

LEONARDO FAYAD

**DESEMPENHO DE MODELOS PROGNÓSTICOS COMO
PREDITORES DE MORTALIDADE EM PACIENTES COM
DESCOMPENSAÇÃO AGUDA DA CIRROSE**

Dissertação apresentada ao Programa do Mestrado Profissional associado à Residência Médica, da Universidade Federal de Santa Catarina, para obtenção do título de Mestre Profissional em Cuidados Intensivos e Paliativos.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Esther Buzaglo Dantas Corrêa.

**FLORIANÓPOLIS, SC
2013**

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Fayad, Leonardo
DESEMPENHO DE MODELOS PROGNÓSTICOS COMO PREDITORES DE
MORTALIDADE EM PACIENTES COM DESCOMPENSAÇÃO AGUDA DA
CIRROSE / Leonardo Fayad ; orientadora, Esther Buzaglo
Dantas Corrêa - Florianópolis, SC, 2013.
42 p.

Dissertação (mestrado profissional) - Universidade
Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde.
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas.

Inclui referências

1. Ciências Médicas. 2. Cirrose hepática. 3. Model for
End-Stage Liver Disease. 4. Prognóstico. 5. Sobrevida. I.
Buzaglo Dantas Corrêa, Esther. II. Universidade Federal de
Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciências
Médicas. III. Título.

AGRADECIMENTOS

A considerar esta monografia como resultado de uma caminhada que não começou apenas na minha formação na residência médica, agradecer pode não ser tarefa fácil, nem justa. Para não correr o risco da injustiça, agradeço de antemão a todos que de alguma forma passaram pela minha vida e contribuíram para a construção de quem sou hoje.

Agradeço particularmente algumas pessoas pela contribuição direta na construção deste trabalho:

Aos meus caros amigos, Profa. Dra. Esther Buzaglo Dantas Corrêa, Prof. Dr. Leonardo de Lucca Schiavon, Profa. Dra. Janaína Luz Narciso-Schiavon, por terem proporcionado grande aprendizado, conhecimento e uma ótima convivência junto a minha formação acadêmica como médico residente do programa de Gastroenterologia do Hospital Universitário (HU) da Universidade Federal de Santa Catarina. Serei eternamente grato!

Aos professores do Mestrado Profissionalizante pelos ensinamentos, assim como aos colegas de mestrado Rafael Barone, Mariana Costa Silva, Gabriela Machado, Jaqueline Flores Rohr, Luiz Henrique Rezende Pacheco, que me proporcionaram proveitoso convívio e novos aprendizados.

Ao colega residente Pedro Eduardo Soares Silva, assim como aos residentes do programa de Clínica Médica que ajudaram na coleta dos dados e que foram fundamentais na confecção deste trabalho.

Ao Dr. Cesar Lazzarotto e Marcelo Ronsoni, pioneiros desta linha de pesquisa.

À equipe do laboratório, em especial a Profa. Dra. Maria Luiza Bazzo, assim como toda equipe de enfermagem do HU, especialmente àqueles da emergência.

Aos pacientes e seus familiares que consentiram a participar deste projeto.

Aos meus familiares, que sempre me apoiaram em minha formação médica.

À minha noiva, Thaísa e sua família, que souberam entender a minha ausência no último ano, e mesmo assim, sempre foram muito presentes.

RESUMO

Introdução: Pacientes admitidos por descompensações agudas da cirrose apresentam risco elevado de óbito. Apesar do MELD e suas derivações serem rotineiramente empregados, existem poucos estudos investigando o desempenho e comparando a acurácia destes modelos no contexto da descompensação aguda da cirrose. **Objetivos:** Estudar os modelos MELD, MELD-Na, MESO, iMELD, Refit MELD e Refit MELD-Na como preditores prognósticos em cirróticos admitidos por descompensações agudas e comparar o seu desempenho na admissão e 48 horas após a internação. **Material e métodos:** Estudo de coorte prospectivo no qual os pacientes foram avaliados dentro de 24 horas da admissão e nos dias 3, 7, 30 e 90. Foram excluídos aqueles com internação por período inferior a 48 horas. Os modelos estudados foram calculados com exames da admissão e de 48 horas. **Resultados:** Foram incluídos 123 pacientes, com média de idade de $54,26 \pm 10,79$ anos, 76,4% do sexo masculino. Descompensação prévia foi relatada por 64,2% dos indivíduos. A média do MELD foi de $16,43 \pm 7,08$ e 52,0% dos pacientes eram Child-Pugh C. Vinte e sete pacientes (22,0%) evoluíram para óbito durante a internação hospitalar. Na admissão foram observadas as seguintes AUROC para prognóstico da mortalidade: MELD= $0,785 \pm 0,053$; MESO= $0,784 \pm 0,052$; Refit MELD= $0,782 \pm 0,050$; MELD-Na= $0,781 \pm 0,053$; Refit MELD-Na= $0,776 \pm 0,052$; iMELD= $0,770 \pm 0,053$ ($P > 0,05$ na comparação entre os modelos de admissão). Considerando a avaliação de 48 horas, as seguintes AUROCs foram obtidas: MELD= $0,882 \pm 0,039$; MESO= $0,880 \pm 0,041$; Refit MELD= $0,876 \pm 0,040$; Refit MELD-Na= $0,858 \pm 0,048$; MELD-Na= $0,858 \pm 0,049$; iMELD= $0,842 \pm 0,052$ ($P > 0,05$ na comparação entre os modelos de 48 horas). Quando os modelos executados na admissão foram comparados aos seus correspondentes calculados após 48 horas, AUROCs significativamente mais elevadas foram obtidas para todos os modelos ($P < 0,05$), com exceção do MELD-Na ($P = 0,075$) e iMELD ($P = 0,119$). Considerando pontos de corte escolhidos pelas curvas ROC, no geral foi observada sensibilidade semelhante nos dois momentos de cálculo, porém com significativo ganho em especificidade e VPP na avaliação de 48 horas. **Conclusão:**

Os modelos estudados apresentaram acurácia semelhante como preditores de mortalidade em cirróticos admitidos por descompensação aguda. No entanto, o desempenho destes modelos foi significativamente melhor quando aplicados 48 horas após a internação em relação a seu cálculo no momento da admissão.

Palavras chave: Cirrose hepática, mortalidade, sobrevida, prognóstico, *Model for End-Stage Liver Disease*.

ABSTRACT

Introduction: Patients admitted for acute decompensation of cirrhosis have elevated risk of death. Although MELD and its derivations are routinely used, few studies have investigated the performance and compared the accuracy of these models in the context of acute decompensation of cirrhosis. **Objectives:** To study MELD, MELD-Na, MESO, iMELD, Refit- MELD and Refit MELD-Na models as prognostic predictors in cirrhotic patients admitted for acute decompensation and to compare their performance between admission and 48 hours after admission. **Material and methods:** Prospective cohort study in which patients were evaluated within 24 hours of admission and on days 3, 7, 30 and 90. Patients hospitalized for less than 48 hours were excluded. The studied models were calculated based on exams of admission and 48 hours. **Results:** One hundred twenty three patients were included, with a mean age of 54.26 ± 10.79 years, 76.4% male. Prior decompensation was reported in 64.2% of the individuals. The average MELD score was 16.43 ± 7.08 and 52.0% of patients were Child-Pugh C. Twenty-seven patients (22.0%) died during hospitalization. Were observed on admission the following AUROC for prognosis of mortality: MELD= 0.785 ± 0.053 ; MESO= 0.784 ± 0.052 ; Refit MELD= 0.782 ± 0.050 ; MELD-Na= 0.781 ± 0.053 ; Refit MELD-Na= 0.776 ± 0.052 ; iMELD= 0.770 ± 0.053 ; ($P > 0.05$ in the comparison between the models of admission). Considering the assessment of 48 hours, the following AUROCs were obtained: MELD= 0.882 ± 0.039 ; MESO= 0.880 ± 0.041 ; Refit MELD= 0.876 ± 0.040 ; Refit MELD-Na= 0.858 ± 0.048 ; MELD-Na= 0.858 ± 0.049 ; iMELD= 0.842 ± 0.052 ($P > 0.05$ in the comparison between the models of 48 hours). When models executed on admission were compared to their corresponding model calculated after 48 hours, significantly higher AUROC were obtained for all models ($P < 0.05$), except for MELD-Na ($P = 0.075$) and iMELD ($P = 0.119$). Considering cutoff point chosen by ROC curves, overall was noted similar sensitivity in two moments of calculation, however with significant gain in specificity and PPV in the evaluation of 48 hours. **Conclusion:** The studied models showed similar accuracy as predictors of mortality in cirrhotic patients admitted for

acute decompensation. However, the performance of these models was significantly better when applied 48 hours after admission when compared to their calculation on admission.

Key words: Liver cirrhosis, mortality, survival, prognosis, Model for End-Stage Liver Disease

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| TABELA 1 – Características da casuística..... | 22 |
| TABELA 2 – Valores dos modelos prognósticos de acordo com a mortalidade hospitalar | 23 |
| TABELA 3 – Desempenho dos modelos prognósticos calculados na admissão em prever mortalidade hospitalar | 27 |
| TABELA 4 – Desempenho dos modelos prognósticos calculados 48 horas após admissão em prever mortalidade hospitalar | 27 |
| FIGURA 1 - Curva ROC calculada para admissão | 25 |
| FIGURA 2 – Curva ROC calculada para 48 horas pós admissão | 26 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|----------------------|----------------------------------------------------------|
| ADM | Admissão |
| AUROC | Área sob a curva ROC |
| CTP | Child-Turcotte-Pugh |
| DP | Desvio Padrão |
| HBV | Vírus da Hepatite B |
| HCV | Vírus da Hepatite C |
| HDA | Hemorragia Digestiva Alta |
| HU | Hospital Universitário |
| iMELD | <i>Integrated MELD</i> |
| MELD | <i>Model for End-Stage Liver Disease</i> |
| MELD-Na | MELD com Incorporação do Sódio |
| MESO | <i>Model for End-Stage Liver Disease to Sodium Index</i> |
| PBE | Peritonite Bacteriana Espontânea |
| Refit MELD | |
| Refit MELD-Na | <i>Revised Model for End-Stage Liver Disease</i> |
| RNI | Razão Normalizada Internacional |
| ROC | <i>Receiver Operating Characteristic</i> |
| SNa | Sódio Sérico |
| SPSS | <i>Statistical Package for the Social Sciences</i> |
| TCLE | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido |
| TIPS | <i>Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt</i> |
| VPN | Valor Preditivo Negativo |
| VPP | Valor Preditivo Positivo |
| UFSC | Universidade Federal de Santa Catarina |

SUMÁRIO

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO | 15 |
| 2. MATERIAL E MÉTODOS | 19 |
| 2.1 PACIENTES | 19 |
| 2.2 PROCEDIMENTOS | 19 |
| 2.3 MODELOS PROGNÓSTICOS | 20 |
| 2.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA | 20 |
| 3. RESULTADOS | 21 |
| 3.1 CARACTERÍSTICA DA CASUÍSTICA | 21 |
| 3.2 AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DOS MODELOS PROGNÓSTICOS | 23 |
| 4. DISCUSSÃO | 29 |
| 5. CONCLUSÃO | 33 |
| REFERÊNCIAS | 35 |
| APÊNDICE A – Questionário para coleta de dados | 41 |
| APÊNDICE B – Certificado de aprovação do Comitê de Ética em pesquisa em seres humanos | 45 |
| APÊNDICE C – Termo de Consentimento Livre Esclarecido | 47 |
| ANEXO 1 – Fórmula para cálculos dos modelos prognósticos | 49 |
| ANEXO 2 – Escore de Child-Turcotte-Pugh | 50 |

1. INTRODUÇÃO

A cirrose é o estágio final da doença hepática crônica, caracterizada pelo desarranjo difuso da arquitetura hepática normal e posterior substituição por nódulos regenerativos de estrutura aberrante e circundados por fibrose (1). As principais características morfológicas da cirrose hepática incluem fibrose difusa, nódulos de regeneração, alteração na arquitetura lobular e estabelecimento de *shunts* vasculares intrahepáticos entre os vasos aferentes (veia porta e artéria hepática) e eferentes (veia hepática) do fígado. Todas estas modificações contribuem para o desenvolvimento da hipertensão portal e suas complicações relacionadas.

A hipertensão portal é, de fato, o principal mecanismo de óbito em pacientes cirróticos (1) e esta fase avançada ou terminal é a via final comum de uma série de doenças de etiologias diversas que acometem o fígado, como a doença hepática alcoólica, hepatites crônicas virais e autoimunes, além das desordens metabólicas, vasculares ou biliares.

Mais de 40 mil mortes por ano estão relacionadas a complicações da cirrose hepática nos Estados Unidos da América. Esta enfermidade também é responsável por significativa morbidade e gastos com saúde pública, além de mais de 150 mil hospitalizações anuais, com custo médio de quatro bilhões de dólares ao ano (2). Segundo dados do Ministério da Saúde, no Brasil, a cirrose hepática é uma das doenças crônicas mais importantes, tendo sido responsável por 9187 mortes apenas no ano de 2008.

A história natural dos pacientes com cirrose hepática pode ser caracterizada por uma fase assintomática, denominada de “cirrose compensada” seguida por uma rápida e progressiva fase marcada pelo desenvolvimento de complicações atribuídas a hipertensão portal e/ou falência hepática, conhecida como “cirrose descompensada.” Na fase compensada, a pressão portal pode ser normal ou abaixo do limiar identificado para o desenvolvimento de varizes esofágicas ou ascite. Com a progressão da doença, a pressão portal aumenta e a função hepática diminui, o que resulta no aparecimento de ascite, hemorragia digestiva, encefalopatia e icterícia. O desenvolvimento de qualquer uma destas complicações marca a transição de uma fase compensada para descompensada. O desenvolvimento de carcinoma hepatocelular pode acelerar o curso da doença em qualquer estágio. A transição de um estágio compensado para descompensado ocorre numa porcentagem em torno de 5 a 7% ao ano (3).

Graus avançados de cirrose levam a uma síndrome complexa que envolve diferentes órgãos, entre eles, o cérebro, o coração e a circulação sistêmica, as adrenais, pulmões e os rins. A disfunção destes órgãos, isoladamente ou, mais frequentemente, em combinação, é responsável pela alta morbidade e mortalidade da falência hepática crônica (4).

Por mais de 30 anos, o escore de Child-Turcotte-Pugh (CTP) tem sido usado como principal ferramenta em avaliar o prognóstico de pacientes com cirrose. Este escore é baseado em cinco variáveis (ascite, encefalopatia hepática, bilirrubinas e albumina séricas e tempo de protrombina) que foram empiricamente selecionados. Este escore provou ser uma ferramenta útil em diversas situações, no entanto, possui algumas limitações que inclui a subjetividade na interpretação da ascite, assim como da encefalopatia (5).

No início dos anos 2000, o escore de MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) surgiu como uma simples e mais objetiva alternativa ao escore de CTP. Este escore é a versão modificada de uma ferramenta desenvolvida por Malinchoch e colaboradores (5) com base na experiência de sobrevivência de 231 pacientes submetidos ao *shunt* portossistêmico transjugular intrahepático (TIPS), e posteriormente, foi demonstrado ser um bom preditor de mortalidade em três meses nas diversas subpopulações de pacientes com doença hepática (6,7). As três variáveis que fazem parte do escore de MELD foram selecionadas com base em análises estatísticas e não de forma empírica, ao contrário do ocorrido com o escore de CTP. De forma interessante, junto à dosagem de bilirrubinas séricas e à relação normalizada internacional (RNI), que são marcadores básicos de função hepática, o terceiro componente do MELD é a creatinina sérica, que é essencialmente um marcador de função renal (8). No Brasil, o escore de MELD foi adotado como critério para alocação de pacientes listados para transplante hepático a partir de junho de 2006 (9).

Estudos recentes têm demonstrado que a incorporação dos níveis de sódio sérico (SNa) ao cálculo do MELD pode melhorar a acurácia desta ferramenta prognóstica. A hiponatremia está associada com síndrome hepatorenal, ascite e maior mortalidade na cirrose (10). A adição do SNa ao escore MELD (MELD-Na score), em comparação com o MELD tradicional, melhora a predição de mortalidade em curto prazo em pacientes cirróticos (10–13). Naqueles pacientes em lista de transplante hepático, Kim e colaboradores estimaram que, a utilização do MELD-Na evitaria cerca de 7% das mortes em lista de transplante hepático quando comparado ao MELD isolado (10).

Biggins e colaboradores, em 2006, concluíram em seu estudo multicêntrico, que a inclusão do SNa ao MELD resultou em aumento na capacidade prognóstica deste modelo em prever a mortalidade em 6 meses de pacientes cirróticos em lista de transplante hepático (14). Além disso, outros dois estudos recentes também avaliaram o prognóstico de pacientes cirróticos com modelos baseados no MELD, como o iMELD (*integrated Model for End-Stage Liver Disease*) e o índice MESO (*Model for End-Stage Liver Disease to sodium index*), sendo que ambos também utilizam o SNa nas suas equações no intuito de melhorar seu poder prognóstico (15,16). Outras modificações do escore MELD foram publicadas em 2011 (17). Versões que incorporaram coeficientes e restabeleceram limites inferiores e superiores para as variáveis do MELD e do MELD-Na foram propostas para otimização dos modelos. Estes escores, chamados de Refit MELD e o Refit MELDNa, foram mais eficientes como preditores prognósticos em pacientes listados para transplante hepático quando comparados aos modelos originais (17).

Ainda que vários modelos prognósticos tenham sido propostos para os pacientes cirróticos em lista de transplante, o desempenho destes escores como preditores de mortalidade em pacientes admitidos por descompensações agudas da doença ainda não foi adequadamente investigado. O objetivo do presente estudo foi estudar os modelos MELD, MELD-Na, MESO, iMELD, Refit MELD e Refit MELD-Na como preditores prognósticos em cirróticos admitidos por descompensações agudas, comparando o seu desempenho na admissão e 48 horas após a internação.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 PACIENTES

Trata-se de um estudo prospectivo que incluiu pacientes admitidos no serviço de emergência de hospital terciário brasileiro por descompensações agudas da cirrose hepática (ascite, encefalopatia hepática, sangramento digestivo ou infecções bacterianas, incluindo a combinação de qualquer um dos anteriores). Foram excluídos os indivíduos com internações para procedimentos eletivos; internações não relacionadas a complicações da cirrose hepática ou por período inferior a 48 horas; ausência de exames laboratoriais para cálculo dos modelos prognósticos na admissão e/ou 48 horas após a internação; e recusa ou incapacidade do paciente ou responsável de compreender os termos do TCLE. No caso de mais de uma internação durante o período do estudo, apenas a mais recente foi avaliada.

O diagnóstico de cirrose hepática foi estabelecido histologicamente (quando disponível), ou clinicamente (pela combinação de achados de imagem, laboratoriais e clínicos, além de evidência de hipertensão portal).

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

2.2 PROCEDIMENTOS

Os pacientes foram avaliados nas primeiras 12 horas de internação por um dos pesquisadores envolvidos e as seguintes variáveis clínicas foram coletadas: Idade, gênero, etiologia da cirrose, descompensação atual e prévia. Etilismo atual foi definido como um consumo médio de 21 doses de bebida alcoólica ou mais por semana para homem e 14 ou mais doses por semana para mulheres durante quatro semanas anteriores à inclusão no estudo (uma dose padrão de bebida alcoólica é equivalente a 12g de álcool absoluto) (18). Todos os pacientes foram submetidos à avaliação laboratorial até 12 horas após admissão hospitalar e após 48 horas de internação, sendo considerados para o estudo: creatinina, sódio, bilirrubina total e relação normatizada internacional (RNI). Os pacientes foram acompanhados durante a internação para definição do desfecho estudado (mortalidade hospitalar). A classificação de CTP foi utilizada para caracterização da casuística (19).

2.3 MODELOS PROGNÓSTICOS

Os seguintes modelos prognósticos foram calculados com base nos exames executados na admissão e 48 horas após a internação: MELD (6), MELD-Na (14), MESO (16), iMELD (15), Refit MELD e Refit MELD-Na (17).

2.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi efetuado o teste de Kolmogorov-Smirnov para avaliar a normalidade da distribuição das variáveis. As variáveis contínuas foram comparadas por meio dos testes “t” de Student no caso de distribuição normal ou Mann-Whitney nos demais casos. As variáveis categóricas foram avaliadas pelo teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher conforme apropriado. A acurácia dos modelos prognósticos foi analisada através de curvas ROC (*receiver operating characteristics*) e através do cálculo da sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo para os pontos de corte escolhidos. As comparações das curvas ROC foram realizadas pelo software *MedCalc* versão 12.4 (*MedCalc Software, Mariakerke, Belgium*) pela técnica descrita por Hanley & McNeil (25). Valores de P menor que 0,05 foram considerados de significância estatística. Todos os testes utilizados são bi-caudais e foram executados pelo programa estatístico SPSS, versão 17.0 (SPSS, Chicago, IL, EUA).

3. RESULTADOS

3.1 CARACTERÍSTICAS DA CASUÍSTICA

No período entre dezembro de 2010 e novembro de 2012, 199 admissões por descompensações agudas da cirrose hepática foram realizadas. Quando considerada apenas a internação mais recente, 140 indivíduos foram avaliados para inclusão. Foram excluídos 13 pacientes que permaneceram internados por menos de 48 horas e quatro indivíduos por ausência de exames laboratoriais. Sendo assim, foram elegíveis para a pesquisa 123 pacientes.

A média de idade dos pacientes foi de $54,26 \pm 10,79$ anos, sendo a maioria do gênero masculino (76,4%) e da raça branca (56,9%). Consumo atual de álcool foi relatado por 42,3% dos pacientes. As principais causas de cirrose hepática foram vírus da hepatite C e álcool, em 50 (40,7%) e 49 (39,8%) pacientes, respectivamente. Episódio prévio de descompensação da doença hepática foi referido por 79 pacientes (64,2%) e 52,0% deles foram classificados como CTP C.

Quando avaliados quanto às complicações presentes na admissão, ascite foi observada em 52,0% dos casos, hemorragia digestiva alta em 56,9% e encefalopatia hepática em 62,6%. Em relação aos quadros infecciosos, PBE estava presente em 15,4% dos casos e outras infecções em 17,1% da amostra (tabela 1).

Tabela 1. Características dos 123 indivíduos admitidos no HU-UFSC entre dez/2010 a Nov/2012 por descompensação aguda da cirrose hepática.

| | Todos (n = 123) | Sobreviventes (n = 96) | Óbito (n = 27) | P |
|------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|---------------------------|------------------|
| Média de idade (anos) ± DP | 54,26 ± 10,79 | 53,53 ± 10,94 | 52,30 ± 10,39 | 0,601 |
| Sexo masculino | 94 (76,4%) | 73 (76,0%) | 21 (77,8%) | 0,851 |
| Causa da cirrose | | | | |
| HCV | 50 (40,7%) | 39 (40,6%) | 11 (40,7%) | 0,991 |
| HBV | 4 (3,3%) | 4 (4,2%) | 0 (0%) | 0,575 |
| Álcool | 49 (39,8%) | 35 (36,5%) | 14 (51,9%) | 0,149 |
| Criptogênica | 7 (5,7%) | 7 (7,3%) | 0 (0%) | 0,346 |
| Outras | 13 (10,6%) | 11 (11,5%) | 2 (7,4%) | 0,731 |
| Primeira descompensação | 44 (35,8%) | 34 (35,4%) | 10 (37,0%) | 0,877 |
| Etilismo atual | 52 (42,3%) | 37 (38,5%) | 15 (55,6%) | 0,114 |
| Ascite atual | 64 (52,0%) | 40 (41,7%) | 24 (88,9%) | <0,001 |
| Sangramento digestivo | 70 (56,9%) | 58 (60,4%) | 12 (44,4%) | 0,139 |
| Encefalopatia hepática | 77 (62,6%) | 55 (57,3%) | 22 (81,5%) | 0,022 |
| PBE | 19 (15,4%) | 10 (10,4%) | 9 (33,3%) | 0,007 |
| Outras infecções | 21 (17,1%) | 13 (13,5%) | 8 (29,6%) | 0,079 |
| Creatinina (mg/dL), mediana | 1,10 | 1,00 | 1,50 | <0,001 |
| Sódio (mEq/L), mediana | 136,00 | 136,00 | 134,00 | 0,208 |
| RNI, mediana | 1,40 | 1,38 | 1,57 | 0,023 |
| Bilirrubina total (mg/dL), mediana | 1,70 | 1,40 | 2,70 | 0,019 |
| Classificação de CTP | | | | |
| A | 15 (12,2%) | 15 (15,6%) | 0 (0%) | 0,040 |
| B | 44 (35,8%) | 39 (40,6%) | 5 (18,5%) | 0,034 |
| C | 64 (52,0%) | 42 (43,8%) | 22 (81,5%) | 0,001 |

DP, Desvio Padrão; HCV, Vírus hepatite C; HBV, Vírus hepatite B; PBE, Peritonite Bacteriana Espontânea; mg/dL, Miligramas por Decilitro; mEq/L, Miliequivalente por litro; RNI, Relação Normalizada Internacional; CTP, Child-Turcotte-Pugh.

3.2 AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DOS MODELOS PROGNÓSTICOS

Dos indivíduos incluídos no estudo, 27 (22,0%) evoluíram para óbito durante a internação hospitalar. Quando estes indivíduos foram comparados aos demais, eles apresentaram maiores proporções de ascite ($P < 0,001$), encefalopatia hepática ($P = 0,022$) e PBE ($P = 0,007$) na admissão. Além disso, aqueles que evoluíram para óbito foram classificados como CTP C com maior frequência ($P < 0,001$). Houve uma tendência a maior taxa de outras complicações infecciosas entre os que morreram quando comparados aos demais ($P = 0,079$). Não foram observadas diferenças quanto às demais variáveis (Tabela 1).

A tabela 2 mostra os valores dos modelos MELD, MELD-Na, MESO, iMELD, ReFit MELD e ReFit MELD-Na na admissão e de 48 horas. Foram observadas médias significativamente mais elevadas ($P < 0,001$) de todos os modelos entre os indivíduos que morreram quando comparados aos sobreviventes.

Tabela 2. Valores dos modelos prognósticos nos indivíduos incluídos na análise e de acordo com a mortalidade hospitalar.

| | Todos (n = 123) | Sobreviventes (n = 96) | Óbito (n = 27) | P ^t |
|----------------------|--------------------|---------------------------|-------------------|----------------|
| Admissão | | | | |
| MELD | 16,43 ± 7,08 | 14,73 ± 5,92 | 22,44 ± 7,70 | <0,001 |
| MELD-Na | 19,12 ± 7,38 | 17,45 ± 6,48 | 25,06 ± 7,44 | <0,001 |
| MESO | 1,23 ± 0,55 | 1,09 ± 0,47 | 1,69 ± 0,59 | <0,001 |
| iMELD | 38,12 ± 9,22 | 36,21 ± 8,42 | 44,90 ± 8,84 | <0,001 |
| ReFit MELD | 16,51 ± 6,98 | 14,93 ± 6,09 | 22,16 ± 7,11 | <0,001 |
| ReFit MELD-Na | 16,67 ± 6,46 | 15,26 ± 5,83 | 21,69 ± 6,19 | <0,001 |
| 48 horas | | | | |
| MELD | 15,67 ± 7,32 | 13,25 ± 5,07 | 24,28 ± 7,64 | <0,001 |
| MELD-Na | 17,99 ± 7,37 | 15,68 ± 5,41 | 26,21 ± 7,62 | <0,001 |
| MESO | 1,16 ± 0,55 | 0,97 ± 0,37 | 1,82 ± 0,59 | <0,001 |
| iMELD | 36,52 ± 8,71 | 33,89 ± 6,30 | 45,88 ± 9,71 | <0,001 |
| ReFit MELD | 15,73 ± 7,25 | 13,44 ± 5,33 | 23,88 ± 7,38 | <0,001 |
| ReFit MELD-Na | 15,79 ± 6,52 | 13,78 ± 4,89 | 22,95 ± 6,63 | <0,001 |

MELD, *Model for End-Stage Liver Disease*; MELD-Na, MELD com incorporação do sódio sérico; MESO, *Model for End-Stage Liver Disease to Sodium Index*; iMELD, *integrated MELD*; ReFit MELD e ReFit MELD-Na, *Revised Model for End-Stage Liver Disease*; t, teste “t” de Student.

Foram criadas curvas ROC dos modelos (Figura 1 e 2) estudados nos diferentes momentos da internação para avaliação do seu desempenho em prever mortalidade hospitalar. Na admissão (Figura 1) foram observados os seguintes valores de área sob a curva ROC: MELD: $0,785 \pm 0,053$; MESO: $0,784 \pm 0,052$; Refit MELD: $0,782 \pm 0,050$; MELD-Na: $0,781 \pm 0,053$; Refit MELD-Na: $0,776 \pm 0,052$; iMELD: $0,770 \pm 0,053$. Não foram observadas diferenças significativas quando os modelos prognósticos calculados na admissão foram comparados entre si ($P > 0,05$). Os mesmos modelos foram calculados após 48 horas de internação hospitalar (Figura 2), sendo obtidas as seguintes AUROCs: MELD: $0,882 \pm 0,039$; MESO: $0,880 \pm 0,041$; Refit MELD: $0,876 \pm 0,040$; Refit MELD-Na: $0,858 \pm 0,048$; MELD-Na: $0,858 \pm 0,049$; iMELD: $0,842 \pm 0,052$. Mais uma vez não foram observadas diferenças na comparação entre os modelos calculados após 48 horas da admissão ($P > 0,05$). No entanto, quando os modelos executados na admissão foram comparados aos seus correspondentes calculados após 48 horas, AUROCs significativamente mais elevadas foram observadas para o MELD-48 vs. MELD-Adm ($P = 0,015$), MESO-48 vs. MESO-Adm ($0,015$), Refit MELD-48 vs. Refit MELD-Adm ($P = 0,011$) e ReFit MELD-Na-48 vs. Refit MELD-Na-Adm ($P = 0,049$). Houve uma tendência de maior AUROC do modelo MELD-Na-48 vs. MELD-Na-Adm ($P = 0,075$). Não foram observadas diferenças estatísticas na comparação do modelo iMELD-48 vs. iMELD-Adm ($P = 0,119$).

Figura 1 – Curvas ROC calculadas no momento da admissão dos modelos prognósticos referentes aos 123 pacientes internados por descompensação aguda da cirrose hepática

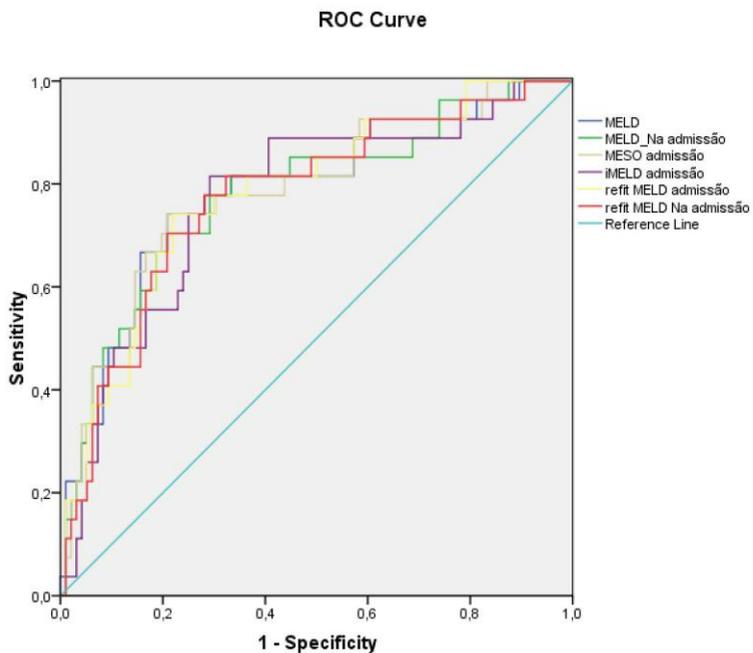
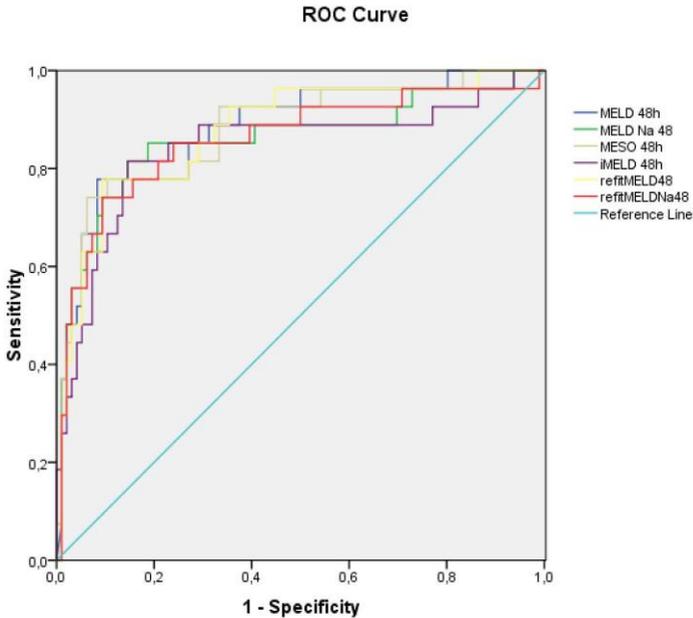


Figura 2 – Curvas ROC calculadas 48 horas pós admissão dos modelos prognósticos referentes aos 123 pacientes internados por descompensação aguda da cirrose hepática



Baseado na curva ROC, os melhores pontos de corte foram escolhidos para os modelos estudados na admissão e após 48 horas (tabelas 3 e 4). No geral foi notada sensibilidade semelhante nos dois momentos de cálculo dos modelos, porém com significativo ganho em especificidade e valor preditivo positivo (VPP) na avaliação de 48 horas. Na admissão, um desempenho muito similar foi observado para os diversos modelos, no entanto, o modelo MELD-Na apresentou menor sensibilidade (70%) e os modelos iMELD e Refit-MELD-Na apresentaram menor especificidade (70% e 72%, respectivamente) quando comparados aos demais. Na avaliação de 48 horas, mais uma vez os modelos apresentaram desempenho semelhante com exceção do iMELD que mostrou uma especificidade ligeiramente inferior aos demais (86%).

Tabela 3. Desempenho dos pontos de corte dos modelos prognósticos calculados na admissão em prever mortalidade hospitalar.

| Modelo | Ponto de corte | Sensibilidade (%) | Especificidade (%) | VPP (%) | VPN (%) |
|---------------|----------------|-------------------|--------------------|---------|---------|
| MELD | 17,5 | 74 | 77 | 48 | 91 |
| MELD-Na | 22,0 | 70 | 79 | 49 | 90 |
| MESO | 1,3 | 74 | 78 | 49 | 91 |
| iMELD | 39,0 | 81 | 70 | 43 | 93 |
| Refit MELD | 18,0 | 74 | 78 | 49 | 91 |
| Refit MELD-Na | 17,0 | 78 | 72 | 44 | 92 |

VPP, valor preditivo positivo; VPN, valor preditivo negativo; MELD, *Model for End-Stage Liver Disease*, MELD-Na, MELD com incorporação do sódio; MESO, *Model for End-Stage Liver Disease to Sodium Index*; iMELD, *integrated MELD*; Refit MELD e Refit MELD-Na, *Revised Model for End-Stage Liver Disease*.

Tabela 4. Desempenho dos pontos de corte dos modelos prognósticos calculados 48 horas após a admissão em prever mortalidade hospitalar.

| Modelo | Ponto de corte | Sensibilidade (%) | Especificidade (%) | VPP (%) | VPN (%) |
|---------------|----------------|-------------------|--------------------|---------|---------|
| MELD | 19,5 | 77 | 91 | 70 | 94 |
| MELD-Na | 23,0 | 74 | 90 | 67 | 92 |
| MESO | 1,5 | 74 | 93 | 74 | 93 |
| iMELD | 40,0 | 78 | 86 | 62 | 93 |
| Refit MELD | 19,5 | 78 | 90 | 68 | 93 |
| Refit MELD-Na | 20,0 | 74 | 91 | 69 | 93 |

VPP, valor preditivo positivo; VPN, valor preditivo negativo; MELD, *Model for End-Stage Liver Disease*, MELD-Na, MELD com incorporação do sódio; MESO, *Model for End-Stage Liver Disease to Sodium Index*; iMELD, *integrated MELD*; Refit MELD e Refit MELD-Na, *Revised Model for End-Stage Liver Disease*.

4. DISCUSSÃO

A determinação do prognóstico é parte essencial na avaliação inicial de qualquer doença. Não é apenas a base para as informações que um médico fornece ao paciente, mas é também a base para qualquer tomada de decisão. Pacientes cirróticos admitidos por desconcompensações agudas apresentam risco elevado de morte e a identificação de marcadores preditores de má evolução poderia permitir uma melhor estratificação de risco, eventualmente norteando a escolha medidas terapêuticas mais apropriadas para cada caso.

Em uma revisão sistemática publicada em 2006, D'Amico e colaboradores, identificaram 118 estudos de avaliação prognóstica em cirróticos, que incluíram quase 24 mil pacientes (3). Estes autores observaram um significativo incremento no número de estudos publicados nos últimos anos, o que poderia ser um indício indireto de incertezas e insatisfações com os escores prognósticos disponíveis.

Este estudo comparou o MELD com outras cinco novas escalas prognósticas que utilizam o SNa e idade na sua fórmula original, tanto na sua análise de admissão quanto após 48 horas de internação hospitalar. Foi identificado que AUROC tanto do MELD, MELD-Na, iMELD, MESO, Refit-MELD e Refit-MELD-Na tiveram resultados semelhantes em avaliar o prognóstico a curto e médio prazo de pacientes com cirrose hepática descompensada. A análise destas mesmas ferramentas prognósticas obtiveram maiores AUROC quando avaliadas de forma independente nas 48 horas após admissão hospitalar, quando comparadas aos modelos de admissão. Acerca dos seis modelos estudados, o MELD teve a maior AUROC nos dois períodos analisados, porém, sem diferenças significativas entre as demais ferramentas empregadas, tanto de admissão quanto de 48 horas. De forma curiosa, o incremento do SNa ao MELD, o iMELD também toma em conta o fator idade. A idade foi associada ao risco de mortalidade como variável contínua, com pacientes mais idosos tendo pior prognóstico. A associação do envelhecer com mortalidade em cirróticos já foi demonstrada previamente por Luca e colaboradores (15), ao avaliar retrospectivamente 310 pacientes em lista de transplante hepático submetidos ao TIPS, onde foi observado que o aumento da idade como variável contínua, estava associada a maior mortalidade (IC95% RR 1,02-1,42 p=0,027) (15). Nos últimos anos, revisão sistemática de 118 estudos prognósticos em pacientes com cirrose, deixa claro que a idade é o fator prognóstico mais importante e de forma independente na

sobrevida (3). Pode-se sugerir que o envelhecimento reflete a duração prolongada da cirrose e assim, doença hepática mais agressiva.

Um dos aspectos importantes do MELD e seus modelos derivados, é que eles são variáveis contínuas e representam o espectro de gravidade da doença. No entanto, ao se usar pontos de corte mais discriminativos da curva ROC para diferentes modelos, eles podem fornecer informações adicionais em certos cenários clínicos. Notadamente, quando analisados os dados referentes apenas à admissão, estes modelos possuem baixo valor preditivo positivo (todos menores que 50%), no entanto, alto valor preditivo negativo (todos acima de 90%). Por exemplo: o paciente com MELD 17,5 (tabela 3) terá 91% de chance de sobrevida em três meses. Quando analisados estes mesmos dados para os valores aferidos nas 48 horas pós admissão, ao se elevar o MELD para 19,5 (tabela 4); observa-se melhor valor preditivo positivo (70%), assim como discreta melhora também no valor preditivo negativo (94%). Esta constatação implica na possibilidade de sobreviver durante certo período de tempo (três meses) para os pacientes com uma pontuação de corte menor do que o selecionado é bastante elevado. A partir de curvas de sobrevida, foram avaliados pontos de corte destes seis modelos e que eles podem discernir entre pacientes e seus prognósticos. Embora a AUROC aferida pelo MELD fosse maior que as do MELD-Na, MESO, iMELD, Refit-MELD e Refit-MELD-Na, tanto na análise da admissão, quanto nas 48 horas pós admissão, as comparações não apresentaram diferenças significativas, apesar de terem conseguidos melhores valores para AUROC na análise de 48 horas.

No entanto, o MELD ainda tem algumas limitações potenciais (22–25). Encefalopatia hepática, sangramento por ruptura de varizes esofágicas e peritonite bacteriana espontânea são complicações comuns em pacientes cirróticos e são considerados indicadores para inclusão em lista de transplante hepático. Pacientes com todas estas complicações possuem reduzida sobrevida em longo prazo e nenhuma destas complicações está compreendida no cálculo do MELD. Foi observado neste estudo, associação entre algumas destas complicações com mais elevada taxa de óbito. O desenvolvimento de PBE em cirróticos já foi relatado e está associado ao aumento no escore de MELD (26). Além disso, Fernández e colaboradores também observaram que a antibioticoprofilaxia primária nestes pacientes com cirrose hepática avançada e baixos valores de proteína no líquido ascítico estava associada a significativo impacto no desenvolvimento de PBE (7% vs 61%, $P < 0.001$) ou síndrome hepatorenal (28% vs 41%, $P < 0.02$) em 1

ano, assim como aumento na sobrevida em 3 meses e 1 ano (27). Estas linhas de evidência são consistentes com o fato de que pacientes com PBE possuem elevado MELD e seus derivados, com destaque para o papel da PBE na história natural da cirrose hepática.

Assim como a PBE, pacientes com encefalopatia hepática também possuem maior valor de MELD quando comparados àqueles sem. Sua ocorrência possui clara associação com baixa sobrevida e aumento do MELD ao longo do tempo (26–36).

Outra característica importante a ser considerada é a proporção de pacientes que evoluíram com desfecho fatal ao se comparar valores de creatinina em ambos grupos. A presença de disfunção renal é considerada importante sinal de deteriorização da doença hepática com mais óbitos, fato este observado na presente corte de pacientes (tabela 1), possivelmente relacionada à maior predisposição ao desenvolvimento de síndrome hepatorenal. A falência renal, relacionada à redução do volume circulante efetivo, permanece como causa comum de óbito em pacientes com cirrose descompensada (39). Fernández-Esparach e colaboradores identificaram que a creatinina sérica possui impacto determinante no prognóstico destes pacientes, ao lado de outras três variáveis como pressão arterial média, CTP excreção renal de água ao avaliarem 216 pacientes cirróticos admitidos por descompensação com ascite (40)

Por outro lado, o escore de MELD tem outras vantagens quando comparada ao escore de CPT. Inicialmente, pelo fato dos parâmetros avaliados serem variáveis objetivas, sendo assim, estão menos sujeitos a variabilidade interobservadores quando se compara ao modelo proposto por CTP. E por fim, por se tratar de uma ferramenta dinâmica, a medida que o MELD aumenta em virtude da deteriorização da creatinina, bilirrubina ou RNI, o mesmo não é visto com o escore de CTP, uma vez que este último engloba variáveis fixas, uma vez atingido o valor definido (41).

O fato de termos identificado também elevados valores de MELD em pacientes com desfecho fatal, reflete seu valor preditivo baseado em resultados de bioquímica, que combinados desta maneira, mostram claramente a gravidade da cirrose hepática. Se tomarmos em consideração os valores de RNI, creatinina e bilirrubina separadamente, provavelmente não identificaremos a mesma preditiva significância.

Este estudo nos evidencia duas importantes implicações. Primeira, a habilidade preditiva do MELD não foi aperfeiçoada pela incorporação do SNa nas suas novas formulações que a utilizaram. Segundo, foi identificado que o MELD isolado teve o melhor valor

preditivo dentro dos seis modelos estudados, nos dois momentos avaliados, no entanto, não foram identificadas diferenças estatísticas entre MELD, MELD-Na, iMELD, MESO, Refit-MELD e Refit-MELD-Na, o que sugere que estes seis modelos possuem a mesma acurácia.

O uso destas diversas escalas prognósticas, como MELD, MELD-Na, MESO, iMELD, Refit-MELD e Refit-MELD-Na e sua análise em dois momentos (admissão e 48 horas) na tentativa de melhorar o prognóstico destas ferramentas, não foram especificamente avaliadas como preditor de mortalidade em pacientes com cirrose hepática descompensada nos estudos publicados na literatura, o que nos fornece certa originalidade à metodologia empregada nesta pesquisa.

Em consoante aos dados existentes na literatura, a mortalidade observada neste estudo é similar àqueles já publicados (37-38, 42-45).

5. CONCLUSÕES

Não foram observadas diferenças significativas nos seis modelos que utilizam o MELD como ferramenta prognóstica nos pacientes com cirrose hepática descompensada.

O MELD e seus derivados possuem correlação com a função hepática residual e capacidade em prever a mortalidade em um amplo espectro de hepatopatias. Sua variação em certo período de tempo pode corresponder a mudanças dinâmicas na função hepática e seu aumento pode ser previsto em pacientes com cirrose descompensada, principalmente naqueles com surgimento de ascite ou encefalopatia hepática.

Maiores valores de MELD nos pacientes com desfechos fatais puderam ser observados naqueles que desenvolveram ascite, encefalopatia hepática, PBE, maiores valores de creatinina, bilirrubinas ou RNI.

Aumentos seriados nos valores do MELD e seus derivados estão relacionados a maior valor preditivo e superioridade ao MELD isolado ao se avaliar desfechos fatais. A determinação em dois momentos do MELD fornece informações atualizadas da gravidade da doença e assim na tomada de condutas mais agressivas. Por outro lado, o decréscimo nos valores seriados do MELD provavelmente pode indicar a correção de um fator reversível, sendo assim, ocasionando menor risco de mortalidade.

Em suma, a análise em dois momentos do MELD transmite informação clínica adicional e deve ser considerado como fator preditivo, especialmente quando pacientes com baixo MELD e que porventura venham a aumentá-lo progressivamente durante o seguimento destes pacientes.

REFERÊNCIAS

- 1 Pinzani, M.; Rosselli, M.; Zuckermann, M. Liver cirrhosis. **Best practice & research. Clinical gastroenterology**, v. 25, n. 2, p. 281–90, 2011.
- 2 Volk, M.L.; et al. Hospital readmissions among patients with decompensated cirrhosis. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 107, n. 2, p. 247–52, 2012.
- 3 D’Amico, G.; Garcia-Tsao, G.; Pagliaro, L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. **Journal of Hepatology**, v. 44, n. 1, p. 217–31, 2006.
- 4 Solà, E.; Ginès, P. Renal and circulatory dysfunction in cirrhosis: current management and future perspectives. **Journal of Hepatology**, v. 53, n. 6, p. 1135–45, 2010.
- 5 Malinchoc, M.; et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. **Hepatology**, v. 31, n. 4, p. 864–71, 2000.
- 6 Kamath, P.S.; et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. **Hepatology**, v. 33, n. 2, p. 464–70, 2001.
- 7 Wiesner, R.; et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. **Gastroenterology**, v. 124, n. 1, p. 91–6, 2003.
- 8 Francoz, C.; et al. The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. **Journal of Hepatology**, v. 52, n. 4, p. 605–13, 2010.
- 9 Marroni, C.P.; et al. MELD scores with incorporation of serum sodium and death prediction in cirrhotic patients on the waiting list for liver transplantation: a single center experience in southern Brazil. **Clinical transplantation**, v. 26, n. 4, p. E395–401, 2012.

- 10 Kim, W.R.; et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. **The New England Journal of Medicine**, v. 359, n. 10, p. 1018–26, 2008.
- 11 Cárdenas, A.; Ginès, P. Predicting mortality in cirrhosis--serum sodium helps. **The New England Journal of Medicine**, v. 359, n. 10, p. 1060–2, 2008.
- 12 Biggins, S.W.; et al. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. **Hepatology**, v. 41, n. 1, p. 32–9, 2005.
- 13 Heuman, D.M.; et al. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. **Hepatology**, v. 40, n. 4, p. 802–10, 2004.
- 14 Biggins, S.W.; et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. **Gastroenterology**, v. 130, n. 6, p. 1652–60, 2006.
- 15 Luca, A.; et al. An integrated MELD model including serum sodium and age improves the prediction of early mortality in patients with cirrhosis. **Liver transplantation**, v. 13, n. 8, p. 1174–80, 2007.
- 16 Huo, T.-I.; et al. Model for end-stage liver disease score to serum sodium ratio index as a prognostic predictor and its correlation with portal pressure in patients with liver cirrhosis. **Liver international**, v. 27, n. 4, p. 498–506, 2007.
- 17 Leise, M.D.; et al. A revised model for end-stage liver disease optimizes prediction of mortality among patients awaiting liver transplantation. **Gastroenterology**, v. 140, n. 7, p. 1952–60, 2011.
- 18 Addolorato, G.; et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. **Lancet**, v. 370, n. 9603, p. 1915–22, 2007.

- 19 Angermayr, B.; et al. Child-Pugh versus MELD score in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. **Gut**, v. 52, n. 6, p. 879–85, 2003.
- 20 Ginés, P.; et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. **Hepatology**, v. 7, n. 1, p. 122–8, 1987.
- 21 Jongh, F.E. de; et al. Survival and prognostic indicators in hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of the liver. **Gastroenterology**, v. 103, n. 5, p. 1630–5, 1992.
- 22 Mishra, P.; et al. Applicability of MELD as a short-term prognostic indicator in patients with chronic liver disease: an Indian experience. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 22, n. 8, p. 1232–5, 2007.
- 23 Neuberger, J. Allocation of donor livers--is MELD enough? **Liver transplantation**, v. 10, n. 7, p. 908–10, 2004.
- 24 Freeman, R.B. MELD: the holy grail of organ allocation? **Journal of Hepatology**, v. 42, n. 1, p. 16–20, 2005.
- 25 Cholongitas, E.; et al. MELD is not enough--enough of MELD? **Journal of Hepatology**, v. 42, n. 4, p. 475–7; author reply 478–9, 2005.
- 26 Obstein, K.L.; et al. Association between model for end-stage liver disease and spontaneous bacterial peritonitis. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 102, n. 12, p. 2732–6, 2007.
- 27 Fernández, J.; et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. **Gastroenterology**, v. 133, n. 3, p. 818–24, 2007.
- 28 Huo, T.-I.; et al. Evaluation of the increase in model for end-stage liver disease (DeltaMELD) score over time as a prognostic predictor in patients with advanced cirrhosis: risk factor analysis and comparison with initial MELD and Child-Turcotte-Pugh score. **Journal of Hepatology**, v. 42, n. 6, p. 826–32, 2005.

- 29 Wang, Y.-W.; et al. Correlation and comparison of the model for end-stage liver disease, portal pressure, and serum sodium for outcome prediction in patients with liver cirrhosis. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 41, n. 7, p. 706–12, 2007.
- 30 Schepke, M.; et al. Comparison of MELD, Child-Pugh, and Emory model for the prediction of survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunting. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 98, n. 5, p. 1167–74, 2003.
- 31 Befeler, A.S.; et al. The safety of intra-abdominal surgery in patients with cirrhosis: model for end-stage liver disease score is superior to Child-Turcotte-Pugh classification in predicting outcome. **Archives of Surgery**, v. 140, n. 7, p. 650–4; discussion 655, 2005.
- 32 Farnsworth, N.; et al. Child-Turcotte-Pugh versus MELD score as a predictor of outcome after elective and emergent surgery in cirrhotic patients. **American Journal of Surgery**, v. 188, n. 5, p. 580–3, 2004.
- 33 Northup, P.G.; et al. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) predicts nontransplant surgical mortality in patients with cirrhosis. **Annals of Surgery**, v. 242, n. 2, p. 244–51, 2005.
- 34 Cucchetti, A.; et al. Impact of model for end-stage liver disease (MELD) score on prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma on cirrhosis. **Liver Transplantation**, v. 12, n. 6, p. 966–71, 2006.
- 35 Londoño, M.-C.; et al. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. **Gut**, v. 56, n. 9, p. 1283–90, 2007.
- 36 Stewart, C.A.; et al. Hepatic encephalopathy as a predictor of survival in patients with end-stage liver disease. **Liver transplantation**, v. 13, n. 10, p. 1366–71, 2007.
- 37 Huo, T.-I.; et al. Limitation of the model for end-stage liver disease for outcome prediction in patients with cirrhosis-related complications. **Clinical Transplantation**, v. 20, n. 2, p. 188–94, 2006.

- 38 Hartleb, M.; et al. Portal shunting in inferior mesenteric vein in cirrhosis: correlation with hemorrhage from esophageal varices. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 89, n. 6, p. 863–7, 1994.
- 39 Sánchez, E.; et al. Development of an experimental model of induced bacterial peritonitis in cirrhotic rats with or without ascites. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 102, n. 6, p. 1230–6, 2007.
- 40 Fernández-Esparrach, G.; et al. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. **Journal of Hepatology**, v. 34, n. 1, p. 46–52, 2001.
- 41 Forman, L.M.; Lucey, M.R. Predicting the prognosis of chronic liver disease: an evolution from child to MELD. Mayo End-stage Liver Disease. **Hepatology**, v. 33, n. 2, p. 473–5, 2001.
- 42 Koo, J.K.; et al. Predictive value of Refit Model for End-Stage Liver Disease, Refit Model for End-Stage Liver Disease-Na, and pre-existing scoring system for 3-month mortality in Korean patients with cirrhosis. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 28, n. 7, p. 1209–16, 2013.
- 43 Jiang, M.; et al. Comparison of four models for end-stage liver disease in evaluating the prognosis of cirrhosis. **World Journal of Gastroenterology**, v. 14, n. 42, p. 6546–50, 2008.
- 44 Kraja, B.; et al. Predictive Value of the Model of End-Stage Liver Disease in Cirrhotic Patients with and without Spontaneous Bacterial Peritonitis. **Gastroenterology Research and Practice**, v. 2012, p. 539059, 2012.
- 45 Musskopf, M.I.; et al. Prognostic factors associated with in-hospital mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis. **Annals of Hepatology**, v. 11, n. 6, p. 915–20, 2012.

APENDICE A – Questionário para coleta de dados

| |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AVALIAÇÃO DE MARCADORES PROGNÓSTICOS EM PORTADORES DE CIRROSE HEPÁTICA DESCOMPENSADA Ficha admissão |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Dados identificação:

| | | | |
|------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Número paciente projeto: | | Num Emerg: | |
| Data internação: ____/____/____ hora: _____ | | Data avaliação: ____/____/____ hora: _____ | |
| Registro: | Nasc: ____/____/____ | Sexo: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F | Raça: <input type="checkbox"/> Br <input type="checkbox"/> Negr <input type="checkbox"/> Pard <input type="checkbox"/> Asia <input type="checkbox"/> Verm |
| Telefone1: (____) _____ Falar com: | | Telefone2: (____) _____ Falar com: | |
| Profissão: | | Estado civil: <input type="checkbox"/> Solt <input type="checkbox"/> Casado <input type="checkbox"/> Divorciado <input type="checkbox"/> Amaziado <input type="checkbox"/> Viúvo | |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Causa da cirrose: <input type="checkbox"/> HBV <input type="checkbox"/> HCV <input type="checkbox"/> Álcool <input type="checkbox"/> HAI <input type="checkbox"/> CBP <input type="checkbox"/> CEP <input type="checkbox"/> Hemocr <input type="checkbox"/> NASH <input type="checkbox"/> Criptogênica <input type="checkbox"/> Outra: _____ | |
| Já fez biópsia: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> Onde _____ Ano _____ | Paciente da gastro HU: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> Médico _____ |
| Diagnóstico da cirrose (hipertensão portal = varizes esôfago/gástricas ou ascite com GASA \geq 1,1 ou USG Doppler sugestivo): <input type="checkbox"/> Biópsia <input type="checkbox"/> Hipertensão portal + exame imagem <input type="checkbox"/> Hipertensão portal + estigmas clínicos <input type="checkbox"/> Hipertensão portal + laboratório <input type="checkbox"/> Outro _____ | |
| Descompensações anteriores: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Ascite <input type="checkbox"/> HDA <input type="checkbox"/> Encefalopatia | Data primeira descompensação (mês e ano): ____/____ |

Dados da doença de base:

Antecedentes:

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Comorbidades: <input type="checkbox"/> DM <input type="checkbox"/> HAS <input type="checkbox"/> HIV <input type="checkbox"/> Pneumo: _____ <input type="checkbox"/> Cardio: _____ <input type="checkbox"/> Gastro: _____ <input type="checkbox"/> Nefro: _____ <input type="checkbox"/> Endocrino: _____ <input type="checkbox"/> Reumato: _____ <input type="checkbox"/> Psiquiatria: _____ <input type="checkbox"/> Infecto: _____ <input type="checkbox"/> Outras _____ | |
| Medicações: <input type="checkbox"/> Propranolol ___mg/d <input type="checkbox"/> Espironolactona _____mg/d <input type="checkbox"/> Furosemida ___mg/d <input type="checkbox"/> Lactulose _____mL/d <input type="checkbox"/> Outras: _____ | |
| Cirurgias: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Quais/ano: _____ _____ | |
| Tabagismo: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> Anos/maço _____ | Etilismo atual: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim _____g/dia Etilismo prévio: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim _____g/dia Ano início: _____ Ano final: _____ |
| Uso drogas atual: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> quais (inclusive via)? _____ Uso drogas prévio: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> quais (inclusive via)? _____ | |

Descompensação atual:

| |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Motivo internação: <input type="checkbox"/> Descompensação da cirrose <input type="checkbox"/> Realização de exame <input type="checkbox"/> Outro _____ |
| Descompensações atuais(marcar mais de uma s/n): <input type="checkbox"/> ascite <input type="checkbox"/> PBE <input type="checkbox"/> encefalopatia <input type="checkbox"/> HDA <input type="checkbox"/> SHR <input type="checkbox"/> icterícia |
| Início dos sintomas (que motivaram internação): ____/____/____ |

Dados do exame físico (exame físico realizado pelo PESQUISADOR)

| | | | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------|
| Peso: _____ _kg | Altura: _____ m | PAS: _____ - | PAD: _____ - | FC: _____ b pm | FR: _____ ir pm | SaO2: _____ _% FiO2 _____ % |
| Temperatura: _____ _°C | Febre (controles enfermagem): <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim | | Hipotensão (controles enfermagem): <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim | | | |
| Icterícia: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim | Eritema palmar: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim | Telangiectasias: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim | Ginecomastia: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim | | | |

| | | |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Flapping: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim | Circulação colateral: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim | Edema MMII: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|

| | | | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------|
| Peso: _____ _kg | Altura: _____ _m | PAS: _____ | PAD: _____ | FC: _____ b pm | FR: _____ irpm | SaO2: _____ _% FiO2 _____ _% |
| Temperatura: _____ _°C | Febre (controles enfermagem): <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim | | Hipotensão (controles enfermagem): <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim | | | |
| Icterícia: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim | Eritema palmar: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim | Telangiectasias: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim | | Ginecomastia: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim | | |
| Flapping: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim | Circulação colateral: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim | | Edema MMII: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim | | | |

Ascite (preencher se **ASCITE** presente)

| |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Início do aumento volume abdominal: ____/____/____ |
| Gradação: <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> Grau 1 (apenas USG) <input type="checkbox"/> Grau 2 (moderada não tensa) <input type="checkbox"/> Grau 3 (ascite importante/tensa) |
| Paracentese: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> Dia ____/____/____ Volume: _____ |

Hemorragia digestiva alta (preencher se paciente com **HDA**)

| | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Início dos sintomas: ____/____/____ | Hematêmese: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim | Melena: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim | Episódios ant: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim |
| Instabilidade hemodinâmica: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim | Transfusão: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> _____ Unidades Concentrado Hemáceas | | |
| EDA: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> Fonte sangramento: <input type="checkbox"/> Varizes esôfago <input type="checkbox"/> Varizes gástricas <input type="checkbox"/> Gastropatia <input type="checkbox"/> Úlcera gástrica <input type="checkbox"/> Úlcera duodenal <input type="checkbox"/> outra _____ | | | |
| Tratamento endoscópico: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> <input type="checkbox"/> Escleroterapia <input type="checkbox"/> Ligadura elástica <input type="checkbox"/> Cianocrilato <input type="checkbox"/> outro _____ | | | |

Encefalopatia hepática (preencher para **TODOS**)

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Crítérios de West Haven: <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 | Glasgow: AO _____ RV _____ RM _____ Total: _____ |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|

Fator precipitante: Desconhecido HDA Infecção sítio _____
 Constipação Distúrbio hidroeletrólítico Benzodiazepínicos Diuréticos
 Outro _____

Infecção (preencher para **TODOS** na admissão)

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecção presente: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim | Tipo infecção: <input type="checkbox"/> PBE <input type="checkbox"/> ITU <input type="checkbox"/> Pneumonia <input type="checkbox"/> Pele <input type="checkbox"/> outro _____ |
| Confirmado com exame laboratorial: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim | Confirmado com cultura: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> Germe _____ |

Prescrição atual (medicamentos **JÁ INICIADOS** no momento da avaliação)

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Octreotide: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> Dose _____ | Antibiótico: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> Qual _____ Dose _____ |
| Espironolactona: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> Dose _____ | Furoseida: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> Dose _____ |
| Lactulose: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> Dose _____ | Metronidazol: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> Dose _____ |
| Neomicina: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> Dose _____ | Total volume (cristalóides/colóides) até o momento: _____ mL |
| Outras: _____ _____ | |

APÊNDICE B – Certificado de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos

CERTIFICADO Nº 1822

O Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão da Universidade Federal de Santa Catarina, instituído pela PORTARIA N.º0584-GR.99 de 04 de novembro de 1999, com base nas normas para a constituição e funcionamento do CEPSH, considerando o contido no Regimento Interno do CEPSH, **CERTIFICA** que os procedimentos que envolvem seres humanos no projeto de pesquisa abaixo especificado estão de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP.

APROVADO

PROCESSO: 1822 **FR:** 402205

TÍTULO: AVALIAÇÃO DE MARCADORES PROGNÓSTICOS EM PORTADORES DE CIRROSE HEPÁTICA DESCOMPENSADA

AUTOR: Leonardo de Lucca Schiavon, Esther Buzajlo Dantas Correa, Janaina Luz Narciso Schiavon, Maria Luiza Bazzo, Marcelo Ronsoni, César Lazzarotto

FLORIANÓPOLIS, 28 de Fevereiro de 2011.

Coordenador do CEPShUFSC

APÊNDICE C - Termo de consentimento livre esclarecido

Pacientes portadores de cirrose, independente da etiologia, quando apresentam alguma descompensação associada à doença de base, estão sujeitos a uma maior taxa de complicações e maior taxa de mortalidade. Com o objetivo de definir critérios de gravidade e do tipo de evolução, principalmente no que diz respeito à infecção, que estes pacientes podem apresentar, gostaríamos de convidá-lo a participar do estudo intitulado “**DESEMPENHO DE MODELOS PROGNÓSTICOS COMO PREDITORES DE MORTALIDADE EM PACIENTES COM DESCOMPENSAÇÃO AGUDA DA CIRROSE**”.

Este impresso contém informações para sua participação voluntária neste estudo, que visa esclarecer quais os possíveis marcadores prognósticos relacionados com a Descompensação de pessoas com cirrose hepática. Os pacientes que forem selecionados para o estudo, incluindo você, deverão fornecer, ao entrevistador, informações como: data de nascimento, idade, gênero, etnia, presença de outras doenças, consumo de álcool, cigarro ou outras drogas, bem como outras descompensações prévias a atual internação. Além disso, seus dados de prontuário e exames complementares serão utilizados para a pesquisa.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas sobre o trabalho. Os principais investigadores são o Médico Residente **Leonardo Fayad** e a Professora **Esther Buzaglo Dantas Correa**, que podem ser encontrados na área A dos ambulatórios do Hospital Universitário e Departamento de Clínica Médica, 3º andar do Hospital Universitário ou pelos e-mails leofayad@yahoo.com.br dantascorrea@terra.com.br, respectivamente.

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente. Você tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

O pesquisador tem o compromisso de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Segue abaixo os termos da declaração para poder participar do estudo:

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito do estudo **“DESEMPENHO DE MODELOS PROGNÓSTICOS COMO PREDITORES DE MORTALIDADE EM PACIENTES COM DESCOMPENSAÇÃO AGUDA DA CIRROSE”**.

Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar, caso seja necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento: antes ou durante o mesmo; sem penalidades, prejuízo, perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Paciente ou representante legal

data

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Responsável pelo estudo

data

ANEXO 1 - Fórmulas para cálculo dos modelos prognósticos

- MELD (Model for End-Stage Liver Disease) = $10 \times (0,957 \text{ Lncreatinina[mg/dl]} + 0,378 \text{ Lnbilirrubina total[mg/dl]} + 1,12 \text{ LnRNI} + 0,643)$

- MELD-Na (MELD sódio) = $10 \times (0,957 \text{ Lncreatinina[mg/dl]} + 0,378 \text{ Lnbilirrubina total[mg/dl]} + 1,12 \text{ LnRNI} + 0,643) - \text{Na}^* - (0,025) \times \text{MELD} \times (140 - \text{Na}^*) + 140$

* Para valores de sódio sérico entre 125 e 140.

- iMELD

$10 \times (0,957 \text{ Lncreatinina[mg/dl]} + 0,378 \text{ Lnbilirrubina total[mg/dl]} + 1,12 \text{ LnRNI} + 0,643) + (\text{idade} \times 0,3) - (0,7 \times \text{Na}) + 100$

- MESO: $\{ 10 \times (0,957 \text{ Lncreatinina[mg/dl]} + 0,378 \text{ Lnbilirrubina total[mg/dl]} + 1,12 \text{ LnRNI} + 0,643) / \text{Na} (\text{mmol/L}) \} \times 10$

ANEXO 2 – Escore de Child-Turcotte-Pugh

A pontuação emprega cinco critérios clínicos para a doença hepática. Cada critério é pontuado entre 1-3, com 3 indicando a condição mais grave.

| Critério | 1 ponto | 2 pontos | 3 pontos |
|---------------------------|----------------|----------------------------------------|-----------------------------|
| Bilirrubina total (mg/dl) | <2 | 2-3 | >3 |
| Albumina sérica (g/dl) | >3,5 | 2,8-3,5 | <2,8 |
| RNI | <1,7 | 1,71-2,20 | >2,20 |
| Ascite | Nenhuma | Leve | Intensa |
| Encefalopatia hepática | Nenhuma | Grau I-II (ou suprimida com medicação) | Grau III-IV (ou refratária) |

Interpretação:

Classe A = 5 a 6 pontos

Classe B = 7 a 9 pontos

Classe C = 10 a 15 pontos