados na Insuficiência Cardíaca Avançada	

7.3	Correlação entre os escores MELD e derivados e análise de concordância	31
7.4	Escore MELD prediz a gravidade da insuficiência cardíaca?	31
7.5	População de estudo – Grupo hepático	32
7.5.1	As alterações hepáticas na insuficiência cardíaca avançada são comparáveis aos hepatopatas crônicos em lista de transplante de fígado?	33
8.	DISCUSSÃO	34
9.	LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	39
10.	CONCLUSÕES.....	40
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62

1. INTRODUÇÃO

A hepatopatia congestiva ou cirrose cardíaca são consequências bem conhecidas da insuficiência cardíaca (IC) avançada, assim como a alteração da função renal, que ocorre devido ao aumento da congestão associada à disfunção ventricular e a diminuição da perfusão (KIM et al., 2013).

O fígado é um órgão muito sensível as alterações hemodinâmicas, devido a sua complexa estrutura vascular e sua alta atividade metabólica, recebendo até um quarto do débito cardíaco total. Os pacientes com IC avançada podem apresentar sintomas relacionados a insuficiência hepática, tais como, distensão abdominal, dor em hipocôndrio direito, náuseas e anorexia. A presença desses sintomas pode levar somente a investigação gastrointestinal, levando ao atraso das intervenções terapêuticas que favorecem o prognóstico e a sobrevida. As alterações dos marcadores de função hepática são comuns em pacientes com IC avançada. Essas alterações são reflexo de perfusão tecidual inadequada ou do aumento das pressões de enchimento do coração direito, ou secundária à toxicidade farmacológica. (BAIALARDO, 2015).

A prevalência da IC está aumentando e um dos tratamentos corretivos definitivo é o transplante cardíaco. A IC avançada pode estar associada à hepatopatia congestiva e a alterações funcionais e estruturais progressivas do fígado (MORAES; FONSECA-NETO, 2018).

Desde 2006, a alocação de fígados para transplante hepático cadavérico no Brasil é realizada conforme a pontuação do MELD (Model for End-stage Liver Disease). O MELD é um escore utilizado como preditor da mortalidade em pacientes com cirrose hepática, sendo calculado a partir dos valores do tempo de ativação da protrombina, bilirrubina e creatinina séricas. Esses três parâmetros são biomarcadores não cardíacos representando disfunção hepática e renal, isso torna o MELD adequado para o prognóstico de IC avançada (KIM et al., 2013). Um alto escore está associado a pior prognóstico em pacientes com IC avançada com indicação para transplante cardíaco e / ou dispositivo de assistência ventricular (ABE et al., 2014; CHOKSHI et al., 2012; WERNLY et al., 2017).

Estudos recentes têm investigado o uso do escore MELD em pacientes com IC avançada, considerando o seu potencial preditor de resultados e a sua capacidade de avaliar a função hepática e renal simultaneamente (OKADA et al., 2016). Pode ser usado para prever

com segurança a insuficiência cardíaca direita pós-operatória e a necessidade de implante de dispositivo de assistência ventricular (YOST et al., 2016).

O *Heart Failure Survival Score* (HFSS) e o Modelo de Insuficiência Cardíaca de Seattle (SHFM) são escores que identificam efetivamente pacientes ambulatoriais estáveis com alto risco de eventos clínicos e morte. No entanto, eles não conseguem abordar completamente o impacto da disfunção hepática e são mais utilizados no paciente em terapia intensiva. Resultados anormais nos testes de função hepática em pacientes com IC têm sido associados a desfechos desfavoráveis e maior risco de morte (KIM et al., 2013). A falência cardíaca pode levar a disfunção sistêmica com alteração da função renal, hepática e presença de hiponatremia o que pode tornar o escore MELD um adequado preditor de mortalidade.

Sistemas derivados de MELD podem oferecer uma eficácia prognóstica favorável. Em pacientes com INR (razão normalizada internacional) elevado secundária a anticoagulação utiliza-se o escore para modelo da doença hepática terminal excluindo o índice internacional padronizado (MELD-XI), que exclui o INR como variável. Além disso, outra derivação do MELD, o MELDNa (*Model for End-stage Liver Disease sodium*), pode melhorar a eficácia do prognóstico pela incorporação de baixos níveis de sódio, indicando hiponatremia, um marcador comumente citado para aumento da mortalidade tanto na cirrose hepática quanto na IC (KIM et al., 2013; NADZIAKIEWICZ et al., 2018; YANG et al., 2012).

Avaliar a eficácia do score MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) nos pacientes com IC avançada pode contribuir para a avaliação do comprometimento da função hepática e dar subsídios para a elaboração precoce de estratégias terapêuticas visando baixos índices de morbimortalidade.

Com o intuito de compreender a relação entre a insuficiência cardíaca, hepatopatia e MELD foi realizado um levantamento bibliográfico neste contexto.

2. REFERÊNCIAL TEÓRICO

2.1 Insuficiência Cardíaca

A Insuficiência cardíaca (IC) se caracteriza pela incapacidade de o coração bombear sangue de forma efetiva para atender às demandas metabólicas tissulares, ou pode fazê-lo somente com elevadas pressões de enchimento. Pode ser causada por alterações estruturais ou funcionais cardíacas e caracteriza-se por sinais e sintomas típicos, que resultam da redução no débito cardíaco e / ou das elevadas pressões de enchimento no repouso ou no esforço. A Insuficiência cardíaca pode ser dividida em IC crônica no qual os sintomas são progressivos e persistentes ou IC aguda onde ocorre alterações rápidas ou graduais de sinais e sintomas resultando em necessidade de terapia urgente. (ROHDE et al., 2018).

2.2 Classificação da insuficiência cardíaca

A IC pode ser determinada de acordo com a fração de ejeção (preservada, intermediária e reduzida), a gravidade dos sintomas (classificação funcional da New York Heart Association – NYHA) e o tempo e progressão da doença (diferentes estágios). (ROHDE et al., 2018).

2.3 Classificação de acordo com a fração de ejeção

A IC pode ser classificada de acordo com a fração de ejeção (FEVE), podendo compreender pacientes com FEVE normal ($\geq 50\%$), denominada IC com fração de ejeção preservada (ICFEp), e aqueles com FEVE reduzida ($< 40\%$), denominados IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr). Por outro lado, pacientes com fração de ejeção entre 40 e 49% são considerados como “zona cinzenta da fração de ejeção” e não recebiam denominação específica. No entanto, mais recentemente, passaram a ser definidos como IC de fração de ejeção intermediária (mid-range ou ICFEi); conforme apresentado na Tabela 09. (ROHDE et al., 2018).

2.4 Classificação de acordo com a gravidade dos sintomas

A classificação funcional de acordo com a NYHA é usada para descrever e classificar a gravidade dos sintomas, baseando-se no grau de tolerância ao exercício e varia desde a

ausência de sintomas até a presença de sintomas mesmo em repouso; sendo demonstrado na tabela 10. (ROHDE et al., 2018).

2.5 Classificação de acordo com a progressão da doença

A classificação por estágios da IC proposta pela *American College of Cardiology/American Heart Association ACC/AHA* enfatiza o desenvolvimento e a progressão da doença. Esta classificação inclui desde o paciente com risco de desenvolver IC, cuja abordagem deve ter foco na prevenção no seu desenvolvimento, quanto o paciente em estágio avançado da doença, que requer terapias específicas, como transplante cardíaco e/ou dispositivos de assistência ventricular; conforme demonstra a tabela 11. (ROHDE et al., 2018).

2.6 Avaliação Prognóstica na IC

Paciente com o diagnóstico de IC apresentam pior prognóstico em relação à população em geral. De acordo com a Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda, 2018, no que tange aos subtipos da IC, não demonstrou haver grande diferença em relação à mortalidade global quando estratificados por fração de ejeção preservada, intermediária ou reduzida. A classificação da IC em estágios (A, B, C e D) estabelece um contínuo de gravidade. Esta classificação depende de interpretação subjetiva, de acordo com a avaliação clínica individualizada, incluindo dados de história, etiologia, exame físico, exames complementares, avaliação hemodinâmica e tolerância às medicações com impacto em mortalidade; conforme demonstrado na tabela 11.

Foram desenvolvidos inúmeros escores, com o objetivo de minimizar a subjetividade da avaliação prognóstica do paciente com IC. O *Heart Failure Survival Score* (HFSS) e o *Seattle Heart Failure Model* (SHFM) são os mais aplicados na prática clínica, mas parecem subestimar o risco do paciente, especialmente naqueles hospitalizados por IC descompensada. Recentemente, outros escores têm sido estudados, incluindo o *Metabolic Exercise Cardiac Kidney Index* (MECKI) e o *Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure* (MAGGIC) (ROHDE et al., 2018).

3. HEPATOPATIA CONGESTIVA

A interação recíproca do coração e o fígado para explicar o processo saúde – doença já era atribuída a Empédocles (490 a. C.) e, posteriormente, aplicada à medicina por Hipócrates

(460 a. C.) e Galeno (129 d. C.), apesar de ser desprovida de qualquer embasamento fisiopatológico, sugeria que tais órgãos eram os principais responsáveis pelo adoecimento ao participarem da produção do sangue e da bile. Com o avanço do conhecimento da fisiologia e da fisiopatologia, conseguiu-se definir com mais precisão quão estreita é a relação entre o coração e o fígado. (SILVESTRE et al., 2014).

O fígado é um órgão sensível às alterações hemodinâmicas e possui alta atividade metabólica, recebe em torno de 25% do débito cardíaco, que chega por dois sistemas de vasos sanguíneos: a artéria hepática e a veia porta. A drenagem venosa ocorre pelas veias hepáticas e pela veia cava inferior, que são desprovidas de valvas, de forma que o aumento das pressões de enchimento do coração direito transmite-se diretamente ao fígado. As disfunções circulatórias sistêmicas transmitidas ao fígado determinam duas formas principais de lesão hepática: a hepatite isquêmica e a hepatopatia congestiva ou fígado congestivo (antigamente denominada cirrose cardíaca). (SILVESTRE et al., 2014).

A hepatite isquêmica, também chamado “fígado de choque”, ocorre em alguns casos de choque cardiogênico. Há alteração predominante das aminotransferases (ALT e AST); tal hepatite deve ser diferenciada daquelas causadas por medicamentos, muitos deles usados na cardiologia, das hepatites agudas virais e da agudização de hepatites crônicas de diferentes etiologias. Para auxiliar no diagnóstico diferencial, deve ser levado em conta o padrão da curva das aminotransferases e a elevação acentuada da desidrogenase láctica, que não costuma acontecer em hepatites por outras causas. (SILVESTRE et al., 2014).

A hepatopatia congestiva pode se manifestar com dor no hipocôndrio direito, sensação de aumento do volume abdominal e saciedade precoce. Em laboratório, nota-se alteração sugestiva de colestase, ou seja, enzimas canaliculares aumentadas, com graus variados de elevação das bilirrubinas. Em torno de 19% dos pacientes ambulatoriais têm elevação desses marcadores. A constatação do aumento das enzimas canaliculares no sangue demonstra maior gravidade da insuficiência cardíaca (IC). (SILVESTRE et al., 2014)

As doenças cardíacas têm relação sobre o fígado assim como as doenças hepáticas podem alterar a dinâmica circulatória. A insuficiência hepática pode estar associada ao uso de medicamentos utilizados para o tratamento de doenças cardíacas. Uma das consequências da IC é a congestão passiva do fígado que se enche de sangue como uma esponja e que ao aumentar de tamanho pode ser percebido pelo médico através da palpação do abdômen. A

congestão hepática pode produzir alterações das transaminases e em casos graves de IC pode haver o aparecimento de icterícia. Existem doenças que podem afetar simultaneamente o fígado, coração e o sistema vascular, como a hemocromatose e a síndrome metabólica. (FARRÉ; MIGUEL; QUESADA, 2009).

A hepatopatia congestiva produz pressões venosas hepáticas cronicamente elevadas, secundárias à insuficiência cardíaca direita. As pressões cardíacas elevadas são transmitidas às veias centrais do fígado e, ao longo do tempo, causam dilatação pré-sinusoidal, diminuição do fluxo sanguíneo da artéria hepática e diminuição da saturação de oxigênio arterial que leva à fibrose em ponte, cirrose e até carcinoma hepatocelular (HCC). (LEMMER; WAGNER; GANGER, 2017).

As disfunções diastólicas e sistólicas estão diretamente relacionadas à gravidade da disfunção hepática e da hipertensão portal. (MOCARZEL et al., 2016).

3.1 MELD (Model for End-Stage Liver Disease)

O modelo composto para a doença hepática em fase terminal (MELD) é uma classificação que avalia o grau de disfunção hepática. Foi desenvolvido pela primeira vez em 2000, para prever a mortalidade em doentes submetidos a anastomose portossistêmica intra-hepático ou TIPS (do inglês *Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt*), com informações provenientes de 231 pacientes cirróticos submetidos de forma eletiva a TIPS, em quatro centros Norte-Americanos. O modelo foi validado entre um conjunto independente de 71 pacientes da Holanda. Este modelo foi superior à classificação de Child-Pugh, na previsão de sobrevivência. (MALINCHOC, 2000)

Desde então, o MELD tem sido utilizado para avaliar o grau de disfunção hepática, fornecendo uma pontuação objetiva e um parâmetro clínico sendo a etiologia da cirrose (alcoólica, viral, colestática e demais). A etiologia da cirrose recebeu a seguinte pontuação: 0 se a origem da doença fosse álcool e 1 para as demais causas. A eficácia do modelo não era alterada com a exclusão da etiologia da cirrose, sendo assim, o modelo permaneceu apenas com variáveis objetivas. O escore MELD é obtido por meio da utilização dos valores de bilirrubina e creatinina séricos e a razão normalizada internacional (INR), os quais são organizados através da fórmula, $MELD = 3,8 [\log_e \text{bilirrubina sérica (mg/dL)}] + 11,2 [\log_e \text{INR}] + 9,6 [\log_e \text{creatinina sérica (mg/dL)}] + 6,4$. (BRANDÃO; JÚNIOR; NETO, 2014).

Nos Estados Unidos da América (EUA), a *United Network for Organ Sharing* (UNOS), instituição que administra e regula todos os assuntos relacionados com transplantes, há muitos anos reconheceu a necessidade de incorporar alguma medida de gravidade da doença hepática na alocação de enxertos. Em 2002, foi instituído o escore MELD para alocação de fígados para pacientes adultos. A introdução do MELD na alocação de enxertos de doadores falecidos para transplante hepático em adultos pode reduzir o número de óbitos em lista sem comprometer os resultados do procedimento. Pacientes com escores mais altos no transplante apresentam maiores taxas de mortalidade no pós-operatório. Em 2006 o Brasil passou a adotar o MELD na alocação de enxertos de doadores falecidos para Transplante hepático. (BRANDÃO; JÚNIOR; NETO, 2014).

Conforme Hurtado (2011, p.8), a pontuação do MELD varia entre 6 a 40. Um escore de 15 pontos pode ser considerado limítrofe para indicação do transplante hepático; exceto em casos de situação especial onde a indicação clínica deve ser avaliada. (AIELLO et al., 2017). Essa avaliação é feita através da análise de uma equipe de hepatologistas especialistas em transplante de fígado, esse grupo é chamado de Câmara Técnica de Fígado. Os casos são analisados de acordo com critérios clínicos individualizados de cada diagnóstico, conforme descritos na portaria de consolidação n 4, de 28 de setembro de 2017, art 99 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Este escore é considerado um excelente preditor de mortalidade em noventa dias dos pacientes cirróticos, como mostra a figura 3.

Estudo realizado por KIM et al. (2013) demonstrou que a avaliação da disfunção hepática de acordo com o sistema de pontuação MELD fornece informações adicionais sobre o risco de mortalidade em pacientes ambulatoriais com insuficiência cardíaca.

“Foi demonstrado que o MELD pode servir como um indicador de falência de múltiplos órgãos. O aumento da bilirrubina sérica total é conhecido por estar ligado à hipóxia hepatocelular originada de baixo débito cardíaco e / ou aumento da pressão venosa hepática... Recentemente, foi relatado que a função hepática prediz sobrevida em pacientes cirúrgicos submetidos à oxigenação por membrana extracorpórea e comorbidades hepatocárdicas entraram em cena para a estratificação de risco de pessoas gravemente enfermas. Como o rim depende de um fluxo sanguíneo constante e adequado, ele é eficaz para demonstrar estados de hipoperfusão global e congestão venosa, condições que são comuns em pacientes criticamente enfermos.” (WERNLY et al., 2017).

3.2 Derivados do MELD (Model for End-Stage Liver Disease)

3.2.1 MELD XI

O escore MELD é composto por características necessárias para ser considerado eficaz para a avaliação de prognóstico. Abrange variáveis simples e objetivas que podem ser processadas em todos os laboratórios sendo sua realização acessível tanto a nível ambulatorial quanto intrahospitalar, é independente da etiologia e tem um alto valor preditivo para estabelecer a gravidade, porém pode ser impreciso nos doentes em uso de anticoagulação e/ou com presença de hiponatremia. (BRANDÃO; JÚNIOR; NETO, 2014, KIM et al., 2013).

Pacientes em uso de anticoagulação podem apresentar elevação do valor de INR e consequentemente produzir o aumento da pontuação final do MELD. Para atender esses pacientes em uso de anticoagulação, foi estabelecido derivados do MELD como o MELD XI, uma versão adaptada da pontuação do MELD, onde o INR é excluído do cálculo. Mesmo omitindo o INR da equação, sua eficácia é comparável à pontuação MELD no que diz respeito à precisão na previsão da mortalidade em pacientes que sofrem de cirrose hepática. (WERNLY et al., 2017).

A maioria dos pacientes portadores de IC fazem uso de anticoagulantes, tornando o valor prognóstico do MELD limitado. Alternativamente, o escore MELD-XI (excluindo INR), tem sido mais apropriadamente utilizado nessas situações, uma vez que exclui o INR por haver alteração em seu valor devido ao uso desse medicamento, melhorando seu prognóstico. Altos valores desse escore têm sido relacionados a resultados insatisfatórios não só no transplante de fígado, mas também nos casos de IC avançada considerados para transplante cardíaco. (MORAES; FONSECA-NETO. 2018). O MELD estima a função hepática mas pode ser impreciso nos doentes que recebem anticoagulação oral devido a incorporação do INR. A fórmula MELD-XI é calculada da seguinte maneira: $MELD-XI = 5,11 \times \ln(\text{bilirrubina sérica em mg / dL}) \pm 11,76 \times \ln(\text{creatinina sérica em mg / dL}) \pm 9,44$. (JONATHAN A. YANG et al., 2014).

3.2.2 MELD sódio

Outra derivação do MELD foi a adoção do escore MELD sódio (MELDNa), implementado nos Estados Unidos da América em janeiro de 2016 para alocação de enxertos hepáticos, devido a importância de avaliar com precisão o risco de morte dos pacientes cirróticos com hiponatremia e tornar o critério de classificação dos pacientes de forma mais eficaz. No Brasil, no entanto, o uso do escore MELD sódio foi implementado como critério de

alocação de enxertos hepáticos em pacientes em lista de espera para transplante, através da Portaria GM n 2.049 de 09 de agosto de 2019. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019). A hiponatremia é um evento frequente em pacientes cirróticos com ascite e é considerada preditor independente de sobrevivência em longo prazo nas síndromes hepatorenais (FREITAS et al., 2019).

O MELDNa foi proposto como alternativa ao MELD para alocação de transplante de fígado devido à associação inversa entre sódio sérico e sobrevida em curto prazo na lista de espera. (FREITAS et al., 2019). A hiponatremia está associada a complicações da cirrose como a ascite refratária, disfunção renal, síndrome hepatorenal, encefalopatia hepática e peritonite bacteriana espontânea. (ANGELI et al. 2006).

Estudo realizado por Kim et al. (2013), mostrou que quando associado o sódio ao MELD foi possível observar um aumento da pontuação que seria suficiente para diminuir a mortalidade em 7% da população estudada. Assim, a atribuição de prioridade de acordo com o escore MELD combinado com a concentração sérica de sódio pode ter resultado em transplante e evitado a morte. Hiponatremia pode ser definida como uma concentração de sódio sérico $[Na^+] < 135 \text{ meq/L}$, mas o ponto de corte $[Na^+] < 136 \text{ meq/L}$ também é muito utilizado. (ROCHA, 2011).

Pacientes com cirrose podem desenvolver dois tipos de hiponatremia: hiponatremia hipovolêmica e hiponatremia hipervolêmica. Hipovolêmica é secundária a perda de líquidos extracelular pela urina (geralmente relacionado ao uso de diuréticos) ou pelo trato digestivo. Esta situação se caracteriza pela presença de sódio plasmático baixo, ausência de edemas, ascite, desidratação e em alguns casos insuficiência renal pré renal. Hiponatremia Hipervolêmica se deve a uma diminuição da excreção de água livre que leva a uma retenção de água desproporcional a retenção de sódio. Este é o tipo mais comum de hiponatremia nos pacientes cirróticos e se caracteriza por um aumento absoluto do volume plasmático, aumento do líquido extracelular, ascite e edemas (HURTADO, p. 16-17, 2011). Como demonstra na figura 4.

Estudo desenvolvido por Hurtado (2011), demonstrou a eficácia do MELD como preditor independente de sobrevida a curto e médio prazo em pacientes em lista de espera para transplante hepático e confirmou a utilidade do MELD sódio para estabelecer o prognóstico dos pacientes cirróticos. Este mesmo estudo demonstrou que a presença de hiponatremia no

pré transplante se associava com uma diminuição da sobrevida pós transplante hepático a curto prazo além do aumento do risco de desenvolver complicações neurológicas.

4. OBJETIVO

4.1 Objetivo Principal

Avaliar o comprometimento da função hepática através do escore MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) e seus escores derivados em pacientes portadores de insuficiência cardíaca avançada listados para transplante cardíaco, comparando com hepatopatas crônicos na lista de transplante hepático.

4.2 Objetivos secundários

- Estudar a distribuição do escores MELD e derivados, a fim de determinar o grau de comprometimento hepático em pacientes com insuficiência cardíaca avançada;
- Verificar a correlação entre os escores MELD e derivados, no sentido de estudar a concordância entre eles em pacientes com insuficiência cardíaca avançada;
- Determinar se o escore MELD prediz a gravidade de pacientes com insuficiência cardíaca avançada;
- Determinar se as alterações hepáticas, pelo escore MELD e derivados, em pacientes com insuficiência cardíaca avançada seriam comparáveis a pacientes hepatopatas crônicos em lista de transplante de fígado. Comparar diferentes etiologias e a distribuição do escore MELD entre elas.

5. MÉTODO

Esta pesquisa foi desenhada e executada como um estudo analítico, transversal e retrospectivo de uma amostra de acesso consecutivo constituído por pacientes que realizaram o transplante cardíaco e hepático num centro de referência em transplantes de órgãos sólidos no centro oeste do Brasil.

A população, foi separada de forma não-aleatória e consecutiva de todos os pacientes acima de 18 anos submetidos a transplante cardíaco no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2018. A amostra foi composta por cento e vinte e três (123) pacientes.

No sentido de estudar se as alterações hepáticas, pelo escore MELD e derivados, em pacientes com insuficiência cardíaca avançada seriam comparáveis a pacientes hepatopatas

crônicos, foram estudados comparativamente uma coorte de 519 pacientes que realizaram o transplante de fígado durante o período de fevereiro de 2012 a dezembro de 2018 na mesma instituição.

Foram calculados os escores de MELD e derivados destes pacientes e estudado as diferentes etiologias responsáveis pela insuficiência cardíaca e hepatopatia crônica.

Os dados do estudo foram recuperados em parte do registro do prontuário médico eletrônico de cada paciente e em parte do registro da Unidade de Transplantes da instituição. Esses dados foram aprovados pelo Conselho de Revisão Institucional, que aprovou seu uso para fins de pesquisa com o consentimento do paciente dispensado.

As fórmulas utilizadas para o cálculo do MELD e seus derivados, MELD sódio e MELD XI foram as seguintes:

Fórmula MELD= $3,78 \cdot \ln(\text{Bili}) + 11,2 \cdot \ln(\text{INR}) + 9,57 \cdot \ln(\text{Cr}) + 6,43$. Qualquer variável com um valor inferior a 1 é atribuído um valor de 1 para evitar pontuações negativas; assim, a pontuação mínima possível de MELD é 6.43. (BRANDÃO; JÚNIOR; NETO, 2014).

Fórmula MELDNa= $\text{MELD} + 1.32 \times (137 - \text{Na}) - [0.033 \times \text{MELD} \cdot (137 - \text{Na})]$, considerando a correção do valor do sódio sérico para a faixa de 125-137 mEq/l, conforme critérios determinados pela UNOS (United Network for Organ Sharing). (FREITAS et al., 2019).

A pontuação MELD-XI foi calculada da seguinte forma: $\text{MELD-XI} = 5,11 \times \ln(\text{bilirrubina sérica em mg / dL}) \pm 11,76 \times \ln(\text{creatinina sérica em mg / dL}) \pm 9,44$. (JONATHAN A. YANG et al., 2014).

Os níveis séricos utilizados em todas as fórmulas foram os da última coleta realizada no momento da inscrição em lista de espera para transplante e os exames do dia da realização do transplante. Todos os componentes utilizados foram obrigatoriamente da mesma amostra de sangue.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Cardiologia e Transplantes do Distrito Federal (CAAE: 07842819.1.0000.0026) em 19 de março de 2019) (Anexo 1) e esteve em conformidade com os princípios éticos para pesquisa envolvendo seres humanos estabelecidos pela Associação Médica Mundial (Declaração de Helsinque, atualizada em 2013) em todas as suas etapas.

O programa de transplante cardíaco da instituição de saúde escolhida tem 12 anos de existência e é o único centro transplantador credenciado pelo SUS, nesta modalidade de Transplante no Distrito Federal. Tem se destacado no contexto nacional pelo aumento no

número de transplantes cardíacos realizados a cada ano. De 2009 até dezembro de 2021 foram realizados 310 transplantes, sendo 43 deles, transplantes pediátricos a taxa de transplantes cardíacos no Distrito Federal foi superior a 7,3 (por milhão de população), se destacando em primeiro lugar na estatística nacional em no ano de 2020. (Revista Brasileira de Transplante, 2020).

A atuação profissional da pesquisadora junto a pacientes transplantados de coração e fígado foi um importante incentivo para a escolha da temática do trabalho. Durante o acompanhamento de pacientes portadores de insuficiência cardíaca e insuficiência hepática, candidatos a transplante, foi possível perceber a importância da realização de uma avaliação clínica e psicossocial minuciosa antes da inclusão em lista de espera para transplante; visando avaliar possíveis complicações e riscos associados à realização do procedimento cirúrgico e após a realização do transplante. Esta avaliação poderá determinar se o transplante é a melhor opção de tratamento no momento e se a sua realização promoverá benefícios para a sua saúde e qualidade de vida.

5.1 Critérios e inclusão e exclusão

A inclusão dos pacientes no estudo seguiu as seguintes definições:

- Pacientes que realizaram transplante cardíaco no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2018 com idade igual e acima de 18 anos, de ambos o sexo, raça e tempo de lista. A amostra foi composta por cento e vinte e três (123) pacientes.
- Pacientes que realizaram transplante hepático no período de fevereiro de 2012 a dezembro de 2020 com idade igual e acima de 18 anos, de ambos o sexo, raça e tempo de lista. A amostra foi composta por quinhentos e dezenove (519) pacientes.

Os critérios de exclusão foram pacientes que não tinham disponíveis todas as variáveis necessárias para o cálculo dos escores MELD e derivados (N=82 pacientes listados para transplante cardíaco), e aqueles que faleceram antes da realização do transplante.

6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

6.1 Pacientes em lista de transplante cardíaco

Todas as análises estatísticas foram realizadas com o software estatístico SAS® (Cary, NC, EUA). As variáveis categóricas foram expressas em frequências e porcentagens. Os padrões de distribuição das variáveis foram determinados pelo teste de Kolmogorov-Smirnov.

As variáveis contínuas foram expressas como média e desvio padrão quando normalmente distribuídas ou como medianas com intervalo entre quartis quando a distribuição foi não normal.

As variáveis categóricas foram comparadas usando o χ^2 ou o teste exato de Fisher (com menos de cinco observações). As variáveis contínuas foram comparadas tanto pelos testes paramétricos (teste T de Student) quando as variáveis tinham distribuição normal, quanto pelos testes não paramétricos (Mann Whitney e Wilcoxon) quando a distribuição era não normal. O valor de P de 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

O coeficiente de correlação intraclasse foi empregado para se calcular a concordância entre as medidas de MELD (valores superiores a 0,75 representam uma concordância excelente, valores entre 0,40 a 0,75 uma concordância moderada e valores inferiores a 0,40 uma baixa concordância¹). Na comparação entre as áreas sob a curva ROC empregou-se um procedimento não paramétrico (DELONG, E. R. ET AL, 1988).

Na determinação da predição de risco de gravidade de insuficiência cardíaca avançada, utilizou-se análise estatística no ajuste de modelos de regressão de Poisson com variância robusta para a ocorrência de estar listado para transplante cardíaco hospitalizado em regime de terapia intensiva, fazendo uso de inotrópicos venosos, e/ou balão intra-aórtico, e/ou dispositivo de assistência ventricular, e/ou ventilação mecânica. No presente estudo, a ocorrência desta definição foi considerada a variável dependente. Considerou-se a variável MELD como a variável independente de interesse e as covariáveis selecionadas como possíveis confundidoras: sexo, idade, raça (branca, não branca), índice de massa corpórea, classificação da New York Heart Association (3, 4), etiologia (chagas, não chagas), cardiodesfibrilador implantável (Não, Sim), cirurgia cardíaca prévia (Não, Sim), hipertensão arterial sistêmica (sim, não), pressão venosa central, índice cardíaco, pressão sistólica da artéria pulmonar, resistência vascular pulmonar.

A análise deu-se em duas etapas: bivariada e múltipla, em ambas, razões de prevalência e seus respectivos intervalos de 95 % de confiança foram calculados. Inicialmente, modelos de regressão de Poisson simples foram ajustados para cada covariável. Aquelas em que o valor de p foi menor que 0,25 foram incluídos na análise de regressão de Poisson múltiplo (Hosmer D. W., 1989). Procedeu-se posteriormente, ajustes dessas variáveis através de um processo de retirada/inclusão de variáveis. Permaneceram no modelo final

apenas aquelas covariáveis com $p < 0,05$. Posteriormente, incluiu-se a variável independente de interesse MELD para verificar o grau de associação entre ela e a ocorrência em ter prioridade para ser operado após o ajuste de possíveis confundidores. No final foram calculadas as razões de prevalência e seus respectivos intervalos de 95 % de confiança. Usou-se a regressão de Poisson com variância robusta porque ela fornece uma melhor estimativa da razão de prevalência, que por sua vez representa de forma mais significativa as medidas de efeito para estudos transversais. (BARROS, 2003).

Multicolinearidade entre as variáveis independentes foi avaliada. Considerou como limite da presença de multicolinearidade se o indicador de tolerância assume valores maiores que 0,60 (ALLISON P.D, 1999).

6.2 Comparação entre os grupos coração e fígado

Os valores médios de MELD foram comparados entre os grupos (coração e fígado) ou entre sub grupos usando-se um modelo de análise de variância (ANOVA) com ajustamento para sexo e idade. No modelo ANOVA, considerou-se como variável dependente as medidas de MELD, o grupo (coração ou fígado) ou sub-grupo como variável independente. Verificou-se inicialmente pelo teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov, que a variável MELD não apresentava distribuição gaussiana em ambos os grupos ou no sub-grupos. Sendo assim, uma transformação logarítmica neperiana (Log-Meld) foi empregada. A tabela 07 apresenta o teste ANOVA ajustado para sexo e idade para a variável Log-Meld, como também as médias originais de MELD. Considerou-se significativo $p < 0.05$. A análise foi realizada usando-se SAS v 9.4 (SAS Institute, Inc., 2016).

7. RESULTADOS

7.1 População do estudo – Grupo coração

No período estudado, 123 pacientes com insuficiência cardíaca avançada em lista de espera para transplante cardíaco foram incluídos neste estudo. A idade mediana foi de 52 anos (variação interquartil 43 anos a 59 anos) e 73 (59,3%) pacientes eram do sexo masculino. As características desses pacientes estão demonstradas na Tabela 1. Em relação ao peso a mediana foi de 64 kg [55 – 71] e a altura média foi de 163 cm [160 – 170], caracterizando um IMC médio de 23 [21,1 – 25]. O tipo sanguíneo predominante foi o A com 49 pacientes (39,8%) seguido de 36 (29,3%) do tipo O, 21 (17,1%) tipo AB e 17 (13,8%) do tipo B.

Dentre as causas de insuficiência cardíaca, a doença de chagas foi mais prevalente na população estudada, sendo diagnóstico de 78 (63,4%) pacientes; dilatada idiopática com 22 (17,9%), isquêmica 19 (15,4%), seguido de doença valvar e congênita com 3 (2,4) e 1 (0,8%), respectivamente.

A cirurgia cardíaca prévia foi prevalente em 47 (38,2%) pacientes. A hipertensão arterial sistêmica foi a comorbidade mais predominante, presente em 45 (36,6%) pacientes, seguindo de acidente vascular cerebral com 10 (8,1%), dislipidemia 5 (4,1%), diabetes mellitus 2 (1,7%) e doença renal crônica em diálise com 1 (0,8%) paciente.

Desfibriladores cardíacos implantáveis estavam sendo utilizados em 61 (49,6%) pacientes.

Em se tratando da avaliação da IC de acordo com a gravidade dos sintomas, 70 pacientes realizaram o transplante cardíaco apresentando classe funcional (CF) IV (56,9%), 51 (41,5%) pacientes estavam em CF III, seguido de 2 (1,6%) em CF II; nenhum deles se encontrava em CF I.

De acordo com a Diretriz Brasileira de Transplantes (2018), a classificação *Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support* (INTERMACS) é considerada útil nas avaliações clínica e prognóstica, no momento de indicar terapias para IC avançada e/ou choque cardiogênico. Na população estudada, a classificação predominante foi INTERMACS 5 com 45 (36,6%) pacientes, em seguida INTERMACS 2 com 25 (20,3%) pacientes e INTERMACS 3 com 21 (17,1%) pacientes. Valores mais baixos estão relacionados a maior gravidade.

Dos 123 pacientes analisados, 48 (39%) deles estavam priorizados em lista de espera para transplante cardíaco, situação no qual o paciente pode estar em uso de inotrópico venoso, dispositivos de assistência ventricular e/ou em uso de ventilação mecânica.

Foram analisados os parâmetros do ecocardiograma bidimensional e medidas hemodinâmicas invasivas. Em relação ao ecocardiograma, a média do diâmetro diastólico do VE (mm) foi de 69 (63,2 – 76), diâmetro sistólico do VE (mm) 60 (55 – 66) e a fração de ejeção pelo método de Teicholz (%) 23,3 (19,6 – 26,8). Em se tratando de medidas hemodinâmicas invasivas, a pressão venosa central (mmHg) média foi de 12 (8 – 18), pressão sistólica da artéria pulmonar (mmHg) $48,3 \pm 12,7$, o índice cardíaco (L/min/m²) $1,5 \pm 0,4$ e a resistência vascular pulmonar (unidades Wood) com 3,7 (2,9 – 4,7).

7.2 Distribuição do Escore Meld e Derivados na Insuficiência Cardíaca Avançada

A distribuição do escore MELD e derivados, assim como os seus componentes do cálculo nos 123 pacientes com insuficiência cardíaca avançada está demonstrada na Tabela 2.

O cálculo MELD sódio apresentou um escore mais elevado com uma mediana de 17 (11 – 21). Seu cálculo relaciona o MELD calculado e o sódio sérico. A hiponatremia caracterizada pelo sódio sérico menor que 125 mEq/L, correspondeu a um total de 37 (30%) pacientes estudados. Em caso de valores de sódio sérico menores que 125 mEq/L, para cálculo, considerou-se 125 mEq/L e para sódio sérico acima de 140 mEq/L, considerou-se 140 mEq/L, conforme critérios determinados pela UNOS (*United Network for Organ Sharing*).

Em relação ao MELD XI que correspondeu a uma pontuação média de 14 (08 – 32) esteve relacionado os valores de creatinina e bilirrubina sérica, excluindo o valor de INR da sua fórmula.

Para efeitos do cálculo do MELD foi utilizado os componentes de bilirrubina total, creatinina sérica e INR. Analisando os valores de tais componentes na população estudada, a maior evidência de alteração foi observada nos valores de creatinina, correspondendo a 64 (52%) pacientes com creatinina sérica acima e/ou igual a 1,3 sendo que destes, 17 (13%) pacientes apresentavam creatinina sérica acima de 2,0. A bilirrubina total elevada, acima de 1,2 mg/dl, esteve presente em 25 (20%) pacientes da amostra e a presença de INR acima de

2,0 correspondeu a 32 (26%) pacientes. A mediana da creatinina sérica foi de 1,5 (0,99 – 7,1), a bilirrubina total média foi de 1,2 (0,6 – 4,3), INR médio foi de 1,8 (1,19 – 7,9) e o sódio de 137 (89,7 – 7,9), demonstrado na Tabela 2.

Verificou-se que, nesta população, 57% tiveram escore MELD estável (<15), 36% apresentavam escore moderado (16 a 25), e 7% tinham escore grave (>26), conforme demonstrado na figura 5.

7.3 Correlação entre os escores MELD e derivados e análise de concordância

Na Tabela 3, estão expressos os resultados de concordância entre os escores MELD, MELD Na e MELD XI por meio das medidas dos coeficientes de correlação intra-classe. Verificamos que a concordância entre MELD e MELD Na foi considerada excelente (0,9 IC95% 0,86 – 0,93). A concordância entre MELD e MELD XI foi igual a 0,58 (IC95% 0,45 – 0,69) e de MELD XI com MELD Na foi igual a 0,60 (IC95% 0,47 – 0,7), consideradas moderadas. A concordância entre as três medidas de MELD foi igual 0,71 (IC95% 0,63 – 0,77) também considerada moderada. Quando estudamos a curva ROC (Figura 7) comparativa entre os três escores, verificou-se que não há diferença estatisticamente significativa ($p=0,6$) nas áreas abaixo da curva de MELD XI (área 0,58; IC95% 0,47 – 0,69) e MELD Na (área 0,59; IC95% 0,49 – 0,7), em relação a MELD (área 0,49; IC95% 0,39 – 0,6), indicando concordância entre eles.

7.4 Escore MELD prediz a gravidade da insuficiência cardíaca?

Inicialmente, do ajuste da análise bivariada apenas as variáveis idade, IMC, CDI, PVC e RVP apresentaram um p valor $> 0,25$ e foram incluídas no modelo multivariado. Do ajuste do modelo de regressão de Poisson multivariada, as covariáveis PVC e RVP apresentaram uma associação significativa ($p < 0,05$) com a ocorrência em ter prioridade em lista de transplante. Posteriormente, mantidas essas covariáveis introduziu-se no modelo multivariada a variável independente de interesse MELD, que não se mostrou significativa ($p = 0,2979$) após o ajuste dos possíveis confundidores.

Na análise multivariada, pacientes com PVC > 15 apresentam uma prevalência 70% maior em se encontrar em estado de prioridade na lista de espera para transplante cardíaco do que aqueles com PVC ≤ 15 ($p = 0,0424$). Pacientes com RVP ≤ 4 apresentam uma prevalência

2,12 vezes maior em estar em estado de prioridade para transplante cardíaco do que aqueles com RVP > 4 ($p = 0,0222$), conforme demonstrado na Tabela 4.

O indicador de tolerância para multicolinearidade foi igual a 0,99 indicando que não existe multicolinearidade entre as variáveis independentes.

7.5 População de estudo – Grupo hepático

Foram incluídos neste estudo 519 pacientes portadores de insuficiência hepática, listados para transplante de fígado. A idade mediana foi de 50 (variação interquartil 15 anos a 71 anos) e 375 (72,2%) pacientes eram do sexo masculino. As características desses pacientes estão demonstradas na Tabela 5. Em relação ao IMC médio a mediana foi de 26 (15,2 – 46,1).

Dentre as causas de insuficiência hepática, a cirrose alcoólica e a presença de hepatocarcinoma foi mais evidente na população estudada, sendo diagnóstico de 140 (26,9%) pacientes, respectivamente; VCH com 95 (18,3%), NASH com 63 (12,1%), seguido de hepatite auto imune com 42 (8%) e VHB com 31 (5,9%).

A cirurgia abdominal prévia foi prevalente em 118 (22,7%) pacientes. A hipertensão arterial sistêmica foi a comorbidade mais predominante, presente em 107 (20,6%) pacientes, seguindo de diabetes com 67 (12,9%) e hipotireoidismo 19 (3,6%). O tabagismo e etilismo esteve presente na população estudada, correspondendo a 190 (36,6%) e 274 (52,7%), respectivamente.

Dentre os sinais e sintomas apresentados, 123 (23,7%) paciente encontravam-se com ascite e 66 (12,7%) com encefalopatia.

A quantidade de pacientes listados com indicação de retransplante hepático foi de 31 (5,9%).

A mediana da pontuação do MELDNa foi de 19 [6 – 56], seguido pelo MELD com 16 [6 – 56] e MELDXI com 16 [1,2 – 48]. Analisando os componentes do MELD, foi possível encontrar a mediana da bilirrubina total de 5,0 [0,14 – 50,8], creatinina sérica 1,05 [0,1 – 7,4], sódio sérico 137 [111 – 151,5] e INR 1,72 [0,9 – 15], conforme demonstra a tabela 6.

7.5.1 As alterações hepáticas na insuficiência cardíaca avançada são comparáveis aos hepatopatas crônicos em lista de transplante de fígado?

Utilizando o escore MELD como preditor de gravidade da insuficiência hepática entre os grupos coração e fígado, foi evidenciado que ambos possuem grau de descompensação semelhante e o mesmo é observado quando relacionado o MELD em relação as principais etiologias apresentadas entre os grupos. Conforme demonstrado na Tabela 8 e nas Figuras 8 e 9, os valores médios de MELD com transformação logarítmica neperiana foram estatisticamente semelhantes entre os grupos coração e fígado ($p=0,32$).

Conforme demonstrado na Tabela 8, comparou-se a distribuição logarítmica neperiana entre as três principais etiologias de insuficiência cardíaca avançada e de insuficiência hepática no nosso centro, não se observou diferenças na distribuição do MELD entre elas ($p=0,13$).

8. DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo estudar o comprometimento da função hepática por meio do escore MELD e seus derivados em pacientes portadores de insuficiência cardíaca avançada na lista de espera de transplante cardíaco. Encontrou-se que o escore MELD é frequentemente elevado nesta população. Apesar de haver diferenças no cálculo do escore MELD, MELD XI e MELD sódio, há equivalência entre eles em pacientes portadores de insuficiência cardíaca avançada. Na nossa população, o escore MELD não foi preditor independente de gravidade da insuficiência cardíaca, definida por necessidade de inotrópicos venosos e/ou ventilação mecânica e/ou uso de dispositivos de assistência circulatória, quando comparado com pacientes ambulatoriais na lista de espera de transplante cardíaco. Por fim, ao comparar a distribuição do escore MELD dessa população de insuficiência cardíaca avançada ajustada por idade e sexo com outro coorte de pacientes com insuficiência hepática em lista de transplante de fígado tratados na mesma instituição e em períodos correlatos, os mesmos foram semelhantes tanto do ponto de vista global quanto na análise das principais etiologias.

Primeiramente, encontrou-se que 43% dos pacientes com insuficiência cardíaca avançada tinham o escore MELD pelo menos moderadamente elevado (acima de 16). Em um estudo retrospectivo realizado com 617 pacientes transplantados de coração foi evidenciado que a insuficiência hepática e valores de MELD mais elevados pré transplante estão associados a pior prognóstico com um impacto significativo na sobrevida dos pacientes a longo prazo após a realização do transplante cardíaco. (CHOKSHI et al., 2012).

O MELD é um escore utilizado como preditor da mortalidade de pacientes com cirrose hepática, sendo calculado a partir dos valores do tempo de ativação da protrombina, bilirrubina e creatinina séricas. Esses três parâmetros são biomarcadores não cardíacos representando disfunção hepática e renal; estudos demonstram que isso torna o MELD adequado para o prognóstico de IC avançada (KIM et al., 2013). Um alto escore está associado a pior prognóstico em pacientes com IC avançada com indicação para transplante cardíaco e / ou dispositivo de assistência ventricular (ABE et al., 2014; CHOKSHI et al., 2012; WERNLY et al., 2017). Estudos recentes têm investigado o uso do escore MELD em pacientes com IC avançada, considerando o seu potencial preditor de resultados e a sua capacidade de avaliar a função hepática e renal simultaneamente (OKADA et al., 2016).

Sistemas derivados de MELD podem oferecer uma eficácia prognóstica favorável. Em pacientes com INR (razão normalizada internacional) elevado secundária a anticoagulação

utiliza-se o escore para modelo da doença hepática terminal excluindo o índice internacional padronizado (MELD-XI), que exclui o INR como variável. Além disso, outra derivação do MELD, o MELDNa (Model for End-stage Liver Disease sódio), pode melhorar a eficácia do prognóstico pela incorporação de baixos níveis de sódio, indicando hiponatremia, um marcador comumente citado para aumento da mortalidade tanto na cirrose hepática quanto na IC (KIM et al., 2013; YANG et al, 2012; NADZIAKIEWICZ et al., 2018).

Neste estudo o cálculo MELD sódio apresentou um escore mais elevado com uma mediana de 17 (11 – 21), em relação ao MELD com uma mediana de 15 (11-18) e ao MELD XI que correspondeu a uma pontuação média de 14 (08 – 32). No entanto, a análise de equivalência demonstrou que não há diferenças na distribuição dos escores na nossa população, podendo o escore MELD originalmente descrito ser utilizado sem prejuízo. No entanto, deve-se analisar o contexto dos componentes do cálculo dos escores para ter um melhor entendimento da fisiopatologia da insuficiência cardíaca avançada que possa explicar tais achados.

A hiponatremia apresenta-se comum em pacientes com insuficiência cardíaca, 20% desses pacientes apresentam valores inferiores a 135 mmol/litro. As estratégias para corrigir os níveis séricos de sódio não demonstraram melhorar o curso clínico. A hiponatremia, porém, foi associada às funções cognitiva e neuromuscular prejudicadas, uma questão de especial importância em pacientes idosos com insuficiência cardíaca. As anormalidades das transaminases podem ocorrer em pacientes com insuficiência cardíaca como consequência de alterações hemodinâmicas ou de medicamentos. Pacientes em uso de warfarina podem apresentar um aumento inesperado no tempo de protrombina, o que pode representar um precursor precoce de descompensação, podendo refletir a capacidade sintética prejudicada de um fígado congesto. Em casos de descompensação grave, os aumentos na bilirrubina são vistos com mais frequência (BRONOW et al., 2013).

A função renal pode se apresentar anormal devido as alterações hemodinâmicas observadas na insuficiência cardíaca ou como consequência de comorbidades como aterosclerose, hipertensão e diabetes. Além disso, os tratamentos para IC, incluindo os diuréticos e os inibidores da enzima conversora da angiotensina ou ainda os bloqueadores dos receptores de angiotensina, podem aumentar os níveis séricos de ureia e creatinina. A função renal basal prejudicada e a piora durante a hospitalização estão diretamente relacionados a desfechos desfavoráveis (BRONOW et al., 2013).

Analisando os valores relacionados aos componentes do MELD na população estudada, a maior evidência de alteração foi observada nos valores de creatinina, correspondendo a 64 (52%) pacientes com creatinina sérica acima e/ou igual a 1,3 sendo que destes, 17 (13%) pacientes apresentavam creatinina sérica acima de 2,0. A mediana da creatinina sérica foi de 1,5 (0,99 – 7,1). A bilirrubina total elevada, acima de 1,2 mg/dl, esteve presente em 25 (20%) pacientes da amostra e a presença de INR acima de 2,0 correspondeu a 32 (26%) pacientes. A bilirrubina total média foi de 1,2 (0,6 – 4,3), INR médio foi de 1,8 (1,19 – 7,9) e o sódio de 137 (89,7 – 149,5). A hiponatremia caracterizada pelo sódio menor que 125mEq/L, correspondeu a um total de 37 (30%) pacientes estudados demonstrado na Tabela 2.

Os cálculos de MELD e MELD XI, apesar de excluir o INR que pode ter seu resultado induzido pelo uso do anticoagulante, não leva em consideração a presença da hiponatremia, fator comumente encontrado nos pacientes com cirrose hepática e insuficiência cardíaca descompensada com indicação para transplante cardíaco. O MELD sódio demonstra levar em consideração fatores como o MELD calculado, incluindo a creatinina, INR e o sódio sérico.

Em um estudo realizado por Bronow et al. (2013), cerca de 30% dos pacientes admitidos com IC apresentam resultados anormais nos testes de função hepática. Essas anormalidades parecem não se alterar ou melhoram muito pouco durante a hospitalização, apesar da melhora na congestão, como refletida por reduções importantes no peso corporal e no edema. A presença de disfunção hepática pode ter impacto significativo sobre a IC aguda, pois pode estar associada ao metabolismo reduzido da aldosterona.

Secundariamente, estudamos a possibilidade do escore MELD poder prever a gravidade da insuficiência cardíaca definida pela necessidade de hospitalização com uso de agentes inotrópicos venosos, e/ou ventilação mecânica e/ou dispositivos de assistência circulatória, quando comparado a pacientes ambulatoriais com insuficiência cardíaca avançada na lista de transplante cardíaco. Na análise multivariada, somente a pressão venosa central e a resistência vascular pulmonar foram fatores independentes associados com o desfecho pré-estabelecido. O valor determinante dos parâmetros de hemodinâmica cardíaca direita na gravidade da insuficiência cardíaca, e nos desfechos de hospitalização e mortalidade cardíaca são bem estabelecidos na literatura. (MM, GIVERTZ et al., 2017).

A Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca, 2018, demonstra a classificação Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) como uma forma de avaliar o prognóstico de pacientes com IC e é considerada útil nas avaliações clínica e prognóstica, no momento de indicar terapias para IC avançada e/ou choque cardiogênico. Na população estudada, a classificação predominante foi INTERMACS 5 com 45 (36,6%) pacientes, considerados intolerantes ao exercício, em seguida INTERMACS 2 com 25 (20,3%) pacientes. Os escores 1 e 2 são considerados os casos mais críticos em que o risco perioperatório para transplante é muito desfavorável. INTERMACS 3 foi apresentado em 21 (17,1%) pacientes, sendo estes considerados estáveis, porém à custa de inotrópico.

Os pacientes com maior probabilidade de morte na lista de espera para transplante cardíaco recebem o critério de prioridade para serem submetidos ao procedimento operatório. De acordo com a Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco (2018) serão beneficiados pela priorização, os pacientes que necessitam de assistência circulatória mecânica, suporte inotrópico ou ventilação mecânica e/ou casos que necessitem de discussão pela câmara técnica tais como, as cardiomiopatias restritivas, o uso de dispositivo de longa permanência e as arritmias incessantes. Dos 123 pacientes analisados, 48 (39%) deles estavam priorizados em lista de espera para transplante cardíaco.

No sentido de estabelecer a descompensação da insuficiência cardíaca como um estado de ativação neuro-hormonal, outras variáveis como os biomarcadores e escores de estratificação de risco foram amplamente estudados e validados na literatura. (MOLVIN J et al., 2019; ADLBRECHT C et al., 2013; TROBS SO et al., 2021.)

O escore MELD não se mostrou estatisticamente significativo na relação da gravidade da insuficiência cardíaca quando comparado a pacientes ambulatoriais na lista de transplante cardíaco. Não se analisou neste estudo o valor prognóstico do escore MELD e derivados no prognóstico de pacientes na lista de espera de transplante cardíaco, mas outros autores (SZYGULA-JURKIEWICZ B et al., 2016; CHOKSHI A, et al., 2012; YANG JA, et al., 2012.) demonstraram o valor preditivo do MELD na mortalidade em lista de espera para o transplante e após o transplante, assim como em pacientes submetidos ao implante de assistência circulatória mecânica de longa permanência.

O presente trabalho finalmente teve como um dos seus objetivos comparar a distribuição do escore MELD de receptores de transplante cardíaco com receptores de

transplante hepático, ajustados para sexo e idade. Apesar dos grupos não serem homogêneos em relação a outras características, os valores de MELD foram estatisticamente semelhantes entre os grupos coração e fígado, assim como entre as três principais etiologias de cada grupo.

Tal achado foi de certa surpreendente na nossa análise, demonstrando que a hepatopatia congestiva é uma situação de elevada gravidade que acarreta graves repercussões para o paciente. A alta prevalência de MELD elevado na população de pacientes com insuficiência cardíaca avançada na lista de transplante cardíaco é um sinal de alerta que não deve ser menosprezado. O escore MELD é amplamente utilizado e reconhecido na literatura relacionada a transplante hepático como fator prognóstico de gravidade, servindo como parâmetro de alocação de receptores em lista de transplante pelo Ministério da Saúde. Obviamente, a cirrose hepática e a hepatopatia congestiva tem etiologias e fisiopatogenias distintas com repercussões diferentes. O aumento de cálculo do MELD nos receptores cardíacos ocorre principalmente em decorrência do aumento da creatinina, enquanto que nos receptores hepáticos pelo aumento da bilirrubina. Seria interessante acompanhar a evolução temporal do escore MELD após o transplante cardíaco, após o tratamento da causa base da cardiopatia, no sentido de estabelecer se as alterações hepáticas relacionadas a insuficiência cardíaca seriam reversíveis em todos os pacientes.

9. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Este é um estudo de coorte retrospectivo de pacientes, com suas limitações inerentes. O baixo número no denominador limita o poder estatístico. Pacientes que faleceram na lista de espera antes de serem transplantados foram excluídos da população do estudo. A metodologia em relação a caracterização da insuficiência cardíaca avançada não incluiu parâmetros objetivos de espirometria, mensuração de biomarcadores ou cálculo de escores de estratificação de risco como o *Seattle Heart Failure Score*. A metodologia em relação a caracterização do grau de comprometimento hepático relacionado a hepatopatia congestiva envolveu somente o cálculo do escore MELD. Avaliação por diagnóstico de imagem e eventualmente histológica poderiam agregar mais informações ao trabalho.

10. CONCLUSÕES

1. A hepatopatia congestiva em pacientes com insuficiência cardíaca avançada em lista de transplante cardíaco se expressa frequentemente com elevação do escore MELD e derivados;
2. Apesar de haver diferenças no cálculo do escore MELD, MELD XI e MELD sódio, há equivalência entre eles em pacientes portadores de insuficiência cardíaca avançada na lista de transplante cardíaco, podendo ser o MELD utilizado sem prejuízo;
3. O escore MELD não foi preditor independente de gravidade da insuficiência cardíaca, definida por necessidade de inotrópicos venosos e/ou ventilação mecânica e/ou uso de dispositivos de assistência circulatória, quando comparado com pacientes ambulatoriais na lista de espera de transplante cardíaco;
4. A distribuição do escore MELD em receptores de coração é semelhante a receptores de fígado, tanto na análise global quanto das principais etiologias, quando ajustado para idade e sexo.

11. LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1 - Características basais dos pacientes com insuficiência cardíaca avançada (N=123).

Sexo masculino (%)	73 (59,3%)
Idade mediana, variação interquartil (anos)	52 [43 – 59]
Peso mediano, variação interquartil (kg)	64 [55 – 71]
Altura mediana, variação interquartil (cm)	163 [160 – 170]
IMC mediano, variação interquartil	23 [21,1 – 25]
Raça negra (%)	13 (10,6%)
Tipagem sanguínea	
A	49 (39,8%)
B	17 (13,8%)
C	36 (29,3%)
AB	21 (17,1%)
Etiologia da miocardiopatia	
Chagas	78 (63,4%)
Dilatada idiopática	22 (17,9%)
Isquêmica	19 (15,4%)
Valvar	3 (2,4%)
Congênita	1 (0,8%)
Cirurgia cardíaca prévia	47 (38,2%)
Cardioversor desfibrilador implantável	61 (49,6%)

Classificação da New York Heart Association	
II	2 (1,6%)
III	51 (41,5%)
IV	70 (56,9%)
Classificação INTERMACS	
1	9 (7,3%)
2	25 (20,3%)
3	21 (17,1%)
4	12 (9,8%)
5	45 (36,6%)
6	6 (4,9%)
7	5 (4,1%)
Prioridade (inotrópico venoso, assistência, ventilação mecânica)	48 (39%)
Comorbidades	10 (8,1%)
Acidente vascular cerebral prévio	
Hipertensão arterial sistêmica	45 (36,6%)
Diabetes mellitus	2 (1,7%)
Dislipidemia	5 (4,1%)
Doença renal crônica em diálise	1 (0,8%)
Ecocardiograma bidimensional	
Diâmetro diastólico do VE (mm)	69 [63,2 – 76]

Diâmetro sistólico do VE (mm)	60 [55 – 66]
Fração de ejeção Teicholz (%)	23,3 [19,6 – 26,8]
Grau de insuficiência tricúspide ^{! (7 missing)}	
1	2 (1,7%)
2	45 (3,9%)
3	32 (27,6%)
4	37 (31,9%)
Medidas hemodinâmicas invasivas	
Pressão venosa central (mmHg)	12 [8 – 18]
Pressão sistólica da artéria pulmonar (mmHg)	48,3 ± 12,7
Índice cardíaco (L/min/m ²)	1,5 ± 0,4
Resistência vascular pulmonar (unidades Wood)	3,7 [2,9 – 4,7]

Legenda: * INTERMACS: Interagency registry for mechanically assisted circulatory support;

Fonte: A autora, 2021.

Tabela 2 - Distribuição do escore MELD e variantes, discriminando os componentes do cálculo, em pacientes com insuficiência cardíaca avançada (N=123).

MELD	15 [11 – 18]
MELD Na	17 [11 – 21]
MELD XI	14 [08 – 32]
Componentes do cálculo	
Bilirubina total (mg/dl)	1,2 [0,6 – 4,3]
Creatinina sérica (mg/dl)	1,5 [0,99 – 7,1]
Sódio sérico (mEq/L)	137 [89,7 – 149,5]
Razão normalizada internacional	1,8 [1,19 – 7,9]

Legenda: * MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*

Fonte: A autora, 2021.

Tabela 3 - Coeficiente de correlação intra-classe entre os escores MELD e derivados.

Medida	Coeficiente (IC 95%)
MELD x MELD XI	0,58 (0,45 - 0,69)
MELD x MELD Na	0,9 (0,86 - 0,93)
MELD XI x MELD Na	0,6 (0,47 - 0,7)
MEID x MELD XI x MELD Na	0,71 (0,63 - 0,77)

Fonte: A autora, 2021.

Tabela 4 - Distribuição das variáveis de estudo de acordo com as razões de prevalências bruta e ajustado conforme modelo de regressão de Poisson com variância robusta e seus respectivos intervalos de 95 % de confiança.

Variáveis*	RP Bruta		RP Ajustada	
	RP (IC 95 %)	p-valor	RR (IC 95%)	p-valor
PVC		0,1956		0,0424
≤ 15	1	-	1	-
> 15	1,42 (0,83; 2,41)	0,1956	1,70 (1,02; 2,83)	0,0424
RVP		0,0537		0,0222
≤ 4	1,90 (0,99; 3,64)	0,0537	2,12 (1,11; 4,05)	0,0222
> 4	1	-	1	-
MELD		0,3649		0,2979
Estável	1,30 (0,74; 2,29)	0,3649	1,35 (0,77; 2,37)	0,2979
Moderada/Grave	1	-	1	-

*Foram incluídas no modelo multivariado apenas as covariáveis que apresentaram na análise bivariada $p > 0,25$

Fonte: A autora, 2021.

Tabela 5 - Características basais dos pacientes com insuficiência hepática (N=519).

Sexo Masculino (%)	375 (72,2%)
Idade mediana, variação interquartil (anos)	50 [15 – 71]
IMC mediano, variação interquartil	26 [15,2 – 46,1]
Etiologia da Doença Hepática	
Cirrose Alcoólica	140 (26,9%)
VHC	95 (18,3%)
NASH	63 (12,1%)
Hepatite Auto Imune	42 (8%)
VHB	31 (5,9%)
Cirrose Criptogênica	25 (4,8%)
Colangite Esclerosante Primária	24 (4,6%)
TAH	20 (3,8%)
Cirrose Biliar Primária	16 (3%)
Síndrome de Budd Chiari	8 (1,5%)
Cirrose Biliar Secundária	6 (1,1%)
Deficiência de Alfa1Antitripsina	6 (1,1%)
Doença Policística	6 (1,1%)
PNF	6 (1,1%)
Hepatite Fulminante	4 (0,7%)
Tumor Carcinóide	4 (0,7%)

Esquistossomose	3 (0,5%)
Doença de Wilson	2 (0,3%)
Cirrose Ductopênica	2 (0,3%)
Hiperoxalúria Primária	2 (0,3%)
PFIC	2 (0,3%)
Hemocromatose	2 (0,3%)
Adenomatose	1 (0,1%)
Atresia de Via Biliar	1 (0,1%)
Doença de MNGIE	1 (0,1%)
PAF	1 (0,1%)
Estenose Biliar	1 (0,1%)
Hemangiomatose	1 (0,1%)
Porfíria Intermitente Aguda	1 (0,1%)
Rejeição	1 (0,1%)
Síndrome de Caroli	1 (0,1%)
Trombose Veia Porta	1 (0,1%)
Hepatocarcinoma	140 (26,9%)
Comorbidades	
Cirurgia abdominal prévia	118 (22,7%)
Retx Hepático	31 (5,9%)
Anemia falciforme	1 (0,1%)

AR	1 (0,1%)
Bronquite	1 (0,1%)
Chagas	2 (0,3%)
Chron	1 (0,1%)
DAC	1 (0,1%)
DM	67 (12,9%)
HAS	107 (20,6%)
Hipotireoidismo	19 (3,6%)
IRC	2 (0,3%)
TX renal prévio	1 (0,1%)
Tabagista	190 (36,6%)
Etilista	274 (52,7%)
HD	193 (37,1%)
Encefalopatia	66 (12,7%)
Ascite	123 (23,7%)

Fonte: A autora, 2021.

Tabela 6 - Distribuição do escore MELD e variantes, descriminando os componentes do cálculo, em pacientes com insuficiência hepática (N=519).

MELD	16 [6 – 56]
MELD Na	19 [6 – 56]
MELD XI	16 [1,2 – 48]
Componentes do cálculo	
Bilirubina total (unidade)	5,0 [0,14 – 50,8]
Creatinina sérica (mg/dl)	1,05 [0,1 – 7,4]
Sódio sérico (unidade)	137 [111 – 151,5]
Razão normalizada internacional	1,72 [0,9 – 15]
CHILD	
A	116 (22,3%)
B	240 (46,2%)
C	163 (31,4%)
Plaquetas	103 [12 – 569]

Legenda: * MELD

Fonte: A autora, 2021.

Tabela 7 - Comparação da distribuição dos escores MELD e MELD com transformação logarítmica neperiana entre os grupos coração e fígado, ajustados para idade e sexo.

Variável [#]	Grupo		p-valor [¥]
	Coração	Fígado	
Log – MELD [*]	2,68 ± 0,03	2,72 ± 0,02	0,32
(MELD)	15,82 ± 0,60	16,92 ± 0,33	-

* Log-Meld – transformação logarítmica neperiana da variável MELD

Valores expressos em média ± erro padrão

¥ p-valor calculado pelo teste ANOVA ajustado para sexo e idade

Fonte: A autora, 2021.

Tabela 8 - Comparação da distribuição dos escores MELD e MELD com transformação logarítmica neperiana entre as três principais etiologias de insuficiência cardíaca avançada e de insuficiência hepática, ajustados para idade e sexo.

Variável [#]	Sub-grupos						p-valor [¥]
	Chagas	Isquêmica	Idiopática	Hepatite auto-imune	Cirrose alcoólica	NASH	
Log-MELD*	2,66±0,04	2,72±0,04	2,62±0,08	2,79±0,06	2,75±0,08	2,81±0,95	0,13
MELD	16,05±0,86	15,84±0,91	15,04±1,10	18,62±1,12	16,68±0,49	17,61±1,05	-

* Log-Meld – transformação logarítmica neperiana da variável MELD

Valores expressos em média ± erro padrão

¥ p-valor calculado pelo teste ANOVA ajustado para sexo e idade

Fonte: A autora, 2021.

Tabela 9 - Definição de insuficiência cardíaca, de acordo com a fração de ejeção de ventrículo esquerdo.

Tipo	ICFEr	ICFEi	ICFEp
Função ventricular	FEVE < 40%	FEVE 40 – 49%	FEVE ≥ 50%
Biomarcadores	BNP e NT-proBNP elevados*	BNP e NT-proBNP elevados*	BNP e NT-proBNP elevados*
Ecodopplercardiograma	Alteração estrutural e disfunção sistólica	Alteração estrutural e/ou disfunção diastólica	Alteração estrutural e/ou disfunção diastólica

* BNP > 35-50 pg/mL ou NT-proBNP > 125 pg/mL. BNP: peptídeo natriurético do tipo B; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ICFEr: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; ICFEi: insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária; ICFEp: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; NT-proBNP: fração N-terminal do peptídeo natriurético do tipo B.

Fonte: Diretriz Brasileira de IC Crônica e Aguda, 2018.

Tabela 10 - Classificação funcional, segundo a New York Heart Association.

Classe	Definição	Descrição geral
I	Ausência de sintomas	Assintomático
II	Atividades físicas habituais causam sintomas. Limitação leve	Sintomas leves
III	Atividades físicas menos intensas que as habituais causam sintomas. Limitação importante, porém confortável no repouso	Sintomas moderados
IV	Incapacidade para realizar qualquer atividade sem apresentar desconforto. Sintomas no repouso	Sintomas graves

Fonte: Adaptado de THE CRITERIA COMMITTEE OF NYHA, 1994.

Tabela 11 - Estágios da insuficiência cardíaca (IC), segundo American College of Cardiology/American Heart Association.

Estágio	Descrição	Abordagens possíveis
A	Risco de desenvolver IC. Sem doença estrutural ou sintomas de IC	Controle de fatores de risco para IC: tabagismo, dislipidemia, hipertensão, etilismo, diabetes e obesidade. Monitorar cardiotoxicidade
B	Doença estrutural cardíaca presente. Sem sintomas de IC	Considerar IECA, betabloqueador e antagonistas mineralocorticoides
C	Doença estrutural cardíaca presente. Sintomas prévios ou atuais de IC	Tratamento clínico otimizado* Medidas adicionais * Considerar TRC, CDI e tratamento cirúrgico Considerar manejo por equipe multidisciplinar
D	IC refratária ao tratamento clínico. Requer intervenção especializada	Todas medidas acima Considerar transplante cardíaco e dispositivos de assistência ventricular

Fonte: Adaptado de HUNT et al., 2009.

Tabela 12 - A sobrevivência de 3 meses para cada pontuação MELD.

3-month mortality, %	MELD score
1.9-3.7	<9
6-20	10-19
19.6-45.5	20-29
52.6-74.5	30-39
71-100	>40

MELD, model for end-stage liver disease. |

Fonte: Aiello et al., 2017

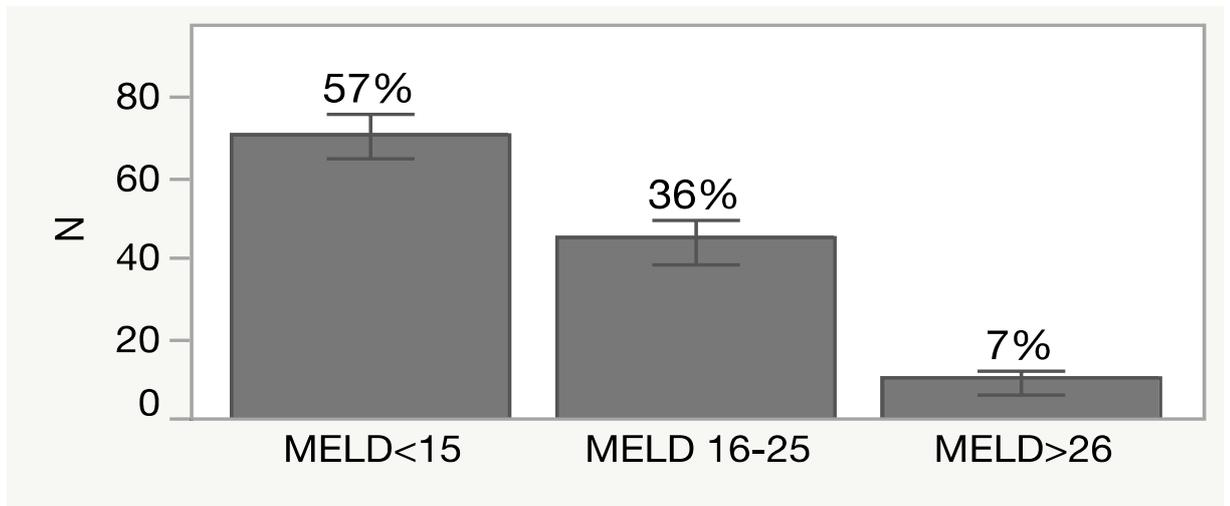
Tabela 13 - Combinações capazes de gerar hiponatremia.

Volume do LEC (volemia)	Sódio corporal total	Água corporal total
Reduzido	↓↓	↓
Normal	Normal	↑
Aumentado	↑	↑↑

LEC: líquido extracelular.

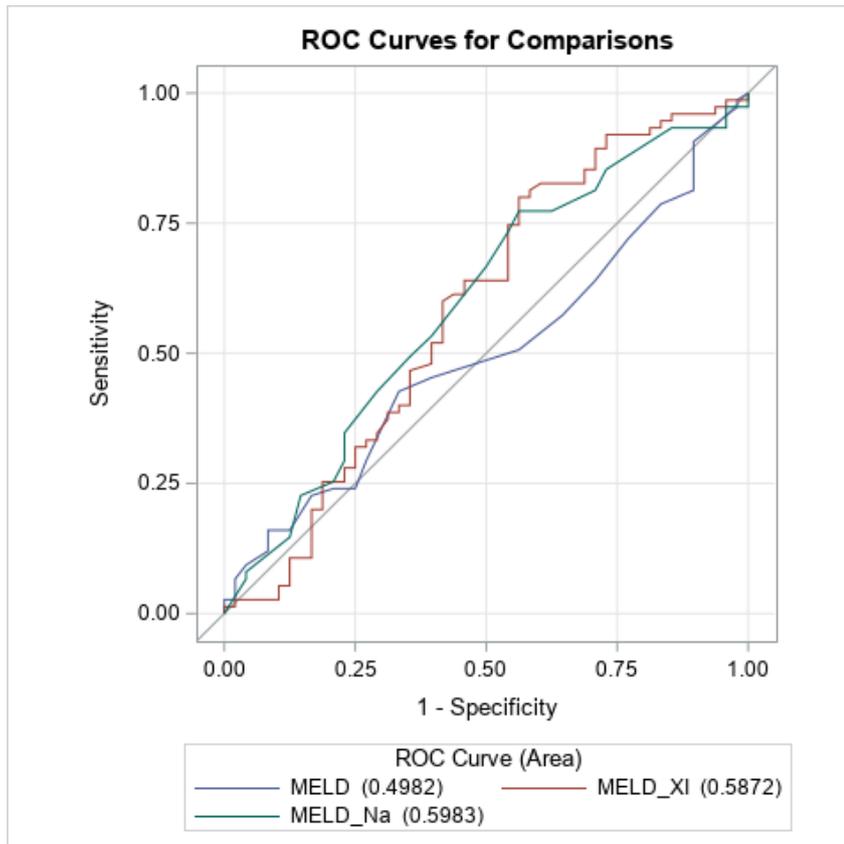
Fonte: Rocha, 2011.

Figura 1 - Distribuição dos diferentes níveis de gravidade da escala MELD com as respectivas barras de intervalo de confiança de 95% em 123 pacientes com insuficiência cardíaca avançada em lista de transplante cardíaco.



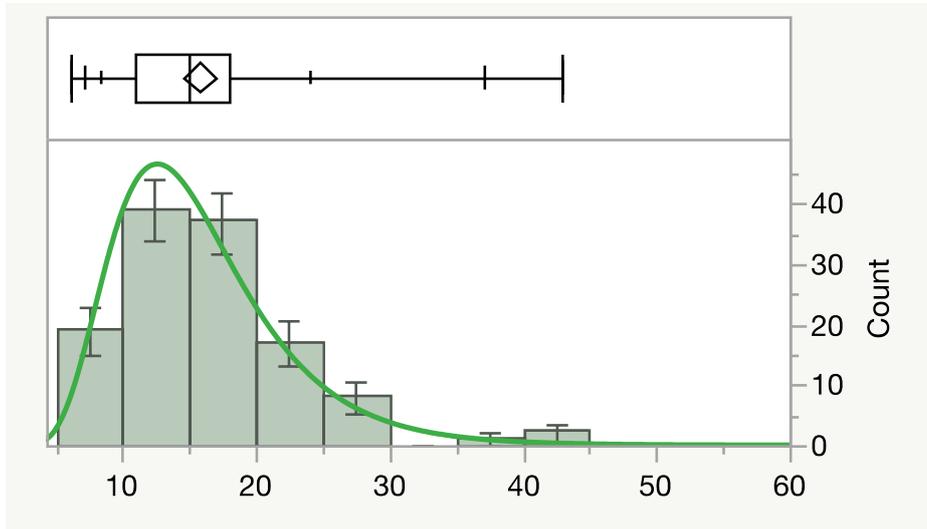
Fonte: A autora, 2021.

Figura 2 - Curvas ROC de MELD XI e MELD Na em relação a MELD.



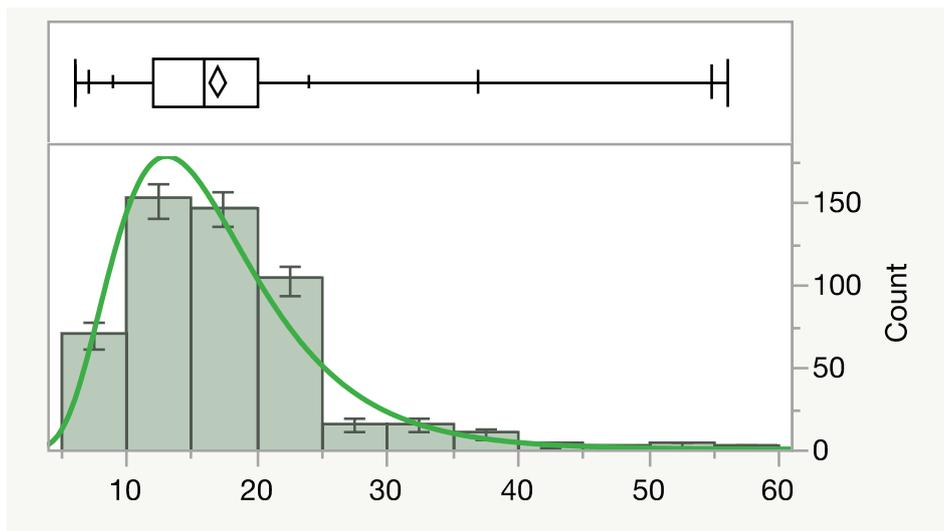
Fonte: A autora, 2021.

Figura 3 - Distribuição do escore MELD logarítmico em pacientes com insuficiência cardíaca avançada (N=123), em lista de transplante de coração. Painel superior demonstra box plot. Painel inferior demonstra a distribuição em escala decimal com os respectivos intervalos de confiança relacionados e a curva de distribuição não Gaussiana.



Fonte: A autora, 2022.

Figura 4 - Distribuição do escore MELD logarítmico em pacientes com insuficiência hepática (N=518), em lista de transplante de fígado. Painel superior demonstra box plot. Painel inferior demonstra a distribuição em escala decimal com os respectivos intervalos de confiança relacionados e a curva de distribuição não Gaussiana.



Fonte: A autora, 2022.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLISON P.D. Logistic Regression Using SAS – Theory and Application. North Caroline: SAS Institute. 1999. Chapter 3 pag. 48-51.

ANGELI, Paolo; WONG, Florence; WATSON, Hugh; Ginès, Pere; CAPPS Investigators. Hyponatremia in cirrhosis: Results of a patient population survey. *Hepatology*; 44(6):1535-42. DOI: 10.1002/hep.21412. PMID: 17133458. Dec. 2006. Disponível em: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.21412>. Acesso em: 24 jul. 2021.

AIELLO, Florencia I; BAJO, Magdalena; MARTI, Fernanda; GADANO, Adrian; MUSSO, CARLOS G. Model for end-stage liver disease (meld) score and liver transplant: benefits and concerns. Human physiology department, Instituto Universitario Del Hospital Italiano De Buenos Aires, Argentina. Provenance: This Is An Invited Editorial Commissioned By Ying Peng (Cholestatic Liver Diseases Center, Department Of Gastroenterology And Hepatology Southwest Hospital, Chongqing, China). Disponível em: <https://amj.amegroups.com/article/view/4162/4894#table2>. Acesso em 24 jul. 2021.

ABE, Satoshi; YOSHIHISA, Akiomi; TAKIGUCHI, Mai; SHIMIZU, Takeshi; NAKAMURA, Yuichi; YAMAUCHI, Hiroyuki et al.; Liver dysfunction assessed by model for end-stage liver disease excluding INR (MELD-XI) scoring system predicts adverse prognosis in heart failure. *PLoS One*. 2014 Jun 23;9(6): e100618. DOI: 10.1371/journal.pone.0100618. eCollection 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4067358/>. Acesso em: 10 ag. 2021.

AILAWADI, Gorav; LAPAR, Damien J; SWENSON, Brian R; SIEFERT, Suzanne A; LAU, Christine; KERN, John A et al. Model for end-stage liver disease predicts mortality for tricuspid valve surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009 May;87(5):1460-7; discussion 1467-8.

doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.01.043. Disponível em: https://www.unboundmedicine.com/medline/citation/19379885/Model_for_end_stage_liver_disease_predicts_mortality_for_tricuspid_valve_surgery_. Acesso em: 10 ag. 2021.

AYUB-FERREIRA, Silvia Moreira. Resumo Executivo - Diretriz de Assistência Circulatória Mecânica da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq. Bras. Cardiol., São Paulo, v. 111, n. 1, p. 4-12, July 2018. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066782X2018001300004&lng=en&nrm=iso>. <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20180126>. Acesso em: 16 fev. 2021.

ADLBRECHT, Christopher et al. Prognostic utility of the Seattle Heart Failure Score and amino terminal pro B-type natriuretic peptide in varying stages of systolic heart failure. J Heart Lung Transplant 2013;32:533-8.

BARROS AJ, Hirakata VN: Alternatives for logistic regression in crosssectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. BMC Med Res Methodol 2003, 3:21.

BAIALARDO, Antonela Guadalupe. Síndrome cardio-hepático: Qué debemos saber como cardiólogos?. Insuf. card ; 10(2): 66-77, abr. 2015. ilustr., tab. Artigo em Espanhol | LILACS | ID: lil-757081. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-757081>. Acesso em: 10 ag. 2020.

BRANDÃO, Ajacio; JÚNIOR, Alfeu de Medeiros Fleck; NETO, Guilherme Mariante. Alocação de fígados para transplante em adultos: vantagens e desvantagens do escore MELD. Clin Biomed Res 2014;34(4). Disponível em: <https://seer.ufrgs.br/hcpa/article/view/48715>. Acesso em: 10 ag. 2020.

BRONOW et al. Braunwald, Tratado de doenças cardiovasculares. 9 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. V1, Parte IV, Capítulo 26. Pag. 541, 522.

CHOKSHI, Aalap; CHEEMA, Faisal H; SCHAEFLE, Kenneth J; JIANG, Jeffrey; COLLADO, Elias; SHAHZAD, Khurram et al. Hepatic dysfunction and survival after orthotopic heart transplantation: application of the MELD scoring system for outcome prediction. *J Heart Lung Transplant*. 2012 Jun;31(6):591-600.DOI: 10.1016/j.healun.2012.02.008. Epub 2012 Mar 27. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22458996/>. Acesso em: 8 ag. 2020.

DELONG, Elizabeth R., et al. Comparing the Areas under Two or More Correlated Receiver Operating Characteristic Curves: A Nonparametric Approach. *Biometrics*, vol. 44, no. 3, [Wiley, International Biometric Society], 1988, pp. 837–45, <https://doi.org/10.2307/2531595>.

FLEISS H. *Statistical Methods for Rates and Proportion*. 2nd ed. New York: Wiley; 1981:218.

FREITAS, Alexandre Coutinho Teixeira de; RAMPIM, Aline Tatiane; NUNES, Carolline Popovicz; COELHO, Júlio Cezar Uili. Impacto do Meld Sódio na Lista de espera para Transplante Hepático. *Arq Bras Cir Dig* 2019;32(3):e1460 DOI: /10.1590/0102-672020190001e1460. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abcd/a/SG4xBbqf4pXyhfMm3FYt3ZJ/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 08 ag. 2021.

FARRÉ, Antonio López; MIGUEL, Carlos Macaya. Livro de la Salud Cardiovascular del Hospital Clínico. In: QUESADA, José María Ladero. *Enfermedades hepáticas y enfermedad cardiovascular*. Cap. 17. 1 ed. Bilbao: Fundación BBVA, 2009. p. 165-170.

FARR, Maryjane et al. Combination of liver biopsy with MELD-XI scores for post-transplant outcome prediction in patients with advanced heart failure and suspected liver dysfunction. *J Heart Lung Transplant*. 2015 Jul;34(7):873-82. DOI: 10.1016/j.healun.2014.12.009. Epub 2014 Dec 23. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25851466/>. Acesso em: 10 ag. 2020.

GRODIN, Justin L; GALLUP, Dianne; ANSTROM, Kevin J; FELKER, G Michael; CHEN, Horng H; TANG, W H Wilson. Implications of Alternative Hepatorenal Prognostic Scoring Systems in Acute Heart Failure (from DOSE-AHF and ROSE-AHF). *Am J Cardiol*. 2017 Jun 15;119(12):2003-2009. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.03.031. Epub 2017 Mar 29. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28433216/>. Acesso em: 10 ag. 2021.

HURTADO, Mariá Carlota Londoño. Utilidad del Meld y el Sódio Prétransplante em el pronóstico del Transplante Hepático a Corto Plazo. 2011. 16 p. (Tese) Doutorado. Universitat de Barcelona. Barcelona,2011.

HOSMER D. W. and Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. Chapter 4 pag 88. Wiley. New York. 1989.

KATO, Tomoko S et al. Risk stratification of ambulatory patients with advanced heart failure undergoing evaluation for heart transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* vol. 32,3 (2013): 333-40. DOI:10.1016/j.healun.2012.11.026. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4119928/>. Acesso em: 10 set.2020.

KIM, Margaret S et al. “Hepatic dysfunction in ambulatory patients with heart failure: application of the MELD scoring system for outcome prediction.” *Journal of the American College of Cardiology* vol. 61,22 (2013): 2253-2261. DOI:10.1016/j.jacc.2012.12.056.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3939720/pdf/nihms-463954.pdf>. Acesso em: 09 ag. 2020.

KAMATH, OS et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001 Feb;33(2):464-70. doi: 10.1053/jhep.2001.22172. PMID: 11172350. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11172350/>. Acesso em: 10 ag. 2020.

LEMMER, Alexander et al. Congestive hepatopathy: Differentiating congestion from fibrosis. *Clinical liver disease* vol. 10,6 139-143. 2 Jan. 2018, DOI:10.1002/cld.676. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6467127/pdf/CLD-10-139.pdf>. Acesso em: 10 ag. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Consolidação das normas sobre os sistemas e os subsistemas do Sistema Único de Saúde. PORTARIA DE CONSOLIDAÇÃO Nº 4, DE 28 DE SETEMBRO DE 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Transplantes de fígado - pontuação específica para casos de Ascite refratária. NOTA TÉCNICA Nº 32/2021-CGSNT/DAET/SAES/MS.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Altera a Portaria de consolidação nº 4 GM/MS, de 08 de setembro de 2017, para atualizar o anexo 10 do anexo I do regulamento técnico do Sistema Nacional de Transplantes. PORTARIA Nº 2.049 DE 09 DE AGOSTO DE 2019.

MORAES, Ana Claudia Oliveira de; FONSECA-NETO, Olival Cirilo Lucena da. The use of MELD score (model for end-stage liver disease) and derivatives in cardiac transplantation. *ABCD. Arquivos brasileiros de cirurgia digestiva*. São Paulo. 2018, v. 31, n. 02. Epub 02 jul 2018. Issn 2317-6326. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102672020180001e1370>. Acesso em: 25 jan. 2022.

MOCARZEL, Luis Otávio Cardoso et al. Cirrhotic Cardiomyopathy: A New Clinical Phenotype. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* [online]. 2017, v. 108, n. 6, pp. 564-568. Disponível em: <<https://doi.org/10.5935/abc.20170066>>. ISSN 1678-4170. <https://doi.org/10.5935/abc.20170066>. Acesso em: 25 jan. 2021.

MALINCHOC, M et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000 Apr;31(4):864-71. DOI: 10.1053/he.2000.5852. PMID: 10733541. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10733541/#affiliation-1>. Acesso em: 25 jan. 2021.

MATTHEWS, JC et al. Model for end-stage liver disease score predicts left ventricular assist device operative transfusion requirements, morbidity, and mortality. *Circulation*. 2010 Jan 19;121(2):214-20. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.838656. Epub 2010 Jan 4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20048215/>. Acesso em: 10 ag. 2020.

MOLVIN, John et al. Cardiovascular biomarkers predict post-discharge re-hospitalization risk and mortality among Swedish heart failure patients. *ESC Heart Fail* 2019;6:992-99.

NADZIAKIEWICZ, P et al. Predictive Value of Models for End-Stage Liver Disease Score in Patients With Pulsatile Flow Polvad Mev Left Ventricular Assist Device Support. *Transplant Proc*. 2018 Sep;50(7):2075-2079. DOI: 10.1016/j.transproceed.2018.02.160. Epub 2018 Mar 15. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30177112/>. Acesso em: 10 ag. 2020.

OKADA, Atsushi et al. Prognostic Value of Prothrombin Time International Normalized Ratio in Acute Decompensated Heart Failure. A Combined Marker of Hepatic Insufficiency and Hemostatic Abnormality. *Circ J*. 2016;80(4):913-23. DOI: 10.1253/circj.CJ-15-1326. Epub 2016 Feb 26. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26924077/>. Acesso em: 10 ag. 2020.

RBT - Registro Brasileiro de Transplantes. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado. Brasil: RBT, 2018. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/default.aspx?mn=566&c=1118&s=0&friendly=rbt-2018>. Acesso em: 10 ag. 2020.

ROHDE, Luis Eduardo Paim; BACAL, Fernando; MARCONDES-BRAGA, Fabiana G.; XAVIER JÚNIOR, José Leudo; BRITO, Flávio de Souza; MOURA, Lídia Ana Zytynski et al. 3ª Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. Arq. Bras. Cardiol., v. 111, n. 2, p. 230-289, ago. 2018.

ROCHA, Paulo Novis. Hiponatremia: conceitos básicos e abordagem prática. Brazilian Journal of Nephrology. v. 33, n. 2, pp. 248-260, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0101-28002011000200022>>. Epub 30 Ago 2011. ISSN 2175-8239. <https://doi.org/10.1590/S0101-28002011000200022>. Acesso: 27 jan. 2022.

SZYGULA-JURKIEWICZ B et al. Predictive value of hepatic and renal dysfunction based on the models for end-stage liver disease in patients with heart failure evaluated for heart transplant. Transplant Proc 2016;48:1756-60.

SILVESTRE, Odilson Marcos et al. Cardiohepatic Interactions - from Humoral Theory to Organ Transplantation. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2014, v. 102, n. 6, pp. e65-e67. Disponível em: <<https://doi.org/10.5935/abc.20140079>>. ISSN 1678-4170. <https://doi.org/10.5935/abc.20140079>. Acesso em: 02 mai. 2021.

TROBS, Sven-Oliver et al. Association of global longitudinal strain with clinical status and mortality in patients with chronic heart failure. JAMA Cardiol 2021;6:448-56.

YOST, Gardner L; COYLE, Laura; BHAT, Geetha; TATOOLE, Antone J. Model for end-stage liver disease predicts right ventricular failure in patients with left ventricular assist devices. *J Artif Organs*; 19(1): 21-8, 2016 Mar. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/337924589_Impact_of_preoperative_liver_dysfunction_on_outcomes_in_patients_with_left_ventricular_assist_devices. Acesso em: 02 mai. 2021.

YANG, Jonathan A et al. "Liver dysfunction as a predictor of outcomes in patients with advanced heart failure requiring ventricular assist device support: Use of the Model of End-stage Liver Disease (MELD) and MELD eXcluding INR (MELD-XI) scoring system." *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* vol. 31,6 (2012): 601-10. DOI:10.1016/j.healun.2012.02.027. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3358456/pdf/nihms366861.pdf>. Acesso em: 09 ag. 2021.

WERNLY, Bernhard et al. Model for End-stage Liver Disease excluding INR (MELD-XI) score in critically ill patients: Easily available and of prognostic relevance. *PloS one* vol. 12,2 e0170987. 2 Feb. 2017, DOI:10.1371/journal.pone.0170987. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0170987&type=printable>. Acesso em: 02 mai. 2021.