

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA

Jonathan Soldera

**Predição de Eventos
Cardiovasculares Maiores após
Transplante Hepático baseado em
um modelo de *Machine Learning*
Supervisionado**

Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre

Porto Alegre
2023

Jonathan Soldera

Predição de Eventos Cardiovasculares Maiores após Transplante Hepático baseado em um modelo de *Machine Learning* Supervisionado

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Doutor

Orientador: Dr. Bruno Hochegger
Co-Orientador: Dr. Ajácio Bandeira de Mello Brandão

Porto Alegre
2023

Catalogação na Publicação

Soldera, Jonathan

Predição de Eventos Cardiovasculares Maiores após Transplante Hepático baseado em um modelo de Machine Learning Supervisionado / Jonathan Soldera. -- 2024.
184 f. : il., graf., tab. ; 30 cm.

Tese (doutorado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Patologia, 2024.

Orientador(a): Bruno Hochegger ; coorientador(a): Ajácio Bandeira de Mello Brandão.

1. Transplante hepático;. 2. Eventos cardíacos adversos importantes;. 3. Aprendizado de máquina;. 4. Imagem de perfusão miocárdica;. 5. Teste de estresse.. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

“Life is what happens when you're busy making other plans.”

John Lennon

“You can ignore reality, but you can't ignore the consequences of ignoring reality.”

Ayn Rand

Agradecimentos

Vimos a este mundo nus e indefesos, em um corpo que não conhecemos, em uma realidade que não entendemos, e com uma personalidade que precisamos encontrar. No entanto, não viemos ao mundo sozinhos. Quando chegamos, nossos pais estão lá, para nos guiar a entender o mundo, nosso corpo e a nós mesmos, como eles fizeram antes de nós.

Nós então crescemos, e nos vemos no papel de nossos pais. Nos vemos a guiar novas gerações a se encontrar, e a entender a si mesmos e ao mundo que os cerca. Por isso, ser pai, ser mãe é uma vocação única. Ensinar o caminho do bem, da responsabilidade, do dever e da honra é trabalhoso, requer compromisso e muito amor.

O amor de um pai para um filho é algo único. Bem aventurados aqueles que podem ter seus pais aos seus lados enquanto amadurecem, pois podem enxergar nos olhos de seus pais os reflexos de si mesmos.

Sou grato pelos anos que Deus nos deu com nosso pai, cuja vida foi precocemente ceifada pela pandemia. Esta tese sempre me lembra do dia de sua partida – estava em Porto Alegre quando recebi a fatídica ligação, organizando-me para coletar os últimos dados do banco de dados usados nesta pesquisa. Agradeço a ele e a nossa mãe pela criação que nos deram, e seus ensinamentos, o que impeliram eu e meus irmãos a caminhos tão sonhados por eles.

Além disso, agradeço a minha família, que nesta jornada de crescimento pessoal e comunitário, sempre estiveram presentes a cada momento.

Agradeço ao meu orientador Dr. Bruno Hochegger e, especialmente ao meu coorientador Dr. Ajacio Bandeira de Mello Brandão, sem o qual esta tese jamais teria sido concluída.

Agradeço aos colegas e amigos Matheus Machado Rech e Leandro Luis Corso, sem os quais o modelo de *Machine Learning* usado neste artigo não teria sido desenvolvido e não veria suas aplicações no mundo real. Agradeço também aos demais coautores, sem os quais a coleta de dados e revisão do artigo não teria sido completada.

Afinal, são trabalhos longos e árduos que geram pesquisas como essa e que nos ensinam que a vida é o que acontece quando estamos ocupados demais fazendo planos para o futuro. Estes planos, infelizmente, ela não cansa de subverter. Talvez, a percepção de que somos totalmente desprovidos de controle sobre o futuro seja a única realidade inescapável da condição humana.

Resumo da Tese

INTRODUÇÃO: Os pacientes submetidos a transplante hepático (TH) estão envelhecendo e apresentando maior gravidade clínica. A taxa de eventos cardiovasculares adversos graves (MACE) após o TH aumentou, o que, por sua vez, incrementou a mortalidade no pós-TH de 30 dias. O teste de estresse cardíaco não invasivo perde precisão quando aplicado a pacientes cirróticos pré-TH. **OBJETIVO:** Avaliar a viabilidade e a precisão de um modelo de aprendizado de máquina usado para prever MACE pós-TH em uma coorte regional. **MÉTODOS:** Este estudo de coorte retrospectivo envolveu 537 pacientes submetidos a TH de um centro acadêmico do Sul do Brasil. Desenvolvemos um modelo preditivo para MACE pós-TH (definido como um desfecho composto de acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca de início recente, arritmia grave e infarto agudo do miocárdio não fatal) usando o modelo de aprendizado de máquina Extreme Gradient Boosting (XGBoost). Abordamos dados ausentes (abaixo de 20%) para variáveis relevantes usando o método de imputação k-nearest neighbor (kNN), calculando a média dos dez vizinhos mais próximos para cada caso. O conjunto de modelagem incluiu 83 atributos, abrangendo dados do paciente e laboratoriais, complicações de cirrose e avaliações cardíacas pré-TH. O desempenho do modelo foi avaliado usando a área sob a curva característica de operação do receptor (AUROC). Também empregamos Explicações Aditivas de Shapley (SHAP) para interpretar o impacto das características. O conjunto de dados foi dividido em conjuntos de treinamento (75%) e teste (25%). A calibração foi avaliada usando o escore Brier. Seguimos as diretrizes de Relato Transparente de um Modelo de Previsão Multivariada para Prognóstico ou Diagnóstico Individual (TRIPOD) para relatórios. Scikit-learn

e SHAP no Python 3 foram usados para todas as análises. O material suplementar inclui o código para desenvolvimento do modelo e uma prática calculadora online de previsão de MACE. **RESULTADOS:** Dos 537 pacientes incluídos, 23 (4,46%) desenvolveram MACE intra-hospitalar, com idade média no momento do transplante de 52,9 anos. A maioria, 66,1%, era do sexo masculino. O modelo XGBoost alcançou um impressionante AUROC de 0,89 durante a fase de treinamento. Este modelo apresentou valores de acurácia, precisão, recall e pontuação F1 de 0,84, 0,85, 0,80 e 0,79, respectivamente. A calibração, conforme avaliada pelo score Brier, indicou excelente calibração do modelo, com um score de 0,07. Além disso, os valores SHAP destacaram a importância de certas variáveis na previsão de MACE pós-operatório, com resultados negativos nos testes de estresse cardíaco não invasivos, uso de betabloqueadores não seletivos, níveis diretos de bilirrubina, tipo sanguíneo O e alterações dinâmicas na cintilografia de perfusão miocárdica sendo os fatores mais influentes em nível de coorte. Esses resultados destacam a capacidade preditiva de nosso modelo XGBoost na avaliação do risco de MACE após TH, tornando-o uma ferramenta valiosa para a prática clínica. **CONCLUSÃO:** Nosso estudo avaliou com sucesso o desempenho do modelo de aprendizado de máquina XGBoost na previsão de MACE após TH. O modelo demonstrou um desempenho impressionante, alinhando-se aos resultados da literatura, e apresentou uma calibração excelente. Nossa abordagem cautelosa para evitar overfitting e vazamento de dados sugere a estabilidade dos resultados quando aplicados a dados prospectivos, reforçando o valor do modelo como uma ferramenta confiável para prever MACE pós-TH na prática clínica.

Palavras-chave: Transplante hepático; Eventos cardíacos adversos importantes; Aprendizado de máquina; Imagem de perfusão miocárdica; Teste de estresse.

Abstract

BACKGROUND: Liver transplantation (LT) patients have become older and sicker. The rate of post-LT major adverse cardiovascular events (MACE) has increased, and this in turn raises 30-day post-LT mortality. Non-invasive cardiac stress testing loses accuracy when applied to pre-LT cirrhotic patients.

OBJECTIVE: To assess the feasibility and accuracy of a machine learning model used to predict post-LT MACE in a regional cohort. **METHODS:** This

retrospective cohort study involved 537 liver transplant (LT) patients from a Southern Brazilian academic center. We developed a predictive model for post-LT MACE (defined as a composite outcome of stroke, new-onset heart failure, severe arrhythmia, and myocardial infarction) using the extreme gradient boosting (XGBoost) machine learning model. We addressed missing data (below 20%) for relevant variables using the k-nearest neighbor (kNN) imputation method, calculating the mean from the ten nearest neighbors for each case. The modeling dataset included 83 features, encompassing patient and laboratory data, cirrhosis complications, and pre-LT cardiac assessments. Model performance was assessed using the area under the receiver operating characteristic curve (AUROC). We also employed Shapley additive explanations (SHAP) to interpret feature impacts. The dataset was split into training (75%) and testing (25%) sets. Calibration was evaluated using the Brier score. We followed Transparent Reporting of a Multivariable Prediction Model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD) guidelines for reporting. Scikit-learn and SHAP in Python 3 were used for all analyses. The supplementary material includes code for model development and a user-friendly online MACE prediction calculator.

RESULTS: Of the 537 included patients, 23 (4.46%) developed in-hospital MACE, with a mean age at transplantation of 52.9 years. The majority, 66.1%, were male. The XGBoost model achieved an impressive AUROC of 0.89 during the training stage. This model exhibited accuracy, precision, recall, and F1-score values of 0.84, 0.85, 0.80, and 0.79, respectively. Calibration, as assessed by the Brier score, indicated excellent model calibration with a score of 0.07. Furthermore, SHAP values highlighted the significance of certain variables in predicting postoperative MACE, with negative non-invasive cardiac stress testing, use of nonselective beta-blockers, direct bilirubin levels, blood type O, and dynamic alterations on myocardial perfusion scintigraphy being the most influential factors at the cohort-wide level. These results highlight the predictive capability of our XGBoost model in assessing the risk of post-liver transplant MACE, making it a valuable tool for clinical practice. **CONCLUSION:** Our study successfully assessed the feasibility and accuracy of the XGBoost machine learning model in predicting post-LT MACE. The model demonstrated impressive performance, aligning with literature findings, and exhibited excellent calibration. Our cautious approach to prevent overfitting and data leakage suggests the stability of results when applied to prospective data, reinforcing the model's value as a reliable tool for predicting post-LT MACE in clinical practice.

Key words: Liver transplantation; Major adverse cardiovascular events; Machine learning; Myocardial perfusion imaging; Stress test.

Lista de abreviaturas

AAS: *ácido acetilsalicílico*

AASLD: *American Association for the Study of Liver Diseases*

ACC: *American College of Cardiology*

AHA: *American Heart Association*

ATCC: *angiotomografia computadorizada de coronárias*

AUROC: *Area under received operator curve*

BBNS: *betabloqueadores não seletivos*

BRA II: *bloqueadores de receptores da angiotensina II*

CA: *capacidade aeróbica*

CAT: *cineangiografia coronariana*

CHC: *carcinoma hepatocelular*

CMC: *cardiomiopatia cirrótica*

CPM: *cintilografia de perfusão miocárdica*

DAC: *doença arterial coronariana*

DC: *débito cardíaco*

DHGM: *doença hepática gordurosa metabólica*

DHT: *doença hepática terminal*

DM: *diabetes mellitus*

EASL: *European Association for the Study of the Liver*

ECaC: *escore de cálcio coronariano*

ECG: *eletrocardiograma*

EE: *ecocardiograma de estresse*

EED: *ecocardiograma de estresse com dobutamina*

ETT: *ecocardiograma transtorácico*

HAS: *hipertensão arterial sistêmica*

HPP: *hipertensão porto-pulmonar*

IECA: *enzima conversora de angiotensina*

MACE: *eventos cardiovasculares adversos graves*

ML: *machine learning*

PAF: *polineuropatia amiloidótica familiar*

PSAP: *pressão sistólica de artéria pulmonar*

RMC: *ressonância magnética cardiovascular*

ROC: *receiver operating characteristic*

RVS: *resistência vascular sistêmica*

SHP: *síndrome hepatopulmonar*

SHR: *síndrome hepatorrenal*

TC6M: *teste de caminhada de 6 minutos*

TH: *transplante hepático*

TIPS: *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*

TTR: *proteína transtirretina*

VPN: *valor preditivo negativo*

VPP: *valor preditivo positivo*

Lista de Figuras

Figura 1: Proposta de algoritmo para avaliação cardiológica pré-TH.....	18
Figura 2: Linha temporal de eventos cardíacos maiores e risco cardiovascular.....	23
Figura 3: Abordagem razoável para o manejo da DAC em candidatos ao transplante hepático.....	43

Lista de Tabelas

Tabela 1: Recomendações de diferentes sociedades para rastreio de DAC em pacientes assintomáticos pré LT.....	20
Tabela 2: Critérios atualizados para o diagnóstico de Cardiomiopatia Cirrótica (CMC).....	45

SUMÁRIO

1. REFERENCIAL TEÓRICO.....	16
2. MARCO TEÓRICO	22
2.1. O risco cardíaco e o transplante hepático.....	23
2.2. Fatores de risco cardiovascular na doença hepática terminal	25
2.3 Testes cardiológicos em repouso	27
2.3.1 Eletrocardiograma.....	27
2.3.2 Ecocardiograma transtorácico em repouso.....	28
2.4 Testes não-invasivos de estresse miocárdico.....	30
2.4.1 Avaliação da capacidade funcional.....	30
2.4.2 Ecocardiograma de estresse com dobutamina.....	31
2.4.3 Cintilografia de perfusão miocárdica.....	33
2.5 Análise coronariana por métodos de imagem.....	35
2.5.1 Escore de cálcio coronariano.....	35
2.5.2 Angiotomografia Computadorizada de Coronárias.....	38
2.5.3 Ressonância Magnética Cardiovascular.....	39
2.5.4 Cineangiografia coronariana.....	39
2.6 Cardiopatia específica da cirrose.....	46
2.6.1 Cardiomiopatia cirrótica.....	46
2.7 Complicações cardiopulmonares em pacientes com doença hepática e/ou hipertensão portal.....	50
2.7.1 Síndrome hepatopulmonar (SHP).....	50
2.7.2 Hipertensão portopulmonar (HPP).....	53
2.8 Populações especiais.....	55
2.8.1 Polineuropatia Amiloidótica Familiar.....	55

2.8.2 Cirrose na infância.....	55
2.8.3 Insuficiência Hepática Fulminante.....	56
2.9 Uso de modelos de Machine Learning na prognostificação do transplante hepático.....	57
2.9.1 Prognóstico global.....	57
2.9.2 Predição de eventos cardiovasculares.....	61
3. Avaliação cardiológica e prognóstico pós-TXH.....	66
3. REFERÊNCIAS.....	72
4. JUSTIFICATIVA.....	105
5. OBJETIVOS.....	107
6. ARTIGO REDIGIDO EM INGLÊS	108
7. CONCLUSÕES.....	175
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	177
9. APENDICE.....	175
10. ANEXOS.....	179
10.1 Parecer de aprovação do CEP UFSCPA.....	182

1. REFERENCIAL TEÓRICO

Os pacientes submetidos ao transplante hepático (TH) estão mais velhos, mais doentes e com mais comorbidades, o que inclui patologias cardiovasculares.¹ Isto é exemplificado pelo aumento da proporção de transplantes em pacientes com mais de 65 anos em uma década – nos Estados Unidos, esta percentagem aumentou de 9,6% em 2003 para 16,3% em 2013, conforme dados da *United Network for Organ Sharing* (UNOS).²

Há algumas décadas, quando os programas de TH começaram, postulava-se que pacientes com doença hepática terminal (DHT) seriam protegidos de eventos cardiovasculares e doença arterial coronariana (DAC) pela vasodilatação sistêmica causada pelas alterações hemodinâmicas associadas ao avanço da hipertensão portal.³ No entanto, tal paradigma mudou nos últimos anos.

Entende-se atualmente que as doenças cardiovasculares são mais prevalentes do que previamente esperado na população de candidatos a TH. Por exemplo, em uma coorte norte-americana de pacientes candidatos a TH com mais de um fator de risco cardiovascular submetidos à cineangiografia coronariana (CAT), 26% deles possuíam DAC cujo diagnóstico não havia sido feito anteriormente.⁴

Além do envelhecimento da população, houve uma importante alteração na etiologia mais prevalente de indicação do TH, observando-se aumento da doença hepática gordurosa metabólica (DHGM), tanto no Ocidente quanto no Oriente.⁵ Atualmente, a DHGM é a indicação para TH que mais cresce no Ocidente, tendo-se tornado a principal indicação de listagem nos Estados Unidos⁶, conforme já havia sido

inicialmente previsto.⁷ Além disso, esta doença está fortemente associada a uma maior prevalência de diabetes mellitus (DM), obesidade mórbida e DAC.^{6,8} Por esta razão, esta população em especial requer uma avaliação cardiológica pré-TH pormenorizada, com atenção ao risco aumentado de DAC, dado que possuem um maior risco de eventos cardíacos quando comparado com aqueles sem DHGM.⁹

A primeira etapa de avaliação cardiológica geralmente passa por uma investigação de fatores de risco e, após, por uma estratificação não-invasiva. No entanto, tal abordagem ainda é controversa. Em 2014, a *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) atualizou sua diretriz mantendo a recomendação de fazer um teste não-invasivo de estresse miocárdico para todos os pacientes em avaliação pré-TH.¹⁰ No entanto, a diretriz de 2012 elaborada pela American Heart Association (AHA) em conjunto com o American College of Cardiology (ACC)¹¹ sugere fazer um teste de estresse miocárdico não invasivo apenas para pacientes com três ou mais fatores de risco para DAC. No entanto, tais testes não são confiáveis e não são adequadamente capazes de determinar a presença de DAC ou o risco de eventos cardíacos ou morte pós-TH.¹²⁻¹⁵

Outras sociedades também se posicionaram sobre o assunto, geralmente recomendando estratificação não-invasiva somente para pacientes com fatores de risco determinados na avaliação clínica, conforme estratificado na Tabela 1¹⁶. Ferramentas de investigação são inclusive propostas na Figura 1 e por diferentes sociedades médicas.^{6,16}

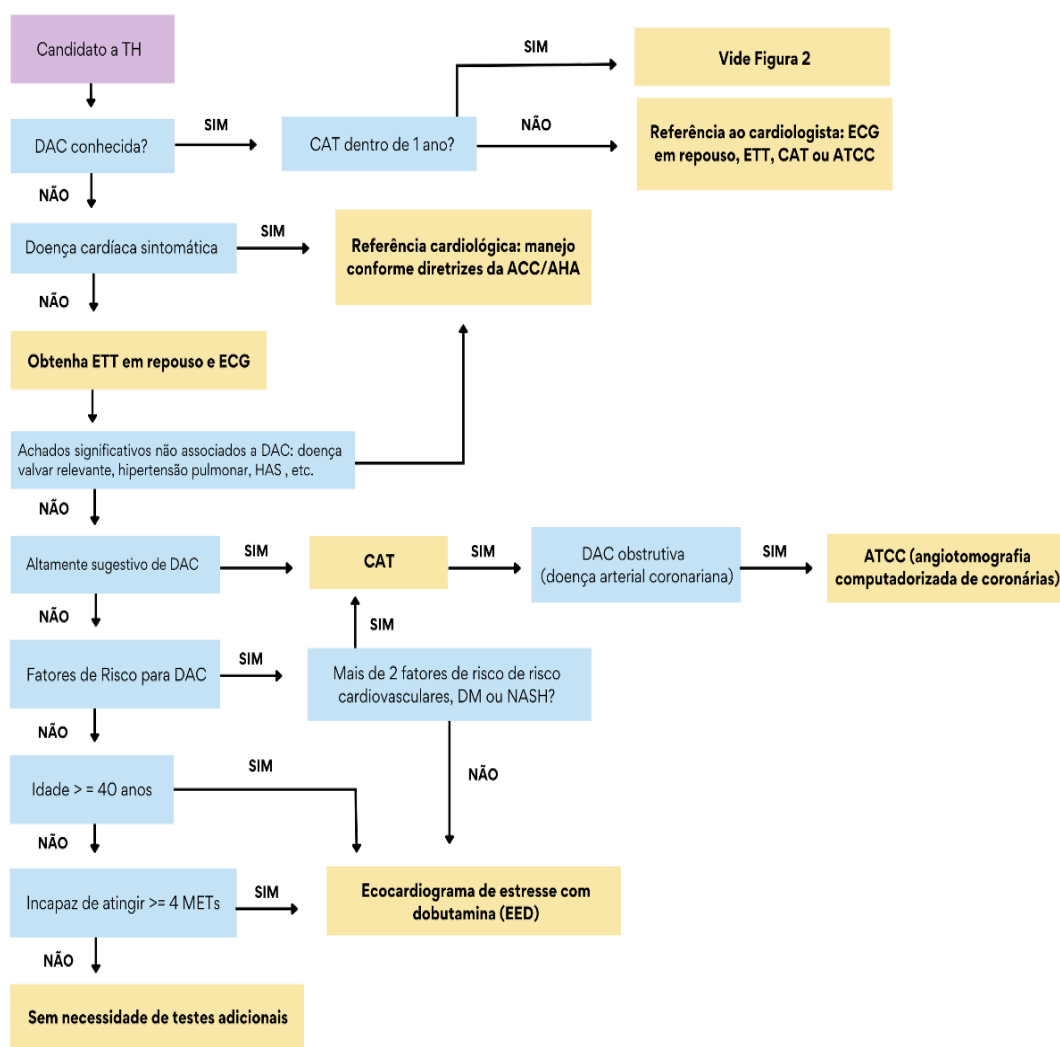


Figura 1. Proposta de algoritmo para avaliação cardiológica pré-TH. (Adaptada de Cheng e cols., 2022)

Legenda: Transplante Hepático (TH); Diabetes Mellitus (DM); Doença Arterial Coronariana (DAC): história de infarto agudo do miocárdio (IAM), revascularização miocárdica ou estenose acima de 50% em uma coronária epicárdica; ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart Association; ATCC: Angiotomografia de coronárias; HAS: hipertensão arterial sistêmica; MET: equivalente metabólico; NASH: esteato-hepatite não-alcoólica; ETT: ecocardiograma trans torácico. *DAC sintomática: angina, equivalente anginoso, ou sintomas associados com insuficiência cardíaca congestiva, arritmias ou doença valvar; †Hipertensão pulmonar: na ausência de sobrecarga volêmica, pressão sistólica de artéria pulmonar acima de 45 mmHg, disfunção ou hipertrofia de ventrículo direito ou regurgitação tricúspide moderada;

‡Altamente sugestivo de DAC: IAM silencioso no eletrocardiograma ou ecocardiograma com anormalidades motoras focais; §Fatores de risco para DAC: dislipidemia, história de HAS, doença renal crônica, hipertrofia ventricular esquerda, história familiar de DAC prematura, uso prévio ou ativo de tabaco, escore de cálcio coronariano acima de 0. ||Com ≤ 4 METs, um paciente pode subir um lance de escadas ou mais sem parar, ou caminhar por mais de uma a duas quadras, limpar o chão, mexer móveis, jogar tênis, correr, dançar; ¶Ecocardiograma de estresse com dobutamina (EED): Se com exercício é preferível, mas pode ser feito com dobutamina se o paciente não puder fazer exercício – considerar cintilografia de perfusão miocárdica -como alternativa. #Angiografia coronariana (CAT): Deve ser feita como o último teste antes do paciente ser listado, e um plano terapêutico multidisciplinar deve ser organizado em caso de DAC significativa ser identificada.

Tabela 1. Recomendações de diferentes sociedades para rastreamento de DAC em pacientes assintomáticos pré-TH.

Diretriz	População	Avaliação pré-TH
Raval et al ²⁰ .	TH	CAT em pacientes com DAC, diabetes ou dois fatores de risco ou mais (idade, dislipidemia, HAS, tabagismo, história familiar de DAC precoce). Angiotomografia de coronárias pode ser aceitável em pacientes selecionados.
Lentine et al ¹¹ .	Transplante renal e TH.	Considerar estratificação de risco não-invasiva em pacientes com três fatores de risco (DM, DAC, hemodiálise por um ano ou mais, hipertrofia de ventrículo esquerdo, idade acima de 60 anos, uso de tabaco, HAS, dislipidemia).
Martin et al ¹⁰ .	TH.	Avaliar risco cardíaco e fazer EE em todos os pacientes. Indicar CAT conforme necessidade clínica. Considerar revascularização pré-TH em candidatos com estenose acima de 70%
EASL ²¹ .	TH.	Indicar ECG e ETT em todos os candidatos para excluir doença cardíaca subjacente. Indicar estratificação de risco de esforço não invasiva em pacientes com fatores de risco ou idade acima de 50 anos para identificar doença assintomática. Caso a FC máxima não seja atingida, indicar estratificação de risco não invasiva com uso de agente farmacológico.
VanWagner ²² .	TH.	Considerar angiotomografia de coronárias ou CAT se DAC conhecida, estratificação de risco não-invasiva positiva ou um alto risco pré-teste de DAC (DM ou mais de 2 fatores de risco: idade, dislipidemia, HAS, tabagismo, história familiar de DAC precoce). A decisão de escolher estratificação de risco não-invasiva depende da probabilidade pré-teste do paciente ter DAC.

Legenda: TH: Transplante hepático; DAC: Doença arterial coronariana; EE: Ecocardiograma de estresse; ECG: Eletrocardiograma; ETT: Ecocardiograma transtorácico; DM: Diabetes Mellitus; HAS: Hipertensão arterial sistêmica; EASL: European Association for the Study of the Liver.

Adaptada de Cheng e cols., 2022.

Além disso, pacientes com DHT apresentam vasodilatação periférica importante, o que pode alterar a função cardíaca e mascarar a presença de DAC, levando ao que se nomeia atualmente como cardiomiopatia cirrótica (CMC), com seus próprios critérios diagnósticos publicados em 2020.¹⁷ Um outro ponto relevante é que nos anos 90 se descreveu uma alta mortalidade (ao redor de 50%) dos pacientes com DAC relevante no peri-TH.¹⁸

No entanto, na última década, com a melhora da terapia cardiológica pré-TH, acredita-se que a presença de DAC não altera de forma relevante a sobrevida pós-TH destes pacientes.¹⁹

As descobertas mencionadas acima sugerem que a falta de protocolos bem-definidos para a avaliação cardiológica de pacientes com cirrose pré-TH é um desafio, uma vez que esses pacientes são de alta complexidade, especialmente quando investigados quanto à DAC. O aumento da prevalência de DHGM como causa de TH torna mais imperativo que novas evidências científicas sejam desenvolvidas para otimizar a avaliação cardiológica pré-TH deste grupo de pacientes.

2. MARCO TEÓRICO

Esta revisão tem por objetivo analisar fatores de risco cardiovasculares, alterações cardiovasculares em pacientes cirróticos, a avaliação cardiológica pré-TH e o papel de modelos de *Machine Learning* para estratificação de risco.

2.1 O risco cardíaco e o transplante hepático

Os eventos cardíacos associados ao TH precisam ser entendidos na forma de três momentos distintos: perioperatório, pós-operatório precoce e pós-TH tardio, como demonstrado na Figura 2.²² Tradicionalmente, a literatura tende a focar nos eventos cardíacos do perioperatório. No entanto, entende-se atualmente que a presença e desenvolvimento de doenças cardiovasculares após o TH impactam o prognóstico a longo prazo.²³ Desta forma, a estratificação de risco deveria passar a considerar tanto o risco a curto prazo, quanto a longo prazo.

Ao redor de 40% das mortes e 50% das reinternações hospitalares que acontecem nos primeiros 30 dias após o TH têm relação com eventos cardiovasculares²³⁻²⁵, sendo que a taxa de eventos cardíacos maiores varia de 8% à 25,4% nos primeiros 30 dias²³⁻²⁶ e 15,2% a 30% após 1 ano²⁶⁻²⁹. No entanto, a maior parte desses eventos são não-isquêmicos, geralmente manifestando-se como arritmias e insuficiência cardíaca, que representaram 70% dos eventos em uma faixa de 90 dias.^{24,30}

Nos primeiros anos após o TH, o foco do manejo muda dos eventos cardíacos maiores agudos para a identificação e manejo de fatores de risco para doenças cardíacas crônicas, sejam comportamentais (sedentarismo, tabagismo e obesidade) ou

clínicos (HAS, dislipidemia, função renal e DM). Entre os pacientes receptores de órgãos sólidos, os pacientes pós-TH estão entre aqueles com maior risco de síndrome metabólica – estima-se que tal risco chegue a 60% após o período de um ano.³¹ O risco cardíaco tende a aumentar progressivamente com o passar dos anos após o TH, mediado tanto pelas medicações imunossupressoras usadas como pelo aumento de idade e de peso destes pacientes.^{25,32} Nesta fase, a DAC passa a ser a principal responsável pelos eventos cardiovasculares.²⁵

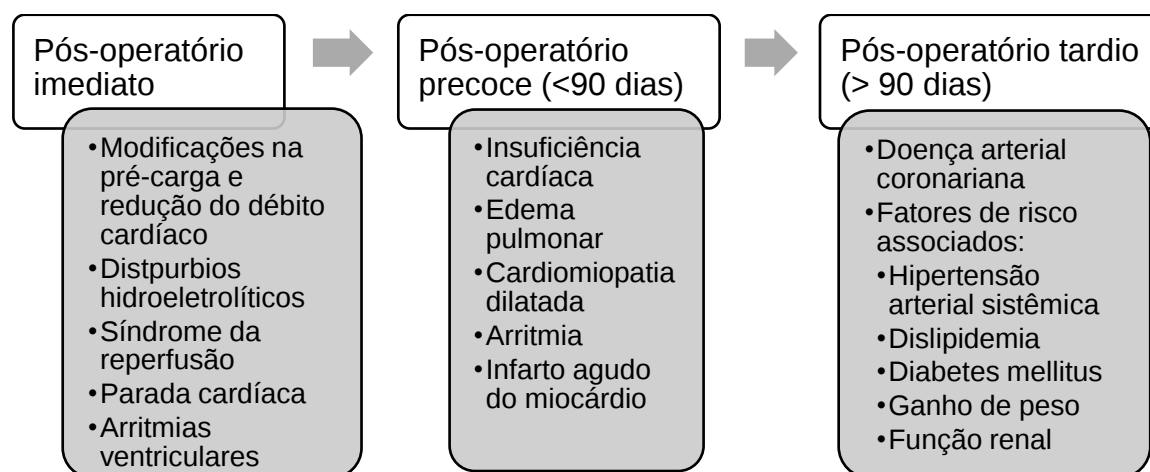


Figura 2. Linha temporal de eventos cardíacos maiores e risco cardiovascular (Adaptado de Barman e cols., 2021).

2.2 Fatores de risco cardiovascular na doença hepática terminal

Considerando o exposto acima, entende-se atualmente que pacientes com DHT também estão em risco de DAC, assim como outros pacientes candidatos a transplante de órgãos sólidos. Além disso, com o aumento do papel da DHGM como indicação de TH, espera-se que a prevalência de fatores de risco cardiovasculares aumente na população de candidatos a TH. Por exemplo, em um estudo de pacientes listados para TH submetidos à CAT sem história prévia de DAC, identificou-se 26% de estenose coronariana classificada de moderada à grave. No entanto, estes pacientes com CAT positivo geralmente tinham um ou mais fatores de risco cardiovascular⁴. Identificar DAC no pré-operatório é muito relevante como forma de buscar uma redução na mortalidade, dado que a presença de DAC pode reduzir a sobrevida em até 5 anos após o TH – estima-se que a presença de DAC ou DM 1 no pré-TH possa reduzir a sobrevida em até 40% em 5 anos.³³

A DHGM, a manifestação hepática da síndrome metabólica, é a doença hepática mais comum do mundo industrializado, e está associada a um aumento do risco cardiovascular.^{5,34,35} Na forma de esteato-hepatite, ela pode causar DHT ou carcinoma hepatocelular (CHC), culminando na indicação para TH – no momento, é a principal causa de cirrose nos pacientes que estão sendo listados para TH nos Estados Unidos.⁶ Considerando a relevância da síndrome metabólica na sua relação com a DHGM, é esperado que tais pacientes tenham um maior risco de desenvolvimento da doença aterosclerótica e, portanto, um maior risco de DAC e eventos cardiovasculares.^{36,37} Quando os pacientes com cirrose por DHGM são comparados com pacientes com cirrose

por outras causas, álcool por exemplo, identifica-se que a cirrose por DHGM se traduz em um risco aumentado de eventos cardíacos maiores pós-TH de forma independente dos demais fatores de risco cardiovascular tradicionais.³⁸

Outro desafio neste contexto, além de prognosticar estes doentes e avaliar o risco de eventos cardíacos pós-TH, é agir ativamente na redução deste risco. Embora evidências sugiram que o manejo atual reduziu a mortalidade perioperatória de pacientes com DAC¹⁹, o uso da terapia farmacológica otimizada não deixa de ser desafiador e isento de riscos. Embora algumas evidências apontem que o ácido acetilsalicílico (AAS) possa reduzir a progressão da fibrose na DHGM³⁹ e o desenvolvimento de CHC na cirrose⁴⁰, o fármaco tende a ser menos usado no grupo de pacientes candidatos a TH, mesmo com DAC diagnosticada⁴¹, pelo temor de que possa acentuar a plaquetopenia ou causar discrasia sanguínea. Contudo, o AAS em doses de proteção cardiovascular parece ser seguro neste grupo de pacientes.⁴¹ Outra classe que causa preocupação são as estatinas – as primeiras moléculas desenvolvidas tinham um risco considerável de hepatotoxicidade. No entanto, apesar de serem pouco usadas mesmo no contexto de DAC diagnosticada, as moléculas modernas da classe são seguras⁴¹, e podem inclusive reduzir mortalidade e descompensações associadas a DHT.⁴²

Um dos maiores desafios, no entanto, parece ser o controle da HAS. Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores de receptores da angiotensina II (BRA II) são vasodilatadores potentes, que podem exacerbar a vasodilatação sistêmica causada pela DHT. Por esta razão, poderiam prejudicar a perfusão renal, levando a síndrome hepatorenal (SHR).^{43,44} Isto gerou uma recomendação na diretriz da AASLD de uso cauteloso em pacientes com sinais de

vasodilatação sistêmica relevante, como a presença de ascite ou ascite refratária.⁴⁵ Betabloqueadores são medicamentos muito utilizados na cardiologia tanto para DAC quanto para insuficiência cardíaca, e os betabloqueadores não seletivos (BBNS) são amplamente usados para profilaxia primária e secundária de hemorragia variceal.^{46,47} Além disso, o uso de BBNS poderia reduzir o risco de eventos cardíacos maiores no pós-TH.⁴⁸ Apesar de uma diretriz da AASLD recomendar cautela na presença de ascite refratária⁴⁵, as evidências atuais sugerem que seu uso é seguro e não aumenta mortalidade, desde que se evite a hipotensão induzida pelo medicamento na DHT.^{49,50} Além disso, sugere-se que o uso de carvedilol possa inclusive reduzir a frequência de complicações da cirrose e aumentar a sobrevida.⁵¹

2.3 Testes cardiológicos em repouso

Nesta seção, analisa-se o universo dos testes cardiológicos em repouso, uma etapa crucial na avaliação pré-operatória, englobando o eletrocardiograma e o ecocardiograma transtorácico.

2.3.1 Eletrocardiograma

O eletrocardiograma (ECG) é um teste de fácil e rápida execução, de baixo custo e ampla disponibilidade, capaz de agregar dados relevantes sobre cardiopatias a um médico adequadamente treinado. O ECG é indicado como um teste de rotina na avaliação pré-operatória de procedimentos de risco médio a elevado, estando o TH neste

grupo.⁵² Por esta razão, ele é indicado na avaliação cardiológica pré-operatória para todos os pacientes listados para TH.¹⁶

É importante pontuar que existem algumas alterações do ECG cuja frequência é maior em pacientes com DHT. Por exemplo, um achado comum é o prolongamento do intervalo QT^{53,54}, redução da variabilidade da frequência cardíaca⁵³, amplitude do QRS⁵⁵, depressão do segmento ST⁵⁶, onda T patológica⁵⁶ e dispersão elevada do QT.⁵⁷⁻⁵⁹ Acredita-se que tais achados tenham relação com o avanço da doença hepática, dado que foram associados com presença de HAS, maior idade, níveis séricos de albumina, colesterol e amônia.^{55,56} Essas alterações no ECG se traduzem em um risco aumentado de morte e de eventos cardíacos pós-TH⁵⁶ e de pior qualidade de vida.⁶⁰

Os achados eletrocardiográficos da DHT são tão específicos, que um modelo de inteligência artificial usando dados coletados de ECGs de pacientes transplantados na Mayo Clinic, foi capaz de diferenciar cirróticos de controles com uma área sob a curva ROC (Receiver Operating Characteristic) maior de 0,9.⁶¹

2.3.2 Ecocardiograma transtorácico em repouso

O ecocardiograma transtorácico (ETT) não é um teste amplamente disponível. No Brasil, a nível de saúde pública, ele só está disponível em centros secundários e terciários. No entanto, ele é capaz de avaliar a estrutura e função do coração em repouso. Para cirurgias não-cardíacas, seu uso rotineiro na avaliação pré-operatória não é recomendado.⁶² No entanto, para o pré-operatório de TH, recomenda-se que seja feito um ETT para todos os candidatos¹⁶, com mensuração do *strain* miocárdico¹⁷ e análise

com microbolhas para avaliar hipertensão pulmonar e shunts intra ou extra-cardíacos.^{63,64} Esta indicação é dada porque uma grande proporção destes doentes terá cardiomiopatia associada a DHT, a já mencionada CMC. Isto deriva do estado de circulação hiperdinâmica causado pela vasodilatação sistêmica da DHT, gerando uma insuficiência cardíaca de alto débito.⁶⁵⁻⁶⁷ Postula-se que a ativação de citocinas, hormônios vasoativos e mudanças da função circulatória na cirrose avançada com ascite sem sepse franca seja similar àquela vista na sepse e no choque séptico de paciente não cirróticos, o que poderia levar à disfunção tanto sistólica quanto diastólica.⁶⁸

Portanto, o ETT pode relevar dados que mudem prognóstico e tratamento de pacientes candidatos a TH. Um achado com relação com pior prognóstico é a regurgitação tricúspide, cuja presença e gravidade já foi associada a maior morbimortalidade pós-TH, independentemente da pressão sistólica de artéria pulmonar (PSAP).⁶⁹⁻⁷² Valores elevados da PSAP já foram associados a eventos cardíacos maiores pós-TH, como hospitalização por IAM ou insuficiência cardíaca.^{70,73-75}

Uma complicação que pode surgir no pós-TH, precoce ou tardiamente, é a insuficiência cardíaca. Embora a fração de ejeção não tenha sido associada a este evento, a pressão arterial média, a velocidade de fluxo mitral/velocidade mitral anular e o índice de volume do átrio esquerdo associaram-se com o surgimento de insuficiência cardíaca ou morte pós-TH.⁷⁶⁻⁷⁹

2.4 Testes não-invasivos de estresse miocárdico

Na Avaliação da capacidade funcional em pacientes cirróticos, pode-se usar o Ecocardiograma de estresse com dobutamina ou a Cintilografia de perfusão miocárdica, destacando sua especificidade e papel na previsão de eventos cardíacos após o TH.

2.4.1 Avaliação da capacidade funcional

O paciente cirrótico geralmente cursa com perda de função muscular, culminando em disfunção motora global. Isto é secundário à sarcopenia, que está relacionada a redução da tolerância ao exercício e à atividade física.⁸⁰⁻⁸⁶ A presença de sarcopenia em pacientes cirróticos está associada a maior mortalidade, aumento do risco de infecção e maior frequência de complicações e morte no pós-TH.^{83,87-95} Outro fator a ser considerado é a obesidade sarcopênica, comum em pacientes com DHGM, que marca evolução mais célere da fibrose e pior prognóstico.⁹⁶⁻⁹⁹ O treinamento de força no pré-TH em pacientes selecionados é uma alternativa segura e eficiente para a terapia da sarcopenia.¹⁰⁰⁻¹⁰²

Considerando tais fatos, avaliar a capacidade funcional se torna ao mesmo tempo imperativo e um desafio. Uma avaliação feita na prática clínica é o teste de caminhada de 6 minutos (TC6M). Este é uma medida eficiente da capacidade submáxima de exercício, o qual tem uma correlação importante com a capacidade funcional.¹⁰³ Neste teste de baixo custo e fácil execução, os pacientes são orientados a caminhar a maior distância tolerável na maior velocidade que alcancem por seis minutos. Podem ser

usados corredores internos de 20 a 30 metros de extensão.^{103,104} Pacientes com DHT cuja distância final percorrida no teste é menor apresentam mais complicações da cirrose, uma doença hepática mais grave e maiores taxas de mortalidade.¹⁰⁵⁻¹⁰⁹

A capacidade aeróbica (CA) é o espelho do condicionamento físico do indivíduo, e consiste no padrão-ouro da avaliação da capacidade cardiorrespiratória. Para avaliar a CA, o índice mais utilizado é o pico de exercício (VO₂ pico). Esse índice é medido durante um teste cardiopulmonar máximo, no qual é avaliado o consumo máximo de oxigênio. O VO₂ pico reflete a capacidade máxima do sistema cardiovascular em fornecer oxigênio aos músculos esqueléticos durante um esforço máximo, bem como a capacidade de extrair esse oxigênio do sangue.¹¹⁰ Por exemplo, em pacientes pré-TH, a VO₂ de pico foi relaciona-se com pior função hepática e de sobrevida em 12 meses.^{111,112} No entanto, programas de exercícios no grupo de pacientes com DHT e candidatos a TH poderia melhorar desfechos clínicos pré e pós-TH.^{100-102,113,114}

2.4.2 Ecocardiograma de estresse com dobutamina

Embora a indicação de ETT seja a avaliação da função e estrutura do coração, o ecocardiograma de estresse com dobutamina (EED) pode ser usado para avaliar o desencadeamento de isquemia em uma das paredes cardíacas e a função do miocárdio após a indução de estresse no órgão, seja por uma droga como a dobutamina ou por exercício.¹¹⁵ Pela baixa tolerância dos cirróticos ao exercício, o EED é geralmente preferido em detrimento do teste ergométrico com exercício, tendo se tornado o método de escolha para estratificação não-invasiva de DAC em pacientes pré-TH.¹¹⁶ No entanto,

a acurácia deste teste depende da probabilidade pré-teste de DAC, tendo seu maior papel na população com um risco intermediário. Em comparação com o teste ergométrico com exercício, na população em geral, o EED tem maior sensibilidade (88% x 67%) e especificidade (83% x 71%).¹¹⁷⁻¹¹⁹

Em relação a acurácia do EED, uma grande preocupação é a população pré-TH. Entende-se que alguns fatores exclusivos dos pacientes com DHT reduzam a capacidade diagnóstica do teste, como o uso de BBNS e a redução da capacidade de aumento da frequência cardíaca em resposta ao esforço. Por exemplo, em um estudo de Umphrey et al¹²⁰ com 157 pacientes submetidos ao EED pré-TH, 10% dos pacientes com EED negativo ou inconclusivo (falha a atingir a frequência cardíaca máxima predita) apresentaram eventos cardíacos adversos maiores. No entanto, o achado mais importante foi o alto valor preditivo negativo (VPN) para um EED negativo (96%).¹²⁰ Isto foi também verdade para outros estudos – o grande papel do EED parece ser seu alto VPN para DAC ou eventos cardíacos maiores pós-TH.^{121,122}

A falha a atingir a frequência cardíaca máxima ou a intolerância ao teste é comum neste grupo de pacientes. Por exemplo, em um estudo de Singhal et al¹²³ foi identificada uma alta taxa de interrupção precoce do exame, geralmente por arritmia ou hipotensão, sendo que a suspensão se associou com eventos cardíacos maiores no TH. Isto sugere que o fato de o paciente não atingir a frequência cardíaca ideal poderia ser um marcador de piores desfechos no pós-TH.¹²³ Outro estudo, de Snipelisky et al¹²⁴, identificou que a proporção de DAC no CAT foi semelhante entre pacientes com EED não isquêmico e com um EED sugestivo de isquemia.

Revisões sistemáticas e metanálises foram executadas para responder o valor do EED no paciente listado para TH. Na primeira publicada, com sete estudos, a sensibilidade do EED para detectar DAC foi de 32%, especificidade 78%, valor preditivo positivo (VPP) de 37% e VPN de 75%. Já para prever eventos cardíacos maiores pós-TH, a sensibilidade de 20%, especificidade 99%, VPP 33% e VPN 98%.¹²⁵ Em uma metanálise diagnóstica posterior, com 10 estudos, a sensibilidade foi de 28% e a especificidade de 82%.¹⁴ Já em outra metanálise prognóstica, o risco relativo de eventos cardíacos maiores foi de 30,2 (IC 2,8-325,4) e para mortalidade foi de 4,7 (1,8-12,0).¹⁵ Finalmente, uma metanálise diagnóstica, analisando cinco estudos, atribuiu ao EED para diagnóstico de DAC uma sensibilidade de 25% e especificidade de 68%.¹²⁶ É possível concluir dessa forma que o EED, embora tenha um alto valor preditivo negativo, não é um teste confiável para diagnóstico de risco eventos cardíacos, mortalidade ou presença de DAC nos pacientes listados para TH, e seu uso deva ser reservado a pacientes selecionados de risco intermediário.^{16,127-129}

2.4.3 Cintilografia de perfusão miocárdica

A cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) é um teste de imagem usado para aferir a função miocárdica em repouso e estresse (farmacológico ou exercício) no rastreio e diagnóstico de DAC. Consiste na infusão de contraste radioativo, usando uma tomografia computadorizada de emissão de fóton único. As imagens são obtidas tanto em repouso quanto após estresse (farmacológico ou exercício) e são capazes de disponibilizar dados sobre a perfusão, viabilidade e função sistólica do miocárdio.¹³⁰⁻¹³²

Este teste parece ser mais específico que o EED e tão seguro quanto.¹³³ Oprea-Lager et al¹³⁴. demonstraram que presença de um defeito de perfusão reversível, sugestivo de isquemia miocárdica, aparenta aumentar a mortalidade por todas as causas no pós-TH, com uma razão de risco de 3,17. Em outro estudo, com 24 pacientes, dois pacientes apresentarem defeito de perfusão na CPM e foram submetidos a CAT – ambos negativos; nenhum dos pacientes arrolados teve eventos cardíacos no pós-TH. Alterações consideradas como falso-positivos na CPM podem ser causadas por anormalidade do tônus da microcirculação coronária nos pacientes cirróticos.¹³⁵ Em outro estudo de Zoghbi et al.¹³⁸, a taxa cumulativa de ausência de eventos cardíacos em 2 anos de pacientes sem DAC foi de 98%, contra 90% daqueles com DAC, sugerindo que uma CPM normal possa ter um valor preditivo negativo alto para eventos cardíacos pós-operatórios precoces e tardios.¹³⁶ Outro estudo por Duvall et al.¹³⁷ comparou o uso de CPM em pacientes pré-TH com os demais pacientes. Alterações da perfusão foram encontradas em somente 7,8% dos pacientes pré-TH contra 34,3% entre os demais pacientes.¹³⁷ Porém, entre os pacientes com CPM alterada que foram submetidos à CAT, somente 1% tiveram DAC obstrutiva e 0,9% DAC não-obstrutiva.^{137,138} Outro estudo também avaliando candidatos a TH com CPM encontrou um VPN de 93,8%.¹³⁹ Um estudo tentou comparar EED e CPM, porém a prevalência de eventos cardiovasculares maiores no pós-TH foi tão pequena que não foi possível identificar aumento de eventos com significância estatística para ambos os testes.¹⁴⁰ Há várias revisões sistemáticas e metanálises que tentam responder o valor da CPM no paciente listado para TH. Uma delas, com cinco estudos analisados, encontrou uma sensibilidade do CPM para detectar DAC de 62% e uma especificidade de 83%.¹²⁶ Em outra metanálise diagnóstica, com 10

estudos, a sensibilidade foi de 82% e a especificidade de 74%.¹⁴ Já em outra metanálise prognóstica, o risco relativo de eventos cardíacos maiores foi de 2,6 (IC 1,09-6,1) e para mortalidade foi de 2,7 (IC 1,25-5,9).¹⁵

É possível concluir dessa forma que o CPM, embora tenha um alto valor preditivo negativo, não é um teste confiável para diagnóstico de risco eventos cardíacos, mortalidade ou presença de DAC nos pacientes listados para TH, e seu uso deva ser reservado a pacientes selecionados de risco intermediário.^{16,132,140}

2.5 Análise coronariana por métodos de imagem

Esta seção aborda a Análise Coronariana por Métodos de Imagem, destacando o Escore de Cálcio Coronariano, a Angiotomografia Computadorizada de Coronárias, a Ressonância Magnética Cardiovascular e a Cineangiografia Coronariana, apresentando suas aplicações, vantagens e limitações na avaliação pré-TH.

2.5.1 Escore de cálcio coronariano

O escore de cálcio coronariano (ECaC) é um teste não invasivo cujo objetivo é quantificar a presença e extensão da aterosclerose nas artérias coronarianas, empregando uma tomografia computadorizada sem contraste.¹⁴¹⁻¹⁴³ Atualmente, o ECaC é indicado para pacientes com risco moderado de eventos cardíacos, em que há persistente incerteza após a realização de testes e se avaliar os fatores de risco tradicionais – nesta situação, o ECaC pode ajudar a definir o real risco do paciente e

indicar, com mais adequação, a profilaxia primária com aspirina ou estatina.¹⁴⁴⁻¹⁴⁶ A patogênese do depósito de cálcio coronariano tem algumas etapas em comum com a formação óssea e se relaciona com os fatores de risco cardiovasculares tradicionais. Este depósito acaba reduzindo a complacência vascular, causando respostas vasomotoras inadequadas e posterior redução da perfusão do miocárdio. A presença de cálcio coronariano é de difícil tratamento e sua presença está associada com piores desfechos, tanto na angioplastia quanto na cirurgia de revascularização do miocárdio.¹⁴⁷⁻
¹⁴⁹ O ECaC é medido analisando a carga de placas calcificadas de cada artéria coronária. Uma calcificação é definida como uma lesão hiperatenuante com intensidade de sinal acima de 130 unidades Hounsfield (HU) com área ≥ 3 pixels adjacentes (pelo menos 1 mm²). O EcaC pode ser calculado a partir da soma ponderada dessas densidades acima de 130 HU.¹⁴⁷⁻¹⁵⁰ Este escore define como baixo risco pacientes com valor igual a 0 e confirma a presença de DAC com valores acima de 0 e quanto mais alto o valor, maior o risco de DAC. Por exemplo, um valor de ECaC alto (maior que 400 ou maior que o percentil 75 para a idade e sexo) significa risco moderado a alto de eventos cardíacos em 2 à 5 anos.¹⁴⁷⁻¹⁵¹

Em pacientes listados para TH, a presença de cálcio coronário foi significativamente associada à idade, pressão arterial sistólica, cirrose por álcool, glicemia de jejum, número de achados da síndrome metabólica e número de vasos acometidos, identificando uma alta porcentagem de doença coronária oculta.¹⁵²⁻¹⁵⁴ Sugere-se que um valor de ECaC menor de 100 prediz um risco muito baixo de eventos cardíacos no pós-TH¹⁵⁵, um valor acima de 250 sugeriria a indicação de um CAT¹⁵⁶⁻¹⁵⁷ e um valor acima de 400 identificaria pacientes com risco de eventos cardíacos maiores

por até 5 anos após o TH.^{154,158-159} Um estudo de 2021 que comparou a acurácia diagnóstica de DAC usando EED ou EcaC identificou uma superioridade do ECaC em relação ao EED.¹⁶⁰

2.5.2 Angiotomografia Computadorizada de Coronárias

A angiotomografia computadorizada de coronárias (ATCC) é um teste avançado para o diagnóstico estrutural de DAC, que requer um tomógrafo multi-detector com pelo menos 16 cortes por rotação. No entanto, a ATCC usa radiação ionizante e contraste iodado e isso traz seus riscos. É usado como rastreo para DAC, com alta acurácia diagnóstica, com valor preditivo negativo entre 95 e 100% e uma sensibilidade de 90% a 100%.¹⁶¹ A ATCC poderia ser usado como um teste de rastreo não invasivo e um custo inferior ao EED, e não sofre interferência com o uso de BBNS.¹⁶¹⁻¹⁶⁵ Devido ao alto VPN da ATCC, ela vem sendo estudada como alternativa aos métodos de estresse não invasivos.¹⁶⁶ Por exemplo, em um estudo que analisou pacientes com investigação inicial negativa, a ATCC identificou 27 pacientes com DAC, nenhum deles com DAC grave. Nenhum destes pacientes foi submetido à CAT, e não houve nenhum evento cardíaco maior no pós-TH.¹⁶⁷ Outro estudo usou a ATCC como uma alternativa ao CAT em pacientes de alto risco com um método não-invasivo de estresse negativo, com benefício na investigação pré-TH.¹⁶⁸ Este parece ser um método muito eficiente e supera as limitações dos métodos de estresse.¹⁶⁹⁻¹⁷²

Atualmente, propõe-se que a ATCC seja a estratégia de teste inicial em pacientes candidatos a TH com risco moderado a alto de DAC¹⁶, dado que é sugerido pacientes de baixo risco não precisem de nenhuma avaliação complementar.¹²⁷ Talvez a maior limitação da ATCC nos candidatos a TH seja a incapacidade de detectar doença microvascular funcional, o que pode causar IAM tipo 2 no pós-TH.¹¹⁷

2.5.3 Ressonância Magnética Cardiovascular

A ressonância magnética cardiovascular (RMC) é um teste que faz uso da radiofrequência de tecidos submetidos a um campo magnético. Tem o benefício de não propagar radiação ionizante e de não usar contrastes nefrotóxicos. Por esta razão, é um método de alta segurança para o diagnóstico cardiovascular. A RMC tem vantagens na avaliação da estrutura, função e fisiologia cardíaca, sendo superior aos métodos usuais de avaliação, como o ETT, o EED e a CPM.¹⁷³⁻¹⁷⁷ A RMC é um exame seguro em pacientes listados para TH.^{178,179} Seu papel se encontra principalmente na definição da CMC.¹⁸⁰ Por exemplo, a expansão do volume extracelular do miocárdio com aumento da função sistólica do ventrículo esquerdo em repouso foi característica da cardiomiopatia cirrótica, o que geralmente normaliza dentro de um ano após o transplante.¹⁷⁴ Outro papel interessante é a possibilidade de se avaliar o tecido hepático ao mesmo tempo em que se analisa o tecido cardíaco, identificando-se CMC e carcinoma hepatocelular (CHC) no mesmo teste.¹⁷⁶ Além disso, a RMC com estresse tem um excelente valor preditivo negativo, chegando a 98% em candidatos a TH. No entanto, seu uso é limitado por sua baixa sensibilidade (50%), alto custo e necessidade de especialização significativa do centro.^{16,176,178}

2.5.4 Cineangiografia coronariana

Apesar dos avanços na ATCC e na RMC, o CAT é ainda considerado o procedimento padrão-ouro para diagnóstico e terapia de DAC.¹⁸¹⁻¹⁸⁴ O CAT é uma técnica invasiva que permite a visualização detalhada dos vasos sanguíneos do coração,

realizada através da inserção de um cateter na artéria femoral ou radial, que é guiado até o coração. Em seguida, é injetado um meio de contraste radiopaco nas artérias coronárias, permitindo a obtenção de imagens detalhadas dos vasos sanguíneos.¹⁸⁵⁻¹⁸⁷ Além do estudo estrutural e funcional do coração e da circulação coronariana, o CAT permite que intervenções terapêuticas sejam executadas. Quando se discute o papel dos métodos de estratificação de risco não-invasivo, a discussão geralmente girará na indicação de CAT para diagnóstico e terapêutica da DAC.¹⁸⁸⁻¹⁹¹ Para pacientes com DHT, recomenda-se o acesso radial para o CAT, pois associou-se com menores complicações locais sem aumento de mortalidade.¹⁹²

Um estudo analisou, retrospectivamente, uma coorte de 161 pacientes com DHT e fatores de risco coronarianos em geral, como hipertensão arterial, diabetes e tabagismo. Os pacientes foram submetidos à CAT como parte da avaliação pré-TH, independentemente de terem realizado testes não invasivos ou terem história de DAC. A prevalência de DAC nesta coorte foi alta, com 60% dos pacientes apresentando lesões coronarianas, sendo 36% com DAC leve, 26% no mínimo moderada e 20% com DAC grave. Os pacientes com DAC moderada a grave previamente desconhecida eram mais velhos, do sexo masculino ou com história de hipertensão arterial ou diabetes. Por outro lado, pacientes sem fatores de risco ou com apenas um fator além da idade apresentaram baixa probabilidade de DAC. Já pacientes com dois ou mais fatores de risco tiveram tendência positiva significativa para a presença de DAC moderada ou grave. Isso sugere a importância da realização da cineangiografia coronariana na avaliação cardiológica pré-TH, especialmente em pacientes com múltiplos fatores de risco coronarianos.⁴ Um estudo analisou em cirróticos listados para TH a segurança da

angioplastia coronariana com *stent*, seguida por dupla antiagregação plaquetária por 30 dias e após uso isolado de ácido acetilsalicílico. Foram comparados pacientes submetidos à angioplastia com um grupo controle de pacientes com cirrose não submetidos ao procedimento. Foi observado que não haver diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação ao tempo de internação hospitalar, mortalidade e necessidade de transfusão. No entanto, dois dos pacientes submetidos à angioplastia morreram por hemorragia variceal durante o período em lista. Os autores concluem que a angioplastia coronariana com *stent* seguida por antiagregação plaquetária pode ser segura em cirróticos sem varizes, mas alertam para a necessidade de estudos adicionais para entender melhor os riscos associados a essa população.¹⁹³ Também com o objetivo de avaliar a segurança do CAT em pacientes com DHT, um estudo retrospectivo com 16 pacientes com DAC hemodinamicamente significativa identificada durante avaliação cardíaca pré-TH foram submetidos à intervenção coronariana percutânea. Não houve óbitos intra-hospitalares, eventos cardíacos graves ou óbitos em até 30 dias após o procedimento. Todos os pacientes foram liberados para o TH dentro de 30 dias após a angioplastia, com nove sendo listados e três submetidos ao transplante. Um único paciente apresentou logo após o TH infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST, sendo submetido à nova angioplastia, com resolução do quadro. O estudo concluiu que a angioplastia coronariana em pacientes com doença hepática terminal aparenta ser segura.¹⁹⁴

Com o objetivo de avaliar o impacto da DAC multivascular na mortalidade pós-TH, um estudo avaliou 47 pacientes submetidos à CAT e posteriormente transplantados. Vinte e um pacientes tinham DAC e, desses, 15 apresentavam doença multivascular,

que foi associada a maior mortalidade, maior tempo de internação e maior necessidade de drogas vasopressoras após o TH, mesmo na ausência de estenose coronariana grave. No entanto, a presença de DAC em geral ou estenose isolada de uma coronária não tiveram relação com mortalidade. Os autores concluem que a CAT na avaliação pré-TH poderia servir como fator prognóstico para os desfechos pós-transplante.¹⁹⁵

A fim de melhor estratificar os pacientes que necessitariam de CAT, foram desenvolvidos escores para predizer o risco cardiovascular em pacientes candidatos a TH e aqui serão comentados alguns exemplos. No desenvolvimento do escore CAD-LT foram estudados, retrospectivamente, pacientes submetidos a avaliação pré-TH entre 2010 e 2019. Este escore, que considera fatores de risco para DAC, conseguiu estratificar o risco de DAC em baixo, intermediário e alto e, ao ser utilizado em combinação com o modelo desenvolvido, permite uma avaliação mais direcionada dos pacientes com menos testes e um tempo mais curto na lista de espera. Concluiu-se que o CAD-LT e o respectivo algoritmo podem ser úteis para guiar a avaliação cardíaca pré-transplante.¹⁸⁷ Outro escore é o CAR-OLT, um modelo de previsão baseado em pontos para averiguar o risco cardiovascular em pacientes submetidos a TH. Foi desenvolvido em uma coorte de 1024 pacientes consecutivos submetidos ao primeiro TH entre 2002 e 2011. O modelo incluiu variáveis como idade do paciente, sexo, raça, status de emprego, história de carcinoma hepatocelular, diabetes, insuficiência cardíaca, fibrilação atrial, hipertensão arterial pulmonar ou sistêmica e insuficiência respiratória. O desempenho do modelo foi superior a outros modelos de risco até então publicados para morbidade e mortalidade cardiovascular pós-operatória. Os autores concluem que modelos como este podem ser úteis para identificação de pacientes com risco de

complicações cardiovasculares pós-TH.¹⁹⁶ Um outro estudo buscou avaliar a utilidade do CAT como método de avaliação cardíaca em pacientes candidatos a TH. Os resultados mostraram que 33,6% dos pacientes tinham doença arterial coronariana significativa. A presença de diabetes, dislipidemia, doença cardíaca isquêmica, idade ≥ 65 anos e hipertrofia ventricular esquerda em pacientes pré-TH foram associados a maior risco de um CAT alterado. Esses modelos podem ajudar na seleção de pacientes para CAT, porém precisariam de validação adicional.¹⁸⁵ Já um outro estudo que avaliou a eficácia do CAT em pacientes assintomáticos candidatos ao TH. Foram incluídos 301 pacientes com alto risco de DAC e realizado CAT, sendo que 10,3% apresentaram DAC obstrutiva, 7% realizaram revascularização percutânea e 1,3% revascularização cirúrgica. O estudo sugere que estratégias diagnósticas alternativas podem ser preferíveis à angiografia coronária em pacientes assintomáticos com alto risco de DAC, dado a baixa incidência de positivos.¹⁹⁷ Um outro estudo examinou a prevalência de DAC em pacientes submetidos a avaliação pré-TH. Foram coletados dados prospectivamente de 228 pacientes que realizaram CAT entre 2011 e 2014 como parte da avaliação pré-TH. A DAC foi detectada em 36,8% dos pacientes, com a maior prevalência naqueles com cirrose por NASH (52,8%). Os pacientes com NASH também apresentaram maior probabilidade de ter doença trivascular em comparação com os pacientes com cirrose por vírus da hepatite C ou alcoólica. O estudo conclui que cirróticos têm alta prevalência de DAC, que varia com a etiologia da cirrose hepática. Além disso, a taxa de complicações do CAT foi baixa.¹⁹⁸ Em 1991, em uma coorte brasileira, foi constatado que a HAS foi o único fator de risco estatisticamente significativo para o desenvolvimento de DAC em pacientes com DHT. Os demais fatores de risco clássicos para a doença,

como idade, sexo, índice de massa corporal, diabetes, tabagismo e consumo de álcool, não apresentaram significância estatística. Os autores destacam que a HAS é um fator de risco modificável, o que pode orientar as medidas terapêuticas para prevenir ou retardar o desenvolvimento de doença arterial coronariana.¹⁹⁹

Em uma metanálise recente, a presença de DAC identificada no CAT associou-se à um risco relativo de 2,1 para eventos cardíacos maiores pós-TH e 1,5 para mortalidade, porém sem significância estatística. Deve-se notar a alta heterogeneidade nos estudos analisados nesta revisão sistemática.¹⁵ Em outra revisão sistemática e metanálise publicada em 2022 que avaliou a prevalência global, fatores de risco e resultados da DAC em pacientes submetidos ao TH. Foram avaliados 39 estudos que mostraram que a prevalência de DAC pré-TH de 15,9%. Fatores de risco associados incluíram idade, sexo masculino, diabetes mellitus, HAS, hiperlipidemia, tabagismo, NASH, vírus da hepatite B e carcinoma hepatocelular. Pacientes de países de alta renda, especialmente América do Norte, Europa e América do Sul, correm maior risco de DAC pré-TH. Além disso, a presença de DAC antes do TH associou-se a aumento da mortalidade geral e mortalidade relacionada a eventos cardíacos.²⁰⁰

Portanto, para a avaliação de DAC potencial através de CAT em pacientes candidatos a TH, considerando-se que a doença cardíaca se tornou a principal causa de mortalidade precoce nesses pacientes, sugere-se uma abordagem de "quadrupla avaliação" que inclui avaliação clínica, ecocardiograma, testes funcionais e avaliação direta da DAC através de um CAT, quando apropriado. Os testes funcionais, como o teste de exercício cardiopulmonar, têm sido considerados como uma maneira independente de prever as complicações pós-TH, independentemente da presença de

doença cardiovascular. Esta abordagem pode ajudar a equipe de avaliação a detectar e prevenir complicações relacionadas à DAC em pacientes candidatos a TH, otimizando a indicação de CAT.²⁰¹ A Figura 3 resume as recomendações atuais de manejo da DAC pré-TH.

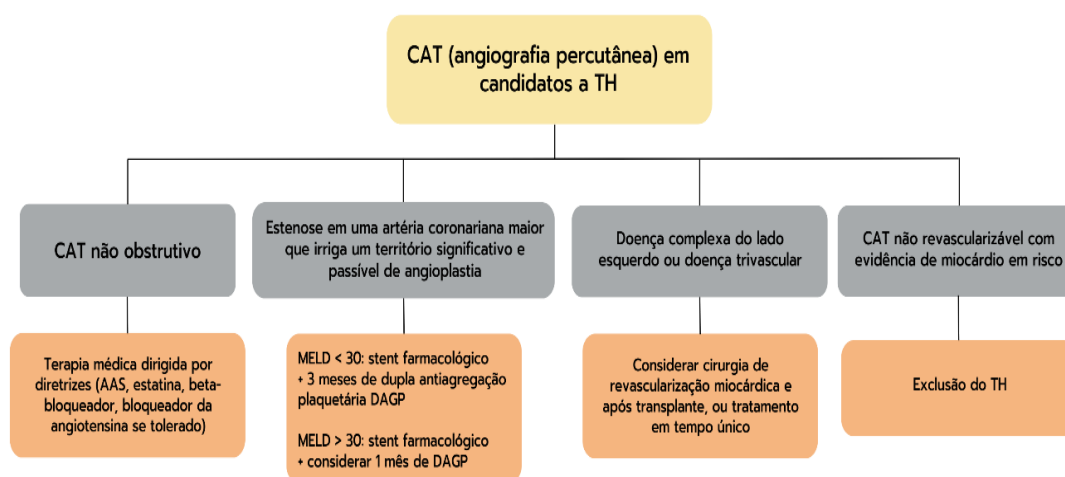


Figura 3. Abordagem razoável para o manejo da DAC em candidatos ao transplante hepático. (Adaptado de Cheng e cols., 2022; Valgimigli e cols., 2021; Varenne e cols., 2018)

*CABG: cirurgia de revascularização do miocárdio; CAD: doença arterial coronariana; CHD: doença cardíaca coronariana; DAPT: terapia antiplaquetária dupla; DES: stent farmacológico; GDMT: terapia médica direcionada por diretrizes; TH: transplante hepático; MELD: Modelo para Doença Hepática em Estágio Final; PCI: intervenção coronária percutânea; e RAAS: sistema renina-angiotensina-aldosterona. *Bloqueadores do RAAS podem ser considerados em pacientes com CHD e cirrose Child classe A compensada, mas devem ser evitados em pacientes com cirrose mais avançada ou descompensada.^{16,202-}*

2.6 *Cardiopatía específica da Cirrose*

A principal cardiopatía específica da cirrose é a Cardiomiopatía Cirrótica, onde se descreve a síndrome clínica cardíaca que se associada à cirrose avançada.

2.6.1 **Cardiomiopatía cirrótica**

A cirrose avançada, por alterações hemodinâmicas circulatórias, pode cursar com uma síndrome clínica caracterizada por resposta contrátil pouco efetiva ao estresse com ou sem alteração do relaxamento diastólico, o que atualmente é denominado de cardiomiopatía cirrótica (CMC).^{179,204,205} Apesar de sua real prevalência ser desconhecida, por ser a entidade geralmente assintomática, estima-se que acometer 30% a 70% dos pacientes.^{204,205} A Conferência Mundial de Gastroenterologia, em 2005, definiu a CCM como disfunção cardíaca caracterizada por disfunção diastólica, disfunção sistólica ou resposta sistólica prejudicada ao estresse e anormalidades nas respostas eletrofisiológicas na ausência de doença cardíaca primária subjacente¹⁷⁹, um conceito inicial que segue sendo aplicado.^{206,207}

Devido à presença de sintomas como intolerância aos exercícios, fadiga e dispnéia serem comuns em cirróticos sem cardiomiopatía cirrótica, a entidade é, comumente, mal diagnosticada. Por consequência, sua história natural não está bem caracterizada e a ausência de sintomas, principalmente nas fases iniciais, mascara e atrasa o diagnóstico. Alguns estudos têm demonstrado que a circulação hiperdinâmica, a alta atividade adrenérgica simpática e a presença de comunicações arteriovenosas

contribuem para o aumento do débito cardíaco. Essas condições fisiopatológicas resultam em modificações na estrutura cardíaca, nos diâmetros atrial e ventricular e nos volumes e capacidade de bombeamento.^{178,207,208} Dessa forma, considera-se que a CMC seja geralmente assintomática, tornando-se perceptível em períodos de estresse, como sepse, cirurgia ou descompensação grave.¹⁷⁹ A apresentação clínica inclui hipervolemia, dispneia e capacidade reduzida de exercício.¹⁷ A CMC parece ser um fator chave no progresso de outras doenças, como a SHR e a insuficiência adrenal relativa.^{179,210,211} O prolongamento do intervalo QT, no ECG, considerado o sinal mais precoce da cardiomiopatia cirrótica, deve alertar o médico sobre essa possível situação.²⁰⁵ Com a fácil disponibilidade de imagens cardíacas avançadas, o uso de critérios atualizados para o diagnóstico proposto por Izzy et al. está ganhando interesse.^{179,180}

Tabela 2. Critérios atualizados para o diagnóstico de Cardiomiopatia Cirrótica (CMC)
179,180

Disfunção Sistólica	Disfunção Diastólica Avançada	Pesquisas futuras que precisam de validação em CMC
Qualquer um dos seguintes	≥ 3 dos seguintes	Alterações eletrocardiográficas
FEVE ≤50%	Velocidade do e' septal <7 cm/s	Dissociação eletromecânica
Global Longitudinal strain (GLS) Absoluto <18% ou >22%	Razão E/e' ≥ 15	Mudanças na massa miocárdica e nos volumes das câmaras cardíacas
	IVAE >34 mL/m ²	Biomarcadores séricos

Disfunção Sistólica	Disfunção Diastólica Avançada	Pesquisas futuras que precisam de validação em CMC
	Velocidade TR >2.8 m/s	Imagem de ressonância magnética
		Água extracelular e fibrose

Legenda: CMC, cardiomiopatia cirrótica; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IVAE, índice de volume do átrio esquerdo; RM, ressonância magnética.

Adaptado de Kaur e cols., 2022 e Izzy e cols., 2018.

A diminuição da resistência vascular sistêmica (RVS) e a redistribuição do volume sanguíneo com a redução do volume intravascular e perda de líquidos no terceiro espaço resulta em vasodilatação sistêmica, a qual é compensada por um aumento no débito cardíaco (DC) nas fases iniciais da cirrose compensada. Portanto, a ativação de citocinas, hormônios vasoativos e alterações na função circulatória em cirrose avançada e ascite sem sepse evidente é semelhante àquela vista em sepse e choque séptico sem cirrose⁶⁸. No entanto, à medida que a cirrose progride para descompensação, a vasodilatação arterial mais proeminente e a redução da RVS levam a uma diminuição no DC. Assim, a homeostase cardíaca é redefinida em uma circulação hiperdinâmica da cirrose, onde uma frequência cardíaca aumentada e um aumento no DC não poderá mais compensar a redução da pressão arterial média e o decréscimo dos volumes sanguíneos nos territórios venosos centrais.^{68,179,180,212}

Consequentemente, a ativação de sistemas vasoconstritores, incluindo renina-angiotensina-aldosterona, vasopressina e o sistema nervoso simpático entra em ação para manter o volume e a pressão sanguíneos intravasculares. Essas vias compensatórias causam um aumento na retenção de sódio e água, ascite refratária e

SHR. Em pacientes gravemente doentes com cirrose, a reserva cardíaca limitada é ainda mais comprometida. Dessa forma a CMC e insuficiência cardíaca podem ser diagnosticadas pela primeira vez se o paciente desenvolver sepse ou choque séptico.^{68,179,180,213} Este processo poderia culminar no conceito recentemente introduzido de insuficiência hepática crônica agudizada, que é caracterizada pela falência de múltiplos órgãos e disfunção circulatória grave em pacientes com cirrose avançada, podendo ser precipitada por eventos como infecções bacterianas, hemorragia digestiva, insuficiência renal aguda, entre outros, e associada à alta taxa de mortalidade.^{43-44, 214-}

223

Até o momento, não existe um exame diagnóstico específico capaz de identificar pacientes com a condição, tornando necessário o uso de uma combinação de métodos²²⁴⁻²²⁶ e independente da etiologia da doença hepática.²²⁷ A CMC é caracterizada por disfunção cardíaca diastólica, sistólica e eletrofisiológica. A disfunção diastólica é uma das complicações mais comuns, ocorrendo devido ao aumento da pressão de enchimento ventricular, causado por um aumento na rigidez do miocárdio e caracterizado por redução na fração de ejeção ou aumento na pressão de enchimento diastólico^{179,227,228}. Os pacientes com CMC são tratados como portadores de insuficiência cardíaca de qualquer etiologia, não havendo um tratamento específico. Inibidores da enzima conversora de angiotensina são contraindicados por exacerbarem a redução da resistência vascular periférica. BBNS e ivabradina mostraram-se promissores, com o cuidado de evitar hipotensão.^{179,226-228} Após o TH há recuperação do quadro em 6-12 meses²²⁹⁻²³⁷, apesar de um estudo ter mostrado persistência da disfunção diastólica.²³⁸

2.7 Complicações cardiopulmonares em pacientes com doença hepática e/ou hipertensão portal

Esta seção aborda complicações cardiopulmonares em pacientes com doença hepática e/ou hipertensão portal, concentrando-se na Síndrome Hepatopulmonar e na Hipertensão Porto-Pulmonar.

2.7.1 Síndrome hepatopulmonar (SHP)

A Síndrome hepatopulmonar (SHP) é caracterizada pela insuficiência na oxigenação arterial devido à vasodilatação pulmonar, que ocorre em conjunto com uma doença hepática.²³⁹ O diagnóstico de SHP requer os seguintes achados: hipóxia com pressão parcial de oxigênio <80 mmHg ou gradiente de oxigênio alveolar-arterial ≥ 15 mmHg no ar ambiente (≥ 20 mmHg em pacientes com mais de 65 anos); defeito vascular pulmonar com achados positivos na ecocardiografia com contraste ou captação anormal no cérebro (>6%) na cintilografia pulmonar. Comumente, está presente em casos de hipertensão portal, em particular: hipertensão portal hepática com cirrose subjacente e hipertensão portal pré-hepática ou hepática em pacientes sem cirrose subjacente. Menos comumente, pode ocorrer na presença de falência hepática aguda, hepatite crônica. Todos os critérios foram determinados por meio de ecocardiografia com contraste positivo (ou seja, opacificação de microbolhas nas câmaras cardíacas esquerdas três a seis ciclos após a passagem atrial direita).^{194,224,245-248}

Em termos de prevalência, a SHP tem sido relatada em 10% dos pacientes com hepatite viral crônica, em 15-23% daqueles com cirrose e em 28% daqueles com síndrome de Budd-Chiari.²⁴³⁻²⁴⁸ No entanto, a prevalência da SHP relatada em pacientes com cirrose em avaliação para TH varia de 5% a 32%²⁴⁸⁻²⁵¹, enquanto a dilatação vascular intrapulmonar pode ser detectada por meio de ecocardiografia em 50-60% dos pacientes com cirrose em avaliação para TH, não parecendo haver relação entre a SHP e a CMC.²⁴⁸

A SHP, no entanto, é uma condição complexa e multifatorial, cuja fisiopatologia ainda não é completamente compreendida. A doença hepática resulta em vasodilatação pulmonar, o que causa uma redistribuição do fluxo sanguíneo nos pulmões e a formação de shunts intrapulmonares. Esses shunts, por sua vez, levam a uma diminuição da oxigenação arterial, resultando em hipoxemia. Embora alguns pacientes com SHP possam não apresentar sintomas, é comum haver algum grau de dispneia, comprometimento da qualidade de vida e redução da capacidade funcional.^{244,252} A dispneia pode ser mais pronunciada quando o paciente está em pé (platipneia), devido à maior proeminência das vasodilatações na base pulmonar e ao aumento do shunt nessa posição.

A ecocardiografia bidimensional transtorácica com contraste é o exame complementar mais indicado para o diagnóstico da SHP. Nesse procedimento, uma solução salina agitada é injetada na veia cubital como contraste. A presença de opacificação do átrio esquerdo por microbolhas (com tamanho de 60 a 90 μm), que se formam devido à agitação da solução salina, ocorre dentro de 3 a 6 ciclos cardíacos após a opacificação das câmaras cardíacas direitas e esquerdas. Isso indica a existência de

dilatação do leito vascular (quando não há vasodilatação ou shunt intra-atrial, as microbolhas ficam retidas na vascularização pulmonar, pois os capilares normais possuem diâmetro menor que 15 μm , impedindo a passagem das microbolhas por eles).^{224,242,253} Caso haja shunts intracardíacos, as microbolhas serão visualizadas nas cavidades cardíacas esquerdas antes do terceiro ciclo cardíaco. O ecocardiograma com contraste é capaz de detectar shunts antes mesmo de haver alterações nos gases sanguíneos, e os parâmetros usuais do ecocardiograma não apresentam diferenças significativas entre pacientes com e sem SHP.²⁵³

A resolução espontânea da SHP é incomum. Atualmente, não existe um tratamento médico estabelecido disponível para a SHP.^{242,249,254} Vários medicamentos foram aplicados no tratamento da SHP, mas os resultados são conflitantes. No entanto, nenhum ensaio clínico randomizado em grande escala foi realizado, provavelmente devido ao baixo número de pacientes. Resultados de diversos estudos clínicos não controlados indicam que o tratamento com BBNS, inibidores da ciclooxigenase, glicocorticoides sistêmicos e ciclofosfamida, almitrina bismesilato, óxido nítrico inalado, inibidores do óxido nítrico e agentes antimicrobianos tem sido uniformemente malsucedidos.^{242,249} A terapia de oxigênio de longo prazo é recomendada para pacientes com SHP e hipoxemia grave. No entanto, não há dados disponíveis sobre a eficácia, tolerância, relação custo-benefício, adesão e efeitos na sobrevida dessa terapia. Não há recomendação específica em relação ao uso de medicamentos ou colocação de uma Derivação Portossistêmica Intra-Hepática Transjugular (TIPS - *Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt*) para o tratamento da SHP. Por outro lado, pacientes com SHP e PaO₂ inferior a 60 mmHg devem ser avaliados para TH, o único tratamento com eficácia

comprovada até o momento. Além disso, como uma hipoxemia grave (PaO_2 inferior a 45-50 mmHg) está associada a um aumento na mortalidade após o TH, uma análise de gases no sangue arterial deve ser realizada a cada seis meses para auxiliar na priorização do TH.^{224,254} Existem poucos estudos sobre o impacto da SHP em procedimentos anestésicos, assim como no manejo pós-TH na UTI. No entanto, parece que o óxido nítrico inalado, o azul de metileno, a oxigenação por membrana extracorpórea e a ventilação não invasiva podem melhorar imediatamente a oxigenação após o TH.²⁵⁵⁻²⁵⁷

2.7.2 Hipertensão portopulmonar (HPP)

O diagnóstico de Hipertensão Porto-Pulmonar (HPP) deve ser considerado em pacientes com hipertensão portal estabelecida, na ausência de outras causas de hipertensão arterial ou venosa pulmonar, como tromboembolismo crônico, doença pulmonar crônica/hipóxia e doença cardíaca crônica do lado esquerdo.^{224,242,258-260} Os pacientes podem ser assintomáticos, mas frequentemente apresentam dispneia aos esforços e podem ter sinais clínicos de insuficiência cardíaca do lado direito quando a doença é moderada a grave.²⁵⁸⁻²⁶⁰ Com a evolução do quadro podem apresentar dispneia aos exercícios, fadiga, dor torácica, ortopneia e dispneia em repouso. A classificação da gravidade é baseada na pressão arterial pulmonar média (PAPm) e pressupõe que existe uma resistência vascular pulmonar elevada. A HPP é classificada como leve ($\text{PAPm} \geq 25$ e < 35 mmHg), moderada ($\text{PAPm} \geq 35$ e < 45 mmHg) e grave ($\text{PAPm} \geq 45$ mmHg).²³⁹ O diagnóstico também exige que as pressões de oclusão

pulmonar sejam normais, a fim de excluir a elevação da pressão pulmonar resultante do aumento da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo.²⁶¹⁻²⁶³ O ETT é a principal ferramenta de triagem para avaliar a presença de HPP em pacientes de alto risco, como aqueles considerados para TIPS ou TH. Como teste de triagem, alguns estudos sugerem que uma pressão arterial sistólica da artéria pulmonar acima de 30 mmHg no ETT possui um valor preditivo negativo de 100%, mas um valor preditivo positivo de apenas 59%.^{262,264,265}

Em pacientes com HPP leve, não é necessário nenhum tratamento específico, e os resultados do TH são semelhantes aos de pacientes sem HPP. No entanto, nos casos moderados e graves, os resultados do TH são imprevisíveis. Alguns pacientes experimentam melhora progressiva dos sintomas, enquanto em outros os sintomas persistem e podem até mesmo se agravar. É importante ressaltar que em muitos centros, o TH é contraindicado para pacientes com HPP grave, ou seja, com pressão arterial pulmonar acima de 45 mmHg. Para esses pacientes, recomenda-se que sejam medicados com o objetivo de reduzir a pressão arterial pulmonar para menos de 35 mmHg antes de considerar o transplante.^{224,258,259} BBNS devem ser interrompidos e as varizes de esôfago devem ser tratadas por terapia endoscópica nos casos de HPP comprovada, sendo importante ressaltar que TIPS não deve ser utilizado em pacientes com HPP.²⁴² Pacientes com HPP moderada que são submetidos ao TH apresentam piores desfechos, portanto, é necessário realizar uma análise cuidadosa de risco-benefício nesse grupo.^{242,266} Pacientes com HPP severa devem ter o TH contraindicado.²⁴²

2.8 Populações especiais

Esta seção abrange populações especiais, começando pela Polineuropatia Amiloidótica Familiar e, em seguida, continua pela análise de crianças com cirrose e, por fim, discute a insuficiência hepática fulminante.

2.8.1 Polineuropatia Amiloidótica Familiar

A Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF), uma das formas de amiloidose hereditária, é uma doença metabólica causada por mutações no gene responsável pela produção da proteína transtirretina (TTR). No Brasil, a mutação mais comum é a substituição de uma adenina por uma guanina no éxon 2, resultando na substituição de uma valina por uma metionina na posição 30 da TTR (TTR Val30Met).²⁶⁶ Essa mutação leva à deposição de substância amiloide, principalmente nas fibras nervosas, causando alterações em vários sistemas do organismo. Como a TTR é produzida principalmente no fígado, o TH é atualmente o tratamento mais efetivo para essa doença.²⁶⁷ Embora a infiltração cardíaca possa ocorrer em pacientes com PAF, um estudo encontrou apenas alterações na função diastólica.²⁶⁸

2.8.2 Cirrose na infância

Em um estudo caso-controle com 22 crianças com cirrose (média de idade 5 anos, 50% do sexo masculino) encaminhadas para avaliação cardíaca pré-TH foram

comparadas com 22 crianças saudáveis como grupo controle, emparelhadas por idade e sexo. As principais causas de cirrose foram atresia biliar (n = 6) e doença de Wilson (n = 4), sendo que metade dos casos apresentavam classificação Child-Pugh C. Enquanto os casos passaram por uma avaliação cardíaca completa, os controles foram submetidos apenas a ecocardiografia, permitindo aos autores comparar os resultados desses exames entre os grupos. Os casos demonstraram preservação da função sistólica, a menos que o coração estivesse afetado pela doença hepática subjacente, e um aumento na espessura da parede do ventrículo esquerdo em comparação com os controles, o que indica disfunção diastólica.²⁶⁹

2.8.3 Insuficiência Hepática Fulminante

Pacientes que necessitam de TH devido à insuficiência hepática fulminante apresentam um estado cardíaco e fisiológico basal distinto dos pacientes com hepatopatia crônica e DHT. Em geral, a avaliação cardiológica desses pacientes deve seguir os mesmos protocolos adotados para outras cirurgias não cardíacas.²⁴⁰ Uma abordagem inicial adequada aparenta ser a realização de um ecocardiograma para avaliar a função ventricular e detectar a presença de hipertensão arterial pulmonar. Devido às variações no estado de volume e ao estresse hemodinâmico associado a essa condição, é importante monitorar de perto os pacientes com disfunção ventricular a fim de evitar sobrecarga volêmica no período peri-TH.^{270,271}

2.9 *Uso de modelos de Machine Learning na prognostificação do transplante hepático*

Ao contrário dos modelos estatísticos convencionais, os modelos de aprendizado de máquina (ML – *machine learning*) podem detectar padrões complexos e relações dentro de conjuntos de dados sem depender de suposições fixas sobre o comportamento dos dados ou pré-seleção de variáveis, utilizando correlações entre variáveis para determinar o resultado.

2.9.1 Prognóstico global

A Inteligência Artificial é um termo amplo que geralmente indica um campo contendo subáreas, como processamento de linguagem natural, aprendizado profundo e ML. A abordagem estatística classicamente usada desde os anos 1940 é baseada em análises inferenciais, em que os resultados são derivados geralmente fazendo suposições fortes sobre a distribuição dos dados.²⁷²⁻²⁷⁶ Por outro lado, o modelo de ML não faz suposições sobre a estrutura dos dados ou sobre os mecanismos que geram os dados, tornando-o mais profundamente analítico do que a inferência estatística. Além disso, ele se concentra principalmente na precisão preditiva, o que também poderia ser abordado nas estatísticas tradicionais, mas com modelos geralmente limitados por suposições fortes.²⁷²⁻²⁷⁶ Por fim, a abordagem de ML é caracterizada pelo amplo uso de validação cruzada, ao se analisar o uso do modelo preditivo em novos dados. Também amplamente utilizado em modelos estatísticos clássicos, a validação cruzada é uma

etapa que pode ser usada para modelos de ML, com o intuito de reduzir o risco de *overfitting* com maior confiabilidade que os métodos tradicionais de *hold-out* (ou seja, fornecendo bons resultados no conjunto de treinamento e maus resultados no conjunto de validação).²⁷²⁻²⁷⁶ Uma área em que o uso de ML também se mostra promissora é na alocação de enxertos para transplante – a interconexão entre as variáveis que podem prever um desfecho favorável é altamente complexa, e prognosticar neste contexto é um desafio. Por esta razão, a eficácia de modelos de ML na previsão de mortalidade em pacientes cirróticos listados para TH já foi demonstrada. Por exemplo, um modelo de árvores de decisão de classificação ótima, treinados para prever a mortalidade ou remoção de um candidato na lista de espera por um TH, foi desenvolvido e otimizado e superou sistemas de pontuação tradicionais como MELD-Na e Match-MELD (0.859 vs 0.841 para MELD-Na e 0.823 para Match MELD), com maior precisão, especialmente para os candidatos mais graves, resultando em melhorias significativas na salvaguarda de vidas em comparação com o sistema atual baseado no MELD.²⁷⁷ Com uma rede neural artificial, um grupo foi capaz de prever a mortalidade em 3 meses em pacientes italianos e ingleses na lista de espera para transplante, superando o escore MELD em ambos os grupos.²⁷⁸

A utilização de modelos de ML tem sido aplicada também para prever a sobrevida de pacientes que aguardam TH, tanto em pacientes não cirróticos quanto em pacientes com insuficiência hepática crônica agudizadas ou insuficiência hepática aguda induzida por acetaminofeno.²⁷⁹⁻²⁸¹ Esses modelos mostraram resultados promissores na previsão de desfechos e podem ter uma precisão preditiva semelhante ou até melhor do que os escores comumente utilizados.²⁷⁹⁻²⁸⁵ Além disso, os modelos de ML podem lidar

com uma variedade de variáveis estruturadas e não estruturadas, estabelecendo relações não explícitas entre fatores de risco clinicamente relevantes. Por exemplo, tais modelos são mais eficazes que análises tradicionais ao prever a correspondência entre doador e receptor para TH, com resultados ótimos de previsão da probabilidade de sobrevivência (90,79%) e perda (71,42%) do enxerto para cada par doador-receptor. Este estudo fez uso de redes neurais artificiais em dois modelos, o NN-CCR, cujo objetivo foi a previsão de sobrevivência do enxerto em 3 meses, e o NN-MS, cujo objetivo foi a previsão de perda do enxerto em 3 meses, com AUROC para o NN-CCR de 0.80 e para o NN-MS de 0.82.²⁸⁴ Este modelo, posteriormente validado na Inglaterra²⁸⁶, e mais um outro desenvolvido na Austrália, demonstraram a eficácia do uso de modelos baseados em inteligência artificial para prever a sobrevivência de enxertos em TH. O estudo australiano desenvolveu dois modelos baseados em inteligência artificial, usando Redes Neurais Artificiais, com AUROC de 0.902, sensibilidade de 80.0% e especificidade de 90.1%, sendo mais precisos do que os escores comumente utilizados na predição de falha do enxerto em 1 mês.²⁸⁹ Embora esses estudos tenham demonstrado melhorias na precisão, é importante considerar que os resultados foram obtidos com pacientes transplantados em diferentes períodos de tempo e com características diferentes dos doadores e receptores, o que prejudica a aplicabilidade desses modelos em coortes de TH atuais ou futuras. Outra aplicação dos modelos de ML é a acuraria em prever complicações e resultados após o TH. Por exemplo, alguns estudos desenvolveram modelos para prever resultados a longo prazo em pacientes submetidos ao TH, atingindo precisões semelhantes aos modelos tradicionais na previsão da sobrevida dos pacientes de 1 a 5 anos após o transplante.^{283,285,286} Outros estudos buscaram aferir desfechos

específicos, como rejeição aguda²⁸⁹, recorrência do CHC pós-TH²⁹⁰ e previsão de complicações metabólicas²⁹¹, renais²⁹²⁻²⁹⁴ e a necessidade de transfusão sanguínea²⁹⁵ após o TH. Esses resultados destacam o potencial dos modelos de ML para melhorar a alocação de órgãos e a monitorização pós-operatória dos pacientes submetidos ao TH. O uso desses modelos pode auxiliar na estratificação de riscos, no desenvolvimento de estratégias personalizadas de vigilância e na terapia imunossupressora. No entanto, é importante considerar as limitações dos estudos. A implantação clínica generalizada dos modelos de ML requer mais pesquisas e validações. No entanto, é importante ressaltar que existem poucos estudos disponíveis sobre o papel de ML na previsão de desfechos em candidatos a TH. Além disso, a falta de validação externa em muitos dos estudos disponíveis pode representar uma limitação na interpretação dos resultados atualmente publicados.

Outro ponto relevante tem relação com a atual Lei Geral de Proteção de Dados (LGPD) no Brasil, a qual desempenha um papel crucial na governança da privacidade e segurança dos dados. No contexto do treinamento de modelos de machine learning, o risco de vazamento de dados (*data leakage*) é uma preocupação significativa. A LGPD estabelece diretrizes específicas para o tratamento de informações pessoais, exigindo transparência e consentimento explícito dos titulares dos dados. Ao lidar com conjuntos de dados sensíveis durante o treinamento de modelos, as organizações precisam adotar medidas rigorosas para garantir a conformidade com a LGPD, implementando práticas de anonimização e pseudonimização, além de reforçar protocolos de segurança. O não cumprimento dessas diretrizes pode resultar em penalidades substanciais, destacando a importância de uma abordagem ética e legal no desenvolvimento de modelos de ML.²⁹⁶

2.9.2 Predição de eventos cardiovasculares

Devido à escassez de órgãos, muitos pacientes acabam falecendo enquanto aguardam o TH. Dessa forma, a seleção adequada dos pacientes é de extrema importância para otimizar a alocação dos órgãos. Eventos cardiovasculares adversos graves (MACE – *major adverse cardiovascular events*), como infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral, podem ocorrer em aproximadamente 23% dos receptores de TH nos primeiros seis meses após o transplante.²⁶ Estudos demonstraram que pacientes submetidos a TH que sofrem MACE nos primeiros 30 dias têm uma taxa de mortalidade de 22% em um ano, em comparação com apenas 12% nos pacientes sem MACE.²⁴ Prever quais pacientes apresentam maior risco de MACE pós-TH é um primeiro passo essencial antes de qualquer intervenção. No entanto, as técnicas de prognóstico atuais para MACE pós-TH são baseadas em pequenos tamanhos de amostra, limitadas a registros de um único centro, não validadas externamente e possuem poder discriminatório reduzido. Existe até o momento um único estudo publicado com o uso de ML com o propósito de prever MACE pós-TH. Diferentemente dos modelos atuais que utilizam abordagens estatísticas convencionais, como regressão logística, este grupo aplicou uma variedade de técnicas de ML para resolver esse problema. Embora o ML já tenha sido aplicado para prever desfechos pós-operatórios em cirurgias cardíacas e não cardíacas^{297,298}, ainda não havia sido aplicado especificamente para prever MACE pós-TH. Neste estudo, o modelo de ML dos autores identificou fatores pré-operatórios, como idade, diabetes, creatinina, presença de

esteato-hepatite não alcoólica, pressão sistólica elevada do ventrículo direito e fração de ejeção reduzida do ventrículo esquerdo, como os preditores mais fortes de MACE pós-TH.²⁹⁹ Esses preditores foram muito semelhantes aos destacados por uma revisão sistemática multicêntrica recente, que analisou 29 estudos e mais de 50.000 pacientes.²⁶ Embora os modelos de ML não necessariamente estão obrigados a utilizar atributos tradicionais, essa concordância sugere que os fatores identificados pelo modelo podem vir a ser generalizáveis para outros centros. Um aspecto positivo deste estudo foi o tamanho da amostra, com mais de 1.400 pacientes, e o grande número de variáveis candidatas, totalizando 35 variáveis. Com essas informações, os autores procuraram maximizar o poder discriminatório do modelo. Além disso, todas as informações fornecidas ao modelo foram baseadas em variáveis pré-operatórias, o que é uma vantagem crítica, pois todas essas características dos pacientes estão disponíveis para os comitês de seleção de transplante considerarem antes de listar um paciente para TH.

Uma das vantagens da abordagem de ML em comparação com a modelagem estatística convencional é que os modelos de ML são mais frequentemente capazes de modelar relações complexas e não lineares entre as características e os resultados.^{272,273} Essa capacidade pode permitir a inclusão e ponderação de possíveis características preditivas que poderiam ser ignoradas ou subvalorizadas pelos métodos de modelagem estatística convencionais, teoricamente melhorando o poder preditivo do modelo e identificando associações que poderiam passar despercebidas. No entanto, essas capacidades adicionais frequentemente vêm com o risco de menor generalização ou "*overfitting*" dos modelos. Para abordar essas questões, os autores utilizaram uma estratégia de validação cruzada na qual os modelos foram desenvolvidos em um

subconjunto de treinamento do conjunto de dados e, em seguida, avaliados em um subconjunto de validação separado, sem sobreposição de observações. Essa análise de validação cruzada demonstrou que o modelo de *extreme gradient boosting* (Xgboost) superou os modelos convencionais e outras estratégias de ML em pacientes não observados anteriormente.²⁹⁹ No entanto, é importante observar que a validação cruzada não é um preditor perfeito que permita generalização, pois ainda pode ocorrer vazamento de informações nas iterações, principalmente em conjuntos de dados com desequilíbrio de classes, ou caso os dados utilizados no treinamento não sejam suficientemente representativos do fenômeno. Portanto, esses resultados ainda precisam ser validados em uma coorte independente de pacientes.

Infelizmente, mesmo com o uso de técnicas de ML, o modelo de previsão ainda apresenta uma capacidade discriminatória moderada, como indicado pela área sob a curva ROC (AUROC) de 0,71 (intervalo de confiança de 95%, 0,63-0,79).²⁹⁹ Essa AUROC é comparável a modelos preditivos convencionais, como o escore de risco cardiovascular em transplante ortotópico de fígado. Embora um modelo com AUROC de 0,71 possa fornecer alguma capacidade prognóstica, um número significativo de pacientes ainda será classificado incorretamente. A decisão de listar (ou não listar) um paciente para transplante é muitas vezes uma questão literal de vida ou morte. Diante dessas circunstâncias, esse modelo deva provavelmente ser utilizado como uma ferramenta dentro de um quadro maior de tomada de decisão para a seleção de pacientes para transplante. Embora o modelo derivado de ML possa se beneficiar de validações adicionais para orientar a seleção de receptores, ele também pode desempenhar um papel na melhoria da vigilância pós-transplante. Pacientes previstos

como tendo um risco mais alto de MACE podem se beneficiar de monitoramento e acompanhamento adicionais. Como o modelo usa exclusivamente preditores pré-operatórios, essas intervenções podem ser planejadas antes do paciente ser listado para transplante. A identificação desse tipo de paciente de alto risco pode fornecer aos clínicos intervenções potencialmente eficazes e, esperançosamente, possibilitar um transplante mais seguro e uma sobrevida melhor em subgrupos de maior risco. No geral, o uso de técnicas de ML na previsão de eventos cardíacos pós-TH apresenta avanços promissores, mas também desafios a serem superados. É crucial destacar aqui o papel fundamental dos dados: a obtenção de dados saudáveis, de qualidade e amostras em quantidade representativa é essencial para o refinamento e validação adequados dos modelos. Além disso, a consideração de variáveis intra e pós-operatórias é vital para aprimorar a precisão das previsões e otimizar os resultados do TH. Exames de imagem também podem ser explorados como um caminho valioso nesse processo. Com mais pesquisas e avanços nessa área, espera-se que os modelos de ML desempenhem um papel cada vez mais importante na otimização do tratamento e cuidado dos pacientes submetidos a TH.

No futuro, a inteligência artificial médica generalista pode provocar uma mudança de paradigma no uso da IA médica. Enfatizando flexibilidade e reutilização, tais modelos podem realizar diversas tarefas com poucos dados rotulados, desenvolvidos por meio de auto-supervisão em conjuntos de dados extensos.³⁰⁰ Isso pode causar uma mudança nesse paradigma, impulsionada pelos avanços de hardware e pela demanda por cuidados personalizados, enfatizando o papel da IA na tomada de decisões e na melhoria do desempenho diagnóstico e prognóstico.³⁰¹

3. Avaliação cardiológica e prognóstico pós-TH

A avaliação cardiológica pré-TH desempenha um papel crucial na identificação precoce da DAC, permitindo uma melhor estratificação de risco dos pacientes e a implantação de medidas preventivas para eventos adversos cardíacos. Além disso, essa avaliação auxilia na exclusão de pacientes com risco proibitivo para o procedimento.²⁷⁰ Por exemplo, uma série de casos publicada há duas décadas, identificaram um risco de IAM de 5% em seus pacientes, com uma taxa de mortalidade cardíaca inferior a 3%.³⁰² No entanto, é cada vez mais reconhecido que, possivelmente devido ao envelhecimento da população candidata ao TH na última década, esse grupo de pacientes apresenta um alto risco de DAC, mesmo na ausência de sintomas. Isso está relacionado a desfechos desfavoráveis. Portanto, a identificação dos pacientes em risco torna-se mandatória. No entanto, a análise de risco é dificultada pela baixa acurácia e falta de validação de alguns métodos, o que muitas vezes requer a realização de angiografia coronariana, um procedimento mais invasivo com seus riscos inerentes, especialmente nessa população. Além disso, mesmo após a identificação de pacientes com DAC, as características inerentes ao transplante cardíaco tornam desafiador o manejo medicamentoso desses pacientes.⁷ Com o objetivo de avaliar o impacto da DAC silenciosa no grupo de pacientes pré-TH, um estudo avaliou a eficácia da avaliação cardiológica pré-TH empregada rotineiramente, incluindo 627 candidatos a TH. Dos 611 pacientes sem sintomas sugestivos de DAC, um protocolo detalhado de avaliação foi realizado, incluindo ECG, ETT e teste de estresse cardíaco. Em 30 pacientes com teste de estresse positivo, CAT foi realizado, resultando na identificação de apenas dois casos de DAC significativa. No

grupo estudado, não houve ocorrência de eventos coronarianos ou mortalidade cardíaca peri-operatória. Os autores concluíram que a implantação de um protocolo de avaliação de risco cardíaco detalhado não resultou em melhora prognóstica significativa, levantando a possibilidade de que o custo dessa abordagem seja desnecessariamente alto em relação à sua eficácia.³⁰³ Outro estudo analisou 32 pacientes com diagnóstico de DAC submetidos a TH. Nove desses pacientes foram tratados clinicamente, um foi submetido a angioplastia e 22 foram submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica, incluindo dois procedimentos realizados durante o TH. A mortalidade global nessa amostra foi de 50%, com uma taxa de morbidade de 81%, sendo maior no grupo de terapia clínica. A mortalidade em três anos nessa amostra foi de 75%, 36% e 57% para pacientes classificados como UNOS status I, II e III, respectivamente, em comparação com taxas esperadas de 44,6%, 28% e 20,3%. Os autores sugerem que a oferta de órgãos a pacientes com DAC deve ser cuidadosamente considerada, devido ao alto risco de eventos adversos.¹⁸

Com base nessas evidências, é fundamental realizar uma avaliação cardiológica pré-TH abrangente e criteriosa, visando a identificação precoce da DAC e a estratificação adequada do risco dos pacientes. No entanto, ainda há controvérsias em relação à eficácia e ao custo-benefício de certos métodos de avaliação, como a angiografia coronariana. Estudos adicionais são necessários para fornecer uma melhor compreensão do papel da DAC na sobrevida e no prognóstico pós-TH, a fim de auxiliar na tomada de decisões clínicas mais embasadas.^{18,303} No entanto, é importante considerar estudos recentes que abordam a avaliação cardiológica pré-transplante e o prognóstico pós-TH. Um estudo de coorte histórica conduzido incluiu pacientes de sete

centros transplantadores ao longo de 12 anos, que foram submetidos à CAT pré-operatório. A análise envolveu 630 pacientes, divididos em dois subgrupos: DAC+ composto por 151 indivíduos com DAC obstrutiva e DAC- por 479 indivíduos com DAC não obstrutiva. A sobrevida comparativa entre os grupos DAC+ (incluindo lesões severas com estenose acima de 70% (n = 96) e lesões moderadas com estenose entre 50-70% (n = 55)) e o grupo DAC- foi estatisticamente semelhante. Os autores concluíram que, considerando o tratamento atual da DAC empregado antes do TH, a presença de DAC obstrutiva não altera significativamente a sobrevida pós-TH.¹⁹ Outro estudo retrospectivamente avaliou 42 pacientes com DAC conhecida submetidos a TH, comparando-os com um grupo de tamanho semelhante sem histórico de DAC, com o objetivo de determinar se esse grupo de pacientes ainda deve ser considerado de alto risco. A mortalidade foi maior no grupo DAC em um ano (5 vs. 1) e três anos (11 vs. 3). No entanto, observou-se uma redução nas taxas de mortalidade em comparação com estudos históricos anteriores. Os autores concluíram que, apesar das melhorias na seleção e manejo desse grupo de pacientes, os desfechos ainda são inferiores quando comparados a indivíduos sem DAC submetidos a TH.³⁰⁴ Um estudo retrospectivo examinou pacientes submetidos a intervenções cardíacas pré-TH e subsequentemente ao TH. Dos 51 pacientes incluídos no estudo, 29 deles passaram por intervenções cardíacas. Desses, 24 pacientes realizaram um CAT com finalidade diagnóstica, três com colocação de *stent* e dois com falha, submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica pré-TH. Não foram relatados óbitos nesses pacientes. Esses resultados sugerem que, em casos de falha na CAT, a cirurgia de revascularização miocárdica pode

ser uma opção de tratamento valiosa e segura para pacientes cirróticos como preparação para o TH.³⁰⁵

Avaliar o sistema cardiovascular de pacientes candidatos a transplante de rim ou fígado é essencial para identificar o risco de eventos cardíacos no pós-transplante. Por exemplo, a ATCC, associada ou não ao ECaC, é a opção preferencial para a detecção de DAC em candidatos a TH. Além disso, a avaliação da estrutura e função cardíaca por meio da ETT com doppler tecidual e ecocardiografia de strain é recomendada, especialmente em candidatos a TH com alto risco de CMC. Essa abordagem auxilia na estratificação do risco cardíaco a curto e longo prazo.³⁰⁶

Um ponto importante de ser destacado é que o TH é um procedimento cirúrgico único com implicações hemodinâmicas e cardiovasculares significativas.³⁰⁷ A avaliação cardíaca pré-operatória desempenha um papel fundamental na seleção dos candidatos ao TH, uma vez que a doença cardiovascular subjacente pode afetar os resultados pós-transplante. Durante o procedimento, pode ocorrer complicações cardiovasculares, exigindo que os anestesiológicos estejam preparados para lidar com esses eventos. Monitorização cardiovascular avançada e modalidades de tratamento são rotineiramente utilizadas durante o TH. Complicações cardiovasculares no pós-transplante são comuns e podem ter um impacto significativo na mortalidade pós-transplante. O manejo perioperatório de pacientes submetidos ao TH deve levar em consideração as doenças cardiovasculares subjacentes e os riscos associados a essas complicações. No entanto, existem desafios significativos na avaliação cardíaca de candidatos a transplante de rim e fígado.³⁰⁸ Os atuais critérios e diretrizes muitas vezes não abordam adequadamente doenças e eventos cardíacos não isquêmicos. Além disso, há limitações nos métodos de

diagnóstico disponíveis e falta de evidências sobre a eficácia terapêutica em pacientes com doença cardíaca assintomática. O próprio procedimento de transplante pode representar um fator de risco modificável para eventos cardiovasculares, incluindo aspectos cirúrgicos, tipo de doador e imunossupressão de indução. Também há desafios em definir doenças e eventos cardíacos em diferentes estudos e em extrapolar dados da literatura não relacionada a transplantes. Esses desafios destacam a necessidade de pesquisa contínua e de revisão das diretrizes atuais para orientar a avaliação cardíaca em candidatos a transplante. Além disso, avaliar de forma abrangente a saúde cardiovascular de pacientes com cirrose causada pela esteatohepatite não alcoólica antes e após o TH é crucial, dada a alta incidência de comorbidades, incluindo obesidade, diabetes tipo 2 e hipertensão. Esses pacientes enfrentam desafios significativos, como tempos de espera prolongados, mortalidade na lista de espera e risco aumentado de morbimortalidade pré e pós-transplante, com taxas elevadas de diabetes, doença cardiovascular, doença renal crônica, desnutrição e recorrência da doença hepática. O sucesso do transplante para esses pacientes depende da identificação e do manejo adequado dessas comorbidades, mesmo diante da falência hepática. Uma avaliação multidisciplinar completa, incluindo avaliação cardíaca, controle do diabetes, suporte nutricional e, potencialmente, consulta com um cirurgião bariátrico, é essencial.^{309,310}

É essencial realizar uma avaliação abrangente do sistema cardiovascular em pacientes candidatos a TH, utilizando técnicas de imagem e critérios diagnósticos atualizados. A identificação de doenças cardíacas pré-existentes e o gerenciamento adequado dessas condições são fundamentais para melhorar os resultados pós-

transplante e reduzir a morbidade e mortalidade cardiovasculares nesses pacientes. Otimizar a avaliação cardiológica pré-TH é necessária, dado que o papel do EED e da CPM para a predição da DAC em pacientes cirróticos listados para TH é limitado pela baixa sensibilidade, apesar desses testes apresentem alta especificidade. Além disso, EED, CPM e CAT não conseguem prever de forma satisfatória o risco de eventos cardíacos graves ou mortalidade geral em pacientes cirróticos, sendo necessárias estratégias de avaliação cardíaca mais eficazes e específicas para a população de pacientes pré-TH, visando otimizar os resultados clínicos pós-TH.^{14,15}

Esses estudos ressaltam a importância da avaliação cardiológica pré-TxH e da consideração do status da DAC. Embora a presença de DAC obstrutiva não pareça afetar significativamente a sobrevida pós-TH, é crucial continuar aprimorando a seleção e o manejo desses pacientes, a fim de melhorar seus desfechos e reduzir o risco associado à DAC no contexto do TH. Estudos adicionais são necessários para fornecer uma visão mais aprofundada do prognóstico pós-TH nesse subgrupo de pacientes.

3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Xia VW, Taniguchi M, Steadman RH. The changing face of patients presenting for liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2008 Jun;13(3):280-4.
2. Kim WR, Lake JR, Smith JM, Skeans MA, Schladt DP, Edwards EB, et al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: liver. *Am J Transplant*. 2015 Jan;15(Suppl 2):1-28.
3. McCaughan GW, Crawford M, Sandroussi C, Koorey DJ, Bowen DG, Shackel NA, et al. Assessment of adult patients with chronic liver failure for liver transplantation in 2015: who and when? *Intern Med J*. 2016 Apr;46(4):404-12.
4. Tiukinhoy-Laing SD, Rossi JS, Bayram M, De Luca L, Gafoor S, Blei A, Flamm S, et al. Cardiac hemodynamic and coronary angiographic characteristics of patients being evaluated for liver transplantation. *Am J Cardiol*. 2006 Jul 15;98(2):178-81.
5. Onzi G, Moretti F, Balbinot SS, Balbinot RA, Soldera J. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease with and without cirrhosis. *Hepatoma Res*. 2019;5:7.
6. Younossi ZM, Marchesini G, Pinto-Cortez H, Petta S. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: implications for liver transplantation. *Transplantation*. 2019 Jan;103(1):22-7.
7. Ehtisham J, Altieri M, Salamé E, Saloux E, Ollivier I, Hamon M. Coronary artery disease in orthotopic liver transplantation: pretransplant assessment and management. *Liver Transpl*. 2010;16(5):550-7.
8. Burra P, Becchetti C, Germani G. NAFLD and liver transplantation: Disease burden, current management and future challenges. *JHEP Rep*. 2020 Oct;2(6):100192.
9. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol*. 2016 Sep;65(3):589-600.
10. Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown R Jr, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for

- the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology*. 2014 Mar;59(3):1144-65.
11. Lentine KL, Costa SP, Weir MR, Robb JF, Fleisher LA, Kasiske BL, et al. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation: endorsed by the American Society of Transplant Surgeons, American Society of Transplantation, and National Kidney Foundation *Circulation*. 2012 Jul;126(5):617-63.
 12. Ripoll C, Yotti R, Bermejo J, Banares R. The heart in liver transplantation. *J Hepatol*. 2011;54(4):810–22.
 13. Tsochatzis E, Coilly A, Nadalin S, Levitsky J, Tokat Y, Ghobrial M, et al. International liver transplantation consensus statement on end-stage liver disease due to nonalcoholic steatohepatitis and liver transplantation. *Transplantation*. 2019;103(1):45–56.
 14. Soldera J, Camazzola F, Rodríguez S, Brandão A. Cardiac stress testing and coronary artery disease in liver transplantation candidates: Meta-analysis. *World J Hepatol*. 2018 Nov;10(11):877-86.
 15. Soldera J, Camazzola F, Rodríguez S, Brandão A. Dobutamine stress echocardiography, myocardial perfusion scintigraphy, invasive coronary angiography, and post-liver transplantation events: Systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant*. 2018 Apr;32(4):e13222.
 16. Cheng XS, VanWagner LB, Costa SP, Axelrod DA, Bangalore S, Norman SP, et al. American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. Emerging Evidence on Coronary Heart Disease Screening in Kidney and Liver Transplantation Candidates: A Scientific Statement From the American Heart Association: Endorsed by the American Society of Transplantation. *Circulation*. 2022 Nov 22;146(21):e299-e324.
 17. Izzy M, VanWagner LB, Lin G, Altieri M, Findlay JY, Oh JK, et al. Cirrhotic cardiomyopathy consortium. redefining cirrhotic cardiomyopathy for the modern era. *Hepatology*. 2020 Jan;71(1):334-45.

18. Plotkin JS, Scott VL, Pinna A, Dobsch BP, De Wolf AM, Kang Y. Morbidity and mortality in patients with coronary artery disease undergoing orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl Surg.* 1996;2:426-30.
19. Wray C, Scovotti JC, Tobis J, Niemann CU, Planinsic R, Walia A, et al. Liver transplantation outcome in patients with angiographically proven coronary artery disease: a multi-institutional study. *Am J Transplant.* 2013;13(1):184-91.
20. Raval Z, Harinstein ME, Skaro AI, Erdogan A, DeWolf AM, Shah SJ, et al. Cardiovascular risk assessment of the liver transplant candidate. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Jul;58(3):223-31.
21. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol.* 2016 Feb;64(2):433-85.
22. Barman PM, VanWagner LB. Cardiac risk assessment in liver transplant candidates: current controversies and future directions. *Hepatology.* 2021 Jun;73(6):2564-76.
23. VanWagner LB, Lapin B, Levitsky J, Wilkins JT, Abecassis MM, Skaro AI, et al. High early cardiovascular mortality after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2014 Nov;20(11):1306-16.
24. VanWagner LB, Serper M, Kang R, Levitsky J, Hohmann S, Abecassis M, et al. Factors associated with major adverse cardiovascular events after liver transplantation among a national sample. *Am J Transplant.* 2016 Sep;16(9):2684-94.
25. Koshy AN, Gow PJ, Han HC, Teh AW, Jones R, Testro A, et al. Cardiovascular mortality following liver transplantation: predictors and temporal trends over 30 years. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2020 Oct;6(4):243-53.
26. Konerman MA, Fritze D, Weinberg RL, Sonnenday CJ, Sharma P. Incidence of and risk assessment for adverse cardiovascular outcomes after liver transplantation: a systematic review. *Transplantation.* 2017 Jul;101(7):1645-57.
27. Malik MU, Russell SD, Pustavoitau A, Chacko M, Cosar AM, Thompson CB, et al. The predictors of post-transplant coronary events among liver transplant recipients. *Hepatol Int.* 2016 Nov;10(6):974-82.

28. VanWagner LB, Ning H, Whitsett M, Levitsky J, Uttal S, Wilkins JT, et al. A point-based prediction model for cardiovascular risk in orthotopic liver transplantation: The CAR-OLT score. *Hepatology*. 2017 Dec;66(6):1968-79.
29. Nicolau-Raducu R, Gitman M, Ganier D, Loss GE, Cohen AJ, Patel H, et al. Adverse cardiac events after orthotopic liver transplantation: a cross-sectional study in 389 consecutive patients. *Liver Transpl*. 2015 Jan;21(1):13-21.
30. Khurmi NS, Chang YH, Eric Steidley D, Singer AL, Hewitt WR, Reddy KS, et al. Hospitalizations for cardiovascular disease after liver transplantation in the united states. *liver transpl*. 2018 Oct;24(10):1398-1410.
31. Watt KD, Charlton MR. Metabolic syndrome and liver transplantation: a review and guide to management. *J Hepatol*. 2010 Jul;53(1):199-206.
32. VanWagner LB, Holl JL, Montag S, Gregory D, Connolly S, Kosirog M, et al. Blood pressure control according to clinical practice guidelines is associated with decreased mortality and cardiovascular events among liver transplant recipients. *Am J Transplant*. 2020 Mar;20(3):797-807.
33. Yoo HY, Thuluvath PJ. The effect of insulin-dependent diabetes mellitus on outcome of liver transplantation. *Transplantation*. 2002;74(7):1007-12.
34. Tolman KG, Dalpiaz AS. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Ther Clin Risk Manag*. 2007;3(6):1153-63.
35. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:274-85.
36. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Zoppini G, Pichiri I, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *J Hepatol*. 2010;53(4):713-8.
37. Targher G, Arcaro G. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2007;191(2):235-40.
38. Vanwagner LB, Bhawe M, Te HS, Feinglass J, Alvarez L, Rinella ME. Patients transplanted for nonalcoholic steatohepatitis are at increased risk for postoperative cardiovascular events. *Hepatology*. 2012;56(5):1741-50.

39. Thongtan T, Deb A, Vutthikraivit W, Laoveeravat P, Mingbunjerdasuk T, Islam S, et al. Antiplatelet therapy associated with lower prevalence of advanced liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Indian J Gastroenterol*. 2022 Apr;41(2):119-26.
40. Memel ZN, Arvind A, Moninuola O, Philpotts L, Chung RT, Corey KE, et al. Aspirin use is associated with a reduced incidence of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Commun*. 2020 Nov;5(1):133-43.
41. Patel SS, Guzman LA, Lin FP, Pence T, Reichman T, John B, et al. Utilization of aspirin and statin in management of coronary artery disease in patients with cirrhosis undergoing liver transplant evaluation. *Liver Transpl*. 2018 Jul;24(7):872-80.
42. Souk K, Al-Badri M, Azar ST. The safety and benefit of statins in liver cirrhosis: a review. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2015, 123(10):577-80.
43. Terres AZ, Balbinot RS, Muscope ALF, Longen ML, Schena B, Cini BT, et al. Evidence-based protocol for diagnosis and treatment of hepatorenal syndrome is independently associated with lower mortality. *Gastroenterol Hepatol*. 2022;45:25-39.
44. Terres AZ, Balbinot RS, Muscope ALF, Longen ML, Schena B, Cini BT, et al. Predicting mortality for hepatorenal syndrome with liver-specific scores. *Gastro Hep*. 2020;2:336-43.
45. Runyon BA; AASLD. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology*. 2013 Apr;57(4):1651-3.
46. Turco L, Reiberger T, Vitale G, La Mura V. Carvedilol as the new non-selective beta-blocker of choice in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Liver Int*. 2023 Jun;43(6):1183-94.
47. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2022 Apr;76(4):959-74.
48. Zaky A, Bendjelid K. Appraising cardiac dysfunction in liver transplantation: an ongoing challenge. *Liver Int*. 2015;35(1):12-29.

49. Chirapongsathorn S, Valentin N, Alahdab F, Krittanawong C, Erwin PJ, Murad MH, et al. Nonselective B-blockers and survival in patients with cirrhosis and ascites: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:1096–104.
50. Chen YC, Li YD, Lu CM, Huang WC, Kao SS, Chen WC. Propranolol use in patients with cirrhosis and refractory ascites: A nationwide study. *Saudi J Gastroenterol*. 2022;28(2):108-14.
51. Villanueva C, Torres F, Sarin SK, Shah HA, Tripathi D, Brujats A, et al. Carvedilol-IPD-MA-group and the Baveno Cooperation: an EASL Consortium. Carvedilol reduces the risk of decompensation and mortality in patients with compensated cirrhosis in a competing-risk meta-analysis. *J Hepatol*. 2022 Oct;77(4):1014-25.
52. Feely MA, Collins CS, Daniels PR, Kebede EB, Jatoi A, Mauck KF. Preoperative testing before noncardiac surgery: guidelines and recommendations. *Am Fam Physician*. 2013;87(6):414-8.
53. Genovesi S, Prata Pizzala DM, Pozzi M, Ratti L, Milanese M, Pieruzzi F, et al. QT interval prolongation and decreased heart rate variability in cirrhotic patients: relevance of hepatic venous pressure gradient and serum calcium. *Clin Sci (Lond)*. 2009;116(12):851-9.
54. Henriksen JH, Gülberg V, Fuglsang S, Schifter S, Bendtsen F, Gerbes AL, et al. Q-T interval (QT(C)) in patients with cirrhosis: relation to vasoactive peptides and heart rate. *Scand J Clin Lab Invest*. 2007;67(6):643-53.
55. Toma L, Stanciu AM, Zgura A, Bacalbasa N, Diaconu C, Iliescu L. Electrocardiographic changes in liver cirrhosis-clues for cirrhotic cardiomyopathy. *Medicina (Kaunas)*. 2020 Feb;56(2):68.
56. Josefsson A, Fu M, Björnsson E, Kalaitzakis E. Prevalence of pre-transplant electrocardiographic abnormalities and post-transplant cardiac events in patients with liver cirrhosis. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:65.
57. Kosar F, Ates F, Sahin I, Karıncaoglu M, Yildirim B. QT Interval analysis in patients with chronic liver disease: a prospective study. *Angiology*. 2007;58(2):218-24.

58. Finucci G, Lunardi F, Sacerdoti D, Volpin R, Bortoluzzi A, Bombonato G, et al. Q-T interval prolongation in liver cirrhosis. Reversibility after orthotopic liver transplantation. *Jpn Heart J.* 1998;39(3):321-9.
59. Zambruni A, Trevisani F, Di Micoli A, Savelli F, Berzigotti A, Bracci E, et al. Effect of chronic beta-blockade on QT interval in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol.* 2008;48(3):415-21.
60. Josesson A, Björnsson FM, Castedal M, Kalaitzakis E. Impact of cardiac dysfunction on health-related quality of life in cirrhotic liver transplant candidates. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27:393-8.
61. Ahn JC, Attia ZI, Rattan P, Mullan AF, Buryska S, Allen AM, et al. Development of the AI-cirrhosis-ECG score: an electrocardiogram-based deep learning model in cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2022 Mar;117(3):424-32.
62. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, et al. ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Nucl Cardiol.* 2015;22(1):162-215.
63. Fussner LA, Iyer VN, Cartin-Ceba R, Lin G, Watt KD, Krowka MJ. Intrapulmonary vascular dilatations are common in portopulmonary hypertension and may be associated with decreased survival. *Liver Transpl.* 2015 Nov;21(11):1355-64.
64. DuBrock HM, Krowka MJ, Forde KA, Krok K, Patel M, Sharkoski T, et al. Clinical impact of intrapulmonary vascular dilatation in candidates for liver transplant. *Chest.* 2018 Feb;153(2):414-26.
65. Krowka MJ. Portopulmonary hypertension. *Semin Respir Crit Care Med.* 2012;33(1):17-25.
66. de Ávila DX, Villacorta H, de Andrade Martins W, Mesquita ET. High-output cardiac failure: a forgotten phenotype in clinical practice. *Curr Cardiol Rev.* 2022;18(1):e050821195319.
67. Krowka MJ, Mandell MS, Ramsay MA, Kawut SM, Fallon MB, Manzarbeitia C, et al. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: a report of the multicenter liver transplant database. *Liver Transpl.* 2004;10(2):174-82.

68. Krag A, Bendtsen F, Burroughs AK, Møller S. The cardiorenal link in advanced cirrhosis. *Med Hypotheses*. 2012;79(1):53-5.
69. Kia L, Shah SJ, Wang E, Sharma D, Selvaraj S, Medina C, et al. Role of pretransplant echocardiographic evaluation in predicting outcomes following liver transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13(9):2395-401.
70. Yilmaz KC, Ciftci O, Akgun AN, Muderrisoglu H, Boyacioglu S, Haberal AN, et al. Relation of preoperative and postoperative echocardiographic parameters with rejection and mortality in liver transplant patients. *Exp Clin Transplant*. 2020 Apr;18(2):210-14.
71. Bushyhead D, Kirkpatrick JN, Goldberg D. Pretransplant echocardiographic parameters as markers of posttransplant outcomes in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2016;22(3):316-23.
72. Saragai Y, Takaki A, Umeda Y, Matsusaki T, Yasunaka T, Oyama A, et al. A subclinical high tricuspid regurgitation pressure gradient independent of the mean pulmonary artery pressure is a risk factor for the survival after living donor liver transplantation. *BMC Gastroenterol*. 2018 May;18(1):62.
73. Dowsley TF, Bayne DB, Langnas AN, Dumitru I, Windle JR, Porter TR, et al. Diastolic dysfunction in patients with end-stage liver disease is associated with development of heart failure early after liver transplantation. *Transplantation*. 2012;94(6):646-51.
74. Lee SA, Hyun J, Yoon YI, Park SY, Lee JS, Kim DH, et al. Clinical impact of mild to moderate pulmonary hypertension in living-donor liver transplantation. *Transpl Int*. 2021 Jun;34(6):1150-60.
75. Rebel A, Nguyen D, Bauer B, Sloan PA, DiLorenzo A, Hassan ZU. Systemic-to-pulmonary artery pressure ratio as a predictor of patient outcome following liver transplantation. *World J Hepatol*. 2016 Nov;8(32):1384-91.
76. Le Cornu KA, McKiernan FJ, Kapadia SA, Neuberger JM. A prospective randomized study of preoperative nutritional supplementation in patients awaiting elective orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 2000;69(7):1364-9.
77. Mester RA, Stoll WD. Cirrhotic cardiomyopathy and cardiac failure after liver transplantation: a case series. *Transplant Proc*. 2021 Sep;53(7):2354-7.

78. Buggs J, Shramek M, Rogers E, Kumar A, Kemmer N. The effects of systolic and diastolic dysfunction of cirrhotic cardiomyopathy in liver transplantation. *Am Surg*. 2018 Nov;84(11):e464-e466.
79. Patel SS, Lin FP, Rodriguez VA, Bhati C, John BV, Pence T, et al. The relationship between coronary artery disease and cardiovascular events early after liver transplantation. *Liver Int*. 2019 Jul;39(7):1363-71.
80. Kuchay MS, Martínez-Montoro JI, Llamaza-Torres CJ, Fernández-García JC, Ramos-Molina B. Liver cirrhosis and sarcopenia: a dreadful combination. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2022 Oct;11(5):729-31.
81. Ruiz-del-Árbol L, Serradilla R. Cirrhotic cardiomyopathy. *World J Gastroenterol*. 2015;21:11502-21.
82. Wiesinger GF, Quittan M, Zimmermann K, Nuhr M, Wichlas M, Bodingbauer M, et al. Physical performance and health-related quality of life in men on a liver transplantation waiting list. *J Rehabil Med*. 2001;33(6):260-5.
83. Hentschel F, Schwarz T, Lüth S, Schreyer AG. Psoas muscle index predicts time to rehospitalization in liver cirrhosis: an observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Sep;101(36):e30259.
84. Tomczak CR, Warburton DE, Riess KJ, Jendzjowsky NG, Liang Y, Bhambhani Y, et al. A prediction model for estimating pulmonary oxygen uptake during the 6-minute walk test in organ transplant recipients. *Transplant Proc*. 2007;39(10):3313-6.
85. Duranti R, Laffi G, Misuri G, Riccardi D, Gorini M, Foschi M, et al. Respiratory mechanics in patients with tense cirrhotic ascites. *Eur Respir J*. 1997;10(7):1622-30.
86. Andersen H, Borre M, Jakobsen J, Andersen PH, Vilstrup H. Decreased muscle strength in patients with alcoholic liver cirrhosis in relation to nutritional status, alcohol abstinence, liver function, and neuropathy. *Hepatology*. 1998; 27(5):1200-6.
87. Matsui T, Nagai H, Watanabe G, Mouri K, Yoshimine N, Amanuma M, et al. Measurement of skeletal muscle volume is useful for predicting prognosis in

- patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2022 Nov;34(11):1151-7.
88. Hassan EA, Makhlouf NA, Ibrahim ME, Dabbous HM, Salah MA, Aboalam HS, et al. Impact of sarcopenia on short-term complications and survival after liver transplant. *Exp Clin Transplant*. 2022 Oct;20(10):917-24.
 89. Sinclair M, Gow PJ, Grossmann M, Angus PW. Review article: sarcopenia in cirrhosis - aetiology, implications and potential therapeutic interventions. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(7):765-77.
 90. Kumar VV, Kothakota SR, Nair AK, Sasidharan M, Kareem H, Kanala J, et al. Impact of sarcopenia on post-liver transplant morbidity and mortality in cirrhotic patients. *Indian J Gastroenterol*. 2022 Oct;41(5):440-5.
 91. Goffaux A, Delorme A, Dahlqvist G, Lanthier N. Improving the prognosis before and after liver transplantation: Is muscle a game changer? *World J Gastroenterol*. 2022 Oct;28(40):5807-17.
 92. Tantai X, Liu Y, Yeo YH, Praktiknjo M, Mauro E, Hamaguchi Y, et al. Effect of sarcopenia on survival in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *J Hepatol*. 2022 Mar;76(3):588-99.
 93. Chang KV, Chen JD, Wu WT, Huang KC, Han DS. Association of loss of muscle mass with mortality in liver cirrhosis without or before liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Mar;98(9):e14373.
 94. Zeng X, Shi ZW, Yu JJ, Wang LF, Luo YY, Jin SM, et al. Sarcopenia as a prognostic predictor of liver cirrhosis: a multicentre study in China. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021 Dec;12(6):1948-58.
 95. Dajti E, Renzulli M, Ravaioli F, Marasco G, Vara G, Brandi N, et al. The interplay between sarcopenia and portal hypertension predicts ascites and mortality in cirrhosis. *Dig Liver Dis*. 2023 May;55(5):637-43.
 96. Almeida NS, Rocha R, de Souza CA, da Cruz ACS, Ribeiro BDR, Vieira LV, et al. Prevalence of sarcopenia using different methods in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol*. 2022 Aug;14(8):1643-51.

97. Hara N, Iwasa M, Sugimoto R, Mifuji-Moroka R, Yoshikawa K, Terasaka E, et al. Sarcopenia and sarcopenic obesity are prognostic factors for overall survival in patients with cirrhosis. *Intern Med*. 2016;55(8):863-70.
98. Carias S, Castellanos AL, Vilchez V, Nair R, Dela Cruz AC, Watkins J, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is strongly associated with sarcopenic obesity in patients with cirrhosis undergoing liver transplant evaluation. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(3):628-33.
99. Song W, Yoo SH, Jang J, Baik SJ, Lee BK, Lee HW, et al. Association between sarcopenic obesity status and nonalcoholic fatty liver disease and fibrosis. *Gut Liver*. 2023 Jan;17(1):130-8.
100. Soldera J, Rech A, Rossi D. Exercise and sarcopenia in cirrhosis. *Gastro Med Res*. 2018;2(1):1-2.
101. Soldera J, Rech A, Rossi D, Freitas LF, Onzi G, Heinrich CF, et al. Resistance training effects on muscle strength and muscle mass in compensated cirrhotic patients: preliminary results from a randomized controlled trial. *UEG Journal*. 2020;8(8):619-20.
102. Soldera J, Freitas LF, Rech A, Rossi D, Heinrich CF, Weber AD, et al. Resistance training effects on quality of life and fatigue for compensated cirrhotic patients: preliminary results from a randomized controlled trial. *UEG Journal*. 2020;8(8):621.
103. Brooks D, Solway S, Gibbons WJ. ATS statement on six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 May;167(9):1287.
104. Veloso-Guedes CA, Rosalen ST, Thobias CM, Andreotti RM, Galhardo FD, Oliveira da Silva AM, et al. Validation of 20-meter corridor for the 6-minute walk test in men on liver transplantation waiting list. *Transplant Proc*. 2011;43(4):1322-4.
105. Alameri HF, Sanai FM, Al Dukhayil M, Azzam NA, Al-Swat KA, Hersi AS, et al. Six minute walk test to assess functional capacity in chronic liver disease patients. *World J Gastroenterol*. 2007;13(29):3996-4001.
106. Malaguti C, Mourão-Junior CA, Chebli JM. Reply to "Six-minute walking test performance is associated with survival in cirrhotic patients" to the editor. *World J Hepatol*. 2022 May;14(5):1047-9.

107. Galant LH, Ferrari R, Forgiarini LA Jr, Monteiro MB, Marroni CA, Dias AS et al. Relationship between MELD severity score and the distance walked and respiratory muscle strength in candidates for liver transplantation. *Transplant Proc.* 2010;42:1729-30.
108. Singhai A, Mallik M, Jain P. Unmasking hypoxia in cirrhosis patients: six-minute walk test as a screening tool for hepatopulmonary syndrome. *Adv Biomed Res.* 2022 Jun;11:50.
109. Pimentel CFMG, Amaral ACC, Gonzalez AM, Lai M, Mota DO, Ferraz MLG, et al. Six-minute walking test performance is associated with survival in cirrhotic patients. *World J Hepatol.* 2021 Nov;13(11):1791-1801.
110. Albouaini K, Egred M, Alahmar A, Wright DJ. Cardiopulmonary exercise testing and its application. *Postgrad Med J.* 2007;83(985):675-82.
111. Krahwinkel W, Ketteler T, Gödke J, Wolfertz J, Ulbricht LJ, Krakau I, et al. Dobutamine stress echocardiography. *Eur Heart J.* 1997;18(D):9-15.
112. Ney M, Haykowsky MJ, Vandermeer B, Shah A, Ow M, Tandon P. Systematic review: pre- and post-operative prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in liver transplant candidates. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 Oct;44(8):796-806.
113. Williams FR, Berzigotti A, Lord JM, Lai JC, Armstrong MJ. Review article: impact of exercise on physical frailty in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019 Nov;50(9):988-1000.
114. Nishida Y, Ide Y, Okada M, Otsuka T, Eguchi Y, Ozaki I, et al. Effects of home-based exercise and branched-chain amino acid supplementation on aerobic capacity and glycemic control in patients with cirrhosis. *Hepatol Res.* 2017 Mar;47(3):E193-E200.
115. Steeds RP, Wheeler R, Bhattacharyya S, Reiken J, Nihoyannopoulos P, Senior R, et al. Stress echocardiography in coronary artery disease: a practical guideline from the British Society of Echocardiography. *Echo Res Pract.* 2019 Jun;6(2):G17-G33.

116. Dharancy S, Lemyze M, Boleslawski E, Nevriere R, Declerck N, Canva V, et al. Impact of impaired aerobic capacity on liver transplant candidates. *Transplantation*. 2008;27;86(8):1077-83.
117. Pellikka P, Nagueh S, Elhendy A, Kuehl C, Sawada S. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;41(9):1021-34.
118. Meneghelo RS, Araújo CG, Stein R, Mastrocolla LE, Albuquerque PF, Serra SM, et al. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre o teste ergométrico. Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2010; 95(5):1-29.
119. Geleijnse M, Krenning BJ, Van Dalen B, Nemes A, Soliman O, Bosch JG. Factors affecting sensitivity and specificity of diagnostic testing: dobutamine stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(11):1199-208.
120. Umphrey LG, Hurst RT, Eleid MF, Lee KS, Reuss CS, Hentz JG, et al. Preoperative dobutamine stress echocardiographic findings and subsequent short-term adverse cardiac events after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl*. 2008;14(6):886-92.
121. Harinstein ME, Flaherty JD, Ansari AH, Robin J, Davidson CJ, Rossi JS, et al. Predictive value of dobutamine stress echocardiography for coronary artery disease detection in liver transplant candidates. *Am J Transplant*. 2008;8(7):1523-8.
122. Donovan CL, Marcovitz PA, Punch JD, Bach DS, Brown KA, Lucey MR, et al. Two-dimensional and dobutamine stress echocardiography in the preoperative assessment of patients with end-stage liver disease prior to orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 1996;61(8):1180-8.
123. Singhal A, Mukerji AN, Thomaides A, Karachristos A, Maloo M, Sanchez B, et al. Chronotropic incompetence on dobutamine stress echocardiography in candidates for a liver transplant. *Exp Clin Transplant*. 2013;11(6):546-53.

124. Snipelisky D, Levy M, Shapiro B. Utility of dobutamine stress echocardiography as part of the pre-liver transplant evaluation: an evaluation of its efficacy. *Clin Cardiol.* 2014;37(8):468-72.
125. Nguyen P, Plotkin J, Fishbein TM, Laurin JM, Satoskar R, Shetty K, et al. Dobutamine stress echocardiography in patients undergoing orthotopic liver transplantation: a pooled analysis of accuracy, perioperative and long term cardiovascular prognosis. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2013;29(8):1741-8.
126. Tiwari N, Margapuri J, Katamreddy A, Jubbal S, Madan N. Diagnostic accuracy of cardiac testing for coronary artery disease in potential liver transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2021 Jan;32:100714.
127. Robertson M, Chung W, Liu D, Seagar R, O'Halloran T, Koshy AN, et al. Cardiac risk stratification in liver transplantation: results of a tiered assessment protocol based on traditional cardiovascular risk factors. *Liver Transpl.* 2021 Jul;27(7):1007-18.
128. Koshy AN, Farouque O, Cailes B, Ko J, Han HC, Weinberg L, et al. Prediction of perioperative cardiovascular events in liver transplantation. *Transplantation.* 2021 Mar;105(3):593-601.
129. De Gasperi A, Spagnolin G, Ornaghi M, Petrò L, Biancofiore G. Preoperative cardiac assessment in liver transplant candidates. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2020 Mar;34(1):51-68.
130. Haberkorn SM, Haberkorn SI, Bönner F, Kelm M, Hopkin G, Petersen SE. Vasodilator myocardial perfusion cardiac magnetic resonance imaging is superior to dobutamine stress echocardiography in the detection of relevant coronary artery stenosis: a systematic review and meta-analysis on their diagnostic accuracy. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Mar;8:630846.
131. Klein R, Celiker-Guler E, Rotstein BH, de Kemp RA. PET and SPECT tracers for myocardial perfusion imaging. *Semin Nucl Med.* 2020 May;50(3):208-18.
132. Case BC, Yang M, Qamer SZ, Kumar S, Yerasi C, Forrestal BJ, et al. Pre-operative cardiovascular testing before liver transplantation. *Am J Cardiol.* 2021 Aug;152:132-7.

133. Burra P, Graziotto A, Senzolo M, Bassanello M, Cillo U, Zucchetto P, et al. Myocardial perfusion scintigraphy in patients with liver cirrhosis evaluated for orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc.* 2001 Feb-Mar;33(1-2):1447-8.
134. Oprea-Lager DE, Sorgdrager BJ, Jukema JW, Scherptong RW, Ringers J, Coenraad MJ, et al. Clinical value of myocardial perfusion scintigraphy as a screening tool in liver transplant candidates. *Liver Transpl.* 2011;17(3):261-9.
135. Senzolo M, Bassanello M, Graziotto A, Zucchetto P, Cillo U, Maraglino G, et al. Microvascular autonomic dysfunction may justify false-positive stress myocardial perfusion imaging in patients with liver cirrhosis undergoing liver transplantation. *Transplant Proc.* 2008; 40(6):1916.
136. Zoghbi GJ, Patel AD, Ershadi RE, Heo J, Bynon JS, Iskandrian AE. Usefulness of preoperative stress perfusion imaging in predicting prognosis after liver transplantation. *Am J Cardiol.* 2003;92(9):1066-71.
137. Duvall WL, Singhvi A, Tripathi N, Henzlova MJ. SPECT myocardial perfusion imaging in liver transplantation candidates. *J Nucl Cardiol.* 2020 Feb;27(1):254-65.
138. Gomez J. SPECT-MPI in evaluation of liver transplant candidates: Is the evidence mounting? *J Nucl Cardiol.* 2021 Dec;28(6):2892-4.
139. Esmaili A, Farzanefar S, Emami-Ardakani A, Abbasi M. Significance of abnormal myocardial perfusion scans in candidates for orthotopic liver transplantation. *J Tehran Heart Cent.* 2017 Jan;12(1):23-6.
140. Snipelisky D, Ray J, Vallabhajosyula S, Matcha G, Squier S, Lewis J, et al. Usefulness for predicting cardiac events after orthotopic liver transplantation of myocardial perfusion imaging and dobutamine stress echocardiography preoperatively. *Am J Cardiol.* 2017 Apr;119(7):1008-11.
141. Cainzos-Achirica M, Anugula D, Mszar R, Grandhi G, Patel KV, Bittencourt MS, et al. Rationale and pathways forward in the implementation of coronary artery calcium-based enrichment of randomized trials. *Am Heart J.* 2022 Jan;243:54-65.
142. Verghese D, Manubolu S, Budoff MJ. Contemporary use of coronary artery calcium for the allocation of aspirin in light of the 2022 USPSTF guideline recommendations. *Am J Prev Cardiol.* 2022 Nov;12:100427.

143. Osei AD, Mirbolouk M, Dardari Z, Shea S, Blankstein R, Dzaye O, et al. A simple approach to the identification of guideline-based coronary artery calcium score percentiles (from the multi-ethnic study of atherosclerosis). *Am J Cardiol.* 2022 Sep;179:18-21.
144. Greenland P, Lloyd-Jones DM. Role of coronary artery calcium testing for risk assessment in primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: a review. *JAMA Cardiol.* 2022 Feb;7(2):219-24.
145. Ajufo E, Ayers CR, Vigen R, Joshi PH, Rohatgi A, de Lemos JA, et al. Value of coronary artery calcium scanning in association with the net benefit of aspirin in primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol.* 2021 Feb;6(2):179-87.
146. Dzaye O, Dudum R, Reiter-Brennan C, Kianoush S, Tota-Maharaj R, Cainzos-Achirica M, et al. Coronary artery calcium scoring for individualized cardiovascular risk estimation in important patient subpopulations after the 2019 AHA/ACC primary prevention guidelines. *Prog Cardiovasc Dis.* 2019 Sep-Oct;62(5):423-30.
147. Pletcher MJ, Tice JA, Pignone M, Browner WS. Using the coronary artery calcium score to predict coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 164(12):1285-92.
148. Azevedo CF, Rochitte CE, Lima JAC. Escore de cálcio e angiotomografia coronariana na estratificação do risco cardiovascular. *Arq. Bras. Cardiol.* 2012;98:559-68.
149. Madhavan MV, Tarigopula M, Mintz GS, Maehara A, Stone GW, G  n  reux P. Coronary artery calcification: pathogenesis and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(17):1703-14.
150. Pedersen ER, Hovland S, Karaji I, Berge C, Mohamed Ali A, Lekven OC, et al. Coronary calcium score in the initial evaluation of suspected coronary artery disease. *Heart.* 2023 Apr;109(9):695-701.
151. Suzuki Y, Matsumoto N, Sugai S, Makita A, Yumikura T, Yoda S, et al. Relationship among coronary artery calcium score, myocardial perfusion spect and risk stratification of coronary artery disease. *Ann Nucl Cardiol.* 2022;8(1):113-6.

152. McAvoy NC, Kochar N, McKillop G, Newby DE, Hayes PC. Prevalence of coronary artery calcification in patients undergoing assessment for orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl.* 2008;14(12):1725-31.
153. Benrajab K, Godman M, Emhmed Ali S, Sorrell V, Salama F, Shah M, et al. Alcohol-related cirrhosis is associated with high coronary artery calcium scores in patients undergoing evaluation for orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant.* 2021 May;35(5):e14282.
154. Kim DH, Kim YK, Ha TY, Hwang S, Kim W, Koo HJ, et al. Prognostic value of computed tomographic coronary angiography for long-term major adverse cardiac events after liver transplantation. *J Clin Med.* 2021 Jul;10(14):3132.
155. Bhatti S, Lizaola-Mayo B, Al-Shoha M, Garcia-Saenz-de-Sicilia M, Habash F, Ayoub K, et al. Use of computed tomography coronary calcium score for coronary artery disease risk stratification during liver transplant evaluation. *J Clin Exp Hepatol.* 2022 Mar-Apr;12(2):319-28.
156. Taydas E, Malik MU, Dhingra A, Russell S, Chacko M, Cameron AM, et al. Role of coronary artery calcium score in identifying occult coronary artery disease in patients evaluated for deceased-donor liver transplant - a preliminary report. *Exp Clin Transplant.* 2015 Apr;13(1):30-2.
157. Kemmer N, Case J, Chandna S, Neff GW. The role of coronary calcium score in the risk assessment of liver transplant candidates. *Transplant Proc.* 2014 Jan-Feb;46(1):230-3.
158. Kong YG, Kang JW, Kim YK, Seo H, Lim TH, Hwang S, et al. Preoperative coronary calcium score is predictive of early postoperative cardiovascular complications in liver transplant recipients. *Br J Anaesth.* 2015 Mar;114(3):437-43.
159. Choi JM, Kong YG, Kang JW, Kim YK. Coronary computed tomography angiography in combination with coronary artery calcium scoring for the preoperative cardiac evaluation of liver transplant recipients. *Biomed Res Int.* 2017;2017:4081525.
160. Kleb C, Jain V, Sheth C, Wolski K, Kapadia S, Grimm R, et al. Comparison of coronary artery calcium scoring with dobutamine stress echo for detection of

- coronary artery disease before liver transplantation. *Ann Transplant*. 2021 Dec;26:e934163.
161. Blankstein R, Di Carli MF. Integration of coronary anatomy and myocardial perfusion imaging. *Nat Rev Cardiol*. 2010 Apr;7(4):226-36.
 162. Schuijf JD, Pundziute G, Jukema JW, Lamb HJ, van der Hoeven BL, de Roos A, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice multislice computed tomography in the noninvasive evaluation of significant coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2006; 98(2):145-8.
 163. Nikolaou K, Knez A, Rist C, Wintersperger BJ, Leber A, Johnson T, et al. Accuracy of 64-MDCT in the diagnosis of ischemic heart disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;187(1):111-7.
 164. Ropers D, Rixe J, Anders K, Küttner A, Baum U, Bautz W, et al. Usefulness of multidetector row spiral computed tomography with 64- x 0.6-mm collimation and 330-ms rotation for the noninvasive detection of significant coronary artery stenoses. *Am J Cardiol*. 2006;97(3):343-8.
 165. Leschka S, Alkadhi H, Plass A, Desbiolles L, Grünenfelder J, Marincek B, et al. Accuracy of MSCT coronary angiography with 64-slice technology: first experience. *Eur Heart J*. 2005;26(15):1482-7.
 166. Fine JJ, Hopkins CB, Ruff N, Newton FC. Comparison of accuracy of 64-slice cardiovascular computed tomography with coronary angiography in patients with suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2006;97(2):173-4.
 167. Chae WY, Hwang S, Yoon YI, Kang MC, Moon DB, Song GW, et al. Clinical value of preoperative coronary risk assessment by computed tomographic arteriography prior to adult living donor liver transplantation. *Transplant Proc*. 2012;44(2):415-7.
 168. Löffler AI, Gonzalez JA, Sundararaman SK, Mathew RC, Norton PT, Hagspiel KD, et al. Coronary computed tomography angiography demonstrates a high burden of coronary artery disease despite low-risk nuclear studies in pre-liver transplant evaluation. *Liver Transpl*. 2020 Nov;26(11):1398-408.
 169. Cassagneau P, Jacquier A, Giorgi R, Amabile N, Gaubert JY, Cohen F, et al. Prognostic value of preoperative coronary computed tomography angiography in

- patients treated by orthotopic liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24(5):558-62.
170. Steinkohl F, Barbieri F, Senoner T, Strobl S, Finkenstedt A, Plank F, et al. Coronary atherosclerosis profile in patients with end-stage liver disease prior to liver transplantation due to alcoholic fatty liver: a coronary CTA study. *Eur Radiol*. 2021 Jan;31(1):494-503.
 171. Jesudian AB. Improving perioperative cardiac risk stratification in liver transplant: a new role for coronary computed tomography angiography? *Liver Transpl*. 2020 Nov;26(11):1389-90.
 172. Moon YJ, Kwon HM, Jung KW, Jeong HW, Park YS, Jun IG, et al. Risk stratification of myocardial injury after liver transplantation in patients with computed tomographic coronary angiography-diagnosed coronary artery disease. *Am J Transplant*. 2019 Jul;19(7):2053-66.
 173. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med*. 2000; 343(20):1445-53.
 174. Kim HM, Kim HK, Lee JH, Lee YB, Park EA, Park JB, et al. Myocardial structural and functional changes in patients with liver cirrhosis awaiting liver transplantation: a comprehensive cardiovascular magnetic resonance and echocardiographic study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2020 Apr;22(1):25.
 175. Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, Elliott MD, Regenfus M, Parker M, et al. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet*. 2003;361(9355):374-9.
 176. Reddy ST, Thai NL, Oliva J, Tom KB, Dishart MK, Doyle M, et al. Cardio-hepatic risk assessment by CMR imaging in liver transplant candidates. *Clin Transplant*. 2018 May;32(5):e13229.
 177. Klein C, Nekolla SG, Bengel FM, Momose M, Sammer A, Haas F, et al. Assessment of myocardial viability with contrast-enhanced magnetic resonance imaging: comparison with positron emission tomography. *Circulation*. 2002;105(2):162-7.

178. Reddy ST, Thai NL, Fakhri AA, Oliva J, Tom KB, Dishart MK, et al. Exploratory use of cardiovascular magnetic resonance imaging in liver transplantation: a one-stop shop for preoperative cardiohepatic evaluation. *Transplantation*. 2013; 96(9):827-33.
179. Kaur H, Premkumar M. Diagnosis and management of cirrhotic cardiomyopathy. *J Clin Exp Hepatol*. 2022 Jan-Feb;12(1):186-99.
180. Izzy M, Oh J, Watt KD. Cirrhotic cardiomyopathy after transplantation: neither the transient nor innocent bystander. *Hepatology*. 2018 Nov;68(5):2008-15.
181. Bolognese L, Reccia MR. Computed tomography to replace invasive coronary angiography? The DISCHARGE trial. *Eur Heart J Suppl*. 2022 Nov;24(1):25-8.
182. Chen Z, Tan H, Liu X, Tang M. Application of 24 h dynamic electrocardiography in the diagnosis of asymptomatic myocardial ischemia with arrhythmia in elderly patients with coronary heart disease. *Emerg Med Int*. 2022;2022:3228023.
183. Subbramaniyam SD, Yousif N, Shivappa S, Noor HA, AbdulQader F. Pregnancy-related spontaneous coronary artery pseudoaneurysm healed by medical treatment guided by optical coherence tomography. *Heart views*. 2022;23(3):165-8.
184. Mohammad N, Safiuddin M, Hasan MN. Relationship between myocardial performance index and the severity of coronary artery disease assessed with syntax score in chronic stable angina patients in bangladesh. *Mymensingh Med J*. 2023;32(1):161-7.
185. Pang NQ, Kow WCA, Law JH, Pan LTT, Lim BLK, Wong CCR, et al. Role of coronary angiography in pre-liver transplantation cardiac evaluation: experience from an asian transplant institution. *Transplant Proc*. 2017;49(8):1797-1805.
186. Wiese S, Hove JD, Møller S. Cardiac imaging in patients with chronic liver disease. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2017;37(4):347-56.
187. Rachwan RJ, Kutkut I, Timsina LR, Bou Chaaya RG, El-Am EA, Sabra M, et al. CAD-LT score effectively predicts risk of significant coronary artery disease in liver transplant candidates. *J Hepatol*. 2021 Jul;75(1):142-9.

188. Ibrahim O, Oteh M, Anwar IR, Che Hassan HH, Choor CK, Hamzaini AH, et al. Calcium score of coronary artery stratifies the risk of obstructive coronary artery diseases. *Clin Ter.* 2013;164(5):391-5.
189. Papachristidis A, Demarco DC, Roper D, Tsironis I, Papitsas M, Byrne J, et al. The safety, efficacy and cost-effectiveness of stress echocardiography in patients with high pretest probability of coronary artery disease. *Open Heart.* 2017 Jun;4(2):e000605.
190. Kitkungvan D, Johnson NP, Roby AE, Patel MB, Kirkeeide R, Gould KL. Routine clinical quantitative rest stress myocardial perfusion for managing coronary artery disease: clinical relevance of test-retest variability. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017 May;10(5):565-77.
191. Bettinger N, Palmerini T, Caixeta A, Dressler O, Litherland C, Francese DP, et al. Risk stratification of patients undergoing medical therapy after coronary angiography. *Eur Heart J.* 2016 Oct;37(40):3103-10.
192. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention. a report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(24):e44-122.
193. Russo MW, Pierson J, Narang T, Montegudo A, Eskin L, Gulati S. Coronary artery stents and antiplatelet therapy in patients with cirrhosis. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(4):339-44.
194. Azarbal B, Poommipanit P, Arbit B, Hage A, Patel J, Kittleson M, et al. Feasibility and safety of percutaneous coronary intervention in patients with end-stage liver disease referred for liver transplantation. *Liver Transpl.* 2011;17(7):809-13.
195. Yong CM, Sharma M, Ochoa V, Abnoui F, Roberts J, Bass NM, et al. Multivessel coronary artery disease predicts mortality, length of stay, and pressor requirements after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2010;16(11):1242-8.

196. VanWagner LB, Ning H, Whitsett M, Levitsky J, Uttal S, Wilkins JT, et al. A point-based prediction model for cardiovascular risk in orthotopic liver transplantation: The CAR-OLT score. *Hepatology*. 2017;66(6):1968-79.
197. Lee MS. Diagnostic Yield of Coronary Angiography in Asymptomatic Orthotopic Liver Transplantation Candidates. *Cardiovasc Revasc Med*. 2021;35:59-63.
198. Patel SS, Nabi E, Guzman L, Abbate A, Bhati C, Stravitz RT, et al. Coronary artery disease in decompensated patients undergoing liver transplantation evaluation. *Liver Transpl*. 2018;24(3):333-42.
199. Godoy MF, Roveri Pde O, Santos MA, Pivatelli FC, Silva Rde C, Silva RF. Obstructive coronary disease in patients with chronic liver disease awaiting liver transplantation. *Arq Bras Cardiol*. 2011 Jan;96(1):26-30.
200. Xiao J, Yong JN, Ng CH, Syn N, Lim WH, Tan DJH, et al. A meta-analysis and systematic review on the global prevalence, risk factors, and outcomes of coronary artery disease in liver transplantation recipients. *Liver Transpl*. 2022 Apr;28(4):689-99.
201. Hogan BJ, Gonsalkorala E, Heneghan MA. Evaluation of coronary artery disease in potential liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2017 Mar;23(3):386-95.
202. Valgimigli M, Cao D, Makkar RR, Bangalore S, Bhatt DL, Angiolillo DJ, et al. Design and rationale of the XIENCE short DAPT clinical program: An assessment of the safety of 3-month and 1-month DAPT in patients at high bleeding risk undergoing PCI with an everolimus-eluting stent. *Am Heart J*. 2021 Jan;231:147-56.
203. Varenne O, Cook S, Sideris G, Kedev S, Cuisset T, Carrié D, et al. Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomised single-blind trial. *Lancet*. 2018 Jan;391(10115):41-50.
204. Premkumar M, Devurgowda D, Vyas T, Shasthry SM, Khumuckham JS, Goyal R, et al. Left ventricular diastolic dysfunction is associated with renal dysfunction, poor survival and low health related quality of life in cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol*. 2019 May-Jun;9(3):324-33.
205. Zardi EM, Abbate A, Zardi DM, Dobrina A, Margiotta D, Van Tassell BW, et al. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(7):539-49.

206. Møller S, Henriksen JH. Cardiovascular complications of cirrhosis. *Gut*. 2008;57:268–78.
207. Liu H, Jayakumar S, Traboulsi M, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy: Implications for liver transplantation. *Liver Transpl*. 2017 Jun;23(6):826-35.
208. Wehmeyer MH, Heuer AJ, Benten D, Püschel K, Sydow K, Lohse AW, et al. High rate of cardiac abnormalities in a postmortem analysis of patients suffering from liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*. 2015 Nov-Dec;49(10):866-72.
209. Ortiz-Olvera NX, Castellanos-Pallares G, Gómez-Jiménez LM, Cabrera-Muñoz ML, Méndez-Navarro J, Morán-Villota S, et al. Anatomical cardiac alterations in liver cirrhosis: an autopsy study. *Ann Hepatol*. 2011 Jul-Sep;10(3):321-6.
210. Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH, Møller S. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut*. 2010 Jan;59(1):105-10.
211. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Ginès P, Moreira V, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*. 2005 Aug;42(2):439-47.
212. Premkumar M, Rangegowda D, Kajal K, Khumuckham JS. Noninvasive estimation of intravascular volume status in cirrhosis by dynamic size and collapsibility indices of the inferior vena cava using bedside echocardiography. *JGH Open*. 2019 Mar;3(4):322-8.
213. Premkumar M, Kajal K, Kulkarni AV, Gupta A, Divyaveer S. Point-of-care echocardiography and hemodynamic monitoring in cirrhosis and acute-on-chronic liver failure in the Covid-19 era. *J Intensive Care Med*. 2021 May;36(5):511-23.
214. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Study Investigators of the EASL–CLIF Consortium. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144:1426-37.
215. Grochot RM, Luz LB, Garcia R, Balbinot RA, Balbinot SS, Soldera J. CLIF-SOFA is superior to other liver-specific scores for predicting mortality in acute-on-chronic liver failure and decompensated cirrhosis. *Austin J Gastroenterol*. 2019;6(2):1105.

216. Grochot RM, Luz LB, Garcia R, Balbinot RÂ, Balbinot SS, Soldera J. Acute-on-chronic liver failure data from a teaching hospital in Brazil. A Historical Cohort. *Inter J Sci Res.* 2020;9(5):1-6.
217. Silva PE, Fayad L, Lazzarotto C, Ronsoni MF, Bazzo ML, Colombo BS, et al. Single-centre validation of the EASL-CLIF consortium definition of acute-on-chronic liver failure and CLIF-SOFA for prediction of mortality in cirrhosis. *Liver Int.* 2015;35:1516-23.
218. Terres AZ, Balbinot RS, Muscope ALF, Eberhardt LZ, Balensiefer JIL, Cini BT, et al Predicting mortality for cirrhotic patients with acute oesophageal variceal haemorrhage using liver-specific scores. *Gastro Hep.* 2021;3(4):236-46.
219. Terres AZ, Balbinot RS, Muscope ALF, Longen ML, Schena B, Cini BT, et al. Acute-on-chronic liver failure is independently associated with higher mortality for cirrhotic patients with acute esophageal variceal hemorrhage: Retrospective cohort study. *World J Clin Cases.* 2023 Jun;11(17):4003-18.
220. Jacques ROC, Massignan LDS, Winkler MS, Balbinot RS, Balbinot SS, Soldera J. Acute-on-chronic liver failure is independently associated with lower survival in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Arq Gastroenterol.* 2021;58(3):344-52.
221. Jacques ROC, Massignan LS, Winkler MS, Balbinot RS, Balbinot SS, Soldera J. Liver-specific scores as predictors of mortality in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastro Hep.* 2020;2(5):224-31.
222. Rashed E, Soldera J. CLIF-SOFA and CLIF-C scores for the prognostication of acute-on-chronic liver failure and acute decompensation of cirrhosis: A systematic review. *World J Hepatol.* 2022; 14(12):2025-43.
223. Ndomba N, Soldera J. Management of sepsis in a cirrhotic patient admitted to the intensive care unit: A systematic literature review. *World J Hepatol* 2023; 15(6): 850-66.
224. Goldberg DS, Fallon MB. The Art and Science of Diagnosing and Treating Lung and Heart Disease Secondary to Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 2118-27.

225. Zardi EM, Zardi DM, Chin D, Sonnino C, Dobrina A, Abbate A. Cirrhotic cardiomyopathy in the pre- and post-liver transplantation phase. *J Cardiol.* 2016;67(2):125-30.
226. Farr M, Schulze PC. Recent advances in the diagnosis and management of cirrhosis-associated cardiomyopathy in liver transplant candidates: advanced echo imaging, cardiac biomarkers, and advanced heart failure therapies. *Clin Med Insights Cardiol.* 2015;8(1):67-74.
227. Acosta F, De La Morena G, Villegas M, Sansano T, Reche M, Beltran R, et al. Evaluation of cardiac function before and after liver transplantation. *Transplant Proc.* 1999;31(6):2369-70.
228. Maleki M, Vakilian F, Amin A. Liver diseases in heart failure. *Heart Asia.* 2011;3(1):143-9.
229. Ruíz-del-Árbol L, Achécar L, Serradilla R, Rodríguez-Gandía MÁ, Rivero M, Garrido E, et al. Diastolic dysfunction is a predictor of poor outcomes in patients with cirrhosis, portal hypertension, and a normal creatinine. *Hepatology.* 2013 Nov;58(5):1732-41.
230. Premkumar M, Rangegowda D, Vyas T, Khumuckham JS, Shasthry SM, Thomas SS, et al. Carvedilol combined with ivabradine improves left ventricular diastolic dysfunction, clinical progression, and survival in cirrhosis. *J Clin Gastroenterol.* 2020 Jul;54(6):561-8.
231. Yoon KT, Liu H, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. *Curr Gastroenterol Rep.* 2020 Jul;22(9):45.
232. Ali SA, Arman HE, Shamseddeen H, Elsner N, Elsemesmani H, Johnson S, et al. Cirrhotic cardiomyopathy: predictors of major adverse cardiac events and assessment of reversibility after liver transplant. *J Cardiol.* 2023 Aug;82(2):113-21.
233. Rahman S, Mallett SV. Cirrhotic cardiomyopathy: Implications for the perioperative management of liver transplant patients. *World J Hepatol.* 2015 Mar;7(3):507-20.
234. Mandell MS, Lindenfeld J, Tsou MY, Zimmerman M. Cardiac evaluation of liver transplant candidates. *World J Gastroenterol.* 2008 Jun;14(22):3445-51.

235. Torregrosa M, Aguadé SL, Segura R, González A, Evangelista A, Castell J, et al. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *J Hepatol.* 2005;42(1):68-74.
236. Ruiz-del-Árbol L, Serradilla R. Cirrhotic cardiomyopathy. *World J Gastroenterol.* 2015 Nov;21(41):11502-21.
237. Chen Y, Chan AC, Chan SC, Chok SH, Sharr W, Fung J, et al. A detailed evaluation of cardiac function in cirrhotic patients and its alteration with or without liver transplantation. *J Cardiol.* 2016 Feb;67(2):140-6.
238. Sonny A, Ibrahim A, Schuster A, Jaber WA, Cywinski JB. Impact and persistence of cirrhotic cardiomyopathy after liver transplantation. *Clin Transplant.* 2016 Sep;30(9):986-93.
239. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, Fallon MB; ERS Task Force Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders (PHD) Scientific Committee. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J.* 2004 Nov;24(5):861-80.
240. Murray KF, Carithers RL Jr; AASLD. AASLD practice guidelines: evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41(6):1407-32.
241. Palma DT, Fallon MB. The hepatopulmonary syndrome. *J Hepatol.* 2006;45(4):617-25.
242. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018 Aug;69(2):406-460.
243. Krowka MJ, Wiseman GA, Burnett OL, Spivey JR, Therneau T, Porayko MK, et al. Hepatopulmonary syndrome: a prospective study of relationships between severity of liver disease, PaO₂ response to 100% oxygen, and brain uptake after 99mTc maa lung scanning. *Chest.* 2000 Sep;118(3):615-24.
244. Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, Trotter JF, Zacks S, Roberts KE, et al. Pulmonary vascular complications of liver disease study group. impact of hepatopulmonary syndrome on quality of life and survival in liver transplant candidates. *Gastroenterology.* 2008 Oct;135(4):1168-75.
245. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome versus portopulmonary hypertension: distinctions and dilemmas. *Hepatology.* 1997 May;25(5):1282-4.

246. Rodríguez-Roisin R, Agustí AG, Roca J. The hepatopulmonary syndrome: new name, old complexities. *Thorax*. 1992 Nov;47(11):897-902.
247. Fallon MB, Abrams GA. Pulmonary dysfunction in chronic liver disease. *Hepatology*. 2000 Oct;32(4 Pt 1):859-65.
248. Voiosu AM, Daha IC, Voiosu TA, Mateescu BR, Dan GA, Băicuș CR, et al. Prevalence and impact on survival of hepatopulmonary syndrome and cirrhotic cardiomyopathy in a cohort of cirrhotic patients. *Liver Int*. 2015 Dec;35(12):2547-55.
249. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome--a liver-induced lung vascular disorder. *N Engl J Med*. 2008 May;358(22):2378-87.
250. Schenk P, Schöniger-Hekele M, Fuhrmann V, Madl C, Silberhumer G, Müller C. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2003 Oct;125(4):1042-52.
251. Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation. *Hepatology*. 2005 May;41(5):1122-9.
252. Faustini-Pereira JL, Homercher-Galant L, Garcia E, de Mello Brandão AB, Marroni CA. Exercise capacity of cirrhotic patients with hepatopulmonary syndrome. *Ann Hepatol*. 2015 May-Jun;14(3):361-8.
253. Lenci I, Alvior A, Manzia TM, Toti L, Neuberger J, Steeds R. Saline contrast echocardiography in patients with hepatopulmonary syndrome awaiting liver transplantation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(1):89-94.
254. Lv Y, Fan D. Hepatopulmonary Syndrome. *Dig Dis Sci*. 2015 Jul;60(7):1914-23.
255. Fleming GM, Cornell TT, Welling TH, Magee JC, Annich GM. Hepatopulmonary syndrome: use of extracorporeal life support for life-threatening hypoxia following liver transplantation. *Liver Transpl*. 2008 Jul;14(7):966-70.
256. Monsel A, Mal H, Brisson H, Luo R, Eyraud D, Vézinet C, et al. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to liver transplantation for acute respiratory distress syndrome-induced life-threatening hypoxaemia aggravated by hepatopulmonary syndrome. *Crit Care*. 2011;15(5):R234.

257. Chihara Y, Egawa H, Tsuboi T, Oga T, Handa T, Yamamoto K, et al. Immediate noninvasive ventilation may improve mortality in patients with hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2011 Feb;17(2):144-8.
258. Aldenkortt F, Aldenkortt M, Caviezel L, Waeber JL, Weber A, Schiffer E. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol.* 2014;20(25):8072-81.
259. Raevens S, Geerts A, Van Steenkiste C, Verhelst X, Van Vlierberghe H, Colle I. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: recent knowledge in pathogenesis and overview of clinical assessment. *Liver Int.* 2015 Jun;35(6):1646-60.
260. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Apr;53(17):1573-619.
261. Torregrosa M, Genesca J, Gonzalez A, Evangelista A, Mora A, Margarit C, et al. Role of Doppler echocardiography in the assessment of portopulmonary hypertension in liver transplantation candidates. *Transplantation.* 2001 Feb;71(4):572-4.
262. Raevens S, Colle I, Reyntjens K, Geerts A, Berrevoet F, Rogiers X, et al. Echocardiography for the detection of portopulmonary hypertension in liver transplant candidates: an analysis of cutoff values. *Liver Transpl.* 2013 Jun;19(6):602-10.
263. Cotton CL, Gandhi S, Vaitkus PT, Massad MG, Benedetti E, Mrtek RG, et al. Role of echocardiography in detecting portopulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl.* 2002 Nov;8(11):1051-4.
264. Kim WR, Krowka MJ, Plevak DJ, Lee J, Rettke SR, Frantz RP, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the assessment of pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl.* 2000;6(4):453-8.

265. Farzaneh-Far R, McKeown BH, Dang D, Roberts J, Schiller NB, Foster E. Accuracy of Doppler-estimated pulmonary vascular resistance in patients before liver transplantation. *Am J Cardiol.* 2008;101(2):259-62.
266. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom RA. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl.* 2000;6(4):443-50.
267. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis.* 2013 Feb;8:31.
268. Acosta F, De La Morena G, Villegas M, Sansano T, Reche M, Beltran R, et al. Cardiac evaluation of patients with familial amyloidotic polyneuropathy proposed for liver transplantation. *Transplant Proc.* 1999;31(6):2372.
269. Ozçay F, Tokel K, Varan B, Saygili A. Cardiac evaluation of pediatric liver transplantation candidates. *Transplant Proc.* 2002;34(6):2150-2.
270. Raval Z, Harinstein ME, Skaro AI, Erdogan A, DeWolf AM, Shah SJ, et al. Cardiovascular risk assessment of the liver transplant candidate. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(3):223-31.
271. Therapondos G, Flapan AD, Plevris JN, Hayes PC. Cardiac morbidity and mortality related to orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl.* 2004;10(12):1441-53.
272. Breiman L. Random forests. *Mach Learn* 2001;45:5.
273. Bzdok, D., Altman, N. & Krzywinski, M. Statistics versus machine learning. *Nat Methods.* 2018;15:233–4.
274. Le Berre C, Sandborn WJ, Aridhi S, Devignes MD, Fournier L, Smaïl-Tabbone M, et al. Application of artificial intelligence to gastroenterology and hepatology. *Gastroenterology.* 2020 Jan;158(1):76-94.e2.
275. Ballotin VR, Bigarella LG, Soldera J, Soldera J. Deep learning applied to the imaging diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Artif Intell Gastrointest Endosc* 2021;2(4):127-35.

276. Ferrarese A, Sartori G, Orrù G, Frigo AC, Pelizzaro F, Burra P, et al. Machine learning in liver transplantation: a tool for some unsolved questions? *Transpl Int.* 2021;34(3):398-411.
277. Bertsimas D, Kung J, Trichakis N, Wang Y, Hirose R, Vagefi PA. Development and validation of an optimized prediction of mortality for candidates awaiting liver transplantation. *Am J Transplant.* 2019 Apr;19(4):1109-18.
278. Cucchetti A, Vivarelli M, Heaton ND, Phillips S, Piscaglia F, Bolondi L, et al. Artificial neural network is superior to MELD in predicting mortality of patients with end-stage liver disease. *Gut.* 2007 Feb;56(2):253-8.
279. Speiser JL, Karvellas CJ, Wolf BJ, Chung D, Koch DG, Durkalski VL. Predicting daily outcomes in acetaminophen-induced acute liver failure patients with machine learning techniques. *Comput Methods Programs Biomed.* 2019 Jul;175:111-20.
280. Rajanayagam J, Frank E, Shepherd RW, Lewindon PJ. Artificial neural network is highly predictive of outcome in paediatric acute liver failure. *Pediatr Transplant.* 2013 Sep;17(6):535-42.
281. Briceño J, Ayllón MD, Ciria R. Machine-learning algorithms for predicting results in liver transplantation: the problem of donor-recipient matching. *Curr Opin Organ Transplant.* 2020 Aug;25(4):406-11.
282. Yang M, Peng B, Zhuang Q, Li J, Liu H, Cheng K, Ming Y. Models to predict the short-term survival of acute-on-chronic liver failure patients following liver transplantation. *BMC Gastroenterol.* 2022 Feb;22(1):80.
283. Cruz-Ramírez M, Hervás-Martínez C, Fernández JC, Briceño J, de la Mata M. Predicting patient survival after liver transplantation using evolutionary multi-objective artificial neural networks. *Artif Intell Med.* 2013 May;58(1):37-49.
284. Briceño J, Cruz-Ramírez M, Prieto M, Navasa M, Ortiz de Urbina J, Orti R, et al. Use of artificial intelligence as an innovative donor-recipient matching model for liver transplantation: results from a multicenter Spanish study. *J Hepatol.* 2014 Nov;61(5):1020-8.
285. Soldera J. Artificial Intelligence as a Prognostic Tool for Gastrointestinal Tract Pathologies. *Med Vozandes.* 2023;34(1):9-14.

286. Ayllón MD, Ciria R, Cruz-Ramírez M, Pérez-Ortiz M, Gómez I, Valente R, et al. Validation of artificial neural networks as a methodology for donor-recipient matching for liver transplantation. *Liver Transpl.* 2018 Feb;24(2):192-203.
287. Lau L, Kankanige Y, Rubinstein B, Jones R, Christophi C, Muralidharan V, Bailey J. Machine-learning algorithms predict graft failure after liver transplantation. *Transplantation.* 2017 Apr;101(4):e125-e132.
288. Khosravi B, Pourahmad S, Bahreini A, Nikeghbalian S, Mehrdad G. Five years survival of patients after liver transplantation and its effective factors by neural network and cox proportional hazard regression models. *Hepat Mon.* 2015 Sep;15(9):e25164.
289. Hughes VF, Melvin DG, Niranjan M, Alexander GA, Trull AK. Clinical validation of an artificial neural network trained to identify acute allograft rejection in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2001 Jun;7(6):496-503.
290. Marsh JW, Dvorchik I, Subotin M, Balan V, Rakela J, Popechitelev EP, et al. The prediction of risk of recurrence and time to recurrence of hepatocellular carcinoma after orthotopic liver transplantation: a pilot study. *Hepatology.* 1997 Aug;26(2):444-50.
291. Bhat V, Tazari M, Watt KD, Bhat M. New-onset diabetes and preexisting diabetes are associated with comparable reduction in long-term survival after liver transplant: a machine learning approach. *Mayo Clin Proc.* 2018 Dec;93(12):1794-802.
292. Lee HC, Yoon SB, Yang SM, Kim WH, Ryu HG, Jung CW, et al. Prediction of acute kidney injury after liver transplantation: machine learning approaches vs. logistic regression model. *J Clin Med.* 2018 Nov;7(11):428.
293. He ZL, Zhou JB, Liu ZK, Dong SY, Zhang YT, Shen T, et al. Application of machine learning models for predicting acute kidney injury following donation after cardiac death liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2021 Jun;20(3):222-31.
294. Bredt LC, Peres LAB, Risso M, Barros LCAL. Risk factors and prediction of acute kidney injury after liver transplantation: Logistic regression and artificial neural network approaches. *World J Hepatol.* 2022 Mar;14(3):570-82.

295. Chen S, Liu LP, Wang YJ, Zhou XH, Dong H, Chen ZW, et al. Advancing prediction of risk of intraoperative massive blood transfusion in liver transplantation with machine learning models. a multicenter retrospective study. *Front Neuroinform.* 2022 May;16:893452.
296. Dourado DA, Aith FMA. The regulation of artificial intelligence for health in Brazil begins with the General Personal Data Protection Law. *Rev Saude Publica.* 2022 Sep;56:80.
297. Desai RJ, Wang SV, Vaduganathan M, Evers T, Schneeweiss S. Comparison of machine learning methods with traditional models for use of administrative claims with electronic medical records to predict heart failure outcomes. *JAMA Netw Open.* 2020 Jan;3(1):e1918962.
298. Li Y, Sperrin M, Ashcroft DM, van Staa TP. Consistency of variety of machine learning and statistical models in predicting clinical risks of individual patients: longitudinal cohort study using cardiovascular disease as exemplar. *BMJ.* 2020 Nov;371:m3919.
299. Jain V, Bansal A, Radakovich N, Sharma V, Khan MZ, Harris K, et al. Machine learning models to predict major adverse cardiovascular events after orthotopic liver transplantation: a cohort study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021 Jul;35(7):2063-9.
300. Moor M, Banerjee O, Abad ZSH, Krumholz HM, Leskovec J, Topol EJ, Rajpurkar P. Foundation models for generalist medical artificial intelligence. *Nature.* 2023 Apr;616(7956):259-65.
301. Souza Filho EM, Fernandes FA, Soares CLA, Seixas FL, Santos AASMD, Gismondi RA, et al. Inteligência Artificial em Cardiologia: Conceitos, Ferramentas e Desafios - "O Cavalo é Quem Corre, Você Deve Ser o Joguei". *Arq Bras Cardiol.* 2020 Abr;114(4):718-25.
302. Dec GW, Kondo N, Farrell ML, Dienstag J, Cosimi AB, Semigran MJ. Cardiovascular complications following liver transplantation. *Clin Transplant.* 1995;9(6):463-71.

303. Fili D, Vizzini G, Biondo D, Pietrosi G, Volpes R, Palazzo U, et al. Clinical burden of screening asymptomatic patients for coronary artery disease prior to liver transplantation. *Am J Transplant*. 2009;9(5):1151-7.
304. Diedrich DA, Findlay JY, Harrison BA, Rosen CB. Influence of coronary artery disease on outcomes after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2008;40(10):3554-7.
305. Imam A, Karatas C, Mecit N, Kalayoglu M, Kanmaz T. Cardiac intervention before liver transplantation. *Transplant Proc*. 2021 Jun;53(5):1622-5.
306. Levy PE, Khan SS, VanWagner LB. Cardiac evaluation of the kidney or liver transplant candidate. *Curr Opin Organ Transplant*. 2021 Feb;26(1):77-84.
307. Wray CL. Liver transplantation in patients with cardiac disease. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018 Jun;22(2):111-21.
308. Sandal S, Chen T, Cantarovich M. The challenges with the cardiac evaluation of liver and kidney transplant candidates. *Transplantation*. 2020 Feb;104(2):251-8.
309. Mandell MS, Lindenfeld J, Tsou MY, Zimmerman M. Cardiac evaluation of liver transplant candidates. *World J Gastroenterol*. 2008 Jun;14(22):3445-51.
310. Steggerda JA, Mahendraraj K, Todo T, Nouredin M. Clinical considerations in the management of non-alcoholic steatohepatitis cirrhosis pre- and post-transplant: A multi-system challenge. *World J Gastroenterol*. 2020 Jul;26(28):4018-35.

4. JUSTIFICATIVA

A prognosticação de eventos cardiovasculares pós-transplante TH é uma questão de grande importância, especialmente com o envelhecimento da população de pacientes submetidos a esse procedimento. Consequentemente, a incidência de doenças cardiovasculares nessa população também aumenta, apresentando um impacto significativo nos desfechos pós-TH. Além disso, é importante destacar que pacientes submetidos a TH apresentam maior risco de desenvolver complicações cardiovasculares. Essas complicações podem levar a uma maior morbidade e mortalidade nos pacientes transplantados, aumentando o tempo de internação hospitalar e os custos do tratamento.

Atualmente, os protocolos de avaliação cardiológica pré-TH publicados pelas sociedades médicas fornecem recomendações baseadas em evidências científicas, mas a qualidade da evidência é baixa e muitas vezes há recomendações conflitantes. Isso ressalta a necessidade de novos métodos de estratificação de risco, com maior acurácia, que possam ser aplicados de forma mais ampla e disponível.

A aplicação de modelos de ML na prognosticação de eventos cardiovasculares pós-TH pode oferecer uma abordagem mais precisa e eficiente para a estratificação de risco desses pacientes. Por meio da análise de grandes conjuntos de dados, esses modelos podem identificar os fatores de risco mais relevantes e criar modelos preditivos mais precisos, permitindo a identificação precoce de pacientes em risco e o tratamento adequado.

Com a implantação de um modelo de ML, é possível tornar a avaliação cardiológica mais objetiva e precisa, melhorando a qualidade dos resultados e a tomada de decisão clínica. Além disso, esses modelos podem ser integrados com variáveis níveis de dificuldade aos sistemas de saúde já existentes, permitindo sua utilização em grande escala. Eles podem fornecer uma abordagem mais precisa e eficiente para a estratificação de risco de pacientes transplantados, melhorando a qualidade do tratamento oferecido e reduzindo os custos associados a essas complicações.

5. OBJETIVOS

GERAL:

Desenvolver um modelo de predição de MACE pós-TH em uma coorte regional com base em um modelo de ML supervisionado.

ESPECÍFICOS:

- a) Determinar as variáveis mais fortemente associadas aos eventos cardíacos maiores no pós-TH.
- b) Pré-processar os dados referentes aos pacientes, realizando as etapas necessárias para garantir a qualidade e a relevância das informações.
- c) Organizar um conjunto de treinamento e teste, dividindo adequadamente os dados para permitir o treinamento eficaz e a avaliação do modelo.
- d) Treinar o modelo de predição utilizando o conjunto de treinamento preparado, ajustando parâmetros e otimizando o desempenho do modelo de forma supervisionada.
- e) Avaliar o modelo de predição usando o conjunto de teste, analisando sua eficácia, precisão e capacidade de generalização para prever eventos cardíacos maiores após o transplante hepático.

6. ARTIGO CIENTÍFICO REDIGIDO EM INGLÊS

“Predicting major adverse cardiovascular events after orthotopic liver transplantation using a Supervised machine learning model: A cohort study”

Jonathan Soldera, Leandro Luis Corso, Matheus Machado Rech, Vinicius Remus Ballotin, Lucas Goldmann Bigarella, Fernanda Tomé, Nathalia Moraes, Rafael Sartori Balbinot, Santiago Rodriguez, Ajacio Bandeira de Mello Brandão, Bruno Hochegger

Aceito para publicação na Revista World Journal of Hepatology

Name of Journal: *World Journal of Hepatology*

Manuscript NO: 89491

Manuscript Type: ORIGINAL ARTICLE

Retrospective Cohort Study

Predicting major adverse cardiovascular events after orthotopic liver transplantation using a supervised machine learning model: A cohort study

Machine learning to predict adverse cardiovascular events after liver transplantation.

Jonathan Soldera, Leandro Luis Corso, Matheus Machado Rech, Vinícius Remus Ballotin, Lucas Goldmann Bigarella, Fernanda Tomé, Nathalia Moraes, Rafael Sartori Balbinot, Santiago Rodriguez, Ajacio Bandeira de Mello Brandão, Bruno Hochegger

Jonathan Soldera, Gastroenterology, University Of South Wales, Cardiff CF37 1DL, United Kingdom

Jonathan Soldera, Bruno Hochegger, Postgraduate Program in Pathology, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre 90050-170, Brazil

Leandro Luis Corso, Fernanda Tomé, Nathalia Moraes, Department of Engineering, Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul 95070-560, Brazil

Matheus Machado Rech, Vinícius Remus Ballotin, Lucas Goldmann Bigarella, Rafael Sartori Balbinot, School of Medicine, Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul 95070-560, Brazil

Santiago Rodriguez, Ajacio Bandeira de Mello Brandão, Postgraduate Program in Hepatology, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre 90050-170, Brazil

Co-first authors: Soldera J, Corso LL, Rech MM

Author contributions: Soldera J, Corso LL, Rech MM, Tomé F, and Moraes N substantially contributed to the conception and design of the work, data collection, and drafting of the manuscript; all authors approved the final version for publication and agreed to be accountable for all aspects of the work's integrity. Corso LL and Rech MM are credited with the development of the algorithm upon which the machine learning model relies. Ballotin VR, Balbinot RS, Bigarella LG, and Rodriguez S substantially contributed to data collection and critical revision of the manuscript. Brandão AB and Hochhegger B were responsible for supervision, manuscript revision, and additional writing. All authors have reviewed and approved the final version and agreed to be accountable for the work's integrity.

Corresponding author: Jonathan Soldera, MD, MSc, Instructor, Gastroenterology, University Of South Wales, University of South Wales, Cardiff CF37 1DL, United Kingdom, Cardiff CF37 1DL, United Kingdom. jonathansoldera@gmail.com

Received: November 2, 2023

Revised:

Accepted:

Published online:

Abstract

BACKGROUND

Liver transplant (LT) patients have become older and sicker. The rate of post-LT major adverse cardiovascular events (MACE) has increased, and this in turn raises 30-day post-LT mortality. Noninvasive cardiac stress testing loses accuracy when applied to pre-LT cirrhotic patients.

AIM

To assess the feasibility and accuracy of a machine learning model used to predict post-LT MACE in a regional cohort.

METHODS

This retrospective cohort study involved 575 LT patients from a Southern Brazilian academic center. We developed a predictive model for post-LT MACE (defined as a composite outcome of stroke, new-onset heart failure, severe arrhythmia, and myocardial infarction) using the extreme gradient boosting (XGBoost) machine learning model. We addressed missing data (below 20%) for relevant variables using the k-nearest neighbor (kNN) imputation method, calculating the mean from the ten nearest neighbors for each case. The modeling dataset included 83 features, encompassing patient and laboratory data, cirrhosis complications, and pre-LT cardiac assessments. Model performance was assessed using the area under the receiver operating characteristic curve (AUROC). We also employed Shapley additive explanations (SHAP) to interpret feature impacts. The dataset was split into training (75%) and testing (25%) sets. Calibration was evaluated

using the Brier score. We followed Transparent Reporting of a Multivariable Prediction Model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD) guidelines for reporting. Scikit-learn and SHAP in Python 3 were used for all analyses. The supplementary material includes code for model development and a user-friendly online MACE prediction calculator.

RESULTS

Of the 537 included patients, 23 (4.46%) developed in-hospital MACE, with a mean age at transplantation of 52.9 years. The majority, 66.1%, were male. The XGBoost model achieved an impressive AUROC of 0.89 during the training stage. This model exhibited accuracy, precision, recall, and F1-score values of 0.84, 0.85, 0.80, and 0.79, respectively. Calibration, as assessed by the Brier score, indicated excellent model calibration with a score of 0.07. Furthermore, SHAP values highlighted the significance of certain variables in predicting postoperative MACE, with negative noninvasive cardiac stress testing, use of nonselective beta-blockers, direct bilirubin levels, blood type O, and dynamic alterations on myocardial perfusion scintigraphy being the most influential factors at the cohort-wide level. These results highlight the predictive capability of our XGBoost model in assessing the risk of post-LT MACE, making it a valuable tool for clinical practice.

CONCLUSION

Our study successfully assessed the feasibility and accuracy of the XGBoost machine learning model in predicting post-LT MACE, using both cardiovascular and hepatic

variables. The model demonstrated impressive performance, aligning with literature findings, and exhibited excellent calibration. Notably, our cautious approach to prevent overfitting and data leakage suggests the stability of results when applied to prospective data, reinforcing the model's value as a reliable tool for predicting post-LT MACE in clinical practice.

Key Words: Key words: Liver transplantation; Major adverse cardiac events; Machine learning; Myocardial perfusion imaging; Stress test.

Soldera J, Corso LL, Rech MM, Ballotin VR, Bigarella LG, Tomé F, Moraes N, Balbinot RS, Rodriguez S, Brandão ABM, Hochegger B. Predicting major adverse cardiovascular events after orthotopic liver transplantation using a supervised machine learning model: A cohort study. *World J Hepatol* 2023; In press

Core Tip: This study presents a robust machine learning model, utilizing the XGBoost algorithm, to predict major adverse cardiovascular events (MACE) following liver transplantation. The model demonstrated high accuracy and calibration, with key factors such as noninvasive cardiac stress test outcomes, use of nonselective beta-blockers, direct bilirubin levels, blood type O, and dynamic alterations on myocardial perfusion scintigraphy identified as significant predictors. This tool offers valuable insights into the risk assessment of post-liver transplant MACE, particularly in an aging and comorbid patient population.

INTRODUCTION

The population of liver transplant (LT) candidates has become older and sicker, experiencing higher morbidity^[1]. This might be due to the increasing prevalence of metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) as a cause of cirrhosis and end-stage liver disease (ESLD)^[2-5]. As a result, there is an expected rise in the incidence of major adverse cardiovascular events (MACE) following LT, a well-documented complication of LT that negatively impacts prognosis^[6-10].

The occurrence of MACE in the post-LT period is a significant concern, since these events contribute to increased mortality and jeopardize the success of LT^[11]. Previous literature suggests that the incidence of post-LT MACE can be as high as 41% within the first 6 months following LT, which translates into a higher mortality rate^[6,10]. Various traditional and nontraditional cardiovascular risk factors may contribute to these adverse events, including preexisting coronary disease, obesity, reduced cardiovascular reserve, poor response to cardiovascular stress, cirrhotic cardiomyopathy, increased predisposition to arrhythmias, and heart failure exacerbations^[12-15]. The prioritization for transplant of sicker patients with a high burden of critical illness, associated with a higher prevalence of cardiovascular disease, further exacerbates the risk^[16]. However, the relative contribution of these factors remains incompletely characterized^[7,17,18].

In addition to population aging, there has been a significant change in the most prevalent etiology leading to LT, with an increase in MAFLD observed both in the West and in the East^[2,19]. Currently, MAFLD is the fastest-growing indication for LT in Western countries, having become the leading indication for LT waitlisting in the United States^[5],

as predicted by previous studies^[20]. Moreover, MAFLD is strongly associated with a higher prevalence of diabetes mellitus, morbid obesity, and coronary artery disease (CAD)^[4,5,8]. This specific population thus requires a detailed pre-LT cardiac evaluation, with particular attention to the increased risk of CAD, as they have a higher risk of cardiac events compared to those without MAFLD^[8,21].

The first stage of cardiac evaluation usually involves assessing risk factors and subsequently performing noninvasive stratification. However, this approach is still controversial. In 2014, the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) updated its guideline, maintaining the recommendation that patients undergoing pre-LT evaluation should complete a noninvasive myocardial stress test^[22]. Conversely, the 2012 guideline developed by the American Heart Association (AHA) in conjunction with the American College of Cardiology (ACC)^[23] suggests performing a noninvasive myocardial stress test only for patients with three or more risk factors for CAD. However, systematic reviews have demonstrated that current noninvasive strategies, such as myocardial perfusion scintigraphy (MPS) and dobutamine stress echocardiography (DSE), are unreliable and inadequate for predicting MACE, mortality, and significant CAD after LT^[24-26]. Therefore, there is an unmet need for an alternative approach to accurately predict post-LT MACE in this vulnerable patient population^[18,27].

Few models are available to assist clinicians in accurately stratifying the cardiovascular risk of LT candidates, especially those with ESLD^[18]. Existing models often rely on traditional logistic regression statistics, making assumptions of independent linear relationships between dependent and independent variables^[28]. These models are further constrained by small sample sizes and the limited number of variables for which they can

account, primarily due to concerns of overfitting and multicollinearity. They are also unable to accurately consider the small effects of minor variables and their complex correlations^[18,28]. Two scores have been developed using such models, the CAD-LT^[29], and the CAR-OLT^[30]. The CAD-LT has demonstrated ability to stratify the risk of CAD into low, intermediate, and high categories, while the CAR-OLT point-based prediction model has shown superior performance compared to other existing risk models in predicting post-LT MACE.

In addition, patients with liver cirrhosis exhibit significant peripheral vasodilation, which can alter cardiac function and mask the presence of CAD, leading to what is now termed cirrhotic cardiomyopathy, a distinct pathologic entity for which diagnostic criteria were published in 2020^[31]. In the 1990s, a high mortality rate (around 50%) was reported in patients with significant CAD in the peri-LT period^[32]. However, in the last decade, with improved pre-LT cardiac therapy, it is believed that the presence of CAD does not significantly alter the post-LT survival of these patients^[33].

To overcome these limitations, we propose the use of machine learning, a subarea of computer science that focuses on predicting outcomes using computational models that iteratively learn from data^[34,35]. Machine learning models have demonstrated robust performance in various fields in gastroenterology^[36], such as the diagnosis of hepatocellular carcinoma^[37], prognostication of variceal hemorrhage^[38,39], prediction of acute kidney injury after LT^[40], short- and long-term post-LT mortality^[41], and adverse cardiovascular events in various medical conditions^[42]. Unlike conventional statistical models, machine learning models can detect complex patterns and relationships within

datasets without relying on fixed assumptions about data behavior or pre-selection of variables, using correlations within variables to determine outcome^[43].

The aim of this study is to conduct a comprehensive assessment of the feasibility and accuracy of employing a machine learning model for prediction of MACE following LT. The study focuses on a specific regional cohort to examine the potential of machine learning techniques in effectively forecasting post-LT MACE. By leveraging advanced computational models, this research aims to enhance the predictive capabilities in identifying individuals at higher risk of experiencing MACE after LT, thereby enabling early intervention strategies and optimizing patient care.

MATERIAL AND METHODS

This retrospective cohort study was approved by the Research Ethics Committee of Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre under protocol no. 07793412.2.3001.5345 on May 22, 2013, and conducted in accordance with the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki. The study utilized medical records from Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (Rio Grande do Sul, Brazil).

Inclusion and exclusion criteria

Patients above 18 years of age who underwent their first LT at Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Guido Cantisani LT Team, Brazil, for cirrhosis, between Jan 1, 2001, and Dec 31, 2011, were eligible. Patients without cirrhosis, those with incomplete medical records, those who did not undergo cardiac evaluation prior to

LT, retransplantation cases, and living-donor LT recipients were excluded. Patients with 20% or more missing data were excluded.

Outcomes

Data were systematically collected on structured forms encompassing extensive clinical and laboratory variables from the pre-LT, perioperative, and post-LT periods. The primary outcome of interest was any in-hospital MACE, a composite outcome including stroke, new-onset heart failure, severe arrhythmia, and myocardial infarction. Statistics, including frequency, means, standard deviation (SD), and tests such as Pearson's chi-square test and linear model analysis of variance (ANOVA), were conducted in R software (version 4.3.2) using the 'readxl' and 'dplyr' packages, with the analysis involving data manipulation and exploration.

Machine learning approach and model definition

We employed the extreme gradient boosting (XGBoost) model, available through the XGBoost package, to construct a classification model aimed at predicting post-LT MACE. XGBoost is particularly effective in handling imbalanced datasets and offers native support for missing data and categorical variables, making it particularly useful for real-world applications. The columns considered to compose the outcome variable were not included in the model to avoid bias and collinearity.

Data pre-processing and feature engineering

The dataset was divided into training (75%) and test (25%) sets, preserving the outcome proportions in both subsets^[44]. The training set is used to teach the model, and the test set is used to evaluate how well the model has learned. To mitigate the risk of introducing bias by excluding patients with missing values, we employed a two-step imputation process using the Scikit-Learn package. First, we removed variables that had missing values for more than 20% of the patient population. Following this, we used the k-nearest neighbor (kNN) imputation algorithm to fill in the missing values for the remaining continuous variables, imputing the calculated mean value among the 10 closest neighbors. Of 83 features screened, the model incorporated 50 according to the measure of the impact of each feature on the model's prediction for an instance. This included patient demographics, laboratory data, medical history, and pre-LT cardiac evaluations, selected after an initial screening. Categorical and numerical variables were imputed using mode and kNN imputation, respectively. To avoid data leakage, transformations were first trained on the training dataset, and only then applied to test data. To simulate real-world settings in which missing data are often present, we trained an additional model without the imputation and one-hot step and describe its results following the main model report.

Model training and hyperparameter optimization

Overfitting is a problem that occurs when a machine learning model learns the training data too well and is unable to generalize to new data. This can happen when the model is too complex or when the training dataset is too small or noisy. As a result, the

model outputs extremely accurate results in the training set but performs poorly on unseen test-set data. To avoid overfitting, we applied regularization and early-stop techniques during the training of the model, as described in the code. Regularization is a technique that penalizes the model for being too complex; early stopping is a technique that stops training the model when it starts to overfit the training data.

Hyperparameters are external configurations for the model that are not learned from the data and are used to optimize the model's performance. The training set was used for model training, while the test set was reserved for performance evaluation. The Optuna package was used for hyperparameter optimization. Additional information about the model hyperparameter results and training are provided as supplemental material.

Performance assessment

The area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) was used as an evaluation metric and reported with a 95% confidence interval (CI). To calculate the AUROC, the true positive rates are compared against the false positive rates at various threshold settings. The AUROC represents the degree or measure of separability, indicating how well the model distinguishes between the classes.

The model's performance in predicting positive cases was also assessed using the area under the precision-recall curve (AUC-PR or AUPRC). The AUC-PR is a graphical representation of a model's precision and recall at different thresholds, which are the points where the model decides which class an instance belongs to. It is particularly useful when the classes are imbalanced. The x-axis represents recall (the proportion of actual positive cases that were correctly classified) and the y-axis represents

precision (the proportion of cases classified as positive that are indeed positive). A higher AUC-PR indicates better performance in distinguishing between the classes.

In evaluating the model's ability to predict positive cases, additional metrics were employed, such as recall, precision, sensitivity, specificity, accuracy, and F1-score. Recall measures the model's effectiveness in correctly identifying actual positive cases among all positive instances. It is calculated by dividing the number of true positives by the sum of true positives and false negatives. Precision assesses the accuracy of the model's positive predictions by calculating the proportion of true positives among all instances predicted as positive, determined by dividing the number of true positives by the sum of true positives and false positives. Sensitivity evaluates the model's capability to identify positive cases accurately, similar to recall. Specificity measures the model's ability to correctly identify negative cases by calculating the proportion of true negatives among actual negatives. Accuracy reflects the overall correctness of the model's predictions, considering both true positives and true negatives relative to the total number of predictions. F1-score represents the harmonic mean of precision and recall, providing a balanced assessment of the model's performance. The statistical methods of this study were reviewed by co-author Corso LL.

Calibration assessment

Calibration is the process of refining the model to ensure that the predicted probabilities of an event occurring align well with the actual probabilities. We tested various methods of calibration for the validation model, including sigmoid, isotonic, and Gaussian calibration. We used calibration curves to present the comparison graphically.

We used the Brier score to choose the model with the best calibration for deployment and explanation of feature importance.

Model explanation and interpretation

The Shapley additive explanations (SHAP) framework was used to interpret the output of machine learning models, providing a measure of the impact of each feature on the model's prediction for an instance. SHAP are based on game theory and assign an importance value to each feature in a model. Features with positive SHAP values positively impact the prediction, while those with negative values have a negative impact. The magnitude of the SHAP value is a measure of how strong the effect is. To calculate SHAP values, we consider all possible combinations of features (coalitions) and how they affect the model's prediction. We then average the marginal contribution of each feature across all possible coalitions. This gives us a measure of how much each feature contributes to the model's prediction, taking into account the interactions between features.

Checklist adherence

In accordance with the Transparent Reporting of a Multivariable Prediction Model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD) statement, we have followed a comprehensive reporting framework for this study. The TRIPOD statement guided the design, implementation, and reporting of our prediction model for post-LT MACE and the respective checklist for present study is presented as a supplemental material. The

checklist comprised the 22 items outlined in the TRIPOD statement, ensuring transparency and rigor in our methodology and reporting.

Code availability and web deployment

The code employed for data preprocessing, feature engineering, and model development and evaluation is in an accessible public repository (link provided in the supplemental materials). Furthermore, we have deployed our model as a user-friendly MACE prediction calculator, which is now available online at <https://huggingface.co/spaces/mmrech/mace-calc>. The frontend application was coded with the Streamlit library. The model was originally saved and then loaded as a joblib file, and the backend application was deployed with Hugging Face Spaces.

All phases from data preprocessing to model deployment were implemented in Python 3.

RESULTS

A comprehensive search of hospital databases identified a total of 662 patients who had undergone LT during the study period. From this initial cohort, 82 patients were excluded based on specific criteria. The reasons for exclusion were as follows: 19 patients transplanted due to fulminant liver failure, 32 patients who had undergone retransplantation, 7 patients transplanted due to familial amyloid polyneuropathy, 1 patient excluded due to amyloidosis without cirrhosis, 1 patient due to congenital hepatic fibrosis, 27 patients due to insufficient cardiological data, 2 patients who received living-donor grafts, 2 patients with primary hyperoxaluria, 2 patients with polycystic liver

disease, and 1 patient with metastasis of a neuroendocrine tumor. Another 38 patients were excluded due to the high rate of missing data among selected variables. The dataset utilized by the final model consisted of 537 samples, with 23 events and 514 non-events. As noted above, the original dataset was split such that 75% was used for training the model and 25% was reserved as unseen data for internal validation. The proportion of outcomes (4.46%) was maintained in both the training and the validation sets.

General cohort

Of the 537 included patients, 23 developed in-hospital MACE, with a mean age at transplantation of 52.9 years. The majority, 66.1%, were male. The overall incidence of the composite variable MACE was 4.46%. The components of this outcome — stroke, new-onset heart failure, severe arrhythmia, and myocardial infarction — had observed rates of 0.19%, 1.3%, 1.3% and 1.67%, respectively. Detailed data on the general population included, the 50 variables used in model construction, and the composite outcomes are available in Table 1, specifying values for the total cohort, for the strata of present and absent MACE, and also their respective missing rates.

Model performance

The XGBoost model demonstrated substantial predictive capability, with an AUROC of 0.89. The classification results showed a precision of 0.89, recall of 0.80, and F1-score of 0.84 for the negative class. The AUROC and AUC-PR, along with their respective 95% CIs, are provided in Figures 2A and 2B. The hyperparameters utilized for

the best-performing model after optimization are provided in the supplementary materials, as is an overview regarding the role of these components in the model functionality.

Calibration

The model achieved optimal calibration with the isotonic method, as evidenced by the lowest Brier score of 0.100. This calibration demonstrated a high level of precision, recall, F1-score, and accuracy for both negative and positive classes, with closer proximity to the diagonal line on the calibration curve (Figure S1). Calibration curve is provided as a supplemental material.

Model explanations

Figure 3 presents feature importance analysis as per mean SHAP values. It reveals that, at the cohort-wide level, the most significant variables for prediction of postoperative MACE were negative noninvasive cardiac stress testing, use of a nonselective beta-blocker, direct bilirubin levels, blood type O, and dynamic alterations on MPS. SHAP values are averaged, and the impact of each feature on individual predictions may vary. (For instance, the feature 'blood type O' may have varying impacts depending on the specific conditions and characteristics of the patient.)

DISCUSSION

The aim of the present study was to assess the risk of in-hospital post-LT MACE and identify clinically relevant predictors of such events. In pursuit of this objective, we

constructed a machine learning-based risk stratification model which could be made available online to assist clinicians in identifying LT recipients at heightened cardiac risk immediately after LT. These models hold significance due to cardiovascular causes being a leading contributor to post-LT mortality, and the absence of risk prediction models tailored to patients with ESLD.

In this study, various recipient-related factors known prior to LT were thoroughly examined. An optimized clinical model demonstrated predictive capabilities for in-hospital MACE following LT, exhibiting a strong discriminative performance with an area under the curve (AUC) of 0.89. This surpasses the performance reported in a previously published study attempting to predict similar outcomes, which achieved an AUC of 0.71^[45].

The present study employed a comprehensive set of candidate variables gathered during the pre-LT evaluation, which encompassed a wide array of cardiovascular risk factors. Notably, the machine learning model consistently demonstrated superior performance across all endpoints, highlighting significant improvements when compared to widely utilized traditional models.

On performance analysis, the XGBoost model demonstrated remarkable predictive capability, achieving an impressive AUROC of 0.89. This performance highlights its effectiveness in predicting postoperative MACE in our cohort of 575 LT patients. Furthermore, our classification results revealed excellent precision (0.89), recall (0.80), and an F1-score of 0.84 for the negative class, underscoring the model's precision in identifying patients at low risk of MACE. The exceptional performance of the model is further substantiated by the calibration results, where the isotonic-calibrated model

achieved optimal calibration, as indicated by the lowest Brier score of 0.100. This calibration ensures a high level of precision, recall, F1-score, and accuracy for both negative and positive classes, aligning the model's predictions closely with observed outcomes. The calibration curve (available as supplemental material) visually depicts the model's excellent calibration performance.

To gain insights into the factors influencing postoperative MACE in our cohort, we conducted feature importance analysis, as depicted in Figure 3. Our analysis revealed that several variables – namely, outcomes of noninvasive cardiac stress testing, administration of nonselective beta-blockers, direct bilirubin levels, blood type O, and dynamic alterations on MPS – contributed significantly to prediction of postoperative MACE at the cohort-wide level. These findings emphasize the importance of considering both cardiac and liver-related factors in assessing the risk of post-transplant MACE. It bears stressing that, while these variables hold substantial predictive power at the cohort level, their impact may vary for individual patients, depending on their unique clinical characteristics and conditions.

We also evaluated the performance of our models in comparison to existing cardiovascular disease risk prediction models, such as the Cardiovascular Risk in Orthotopic Liver Transplantation (CVROLT) score, which was derived from a cohort of 1,024 first-time LT recipients^[8]. The CVROLT score included a multitude of donor- and recipient-related factors and identified pre-transplant heart failure, atrial fibrillation, diabetes, and the presence of respiratory failure at the time of transplantation as the most significant predictors of post-LT adverse cardiovascular events. Notably, our study used similar source variables but employed advanced machine learning techniques, which,

uniquely, allowed our models to be internally validated in a series of “blinded” test cohorts, enhancing the generalizability of the results. While the CVROLT score achieved a C statistic of 0.78, our models demonstrated substantial predictive capability, particularly the XGBoost model (AUC = 0.89). As noted above, this exceptional performance underscores the superiority of our models in predicting postoperative MACE in the context of LT.

The Revised Cardiac Risk Index (RCRI), another model traditionally used for predicting postoperative cardiovascular risk in individuals undergoing noncardiac surgery, has limited applicability in LT candidates^[46]. The RCRI derivation cohort excluded patients with ESLD and primarily aimed to detect underlying ischemic heart disease, resulting in a suboptimal tool for risk-stratifying LT candidates for the occurrence of long-term MACE.

Both Josefsson *et al* and Umphrey *et al* reported on smaller cohorts of LT patients ($n = 202$ and $n = 157$, respectively)^[47,48]. In their study, Josefsson *et al* identified renal impairment, prolonged QTc, and age >52 years as predictors of 1-year cardiovascular mortality^[47]. Similarly, Umphrey *et al* investigated the role of DSE and reported that maximum heart rate achieved during the procedure, together with the model for end-stage liver disease (MELD) score, may predict adverse cardiovascular events up to 4 months post-orthotopic LT^[48]. Both of these previous models were limited by relatively small sample sizes, which may have impacted their external validity.

Historically, the assessment of cardiovascular risk in LT candidates has often prioritized the evaluation of CAD using methods such as DSE or coronary artery calcium scoring. This focus was largely driven by the high prevalence of traditional cardiovascular risk factors in LT recipients. However, the landscape is evolving as transplantation is

increasingly performed on a medically complex population with higher median age at transplantation and higher MELD scores. Notably, advanced age alone correlates with cardiovascular comorbidities and independently predicts adverse cardiovascular events^[1]. Additionally, ESLD is characterized by a high-output state with compromised ventricular reserve, known as cirrhotic cardiomyopathy, which may be exacerbated by the hemodynamic stress of liver reperfusion.

Recent systematic reviews and meta-analyses have shed light on the value of DSE in patients listed for LT. These studies reported that DSE had variable sensitivity (ranging from 20% to 32%) and specificity (ranging from 78% to 99%) for detecting CAD^[25,26,49,50] mixed predictive capabilities for MACE post-LT, with sensitivity ranging from 20% to 28% and specificity as low as 78%^[25,26,48,49]. It is evident that, while DSE exhibits a high negative predictive value, it may not be a reliable test for detecting risk of cardiovascular events, mortality, or presence of CAD in LT candidates. Therefore, its use should be reserved for selected intermediate-risk patients^[51-53].

Furthermore, Oprea-Lager *et al* demonstrated that the presence of a reversible perfusion defect suggestive of myocardial ischemia on MPS appears to increase all-cause mortality post-LT, with a hazard ratio of 3.17^[54]. Regarding MPS, several systematic reviews and meta-analyses have been conducted to evaluate its value in LT candidates. One such analysis, including five studies, found that MPS had a sensitivity of 62% and a specificity of 83% for detecting CAD^[50]. Another diagnostic meta-analysis, involving 10 studies, reported a sensitivity of 82% and a specificity of 74% for MPS in CAD detection^[25]. Finally, a prognostic meta-analysis revealed that positive MPS was

associated with a relative risk of 2.6 (95%CI: 1.09-6.1) for major cardiac events and a relative risk of 2.7 (95%CI: 1.25-5.9) for mortality post-LT^[26].

In patients listed for LT, the presence of coronary calcium has been significantly associated with various factors, including age, systolic blood pressure, alcohol-related cirrhosis, fasting blood glucose levels, the number of metabolic syndrome criteria, and the number of affected vessels. Importantly, coronary artery calcium score (CACS) values offer valuable insights into cardiac risk stratification. A CACS below 100 predicts a very low risk of post-LT cardiac events, while a CACS above 250 suggests the need for coronary angiography^[55] and a CACS exceeding 400 identifies patients at risk of MACE for up to 5 years post-LT. A recent study from 2021, comparing the diagnostic accuracy of DSE and CACS in detecting CAD, demonstrated the superiority of CACS over DSE^[56].

Currently, it is proposed that coronary computed tomography angiography (CCTA) serves as the initial testing strategy for LT candidates with moderate to high CAD risk, while low-risk patients may not require additional cardiovascular assessment^[51]. However, it is essential to acknowledge that CCTA may have limitations in detecting functional microvascular disease, which can contribute to type 2 myocardial infarction post-LT^[57].

A recent systematic review has highlighted the promising role of machine learning models in improving prognostication for LT. The authors have found that machine learning models consistently outperformed traditional scoring systems, demonstrating excellent predictive capabilities for various post-transplant complications, including mortality, sepsis, and acute kidney injury. They suggest that machine learning could enhance

decision-making related to organ allocation and LT, representing a substantial advancement in prognostication methods^[58].

In the future, generalist medical artificial intelligence (GMAI) may bring a paradigm shift in medical AI use. Emphasizing flexibility and reusability, GMAI models can perform diverse tasks with minimal labeled data, developed through self-supervision on extensive datasets^[59]. This might cause a shift in this paradigm, driven by hardware advances and the demand for personalized care, emphasizing AI's role in decision-making and improving diagnostic and prognostic performance^[60].

In the context of utilizing machine learning to predict major MACE following LT, addressing the ethical implications and challenges that arise when implementing these models in clinical practice is crucial. The integration of machine learning introduces concerns surrounding data privacy, as patient information must be handled securely to protect confidentiality. Additionally, ensuring model transparency is essential, as clinicians need to understand the decision-making process of the machine learning model to trust its predictions. Furthermore, the potential biases embedded in the training data used for these models must be carefully examined and mitigated to avoid disproportionate effects on certain patient populations. By discussing these ethical considerations, the application of machine learning in predicting post-LT MACE can be approached with a well-rounded perspective that prioritizes patient privacy, model transparency, and fairness in healthcare outcomes.

This study is subject to several limitations. The retrospective design introduces inherent biases and data limitations. Significantly, a notable portion of the excluded patients, marked by a substantial volume of missing data, underwent LT with increased

celerity attributed to higher MELD scores, and this resulted in an incomplete pre-LT clinical or cardiological evaluation. Second, the single-center setting may limit the generalizability of the findings to broader patient populations. Third, it is important to note that, while the machine learning model provides valuable predictive insights, it should serve as an aid to clinical judgment rather than a replacement, as it is better suited to predict a general rather than an individual risk of MACE. Additionally, the exclusion of certain patient groups based on specific criteria may impact the model's applicability in real-world scenarios. Finally, while the SHAP framework offers insights into feature importance, further investigation is needed to establish clinical relevance. While the study presents a robust predictive model, these limitations should be taken into consideration when interpreting and applying its results; future research with a view to external validation and improvement of clinical utility will be welcome.

The uncertainty surrounding the positive or negative outcomes of noninvasive tests and the prevalence of blood type O as risk factors for MACE highlights a critical aspect of machine learning model interpretability – it is advisable to avoid overestimating the significance and generalization of such information. The limitation of many models, including XGBoost, is the absence of clarity on why negative noninvasive cardiac stress testing correlates with a reduced risk of MACE. While these models excel at identifying statistical patterns, they often fall short in providing explicit explanations for correlations, lacking inherent insights into the biological or clinical reasons behind observed associations. Complementary research to unravel the biological significance of these correlations is required, emphasizing the distinction between mathematical patterns and causal relationships.

In this context, we can only speculate about these variables. Blood type O has shown a negative association with myocardial infarction^[61-63], adding an intriguing dimension to the findings of the machine learning model. In patients with ESLD, distinguishing whether chronotropic incompetence results from cirrhosis-related autonomic dysfunction or is solely due to a beta-blocker effect is challenging. This ambiguity leads to numerous false negatives in stress testing, potentially influencing the negative association observed between stress testing and MACE^[64]. One particularly intriguing discovery was the correlation between liver function markers and MACE – arguably the most noteworthy among these variables. Often, liver function is underestimated, and its impact on MACE may be overlooked, with attention primarily directed at the heart. Emphasizing the evaluation of both cardiac and hepatic aspects is crucial in pre-LT cardiac assessments^[65].

The meticulous evaluation of pre-LT factors, incorporation of advanced machine learning techniques, and the demonstrated superior performance of the XGBoost model in predicting MACE distinguish this study. The model developed outperforms existing risk prediction tools, such as the CVROLT and CAR-OLT scores, and adds significant value to the relevant and current discussion on this topic. Additionally, the insights from this research not only contribute to the current knowledge but also pave the way for more accurate and tailored risk predictions in the context of LT.

CONCLUSION

In conclusion, the outcomes produced by our developed machine learning model are consistent with findings reported in prior literature. The calibration analysis indicates that our efforts to prevent overfitting and data leakage have indeed been successful, suggesting that results are likely to remain stable when the model is applied to prospective data. Moreover, we have integrated the model into a user-friendly MACE prediction calculator which is now available online. This implementation will enable us to conduct a more comprehensive assessment of its prospective impact on prognosis.

With the increasing volume of LT procedures, the machine learning model presented herein can serve as a valuable resource for patient counseling, shared clinical decision-making with patient consent, quality improvement, and development of risk-reduction strategies. Further validation and application of this machine learning model in other registries and patient populations are essential to better understand its external validity in patients undergoing LT across multiple major transplantation-capable tertiary referral centers.

ARTICLE HIGHLIGHTS

Research background

+ADw-html+AD4APA-p+AD4-The landscape of liver transplant (LT) candidates has evolved, with an aging and increasingly morbid population, often linked to metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD). MAFLD's rise as a cause of cirrhosis raises

concerns about a subsequent increase in major adverse cardiovascular events (MACE) post-LT, a critical complication negatively impacting prognosis. This study is prompted by the growing incidence of post-LT MACE, particularly within the first 6 months, and the complex interplay of traditional and nontraditional cardiovascular risk factors in this vulnerable population. The prevalence shift toward MAFLD as a leading indication for LT necessitates a thorough pre-LT cardiac assessment, demanding a reconsideration of existing noninvasive strategies' reliability. The pressing need for an alternative approach to predict post-LT MACE accurately propels the exploration of machine learning as a transformative tool to navigate the challenges posed by conventional models.

Research motivation

Motivating this research is the imperative to address the limitations of current cardiovascular risk stratification models for LT candidates, especially those with end-stage liver disease. Traditional models exhibit constraints related to assumptions of linear relationships and limited variables, leading to unreliable predictions. The inadequacy of existing noninvasive strategies and the absence of effective models for accurate cardiovascular risk stratification in LT candidates underscore the urgency for a paradigm shift. The study is driven by the aspiration to introduce machine learning as an innovative and more effective approach, leveraging its capacity to discern intricate patterns and relationships within datasets. The ultimate goal is to revolutionize risk prediction, enabling clinicians to identify high-risk individuals with precision, thus optimizing patient care strategies.

Research objectives

The primary objective of this study is to assess the feasibility and accuracy of implementing a machine learning model to predict MACE post-LT. Focusing on a specific regional cohort, the study aims to revolutionize risk assessment by moving beyond the limitations of conventional statistical models. Realizing this objective involves scrutinizing the potential of machine learning techniques to forecast post-LT MACE with enhanced precision. By leveraging advanced computational models, the research seeks to provide a comprehensive evaluation of the predictive capabilities, enabling the early identification of individuals at elevated risk. The ultimate significance lies in facilitating early intervention strategies and refining patient care in the context of the evolving landscape of LT candidates.

Research methods

This retrospective cohort study, approved by the Research Ethics Committee, delves into the cardiovascular risks following LT. Employing a comprehensive approach, medical records from Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre were scrutinized for patients undergoing their first LT between 2001 and 2011 due to cirrhosis. Rigorous inclusion and exclusion criteria were applied, focusing on patients above 18 years of age with complete records, cardiac evaluation pre-LT, and no retransplantation. Data encompassed pre-LT, perioperative, and post-LT periods, with the primary outcome being in-hospital MACE. Statistical analyses, including frequency, means, standard deviation, Pearson's chi-square test, and linear model analysis of variance, were executed using R software. The study introduces a machine learning paradigm, leveraging the XGBoost

model, known for handling imbalanced datasets. Feature engineering involved a two-step imputation process, incorporating patient demographics, medical history, and cardiac evaluations. Model training incorporated regularization and early-stop techniques, aiming to prevent overfitting. Hyperparameter optimization using the Optuna package and performance evaluation metrics, including area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) and area under the precision-recall curve (AUC-PR), ensured robustness. Calibration, model explanation through SHAP values, and adherence to the TRIPOD statement further enriched the methodological rigor, ultimately culminating in web deployment and code availability for transparency and accessibility.

Research results

The study involved 662 LT patients, with 82 exclusions based on specific criteria. The final dataset included 537 samples, with 23 in-hospital MACE cases. The XGBoost model demonstrated substantial predictive capability, achieving an AUROC of 0.89. Precision, recall, and F1-score for the negative class were 0.89, 0.80, and 0.84, respectively. The overall incidence of MACE was 4.46%, with observed rates for stroke, new-onset heart failure, severe arrhythmia, and myocardial infarction. The model achieved optimal calibration using the isotonic method with a Brier score of 0.100. Feature importance analysis revealed key predictors, including negative noninvasive cardiac stress testing, use of a nonselective beta-blocker, direct bilirubin levels, blood type O, and dynamic alterations on myocardial perfusion scintigraphy. The findings contribute a valuable machine learning model for predicting post-LT MACE, offering insights into specific risk factors and enhancing precision in identifying at-risk individuals. Remaining challenges

involve addressing potential variability in feature impact across patients and further validation in diverse cohorts.

Research conclusions

This study pioneers a novel approach in assessing in-hospital post-LT MACE. The research introduces a machine learning-based risk stratification model, surpassing the predictive performance of existing models, particularly demonstrating an impressive area under the curve (AUC) of 0.89 using the XGBoost model. The optimized clinical model considers recipient-related factors and provides valuable insights into predicting MACE, crucial for addressing the leading cause of post-LT mortality. The use of machine learning techniques, specifically XGBoost, brings substantial improvements over traditional models, enhancing risk stratification accuracy. This study highlights the importance of comprehensive pre-LT evaluation, considering a wide array of cardiovascular risk factors.

Research perspectives

Future research should focus on refining and expanding the machine learning model's application, considering external validation in diverse patient populations and healthcare settings. Addressing ethical implications and ensuring transparency in model application are imperative for integrating machine learning predictions into clinical practice. The study suggests the need for continued exploration into the biological significance of identified predictors, such as the intriguing correlation between blood type O and reduced MACE risk. The model's implementation in a user-

friendly MACE prediction calculator opens avenues for prospective impact assessment, counseling, shared decision-making, and risk reduction strategies in the growing landscape of LT procedures. External validation and application in various transplantation-capable centers will enhance understanding of the model's broader utility.

REFERENCES

- 1 **Xia VW**, Taniguchi M, Steadman RH. The changing face of patients presenting for liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2008; **13**: 280-284 [PMID: 18685318 DOI: 10.1097/MOT.0b013e328300a070]
- 2 **Onzi G**, Moretti F, Balbinot SS, Balbinot RA, Soldera J. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease with and without cirrhosis. *Hepatoma Res* 2019; 5: 7 [DOI: 10.20517/2394-5079.2018.114]
- 3 **Gill MG**, Majumdar A. Metabolic associated fatty liver disease: Addressing a new era in liver transplantation. *World J Hepatol* 2020; **12**: 1168-1181 [PMID: 33442446 DOI: 10.4254/wjh.v12.i12.1168]
- 4 **Burra P**, Becchetti C, Germani G. NAFLD and liver transplantation: Disease burden, current management and future challenges. *JHEP Rep* 2020; **2**: 100192 [PMID: 33163950 DOI: 10.1016/j.jhepr.2020.100192]
- 5 **Younossi ZM**, Marchesini G, Pinto-Cortez H, Petta S. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: Implications for Liver Transplantation. *Transplantation* 2019; **103**: 22-27 [PMID: 30335697 DOI: 10.1097/TP.0000000000002484]

- 6 **VanWagner LB**, Lapin B, Levitsky J, Wilkins JT, Abecassis MM, Skaro AI, Lloyd-Jones DM. High early cardiovascular mortality after liver transplantation. *Liver Transpl* 2014; **20**: 1306-1316 [PMID: 25044256 DOI: 10.1002/Lt.23950]
- 7 **VanWagner LB**, Serper M, Kang R, Levitsky J, Hohmann S, Abecassis M, Skaro A, Lloyd-Jones DM. Factors Associated With Major Adverse Cardiovascular Events After Liver Transplantation Among a National Sample. *Am J Transplant* 2016; **16**: 2684-2694 [PMID: 26946333 DOI: 10.1111/ajt.13779]
- 8 **Vanwagner LB**, Bhawe M, Te HS, Feinglass J, Alvarez L, Rinella ME. Patients transplanted for nonalcoholic steatohepatitis are at increased risk for postoperative cardiovascular events. *Hepatology* 2012; **56**: 1741-1750 [PMID: 22611040 DOI: 10.1002/hep.25855]
- 9 **Koshy AN**, Gow PJ, Han HC, Teh AW, Jones R, Testro A, Lim HS, McCaughan G, Jeffrey GP, Crawford M, Macdonald G, Fawcett J, Wigg A, Chen JWC, Gane EJ, Munn SR, Clark DJ, Yudi MB, Farouque O. Cardiovascular mortality following liver transplantation: predictors and temporal trends over 30 years. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2020; **6**: 243-253 [PMID: 32011663 DOI: 10.1093/ehjqcco/qcaa009]
- 10 **Konerman MA**, Fritze D, Weinberg RL, Sonnenday CJ, Sharma P. Incidence of and Risk Assessment for Adverse Cardiovascular Outcomes After Liver Transplantation: A Systematic Review. *Transplantation* 2017; **101**: 1645-1657 [PMID: 28296809 DOI: 10.1097/TP.0000000000001710]
- 11 **Watt KD**, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Charlton MR. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-

up study. *Am J Transplant* 2010; **10**: 1420-1427 [PMID: 20486907 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03126.x]

12 **Raval Z**, Harinstein ME, Skaro AI, Erdogan A, DeWolf AM, Shah SJ, Fix OK, Kay N, Abecassis MI, Gheorghiade M, Flaherty JD. Cardiovascular risk assessment of the liver transplant candidate. *J Am Coll Cardiol* 2011; **58**: 223-231 [PMID: 21737011 DOI: 10.1016/j.jacc.2011.03.026]

13 **Kaur H**, Premkumar M. Diagnosis and Management of Cirrhotic Cardiomyopathy. *J Clin Exp Hepatol* 2022; **12**: 186-199 [PMID: 35068798 DOI: 10.1016/j.jceh.2021.08.016]

14 **Izzy M**, Oh J, Watt KD. Cirrhotic Cardiomyopathy After Transplantation: Neither the Transient Nor Innocent Bystander. *Hepatology* 2018; **68**: 2008-2015 [PMID: 29672903 DOI: 10.1002/hep.30040]

15 **Alqahtani SA**, Fouad TR, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. *Semin Liver Dis* 2008; **28**: 59-69 [PMID: 18293277 DOI: 10.1055/s-2008-1040321]

16 **Madhwal S**, Atreja A, Albeldawi M, Lopez R, Post A, Costa MA. Is liver transplantation a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of observational studies. *Liver Transpl* 2012; **18**: 1140-1146 [PMID: 22821899 DOI: 10.1002/Lt.23508]

17 **Albeldawi M**, Aggarwal A, Madhwal S, Cywinski J, Lopez R, Eghtesad B, Zein NN. Cumulative risk of cardiovascular events after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2012; **18**: 370-375 [PMID: 22140067 DOI: 10.1002/Lt.22468]

18 **Fouad TR**, Abdel-Razek WM, Burak KW, Bain VG, Lee SS. Prediction of cardiac complications after liver transplantation. *Transplantation* 2009; **87**: 763-770 [PMID: 19295324 DOI: 10.1097/TP.0b013e318198d734]

- 19 **Eslam M**, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, Zelber-Sagi S, Wai-Sun Wong V, Dufour JF, Schattenberg JM, Kawaguchi T, Arrese M, Valenti L, Shiha G, Tiribelli C, Yki-Järvinen H, Fan JG, Grønbaek H, Yilmaz Y, Cortez-Pinto H, Oliveira CP, Bedossa P, Adams LA, Zheng MH, Fouad Y, Chan WK, Mendez-Sanchez N, Ahn SH, Castera L, Bugianesi E, Ratziu V, George J. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020; **73**: 202-209 [PMID: 32278004 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.039]
- 20 **Ehtisham J**, Altieri M, Salamé E, Saloux E, Ollivier I, Hamon M. Coronary artery disease in orthotopic liver transplantation: pretransplant assessment and management. *Liver Transpl* 2010; **16**: 550-557 [PMID: 20440764 DOI: 10.1002/Lt.22035]
- 21 **Targher G**, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol* 2016; **65**: 589-600 [PMID: 27212244 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.05.013]
- 22 **Martin P**, DiMartini A, Feng S, Brown R Jr, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology* 2014; **59**: 1144-1165 [PMID: 24716201 DOI: 10.1002/hep.26972]
- 23 **Lentine KL**, Costa SP, Weir MR, Robb JF, Fleisher LA, Kasiske BL, Carithers RL, Ragosta M, Bolton K, Auerbach AD, Eagle KA; American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Peripheral Vascular Disease; American Heart Association; American College of Cardiology Foundation. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of

Cardiology Foundation: endorsed by the American Society of Transplant Surgeons, American Society of Transplantation, and National Kidney Foundation. *Circulation* 2012; **126**: 617-663 [PMID: 22753303 DOI: 10.1161/CIR.0b013e31823eb07a]

24 **Ripoll C**, Yotti R, Bermejo J, Banares R. The heart in liver transplantation. *J Hepatol* 2011;54(4):810–822

25 **Soldera J**, Camazzola F, Rodríguez S, Brandão A. Cardiac stress testing and coronary artery disease in liver transplantation candidates: Meta-analysis. *World J Hepatol* 2018; **10**: 877-886 [PMID: 30533188 DOI: 10.4254/wjh.v10.i11.877]

26 **Soldera J**, Camazzola F, Rodríguez S, Brandão A. Dobutamine stress echocardiography, myocardial perfusion scintigraphy, invasive coronary angiography, and post-liver transplantation events: Systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant* 2018; **32**: e13222 [PMID: 29436036 DOI: 10.1111/ctr.13222]

27 **Kim WR**, Lake JR, Smith JM, Schladt DP, Skeans MA, Harper AM, Wainright JL, Snyder JJ, Israni AK, Kasiske BL. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant* 2018; **18 Suppl 1**: 172-253 [PMID: 29292603 DOI: 10.1111/ajt.14559]

28 **Safadi A**, Homsy M, Maskoun W, Lane KA, Singh I, Sawada SG, Mahenthiran J. Perioperative risk predictors of cardiac outcomes in patients undergoing liver transplantation surgery. *Circulation* 2009; **120**: 1189-1194 [PMID: 19752326 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.847178]

29 **Rachwan RJ**, Kutkut I, Timsina LR, Bou Chaaya RG, El-Am EA, Sabra M, Mshelbwala FS, Rahal MA, Lacerda MA, Kubal CA, Fridell JA, Ghabril MS, Bourdillon PD, Mangus RS. CAD-LT score effectively predicts risk of significant coronary artery disease in liver

transplant candidates. *J Hepatol* 2021; **75**: 142-149 [PMID: 33476745 DOI: 10.1016/j.jhep.2021.01.008]

30 **VanWagner LB**, Ning H, Whitsett M, Levitsky J, Uttal S, Wilkins JT, Abecassis MM, Ladner DP, Skaro AI, Lloyd-Jones DM. A point-based prediction model for cardiovascular risk in orthotopic liver transplantation: The CAR-OLT score. *Hepatology* 2017; **66**: 1968-1979 [PMID: 28703300 DOI: 10.1002/hep.29329]

31 **Izzy M**, VanWagner LB, Lin G, Altieri M, Findlay JY, Oh JK, Watt KD, Lee SS; Cirrhotic Cardiomyopathy Consortium. Redefining Cirrhotic Cardiomyopathy for the Modern Era. *Hepatology* 2020; **71**: 334-345 [PMID: 31342529 DOI: 10.1002/hep.30875]

32 **Plotkin JS**, Scott VL, Pinna A, Dobsch BP, De Wolf AM, Kang Y. Morbidity and mortality in patients with coronary artery disease undergoing orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1996; **2**: 426-430 [PMID: 9346688 DOI: 10.1002/Lt.500020604]

33 **Wray C**, Scovotti JC, Tobis J, Niemann CU, Planinsic R, Walia A, Findlay J, Wagener G, Cywinski JB, Markovic D, Hughes C, Humar A, Olmos A, Sierra R, Busuttil R, Steadman RH. Liver transplantation outcome in patients with angiographically proven coronary artery disease: a multi-institutional study. *Am J Transplant* 2013; **13**: 184-191 [PMID: 23126562 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04293.x]

34 **Deo RC**. Machine Learning in Medicine. *Circulation* 2015; **132**: 1920-1930 [PMID: 26572668 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.001593]

35 **Briganti G**, Le Moine O. Artificial Intelligence in Medicine: Today and Tomorrow. *Front Med (Lausanne)* 2020; **7**: 27 [PMID: 32118012 DOI: 10.3389/fmed.2020.00027]

36 Soldera J. Artificial intelligence as a prognostic tool for gastrointestinal tract pathologies. *Med Vozandes* 2023; 34: 9-14

37 **Ballotin VR**, Bigarella LG, Soldera J, Soldera J. Deep learning applied to the imaging diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Artif Intell Gastrointest Endosc* 2021; 2: 127-135 [DOI: 10.37126/aige.v2.i4.127]

38 **Soldera J**, Tomé F, Corso LL, Machado Rech M, Ferrazza AD, Terres AZ, Cini BT, Eberhardt LZ, Balensiefer JIL, Balbinot RS, Muscope ALF, Longen ML, Schena B, Rost GL Jr., Furlan RG, Balbinot RA, Balbinot SS. Use of a Machine Learning Algorithm to Predict Rebleeding and Mortality for Oesophageal Variceal Bleeding in Cirrhotic Patients. *EMJ Gastroenterol* 2020 ;9: 46-48

39 **Rech MM**, Corso LL, Dal Bó EF, Tomé F, Terres AZ, Balbinot RS, Muscope AL, Eberhardt LZ, Cini BT, Balensiefer JI, Schena B, Longen ML, Rost GL Jr, Balbinot SS, Balbinot RA, Soldera J. Prospective Validation of a Neural Network Model for the Prediction of 1-Year Mortality in Cirrhotic Patients with Acute Esophageal Variceal Bleeding. *Gastroenterology* 2023; 164: S-1341 [DOI: 10.1016/S0016-5085(23)04120-3]

40 **Lee HC**, Yoon SB, Yang SM, Kim WH, Ryu HG, Jung CW, Suh KS, Lee KH. Prediction of Acute Kidney Injury after Liver Transplantation: Machine Learning Approaches vs. Logistic Regression Model. *J Clin Med* 2018; 7 [PMID: 30413107 DOI: 10.3390/jcm7110428]

41 **Soldera J**, Tomé F, Corso LL, Ballotin VR, Bigarella LG, Balbinot RS, Rodriguez S, Brandão AB, Hochegger B. Predicting 30 and 365-Day Mortality After Liver Transplantation Using a Machine Learning Algorithm. *Gastroenterology* 2021; 160 (6 Suppl): S-789-S-790 [DOI: 10.1016/S0016-5085(21)02602-0]

- 42 **Ambale-Venkatesh B**, Yang X, Wu CO, Liu K, Hundley WG, McClelland R, Gomes AS, Folsom AR, Shea S, Guallar E, Bluemke DA, Lima JAC. Cardiovascular Event Prediction by Machine Learning: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Res* 2017; **121**: 1092-1101 [PMID: 28794054 DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311312]
- 43 **Kumar S**, Chong I. Correlation Analysis to Identify the Effective Data in Machine Learning: Prediction of Depressive Disorder and Emotion States. *Int J Environ Res Public Health* 2018; **15** [PMID: 30572595 DOI: 10.3390/ijerph15122907]
- 44 Tekumalla VRR. When Silver Is As Good As Gold: Using Weak Supervision to Train Machine Learning Models on Social Media Data [Doctoral dissertation]. Georgia State University; 2022. [<https://doi.org/10.57709/30434727>]
- 45 **Jain V**, Bansal A, Radakovich N, Sharma V, Khan MZ, Harris K, Bachour S, Kleb C, Cywinski J, Argalious M, Quintini C, Menon KVN, Nair R, Tong M, Kapadia S, Fares M. Machine Learning Models to Predict Major Adverse Cardiovascular Events After Orthotopic Liver Transplantation: A Cohort Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2021; **35**: 2063-2069 [PMID: 33750661 DOI: 10.1053/j.jvca.2021.02.006]
- 46 **Lee TH**, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, Sugarbaker DJ, Donaldson MC, Poss R, Ho KK, Ludwig LE, Pedan A, Goldman L. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999; **100**: 1043-1049 [PMID: 10477528 DOI: 10.1161/01.cir.100.10.1043]
- 47 **Josefsson A**, Fu M, Björnsson E, Castedal M, Kalaitzakis E. Pre-transplant renal impairment predicts posttransplant cardiac events in patients with liver cirrhosis.

Transplantation 2014; **98**: 107-114 [PMID: 24621533 DOI: 10.1097/01.TP.0000442781.31885.a2]

48 **Umphey LG**, Hurst RT, Eleid MF, Lee KS, Reuss CS, Hentz JG, Vargas HE, Appleton CP. Preoperative dobutamine stress echocardiographic findings and subsequent short-term adverse cardiac events after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2008; **14**: 886-892 [PMID: 18508373 DOI: 10.1002/Lt.21495]

49 **Nguyen P**, Plotkin J, Fishbein TM, Laurin JM, Satoskar R, Shetty K, Taylor AJ. Dobutamine stress echocardiography in patients undergoing orthotopic liver transplantation: a pooled analysis of accuracy, perioperative and long term cardiovascular prognosis. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013; **29**: 1741-1748 [PMID: 23974907 DOI: 10.1007/s10554-013-0275-x]

50 **Tiwari N**, Margapuri J, Katamreddy A, Jubbal S, Madan N. Diagnostic accuracy of cardiac testing for coronary artery disease in potential liver transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2021; **32**: 100714 [PMID: 33521238 DOI: 10.1016/j.ijcha.2021.100714]

51 **Robertson M**, Chung W, Liu D, Seagar R, O'Halloran T, Koshy AN, Horrigan M, Farouque O, Gow P, Angus P. Cardiac Risk Stratification in Liver Transplantation: Results of a Tiered Assessment Protocol Based on Traditional Cardiovascular Risk Factors. *Liver Transpl* 2021; **27**: 1007-1018 [PMID: 33606328 DOI: 10.1002/Lt.26025]

52 **De Gasperi A**, Spagnolin G, Ornaghi M, Petrò L, Biancofiore G. Preoperative cardiac assessment in liver transplant candidates. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2020; **34**: 51-68 [PMID: 32334787 DOI: 10.1016/j.bpa.2020.02.002]

53 **Cheng XS**, VanWagner LB, Costa SP, Axelrod DA, Bangalore S, Norman SP, Herzog CA, Lentine KL; American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. Emerging Evidence on Coronary Heart Disease Screening in Kidney and Liver Transplantation Candidates: A Scientific Statement From the American Heart Association: Endorsed by the American Society of Transplantation. *Circulation* 2022; **146**: e299-e324 [PMID: 36252095 DOI: 10.1161/CIR.0000000000001104]

54 **Oprea-Lager DE**, Sorgdrager BJ, Jukema JW, Scherptong RW, Ringers J, Coenraad MJ, van Hoek B, Stokkel MP. Clinical value of myocardial perfusion scintigraphy as a screening tool in liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2011; **17**: 261-269 [PMID: 21384508 DOI: 10.1002/Lt.22234]

55 **Choi JM**, Kong YG, Kang JW, Kim YK. Coronary Computed Tomography Angiography in Combination with Coronary Artery Calcium Scoring for the Preoperative Cardiac Evaluation of Liver Transplant Recipients. *Biomed Res Int* 2017; **2017**: 4081525 [PMID: 28164120 DOI: 10.1155/2017/4081525]

56 **Kleb C**, Jain V, Sheth C, Wolski K, Kapadia S, Grimm R, Desai M, Krishnaswamy A, Kassis N, Sheng C, Zheng H, Cywinski J, Menon KVN, Eghtesad B, Diago Uso T, Quintini C, Schoenhagen P, Harb SC, Sharma V, Fares M. Comparison of Coronary Artery Calcium Scoring with Dobutamine Stress Echo for Detection of Coronary Artery Disease Before Liver Transplantation. *Ann Transplant* 2021; **26**: e934163 [PMID: 34934037 DOI: 10.12659/AOT.934163]

57 **Pellikka PA**, Nagueh SF, Elhendy AA, Kuehl CA, Sawada SG; American Society of Echocardiography. American Society of Echocardiography recommendations for

performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; **20**: 1021-1041 [PMID: 17765820 DOI: 10.1016/j.echo.2007.07.003]

58 **Chongo G**, Soldera J. Use of machine learning models for the prognostication of liver transplantation: A systematic review. *World J Transplant* 2023; In press

59 **Moor M**, Banerjee O, Abad ZSH, Krumholz HM, Leskovec J, Topol EJ, Rajpurkar P. Foundation models for generalist medical artificial intelligence. *Nature* 2023; **616**: 259-265 [PMID: 37045921 DOI: 10.1038/s41586-023-05881-4]

60 **Souza Filho EM**, Fernandes FA, Soares CLA, Seixas FL, Santos AASMDD, Gismondi RA, Mesquita ET, Mesquita CT. Artificial Intelligence in Cardiology: Concepts, Tools and Challenges – “The Horse is the One Who Runs, You Must Be the Jockey”. *Arq Bras Cardiol* 2020; **114**: 718-725 [PMID: 32491009 DOI: 10.36660/abc.20180431]

61 **Abegaz SB**. Human ABO Blood Groups and Their Associations with Different Diseases. *Biomed Res Int* 2021; **2021**: 6629060 [PMID: 33564677 DOI: 10.1155/2021/6629060.]

62 **Dunne E**, Qi QM, Shaqfeh ES, O'Sullivan JM, Schoen I, Ricco AJ, O'Donnell JS, Kenny D. Blood group alters platelet binding kinetics to von Willebrand factor and consequently platelet function. *Blood* 2019; **133**: 1371-1377 [PMID: 30642918 DOI: 10.1182/blood-2018-06-855528.]

63 **Timur AA**, Barnard J, Murugesan G, Gandhi S, Bhatt DL, Kottke-Marchant K. The relation between ABO blood types and clinical and platelet function parameters in patients who underwent percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis* 2019; **30**: 51-58 [PMID: 30407210 DOI: 10.1097/MCA.0000000000000676.]

64 **Rudzinski W**, Waller AH, Prasad A, Sood S, Gerula C, Samanta A, Koneru B, Klapholz M. New index for assessing the chronotropic response in patients with end-stage liver disease who are undergoing dobutamine stress echocardiography. *Liver Transpl* 2012; **18**: 355-360 [PMID: 22140006 DOI: 10.1002/Lt.22476.]

65 **Simon TG**, Kartoun U, Zheng H, Chan AT, Chung RT, Shaw S, Corey KE. MELD-Na score predicts incident major cardiovascular events, in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Hepatol Commun* 2017; **1**: 429-438 [PMID: 29085919 DOI: 10.1002/hep4.1051.]

Footnotes

Institutional review board statement: The study was reviewed and approved for publication by our Institutional Reviewer under protocol no. 07793412.2.3001.5345.

Conflict-of-interest statement: All the Authors have no conflict of interest related to the manuscript.

Data sharing statement: The original anonymous dataset is available on request from the corresponding author at jonathansoldera@gmail.com. The code for implementation of the reported pipeline on the present dataset, including data preprocessing, feature engineering, model development, hypermeter optimization, and model assessment, is provided in the GitHub repository, publicly and freely available through the following link: <<https://github.com/matheus-rech/ML>>

STROBE statement: The authors have read the STROBE Statement—checklist of items, and the manuscript was prepared and revised according to the STROBE Statement—checklist of items. As this paper describes a Machine Learning Model, the authors have prepared and revised according to the TRIPOD Statement.

Open-Access: This article is an open-access article that was selected by an in-house editor and fully peer-reviewed by external reviewers. It is distributed in accordance with the Creative Commons Attribution NonCommercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and

license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Provenance and peer review: Invited article; Externally peer reviewed.

Peer-review model: Single blind

Corresponding Author's Membership in Professional Societies: Federação Brasileira De Gastroenterologia, ; Sociedade Brasileira de Hepatologia, .

Peer-review started: November 2, 2023

First decision: December 1, 2023

Article in press:

Specialty type: Gastroenterology & Hepatology

Country/Territory of origin: Brazil

Peer-review report's scientific quality classification

Grade A (Excellent): 0

Grade B (Very good): 0

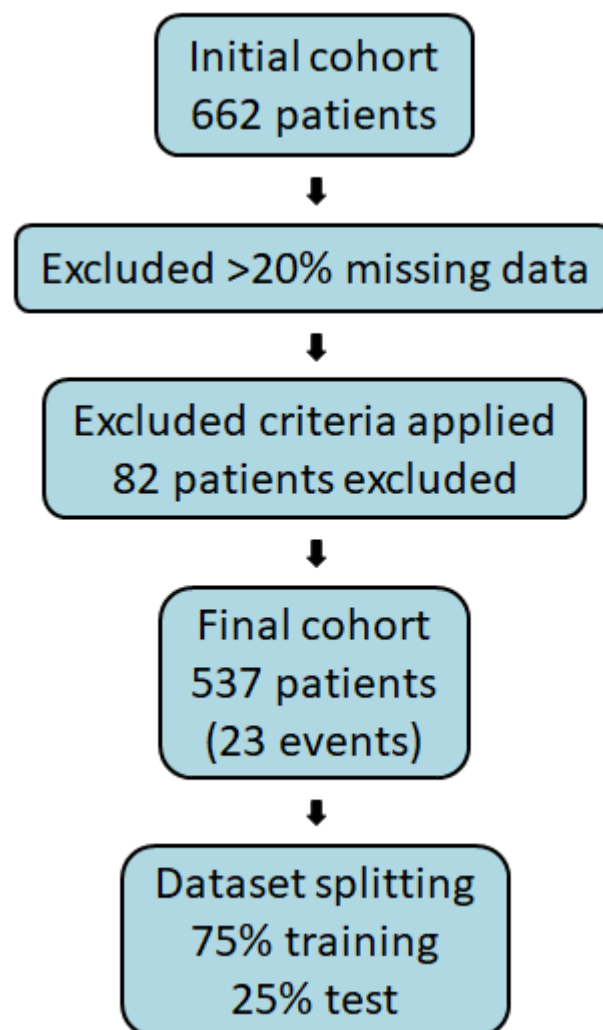
Grade C (Good): 0

Grade D (Fair): D

Grade E (Poor): 0

P-Reviewer: Ferrarese A, Italy **S-Editor:** **L-Editor:** **P-Editor:**

FIGURE LEGENDS

**Figure 1** Flow diagram of patient inclusion

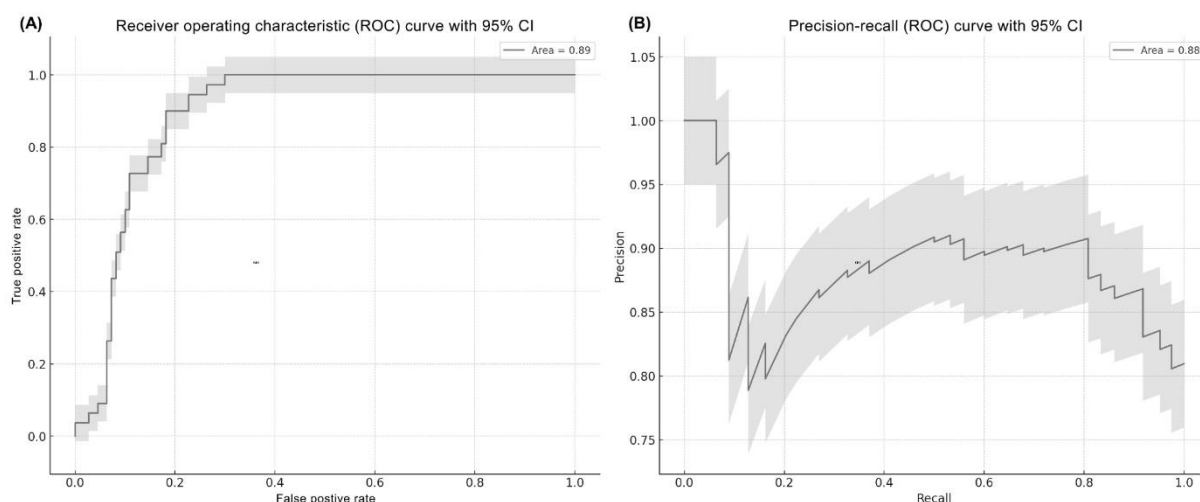


Figure 2 AUROC (Figure 2A) and AUC-PR (2B) for the model on the validation set. The AUROC in Figure 2A plots the true positive rate (sensitivity) against the false positive rate (1-specificity) for various threshold values. The AUC-PR in Figure 2B illustrates precision $\times$ recall for different threshold values. The shaded region represents the 95%CI in both figures. AUROC: area under the receiver operating characteristic curve; AUC-PR: area under the precision-recall curve.

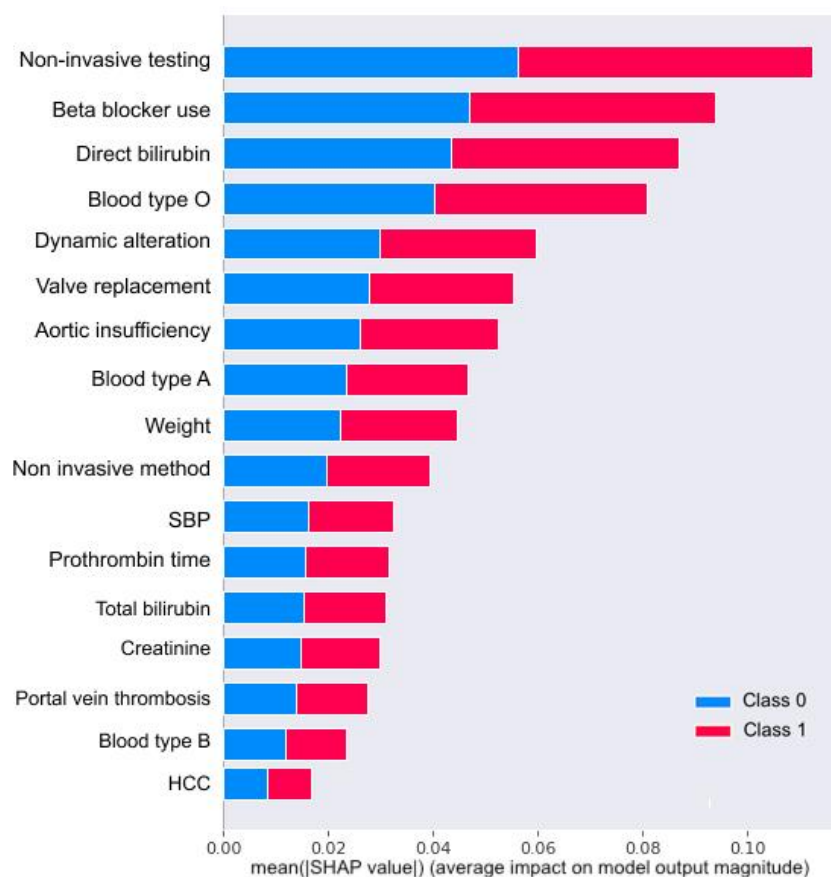


Figure 3 The x-axis represents the mean Shapley additive explanations (SHAP) value, which quantifies the average impact of each feature on the model's output. A higher mean SHAP value means that the feature has a more significant influence on model predictions. The bars are color-coded to represent two distinct classes: Class 0 (blue), which represents absent MACE, and Class 1 (red), which represents the occurrence of MACE. The length of the bar in each color indicates the average impact of the corresponding feature on prediction of that specific class. Longer bars (regardless of color) mean that the feature has a greater average impact on model output. The direction of the influence (whether it pushes predictions towards Class 0 or Class 1) is denoted by the color. SBP = spontaneous bacterial peritonitis; HCC = hepatocellular carcinoma; Class 0 = MACE absent; Class 1 = MACE present.

TABLES

Table 1. Cohort patient data

Variable	Total (n=537)	MACE absent (n=520)	MACE present (n=17)	P
Race*				0.41
White	463 (90.4%)	447 (90.1%)	16 (100.0%)	
Mixed/other	28 (5.6%)	28 (5.6%)	0 (0.0%)	
Black	21 (4.1%)	21 (4.2%)	0 (0.0%)	
Missing	25	24	1	
Sex*				0.26
Male	352 (65.7%)	343 (66.1%)	9 (52.9%)	
Female	184 (34.3%)	176 (33.9%)	8 (47.1%)	
Missing	1	1	0 (0)	
Previous esophageal variceal ligation*				0.71
No	327 (64.5%)	318 (64.6%)	9 (60.0%)	
Yes	180 (35.5%)	174 (35.4%)	6 (40.0%)	
Missing	30	28	2	
Portal hypertensive gastropathy*				0.48
Mild	229 (49.4%)	220 (49.0%)	9 (60.0%)	
Absent	83 (17.9%)	82 (18.3%)	1 (6.7%)	
Intense	152 (32.8%)	147 (32.7%)	5 (33.3%)	
Missing	73	71	2	
Previous ascites*				0.05
Yes	393 (74.3%)	377 (73.6%)	16 (94.1%)	
No	136 (25.7%)	135 (26.4%)	1 (5.9%)	
Missing	8	8	0	

Previous spontaneous bacterial peritonitis*				0.92
No	385 (74.3%)	374 (74.4%)	11 (73.3%)	
Yes	133 (25.7%)	129 (25.6%)	4 (26.7%)	
Missing	19	17	2	
Previous hepatopulmonary syndrome*				0.31
No	399 (77.3%)	389 (77.6%)	10 (66.7%)	
Yes	117 (22.7%)	112 (22.4%)	5 (33.3%)	
Missing	21	19	2	
Previous use of nonselective beta-blockers*				0.01
No	270 (53.9%)	267 (54.8%)	3 (21.4%)	
Yes	231 (46.1%)	220 (45.2%)	11 (78.6%)	
Missing	36	33	3	
Portal vein thrombosis*				0.04
No	443 (85.7%)	432 (86.2%)	11 (68.8%)	
Yes	74 (14.3%)	69 (13.8%)	5 (31.2%)	
Missing	20	19	1	
Hepatic encephalopathy*				0.44
No	277 (53.2%)	270 (53.5%)	7 (43.8%)	
Yes	244 (46.8%)	9 (56.2%)	235 (46.5%)	
Missing	16	15	1	
Previous hepatorenal syndrome*				0.52
No	499 (97.5%)	15 (100.0%)	484 (97.4%)	
Yes	13 (2.5%)	0 (0.0%)	13 (2.6%)	
Missing	25	23	2	
Antibiotic therapy for > 24h*				0.52
No	486 (97.4%)	15 (100.0%)	471 (97.3%)	

Yes	13 (2.6%)	0 (0.0%)	13 (2.7%)	
Missing	38	36	2	
Hospitalized for > 48h*				0.70
No	476 (95.4%)	462 (95.5%)	14 (93.3%)	
Yes	23 (4.6%)	22 (4.5%)	1 (6.7%)	
Missing	38	36	2	
Pre-transplant hemodialysis*				0.01
No	486 (97.0%)	473 (97.3%)	13 (86.7%)	
Yes	15 (3.0%)	13 (2.7%)	2 (13.3%)	
Missing	36	34	2	
Hepatocellular carcinoma*				0.34
No	330 (63.7%)	318 (63.3%)	12 (75.0%)	
Yes	188 (36.3%)	184 (36.7%)	4 (25.0%)	
Missing	19	18	1	
Blood group*				0.39
O	230 (42.9%)	221 (42.6%)	9 (52.9%)	
A	231 (43.1%)	226 (43.5%)	5 (29.4%)	
B	53 (9.9%)	50 (9.6%)	3 (17.6%)	
AB	22 (4.1%)	22 (4.2%)	0 (0.0%)	
Missing	1	1	0	
Congestive heart failure*				0.69
No	518 (99.0%)	502 (99.0%)	16 (100.0%)	
Yes	5 (1.0%)	5 (1.0%)	0 (0.0%)	
Missing	14	13	1	
Previous Angioplasty *				0.75
No	520 (99.4%)	504 (99.4%)	16 (100.0%)	

Yes	3 (0.6%)	3 (0.6%)	0 (0.0%)	
Missing	14	13	1	
Dyslipidemia*				0.53
No	512 (97.7%)	496 (97.6%)	16 (100.0%)	
Yes	12 (2.3%)	12 (2.4%)	0 (0.0%)	
Missing	13	12	1	
Systemic Arterial Hypertension*				0.04
No	388 (73.6%)	379 (74.3%)	9 (52.9%)	
Yes	139 (26.4%)	131 (25.7%)	8 (47.1%)	
Missing	10	10	0	
Familiar history of coronary artery disease*				0.43
No	416 (79.8%)	402 (79.6%)	14 (87.5%)	
Yes	105 (20.2%)	103 (20.4%)	2 (12.5%)	
Missing	16	15	1	
Previous Acute myocardial infarction*				0.06
No	515 (98.7%)	501 (98.8%)	14 (93.3%)	
Yes	7 (1.3%)	6 (1.2%)	1 (6.7%)	
Missing	15	13	2	
Previous Stroke*				0.38
Ischemic	3 (0.6%)	3 (0.6%)	0 (0.0%)	
Hemorrhagic	27 (5.2%)	25 (4.9%)	2 (12.5%)	
No	493 (94.3%)	479 (94.5%)	14 (87.5%)	
Missing	14	13	1	
Diabetes mellitus*				0.21
No	396 (75.6%)	386 (76.0%)	10 (62.5%)	
Yes	128 (24.4%)	122 (24.0%)	6 (37.5%)	

Missing	13	12	1	
Valve replacement*				0.96
Metallic	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	
Biological	2 (0.4%)	2 (0.5%)	0 (0.0%)	
No	445 (99.3%)	435 (99.3%)	10 (100.0%)	
Missing	89	82	7	
Mitral insufficiency*				0.001
Mild	137 (28.8%)	131 (28.4%)	6 (46.2%)	
Moderate	3 (0.6%)	2 (0.4%)	1 (7.7%)	
Absent	335 (70.5%)	329 (71.2%)	6 (46.2%)	
Missing	62	58	4	
Tricuspid insufficiency*				0.88
Mild	23 (4.9%)	22 (4.8%)	1 (7.7%)	
Moderate	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	
Absent	448 (94.9%)	436 (95.0%)	12 (92.3%)	
Missing	65	61	4	
Noninvasive diagnostic method for myocardial ischemia*				0.001
Negative	65 (12.8%)	58 (11.8%)	7 (41.2%)	
Positive	442 (87.2%)	432 (88.2%)	10 (58.8%)	
Missing	30	30	0	
Dynamic myocardial perfusion scintigraphy induced ischemia*				0.01
Negative	304 (88.9%)	292 (89.8%)	12 (70.6%)	
Positive	38 (11.1%)	33 (10.2%)	5 (29.4%)	
Missing	195	195	0	
Weight (Kg)**				0.74
Mean (SD)	74.2 (14.2)	74.2 (14.4)	73.1 (10.2)	

Missing	9	9	0	
Height (cm)**				0.38
Mean (SD)	168.0 (9.0)	168.1 (9.1)	166.2 (6.9)	
Missing	12	12	0	
Body Mass Index (Kg/m ²)**				0.8
Mean (SD)	26.2 (4.3)	26.2 (4.3)	26.5 (3.5)	
Missing	13	13	0	
Hematocrit (%)**				0.98
Mean (SD)	36.2 (5.8)	36.2 (5.8)	36.2 (3.8)	
Missing	3	3	0	
White blood cell count (/mm ³)**				0.36
Mean (SD)	5,153 (4,539)	5,185 (4,602)	4,163 (1,473)	
Missing	2	2	0	
Platelets**				0.67
		84,340	90,058 (55,570)	
Mean (SD)	84,524 (55,946)	(56,004)		
Missing	9	0	0	
Total bilirubin (mg/dL)**				0.09
Mean (SD)	2.9 (3.4)	2.9 (3.5)	1.5 (0.7)	
Missing	1	0	0	
Creatinine (mg/dL)**				0.08
Mean (SD)	1.2 (1.8)	1.2 (1.7)	2.0 (2.8)	
Missing	5	5	0	
International Normalized Ratio**				0.50
Mean (SD)	1.5 (0.4)	1.5 (0.4)	1.5 (0.3)	
Missing	32	32	0	

Sodium (mEq/L)**				0.91
Mean (SD)	137.7 (4.9)	137.7 (4.9)	137.8 (4.6)	
Missing	37	36	1	
Potassium (mmol/L)**				0.90
Mean (SD)	4.4 (0.6)	4.4 (0.6)	4.4 (0.7)	
Missing	44	43	1	
Albumin (g/dL)**				0.64
Mean (SD)	3.2 (0.6)	3.2 (0.6)	3.3 (0.4)	
Missing	13	13	0	
Aspartate aminotransferase (U/L)**				0.15
Mean (SD)	89.9 (60.1)	90.6 (60.7)	69.0 (34.8)	
Missing	9	8	1	
Alanine aminotransferase (U/L)**				0.62
Mean (SD)	74.1 (62.8)	74.3 (62.9)	66.5 (60.7)	
Missing	8	7	1	
Gamma-glutamyl transferase (U/L)**				0.56
Mean (SD)	102.8 (131.8)	102.3 (131.5)	122.6 (145.0)	
Missing	33	30	3	
Alkaline Phosphatase (U/L)**				0.75
Mean (SD)	147.2 (127.9)	146.9 (128.4)	157.6 (113.2)	
Missing	24	22	2	
Alpha-Fetoprotein (ng/mL)**				0.67
Mean (SD)	49.6 (339.5)	50.8 (345.2)	15.2 (26.7)	
Missing	20	20	0	
Fasting Blood Glucose (mg/dL)**				0.65
Mean (SD)	108.6 (41.7)	108.7 (42.1)	104.1 (29.2)	

Missing	26	26	0
---------	----	----	---

***n (Frequency), Pearson's Chi-squared test; **mean (SD), Linear Model**

ANOVA.

SUPPLEMENTARY TABLES AND FIGURES

Supplementary Table S1 TRIPOD Checklist for reporting prediction model development and validation. This checklist, adapted from the TRIPOD Statement, outlines the reporting of fundamental aspects for the development and validation of a multivariable machine learning prediction model in this study. The TRIPOD statement is made available by its authors at <https://www.tripod-statement.org/>.

Section/topic	Item	Checklist item	Location in the manuscript (section, sub-section, sub-section paragraphs)
Title and abstract			
Title	1	Identify the study as developing and/or validating a multivariable prediction model, the target population, and the outcome to be predicted.	Title

Abstract	2	Provide a summary of objectives, study design, setting, participants, sample size, predictors, outcome, statistical analysis, results, and conclusions.	Abstract
Introduction			
Background and objectives	3a	Explain the medical context (including whether diagnostic or prognostic) and rationale for developing or validating the multivariable prediction model, including references to existing models.	Introduction, paragraphs 1-7
	3b	Specify the objectives, including whether the study describes the development or validation of the model or both.	Introduction, paragraph 8
Methods			

Source of data	4a	Describe the study design or source of data (e.g., randomized trial, cohort, or registry data), separately for the development and validation data sets, if applicable.	Methods, Study Design and Data Source, paragraph 1
	4b	Specify the key study dates, including start of accrual; end of accrual; and, if applicable, end of follow-up.	Methods, Inclusion and Exclusion Criteria, paragraph 1
Participants	5a	Specify key elements of the study setting (e.g., primary care, secondary care, general population) including number and location of centers.	Methods, Inclusion and Exclusion Criteria, paragraph 1
	5b	Describe eligibility criteria for participants.	Methods, Inclusion and Exclusion Criteria, paragraph 1

	5c	Give details of treatments received, if relevant.	NA
Outcome	6a	Clearly define the outcome that is predicted by the prediction model, including how and when assessed.	Methods, Outcomes definitions, paragraph 1
	6b	Report any actions to blind assessment of the outcome to be predicted.	NA
Predictors	7a	Clearly define all predictors used in developing or validating the multivariable prediction model, including how and when they were measured.	Table 1
	7b	Report any actions to blind assessment of predictors for the outcome and other predictors.	NA

Sample size	8	Explain how the study size was arrived at.	Results, General Cohort, paragraph 1
Missing data	9	Describe how missing data were handled (e.g., complete-case analysis, single imputation, multiple imputation) with details of any imputation method.	Methods, Data Pre-processing and Feature Engineering, paragraph 1; Table 1
Statistical analysis methods	10a	Describe how predictors were handled in the analyses.	Methods, Data Pre-processing and Feature Engineering, paragraph 1
	10b	Specify type of model, all model-building procedures (including any predictor selection), and method for internal validation.	Methods, Pre-processing and Feature Engineering, paragraph 1; Methods, Machine Learning Approach and Algorithm Definition, paragraph 1
	10d	Compare all measures used to assess model performance and, if relevant, to specify multiple models.	Methods, Performance Assessment, paragraphs 1-3

Risk groups	11	Provide details on how risk groups were created, if done.	NA
Results			
Participants	13a	Describe the flow of participants through the study, including the number of participants with and without the outcome and, if applicable, a summary of the follow-up time. A diagram may be helpful.	Results, General Cohort, paragraph 1; Figure 1
	13b	Describe the characteristics of the participants (basic demographics, clinical features, available predictors), including the number of participants with missing data for predictors and outcome.	Results, General Cohort, paragraph 1; Table 1

Model development	14a	Specify the number of participants and outcome events in each analysis.	Results, General Cohort
	14b	If done, report the unadjusted association between each candidate predictor and outcome.	NA
Model specification	15a	Present the full prediction model to allow predictions for individuals (i.e., all regression coefficients, and model intercept or baseline survival at a given time point).	Supplementary Materials, Public Repository
	15b	Explain how to use the prediction model.	Methods, <i>Code availability and web deployment</i>
Model performance	16	Report performance measures (with CIs) for the prediction model.	Results, Model Performance; Figure 2

Discussion			
Limitations	18	Discuss any limitations of the study (such as nonrepresentative sample, few events per predictor, missing data).	Discussion, paragraph 14
Interpretation	19b	Give an overall interpretation of the results, considering objectives, limitations, results from similar studies, and other relevant evidence.	Discussion, paragraphs 1-6
Implications	20	Discuss the potential clinical use of the model and implications for future research.	Discussion, paragraphs 7-13
Other information			Supplementary Materials

Supplementary	21	Provide information about the availability of supplementary resources, such as study protocol, Web calculator, and data sets.	Methods, Supplementary Material and Web Deployment
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study.	Footnote Page

Table S2. Additional information on the XGBoost hyperparameters optimized for the outcome prediction process as well as a general overview of their role in the algorithm functionality.

Hyperparameter	Value	Description
Objective	binary:logistic	Specifies binary logistic regression as the objective for binary classification.
Booster	gbtree	Uses a gradient boosting decision tree as the base learner.
Lambda	1.94e-06	L2 regularization to prevent overfitting.
Alpha	0.462	L1 regularization to prevent overfitting.
Max_depth	7	Maximum depth of each decision tree.
Eta	0.785	Learning rate that shrinks the contribution of each tree.
Gamma	4.63e-07	Minimum loss reduction required for a split.
Grow_policy	lossguide	Choose split points to optimize loss reduction.

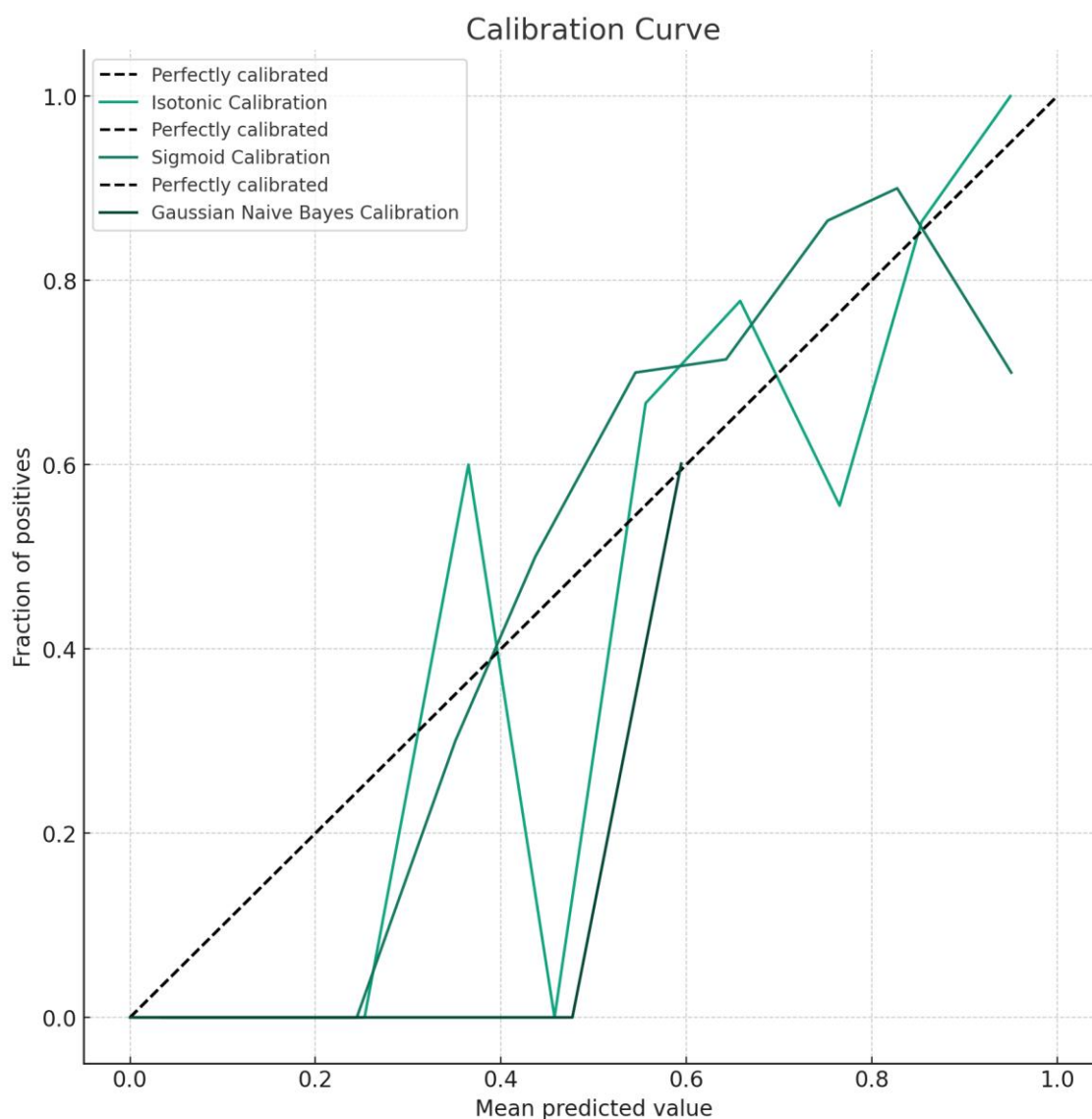


Figure S1 Calibration curves visualizing the relationship between the mean predicted probabilities for various methods of calibration and the true outcomes. The ideal “perfectly calibrated line serves as a benchmark, with deviations from this line by the isotonic, sigmoid, and Gaussian naive Bayes calibration curves indicating their respective calibration performances.

7. CONCLUSÕES

Em conclusão, os resultados obtidos com base no modelo preditivo desenvolvido com base em Machine Learning supervisionado estão em conformidade com as descobertas relatadas na literatura anterior. A análise de calibração indica que nossos esforços para evitar o ajuste excessivo e a vazão de dados foram bem-sucedidos, sugerindo que os resultados provavelmente permanecerão estáveis quando o modelo for aplicado a dados prospectivos. Além disso, integramos o modelo em uma calculadora amigável com o intuito de prever eventos cardiovasculares pós-TH, a qual agora está disponível online. Essa implantação nos permitirá realizar uma avaliação mais abrangente de seu impacto prospectivo no prognóstico.

Esta pesquisa atende integralmente a seus objetivos, oferecendo uma solução consistente e eficaz por meio do desenvolvimento de um modelo de ML altamente preciso na predição de MACE pós- TH. Esta contribuição é significativa para a área e linha de pesquisa do Programa, pois evidencia que em cenários de alta incerteza, como a avaliação prognóstica no contexto de cirrose e transplante hepático, os modelos de ML podem superar a precisão de escores tradicionais. A disponibilização dos códigos do algoritmo e de uma calculadora online em conformidade com os princípios de Ciência Aberta fortalece a integridade e a transparência do estudo, permitindo que outros pesquisadores acessem e validem os resultados.

No entanto, reconhece-se as dificuldades em explicar as saídas de modelos de ML, destacando que, embora esses modelos sejam ferramentas poderosas, eles não devem substituir a análise clínica, sendo essencial

compreender e enfrentar o desafio das "caixas pretas" geradas por modelos de IA. Essa reflexão ressalta a necessidade de estudos mais aprofundados sobre a interpretação desses modelos em ambientes complexos de dados, garantindo que eles complementem, mas não substituam, a expertise clínica.

Com o aumento do volume de procedimentos de TH, o modelo de ML apresentado aqui pode servir como um recurso valioso para aconselhamento de pacientes, tomada de decisões clínicas compartilhadas, melhoria da qualidade e desenvolvimento de estratégias de redução de riscos. A validação adicional e a aplicação deste modelo de ML em outros registros e populações de pacientes são essenciais para melhor compreender sua validade externa em pacientes submetidos ao TH em vários centros de referência terciários para transplantes.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo faz parte de um projeto intitulado “A cintilografia miocárdica na avaliação cardiológica pré-transplante hepático como marcador de desfechos adversos no pós-transplante”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UFCSPA (CAAE N° 07793412.2.3001.5345). Deste projeto maior estão sendo desenvolvidos diversos outros trabalhos e projetos, os quais estão sendo e já foram apresentados em congressos nacionais e internacionais.

O Serviço de Transplante Hepático da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre é um centro de referência e excelência neste procedimento no país. A parceria com os pesquisadores pertencentes ao Grupo de Pesquisa teve início em 2013, sendo que um objetivo comum aos dois grupos é a criação de um banco de dados sobre os pacientes transplantados de 2001 a 2011 neste serviço.

O vínculo entre uma instituição de ensino, a UFCSPA, e um hospital que acolhe Transplante Hepático é extremamente promissor. O Grupo de Pesquisa do PPG Hepatologia e PPG Patologia da UFCSPA propôs a construção desta parceria no sentido de desenvolver estudos que analisem os dados disponibilizados ao longo de décadas de experiência em transplante hepático.

Este estudo apresenta várias limitações. Primeiramente, seu desenho retrospectivo pode introduzir vieses inerentes e limitações de dados. Em segundo lugar, o cenário de um único centro pode limitar a generalização das descobertas para populações de pacientes mais amplas. Terceiro, é importante observar que, embora o modelo de ML forneça valiosas informações preditivas, ele deve servir como um auxílio ao julgamento clínico, em vez de uma

substituição. Além disso, a exclusão de certos grupos de pacientes com base em critérios específicos pode afetar a aplicabilidade do modelo em cenários do mundo real. Por fim, embora o framework SHAP ofereça insights sobre a importância das características, são necessárias investigações adicionais para estabelecer relevância clínica. Embora o estudo apresente um modelo preditivo robusto, essas limitações devem ser levadas em consideração ao interpretar e aplicar seus resultados; pesquisas futuras com o objetivo de validação externa e aprimoramento da utilidade clínica serão bem-vindas.

9. APÊNDICES

APRESENTAÇÃO ORAL (Revista Gastroenterology)

590

PREDICTING 30 AND 365-DAY MORTALITY AFTER LIVER TRANSPLANTATION USING A MACHINE LEARNING ALGORITHM

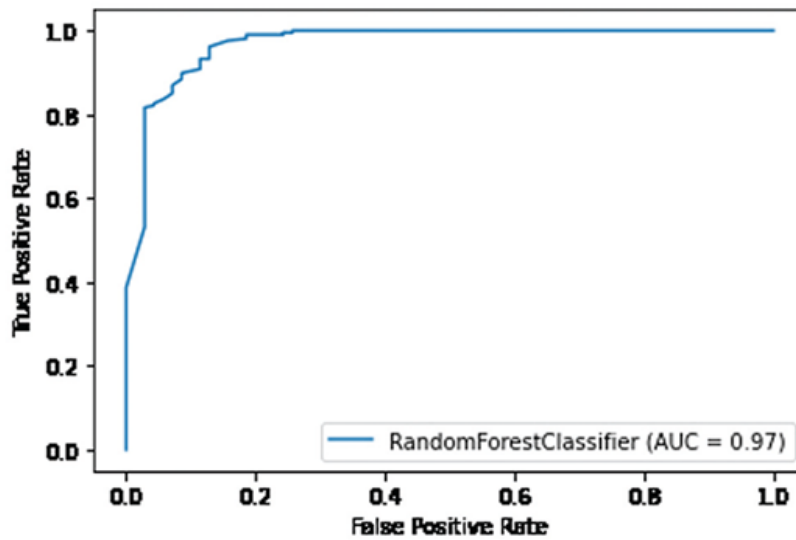
Jonathan Soldera, Fernanda Tomé, Leandro L. Corso, Vinicius R. Ballotin, Lucas G. Bigarella, Rafael S. Balbinot, Santiago Rodriguez, Ajacio B. Brandão, Bruno Hochhegger

INTRODUCTION A major challenge in contemporary Hepatology is predicting mortality after a Liver Transplantation (LT). Improving current models would be a very useful tool to better allocate organs. Since post-LT survival involves highly complex data, one can expect that machine learning algorithms would be better suited to predict adverse events than the tools currently used. The purpose of this study is to develop a machine learning algorithm that is able to predict post-LT mortality with accuracy.

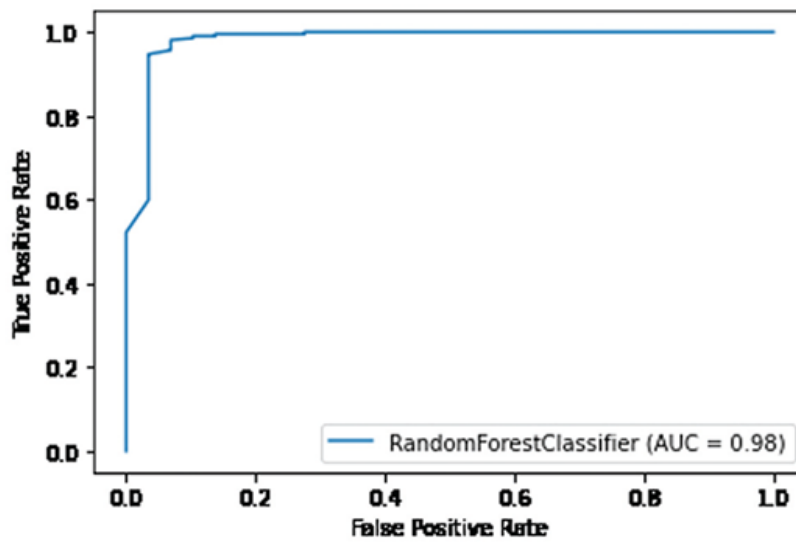
METHODS A historical cohort study was conducted analyzing data from Jan/2001 to Dec/2006, from a Latin America Liver Transplantation Center. The study used data of 277 patients who underwent LT in this period, due to hepatocellular carcinoma or cirrhosis. We gathered data from pre-LT patients and donors, who were followed for at least five years to analyze outcomes. The data includes multiple variables, such as pre-LT complications of cirrhosis, extensive laboratory data, donor patient information and pre-LT cardiac evaluation. We used *Python 3* and the *scikit-learn* library for machine learning in order to develop an algorithm able to predict patient 30-day and 365-day post-LT mortality. Evaluation of the Random Forest Classifier (RFC) model performance was through the following metrics: overall accuracy, F1-score, recall and precision. In addition, a receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was then performed to make sure that the system could recognize both patients who have higher or lower probabilities of death.

RESULTS The first analysis included patients who survived and those who died within 365 days. Out of 277 patients, 70 (25.27%) died within that period after the transplant. The performance metrics of the RFC model were Accuracy 77.4, F1-Score 87.1, Recall 78.0, Precision 98.5, and AUROC 0.97 (Figure 1). The second analysis included the patients who survived and those who died within 30 days. Out of 236 patients, 29 (12.29%) died within that period after the transplant. The performance metrics of the RFC model were Accuracy 88.7, F1-Score 93.9, Recall 88.6, Precision 100, and AUROC 0.98 (Figure 2).

CONCLUSION Although both analysis yield outstanding performances, the prediction for 30-day post-LT mortality was slightly more accurate (AUROC 0.98 vs 0.97). This use of machine learning algorithms could be a useful tool to improve decision-making processes to better allocate organs for LT. This research brings new insights for LT teams, considering that this method is replicable in other hospitals.



ROC-Curve for 365-day post-LT mortality for the machine learning algorithm



ROC-Curve for 30-day post-LT mortality for the machine learning algorithm

PÔSTER**Mo1598 PREDICTING POST-LIVER TRANSPLANTATION MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS USING A MACHINE LEARNING ALGORITHM**

Soldera J et al. Mo1598 Predicting post-liver transplantation major adverse cardiovascular events using a machine learning algorithm. AASLD ABSTRACTS. 164(6):S-1387-1388, 2023.

AASLD ABSTRACTS | VOLUME 164, ISSUE 6, SUPPLEMENT, S-1387-S-1388, MAY 2023

Mo1598 PREDICTING POST-LIVER TRANSPLANTATION MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS USING A MACHINE LEARNING ALGORITHM

Jonathan Soldera • Leandro L. Corso • Matheus M. Rech • Vinicius R. Ballotin • Lucas G. Bigarella • Fernanda Tomé • Nathalia Moraes • Rafael S. Balbinot • Santiago Rodriguez • Ajacio B. Brandão • Bruno Hochegger • [Show less](#)

DOI: [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(23\)04232-4](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(23)04232-4)

10. ANEXOS

10.1. Parecer do Comitê de Ética da UFCSPA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE 								
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP								
Elaborado pela Instituição Coparticipante								
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA Título da Pesquisa: A CINTILOGRAFIA MIOCÁRDICA NA AVALIAÇÃO CARDIOLÓGICA PRÉ-TRANSPLANTE HEPÁTICO COMO MARCADOR DE DESFECHOS ADVERSOS NO PÓS-TRANSPLANTE Pesquisador: Jonathan Soldera Área Temática: Versão: 2 CAAE: 07793412.2.3001.5345 Instituição Proponente: Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - ISCMPA Patrocinador Principal: Financiamento Próprio DADOS DO PARECER Número do Parecer: 597.058-0 Data da Relatoria: 16/05/2013 Apresentação do Projeto: Não existem atualmente diretrizes que embasem a avaliação cardiológica pré-transplante. Usa-se, no entanto, a cintilografia miocárdica como principal método de rastreio de doença arterial coronariana. Objetiva-se associar marcadores de isquemia miocárdica na cintilografia pré-transplante a desfechos adversos no pós-transplante. O presente estudo baseia-se na revisão dos prontuários do serviço de transplante hepático da Santa Casa de Porto Alegre, determinando retrospectivamente as características das variáveis estudadas e seus desfechos predeterminados ao longo do período estipulado. Os dados coletados serão assinalados no protocolo de pesquisa anexo e então adicionados ao pacote estatístico SPSS para posterior análise. Objetivo da Pesquisa: Associar alterações dinâmicas da perfusão do miocárdio à cintilografia miocárdica com estresse pré-transplante à mortalidade geral em 7 dias, 30 dias, 6 meses e 1 ano no pós-transplante. Avaliação dos Riscos e Benefícios: Riscos: Este estudo não expõe pacientes a risco.								
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="border: none;">Endereço: Rua Sarmiento Leite ,245</td> <td style="border: none; text-align: right;">CEP: 90.050-170</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">Bairro:</td> <td style="border: none; text-align: right;">Município: PORTO ALEGRE</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">UF: RS</td> <td style="border: none; text-align: right;">E-mail: cep@ufcspa.edu.br</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">Telefone: (513)303-8804</td> <td style="border: none;"></td> </tr> </table>	Endereço: Rua Sarmiento Leite ,245	CEP: 90.050-170	Bairro:	Município: PORTO ALEGRE	UF: RS	E-mail: cep@ufcspa.edu.br	Telefone: (513)303-8804	
Endereço: Rua Sarmiento Leite ,245	CEP: 90.050-170							
Bairro:	Município: PORTO ALEGRE							
UF: RS	E-mail: cep@ufcspa.edu.br							
Telefone: (513)303-8804								

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 597.058-0

Benefícios:

A determinação do valor da cintilografia miocárdica no pré-transplante hepático poderia auxiliar ao desenvolvimento de um protocolo de avaliação cardiológica para este contexto baseado em evidências.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Adequada, bem planejada.

Projeto submetido ao CEP ISCMPA e aprovado sob número 243.133. UFCSPA citada como instituição co-participante na pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados. A recomendação da CONEP é que o orientador do projeto seja o pesquisador responsável e cadastre o projeto na plataforma brasil, sendo o aluno de mestrado pesquisador associado, membro da equipe de pesquisa, podendo ser o responsável pela inserção dos dados do projeto na plataforma.

Recomendações:

-

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

-

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

De acordo com o Parecer do Relator.

Endereço: Rua Sarmiento Leite, 245

Bairro:

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (513)303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 597.058-0

PORTO ALEGRE, 11 de Abril de 2014

Assinador por:
José Geraldo Vernet Taborda
(Coordenador)

Este parecer reemitido substitui o parecer número 597058 gerado na data 22/05/2013 15:56:52, onde o número CAAE foi alterado de 07793412.2.0000.5335 para 07793412.2.3001.5345.

Endereço: Rua Sarmiento Leite ,245

Bairro:

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (513)303 -8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br