

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

FATORES DE RISCO E MORTALIDADE NO TRANSPLANTE DE FÍGADO

MARCIO FERNANDES CHEDID

Porto Alegre

2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

FATORES DE RISCO E MORTALIDADE NO TRANSPLANTE DE FÍGADO

MARCIO FERNANDES CHEDID

Orientador: Prof. Dr. Luciano Zubaran Goldani

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção de título de Mestre em Medicina: Ciências Médicas, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre

2022

FICHA CATALOGRÁFICA

CIP - Catalogação na Publicação

Chedid, Marcio Fernandes
FATORES DE RISCO E MORTALIDADE NO TRANSPLANTE DE
FÍGADO / Marcio Fernandes Chedid. -- 2022.
61 f.
Orientador: Luciano Zubaran Goldani.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2022.

1. Transplante hepático. 2. Preditor. 3. Fatores
prognósticos. 4. Sobrevida. 5. Infecção. I. Goldani,
Luciano Zubaran, orient. II. Título.

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

“Aquele que trabalha com as mãos é um artesão.
Aquele que trabalha com a mente, um cientista.
Aquele que trabalha com o coração, um artista.
Porém, aquele que ao mesmo tempo trabalha
com as mãos, a mente e o coração
é um CIRURGIÃO”

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Aljamir e Maria Bernadete, que sempre lutaram incansavelmente para transmitir a mim e ao meu irmão Roberto todos os valores éticos e morais e nos deram todo o apoio para que pudéssemos estudar e investir em nossas profissões.

Ao meu irmão Roberto, artista talentoso, professor de música e amigo incondicional.

Aos pacientes e às suas famílias, cuja doença e sofrimento são o motivo maior do nosso trabalho na prática cirúrgica e na pesquisa clínica.

Ao acadêmico de Medicina bolsista de Iniciação Científica em Cirurgia sob minha orientação, Lucas Prediger, pelo importante auxílio no trabalho de banco de dados e de formatação desta Dissertação.

A todos os demais integrantes do Programa de Transplante Hepático Adulto do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, programa do qual eu faço parte como cirurgião desde maio de 2014,

Banca examinadora

Prof. Dr. Cleber Rosito Pinto Kruel

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas,
Faculdade de Medicina,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS),
E-mail: crkruel@hcpa.edu.br

Prof. Dr. Mario Reis da Silva

Programa de Pós-Graduação Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia,
Faculdade de Medicina,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS),
E-mail: marioreis@live.com

Prof. Dr. Rafael Picon

Departamento de Medicina Interna,
Faculdade de Medicina,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS),
Serviço de Gastroenterologia,
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
E-mail: rvpicon@hcpa.edu.br

Prof. Dra. Flávia Feier

Programa de Pós-Graduação em Hepatologia,
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)
E-mail: fhfeier@hcpa.edu.br

Resumo

Base Teórica: Na última década, a sobrevida a longo prazo pós transplante hepático (TH) progrediu pouco. Ainda faltam parâmetros simples e objetivos capazes de identificar pacientes com alto risco de óbito pós-TH.

Objetivo: Objetivo: Avaliar os fatores prognósticos de mortalidade em pacientes submetidos a transplante hepático.

Métodos: Estudo retrospectivo de todos os pacientes submetidos a transplante hepático em um único centro de dezembro de 2011 até Dezembro de 2018. O desfecho do estudo foi a sobrevida do pós transplante de fígado dos pacientes. Os preditores de mortalidade foram avaliados por meio da regressão de Cox (univariada e multivariada).

Resultados: Dos 202 pacientes analisados neste estudo, 118 (58,1%) eram do sexo masculino, e a média de idade foi de $54,19 \pm 11,66$ anos. Análises univariadas e multivariadas para o desfecho mortalidade geral revelaram que o gênero feminino do doador [HR=1,918, IC95%=1,150–3,201, (p=0,013)] e a ocorrência de rejeição aguda nos primeiro ano pós-TH [HR=2,548, IC95%=1,449-4,480, (p=0,001)] o foram os dois preditores independentes de mortalidade pós-TXH. De acordo com a análise do método de Kaplan Meier, para receptores do sexo masculino, receber TH por meio de fígado de doador feminino foi associado a um aumento de 4,816 vezes na mortalidade geral em comparação com receber fígado de doador masculino (p = 0,028). De acordo com a análise do método de Kaplan Meier, a ocorrência de rejeição aguda no primeiro ano pós-TH foi associada a um aumento de 8,349 vezes na mortalidade geral (p = 0,004).

Conclusão: O sexo feminino do doador foi associado a um aumento na mortalidade geral pós-TH especialmente para receptores do sexo masculino. A ocorrência de rejeição aguda no primeiro ano pós-TH foi o outro preditor independente de mortalidade nesta coorte.

Palavras-chave: Transplante hepático, preditor, fatores prognósticos, sobrevida, infecção.

Abstract

Background: There is still a shortage of simple and objective parameters capable of identifying patients at high risk of post-transplant death.

Objective: Assess the prognostic factors of mortality in patients undergoing liver transplantation.

Methods: Retrospective study of all patients undergoing liver transplantation at a single center from December 2011 to December 2018. The main outcome of the study was overall patient survival. The mortality predictors were evaluated using Cox regression (univariate and multivariate).

Results: Given the 202 patients analyzed in this study, 118 (58.1%) were male, and the average age was 54.19 ± 11.66 years. Univariate and multivariate analyses for the outcome overall mortality revealed that female donor gender [HR=1.918, IC95%=1.150–3.201, ($p=0.013$)] and occurrence of acute rejection over the post-LT year [HR=2.548, IC95%=1.449-4.480, ($p=0.001$)] were the two independent predictors of overall post-LT mortality. According to Kaplan Meier method analysis, for male gender recipients, receiving a LT through a liver from a female donor was associated to an 4.816 times increase in overall mortality as compared to receiving a liver from a male donor ($p = 0.028$). Also according to Kaplan Meier method analysis, the occurrence of acute rejection over the first year post-LT was associated to an 8.349 times increase in overall mortality ($p = 0.004$).

Conclusion: Female donor gender was associated to an increase in overall post-LT mortality, especially for male recipients. The occurrence of acute rejection over the first post-LT year was the other independent predictor of mortality in this cohort.

Keywords: Liver transplantation, predictor, prognostic, survival, infection.

Lista de Abreviaturas

ALBI – *Albumin-Bilirubin*

CHC - Carcinoma Hepatocelular

ESBL - b-Lactamases de Espectro Estendido

GMR – Germes multirresistentes

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

KPS – *Karnofsky Performance Scale*

MELD - *Model for End-Stage Liver Disease*

MDR – Multidrug-Resistant

MRSA – Estafilococos Resistentes à Meticilina

NLR – Razão Linfócito-Neutrófilo

RIS - Recuperação intraoperatória de Sangue

TXH – Transplante Hepático

VHC – Vírus da Hepatite C

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. REVISÃO DA LITERATURA	15
3. JUSTIFICATIVA	29
4. OBJETIVOS.....	30
4.1 Objetivo primário	30
4.2 Objetivo secundários	30
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31
6. ARTIGO	37
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	61

1. INTRODUÇÃO

O transplante hepático consagrou-se como modalidade terapêutica de resgate para pacientes com doença hepática terminal com sobrevida em um ano superior a 90% em centros de referência (1). A progressiva melhora de resultados conferiu credibilidade ao TXH junto à comunidade científica mundial.

Todavia, não há um número suficiente de doadores para suprir a demanda dos pacientes listados para transplante (2). Nos últimas décadas, têm sido ampliados critérios para aceitação de doadores, com uso de doadores cadáveres idosos (1), doadores com esteatose importante (3, 4), doadores vivos (5), doadores cadáveres em que um mesmo fígado é dividido e as partes são utilizadas em dois pacientes diferentes “split liver” (6), doadores em que a cirurgia de retirada de órgãos é iniciada após a parada cardíaca (“non-heart beating donors” ou “deceased after cardiac death donors”) (7) e doadores com infecção. Crescentemente, são utilizados doadores com infecção controlada, o que acarreta um maior risco de desenvolvimento de infecções graves nos receptores.

Se utilização desses doadores ditos marginais implica aumento em potencial risco de falência hepática precoce e tardia, algumas instituições têm demonstrado excelentes resultados com o uso de fígados desses doadores (1, 8-14). Dessa forma, tem havido uma expansão doadores idosos (idade acima de 70 anos), sobretudo na Europa e nos Estados Unidos da América (EUA *Scientific Registry of Transplant Recipients*, requisição individual de dados, 2013).

Há diversos fatores prognósticos de sobrevida pós-transplante, incluindo idade do doador, tempo de isquemia fria e quente, critérios laboratoriais do doador (elevação de enzimas hepáticas e tempo de protrombina), presença de fibrose hepática e presença de esteatose moderada ou severa no enxerto detectada em biópsia pré-transplante (1, 15-16), presença de infecção no receptor pré-TXH, presença de infecção no doador, entre outros. Há órgãos que expressam mais de um fator desfavorável e são

transplantados com sucesso. Por outro lado, há fígados de doadores que não expressam nenhum dos preditores negativos acima e que apresentam disfunção primária.

REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO

1. Chedid MF, Rosen CB, Nyberg SL, Heimbach JK. Chedid MF, Rosen CB, Nyberg SL, Heimbach JK. Excellent long-term patient and graft survival are possible with appropriate use of livers from deceased septuagenarian and octogenarian donors. *HPB (Oxford)* 2015; 16: 852-8.
2. Thuluvath PJ, Guidinger MK, Fung JJ, Johnson LB, Rayhill SC, Pelletier SJ. (2010) Liver transplantation in the United States, 1999-2008. *Am J Transplant* 2010; 10:1003-1019.
3. Noujaim HM, de Ville de Goyet J, Montero EF et al. Expanding postmortem donor pool using steatotic liver grafts: a new look. *Transplantation*. 2009; 87:919-25.
4. Tector AJ, Mangus RS, Chestovich P, Vianna R, Fridell JA, Milgrom ML, et al. (2006) Use of extended criteria livers decreases wait time for liver transplantation without adversely impacting posttransplant survival. *Ann Surg* 2006; 244:439-450
5. Heimbach JK, Wiesner RH. Benefit of living donor liver transplantation: who and when? *Hepatology*. 2011 Oct;54(4):1125-6.
6. Doyle MB, Maynard E, Lin Y et al. Outcomes with split liver transplantation are equivalent to those with whole organ transplantation. *J Am Coll Surg*. 2013;217(1):102-12.
7. Jay C, Ladner D, Wang E et al. A comprehensive risk assessment of mortality following donation after cardiac death liver transplant - an analysis of the national registry. *J Hepatol*. 2011 ;55:808-13.
8. Grazi GL, Cescon M, Ravaioli M, Ercolani G, Pierangeli F, D'Errico A, et al. (2001) A revised consideration on the use of very aged donors for liver transplantation. *Am J Transplant* 1:61-68.

9. Anderson CD, Vachharajani N, Doyle M, Lowell JA, Wellen JR, Shenoy S, et al. (2008) Advanced donor age alone does not affect patient or graft survival after liver transplantation. *J Am Coll Surg* 207:847-852.
10. Cuende N, Grande L, Sanjuan F, Cuervas-Mons V. (2002) Liver transplant with organs from elderly donors: Spanish experience with more than 300 liver donors over 70 years of age. *Transplantation* 73:1360.
11. Nardo B, Masetti M, Urbani L, Caraceni P, Montalti R, Filipponi F, et al. (2004) Liver transplantation from donors aged 80 years and over: pushing the limit. *Am J Transplant*;4:1139-1147.
12. Emre S, Schwartz ME, Altaca G, Sethi P, Fiel MI, Guy SR, et al. (1996) Safe use of hepatic allografts from donors older than 70 years. *Transplantation* 1996;62:62-65.
13. Jimenez Romero C, Moreno Gonzalez E, Colina Ruiz F, Palma Carazo F, Loinaz Seguro C, Rodriguez Gonzalez F, et al. (1999) Use of octogenarian livers safely expands the donor pool. *Transplantation* 68:572-575.
14. Zapletal C, Faust D, Wullstein C, Woeste G, Caspary WF, Golling M, et al. (2005) Does the liver ever age? Results of liver transplantation with donors above 80 years of age. *Transplant Proc* 37:1182-1185.
15. Adam R, Sanchez C, Astarcioglu I, Bismuth H. (1995) Deleterious effect of extended cold ischemia time on the posttransplant outcome of aged livers. *Transplant Proc* 27:1181-1183.
16. Deschenes M, Forbes C, Tchervenkov J, Barkun J, Metrakos P, Tector J, et al. (1999) Use of older donor livers is associated with more extensive ischemic damage on intraoperative biopsies during liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 5:357-361.

2. REVISÃO DA LITERATURA

AValiação DA GRAVIDADE DA HEPATOPATIA

A gravidade da hepatopatia crônica é tradicionalmente avaliada através da Classificação de Child-Pugh (Tabela 1) (1). Essa escala considera as seguintes variáveis: bilirubina total, albumina, tempo de protrombina avaliado através do International Normalized Ratio (INR). De acordo com a Classificação de Child-Pugh, são atribuídos três graus de gravidade crescente (A, B e C).

TABELA 1. CLASSIFICAÇÃO DE CHILD-PUGH DO GRAU DE HEPATOPATIA

Critério	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Bilirrubina total (mg/dl)	<2	2-3	>3
Albumina sérica (g/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
TP (s) / INR	1-3 / <1,7	4-6 / 1,7-2,3	>6 / >2,3
Ascite	Nenhuma	Leve	Moderada / Grave
Encefalopatia hepática	Nenhuma	Grau I-II (ou suprimida com medicação)	Grau III-IV (ou refratária)
CHILD A: 5-6 pontos CHILD B: 7-9 pontos CHILD C: 10-15 pontos			

CRITÉRIOS DE LISTAGEM E PRIORIZAÇÃO PARA TRANSPLANTE HEPÁTICO

Em diversos países e também no Brasil a priorização para TXH dos pacientes listados para TXH obedece aos critérios de gravidade do escore MELD. Esse escore foi desenvolvido em 2001 na Mayo Clinic, em Rochester (MN), EUA, constituindo-se em equação matemática logarítmica que estima o risco de morte nos 90 dias subsequentes (2). Essa equação utiliza-se de valores séricos de INR, bilirrubina total e creatinina.

TABELA 2. ESCORE MELD

$\text{ESCORE MELD} = 3,78[\text{Ln}^* \text{ bilirrubina s\u00e9rica (mg/dL)}] + 11,2[\text{Ln}^* \text{ INR}] + 9,57[\text{Ln}^* \text{ creatinina s\u00e9rica (mg/dL)}] + 6,43$ <p>Observa\u00e7\u00e3o: * Ln: Logaritmo natural</p>

S\u00e3o priorizados em lista de TXH, recebendo com um escore MELD Atribuído (e n\u00e3o calculado) de 40, os pacientes portadores das seguintes condi\u00e7\u00f5es abaixo (3):

I - insufici\u00eancia hep\u00e1tica aguda grave, definida como desenvolvimento de encefalopatia at\u00e9 8 semanas ap\u00f3s o in\u00edcio de icter\u00edcia em pacientes sem doen\u00e7a hep\u00e1tica pr\u00e9-existente, que preenchem crit\u00e9rios de indica\u00e7\u00e3o de transplante de f\u00edgado do King's College ou Clichy (Quadro 3 ao final do M\u00f3dulo) internados em Unidade de Terapia Intensiva.

II - Pacientes apresentando n\u00e3o-funcionamento prim\u00e1rio do enxerto transplantado, notificado \u00e0 CNCDO at\u00e9 o 7\u00b0 (s\u00e9timo) dia, inclusive, ap\u00f3s o transplante;

III - Pacientes anep\u00e1ticos por trauma.

Muitos pacientes portadores de CHC dentro dos Crit\u00e9rios de Mil\u00e3o listados para TXH n\u00e3o apresentam um grau de cirrose muito avan\u00e7ado, apresentando escores MELD pouco elevados. Apesar de seu grau de hepatopatia n\u00e3o ser suficiente para conferi-los um escore MELD calculado elevado, a sua doen\u00e7a neopl\u00e1sica lhes confere risco de morte devido \u00e0 dissemina\u00e7\u00e3o tumoral. Assim, no Brasil e em diversos pa\u00edses incluindo os EUA, pacientes com CHC listados para TXH dentro dos Crit\u00e9rios de Mil\u00e3o recebem pontos artificiais, denominados no Brasil crit\u00e9rios especiais (5).

No Brasil, pacientes com cirrose e ascite refrat\u00e1ria recebem a prioriza\u00e7\u00e3o com MELD 29 (atribuído independente do MELD calculado). Um escore MELD de 20 \u00e9

atribuído a pacientes com CHC de no mínimo 2 cm de diâmetro no momento da listagem. Três meses após a listagem, o escore MELD atribuído passa a ser igual a 24. Decorridos mais três meses (seis meses após a listagem), o escore MELD atribuído passa a ser 29, estacionando nesse valor até o momento do transplante (ou de retirada do paciente de lista de TXH por progressão tumoral ou óbito). Também é atribuído um escore MELD de 20 a pacientes com cirrose e encefalopatia graus 3 e 4, colangite de repetição. Além disso, pacientes portadores das seguintes condições abaixo também recebem priorização com escore MELD atribuído com pontuação semelhante à dos pacientes com CHC dentro dos Critérios de Milão:

- a) tumor neuroendócrino metastático para o fígado
- b) polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) - graus I, II e III
- c) síndrome hepatopulmonar
- d) hemangioma gigante irressecável, hemangiomatose ou doença policística com síndrome compartimental
- e) carcinoma fibrolamelar irressecável e sem doença extrahepática
- f) adenomatose múltipla bilobar extensa e irressecável
- g) doenças metabólicas com indicação de transplante - fibrose cística, glicogenose tipos I e IV, deficiência de alfa-1 antitripsina, doença de Wilson, oxalose primária, hemocromatose
- h) cirrose e encefalopatia graus 3 e 4

Os demais pacientes com doença hepática terminal não recebem pontuação de escore MELD atribuído, Dessa forma, dependem apenas do MELD calculado para ser ranqueados em lista de transplante. Dois estudos recentes brasileiros, ambos realizados na cidade de Porto Alegre e tendo um deles sido realizado no Hospital de Clínicas de

Porto Alegre (HCPA), detectaram que esses pacientes não-priorizados para TXH apresentam uma mortalidade duas a três vezes maior que a de pacientes priorizados para TXH (4, 5). Os mesmos estudos detectaram que as chances de óbito em lista são de duas a três vezes maiores para pacientes não-priorizados comparado a pacientes priorizados (4, 5). Os resultados do transplante hepático para pacientes priorizados e não-priorizados não diferem de maneira significativa (4).

AValiação Pré-Transplante

Infelizmente, não há fígados disponíveis para todos os pacientes hepatopatas terminais. Por isso, geralmente são listados para TXH apenas pacientes que possuem uma expectativa de bom prognóstico pós-transplante.

A Escala de Performance de Karnofsky [*Karnofsky Performance Scale (KPS)*], que foi desenvolvida em 1948, avalia o nível de funcionalidade e a qualidade de vida do paciente (6). O KPS varia de 100% (normal, sem queixas, sem evidência de doença) até 0% (óbito) (Tabela 3), sendo uma avaliação do bem-estar geral dos pacientes, facilmente aplicada pelo médico que avalia o paciente. Quanto menor o KPS, pior é a funcionalidade do paciente.

Embora a KPS tenha sido inicialmente utilizada por David Karnofsky e cols na avaliação de pacientes oncológicos pré-quimioterapia, essa escala já foi validada para outros perfis de pacientes (7). Dessa forma, pacientes com baixos escores de Karnofsky (menores que 50%) estão associados a maiores chances de complicações graves e óbito quando submetidos a cirurgias de grande porte. Alguns estudos recentes demonstraram que um escore abaixo de 50 na KPS está associado a uma diminuição importante na sobrevida pós-TXH (8, 9, 10).

TABELA 3. ESCALA DE PERFORMANCE KARNOFSKY

Karnofsky 100% - Sem sinais ou queixas, sem evidência de doença.
Karnofsky 90% - Mínimos sinais e sintomas, capaz de realiza suas atividades com esforço.
Karnofsky 80% - Sinais e sintomas maiores, realiza suas atividades com esforço.
Karnofsky 70% - Cuida de si mesmo, não é capaz de trabalhar.
Karnofsky 60% - Necessita de assistência ocasional, capaz de trabalhar.
Karnofsky 50% - Necessita de assistência considerável e cuidados médicos freqüentes.
Karnofsky 40% - Necessita de cuidados médicos especiais.
Karnofsky 30% - Extremamente incapacitado, necessita de hospitalização, mas sem iminência de morte.
Karnofsky 20% - Muito doente, necessita suporte.
Karnofsky 10% - Moribundo, morte iminente.

O KPS é mais utilizado em pacientes com disfunções relacionadas a doenças crônicas. Pacientes com disfunção hepática aguda levando a internação em Centro de Terapia Intensiva (CIT) não são candidatos ideais para aplicação dessas escalas na sua avaliação prognóstica pré-transplante. Isso porque, especialmente em pacientes jovens e previamente hígidos, o dano funcional sistêmico hepático pode decorrer quase que exclusivamente à falência hepática aguda ou sub-aguda.

É fundamental avaliar o quanto a realização de um TXH pode atuar no sentido de restaurar às falências funcionais, orgânicas, sistêmicas e nutricionais do paciente. A decisão de prosseguir com a listagem para TXH depende, na prática, muito mais da capacidade do candidato de sobreviver após a operação do que do risco de morrer sem ela.

Pacientes com doença hepática terminal cujas chances estimadas de mortalidade pós-transplante são muito altas, em geral não são listados para transplante de fígado,

especialmente quando idosos. Condições como idade avançada do paciente, obesidade mórbida com IMC maior que 40 e desnutrição grave com caquexia entre outras em geral contraindicam a listagem para TXH. Embora não haja critérios definitivos que contraindiquem a listagem para TXH, além da KPS há outros critérios que estão associados a um mau prognóstico pós-transplante.

A razão linfócito-neutrófilo (NLR) foi avaliada como um preditor de desfecho desfavorável por Kwon e cols. (11). Os autores avaliaram um total de 1960 transplantes de fígado. NLR foi um preditor de disfunção do fígado transplantado, perda do órgão em um ano e de mortalidade em um ano.

A sarcopenia foi avaliada como um preditor de mortalidade pós-transplante por Kaido e cols. em 124 TXH utilizando doadores vivos entre 2008 e 2012 (12). A sarcopenia foi um preditor independente de mortalidade pós-TXH. A terapia nutricional perioperatória melhorou significativamente a sobrevida global em pacientes com sarcopenia. Outros autores correlacionaram a sarcopenia a um desfecho desfavorável no TXH.

Um estudo recente avaliou a mioesteatose (estimada por tomografia computadorizada) em pacientes listados para TXH (15). A mortalidade pós-TXH por todas as causas esteve aumentada em pacientes com mioesteatose. Além disso, pacientes com mioesteatose apresentaram maior mortalidade por complicações respiratórias e infecciosas.

O escore albumina-bilirrubina ALBI é uma escala logarítmica que avalia a gravidade da disfunção hepática. Esse escore foi comprovado como um marcador prognóstico para pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) submetidos à quimioembolização transarterial, ressecção hepática e tratamento com sorafenibe (18, 19). Em um estudo pioneiro mundial realizado recentemente no HCPA, o Escore ALBI

no pré-transplante foi estudado como uma ferramenta para estratificar risco em pacientes submetidos a TXH. Especificamente, a análise multivariada realizada nesse estudo revelou que o grau 3 do ALBI (ALBI pontuação de grau maior que -1,39), esteve independentemente associado a uma diminuição da sobrevida global pós-TXH em uma coorte de 301 pacientes consecutivos submetidos a TXH. Em comparação com os outros graus do Escore ALBI (1 e 2 como um único grupo), o grau 3 do ALBI está associado a 75% aumento da mortalidade geral. Portanto, o grau 3 do ALBI pode ser usado como um marcador prognóstico promissor de mortalidade pós-TXH em receptores com doença hepática em estágio terminal não restrita ao CHC.

O Escore MELD tem uma capacidade limitada de estimar mortalidade pós-TXH. Uma meta-análise realizada por Klein e cols. avaliou um total de 37 estudos que estudaram se o Escore MELD no pré-TXH teria potencial para avaliar a sobrevida pós-TXH. Em 15 estudos, nenhuma associação estatisticamente significativa entre MELD e sobrevida pós-transplante foi encontrada (20). Nos 22 restantes, foi encontrada alguma associação. Na casuística de 301 transplantes avaliada em publicação recente, o escore MELD demonstrou-se como fator prognóstico de mortalidade pós-TXH apenas na análise univariável da Regressão de Cox. Porém, a associação não se manteve como preditor de mortalidade independente após a avaliação na análise multivariada (16).

TABELA 4. PREDITORES PRÉ-TRANSPLANTE ASSOCIADOS A DIMINUIÇÃO DA SOBREVIDA PÓS-TRANSPLANTE

ESTADO FUNCIONAL DO RECEPTOR (AVALIADO PELA KPS) ^{8, 9, 10}
NLR ¹¹
SARCOPENIA ^{12, 13, 14}
MIOESTEATOSE ¹⁵

ESCORE ALBI ^{16, 17}
ESCORE MELD ^{16, 20}

INFECÇÃO PRECOCE PÓS-TRANSPLANTE DE FIGADO

Um estudo recente avaliou os resultados de 64.977 TXH realizados nos EUA entre 2002 e 2016. Esse estudo detectou que a infecção foi a causa mais frequente de morte ocorrendo entre o 30º e o 180º dia pós-TXH (21). Cerca de 50% das mortes ocorridas nesse período pós-TXH foram causadas por complicações infecciosas.

No período pós-TXH precoce (primeiros 90 dias pós-transplante), atualmente as taxas de infecção em geral variam de 20 a 36% (22). Além disso, durante o primeiro ano pós-transplante, a ocorrência de infecções pode chegar a 83% (23).

A infecção pode estar relacionada à infecção (ou mesmo contaminação) presente no receptor antes do transplante, infecção transmitida pelo doador e também infecção adquirida no ambiente hospitalar (24).

Em pacientes que recebem transplante de fígado, o abdome é o sítio mais comum de infecção (25). No TXH, fatores predisponentes à infecção incluem aqueles presentes no pré-operatório: idade avançada, infecção pelo HCV, diabetes mellitus, desnutrição, cateterização, ascite massiva no pré-transplante, status de carreador de *S. aureus*, hemodiálise no período pré-transplante, exposição anterior a antibióticos, idade do doador ou receptor e retransplante (24).

Há também fatores predisponentes à infecção que são relacionados ao transoperatório: doador com infecção ou contaminação e sangramento de grande monta no transoperatório do transplante. Adicionam-se fatores relacionados à evolução técnica

pós-transplante: ventilação mecânica por período prolongado (23, 26), reoperações e complicações biiaras (24).

Dentre as infecções de sítio abdominal (as quais são as mais frequentes no receptor de TXH) (27), destacam-se as complicações biliares. Essas estão associadas ao desenvolvimento de coleções infecciosas abdominais (bilomas infectados), as quais geralmente causadas por germes entéricos. Os bilomas estão associados a um risco de 2,38 vezes maior de mortalidade no pós-operatório, também estando associados a um risco de 4,38 vezes maior de perda do fígado transplantado (28). Nesse contexto, as infecções por bacilos gram negativos estão associadas a um aumento de nove vezes na mortalidade. As infecções por *Candida spp.* estão associadas a um aumento de quase cinco vezes nas chances de óbito (28).

Complicações arteriais, por sua vez, também demandam reoperações para o seu tratamento. Essas também estão associadas ao desenvolvimento de complicações biliares incluindo aquelas que geram bilomas.

Fatores cirúrgicos transoperatórios podem contribuir para a ocorrência de infecções pós-transplante. Hemorragia de grande monta está associada a um aumento de risco de infecção no pós-operatório. Duração prolongada do procedimento cirúrgico também pode ser associada a um aumento na ocorrência de infecções pós-TXH.

Contaminação bacteriana de órgãos ou infecção bacteriana e/ou colonização do doador ocorre frequentemente. Porém, raramente ela resulta em transmissão de infecção ao receptor (29). Estima-se que as infecções adquiridas dos doadores ocorram em cerca de 0,2% dos transplantes de doadores falecidos, pode levar a morbidade e mortalidade significativas (30). No entanto, é crítico considerar o doador como sendo a fonte de toda infecção e comunicar a central de transplante estadual imediatamente. Isso porque esse doador geralmente doou outros órgãos (ex. rins) para outros receptores.

Um relato recente do “*Disease Transmission Advisory Committee*” dos EUA foi publicado em 2021 (31) investigou as infecções transmitidas pelo doador a receptores de transplantes de diferentes órgãos. Foram incluídos não apenas receptores de TXH mas também receptores de outros órgãos. Entre as subcategorias de infecção, o risco de um receptor contrair e morrer por infecção foi maior para bactérias (0,83 / 10.000), particularmente infecção por gram-negativos (0,56 / 10.000) e parasitas (0,61 / 10.000) em comparação com fungos (0,39 / 10.000) ou infecções virais (0,33 / 10.000) (31).

Estudos mostraram que entre 5% e 42% de pacientes submetidos a TXH desenvolvem infecção fúngica. A mortalidade das infecções fúngicas no período pós-TXH é alta, especialmente nos casos de candidíase invasiva e aspergilose. Na era pré-voriconazole, um estudo demonstrou mortalidade de 36% para pacientes com candidíase invasiva (32). O desenvolvimento do voriconazole e sua aprovação em 2002, propiciando alternativas para o tratamento da candidíase invasiva por *Candida spp.* resistentes a fluconazol. No entanto, não parece haver benefício de profilaxia universal com antifúngicos no pré-transplante (33).

Em um estudo prospectivo unicêntrico realizado recentemente na França, um total de 259 episódios de infecção foram documentados em 205 receptores de TXH (22). A incidência de infecção foi de 36,8% (259/704). Nesse estudo, o sítio mais comum foi o intra-abdominal (27,7%), cateteres (15,1%), infecções do trato urinário (12,9%), infecções pulmonares (9,4%), infecções biliares (8,2%) e infecções de feridas (3,1%). O foco principal permaneceu desconhecido em 26,6% dos episódios. Nesse mesmo estudo, as infecções mais comuns foram por bacilos Gram-negativos (52% dos episódios) e organismos Gram-positivos em (37%). Membros de Enterobacteriaceae representaram a grande maioria de bacilos Gram-negativos e as espécies mais comuns foi *E. coli*. Entre os organismos Gram-positivos, *S. aureus* foi o patógeno mais comum.

Em um estudo publicado em 1988 avaliando 101 pacientes transplantados de fígado na Universidade de Pittsburgh, Kusne e cols. detectaram que 83% desses pacientes apresentaram infecções durante o primeiro ano pós-TXH (23). Além disso, 67% dos pacientes apresentaram infecções graves. A grande maioria das infecções por bactérias, fungos e protozoários foi grave, enquanto apenas 26% das infecções virais apresentou gravidade. Esses autores detectaram 26 óbitos nessa população de 101 pacientes, sendo que 23/26 óbitos ocorreram em decorrência de infecção (23).

Wade e cols. estudaram a ocorrência de infecções em um total de 284 pacientes transplantados de fígado na Inglaterra na década de 1990 (34). O seguimento variou de 6 meses a 48 meses. Um total de 22% dos pacientes faleceu devido à infecção. Os patógenos bacterianos mais comuns foram *S aureus*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella spp.*, *coagulase-negative staphylococci*, e *Enterococcus faecalis*. Cocos gram-positivos cocci causaram 63% das infecções bacterianas. Bacteremia foi o tipo de infecção bacteriana mais comum (22% dos episódios infecciosos), seguido por infecção de ferida operatória (21%), infecções do trato urinário (16%), e infecções dos órgãos torácicos (13%).

Investigando a ocorrência de infecções em 100 pacientes submetidos a transplante de fígado na Mayo Clinic, Paya e cols. detectaram que as infecções mais comuns foram as bacterianas (27% dos casos), seguido das virais (19%) (35). Em artigo de revisão, Dummer e Kusne relataram que as infecções bacterianas acometendo o abdome e o sistema biliar são as infecções mais comumente detectadas em pacientes transplantados de fígado, seguidas das infecções por citomegalovírus (36).

Recentemente, Heldman e cols. estudaram a ocorrência de infecção bacteriana precoce (definida pelos autores como os primeiros 30 dias pós-transplante) em um total de 174 pacientes transplantados de fígado na Universidade Northwestern nos EUA. Esses autores detectaram uma taxa de infecção precoce de 30% em pacientes transplantados.

Além disso, observaram que a ocorrência de infecção no período pré-TXH está relacionada ao desenvolvimento de infecção no período precoce pós-TXH (37). O mesmo foi detectado por outro estudo recente que investigou a relação das infecções pré-transplante com as infecções pós-transplante de fígado (38). No entanto, Kim e cols. não confirmaram que a infecção no período pré-TXH estivesse relacionada à ocorrência de infecção no período pós-transplante precoce (39).

Avkan-Oguz e cols. estudaram a ocorrência de infecção precoce (primeiros 30 dias seguindo o transplante) em 367 pacientes transplantados de fígado (24). Vinte e cinco por cento dos pacientes apresentaram infecções precoces no período pós-transplante. Os preditores de ocorrência de infecção precoce foram: escore MELD > 20, albumina sérica < 2,8 g/dL, transfusão sanguínea no transoperatório superior a 6 CHADs, transfusão de mais de 12 unidades de plasma no transoperatório, anastomose bilioentérica, permanência de mais de 6 dias em CTI, e permanência demais de 21 dias em hospital seguindo o transplante.

INFECÇÕES POR GERMES MULTI-RESISTENTES

As infecções por germes hospitalares multi-resistentes são uma preocupação global. Dentre essas, destacam-se o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), *Enterococcus spp.* resistentes à vancomicina (VRE) e também os bastonetes Gram-negativos multirresistentes como as espécies multi-resistentes do gênero *Klebsiella spp.*

Alguns estudos mostraram um aumento na incidência de infecção por organismos Gram-negativos multi-resistentes (MDR), como *Stenotrophomonas maltophilia*, *Ochrobactrum anthropi*, *Pseudomonas spp* e *A. baumannii*. Essas bactérias geralmente

exibem fenótipos de resistência a quase todos os antibióticos, sendo suscetíveis a apenas a poucos antimicrobianos. Infecção por esses organismos alcançaram até 56% de todos os episódios das infecções ocorrendo em um estudo recente que analisou uma coorte de 475 receptores de TXH (40).

Outro estudo recente revelou que infecção devido a *multidrug-resistant* (MDR) enterobacteriaceae produtoras de b-lactamases de espectro estendido (ESBLs) foi relatada como sendo tão frequente quanto 8% de todas as infecções hospitalares em receptores de TXH (27). As ESBLs são enzimas produzidas por bactérias que degradam b-lactamases (antibióticos) com espectro estendido (como as cefalosporinas de terceira geração) (41).

O *S. aureus* é responsável por até 46% das bacteremias em pacientes transplantados de fígado. Dentre os *S. aureus*, as cepas resistentes à meticilina (MRSA) podem ser responsáveis por até 41% das bacteremias nesses pacientes. Os cateteres intravasculares são a principal fonte do *S. aureus*. A colonização da pele por esse germe também pode ser responsável pela bacteremia. A incidência de bacteremia durante todo o período pós-TXH (precoce e tardio) pode chegar a até 23,5% em pacientes transplantados. A mortalidade da infecção por MRSA pode chegar a 60% (42).

Bactérias gram-negativas são o principal grupo de organismos multi-resistentes. Dentre as bactérias gram-negativas, as enterobactérias produtoras de carbapenemase estão entre as mais importantes. Em um estudo recente envolvendo 142 transplantados de fígado da Turquia, 34,5% dos pacientes apresentaram infecções por enterobactérias. Dentre elas, a o gênero *Klebsiella spp.* representou a maioria dos isolados. Além disso, todas as *Klebsiella spp.* eram produtoras de carbapenemase (43).

O *Acinetobacter baumannii* é um importante patógeno causador de infecções em pacientes hospitalizados. O carbapenem é o fármaco de escolha no tratamento das infecções por *A. baumannii*. No entanto, recentemente têm sido encontradas cepas de *A.*

baumannii resistentes a carbapenêmicos. Para esses pacientes, as opções de tratamento são limitadas (44). Um estudo recente analisando 393 pacientes submetidos a TXH na Coréia do Sul, detectou um total de 156 episódios de bacteremia em 92 pacientes. Dentre esses episódios, 21 foram causados por A. baumannii, sendo que 17 pacientes foram acometidos. Catorze desses 17 pacientes apresentaram um total de 18 episódios de bacteremia por A. baumannii resistentes a carbapenêmicos. Setenta e dois por cento desses episódios ocorreram nos primeiros seis meses pós-TXH. A fonte da infecção foi o abdome em 60% dos casos e as vias biliares em 16,7% dos casos. A mortalidade da infecção por A. baumannii resistentes a carbapenêmicos foi de 50%.

3. JUSTIFICATIVA

A identificação de fatores prognósticos de mortalidade em pacientes transplantados de fígado pode ajudar prevenir o óbito precoce, sobretudo em pacientes de maior risco. Faz-se importante a identificação dos preditores de mortalidade precoce em pacientes transplantados de fígado no nosso meio.

As complicações infecciosas são muito comuns no período pós-transplante imediato. Estudos recentes realizados nos Estados Unidos da América e na Europa relataram que infecção é uma das causas mais comuns de óbito precoce em pacientes submetidos a transplante de fígado.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo primário

O objetivo principal deste estudo foi analisar os fatores prognósticos de mortalidade pós-transplante.

4.2 Objetivos secundários

Os objetivos secundários deste estudo são estudar os preditores da ocorrência de infecção no período pós-transplante precoce (90 primeiros dias pós-transplante), bem como o perfil microbiológico das infecções pós-transplante.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1: Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. Major Probl Clin Surg. 1964;1:1-85.
2. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. Hepatology. 2001 Feb;33(2):464-70.
3. http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html
4. Arruda S, Chedid MF, Jacinto MM, Álvares-DA-Silva MR. MELD exception points provide an enormous advantage for receiving a liver transplant in Brazil. Arq Gastroenterol. 2020 Jul-Sep;57(3):254-261.
5. Rodríguez S, Fleck AM Jr, Mucenic M, Marroni C, Brandão A. Hepatocellular Carcinoma patients are advantaged in the current Brazilian liver transplant allocation system. A competing risk analysis. Arq Gastroenterol. 2020 Jan-Mar;57(1):19-23.
6. Karnofsky, D. A., Abelmann, W. H., Craver, L. F., & Burchenal, J. H. (1948). The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma: With particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer*, 1(4), 634–656.
7. Sanvezzo VM, Montandon DS, Esteves LS. Instrumentos de avaliação de funcionalidade de idosos em cuidados paliativos: uma revisão integrativa. Rev Bras Geriatr Gerontol. 2018 (05) • Sep-Oct 2018 • <https://doi.org/10.1590/1981-22562018021.180033>
8. McCabe P, Gish RG, Cheung R, Wong RJ. More Severe Deficits in Performance Status at Time of Liver Transplant is Associated With Significantly Higher Risk of Death Following Liver Transplantation. J Clin Gastroenterol. 2019 Oct;53(9):e392-e399.

9. Dolgin NH, Martins PN, Movahedi B, Lapane KL, Anderson FA, Bozorgzadeh A. Functional status predicts postoperative mortality after liver transplantation. *Clin Transplant*. 2016 Nov;30(11):1403-1410.
10. Dolgin NH, Movahedi B, Anderson FA, Brüggewirth IM, Martins PN, Bozorgzadeh A. Impact of recipient functional status on 1-year liver transplant outcomes. *World J Transplant*. 2019 Nov 20;9(7):145-157.
11. Kwon HM, Moon YJ, Jung KW, Park YS, Jun IG, Kim SO, Song JG, Hwang GS. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is a predictor of early graft dysfunction following living donor liver transplantation. *Liver Int*. 2019 Aug;39(8):1545-1556.
12. Kaido T, Ogawa K, Fujimoto Y, Ogura Y, Hata K, Ito T, Tomiyama K, Yagi S, Mori A, Uemoto S. Impact of sarcopenia on survival in patients undergoing living donor liver transplantation. *Am J Transplant*. 2013 Jun;13(6):1549-56.
13. Boster JM, Browne LP, Pan Z, Zhou W, Ehrlich PF, Sundaram SS. Higher Mortality in Pediatric Liver Transplant Candidates With Sarcopenia. *Liver Transpl*. 2021 Jun;27(6):808-817.
14. Lan G, Yu C, Huang Y. The adverse impact, assessment and management of sarcopenia in liver transplantation candidates and recipients. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2021 Aug;10(4):575-578.
15. Czigany Z, Kramp W, Bednarsch J, van der Kroft G, Boecker J, Strnad P, Zimmermann M, Koek G, Neumann UP, Lurje G. Myosteatorosis to predict inferior perioperative outcome in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Am J Transplant*. 2020 Feb;20(2):493-503.
16. Bernardi N, Chedid MF, Grezzana-Filho TJM, Chedid AD, Pinto MA, Leipnitz I, Prediger JE, Prediger C, Backes AN, Hammes TO, Guerra LT, de Araujo A,

Alvares-da-Silva MR, Krueel CRP. Pre-transplant ALBI Grade 3 Is Associated with Increased Mortality After Liver Transplantation. *Dig Dis Sci*. 2019 Jun;64(6):1695-1704.

17. Chedid MF, Picon RV, Chedid AD. ALBI and PALBI: Novel Scores for Outcome Prediction of Cirrhotic Outpatients Awaiting Liver Transplantation. *Ann Hepatol*. 2018 Oct 16;17(6):906-907.

18. Oh IS, Sinn DH, Kang TW, et al. Liver function assessment using albumin–bilirubin grade for patients with very early-stage hepatocellular carcinoma treated with radiofrequency ablation. *Dig Dis Sci*. 2017;62:3235–3242.

19. Pinato DJ, Sharma R, Allara E, et al. The ALBI grade provides objective hepatic reserve estimation across each BCLC stage of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2017;66:338–346.

20. Klein KB, Stafinski TD, Menon D. Predicting survival after liver transplantation based on pre-transplant MELD score: a systematic review of the literature. *PLoS One*. 2013 Dec 12;8(12):e80661. doi: 10.1371/journal.pone.0080661.

21. Baganate F, Beal EW, Tumin D, Azoulay D, Mumtaz K, Black SM, Washburn K, Pawlik TM. Early mortality after liver transplantation: Defining the course and the cause. *Surgery*. 2018 Oct;164(4):694-704.

22. Bert F, Larroque B, Paugam-Burtz C, Janny S, Durand F, Dondero F, Valla DC, Belghiti J, Moreau R, Nicolas-Chanoine MH. Microbial epidemiology and outcome of bloodstream infections in liver transplant recipients: an analysis of 259 episodes. *Liver Transpl*. 2010 Mar;16(3):393-401.

23. Kusne S, Dummer JS, Singh N, Iwatsuki S, Makowka L, Esquivel C, Tzakis AG, Starzl TE, Ho M. Infections after liver transplantation. An analysis of 101 consecutive cases. *Medicine (Baltimore)*. 1988;67(2):132-43.

24. Kritikos A, Manuel O. Bloodstream infections after solid-organ transplantation. *Virulence*. 2016 Apr 2;7(3):329-40.
25. Green M. Introduction: Infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013 Mar;13 Suppl 4:3-8.
26. Dummer S, Kusne S. Liver transplantation and related infections. *Semin Respir Infect*. 1993 Sep;8(3):191-8.
27. Al-Hasan MN, Razonable RR, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Incidence rate and outcome of Gram-negative bloodstream infection in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009 Apr;9(4):835-43.
28. Safdar N, Said A, Lucey MR, Knechtle SJ, D'Alessandro A, Musat A, Pirsch J, McDermott J, Kalayoglu M, Maki DG. Infected bilomas in liver transplant recipients: clinical features, optimal management, and risk factors for mortality. *Clin Infect Dis*. 2004 Aug 15;39(4):517-25.
29. Lumbreras C, Sanz F, González A, Pérez G, Ramos MJ, Aguado JM, Lizasoain M, Andrés A, Moreno E, Gómez MA, Noriega AR. Clinical significance of donor-unrecognized bacteremia in the outcome of solid-organ transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2001 Sep 1;33(5):722-6.
30. Ison MG, Grossi P. Donor-derived infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13:22-30.
31. Kaul DR, Vece G, Blumberg E, La Hoz RM, Ison MG, Green M, Pruett T, Nalesnik MA, Tlusty SM, Wilk AR, Wolfe CR, Michaels MG. Ten years of donor-derived disease: A report of the disease transmission advisory committee. *Am J Transplant*. 2021 Feb;21(2):689-702.
32. Husain S, Tollemar J, Dominguez EA, Baumgarten K, Humar A, Paterson DL, Wagener MM, Kusne S, Singh N. Changes in the spectrum and risk factors for invasive

candidiasis in liver transplant recipients: prospective, multicenter, case-controlled study. *Transplantation*. 2003 Jun 27;75(12):2023-9.

33. Eschenauer GA, Kwak EJ, Humar A, Potoski BA, Clarke LG, Shields RK, Abdel-Massih R, Silveira FP, Vergidis P, Clancy CJ, Nguyen MH. Targeted versus universal antifungal prophylaxis among liver transplant recipients. *Am J Transplant*. 2015 Jan;15(1):180-9.

34. Wade JJ, Rolando N, Hayllar K, Philpott-Howard J, Casewell MW, Williams R. Bacterial and fungal infections after liver transplantation: an analysis of 284 patients. *Hepatology*. 1995;21(5):1328-36.

35. Paya CV, Hermans PE, Washington JA 2nd, Smith TF, Anhalt JP, Wiesner RH, Krom RA. Incidence, distribution, and outcome of episodes of infection in 100 orthotopic liver transplantations. *Mayo Clin Proc*. 1989;64(5):555-64.

36. Dummer S, Kusne S. Liver transplantation and related infections. *Semin Respir Infect*. 1993 Sep;8(3):191-8.

37. Heldman MR, Ngo S, Dorschner PB, Helfrich M, Ison MG. Pre- and post-transplant bacterial infections in liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2019 Jul 29:e13152 [In Press].

38. Kim YJ, Yoon JH, Kim SI, Choi HJ, Choi JY, Yoon SK, You YK, Kim DG. Impact of Pretransplant Infections on Clinical Course in Liver Transplant Recipients. *Transplant Proc*. 2018;50(4):1153-1156.

39.. Kim IK, Park JS, Ju MK. Impact of Pre-Transplant Bacterial Infections on Post-Operative Outcomes in Patients after Liver Transplantation. *Surg Infect (Larchmt)*. 2017;18:170-175.

40. Shi SH, Kong HS, Xu J, Zhang WJ, Jia CK, Wang WL, Shen Y, Zhang M, Zheng SS. Multidrug resistant gram-negative bacilli as predominant bacteremic pathogens in liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2009 Oct;11(5):405-12.
41. Brolund A. Overview of ESBL-producing Enterobacteriaceae from a Nordic perspective. *Infect Ecol Epidemiol.* 2014 Oct 1;4.
42. Liu T, Zhang Y, Wan Q. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia among liver transplant recipients: epidemiology and associated risk factors for morbidity and mortality. *Infect Drug Resist.* 2018 May 3;11:647-658.
43. Cinar G, Kalkan IA, Azap A, Kirimker OE, Balci D, Keskin O, Yuraydin C, Ormeci N, Dokmeci A. Carbapenemase-Producing Bacterial Infections in Patients With Liver Transplant. *Transplant Proc.* 2019 Sep;51(7):2461-2465.
44. Kim YJ, Kim SI, Lee YD, Choi HJ, Choi JY, Yoon SK, You YK, Kim DG. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* Bacteremia in Liver Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2018 May;50(4):1132-1135.

6. ARTIGO

PROGNOSTIC FACTORS OF MORTALITY IN LIVER TRANSPLANTATION

Abstract

Background: There is still a shortage of simple and objective parameters capable of identifying patients at high risk of post-transplant death.

Objective: Assess the prognostic factors of mortality in patients undergoing liver transplantation.

Methods: Retrospective study of all patients undergoing liver transplantation at a single center from December 2011 to December 2018. The main outcome of the study was overall patient survival. The mortality predictors were evaluated using Cox regression (univariate and multivariate).

Results: Given the 202 patients analyzed in this study, 118 (58.1%) were male, and the average age was 54.19 ± 11.66 years. Post-LT survival for the entire cohort of 202 patients as assessed by the Kaplan-Meier method at 1-, 3-, 5-, and 7 years was 81.6%, 73.1%, 67.6%, and 63%. Univariate and multivariate analyses for the outcome overall mortality revealed that female donor gender [HR=1.918, IC95%=1.150–3.201, ($p=0.013$)] and occurrence of acute rejection over the first post-LT year [HR=2.548, IC95%=1.449-4.480, ($p=0.001$)] were the two independent predictors of overall post-LT mortality. According to Kaplan Meier method analysis male gender recipients receiving a LT through a liver from a female donor was associated to an 4.816 times increase in overall mortality as compared to receiving a liver from a male donor ($p = 0.028$, Log-rank test). Also according to Kaplan Meier method analysis, the occurrence of acute rejection over the first post-LT year was associated to an 8.349 times increase in overall mortality ($p = 0.004$, Log-rank test).

Conclusion: Female donor gender was associated to an increase in overall post-LT mortality, especially for male recipients. The occurrence of acute rejection over the first post-LT year was the other independent predictor of mortality in this cohort.

Keywords: Liver transplantation, predictor, prognostic, survival, infection.

ABBREVIATIONS:

ALBI – Albumin-Bilirubin score

AR – Acute rejection during the first post-transplant year

HCC – Hepatocellular carcinoma

MELD - Model for End-Stage Liver Disease

LT – Liver Transplantation

Post-LT – Post-Liver transplantation

HCV– Hepatitis C virus

INTRODUCTION

In the last decade, long-term survival after liver transplantation (LT) has made little progress (1). There is still a shortage of simple and objective parameters capable of identifying patients at high risk of post-LT death.

Several prognostic factors of survival after LT have been identified, including donor age, long cold ischemia time, long warm ischemia time, moderate hepatic steatosis in the donor and others (2-4). The aim of this study was to identify the prognostic factors of mortality in patients undergoing LT.

PATIENTS AND METHODS

All adult patients who underwent a first LT at the authors' institution from December 2011 to December 2018 were included. Pediatric patients (under 18 years of age), partial graft recipients (split livers and partial grafts from live donors), and patients with concurrent transplants (combined liver and kidney transplant) were not included in this analysis. This study was approved by the local ethics committee. The study researchers signed a confidentiality agreement regarding the use of the collected data.

All transplants were performed using the "piggyback" technique. Generally the threshold for performing blood autotransfusion using blood collected by the intraoperative blood recovery device for autotransfusion was 1,000 mL of bleeding (or hemodynamic instability occurrence related to hypovolemia) (5). Fresh frozen plasma, cryoprecipitate, and platelets were administered as needed according to thromboelastographic evaluation.

Abdominal Doppler ultrasonography was performed periodically in all cases as a routine to detect hepatic vascular complications (5). Oral feeding was started in the

intensive care unit shortly after extubation. Immunosuppression was based on the use of tacrolimus, mycophenolate, and steroids.

The study's primary endpoint was overall post-LT patient survival. The patients were followed until their death or until the end of the study period. Post-LT infectious episodes also were studied and characterized. There were no follow-up losses during the study period.

The following variables collected in the immediate pre-transplant period were analyzed: age, gender, ethnicity/race, body mass index (BMI), presence of diabetes mellitus (DM), MELD score, hepatitis C virus (HCV) infection, presence of hepatocellular carcinoma (HCC), infection prior to LT, ascites prior to LT, dialysis prior to LT, total bilirubin (TB), international normalized prothrombin time ratio (INR), albumin, sodium, creatinine, platelets, occurrence of acute rejection during the first post-LT year, and albumin- bilirubin score (ALBI). Data from laboratory tests were collected up to 15 days before LT. Demographic and laboratory data of the donors were also collected and analyzed.

For the identification of the prognostic factors related to each of mortality, univariate analysis was performed using the Cox regression method using the variables described above. Variables which p-value was $<.05$ in each of the univariate analyses for the outcomes were included in multivariable Cox regressions respective to each outcome. For all analyses, p values < 0.05 were considered statistically significant. Analyses were performed using SPSS V.18 software. (IBM Corporation, Armonk, New York, U.S.).

RESULTS

A total of 202 patients who underwent a first LT were included (Table 1). Given the patients analyzed in this study, 118 (58.4%) were male, and the remaining 84 patients (41.6%) were female. The mean age was 54.19 ± 11.66 . The predominant ethnicity was Caucasian (94.7% of patients). Eighty-six patients (28.6%) had a DM. The main cause of end-stage liver disease was HCV infection, accounting for 125 cases (61.9%). Additionally, HCC occurred in 115 patients (56.9%), being the main indication of LT in this cohort. The calculated median MELD score was 13 [IQR = 10 - 19]. Rejection occurred in 25/202 patients (12.37%), being biopsy-proven in 17 patients (68%).

Post-LT survival for the entire cohort of 202 patients as assessed by the Kaplan-Meier method at 1-, 3-, 5-, and 7 years was 81.6%, 73.1%, 67.6%, and 63% (Figure 1). There were 18 deaths during the first 30 days post-LT days (30-day mortality of 8.9%). Between the 31st and 180th days, there were 7 deaths. Between the 181st and 365th day post-LT, other 13 deaths occurred. Overall, a total of 38 deaths occurred during the first post-LT year for the 202 transplant patients, resulting in a one-year mortality of 18.81%.

During the first 30 post-LT days, the main cause of death was graft dysfunction (either primary or secondary to vascular thrombosis or large-for-size grafts [n = 12])). Among the patients who died during the first 30 post-LT days, 3 suffered from hepatic artery thromboses, 2 portal vein thromboses, 4 hemorrhagic shocks. There were 3 abdominal compartment syndromes caused by large-for-size liver grafts. During this period, 5 of the 18 deaths (27.78%) were due to infections.

Between the 31st and 180th day post-LT, the main cause of death was infections (six of the seven deaths were caused by infection). Between days 181 and 365 post-LT, infection was also the main cause of death (eight of the thirteen deaths in this period were caused by infection).

Overall, 63/202 patients (31%) had an infection during the hospitalization in which they received the LT. Besides, 109 of the total of 202 patients (54%) had an infection during the 90 first post-LT days. Eighty seven of the total 121/202 patients (59.9%) in our series had at least one infectious episode during the first post-LT year. For the total of 63 patients with infection during transplant hospitalization, the most common site for infection was sepsis without defining the infectious focus (20 episodes). There were 16 urinary infections, 13 abdominal infections, 11 respiratory infections, 2 oral mucosa infections, and 1 skin infection.

Eleven of these 63 patients had more than one germ involved in the infection episode, and one of these patients had a total of three infection germs. Therefore, the total number of infectious agents was 75. The responsible infectious agents were bacteria in 44 of the 75 episodes (58.7%). There were 6 fungal infections (8%) and 4 viral (5.3%). In the remaining 20 episodes (26.7%). The etiologic agent of the remaining infection has not been defined.

Among the 44 bacteria involved, there were 29 Gram-negatives (65.9%) and 14 (31.8%) Gram positives. The remaining episode of bacterial infection was caused by *Mycobacterium tuberculosis*. There were five episodes of infection with multidrug-resistant (MDR) germs. Among these, there were two cases of *Klebsiella pneumoniae*, one case of infection by *Enterobacter cloacae*, one case by *Enterococcus spp.*, and one case of infection by *Pseudomonas aeruginosa*. Two of these patients died during follow-up, both during the same hospitalization period in which the transplant occurred. The first patient had *Klebsiella pneumoniae* infection, being deceased on the 63rd post-LT day. The second patient died on the 57th post-LT day due to MDR *Pseudomonas aeruginosa* infection.

Table 2a presents the results of univariate analysis by Cox regression with the outcome of mortality occurring throughout the study follow-up. According to this analysis, acute rejection occurring during the first post-LT year (AR) [HR=2.104, [95%CI = 1.262 – 3.629; ($p=0.005$)] and female donor gender (HR= 1.806, [95%CI = 1.091 - 2.988]; $p=0.021$) were the only two predictors of overall post-LT mortality.

Multivariable analysis for the outcome overall mortality (Table 2b), female donor gender [HR=1.918, IC95%=1.150–3.201], ($p=0.013$)] and AR [HR=2.548, IC95%=1.449-4.480, ($p=0.001$)] were the two independent predictors of mortality.

Figure 2a demonstrates the analysis of post-transplant survival using the Kaplan-Meier method, stratified by donor gender. Post-LT survival for patients who received a liver graft from a male donor method at 1, 3, 5, and 7 years was 86.3%, 79.1%, 73.8%, and 71.8% *versus* 77.4%, 64.9%, 59.6%, 54.2% for patients who received liver from a female donor ($p = 0.013$).

Figure 2b depicts the analysis of post-transplant survival stratified by recipient gender. Post-LT survival for male recipients was not different from that of female recipients ($p = 0.45$).

Figure 3 depicts recipient survival stratified both by donor and recipient gender. Comparison over four groups did not reveal statistical difference in post-LT overall survival ($p = 0.957$). The highest survival occurred for male patients receiving a liver from a male donor (1 year = 85.7%, 3 years = 80.1%, 5 years = 73.1% and 7 years = 73.1%), and the lowest survival occurred for male patients receiving a liver graft from female patients (1 year = 75%, 3 years = 68.5%, 5 years = 60.8% and 7 years = 52.6%) (Log Rank test for the comparison, Risk Ratio = 4.816, $p = 0.028$). No statistical differences for the comparisons among the other strata [(Female Donor to Male Recipient *vs.* Male Donor to Male Recipient, $p = 0.213$), (Female donor to Female Recipient *vs.*

Female Donor to Male Recipient, $p = 0.466$), (Female Donor to Female Recipient *vs.* Male donor to Female Recipient, $p = 0.513$), (Male Donor to Male Recipient *vs.* Male Donor to Female Recipient, $p = 0.689$), (Female Donor to Male Recipient *vs.* Male Donor to Female Recipient, $p = 0.12$)].

Survival analysis of 202 consecutive patients stratifying by AR *vs.* no-AR is displayed in Figure 4. Lower survival for patients who suffered from AR (Log rank test: Risk ratio = 8.349, $p = 0.004$) was identified.

The association between the occurrence of infection in the hospital admission in which the patient received the transplant and the number of days of hospitalization was evaluated through linear regression. For this analysis, the 24 patients who died during the transplant admission were excluded (only the 178 patients who survived the transplant admission were included). This comparison between the group of 58 patients who had infection *vs.* the 120 patients who did not have an infection at admission showed that the mean length of stay for patients who had an infection during admission was 32 ± 21 days *vs.* 14 ± 7 days ($p < 0.0001$).

Univariate analysis was performed to study the correlation between the variables under study and the outcome of infection in 90 days (Table 5). According to this analysis, none of the variables studied was correlated with the occurrence of infection during the first 90 post-LT days.

DISCUSSION

The present study consists of an analysis of the results of 202 adult patients undergoing LT at a single center. The main cause of end-stage liver disease was cirrhosis secondary to HCV, which occurred in 125 out of 202 cases (61.9%). The main indication to LT was with or without HCC. Post-LT survival at 1, 3, 5 and 7 years was within international parameters (6-8), having been about 10% higher than the average of Brazilian centers (9). Multivariate analyses revealed female donor gender and the occurrence of acute rejection as the only two predictors of post-TXH mortality.

In the present study, female donor was associated with a 1.91-fold risk (91.8 % increase) in overall post-LT mortality. Remarkably, the association of female gender to recipient mortality was stronger for male recipients. Indeed, male recipients who received liver from female donors experienced a 4.8 times increase in overall mortality as compared to male recipients who received livers from male donors (12% more mortality at 5 years; 21% more mortality 7 years post-LT). Notably, recipient gender alone was not a predictor of mortality. The few literature suited on the subject also detected a decrease in post-LT survival for male recipients receiving liver grafts from female donors (6-12). A recent systematic review and metaanalysis showed that this combination donor-recipient gender was associated to an 83% decrease in post-LT survival (13). Do date, the reason for this inferior survival was not elucidated yet. The authors postulate that it may be related to different sizes among human males and females, possibly a small-for-size effect (13).

In the present study, AR was an independent predictor of post-LT mortality. Multivariate analysis revealed that AR was associated to a hazard ratio of 2.5 times for post-LT overall mortality. The survival analysis by the Kaplan-Meier method revealed a risk ratio of 8.35 death for recipients who experienced AR (during the first post-LT year) vs. the remaining patients. Levitsky *et al.* analyzed a total of 45,423 LT recipients from

the Scientific Registry of Transplant Recipients of North America (14). The authors detected that biopsy proven rejection during the first 6 months following LT was associated to a 66% increase in the rates of death. This risk was much lower than the one observed in our cohort (250% increase).

Post-transplant infection was not a predictor of mortality in this study. However, infection was associated with a significant increase in post-transplant hospital stay. It is possible that greater rigor in immunosuppression could prevent the occurrence of infection in patients undergoing LT, positively impacting the long-term survival. The most common site for infection in our series was sepsis without a defined infectious site, with a total of 20 episodes (31.8%). The abdomen, the most common site of infection in literature studies, was only the third most common site of infection in the present study (20.6% of cases). These data differ in relation to two recent review articles, which establish the abdomen as the most common site of infection in LT recipients (15-16).

The present study has some limitations. The main one is the retrospective design. The nature of retrospective studies increases the chance of measurement biases. The absence of randomization is another limitation. However, it would be impossible to randomize LT patients to receive a liver graft from a specific donor gender. The other limitation of this study is that some of the AR episodes (22%) were not biopsy proven. As happened to another recent study that was performed at another center of Porto Alegre, Brazil, not all patients underwent without laboratory alterations did not undergo percutaneous biopsy (17). Biopsy is an invasive procedure, and the protocol adopted here was to increase immunosuppression and to give bolus of methylprednisolone to patients with unexplained elevations of transaminases. Patients' whose enzyme elevations were resistant to this regimen underwent percutaneous biopsy of the liver allograft.

In summary, post-LT infection was not a predictor of mortality, but was associated with a significant increase in post-transplant hospital stay. Female donor was an independent predictor of post-LT mortality, with almost 92% increase in overall mortality. In addition, allocation of those livers from female donors to male recipients led to a further increase in post-LT mortality. Thus, allocation of liver allografts from female donors to male recipients should be viewed with caution. Minimizing other potentially deleterious variables such as cold and warm ischemia and rigorous donor-to-recipient size matching and minimizing should be attempted in this setting. AR occurring in the post-LT year also was associated with a significant increase in the mortality of LT recipients. Rigorous immunosuppression should be attempted in order to prevent the occurrence of AR as an attempt to lead to increased post-LT long-term survival.

REFERENCES:

1. Rana A, Ackah RL, Webb GJ, Halazun KJ, Vierling JM, Liu H, et al. No Gains in Long-Term Survival After Liver Transplantation Over the Past Three Decades. *Ann Surg*. 2018.
2. Adam R, Sanchez C, Astarcioglu I, Bismuth H. (1995) Deleterious effect of extended cold ischemia time on the posttransplant outcome of aged livers. *Transplant Proc* 27:1181-1183.
2. Deschenes M, Forbes C, Tchervenkov J, Barkun J, Metrakos P, Tector J, et al. (1999) Use of older donor livers is associated with more extensive ischemic damage on intraoperative biopsies during liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 5:357-361.
3. Chedid MF, Rosen CB, Nyberg SL, Heimbach JK. Excellent long-term patient and graft survival are possible with the use of livers from deceased septuagenarian and octogenarian donors. *HPB (Oxford)* 2014; 16: 852-8.
4. Bernardi N, Chedid MF, Grezzana-Filho TMJ, Chedid AD, Pinto MA, Leipnitz, et al. Pre-transplant ALBI grade 3 is associated with increased mortality after liver transplantation, *Dig Dis Sci* 2019; 1695-1704.
5. Pinto MA, Grezzana-Filho TJM, Chedid AD, Leipnitz I, Prediger JE, Alvares-da-Silva MR, de Araújo A, Zahler S, Lopes BB, Giampaoli AZD, Krueel CRP, Chedid MF. Impact of intraoperative blood salvage and autologous transfusion during liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Langenbecks Arch Surg*. 2021;406:67-74.
6. Kahn D, Gavalier JS, Makowka L, van Thiel DH. Gender of donor influences outcome after orthotopic liver transplantation in adults. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1485-1488.
7. Marino IR, Doyle HR, Aldrighetti L, Doria C, McMichael J, Gayowski T, Fung JJ, Tzakis AG, Starzl TE. Effect of donor age and sex on the outcome of liver transplantation. *Hepatology* 1995; 22: 1754-1762.

8. Grande L, Rull A, Rimola A, Manyalic M, Cabrer C, Garcia-Valdecasas JC, Navasa M, Fuster J, Lacy AM, González FX, López-Boado MA, Visa J. Impact of donor gender on graft survival after liver transplantation. *Transplant Proc* 1997; 29: 3373-3374.
9. Berrevoet F, Hesse UJ, de Laere S, Jacobs B, Pattyn P, de Hemptinne B. Impact of donor and recipient gender on liver transplantation. *Transplant Proc* 1997; 29: 3431-3432.
10. Brooks BK, Levy MF, Jennings LW, Abbasoglu O, Vodapally M, Goldstein RM, Husberg BS, Gonwa TA, Klintmalm GB. Influence of donor and recipient gender on the outcome of liver transplantation. *Transplant Proc* 1997; 29: 475-476.
11. Croome KP, Segal D, Hernandez-Alejandro R, Adams PC, Thomson A, Chandok N. Female donor to male recipient gender discordance results in inferior graft survival: a prospective study of 1,042 liver transplants. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21: 269-274.
12. Grąt M, Lewandowski Z, Patkowski W, Wronka KM, Grąt K, Krasnodębski M, Ligocka J, Zborowska H, Krawczyk M. Relevance of male-to-female sex mismatch in liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Ann Transplant* 2015; 20: 116-123.
13. Lai Q, Giovanardi F, Melandro F, Larghi Laureiro Z, Merli M, Lattanzi B, Hassan R, Rossi M, Mennini G. Donor-to-recipient gender match in liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*, 2018; 28;24(20):2203-2210.
14. Levitsky J, Goldberg D, Smith AR, Mansfield SA, Gillespie BW, Merion RM, Lok AS, Levy G, Kulik L, Abecassis M, Shaked A. Acute Rejection Increases Risk of Graft Failure and Death in Recent Liver Transplant Recipients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Apr;15(4):584-593.

15. Green M. Introduction: Infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13 Suppl 4:3-8.

16. Kritikos A, Manuel O. Bloodstream infections after solid-organ transplantation. *Virulence.* 2016;7:329-40.

17. Maciel NB, Schwambach KH, Blatt CR. Liver Transplantation: Tacrolimus Blood Levels Variation and Survival, Rejection and Death Outcomes. *Arq Gastroenterol.*2021;58:370-376.

TABLES

TABLE 1. Demographic variables of 202 consecutive who underwent liver transplantation at a single center

	N (%)	Mean ± DP	Median + Iqr
Age		54.19 +- 11.66	57 (Iqr 49.75 – 62)
Male Gender	N =118 (58.4%)		
Body Mass Index (BMI)		27.76 +- 5.457	27 (Iqr 24 – 31)
MELD Score		16 +- 9	13 (Iqr 10 - 19)
MELD-Na Score		16 +- 8	13 (Iqr 10 – 19)
HCV infection	N =125 (61,9%)		
Hepatocellular Carcinoma (HCC)	N = 115 (56,9%)		
Albumin		3.18 +- 0.73	3 (Iqr 3 – 3.5)
Bilirubin		4.51 +- 8.4	1,70 (Iqr 0.9 – 3.22)
INR		1. 77 +- 1,58	1,37 (Iqr 1.21 –1.68)
Sodium		139.66 +- 4.13	
Creatinine		1.04 +- 0.84	0,8 (Iqr 0.66 – 1.07)
Diabetes	N = 86 (28.3%)		

TABLE 2A.

Univariate analysis of the factors to the outcome overall death (entire post-transplant follow-up) of 202 consecutive patients who underwent liver transplantation at a single center

	Hazard Ratio [IC 95%]	<i>p-Value</i>
Age	0.996[0.976 – 1.016]	0.677
Female Gender	0.830[0.511 – 1.348]	0.451
Body Mass Index (BMI)	0.032[0.980 – 1.087]	0.235
Diabetes	1.367[0.836 – 2.237]	0.213
MELD Score	1.003[0.977 – 1.031]	0.811
MELD-Na Score	1.003[0.977 – 1.030]	0.840
HCV Infection	0.912[0.563 – 1.477]	0.708
Hepatocellular Carcinoma (HCC)	1.003[0.623 – 1.614]	0.991
Total Bilirubin	1.011[0.986 – 1.037]	0.389
INR	0.886[0.702 – 1.118]	0.309
Sodium	1.008[0.951 – 1.068]	0.788
Creatinine	0.828[0.573 – 1.196]	0.314
Platelets/20,000	1.022[0.960 – 1.088]	0.501
Albumin	0.749[0.546 – 1.027]	0.072
Albumin–Bilirubina Grade (ALBI) 2 – categories grade 1/grade 2 ref (≤ -1.39) grade 3 (>-1.39)	1.155[0.668 – 1.995]	0.606
Pre-Transplant Dialysis	1.124[0.486 - 2.598]	0.785
Infection Prior to LT	1.301[0.744 – 2.275]	0.355
Ascites Prior to LT	1.405[0.876 – 2.253]	0.158
<u>Acute Rejection During First Post-LT Year</u>	<u>2.104[1.262 – 3.629]</u>	<u>0.005</u>
Donor Infection	0.956[0.550 – 1.644]	0.875
Donor Age	1.011[0.996 – 1.027]	0.154
<u>Donor Gender, Female</u>	<u>1.806[1.091 – 2.988]</u>	<u>0.021</u>
Infection, Receptor During Transplant Hospitalization	0.793[0.468 – 1.345]	0.390
Infection During First 90 Post-Transplant Days	0.646[0.403 – 1.035]	0.069
Infection During First Year	0.689[0.430 – 1.104]	0.121

TABLE 2B.

Multivariate Analysis of factors associated with mortality in the entire post-transplant follow-up period of 202 consecutive patients who underwent liver transplantation at a single center

	Hazard Ratio [IC 95%]	<i>p-Value</i>
<u>Donor Gender Female</u>	<u>1.918 [1.150 – 3.201]</u>	<u>0.013</u>
<u>Acute Rejection During First Post-LT Year</u>	<u>2.548 [1.449 – 4.480]</u>	<u>0.001</u>

FIGURES

Figure 1.

Survival Analysis of 202 consecutive patients who underwent liver transplantation at a single center

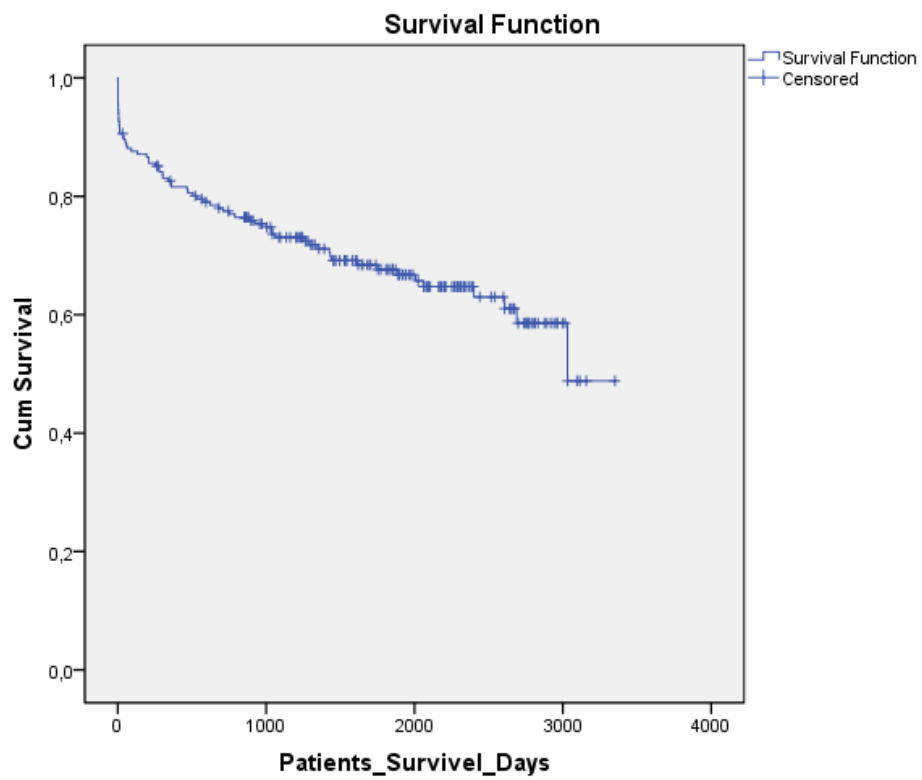


Figure 2a.

Survival Analysis of 202 consecutive patients who underwent liver transplantation at a single center stratifying by donor gender, depicting a lower survival for patients who received a liver graft from a female donor ($p = 0,013$).

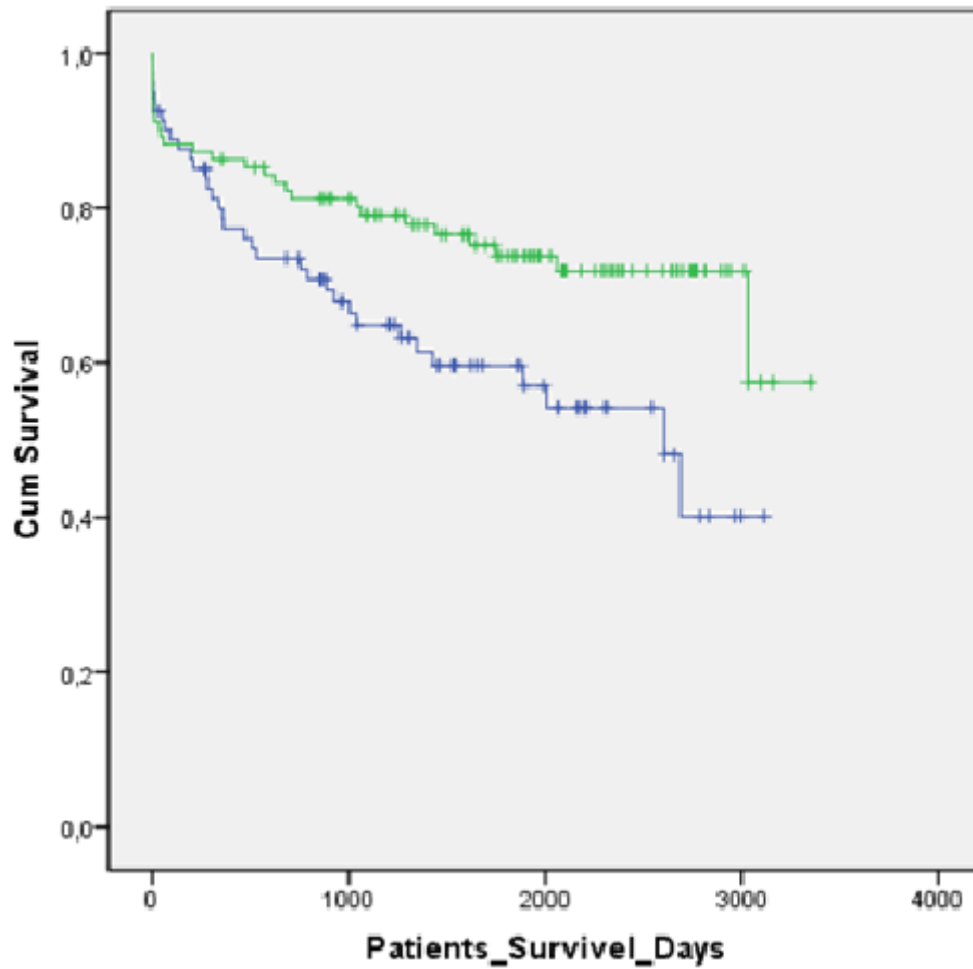


Figure 2b.

Survival Analysis of 202 consecutive patients who underwent liver transplantation at a single center stratifying by recipient gender, depicting a similar survival ($p = 0,45$).

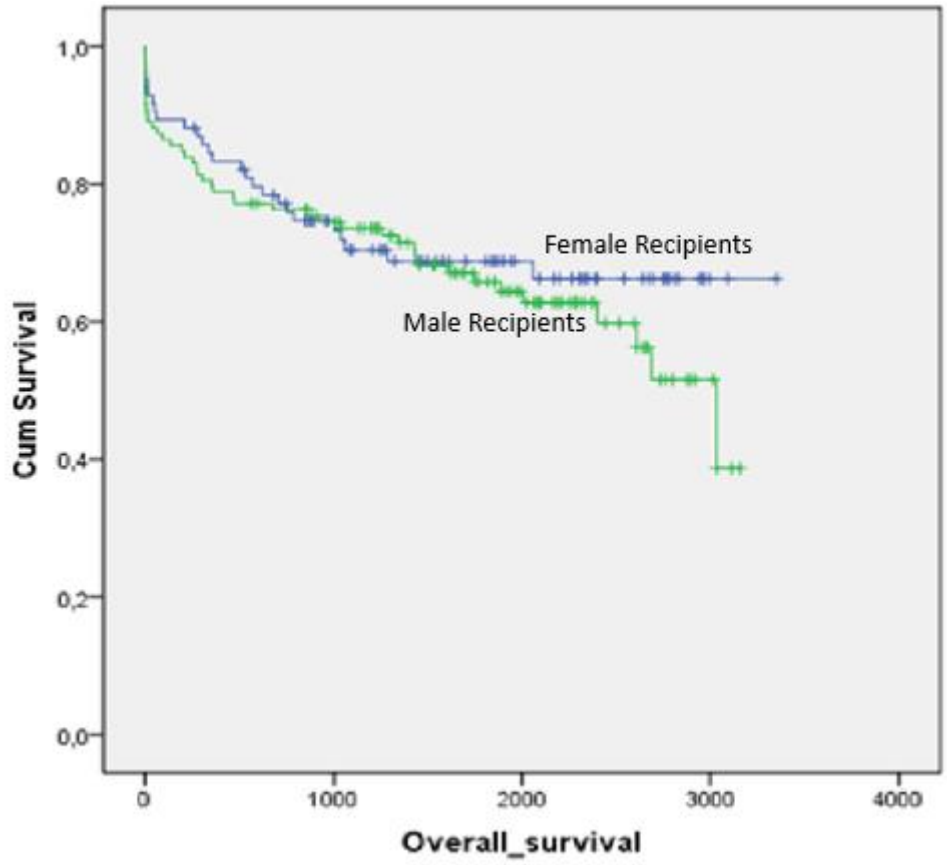


Figure 3.

Survival Analysis of 202 consecutive patients who underwent liver transplantation at a single center stratifying in four groups by donor and recipient gender.

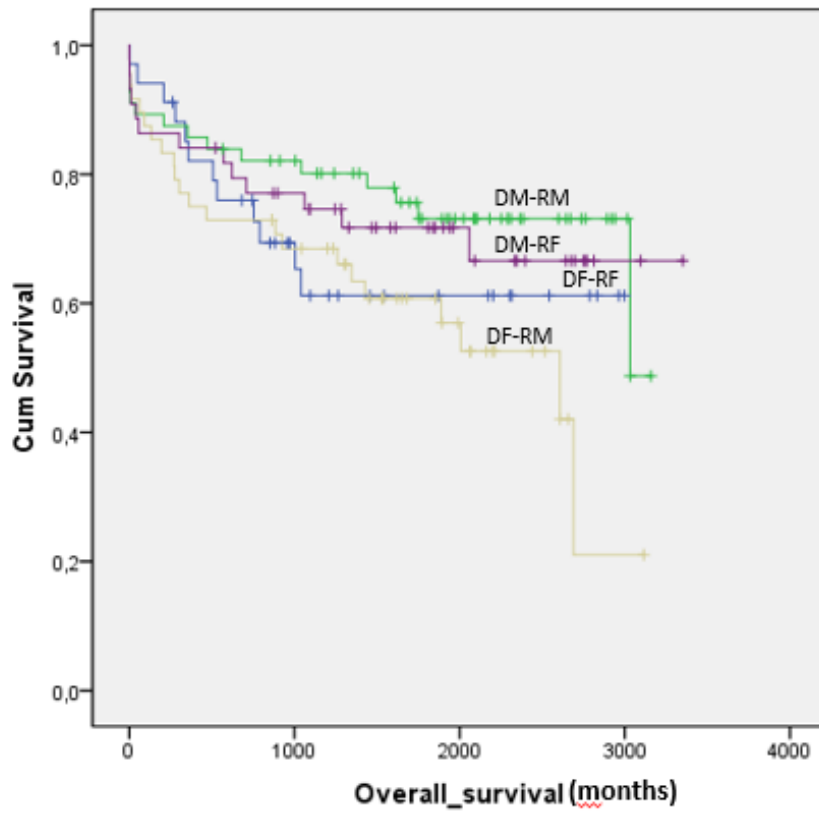
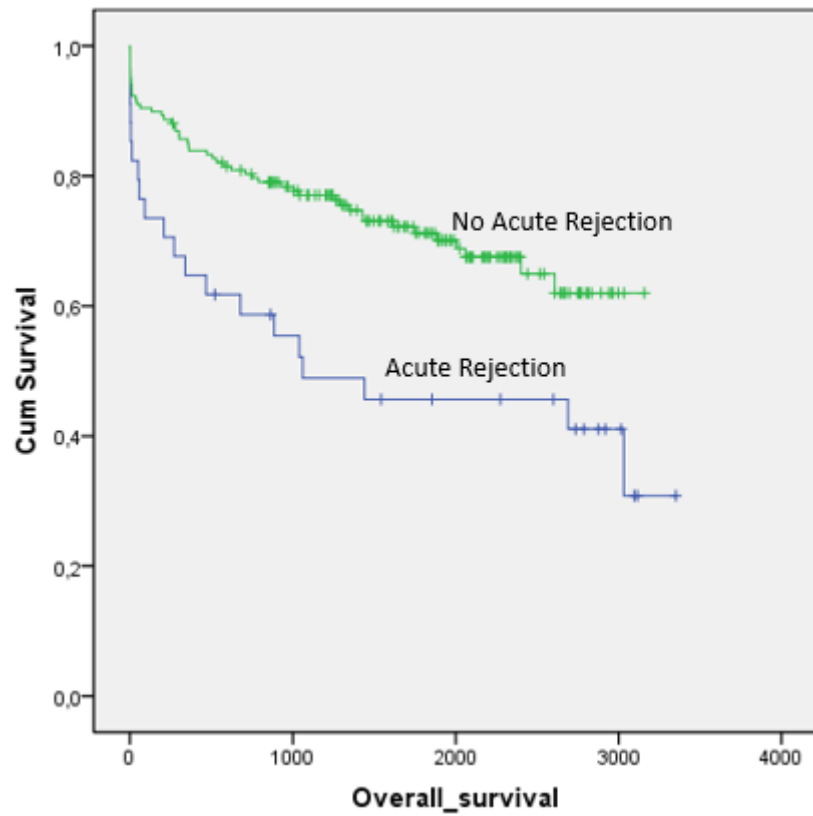


Figure 4.

Survival Analysis of 202 consecutive patients who underwent liver transplantation at a single center stratifying by acute rejection, depicting a lower survival for patients who suffered from acute rejection (Log rank test: Risk ratio = 8.349, $p = 0.004$).



7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

- A rejeição aguda ocorrendo no primeiro ano pós-transplante apresentou impacto com um aumento de mortalidade dos pacientes transplantados de fígado.
- É possível que um maior rigor na imunossupressão possa prevenir a ocorrência de rejeição aguda em receptores de TXH, tendo possível impacto na sobrevida ao longo prazo
- Gênero do receptor não foi um preditor de mortalidade.
- Doador do gênero feminino constitui-se em fator independente de mortalidade, estando associado a um risco de 1,92 vezes (92 % de aumento) na mortalidade.
- Receptores do gênero masculino que receberam fígado de doadores cadáveres do gênero feminino apresentaram aumento de mortalidade significativa quando comparados aos que receberam fígados de doadores do gênero masculino (12% em 5 anos e 21% em 7 anos pós-transplante).
- Infecção pós-transplante não foi um preditor de mortalidade, mas esteve associada a um significativo aumento no tempo de internação hospitalar pós-transplante hepático