

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL - UFRGS

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS CIRÚRGICAS

Nicole Bernardi

**FATORES PREDITORES DE MORTALIDADE EM PACIENTES SUBMETIDOS A
TRANSPLANTE HEPÁTICO**

Orientador: Prof. Dr. Cleber Rosito Pinto Kruel

Corientador: Márcio Fernandes Chedid

2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL - UFRGS

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS CIRÚRGICAS

Nicole Bernardi

**FATORES PREDITORES DE MORTALIDADE EM PACIENTES SUBMETIDOS A
TRANSPLANTE HEPÁTICO**

Dissertação apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Medicina:
Ciências Cirúrgicas para Obtenção do
Título de Mestre em Medicina: Cirurgia

Orientador: Prof. Dr. Cleber Rosito Pinto Kruehl

Corientador: Márcio Fernandes Chedid

2018

CIP - Catalogação na Publicação

Bernardi, Nicole
Fatores preditores de mortalidade em pacientes
submetidos a transplante hepático / Nicole Bernardi.
-- 2018.
71 f.
Orientador: Cleber Kruel.

Coorientador: Márcio Chedid.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2018.

1. transplante hepático. 2. preditor. 3. fatores
prognósticos. 4. sobrevida. 5. albumina-bilirrubina.
I. Kruel, Cleber, orient. II. Chedid, Márcio,
coorient. III. Título.

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

DEDICATÓRIA

À minha família que me deu o apoio necessário para que eu pudesse estudar e concluir esse mestrado.

Ao meu companheiro em especial, pois além do suporte para que pudesse continuar estudando, foi quem mais me incentivou a seguir adiante mesmo nos momentos mais difíceis.

AGRADECIMENTOS

Ao meu companheiro Tiago Porto por me incentivar a estudar sempre e pelo apoio em todo decorrer dessa pesquisa.

À minha família pelo apoio e pela compreensão nos momentos de ausência.

À nutricionista e amiga Léa Guerra pelo estímulo ao ingresso no mestrado e pela grande amizade.

Ao meu orientador, Professor Dr. Cleber Rosito Pinto Krueel, pela oportunidade de realizar essa etapa em minha formação profissional.

Ao Dr. Márcio Fernandes Chedid pelo tempo despendido e importante apoio na realização das análises e conclusão deste trabalho.

Ao Dr. Marcelo de Abreu Pinto, pela dedicação e auxílio na confecção do artigo.

À Nutricionista Thaís Ortiz Hammes pelo auxílio prestado sempre que precisei.

Ao Dr. Galia e Fernando pela acolhida e pela oportunidade do exercício da atividade de docente.

À equipe de Transplante e Gastroenterologia, pois graças ao trabalho realizado no hospital pude concretizar essa pesquisa.

Ao Serviço de Cirurgia do Aparelho Digestivo pela cedência da área física e banco de dados, sem os quais não poderia concluir esse trabalho.

Ao Programa de Pós-Graduação em Medicina - Ciências Cirúrgicas pela oportunidade de aprendizado e e formação acadêmica.

Aos amigos queridos que sempre estiveram ao meu lado me incentivando e entendendo os momentos de distância.

“Enquanto o coração sonha e atrai a partitura do bandolin,
lá dentro tu filtras e repartes, separas e divides, multiplicas e engraxas,
sobes e recolhes os fios e os gramas da vida,
os últimos licores, as íntimas essências.”

Ode ao Fígado – Pablo Neruda

LISTA DE ABREVIATURAS

ALBI – Albumina-bilirrubina

CHC - Carcinoma Hepatocelular

CTP - Child-Turcotte-Pugh

DHA – Doença Hepática Alcoólica

DHGNA – Doença Hepática Gordurosa Não-alcoólica

DM – Diabetes Melitus

EHNA – Esteato-hepatite não alcoólica

GPS - índice prognóstico modificado de Glasgow

HBV - Vírus da hepatite B

HCV – Vírus da hepatite C

INR – Razão internacional normalizada do tempo de protrombina

MELD - Model for Endstage Liver DiseaseI

PNI – Índice Prognóstico nutricional

RNL – Relação neutrófilo linfócito

RPL – Relação plaquetas linfócitos

TXH – Transplante Hepático

SUMÁRIO

Introdução.....	9
Revisão da Literatura.....	11
Referências da Revisão.....	25
Objetivos.....	31
Artigo Original em Português.....	32
Artigo Original em Inglês	53

INTRODUÇÃO

De acordo com os estudos feitos nos EUA, a infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) é a maior causa de transplante hepático (TXH) [1], englobando em torno de 33% de todos os transplantes realizados [2]. No Brasil, assim como em vários países, a heptaopatia crônica causada pelo HCV é a indicação mais comum de TXH, tanto transplante intervivos como transplante com doador cadavérico [3]. Entretanto, apesar de as hepatites virais serem a principal causa de transplante, existe elevado grau de variação geográfica em sua distribuição [4].

A esteatohepatite não-alccólica (EHNA) e o alcoolismo são, respectivamente, a segunda e terceira etiologias mais comuns de doença hepática terminal levando ao transplante de fígado [5]. Outras etiologias menos comuns são colangite esclerosante, cirrose biliar primária, hepatite auto-imune, cirrose biliar secundária, entre outras [6].

Atualmente, o transplante de fígado constitui-se na terapia mais efetiva para pacientes com doença hepática crônica em estágio final, apresentando sobrevida em 1 ano superior a 80% nos centros de referência [6, 7]. Com a evolução do procedimento e o aumento progressivo nos resultados, essa modalidade terapêutica ganhou maior credibilidade junto a comunidade científica mundial. Aumentaram os números de transplantes realizados em todo mundo e, mesmo com essa expansão, a lista de espera por um órgão também cresceu [8].

A taxa de mortalidade em lista de espera para transplante de fígado pode chegar a 28% [9]. Diversos estudos tem demonstrado diferentes fatores de risco associados a mortalidade em lista de espera. Diferentes variáveis podem influenciar a sobrevida de pacientes que estão a espera de um fígado, incluindo idade, presença de ascite [8],

encefalopatia, ascite [10], hipertensão portal, o estágio da doença, hiponatremia [11] hipoalbuminemia, estado nutricional [12,13], dentre outros fatores listados na literatura.

O TXH é um procedimento com considerável morbi-mortalidade [14]. As causas de óbito e os fatores prognósticos de mortalidade podem ser diversos e incluem aspectos pré-cirúrgicos, condições ocorridas durante o procedimento e até fatores pós-cirúrgicos [14]. A literatura ainda é um pouco controversa quando se analisa as principais razões que contribuem para a mortalidade pós-cirúrgica.

Faz-se necessário analisar os fatores preditores de mortalidade pós-TXH. Como consequência, indentificando-se esses fatores de risco, os pacientes poderão receber atenção especial no atendimento. Através desse conhecimento almeja-se otimizar o atendimento aos pacientes em risco e proporcionar melhora nos resultados do seu tratamento.

REVISÃO DE LITERATURA

Etiologias da doença hepática terminal

Atualmente, o HCV é a maior causa de indicação para TXH no mundo ocidental [15]. A hepatite C, inicialmente denominada “hepatite não A não B”, foi anteriormente identificada como uma heptatite viral putativa, que ocorria após o uso de drogas intravenosas ou transfusão de produtos sanguíneos [15]. Apenas em 1989, com a identificação do seu agente etiológico, o HCV foi eluciado e atraiu grande importância entre as causas de doença hepática [3].

Globalmente, a epidemiologia do HCV predispõe maior vulnerabilidade entre indivíduos de determinadas gerações [3]. A maior prevalência de HCV é relatada em pessoas que nasceram entre os anos 1945 e 1963 [3]. Tal fato pode ser atribuído às altas taxas de novas infecções entre os jovens adultos devido, principalmente, a produtos sanguíneos contaminados, abuso de drogas e comportamento sexual de alto risco entre as décadas dos anos 1970 a 1980 [1]. No Brasil, as formas preferenciais de contaminação do HCV foram através do uso de drogas injetáveis, hemodiálise, transfusão de sangue e hemoderivados e outros procedimentos médicos invasivos, sobretudo até o início de 1990 [3].

Existem mais de 170 milhões de pessoas com infecção crônica pelo HCV e quase 4 milhões de pessoas recém-infectadas a cada ano em todo mundo [16]. A infecção pelo HCV já afeta 2,8% da população mundial [17]. No Brasil, existem cerca de 2 a 2,5 milhões de pessoas infectadas, o que representa 1,3% da população [18].

As hepatites virais são responsáveis por 1,4 milhão de óbitos anualmente em todo o mundo e constituem um enorme desafio a saúde pública [19]. Essa alta taxa de mortalidade é consequência de suas formas agudas graves ou, principalmente, pelas complicações das formas descompensadas crônicas ou por hepatocarcinoma [20]. No Brasil, a hepatite C é responsável pela maior causa de óbito entre as hepatites virais [19].

Trata-se de uma doença silenciosa, por isso poucos casos são diagnosticados na fase aguda. A manifestação clínica acontece, geralmente, em fases mais avançadas [18]. No Brasil estima-se que apenas 20% dos indivíduos infectados pelo HCV tenham sido diagnosticados e menos de 5% tratados [18].

A duração da infecção pelo vírus da hepatite C, associada a outros fatores virais e também do próprio hospedeiro, representa um importante fator de risco para doença hepática progressiva [1]. A cirrose, juntamente com a descompensação hepática e o carcinoma hepatocelular (CHC), são a maior carga da doença provocada pelo HCV [21]. Dentre as afecções crônicas do fígado, é considerada a maior causa de hepatopatias e morbimortalidade [4].

Assim como a hepatite C, a infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) também pode evoluir para formas mais graves, como doença hepática crônica, cirrose e CHC [22]. A evolução crônica do HBV ocorre em 5 a 10% dos pacientes adultos infectados e em 90% das crianças menores de 5 anos infectadas pelo vírus. A infecção crônica pelo HBV ainda possui uma particularidade em especial: pode evoluir para CHC independentemente da ocorrência da cirrose [4].

É um grave problema de saúde pública no mundo e estima-se que mais de 350 milhões de pessoas estejam infectadas pelo HBV, das quais morrem 500 mil por ano [22]. A China possui uma das maiores taxas de infecção por HBV e a indicação para TXH por HBV pode variar de 10-20 a 90% [23]. No Brasil, a infecção pelo HBV é a segunda maior causa de morte entre as hepatites virais. Entre 2000 e 2015 foram identificados mais de 13 mil óbitos relacionados ao HBV, sendo a maioria (42%) na região sudeste do país [19].

Outra grande causa de doença hepática é doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA)/esteato-hepatite não-alcoólica (EHNA). Estima-se que a DHGNA afeta cerca de 30% da população geral de países desenvolvidos, sendo que essa prevalência aumenta em indivíduos obesos, variando de 75 a 92% [24]. De acordo com último relatório anual da *Organ Procurement and Transplantation Network and Scientific Registry os Transplant Recipients* (OPTN/SRTR), em 2016 houve um aumento considerável de indicação para TXH DHGNA/EHNA e doença hepática alcoólica (DHA) [25].

O crescimento de TXH para DHGNA/EHNA deve-se também ao aumento do número de receptores obesos [25], pois esta doença está fortemente associada a obesidade e síndrome metabólica [5]. Na EHNA, a esteatose está associada a inflamação crônica e pode evoluir para cirrose e CHC. Porém, a progressão para cirrose é variável e depende de vários fatores, entre eles, genéticos e ambientais [5]. Até 2015 estima-se que 25 milhões de americanos terão EHNA, dos quais espera-se que 20% desenvolvam cirrose ou CHC [26].

A partir de 2001 a *United Network Organ Sharing* (UNOS) incluiu a EHNA como critério de diagnóstico primário para indicação de TXH e desde então o número de receptores portadores de EHNA aumentou [26]. Estudos anteriores sugerem que a maioria dos pacientes diagnosticados com cirrose criptogênica possuíam EHNA não diagnosticada, desta forma justifica-se parte do aumento da indicação para TXH por EHNA [2].

Com o impacto da terapia para HCV e o aumento da DHGNA, a DHA, que também causa falência hepática e CHC, tem sido reportada como causa comum de doença hepática crônica [27]. O desenvolvimento da DHA depende de fatores ambientais e do próprio hospedeiro, além do consumo de álcool em si. Porém, os fatores mais relevantes para a progressão da doença são: a duração do abuso de álcool, o padrão de consumo e a quantidade consumida [28].

Atualmente o TXH é o tratamento mais eficaz para doenças hepáticas. É a alternativa indicada nos casos terminais, onde a mortalidade chega a 70% ao final de 12 meses. Para a indicação do momento mais adequado à realização do TXH é importante conhecer a história natural da doença e os fatores prognósticos envolvidos [6]. Para avaliação dos candidatos a TXH devem ser utilizados indicadores da gravidade da doença hepática [29].

Estratificação da gravidade da doença hepática terminal

Para identificar pacientes em alto risco é necessário utilizar modelos prognósticos. A classificação Child-Pugh, conhecida como Child-Turcotte-Pugh (CTP), foi inicialmente proposta por Child e Turcotte para prever risco cirúrgico em pacientes

submetidos a cirurgia portossistêmica para sangramento de varizes. O modelo primário incluía a presença de ascite, a gravidade da encefalopatia, o estado nutricional e os níveis de bilirrubina e albumina. Posteriormente foi modificado, incluindo o tempo de protrombina e a retirada do estado nutricional [30]. Vários estudos demonstram que a classificação CTP pode fornecer informações prognósticas precisas associadas as complicações e situações clínicas da cirrose [31]. A classificação CTP é amplamente utilizada na prática clínica para avaliar a gravidade da disfunção hepática. [30].

Posteriormente foi criado o escore MELD (Model for End-stage Liver Disease), iniciado pela *Mayo Clinic Group* em 2000. O escore MELD foi originalmente desenvolvido para prever mortalidade de pacientes submetidos à derivação portossistêmica intra-hepática transjugular. Para obtenção do escore MELD é necessário fazer um cálculo que utiliza bilirrubina, creatinina sérica e a razão normalizada internacional do tempo de protrombina (INR) [31]. Tanto o score MELD quanto a classificação CTP são utilizados em pacientes com doença hepática terminal como indicadores de gravidade da insuficiência hepática [32].

Transplante Hepático - TXH

O TXH é o tratamento de rotina para pacientes com doença hepática terminal e falência hepática. A sobrevida dos pacientes submetidos a transplante de fígado tem aumentado graças aos avanços das técnicas cirúrgicas, da anestesia, dos cuidados intensivos, e dos imunossupressores [33].

A utilização do TXH para o tratamento de pacientes foi descrita cientificamente pela primeira vez em 1955, por Welch. Naquela época, foi sugerido um transplante de

fígado ectópico na cavidade abdominal. Três anos depois, em 1958, Francis Moore, descreveu a técnica do transplante ortópico em cães [34].

O primeiro TXH foi realizado nos EUA, por Thomas E. Starzl, na década de 60 [35]. Nenhum paciente sobreviveu mais que 23 dias nos primeiros cinco transplantes. Diante das dificuldades para realizar os procedimentos, Starzl foi desenvolvendo lentamente os princípios e procedimentos que norteiam os transplantes de fígado até os dias atuais [34].

Desde então, este procedimento tem evoluído com o passar dos anos e acumulando progressos [36]. Nos últimos trinta anos, graças aos avanços da terapia imunossupressora e de outros avanços, houve um aumento significativo na sobrevivência dos pacientes [37]. No momento atual, decorridos mais de 40 anos do primeiro transplante, realizam-se mais de 40 mil cirurgias ao ano no mundo inteiro [34].

No Brasil, o primeiro TXH com êxito foi realizado em 1985, no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. Alguns anos depois surgiram grupos, pertencentes a outras capitais, que também iniciaram seus programas [36]. O número de equipes transplantadoras aumentou nas últimas duas décadas, com maior concentração nas regiões sul e sudeste do país [34].

Segundo a Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO), o Brasil é o segundo, entre trinta países, em número absoluto de transplantes hepáticos [38]. Este aumento reflete um maior número de doadores falecidos [39].

Em 2017, houve um crescimento do número de transplantes hepáticos no Brasil, tanto com doador vivo, quanto com falecido. De Janeiro a Junho de 2017, foram

realizados 1011 transplantes de fígado no país, sendo que o Rio Grande do sul (RS) é o sexto estado com maior número de cirurgias, contabilizando 68 transplantes hepáticos em seis meses [40].

Apesar do crescimento do número de transplantes, em Junho de 2017 ainda havia 1203 pacientes ativos em lista de espera para TXH no Brasil. Destes, 153 são provenientes do RS. No primeiro semestre de 2017 no RS, 99 pacientes ingressaram na lista de espera e 22 faleceram enquanto aguardavam [40].

Para alocação do fígado no Brasil e em vários outros países, existe uma política baseada na emergência da lista de espera. O escore MELD, o qual estima a mortalidade em 90 dias, foi implementado como sistema prioritário nos EUA em 2002 e no Brasil em 2006 [9,11]. A pontuação do escore MELD tem servido como ferramenta de locação de órgãos para pacientes com doença hepática crônica listados para TXH [41].

Fatores prognósticos e sobrevida em TXH

Apesar de o TXH ser uma estratégia que salva vidas de indivíduos com lesão hepática irreversível, este procedimento é limitado pela escassez de doadores de órgãos adequados [8]. A incidência acumulada de doença hepática em todo o mundo acarreta em uma diminuição de órgãos disponíveis e com isso o tempo em lista de espera aumenta [8,9]. Em 2015 o tempo de espera em lista nos EUA foi de 9 meses e na região europeia foi de aproximadamente 10 meses. Nos EUA, 19,8% dos pacientes morreram a espera de um transplante de fígado, o que foi comparável com a mortalidade de 18,4% ocorrida na Europa [8].

Quando se trata de TXH existe uma grande diferença entre mortalidade pós-transplante e mortalidade em lista de espera [41]. As taxas de mortalidade em lista de espera variam entre 10 e 28%. Apesar de a utilização do escore MELD ser a forma utilizada para priorizar a alocação de órgãos, alguns estudos tem criticado esse sistema por não acharem benefícios em seu uso [9].

Nos EUA, o impacto da utilização do escore MELD no sistema de locação de órgãos, tem sido demonstrado através da diminuição de novas listas de espera para TXH e remoções devido a progressão da doença ou à morte. Entretanto, algumas pesquisas clínicas revelaram elevadas taxa de mortalidade em alguns pacientes cirróticos mesmo com baixos MELD [11]. Sugere-se que para determinadas populações, esse sistema pode não aferir com precisão a mortalidade desses pacientes. Atualmente, reconhece-se que fatores além do escore MELD também influenciam outros desfechos na lista, mortalidade e risco pré-operatório [12].

Outros fatores, além dos incorporados ao escore MELD, estão associados à mortalidade. O papel da hiponatremia como preditor de mortalidade já foi demonstrado em pacientes candidatos a TXH [11]. Pensando nisso, foi desenvolvido o escore MELD sódio (MELD-Na), que utiliza os mesmos exames laboratoriais avaliados no MELD, acrescentando a concentração de sódio sérico. Estudos têm demonstrado que o MELD-Na é melhor preditor de mortalidade em pacientes em lista de espera para TXH que o MELD isolado [11].

Pesquisas têm demonstrado que a hipoalbuminemia possui impacto prognóstico negativo em pacientes candidatos a TXH mesmo após ajustar à pontuação do MELD a

concentração de sódio sérico [12,13]. Nestes estudos, adicionando a albumina ao MELD-Na, para gerar um MELD que utiliza 5 variáveis, melhorou a predição de mortalidade a curto prazo quando comparado com o MELD isolado ou o MELD-Na [12, 13].

Modificar o MELD incorporando a sarcopenia tem demonstrado resultados favoráveis. O acréscimo da sarcopenia a esse sistema (MELD-sarcopenia) foi associado a melhoria na predição de mortalidade em pacientes cirróticos, especialmente aqueles com MELD menor, que tradicionalmente considera-se que possuem menor risco de morte [13].

Mesmo com os benefícios do TXH em melhorar o prognóstico de pacientes com doença hepática terminal, nas últimas três décadas, a sobrevida a longo prazo pós-TXH obteve poucos avanços [14]. Portanto melhorar o prognóstico do TXH é uma questão importante [42]. O TXH também é a melhor opção de tratamento para pacientes com CHC. Entretanto muitos pacientes apresentam recorrência do tumor, sendo essa a maior causa de morte nesta população [43].

Apesar da escalada progressiva na gravidade das doenças hepáticas, as tendências de sobrevida do enxerto são animadoras. A sobrevida pós-transplante imediata é afetada pela gravidade da doença pré-transplante. Entretanto, tanto para transplantes realizados com doadores vivos quanto com cadáveres, a sobrevida de 30 a 90 dias pós-cirurgia permanece robusta [44].

Dentre os fatores de risco relacionados a mortalidade em TXH, idade avançada está entre os citados. Receptores com idade superior a 60 anos de idade apresentam

maior taxa de mortalidade quando comparados com receptores com idade inferior a 60, assim como com idosos da população em geral. Esse aumento da mortalidade parece estar associado com outras comorbidades, principalmente em pacientes em diálise [34].

Já em relação a idade do doador, ainda há controvérsias sobre a utilização de enxertos mais antigos. Várias equipes de transplantes relataram pior sobrevida do paciente e do enxerto, enquanto outras obtiveram ótimos resultados em pacientes não portadores de HCV utilizando doadores de com mais de 60 e até mais de 80 anos [45]. O uso de fígado de doadores com idade entre 70 a 80 anos, não devem ser utilizados em pacientes HCV positivos devida a alta taxa de recorrência de Hepatite C que pode levar a perda do enxerto e a morte do paciente. Porém, para pacientes selecionados HCV negativos, a utilização de doadores com idade avançada pode trazer ótimos resultados em relação a sobrevida [46].

Em pesquisas que analisaram a sobrevida nas diferentes raças/etnias nos EUA, em todos os grupos raciais/étnicos, os afro-americanos apresentaram a menor sobrevida pós-TXH, tanto na era pré-MELD, quanto após o MELD ser implementado. Entretanto, uma análise feita no banco de dados UNOS/OPTN determina que essa disparidade na taxa de sobrevida é dependente da etiologia da doença hepática. Nesse estudo foi demonstrado pacientes com HCV, CHC e DHA apresentam menor sobrevida e sugere que tal fato é previsto por uma combinação de fatores específicos de raça/etnia e etiologia [10].

A presença de Diabetes Melitus (DM) tem sido associada a piores prognósticos em TXH. É uma comorbidade comum em pacientes receptores de fígado. Estudos realizados nos EUA indicam que mais de 20% dos transplantados apresentam DM [47]. De acordo com a metanálise publicada no último ano, o risco de morte em pacientes submetidos a TXH foi 40% maior naqueles com história de DM quando comparados com os que não possuíam DM. Além disso, segundo esse estudo, pacientes com DM pré-TXH aumentaram em 28% o risco de perda do enxerto [47]

Má-nutrição deve receber especial atenção em candidatos a TXH, pois está associada a maior riscos de complicações e mortalidade pós-cirúrgica [13]. Sarcopenia, que não é sinônimo de desnutrição, embora haja uma importante sobreposição sobre elas, possui grande prevalência em pacientes cirróticos e também tem alto impacto nos desfechos pós-TXH. Pacientes com sarcopenia e/ou desnutrição apresentam maior tempo de internação, aumento de incidência de ascite e síndrome hepatorenal e aumento na mortalidade intra-hospitalar [48].

O estado nutricional e imunológico pré-operatório tem sido associado a complicações cirúrgicas e também outros desfechos a longo prazo em pacientes com câncer. Em alguns pacientes, mesmo em estágio inicial de câncer, a inflamação crônica foi considerada um fator prognóstico importante [49].

Além disso, a inflamação sistêmica está associada a maior perda de peso e queda de desempenho, que pode estar associada a piora nos estado nutricional e funcional de pacientes com câncer avançado [50]. Marcadores inflamatórios, tais como razão neutrófilo linfócito (RNL), razão plaquetas e linfócitos (RPL), índice prognóstico

modificado de Glasgow (GPS) e o índice de prognóstico nutricional (PNI) tem sido analisados por seu valor prognóstico em pacientes com tumores malignos [49].

Em uma meta-análise realizada com pacientes com hepatocarcinoma submetidos a TXH, os resultados demonstraram que a RNL pré-operatória elevada está significativamente associada com pior sobrevida global e recorrência do tumor em 1, 3 e 5 anos pós TXH. De acordo com esse estudo, este marcador, por estar relacionado com piora do prognósticos nesses pacientes, deve ser utilizado como um marcador para prever sobrevida pós-TXH [50].

A utilidade da RNL em TXH foi reportada em situações limitadas. A maioria dessas pesquisas envolve prognóstico de TXH para pacientes com hepatocarcinoma. Este marcador também foi relacionado como preditor de risco circulatório intraoperatório e com piores desfechos pós transplante hepático em pacientes com falência hepática crônica agudizada[51].

A RPL também tem sido estudada como fator prognóstico e foi recentemente avaliada em uma metanálise com pacientes com CHC submetidos a diferentes tratamentos. A RPL pode estimar a sobrevida livre de tumor e sobrevida global e foi considerada fator de risco independente para pacientes submetidos a ressecção hepática, quimioembolização transarterial e TXH [52].

Vários fatores de risco estão relacionados a mortalidade em pacientes com CHC submetidos a TXH. De acordo com um estudo realizado por Xing e Kim, idade do receptor (≥ 65 anos), idade do doador (≥ 45 anos), terapia locoregional pré-transplante

e maior tempo em lista de espera, foram considerados fatores preditores independentes significativos [53].

Apesar de o câncer de fígado, principalmente CHC, ser a segunda maior causa de morte relacionada a câncer, quando trata-se de TXH, receptores HCV ainda apresentam piores prognósticos. De acordo com o relatório anual da OPTN/SRTR publicado em 2015, em relação ao diagnóstico primário, pacientes com HCV continuam apresentando as piores sobrevidas relacionadas ao enxerto. Geralmente esse desfecho está relacionado com a recorrência da hepatite C [44].

Na análise feita por Dultz e colaboradores [1] em pacientes HCV positivos, várias condições contribuíram para a diminuição da sobrevida em receptores de TXH. Tanto na análise univariada quanto na multivariada os fatores de risco incluíram gênero feminino, idade, raça negra, escore MELD entre 20 e 35, encefalopatia, DM e diálise de pré-tratamento. Este estudo também avaliou as características dos doadores que estavam associadas a diminuição da sobrevida e ambas análises (Uni e multivariada) incluíram idade avançada, raça hispânica e asiática e diabetes [1].

São vários os fatores de risco relacionados à mortalidade pós-TXH e muitos deles ainda apresentam resultados controversos. Alguns autores têm sugerido escores para estimar a sobrevida após o TXH [54, 55]. Porém, muitos desses escores são baseados em associações de múltiplas variáveis, as quais nem sempre são acessíveis no momento da alocação do órgão [56].

Recentemente o escore albumina-bilirrubina (ALBI) tem sido utilizado para estimar a função hepática e prognóstico em pacientes com CHC [57]. De acordo a

literatura, o escore ALBI tem sido adequado para prever sobrevida em pacientes com CHC submetidos a quimioembolização transarterial, ressecção hepática e sorafenib [58].

A classificação ALBI também foi demonstrada como preditora de mortalidade pós-cirúrgica [59] e em pacientes cirróticos hospitalizados [60]. No entanto, a utilidade do escore ALBI como preditor de sobrevida pós-TXH ainda não foi avaliada.

Diante do exposto, percebe-se a dificuldade de alocação de enxertos, dada a falta de um escore eficaz para prever desfechos pós-TXH aliada a grande demanda por órgãos que continua a exceder a oferta de doadores [61]. Dessa forma, se faz necessário um estudo dos fatores associados a mortalidade pós-TXH para o aperfeiçoamento dos critérios utilizados para melhor alocação de órgãos para TXH.

REFERÊNCIAS

1. Dultz G, Graubard BI, Martin P, Welker MW, Vermehren J, Zeuzem S, et al. Liver transplantation for chronic hepatitis C virus infection in the United States 2002-2014: An analysis of the UNOS/OPTN registry. *PLoS One*. 2017; 12(10):e0186898.
2. Cholankeril G, Wong RJ, Hu M, Perumpail RB, Yoo ER, Puri P, et al. Liver Transplantation for Nonalcoholic Steatohepatitis in the US: Temporal Trends and Outcomes. *Dig Dis Sci*. 2017;62(10):2915-22.
3. _____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e coinfeções. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
4. Romanelli RMC, Faria LC, Monteiro RJGC, Nunes RVP, Duclou CN, Lima AS, et al. Evolução de pacientes submetidos a transplante hepático por hepatites virais. *Rev Med Minas Gerais [Internet]*. 2015 [cited 2016 Mar 14]; 25(3):338-5.
5. Chedid MF. Nonalcoholic Steatohepatitis: The Second Leading Indication for Liver Transplantation in the USA. *Dig Dis Sci*. 2017;62(10):2621-2.
6. Castro-e-Silva Jr O, Sankarankutty AK, Oliveira GR, Pacheco E, Ramalho FS, Dal Sasso K, Tolentino E, Mente ED, França AVC, Martinelli ALC. Transplante de fígado: indicação e sobrevida. *Act Cir Bras*. 2002;17(Supl 3):83-91.
7. Agopian VG, Petrowsky H, Kaldas FM, Zarrinpar A, Farmer DG, Yersiz H, et al. The evolution of liver transplantation during 3 decades: analysis of 5347 consecutive liver transplants at a single center. *Ann Surg*. 2013;258(3):409-21.
8. Alferink LJM, Oey RC, Hansen BE, Polak WG, van Buuren HR, de Man RA, et al. The impact of infections on delisting patients from the liver transplantation waiting list. *Transpl Int*. 2017;30(8):807-16.
9. Ferreira LG, Anastacio LR, Lima AS, Touslon Davisson Correia MI. Predictors of mortality in patients on the waiting list for liver transplantation. *Nutr Hosp* 2013; 28: 914
10. Wong RJ, Ahmed A. Combination of racial/ethnic and etiology/disease-specific factors is associated with lower survival following liver transplantation in African Americans: an analysis from UNOS/OPTN database. *Clin Transplant*. 2014;28(7):755-61.
11. Marroni CP, de Mello Brandão AB, Hennigen AW, Marroni C, Zanotelli ML, Cantisani G, et al. MELD scores with incorporation of serum sodium and death prediction in

cirrhotic patients on the waiting list for liver transplantation: a single center experience in southern Brazil. *Clin Transplant*. 2012;26(4):E395-401.

12. Kwong AJ, Lai JC, Dodge JL, Roberts JP. Outcomes for liver transplant candidates listed with low model for end-stage liver disease score. *Liver Transpl*. 2015;21(11):1403-9.

13. Mazurak VC, Tandon P, Montano-Loza AJ. Nutrition and the transplant candidate. *Liver Transpl*. 2017;23(11):1451-64.

14. 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.

15. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*. 2014;61(1 Suppl):S58-68.

16. Dyal HK, Aguilar M, Bhuket T, Liu B, Holt EW, Torres S, et al. Concurrent Obesity, Diabetes, and Steatosis Increase Risk of Advanced Fibrosis Among HCV Patients: A Systematic Review. *Dig Dis Sci*. 2015;60(9):2813-24.

17. Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol*. 2016;22(34):7824-40.

18. Peres, W. A.F., Coelhos, J.M, De Paula, T.P. *Nutrição e Fisiopatologia nas Doenças Hepáticas*. 1 ed.- Rio de Janeiro: Rubio, 2015.

19. _____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de IST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br>>. Acesso em: 20 dez. 2017.

20. 44. Younossi ZM. Hepatitis C Infection: A Systemic Disease. *Clin Liver Dis*. 2017;21(3):449-53.

21. Udompap P, Mannalithara A, Heo NY, Kim D, Kim WR. Increasing prevalence of cirrhosis among U.S. adults aware or unaware of their chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2016;64(5):1027-32.

22. Duddempudi AT, Bernstein DE. Hepatitis B and C. *Clin Geriatr Med*. 2014;30(1):149-67.

23. Yang A, Guo Z, Ren Q, Wu L, Ma Y, Hu A, et al. Active immunization in patients transplanted for hepatitis B virus related liver diseases: A prospective study. *PLoS One*. 2017;12(11):e0188190.

24. Sadler EM, Mehta N, Bhat M, Ghanekar A, Greig PD, Grant DR, et al. Liver transplantation for NASH-related hepatocellular carcinoma versus non-NASH etiologies of hepatocellular carcinoma. *Transplantation*. 2018.
25. Kim WR, Lake JR, Smith JM, Schladt DP, Skeans MA, Harper AM, et al. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant*. 2018;18 Suppl 1:172-253.
26. Carter D, Dieterich DT, Chang C. Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis in Liver Transplantation. *Clin Liver Dis*. 2018;22(1):213-27.
27. Goldberg D, D'Amico IC, Saeian K, Lalehzari M, Aronsohn A, Gorospe EC, et al. Changes in the Prevalence of Hepatitis C Virus Infection, Nonalcoholic Steatohepatitis, and Alcoholic Liver Disease Among Patients With Cirrhosis or Liver Failure on the Waitlist for Liver Transplantation. *Gastroenterology*. 2017;152(5):1090-9.e1.
28. Vassallo GA, Tarli C, Rando MM, Mosoni C, Mirijello A, Agyei-Nkansah A, et al. Liver Transplantation in Patients with Alcoholic Liver Disease: A Retrospective Study. *Alcohol Alcohol*. 2017:1-6.
29. Aguiar MIF, Braga VAB, Alemida PC, Garcia JHP, Lima CZ. Gravidade da doença hepática e qualidade de vida no transplante de fígado. *Acta paul. enferm.*[online]. 2016; 29 (1): 107-114. ISSN 0103-2100.
30. Peng Y, Qi X, Guo X. Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(8):e2877.
31. Huo TI, Lin HC, Lee SD. Model for end-stage liver disease and organ allocation in liver transplantation: where are we and where should we go? *J Chin Med Assoc*. 2006;69(5):193-8.
32. Hong SH, Kim JE, Cho ML, Heo YJ, Choi JH, Lee J. Comparison of the Child-Turcotte-Pugh classification and the model for end-stage liver disease score as predictors of the severity of the systemic inflammatory response in patients undergoing living-donor liver transplantation. *J Korean Med Sci*. 2011;26(10):1333-8.
33. Chen HP, Tsai YF, Lin JR, Liu FC, Yu HP. Recipient Age and Mortality Risk after Liver Transplantation: A Population-Based Cohort Study. *PLoS One*. 2016;11(3):e0152324.
34. Meirelles Júnior RF, Salvalaggio P, Rezende MB, Evangelista AS, Guardia BD, Matielo CE, et al. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. *Einstein (Sao Paulo)*. 2015;13(1):149-52.

35. Starzl TE, Marchioro TL, Von kaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell, WR. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet.* 1963;117:659-76.
36. Garcia JHP, Vasconcelos JBM, Brasi IRC, Costa PEG, Vieira RPG, Moraes MO. Transplante de Fígado: Resultados Iniciais. *Rev Col Bras Cir* 2005;32:100-3. 11.
37. Levitsky J, Feng S. Tolerance in clinical liver transplantation. *Hum Immunol.* 2017.
38. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Registro Brasileiro de Transplantes. São Paulo-SP, 2015. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2015/rbt201508052015-lib.pdf>. Acesso em Maio/2015.
39. Pacheco, L. Transplante de fígado no Brasil. *Ver. Col. Bras. Cir.* 2016; 43(4): 223-224.
40. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Registro Brasileiro de Transplantes. São Paulo-SP, 2017. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2017/rbt-leitura-sem.pdf>. Acesso em Outubro/2017.
41. Sharma P, Schaubel DE, Goodrich NP, Merion RM. Serum sodium and survival benefit of liver transplantation. *Liver Transpl.* 2015;21(3):308-13.
42. Lin BY, Zhou L, Geng L, Zheng ZY, Jia JJ, Zhang J, et al. High neutrophil-lymphocyte ratio indicates poor prognosis for acute-on-chronic liver failure after liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2015;21(11):3317-24.
43. Han S, Lee S, Yang JD, Leise MD, Ahn JH, Kim S, et al. Risk of post-transplant hepatocellular carcinoma recurrence is greater in recipients with higher platelet counts in living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2017.
44. 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;15 Suppl 2:1-28.
45. Jiménez-Romero C, Cambra F, Caso O, Manrique A, Calvo J, Marcacuzco A, et al. Octogenarian liver grafts: Is their use for transplant currently justified? *World J Gastroenterol.* 2017;23(17):3099-110.
46. 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).* 2014;16(9):852-8.
47. Li P, Fan H, He Q. Pretransplant diabetes mellitus predicts worse outcomes of liver transplantation: evidence from meta-analysis. *J Endocrinol Invest.* 2017.

48. Kalafateli M, Mantzoukis K, Choi Yau Y, Mohammad AO, Arora S, Rodrigues S, et al. Malnutrition and sarcopenia predict post-liver transplantation outcomes independently of the Model for End-stage Liver Disease score. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(1):113-21.
49. Harimoto N, Yoshizumi T, Shimagaki T, Nagatsu A, Motomura T, Harada N, et al. Inflammation-based Prognostic Score in Patients with Living Donor Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Anticancer Res*. 2016;36(10):5537-42.
50. Sun XD, Shi XJ, Chen YG, Wang CL, Ma Q, Lv GY. Elevated Preoperative Neutrophil-Lymphocyte Ratio Is Associated with Poor Prognosis in Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Liver Transplantation: A Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:4743808.
51. Hayashi H, Takamura H, Ohbatake Y, Nakanuma S, Tajima H, Fushida S, et al. Postoperative changes in neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet count: A simple prognostic predictor for adult-to-adult living donor liver transplantation. *Asian J Surg*. 2017.
52. Zheng J, Cai J, Li H, Zeng K, He L, Fu H, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio as Prognostic Predictors for Hepatocellular Carcinoma Patients with Various Treatments: a Meta-Analysis and Systematic Review. *Cell Physiol Biochem*. 2017;44(3):967-81.
53. Xing M, Kim HS. Independent prognostic factors for posttransplant survival in hepatocellular carcinoma patients undergoing liver transplantation. *Cancer Med*. 2017;6(1):26-35.
54. Ioannou GN. Development and validation of a model predicting graft survival after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2006;12(11):1594-606.
55. Dutkowski P, Oberkofler CE, Slankamenac K, Puhan MA, Schadde E, Mullhaupt B, et al. Are there better guidelines for allocation in liver transplantation? A novel score targeting justice and utility in the model for end-stage liver disease era. *Ann Surg*. 2011;254(5):745-53; discussion 53.
56. Halldorson JB, Bakthavatsalam R, Fix O, Reyes JD, Perkins JD. D-MELD, a simple predictor of post liver transplant mortality for optimization of donor/recipient matching. *Am J Transplant*. 2009;9(2):318-26.
57. Oh IS, Sinn DH, Kang TW, Lee MW, Kang W, Gwak GY, 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(11):3235-42.

58. Pinato DJ, Sharma R, Allara E, Yen C, Arizumi T, Kubota K, et al. The ALBI grade provides objective hepatic reserve estimation across each BCLC stage of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2017;66(2):338-46.
59. Zou H, Wen Y, Yuan K, Miao XY, Xiong L, Liu KJ. Combining albumin-bilirubin score with future liver remnant predicts post-hepatectomy liver failure in HBV-associated HCC patients. *Liver Int*. 2017.
60. Shao L, Han B, An S, Ma J, Guo X, Romeiro FG, et al. Albumin-to-bilirubin score for assessing the in-hospital death in cirrhosis. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:88.
61. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant*. 2005;5(2):307-13.

OBJETIVOS

Identificar os fatores prognósticos de mortalidade em pacientes submetidos a transplante hepático no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS

O Escore ALBI como Fator Prognóstico Pós- Transplante em Pacientes em Lista de Espera para Transplante Hepático

RESUMO

Introdução: A avaliação da função hepática é essencial para o tratamento de pacientes com doença hepática terminal. Embora o escore MELD tenha sido validado como uma ferramenta confiável na estimativa de mortalidade em pacientes em lista de espera para transplante hepático, ainda há uma escassez de parâmetros simples e objetivos capazes de identificar pacientes em alto risco de óbito pós-transplante. Nesse sentido, optamos por avaliar o papel do escore ALBI como fator prognóstico de mortalidade em pacientes submetidos a transplante hepático. **Pacientes e Métodos:** Estudo retrospectivo de todos os pacientes submetidos a transplante hepático no Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre outubro de 2001 e junho de 2017. Foi analisado o escore albumina-bilirrubina (ALBI) como fator prognóstico para mortalidade pós-transplante. O desfecho primário do estudo foi sobrevida global dos pacientes e o secundário foi mortalidade nos primeiros 90 dias pós-transplante. **Resultados:** Dos 301 pacientes analisados nesse estudo, 116 (38,5%) eram do sexo feminino e 185 (61,5%) do sexo masculino e a idade média foi de $54,09 \pm 11,31$ anos. O período médio de acompanhamento foi 3.520 ± 173 dias. Durante o período do estudo houve 103 (34,1%) mortes. Na análise multivariada, receptores com ALBI grau 3 (HR=1,836; IC95% [IQR=1,154 – 2,921]; $p=0,010$), afrodescendentes (HR=2,431; IC95% [IQR=1,160 – 5,092]; $p=0,019$) e indivíduos com índice de massa corporal (IMC) elevado (HR=1,061; IC95% [IQR=1,022 – 1,102]; $p=0,002$) tiveram associação negativa com a sobrevida global pós-transplante hepático. **Conclusão:** De acordo com essa análise, elevada classificação ALBI pré-transplante hepático está associada com maior risco de mortalidade pós-transplante. Desta forma, a classificação ALBI pode ser utilizada como uma ferramenta útil para estratificação de risco de mortalidade em receptores de transplante hepático.

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

ABREVIATURAS:

ALBI – Albumina-bilirrubina; BT – Bilirrubina total; CHC - Carcinoma Hepatocelular; DM – Diabetes Melitus; HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre; HBV - Vírus da Hepatite B; HCV – Vírus da Hepatite C; IMC – Índice de massa corporal; INR - razão normalizada internacional do tempo de protrombina; MELD - Model for Endstage Liver Disease, RNL – Razão neutrófilo/linfócito; RPL – Razão plaqueta/linfócito; TXH – Transplante Hepático

Introdução

A sobrevida dos pacientes submetidos a transplante hepático (TXH) tem aumentado graças aos avanços das técnicas cirúrgicas e anestésicas, dos cuidados intensivos, e dos imunossupressores [1]. Entretanto, nas últimas três décadas, a sobrevida a longo prazo pós-TXH obteve poucos avanços [2]. Dessa forma, em virtude da escassez de órgãos existente atualmente [3], faz-se necessário otimizar a seleção de candidatos e melhorar a alocação de órgãos [4].

O escore MELD (Model for End-stage Liver Disease) foi desenvolvido visando prever a mortalidade de pacientes submetidos à derivação portossistêmica intra-hepática transjugular [5]. Embora o MELD também tenha sido validado como um preditor de mortalidade para pacientes com doença hepática terminal, e seja utilizado como critério de alocação de órgãos em candidatos em lista de espera para TXH [6], a sua capacidade em prever mortalidade pós-TXH é limitada [7].

Algumas variáveis estão comprovadamente relacionadas com mortalidade pós-TXH [1, 8, 9, 10,11], entre elas destacam-se o estado nutricional e o grau de sarcopenia em pacientes submetidos a TXH [4,12]. Recentemente o escore albumina-bilirrubina (ALBI) tem sido utilizado para estimar a função hepática e prognóstico em pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) [13]. De acordo com um estudo multicêntrico internacional, o escore ALBI tem sido adequado para predizer sobrevida em pacientes com CHC submetidos a quimioembolização transarterial, ressecção hepática e tratamento com sorafenib [14]. No entanto, a utilidade do escore ALBI como preditor de sobrevida pós-TXH ainda não foi avaliada. O objetivo deste estudo foi analisar o escore

ALBI como preditor de mortalidade em pacientes submetidos a TXH no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Pacientes e métodos

Todos os pacientes que foram submetidos a primeiro transplante hepático no HCPA no período de outubro de 2001 a junho de 2017 foram incluídos neste estudo. Pacientes pediátricos (idade inferior de 18 anos), receptores de enxertos parciais (divisão de fígado e enxertos de doadores vivos) e pacientes com transplantes simultâneos (transplante combinado de fígado e rim) não foram incluídos nesta análise. Este estudo cumpre os padrões éticos e foi aprovado pelo comitê de ética local. Os pesquisadores do estudo assinaram um termo de confidencialidade no uso dos dados coletados.

Todos os transplantes foram realizados utilizando a técnica “piggy back”. A imunossupressão foi baseada no uso de tacrolimus, micofenolato mofetil e corticosteróides. A indução com basiliximab foi administrada aos pacientes que apresentavam insuficiência renal no pré-transplante imediato. Ultrassonografia abdominal com *doppler* foi realizada periodicamente em todos os casos como uma rotina, a fim de detectar complicações vasculares hepáticas. Alimentação via oral foi iniciada na unidade de terapia intensiva logo após a extubação. Plasma fresco congelado, crioprecipitado e plaquetas foram administrados conforme necessidade de acordo com avaliação tromboelastográfica.

O desfecho primário do estudo foi sobrevida global dos pacientes e o desfecho secundário foi morte em até 90 dias pós-transplante. Os pacientes foram

acompanhados até sua morte ou até o final do período do estudo. Não houve perda de acompanhamento durante o período do estudo.

As seguintes variáveis coletadas no período pré-transplante imediato foram analisadas: idade, gênero, etnia/raça, índice de massa corporal (IMC), presença de diabetes melitus (DM), escore MELD, infecção pelo vírus da hepatite C (HCV), presença de carcinoma hepatocelular (CHC), bilirrubina total (BT), razão normalizada internacional do tempo de protrombina (INR), sódio, creatinina, plaquetas, razão plaqueta/linfócito (RPL), razão neutrófilo/linfócito (RNL) e escore albumina-bilirrubina (ALBI). Os dados dos exames laboratoriais foram coletados em até 15 dias antes do TXH.

As relações RPL e RNL foram obtidas, respectivamente, pela divisão da contagem de plaquetas (por μL) pela contagem total de linfócitos (por μL) e pela divisão do total de neutrófilos (por μL) pela contagem total de linfócitos (por μL). Para obtenção do escore ALBI foi utilizada a fórmula a seguir: $(\log_{10} \text{bilirubina } [\mu\text{mol/L}] \times 0,66) + (\text{albumina } [\text{g/L}] \times -0,085)$. Com base no escore ALBI (variável contínua), os pacientes foram classificados em três grupos de acordo com valores de corte previamente definidos [15], resultando nas seguintes classificações ALBI (variável categórica): ALBI grau 1 ($\leq -2,60$), ALBI grau 2 ($> -2,6 \leq -1,39$) e ALBI grau 3 ($> -1,39$).

A normalidade foi testada pelo método de Kolmogorov-Smirnov. Variáveis com distribuição paramétrica foram expressas utilizando média e desvio padrão. As variáveis não paramétricas foram expressas através de mediana e intervalo interquartil (IQR).

Foi realizada uma análise univariada utilizando as variáveis pré-transplante descritas acima. As variáveis categóricas foram comparadas utilizando teste qui-quadrado. Para a comparação das variáveis numéricas contínuas entre dois grupos foi utilizado o teste t (variáveis paramétricas) ou teste *U de Mann-Whitney* (variáveis não paramétricas). Para a comparação das variáveis numéricas contínuas entre mais de dois grupos foi utilizado o teste ANOVA (variáveis paramétricas) ou teste Kruskal-Wallis (variáveis não paramétricas). As variáveis que foram consideradas estatisticamente significativas ($p < 0,05$) na análise univariada, foram utilizadas na confecção de um modelo multivariado a fim de identificar os fatores de risco independentes para o desfecho final do estudo.

Para todas as análises, valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. As análises foram realizadas utilizando o software SPSS V.18. (*IBM Corporation, [Armonk, New York](#), U.S.*).

Resultados

Foram incluídos 301 pacientes que foram submetidos a primeiro TXH no HCPA (tabela 1). O tempo do estudo foi de 5.694 dias e o período médio de acompanhamento foi 3.520 ± 173 dias. Durante o período do estudo houve um total de 103 (34,1%) mortes. Dos pacientes analisados nesse estudo, 185 (61,5%) eram do sexo masculino e 116 (38,5%) eram do sexo feminino. A idade mediana foi de 57,05 anos [IQR = 48,08 – 62,03]. A cor predominante foi a branca (94,7% dos pacientes). Oitenta e seis pacientes (28,6%) apresentavam história de diabetes melitus. A principal indicação para transplante foi infecção por HCV, totalizando 209 casos (69,4%), seguido de álcool em 19 pacientes (6,3%), infecção por hepatite B (HBV) em 13

pacientes (4,3%). A presença de CHC foi encontrada em 150 pacientes (49,8%). A mediana do escore MELD foi 14 [IQR=10-20]. Quarenta e três pacientes (14,2%) apresentavam MELD calculado acima de 25.

A Tabela 2a apresenta os resultados da análise univariada dos fatores associados à mortalidade em pacientes transplantados ocorrendo em todo o seguimento do estudo. Os seguintes fatores foram associados à mortalidade: receptores afrodescentes (HR= 2,171; IC95% [IQR=1,049 – 4,493]; $p=0,037$), IMC elevado (HR= 1,063; IC95% [IQR=1,025–1,102]; $p=0,001$), escore MELD elevado (HR=1,030; IC95% [IQR=1,006–1,053]; $p=0,012$), escore ALBI elevado (HR=1,59; IC95% [IQR=1,067 – 2,388]; $p=0,023$) e classificação ALBI para receptores com valores maiores que - 1.39 (HR= 1,745; IC95% [IQR=1,167 – 2,610]; $p= 0,038$). As curvas de sobrevida global para as diferentes classificações ALBI, também demonstram uma associação entre a classificação ALBI grau 3 ($> -1,39$) e aumento de mortalidade pós-transplante (Figura 1a). Essa diferença ficou ainda mais significativa quando estratificamos a classificação ALBI utilizando 1,39 como ponto de corte e gerando um escore ALBI de duas categorias (figura 1b). A classificação ALBI, quando analisada apenas para os pacientes com CHC, não demonstrou diferença estatisticamente significativa em relação à sobrevida global. (figura 2a e 2b).

Quando analisada em pacientes sem CHC, a classificação ALBI (figura 3a) não apresentou associação significativa em relação à mortalidade, porém, quando analisada com duas categorias (figura 3b) a associação foi significativa. Não foram encontradas diferenças em relação à sobrevida em pacientes com CHC quando comparados com pacientes sem CHC (figura 4).

No modelo multivariado, utilizando escore ALBI, receptores afrodescentes (HR=2,269; IC95% [IQR=1,086 – 4,740]; $p=0,029$), com IMC elevado (HR=1,059; IC95% [IQR=1,020 – 1,099]; $p=0,003$) e com escore ALBI elevado (HR=1,626; IC95% [IQR=1,139 – 2,320]; $p=0,007$) apresentaram associação significativa com mortalidade pós-TXH (tabela 2b). No outro modelo, utilizando a classificação ALBI (2) com duas categorias, receptores afrodescentes (HR=2,431; IC95% [IQR=1,160 – 5,092] $p=0,029$), IMC elevado (HR=1,061; IC95% [IQR=1,022 – 1,102] $p=0,002$) e classificação ALBI grau 3. (HR=1,836; IC95% [IQR=1,154 – 2,921]; $p=0,010$) demonstraram ser fatores associados ao aumento de risco de morte após o transplante (tabela 2c). O escore MELD não apresentou associação com mortalidade pós-TXH em nenhum dos modelos multivariados, mesmo realizando uma análise estratificada separando os receptores com escore MELD acima de 25 (tabela 2d).

Na análise multivariada para morte ocorrendo nos primeiros 90 dias, apenas a INR apresentou associação à mortalidade pós-TXH (tabela 3b).

Discussão

O advento do TXH alterou a história natural da doença hepática terminal e é considerado a terapia de referência para várias doenças hepáticas crônicas consideradas fatais [16]. Atualmente, a alocação de enxertos para TXH é considerada um desafio, visto que a demanda por órgãos continua a exceder a oferta de doadores [16, 17]. Dessa forma, se faz necessário um aperfeiçoamento contínuo dos critérios utilizados para melhor alocação de órgãos para TXH [17]. Apesar de o escore MELD ser comumente utilizado para estimar a gravidade da doença hepática e estar

consagrado como ferramenta de alocação de órgãos para pacientes em lista de espera para TXH, sua habilidade em predizer mortalidade pós-TXH é restrita [17, 18].

Alguns autores têm sugerido escores para estimar a sobrevida após o TXH hepático. Entre esses escores, destacam-se o SOFT, SOLD e BAR [19, 20], porém, eles são baseados em associações de múltiplas variáveis, entre elas a combinação doador-receptor, além de fatores relacionados ao período intraoperatório [21], os quais nem sempre são acessíveis no momento da alocação do órgão.

Atualmente, o escore ALBI que consiste apenas de duas variáveis (albumina e bilirrubina), tem sido proposto como um método mais objetivo de estimar a função hepática e a sobrevida em pacientes com CHC [13, 22]. Evidências têm demonstrado a precisão da classificação ALBI como fator prognóstico de sobrevida de pacientes com CHC submetidos a diversos tratamentos como ressecção [23], quimioembolização transarterial e tratamento com sorafenib [14]. Além disso, a classificação ALBI também foi demonstrada como preditora de complicações pós-cirúrgicas [24, 25] e mortalidade em pacientes cirróticos hospitalizados [26]. Recentemente, o valor preditivo da classificação ALBI pré-operatória também foi reportada em pacientes com câncer gástrico, o que sugere que há uma forte correlação entre a escala ALBI e o desempenho funcional e nutricional [27].

Em contraste com os resultados publicados pela literatura, quando analisamos apenas pacientes com CHC, a classificação ALBI não apresentou relação com aumento de mortalidade [14, 22, 28]. Inclusive a classificação ALBI demonstrou associação significativa com aumento de mortalidade em receptores cirróticos sem o diagnóstico de CHC, diferentemente de pacientes com diagnóstico de CHC transplantados. Assim, de acordo com nossos achados, a classificação ALBI é marcadora de prognóstico

relevante e está relacionada com a reserva funcional e orgânica dos pacientes, sugerindo que sua aplicabilidade possa ir além dos pacientes com diagnóstico de CHC.

Num estudo recente, o escore e a classificação ALBI e o escore MELD se mostraram eficazes em prever sobrevida em pacientes submetidos à derivação portossistêmica intra-hepática transjugular (TIPS), no entanto o escore MELD demonstrou ser superior para estimar prognóstico e mortalidade a curto prazo após o procedimento [29]. Outros autores, ao comparar o escore ALBI ao escore MELD e a classificação de Child-Pugh, sugerem que esses critérios são similares para prever mortalidade em pacientes cirróticos hospitalizados [26]. No nosso trabalho nós encontramos uma relação significativa entre a classificação ALBI e mortalidade pós-TXH, o que não foi observado com o escore MELD.

Dessa forma, e em acordo com dados da literatura, identificamos que escore o MELD não se mostrou uma ferramenta adequada para prever mortalidade pós-TXH [18, 30]. Segundo nossos achados, o risco de morte após o TXH quase que duplicou quando o escore ALBI foi superior a -1,39. Nossa pesquisa demonstrou que o escore ALBI pode ser uma alternativa para avaliar o grau de disfunção hepática e prever mortalidade pós-TXH, auxiliando em uma melhor seleção de candidatos em lista de espera para TXH. O escore ALBI é relativamente fácil de ser calculado, que utiliza parâmetros prontamente disponíveis em todos os centros transplantadores, pois são necessárias apenas dosagens séricas de albumina e bilirrubina, e ambas são utilizadas rotineiramente na avaliação pré-transplante dos receptores [26].

Nosso estudo apresenta algumas limitações, entre elas o fato de ser um estudo retrospectivo realizado em uma única instituição. Assim como em outros estudos [29,

31], houve poucos pacientes classificados como ALBI grau 1, provavelmente devido ao fato de estes apresentarem disfunção hepática leve e receptores nessa condição normalmente não serem priorizados para TXH. Cabe ressaltar que existem algumas particularidades específicas da nossa casuística que dificilmente são encontradas em outros estudos. Entre elas, há uma elevada proporção de pacientes HCV positivos (70%), o que pode limitar a validade externa dos achados.

Conclusão

O escore ALBI demonstrou ser um estratificador de risco para mortalidade pós-TXH quando analisado nos receptores em lista de espera. Tanto o escore ALBI quanto a classificação ALBI demonstraram ser superiores ao escore MELD como fator prognóstico para mortalidade global pós-TXH. Os resultados desse estudo sugerem que a classificação ALBI pode ser uma promissora ferramenta de prognóstico de mortalidade pós-transplante em receptores com doença hepática terminal. Porém são necessários estudos prospectivos com maior número de pacientes para confirmar e validar nossos achados.

Referências Bibliográficas

1. Chen HP, Tsai YF, Lin JR, Liu FC, Yu HP. Recipient Age and Mortality Risk after Liver Transplantation: A Population-Based Cohort Study. *PLoS One*. 2016;11(3):e0152324.
2. 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.
3. Alferink LJM, Oey RC, Hansen BE, Polak WG, van Buuren HR, de Man RA, et al. The impact of infections on delisting patients from the liver transplantation waiting list. *Transpl Int*. 2017;30(8):807-16.
4. Kalafateli M, Mantzoukis K, Choi Yau Y, Mohammad AO, Arora S, Rodrigues S, et al. Malnutrition and sarcopenia predict post-liver transplantation outcomes independently of the Model for End-stage Liver Disease score. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(1):113-21.
5. Huo TI, Lin HC, Lee SD. Model for end-stage liver disease and organ allocation in liver transplantation: where are we and where should we go? *J Chin Med Assoc*. 2006;69(5):193-8.
6. Ling Q, Dai H, Zhuang R, Shen T, Wang W, Xu X, et al. Predicting short-term survival after liver transplantation on eight score systems: a national report from China Liver Transplant Registry. *Sci Rep*. 2017;7:42253.
7. 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;8(12):e80661.
8. Wong RJ, Ahmed A. Combination of racial/ethnic and etiology/disease-specific factors is associated with lower survival following liver transplantation in African Americans: an analysis from UNOS/OPTN database. *Clin Transplant*. 2014;28(7):755-61.
9. Li P, Fan H, He Q. Pretransplant diabetes mellitus predicts worse outcomes of liver transplantation: evidence from meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2017.
10. Zulian MC, Chedid MF, Chedid AD, Grezzana Filho TJ, Leipnitz I, de Araujo A, et al. Low serum factor V level: early predictor of allograft failure and death following liver transplantation. *Langenbecks Arch Surg*. 2015;400(5):589-97.
11. Dultz G, Graubard BI, Martin P, Welker MW, Vermehren J, Zeuzem S, et al. Liver transplantation for chronic hepatitis C virus infection in the United States 2002-2014: An analysis of the UNOS/OPTN registry. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186898.

12. Mazurak VC, Tandon P, Montano-Loza AJ. Nutrition and the transplant candidate. *Liver Transpl.* 2017;23(11):1451-64.
13. Oh IS, Sinn DH, Kang TW, Lee MW, Kang W, Gwak GY, 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(11):3235-42.
14. Pinato DJ, Sharma R, Allara E, Yen C, Arizumi T, Kubota K, et al. The ALBI grade provides objective hepatic reserve estimation across each BCLC stage of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2017;66(2):338-46.
15. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *J Clin Oncol.* 2015;33(6):550-8.
16. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant.* 2005;5(2):307-13.
17. Freeman RB. Model for end-stage liver disease (MELD) for liver allocation: a 5-year score card. *Hepatology.* 2008;47(3):1052-7.
18. Onaca NN, Levy MF, Netto GJ, Thomas MJ, Sanchez EQ, Chinnakotla S, et al. Pretransplant MELD score as a predictor of outcome after liver transplantation for chronic hepatitis C. *Am J Transplant.* 2003;3(5):626-30.
19. Ioannou GN. Development and validation of a model predicting graft survival after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006;12(11):1594-606.
20. Dutkowski P, Oberkofler CE, Slankamenac K, Puhan MA, Schadde E, Mullhaupt B, et al. Are there better guidelines for allocation in liver transplantation? A novel score targeting justice and utility in the model for end-stage liver disease era. *Ann Surg.* 2011;254(5):745-53; discussion 53.
21. Halldorson JB, Bakthavatsalam R, Fix O, Reyes JD, Perkins JD. D-MELD, a simple predictor of post liver transplant mortality for optimization of donor/recipient matching. *Am J Transplant.* 2009;9(2):318-26.
22. Hiraoka A, Kumada T, Kudo M, Hirooka M, Tsuji K, Itobayashi E, et al. Albumin-Bilirubin (ALBI) Grade as Part of the Evidence-Based Clinical Practice Guideline for HCC of the Japan Society of Hepatology: A Comparison with the Liver Damage and Child-Pugh Classifications. *Liver Cancer.* 2017;6(3):204-15.

23. Wang YY, Zhong JH, Su ZY, Huang JF, Lu SD, Xiang BD, et al. Albumin-bilirubin versus Child-Pugh score as a predictor of outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 2016;103(6):725-34.
24. Zou H, Wen Y, Yuan K, Miao XY, Xiong L, Liu KJ. Combining albumin-bilirubin score with future liver remnant predicts post-hepatectomy liver failure in HBV-associated HCC patients. *Liver Int*. 2017.
25. Andreatos N, Amini N, Gani F, Margonis GA, Sasaki K, Thompson VM, et al. Albumin-Bilirubin Score: Predicting Short-Term Outcomes Including Bile Leak and Post-hepatectomy Liver Failure Following Hepatic Resection. *J Gastrointest Surg*. 2017;21(2):238-48.
26. Shao L, Han B, An S, Ma J, Guo X, Romeiro FG, et al. Albumin-to-bilirubin score for assessing the in-hospital death in cirrhosis. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:88.
27. Kanda M, Tanaka C, Kobayashi D, Uda H, Inaoka K, Tanaka Y, et al. Preoperative Albumin-Bilirubin Grade Predicts Recurrences After Radical Gastrectomy in Patients with pT2-4 Gastric Cancer. *World J Surg*. 2017.
28. Chan AW, Kumada T, Toyoda H, Tada T, Chong CC, Mo FK, et al. Integration of albumin-bilirubin (ALBI) score into Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) system for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(7):1300-6.
29. Ronald J, Wang Q, Choi SS, Suhocki PV, Hall MD, Smith TP, et al. Albumin-bilirubin grade versus MELD score for predicting survival after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) creation. *Diagn Interv Imaging*. 2017.
30. Weismuller TJ, Fikatas P, Schmidt J, Barreiros AP, Otto G, Beckebaum S, et al. Multicentric evaluation of model for end-stage liver disease-based allocation and survival after liver transplantation in Germany--limitations of the 'sickest first'-concept. *Transpl Int*. 2011;24(1):91-9.
31. Hickey R, Mouli S, Kulik L, Desai K, Thornburg B, Ganger D, et al. Independent Analysis of Albumin-Bilirubin Grade in a 765-Patient Cohort Treated with Transarterial Locoregional Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2016;27(6):795-802.

Tabela 1 – Características clínicas e demográficas dos pacientes submetidos a Transplante hepático

Características dos pacientes	Total da população
Idade, Anos, Mediana [p25 – p75]	57,05 [48,08 – 62,03]
Gênero Feminino, N (%)	116 (38,5)
Gênero Masculino, N (%)	185 (61,5)
Cor Negra N (%)	16 (5,3)
Cor Branca N (%)	285 (94,7)
Índice de Massa Corporal (IMC), Mediana [p25 – p75]	26,59 [23,90 – 29,99]
Presença de Diabetes Melitus Pré-Transplante, N (%)	86 (28,6)
MELD, Mediana [p25 – p75]	14 [10 – 20]
Etiologia HCV, N (%)	209 (69,4)
Presença de Carcinoma Hepatocelular N (%)	150 (49,8)
Albumina (g/dL), Média ± Desvio Padrão	3,2 ± 0,6
Bilirrubina Total (mg/dL), Mediana [p25 – p75]	1,9 [1,1 – 3,5]
INR, Mediana [p25 – p75]	1,42 [1,23 – 1,74]
Sódio (mEq/L), Mediana [p25 – p75]	139 [136 – 141]
Creatinina (mg/dL), Mediana [p25 – p75]	0,86 [0,69 – 1,16]
Plaquetas (por μL), Mediana [p25 – p75]	73.000 [49.000 – 105.000]
Razão Plaquetas/Linfócitos (RPL), Mediana [p25 – p75]	77,11 [51,58 – 118,93]
Razão Neutrófilo Linfócito (RNL), Mediana [p25 – p75]	2,54 [1,82 – 4,03]
Escore Albumina – Bilirrubina (ALBI), Mediana [p25 – p75]	-1,68 [-2,20 – -1,23]

Tabela 2a – Análise Univariada para Morte Ocorrendo em todo o Seguimento (por Regressão de Cox)

	Hazard Ratio [IC 95%]	Valor-p
Idade	0,990 [0,974 – 1,006]	0,215
Gênero feminina	1,248 [0,844 – 1,846]	0,267
Receptores afrodescentes	2,171 [1,049 – 4,493]	0,037
Índice de Massa Corporal (IMC)	1,063 [1,025 – 1,102]	0,001
Diabetes	1,242 [0,813 – 1,898]	0,315
MELD	1,030 [1,006 – 1,053]	0,012
Etiologia HCV	0,895 [0,591– 1,355]	0,600
Carcinoma Hepatocelular (CHC)	0,768 [0,519 – 1,137]	0,188
Bilirrubina Total (BT)	1,015 [0,992 – 1,037]	0,205
INR	1,111 [0,934 – 1,322]	0,235
Sódio	0,989[0,949 – 1,030]	0,595
Creatinina	1,104 [0, 933 – 1,306]	0,249
Plaquetas	1,000 [1,000 – 1,000]	0,967
Razão Plaquetas/Linfócitos (RPL)	0,999 [0,996 – 1,002]	0,534
Razão Neutrófilo Linfócito (RNL)	0,980 [0,935 – 1,028]	0,411
Escore Albumina-Bilirrubina (ALBI)	1,59 [1,067 – 2,388]	0,023
Classificação Albumina-Bilirrubina (ALBI) 3 – categorias		-
grau 1 (até -2,6)	1	
grau 2 (-2.6 até -1,39)	1,620 [0,644 – 4,070]	0,305
grau 3 (>-1,39)	2,670 [1,057 – 6,745]	0,038
Classificação Albumina–Bilirrubina (ALBI) 2 – categorias		-
grau 1/grau 2 ref (≤ -1,39)	1	
grade 3 (>-1,39)	1,745 [1,167 – 2,610]	0,007

Tabela 2b – Análise Multivariada pelo Método de Regressão de Cox para Morte Ocorrendo em todo o Seguimento

	Hazard Ratio [IC 95%]	Valor-p
Cor negra	2,269 [1,086 – 4,740]	0,029
IMC	1,059 [1,020 – 1,099]	0,003
MELD	1,007 [0,976 – 1,039]	0,656
Escore ALBI	1,626 [1,139 – 2,320]	0,007

Tabela 2c – Análise Multivariada pelo Método de Regressão de Cox para Morte Ocorrendo em todo o Seguimento com classificação ALBI em duas categorias

	Hazard Ratio [IC 95%]	Valor-p
Cor negra	2,431 [1,160 – 5,092]	0,019
IMC	1,061 [1,022 – 1,102]	0,002
MELD	1,013 [0,984 – 1,044]	0,382
Classificação ALBI (2)	1,836 [1,154 – 2,921]	0,010

Tabela 2d – Análise Multivariada pelo Método de Regressão de Cox para Morte Ocorrendo em todo o Seguimento com pacientes com pontuação MELD acima de 25

	Hazard Ratio [IC 95%]	Valor-p
Cor negra	2,239 [1,070 – 4,686]	0,032
IMC	1,059 [1,020 – 1,100]	0,003
MELD (acima de 25)	0,828 [0,475 – 1,443]	0,505
Escore ALBI	1,657 [1,209 – 2,273]	0,002

Tabela 3a – Análise Univariada para Morte Ocorrendo nos primeiros 90 dias pós-transplante (por Regressão de Cox)

	Hazard Ratio [IC 95%]	Valor-p
Idade	0,988 [0,996 – 1,011]	0,318
Gênero	1,366 [0,792 – 2,356]	0,263
Cor/Etnia	0,588 [0,212 – 1,634]	0,309
Índice de Massa Corporal (IMC)	1,052 [1,000 – 1,107]	0,050
Diabetes	1,175 [0,645 – 2,142]	0,598
MELD	1,043 [1,013 – 1,074]	0,005
Etiologia HCV	0,783 [0,442– 1,386]	0,400
Carcinoma Hepatocelular (CHC)	0,604 [0,345 – 1,056]	0,077
Bilirrubina Total (BT)	1,024 [0,997 – 1,052]	0,085
INR	1,225 [1,022 – 1,468]	0,028
Sódio	0,980 [0,928 – 1,036]	0,482
Creatinina	1,142 [0, 936 – 1,393]	0,191
Plaquetas	1,000 [1,000 – 1,000]	0,207
Razão Plaquetas/Linfócitos (RPL)	1,000 [0,997 – 1,004]	0,830
Razão Neutrófilo Linfócito (RNL)	0,990 [0,938 – 1,046]	0,732
Escore Albumina-Bilirrubina (ALBI)	1,596 [1,067 – 2,388]	0,023
Classificação Albumina–Bilirrubina (ALBI) 2 – categorias grade		-
1/grau 2 ref (<= -1,39)	1	
grau 3 (>-1,39)	1,621 [0,352 – 1,093]	0,098

Tabela 3b – Análise Multivariada pelo Método de Regressão de Cox para Morte Ocorrendo nos primeiros 90 dias pós-transplante (por Regressão de Cox)

	Hazard Ratio [IC 95%]	Valor-p
MELD	1,010 [0,956 – 1,066]	0,726
INR	1,579 [1,031 – 2,418]	0,036
Escore ALBI	1,236 [0,769 – 1,986]	0,381

Figura 1. Kaplan-Meier para sobrevida global pós-transplante para todos os pacientes. **a** Sobrevida dos pacientes de acordo com classificação ALBI (3) de 3 categorias. **b** Sobrevida dos pacientes de acordo com classificação ALBI (2) de 2 categorias.

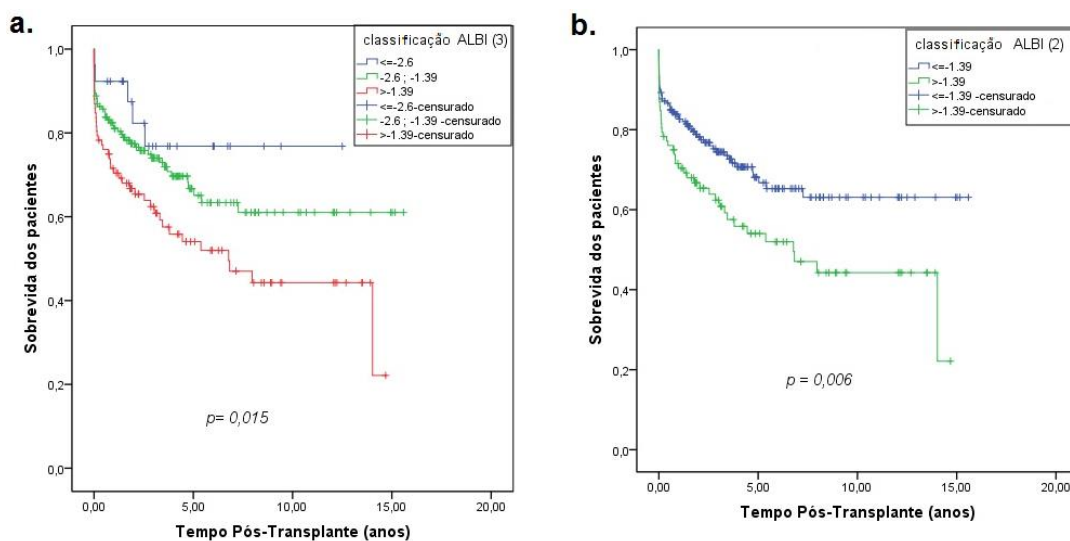


Figura 2 – Kaplan-Meier para sobrevida global pós transplante em pacientes com CHC. **a** Sobrevida dos pacientes de acordo com classificação ALBI (3) de 3 categorias. **b** Sobrevida dos pacientes de acordo com classificação ALBI (2) de 2 categorias

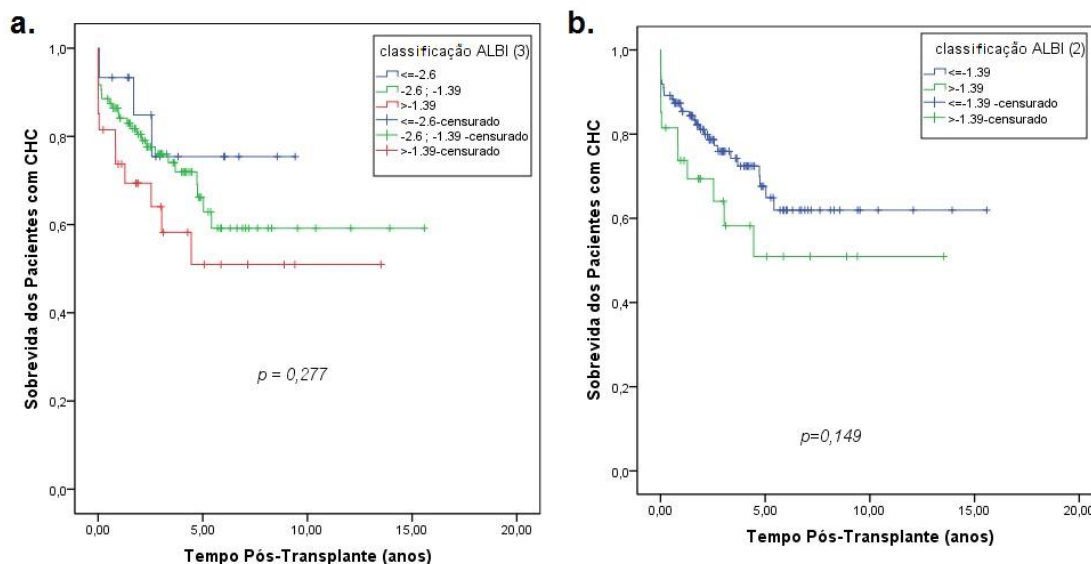


Figura 3 – Kaplan-Meier para sobrevida global pós transplante em pacientes sem CHC. **a** Sobrevida dos pacientes de acordo com classificação ALBI (3) de 3 categorias. **b** Sobrevida dos pacientes de acordo com classificação ALBI (2) de 2 categorias

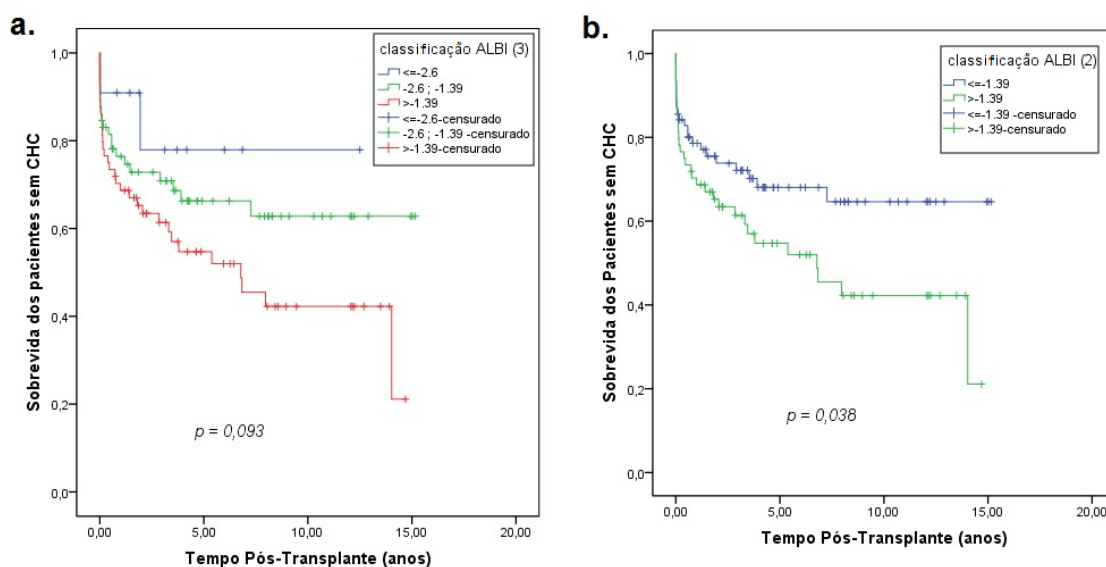
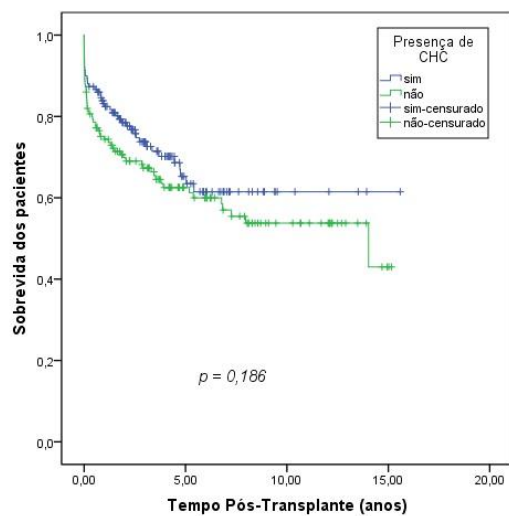


Figura 4 – Kaplan-Meier para sobrevida global pós transplante em pacientes com CHC e sem CHC.



ARTIGO EM INGLÊS

ALBI grade predict survival after transplant in patients on the waiting for liver transplantation

Background: Assessment of liver function is essential for the management of patients with end-stage liver disease. Although, MELD score have been proved to be a reliable tool in estimating waiting list mortality, there is a lack of simple and objective criteria for predicting survival after liver transplantation. Therefore, we chose to evaluate the role of ALBI grade as a prognostic factor in patients submitted to liver transplantation. **Methods:** We performed a retrospective study of all patients undergoing liver transplantation at the Hospital de Clínicas of Porto Alegre between October 2001 and June 2017. The albumin-bilirubin score (ALBI) was analyzed as a prognostic factor for post-transplant mortality. The primary outcome was overall patient survival and the secondary outcome was mortality within 90 days post-transplantation. **Results:** Of the 301 patients analyzed in this study, 116 (38.5%) were female and 185 (61.5%) were males. The mean age was 54.09 ± 11.31 years. The mean follow-up period was 3520 ± 173 days. During the study period there were 103 (34.1%) deaths. In the multivariable analysis, ALBI grade 3 (HR = 1.836, 95% CI [IQR = 1.154 – 2,921], $p = 0,010$), afrodescendant recipients (HR = 2,431, 95% CI [IQR = 1,160 – 5,092], $p = 0.019$) and elevated body mass index (HR = 1.061, 95% CI [IQR = 1.022 - 1.102], $p = 0.002$) were negatively associated with overall liver transplant survival. **Conclusion:** According with this analysis, a higher ALBI grade before liver transplantation was associated with a higher risk of posttransplant mortality. Thus, ALBI grade can be used as an usefull tool for risk stratification in liver transplant recipients.

Keywords: Liver Transplantation, Predictor, Prognostic Factors, Survival, Albumin-bilirubin grade

Abbreviation:

ALBI – Albumin-bilirubin; BMI – Body mass index; DM - Diabetes Melitus; HCC - Hepatocellular carcinoma; HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre; HBV - Hepatitis B virus; HCV – Hepatitis C virus; INR - International Normalized Ratio; MELD - Model for Endstage Liver Disease, NLR - neutrophil/lymphocyte ratio; PLR platelet/lymphocyte; LT – Liver Transplantation.

Introduction

Liver transplantation is the standard of care for patients suffering from end-stage liver disease [1, 2]. However, posttransplant outcomes have remained relatively unchanged over the last three decades [3]. In order to reduce waiting list mortality, prognostic scores, such as MELD score, have optimized dynamics of organ allocation [3, 4]. Although, MELD score is capable of stratifying risk of death for patients with end-stage liver disease, its ability in estimating post-LT mortality is limited [5, 6, 7].

It has been reported that poor nutritional status has a negative impact on posttransplant outcomes. [4, 8]. Recently, the albumin-bilirubin grade (ALBI) has been proposed as an inexpensive and simple prognostic marker for patients with hepatocellular carcinoma (HCC) [9]. Originally derived from large cohorts of HCC patients and cirrhotic controls, the ALBI grade has been validated for HCC patients undergoing transarterial chemoembolization, hepatic resection and sorafenib treatment [10]. However, the usefulness of the ALBI score as a predictor of post-LT survival has not yet been evaluated. This study aimed to analyze the ALBI score as a predictor of mortality in patients undergoing LT at the *Hospital de Clínicas de Porto Alegre* (HCPA).

Patients and Methods

All consecutive adult patients who underwent first orthotopic liver transplant at our institution (*Hospital de Clínicas de Porto Alegre*) between October 2001 and June 2017 were included in this study. Pediatric recipients (aged <18 years) and recipients of partial grafts (split livers and grafts from live donors) and patients who received simultaneous transplants are not included in this analysis. This study complies with

ethical standards and was approved by the local IRB committee. Since the study was based on retrospective analysis of existing administrative and clinical data, the requirement of obtaining informed consent from patient was waived by the institutional IRB.

All liver transplants were performed using piggyback technique. Immunosuppression was based on tacrolimus, mycophenolate mofetil, and steroids. Induction with basiliximab was provided to patients with kidney failure. Periodically abdominal Doppler ultrasound was performed as periodically in all cases in order to detect liver and vascular complications. Oral feeding was started in the intensive care unit early after extubation. Fresh frozen plasma (FFP), cryoprecipitate, and platelets were administered as needed under thromboelastographic guidance.

Primary endpoint was overall patient survival after transplantation. Ninety-day mortality was the second endpoint. Patients were followed until their death or the end of the study period. There were no losses to follow-up during the study period.

The following pre-transplant variables were evaluated: age, gender, race composition, body mass index (BMI), history of diabetes, Model for End-Stage Liver Disease (MELD), HCV status, diagnosis of hepatocellular carcinoma (HCC), serum bilirubin status, International Normalized Ratio (INR), serum sodium, serum creatinine, platelets, platelet/lymphocyte ratio (PLR), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and Albumin-bilirubin grade (ALBI). The pre-transplant laboratory values were all measure up to 15 days before transplantation. The platelet/lymphocyte ratio (PLR) and the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) also were calculated. ALBI score was obtained using the following formula: $(\log_{10} \text{bilirubin } [\mu\text{mol/L}] \times 0,66) + (\text{albumin } [\text{g/L}] \times - 0.085)$. Based

on ALBI score, patients were classified into three groups according to previously defined cutoff values [11] resulting in three grades: ALBI grade 1 ($< - 2.60$), grade 2 ($- 2.60$ to $- 1.39$), and grade 3 ($< - 1.39$).

Categorical variables were compared using chi-square test. Normality test of continuous variables was estimated through the Kolmogorov-Smirnov method. Continuous variables with Mann–Whitney U test or T test as appropriate. For both primary and secondary endpoints, variables that were statistically significant in the univariate analysis ($p < 0.05$) were pulled into multivariable models in order to identify independent risk factors associated with the study endpoint.

Survival was analyzed using Kaplan–Meier method, and comparisons were performed using log-rank test. For all analyses, a p values < 0.05 were considered as statistically significant. Analyses were performed using SPSS 18.0 for Windows.

Results

A total of 301 patients who underwent first LT in the HCPA were included (table 1). The median duration of follow-up was $3,520 \pm 173$ days. During the study period, 103 (34.1%) patients died. Overall, 185 patients (61.5%) were males. The median age was 57.05 years [IQR = 48.08 - 62.03]. The majority of patients were Caucasians (94.7% of patients). Eighty-six patients (28.6%) had a history of diabetes mellitus (DM). The main indication for transplantation was HCV infection, in 209 cases (69.4%), followed by alcohol in 19 patients (6.3%) and hepatitis B (HBV) infection in 13 patients (4.3%). HCC was diagnosed in 150 surgical specimens (49.8%). The median MELD score was 14 [IQR = 10-20]. Forty-three patients (14.2%) had MELD calculated above 25.

Univariate analysis was performed to identify variables associated with posttransplant mortality. The results are shown in Table 2A. The analysis revealed that afrodescendants (HR = 2.171, 95% CI [IQR = 1.049 - 4.493]; $p=0,037$), high BMI (HR = 1.063, 95% CI [IQR = 1.025-1.102]; $p = 0.001$), high MELD score (HR = 1.030, 95% CI [IQR = 1.006-1.053], $p = 0.012$), high ALBI score (HR = 1.59, 95% CI [IQR = 1.067-2.388], $p = 0.023$) and ALBI grade 3 (HR = 1.745, 95% CI [IQR = 1.167-2.610], $p = 0.038$) were associated with mortality. The ability of the ALBI grade to stratify survival amongst all patients is shown in Figure 1A. We also stratified the ALBI grade into a high risk group (grade 3) and a low risk group (grades 1 and 2), which revealed a distinct mortality rate between the two categories (Figure 1B). Surprisingly, when only patients with HCC were evaluated, ALBI grade did not show any statistically significant difference in overall survival. (Figures 2A and 2B).

In contrast, when only cirrhotic patients without HCC were analyzed, ALBI grade 3 was associated with a poor overall survival (figure 3 a and b). There was no difference in survival rates, when HCC patients were compared with patients without HCC (figure 4).

In multivariate analysis, only ALBI score, afrodescendant receptors (HR = 2.269, 95% CI [IQR = 1.086 - 4.740]; $p=0.037$), high BMI = 1.059, 95% CI [$p = 0.001 - 1.099$], $p = 0.003$) and ALBI grade 3 (HR = 1.626, 95% CI [IQR = 1.139-2.320], $p = 0.007$) were significantly associated with post-LT mortality (Table 2b). We also performed another multivariate analysis, in which ALBI grade was stratified into two categories (high risk and low risk) instead of three. In this analysis, the following variables were associated with increased risk of death: afrodescent receptors (HR = 2,431, 95% CI [IQR = 1,160 -

5,092] $p = 0.029$), high BMI (HR = 1,061, 95% CI [IQR = 1,022 - 0.001) and ALBI with grade 3 grade (HR = 1.836, 95% CI [IQR = 1.154-2.921], $p = 0.010$) (Table 2C). The MELD score had no prognostic role on posttransplant mortality in any of the multivariate models, even after stratifying patients into distinct categories of MELD (Table 2D). Considering the secondary end-point (death in first 90 days), only INR had an association with post-LT mortality (table 3B).

Discussion

LT has changed the natural history of end-stage liver disease [12]. Optimazation of graft-recipient matches is a challenging task, since organ demand exceeds organ supply [12,13]. Thus, refinements in prognostic metrics are important not only for the improvement of organ allocation, but also to avoid futile LT [13]. Although, MELD score has reduced waiting list mortality during the last decade, it is weak in predicting posttransplant mortality [13,14]. As a matter of a fact, some authors have proposed new scores (SOFT,BAR,SOLD) in order to estimate LT survival [15, 16]. However, these scores are based on a large number of variables including intraoperative ones, which are not available at the time of organ allocation [17].

The ALBI score, which consists of only two variables (albumin and bilirubin), has been proposed as a more objective method for estimating liver function and predicting survival in HCC patients [9,18]. It has been shown that the ALBI Scale is able to establish prognosis in HCC patients undergoing sereval treatments, such as resection [19], transarterial chemoembolization and sorafenib treatment [10]. In addition, worsenig ALBI grade has been associated with of post-surgical complications [20,21] and

mortality in hospitalized cirrhotic patients [22]. More recently, the preoperative predictive value of ALBI grade has also been reported in patients with gastric cancer, which suggests that there is a strong correlation between ALBI scale and functional and nutritional performance [23].

In contrast with the previous results published in the literature, when we analyzed only patients with HCC, ALBI grade had no prognostic role in patients who underwent to LT [10,18,24]. On the other hand, a high ALBI grade was associated with an increased mortality rate for receptors without HCC. Thus, according to our findings, the ALBI grade applicability could be expanded to several clinical scenarios beyond oncological patients.

In a recent study, ALBI grade and ALBI and MELD scores have demonstrated similar efficiency in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS); however, MELD score was found to be a superior tool in estimating prognosis and mortality after the procedure [25]. However, there is not enough evidence to support prognostic superiority between the ALBI and MELD scores [22]. In our study, we found a significant correlation between a high ALBI grade and mortality after LT, which was not observed with MELD score.

Thus, our results corroborate previous ones, which have shown the limited role of the MELD score in predicting mortality after LT [14,26]. In our cohort, the risk of death after LT almost doubles when the ALBI grade was greater than -1.39. Therefore, the ALBI grade can estimate not only the severity of liver dysfunction, but also it may be used as an important tool in predicting posttransplant survival. Moreover, ALBI score is

easily reproducible and demands only two variables that are available at all centers, which are essential characteristic of a promising metric [22].

The retrospective nature of our study is one of the main limitations. In addition to that, this is a single institution work that may be biased by specific issues. According with previous studies, few patients were classified as ALBI grade 1, probably because they have mild hepatic dysfunction, and receptors in this condition are not normally prioritized for LT [25,27]. Moreover, our cohort was composed by a large proportion of HCV recipients (70%), which as far as we know, has no parallel in the literature. Thus, our results should be interpreted with caution, especially in a clinical context in which HCV patients do not predominate.

Conclusions

In conclusion, this study suggests that ALBI grade may be used as a promising prognostic marker of posttransplant mortality in recipients with end-stage liver disease. Further prospective studies with a larger number of patients are required to confirm and validate our findings.

References

1. Chen HP, Tsai YF, Lin JR, Liu FC, Yu HP. Recipient Age and Mortality Risk after Liver Transplantation: A Population-Based Cohort Study. *PLoS One*. 2016;11(3):e0152324.
2. 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.
3. Alferink LJM, Oey RC, Hansen BE, Polak WG, van Buuren HR, de Man RA, et al. The impact of infections on delisting patients from the liver transplantation waiting list. *Transpl Int*. 2017;30(8):807-16.
4. Kalafateli M, Mantzoukis K, Choi Yau Y, Mohammad AO, Arora S, Rodrigues S, et al. Malnutrition and sarcopenia predict post-liver transplantation outcomes independently of the Model for End-stage Liver Disease score. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(1):113-21.
5. Huo TI, Lin HC, Lee SD. Model for end-stage liver disease and organ allocation in liver transplantation: where are we and where should we go? *J Chin Med Assoc*. 2006;69(5):193-8.
6. Ling Q, Dai H, Zhuang R, Shen T, Wang W, Xu X, et al. Predicting short-term survival after liver transplantation on eight score systems: a national report from China Liver Transplant Registry. *Sci Rep*. 2017;7:42253.
7. 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;8(12):e80661.
8. Mazurak VC, Tandon P, Montano-Loza AJ. Nutrition and the transplant candidate. *Liver Transpl*. 2017;23(11):1451-64.
9. Oh IS, Sinn DH, Kang TW, Lee MW, Kang W, Gwak GY, 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(11):3235-42.
10. Pinato DJ, Sharma R, Allara E, Yen C, Arizumi T, Kubota K, et al. The ALBI grade provides objective hepatic reserve estimation across each BCLC stage of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2017;66(2):338-46.

11. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *J Clin Oncol*. 2015;33(6):550-8.
12. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant*. 2005;5(2):307-13.
13. Freeman RB. Model for end-stage liver disease (MELD) for liver allocation: a 5-year score card. *Hepatology*. 2008;47(3):1052-7.
14. Onaca NN, Levy MF, Netto GJ, Thomas MJ, Sanchez EQ, Chinnakotla S, et al. Pretransplant MELD score as a predictor of outcome after liver transplantation for chronic hepatitis C. *Am J Transplant*. 2003;3(5):626-30.
15. Ioannou GN. Development and validation of a model predicting graft survival after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2006;12(11):1594-606.
16. Dutkowski P, Oberkofler CE, Slankamenac K, Puhan MA, Schadde E, Mullhaupt B, et al. Are there better guidelines for allocation in liver transplantation? A novel score targeting justice and utility in the model for end-stage liver disease era. *Ann Surg*. 2011;254(5):745-53; discussion 53.
17. Halldorson JB, Bakthavatsalam R, Fix O, Reyes JD, Perkins JD. D-MELD, a simple predictor of post liver transplant mortality for optimization of donor/recipient matching. *Am J Transplant*. 2009;9(2):318-26.
18. Hiraoka A, Kumada T, Kudo M, Hirooka M, Tsuji K, Itobayashi E, et al. Albumin-Bilirubin (ALBI) Grade as Part of the Evidence-Based Clinical Practice Guideline for HCC of the Japan Society of Hepatology: A Comparison with the Liver Damage and Child-Pugh Classifications. *Liver Cancer*. 2017;6(3):204-15.
19. Wang YY, Zhong JH, Su ZY, Huang JF, Lu SD, Xiang BD, et al. Albumin-bilirubin versus Child-Pugh score as a predictor of outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 2016;103(6):725-34.
20. Zou H, Wen Y, Yuan K, Miao XY, Xiong L, Liu KJ. Combining albumin-bilirubin score with future liver remnant predicts post-hepatectomy liver failure in HBV-associated HCC patients. *Liver Int*. 2017.
21. Andreatos N, Amini N, Gani F, Margonis GA, Sasaki K, Thompson VM, et al. Albumin-Bilirubin Score: Predicting Short-Term Outcomes Including Bile Leak and Post-hepatectomy Liver Failure Following Hepatic Resection. *J Gastrointest Surg*. 2017;21(2):238-48.

22. Shao L, Han B, An S, Ma J, Guo X, Romeiro FG, et al. Albumin-to-bilirubin score for assessing the in-hospital death in cirrhosis. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:88.
23. Kanda M, Tanaka C, Kobayashi D, Uda H, Inaoka K, Tanaka Y, et al. Preoperative Albumin-Bilirubin Grade Predicts Recurrences After Radical Gastrectomy in Patients with pT2-4 Gastric Cancer. *World J Surg*. 2017.
24. Chan AW, Kumada T, Toyoda H, Tada T, Chong CC, Mo FK, et al. Integration of albumin-bilirubin (ALBI) score into Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) system for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(7):1300-6.
25. Ronald J, Wang Q, Choi SS, Suhocki PV, Hall MD, Smith TP, et al. Albumin-bilirubin grade versus MELD score for predicting survival after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) creation. *Diagn Interv Imaging*. 2017.
26. Weismuller TJ, Fikatas P, Schmidt J, Barreiros AP, Otto G, Beckebaum S, et al. Multicentric evaluation of model for end-stage liver disease-based allocation and survival after liver transplantation in Germany--limitations of the 'sickest first'-concept. *Transpl Int*. 2011;24(1):91-9.
27. Hickey R, Mouli S, Kulik L, Desai K, Thornburg B, Ganger D, et al. Independent Analysis of Albumin-Bilirubin Grade in a 765-Patient Cohort Treated with Transarterial Locoregional Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2016;27(6):795-802.

Table 1 – Demographic and clinical characteristics of patients register for LT

Patient Characteristics	Overall population
Age (year), Median [p25 – p75]	57.05 [48.08 – 62,03]
Female, N (%)	116 (38.5)
Male, N (%)	185 (61.5)
Black color N (%)	16 (5.3)
White color N (%)	285 (94.7)
Body Mass Index (BMI), Median [p25 – p75]	26.59 [23.90 – 29,99]
History of Diabetes Melitus N (%)	86 (28.6)
MELD, Median [p25 – p75]	14 [10 – 20]
HCV etiology, N (%)	209 (69.4)
HCC status N (%)	150 (49.8)
Serum Albumin (g/dL), Mean \pm SD	3.2 \pm 0.6
Serum Bilirubin (mg/dL), Median [p25 – p75]	1.9 [1.1 – 3.5]
INR, Median [p25 – p75]	1.42 [1.23 – 1.74]
Serum Sodium (mEq/L), Median [p25 – p75]	139 [136 – 141]
Serum Creatinin (mg/L), Median [p25 – p75]	0.86 [0.69 – 1.16]
Platelets, Median [p25 – p75]	73,000 [49,000 – 105,000]
Platelet/lymphocyte ratio (PLR), Median [p25 – p75]	77.11 [51.58 – 118.93]
Neutrophil Linphocyte ration (NLR), Median [p25 – p75]	2.54 [1.82 – 4.03]
Score Albumin – Bilirrubin (ALBI), Median [p25 – p75]	-1.68 [-2.20 – -1.23]

Table 2a – Factors associated with overall survival by univariate analysis (Cox regression)

	Hazard Ratio [CI 95%]	p-value
Age	0.990 [0.974 – 1.006]	0.215
Gender	1.248 [0.844 – 1.846]	0.267
Race/Ethnicity	2.171 [1.049 – 4.493]	0.037
BMI	1.063 [1.025 – 1.102]	0.001
DM	1.242 [0.813 – 1.898]	0.315
MELD	1.030 [1.006 – 1.053]	0.012
HCV – etiology	0.895 [0.591– 1.355]	0.600
HCC	0.768 [0.519 – 1.137]	0.188
Albumin	0.606 [0.442 – 0.832]	0.002
Bilirubin	1.015 [0.992 – 1.037]	0.205
INR	1.111 [0.934 – 1.322]	0.235
Sodium	0.989[0.949 – 1.030]	0.595
Creatinin	1.104 [0.933 – 1.306]	0.249
Platelets	1.000 [1.000 – 1.000]	0.967
Platelet/lymphocyte ratio (PLR),	0.999 [0.996 – 1.002]	0.534
Neutrophil Lymphocyte ration (NLR)	0.980 [0.935 – 1.028]	0.411
Score ALBI	1.59 [1.067 – 2.388]	0.023
ALBI GRADE (2)		
Grade 1 (< - 2.60)	1	-
Grade 2 (-2.6 to -1.39)	1.620 [0.644 – 4.070]	0.305
Grade 3 (>-1.39)	2.670 [1.057 – 6.745]	0.038
ALBI GRADE (3)		
Grade 2 (<= -1.39)	1	-
Grade 3 (>-1.39)	1.745 [1.167 – 2.610]	0.007

Table 2b – Factors associated with overall survival by multivariate analysis (Cox regression) with ALBI score

	Hazard Ratio [IC 95%]	Valor-p
Race/Ethnicity	2.269 [1.086 – 4.740]	0.029
BMI	1.059 [1.020 – 1.099]	0.003
MELD	1.007 [0.976 – 1.039]	0.656
ALBI score	1.626 [1.139 – 2.320]	0.007

Table 2c – Factors associated with overall survival by multivariate analysis (Cox regression) with ALBi Grade (2)

	Hazard Ratio [IC 95%]	Valor-p
Race/Ethnicity	2.431 [1.160 – 5.092]	0.019
BMI	1.061 [1.022 – 1.102]	0.002
MELD	1.013 [0.984 – 1.044]	0.382
ALBI Grade (2)	1.836 [1.154 – 2.921]	0.010

Table 2d – Factors associated with overall survival by multivariate analysis (Cox regression) with MELD up to 25

	Hazard Ratio [IC 95%]	Valor-p
Race/Ethnicity	2.239 [1.070 – 4.686]	0.032
BMI	1.059 [1.020 – 1.100]	0.003
MELD (up to 25)	0.828 [0.475 – 1.443]	0.505
ALBI Score	1.657 [1.209 – 2.273]	0.002

Table 3a – Factors associated with 90-day mortality by univariate analysis (Cox regression)

	Hazard Ratio [IC 95%]	Valor-p
Age	0.988 [0.996 – 1.011]	0.318
Gender	1.366 [0.792 – 2.356]	0.263
Race/Ethnicity	0.588 [0.212 – 1.634]	0.309
BMI	1.052 [1.000 – 1.107]	0.050
DM	1.175 [0.645 – 2.142]	0.598
MELD	1.043 [1.013 – 1.074]	0.005
HCV – etiology	0.783 [0.442– 1.386]	0.400
HCC	0.604 [0.345 – 1.056]	0.077
Albumin	0.657 [0.442 – 1.022]	0.062
Bilirrubin	1.024 [0.997 – 1.052]	0.085
INR	1.225 [1.022 – 1.468]	0.028
Sodium	0.980 [0.928 – 1.036]	0.482
Creatinin	1.142 [0.936 – 1.393]	0.191
Platelets	1.000 [1.000 – 1.000]	0.207
Platelet/lymphocyte ratio (PLR),	1.000 [0.997 – 1.004]	0.830
Neutrophil Lymphocyte ration (NLR)	0.990 [0.938 – 1.046]	0.732
ALBI Score	1,596 [1.067 – 2.388]	0.023
ALBI GRADE (2)		
Grade 2 (<= -1.39)	1	-
Grade 3 (>-1.39)	1.621 [0.352 – 1.093]	0.098

Table 3b – Factors associated with 90-day mortality by multivariate analysis (Cox regression)

	Hazard Ratio [IC 95%]	Valor-p
MELD	1.010 [0.956 – 1.066]	0.726
INR	1.579 [1.031 – 2.418]	0.036
Escore ALBI	1.236 [0.769 – 1.986]	0.381

Figure 1 – Kaplan-Meier curves for overall survival. **a** Cumulative survival rates according to ALBI grade (3). **b** Cumulative survival rates according to ALBI grade (2).

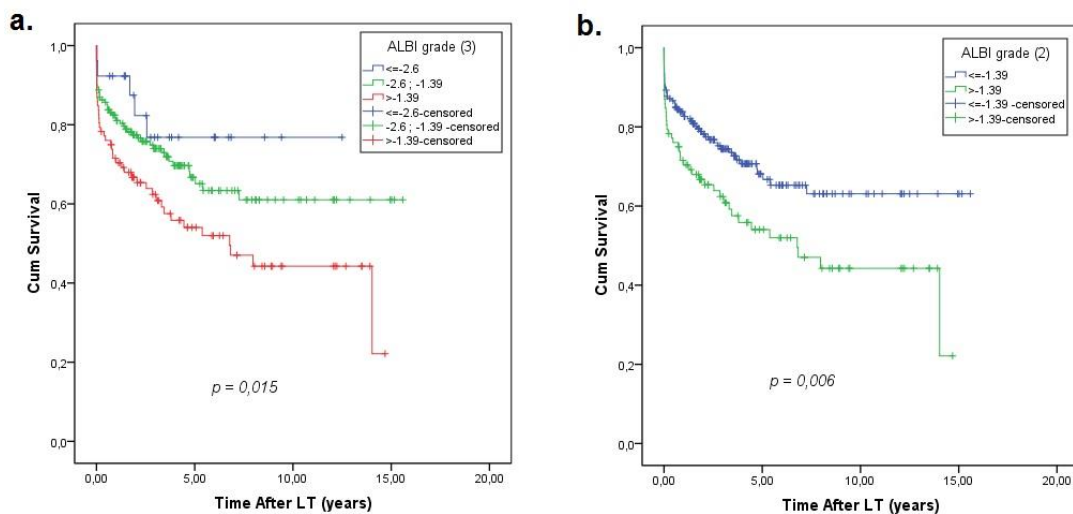


Figure 2 – Kaplan-Meier curves for overall survivor in CHC patients. **a** Cumulative survival rates according to ALBI grade (3). **b** Cumulative survival rates according to ALBI grade (2)

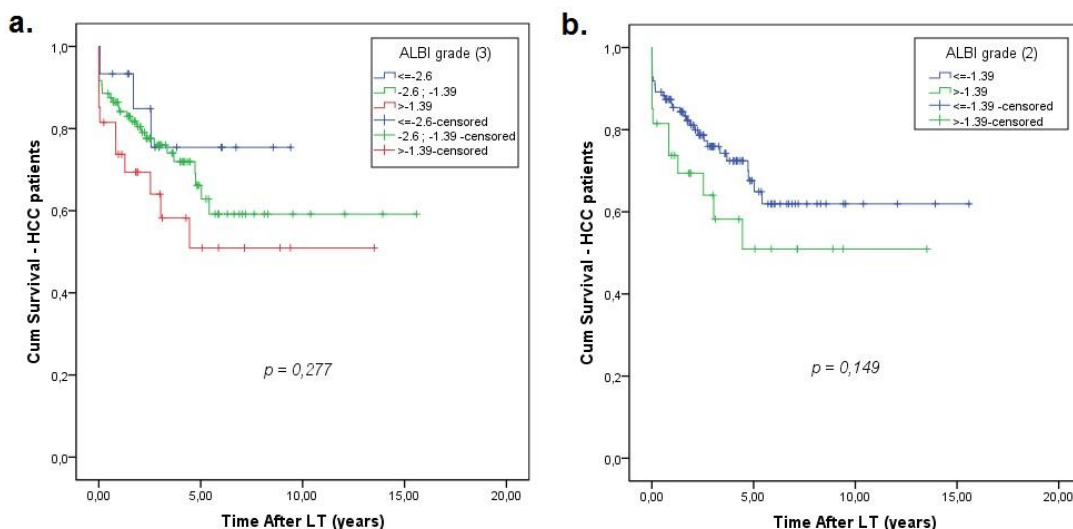


Figure 3 – Kaplan-Meier curves for overall survivor in patients without HCC. **a.** Cumulative survival rates according to ALBI grade (3). **b.** Cumulative survival rates according to ALBI grade (2).

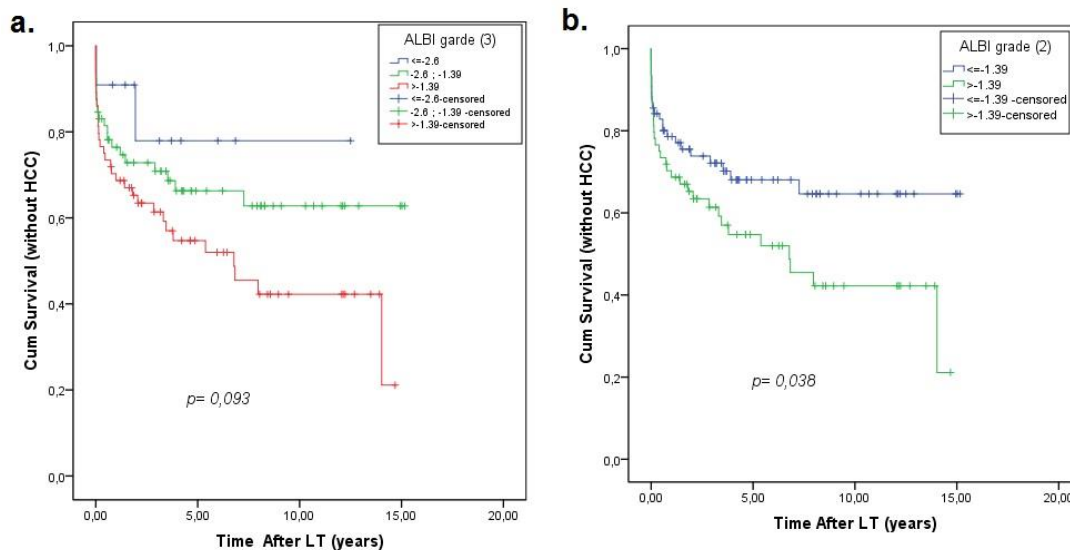


Figure 4 – Kaplan-Meier curves for overall survivor in patients with HCC and without HCC.

