



FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE COIMBRA, PORTUGAL
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA - TRABALHO FINAL DE MESTRADO

HUGO JOSÉ DA COSTA PEREIRA

**Avaliação da Sarcopenia e Seu Eventual Impacto no
Estudo Analítico no Período Pós-Transplante Hepático
Imediato.**

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE CIRURGIA GERAL

Trabalho realizado sob a orientação de:

DR. PEDRO FILIPE CRAVEIRO COUTINHO OLIVEIRA ^{1,2}

DRA. DULCE HELENA SARAMAGO DIOGO ^{1,2}

ABRIL 2018

¹ Unidade de Transplantação Hepática Pediátrica e de Adultos, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E., Portugal

² Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

Índice

Índice de Tabelas	3
Abreviaturas.....	4
Resumo	5
<i>Abstract</i>	7
Introdução	9
Material e Métodos.....	12
Desenho do Estudo.....	12
Cálculo da PMA e Definição de Sarcopenia	13
Avaliação pós-TH	14
Estudo Estatístico	15
Resultados.....	16
Discussão.....	19
Agradecimentos.....	21
Referências Bibliográficas.....	22

Índice de Tabelas

Tabela I - Caracterização do estudo especificando os critérios de seleção dos doentes	12
Tabela II - Parâmetros clínicos e analíticos estudados no pós-TH.....	14
Tabela III - Caracterização dos grupos de doentes relativamente ao género e médias de idade e de PMA	16
Tabela IV - Parâmetros avaliados pós-TH, avaliação estatística	17
Tabela V - Parâmetros avaliados pós-TH e comparação de medianas dos parâmetros estatisticamente significativos entre grupos sarcopénicos e não sarcopénicos	18
Tabela VI - Parâmetros avaliados pós-TH, valores médios com desvio padrão entre grupos sarcopénicos e não sarcopénicos ao 7º e 30º dia pós-TH.....	18

Abreviaturas

Alb – Albumina

BD – Bilirrubina Direta

BT – Bilirubina Total

CLD – *Chronic Liver Disease*

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

DHC – Doença Hepática Crónica

D7 – Dia 7

D30 – Dia 30

EWGSOP – *European Working Group on Sarcopenia in Older People*

FA – Fosfatase Alcalina

GGT – Gama Glutamil Transpeptidase

IGF-1 – *Insulin-like Growth Factor-1*

INR – *International Normalized Ratio*

LT – *Liver Transplant*

PMA – *Psoas Muscle Area*

PT – Proteínas Totais

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

TC – Tomografia Computorizada

TGO – Transaminase Glutâmica Oxalacética

TGP – Transaminase Glutâmica Pirúvica

TH – Transplante Hepático

UTHPA – Unidade de Transplantação Hepática Pediátrica e de Adultos

VMI – Ventilação Mecânica Invasiva

Avaliação da Sarcopenia e Seu Eventual Impacto no Estudo Analítico no Período Pós-Transplante Hepático Imediato.

Resumo

Introdução: A doença hepática crónica apresenta elevada prevalência e o consumo crónico de álcool estima-se que seja responsável por cerca de 30 % dos casos de doentes submetidos a transplante hepático (TH). Até cerca de 70 % dos doentes com cirrose hepática apresentam sarcopenia, que pode ser definida como a perda progressiva de massa e, conseqüentemente, de força muscular. A avaliação da sarcopenia pode ser feita de forma objetiva com recurso a várias modalidades, incluindo a tomografia computadorizada (TC). A sarcopenia reflete o estado nutricional do doente e está identificada em determinadas áreas como facto de prognóstico independente, condicionando maior morbimortalidade.

Objetivo: avaliar a existência de sarcopenia e a sua relação com a evolução analítica no pós-operatório imediato de doentes submetidos a TH.

Material e Métodos: foram avaliados, retrospectivamente, todos os doentes submetidos a TH na Unidade de Transplantação Hepática Pediátrica e de Adultos do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, entre 1 de Janeiro de 2015 e 31 de Dezembro de 2017. Após a aplicação de critérios de inclusão, foi avaliada a existência de sarcopenia com base no cálculo da Área do Músculo Psoas em TC efetuada no estudo pré-TH, permitindo obter 2 grupos de doentes (sarcopénicos *versus* não-sarcopénicos). Múltiplas variáveis do doente, dados do período peri-TH e dados analíticos, foram posteriormente avaliados e submetidos a estudo estatístico.

Resultados: do total de 211 doentes inicialmente incluídos, apenas 50 cumpriam os critérios de inclusão. O estudo estatístico não revelou diferenças entre grupos relativamente a dados antropométricos, dias de terapêutica antibiótica ou antifúngica, dias

de ventilação mecânica invasiva ou dias de internamento. No entanto, alguns parâmetros analíticos como a transaminase glutâmica oxalacética ($p = 0.014$) e a bilirubina total ($p = 0,045$) ao 7º dia e a gama glutamil transpeptidase ($p = 0,033$) ao 30º dia pós-TH apresentam diferença estatisticamente significativa, sendo que os doentes sarcopênicos apresentam valores mais baixos.

Conclusão: Este trabalho sugere que, num grupo específico de doentes, a sarcopenia pode estar associada a uma melhor evolução analítica e, conseqüentemente, melhor *outcome* a longo prazo.

Palavras-chave: Sarcopenia; Transplante Hepático; *Outcome*; Cirrose Hepática; Músculos Psoas

Sarcopenia Evaluation and Its Impact in Liver Function Tests in the Immediate Post-Liver Transplant Period.

Abstract

Background: Chronic liver disease (CLD) has high prevalence and chronic alcohol abuse is estimated to be responsible for around 30 % of liver transplants (LT) worldwide. Sarcopenia is a syndrome characterized by progressive and generalized loss of skeletal muscle mass and strength with a risk of adverse outcomes such as physical disability, poor quality of life and death. Studies show that sarcopenia can be found in around 70 % of patients with liver cirrhosis. There are some tests able to identify and measure sarcopenia including CT-scan. Patients nutritional status is related to sarcopenia and, in some specific areas, is considered an independent prognostic factor related with increased mortality and morbidity.

Aim: Evaluate the incidence of sarcopenia and its relation with laboratory liver function tests in the post-operative period of patients submitted to LT.

Methods: We retrospectively reviewed all patients submitted to LT in Unidade de Transplantação Hepática Pediátrica e de Adultos at Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra between January 1st, 2015 and December 31st, 2017. After patient selection regarding specific criteria, Psoas Muscle Area (PMA) was measured using pre-LT CT-scan and 2 working groups were established regarding the presence or absence of sarcopenia. Statistical analysis was then performed using data from the patient and a variety of parameters regarding the pre- and post-LT period.

Results: Of all the 211 patients submitted to LT in that period, only 50 fulfilled the study criteria. Statistical analysis show no difference between sarcopenic and no-sarcopenic patients regarding their biometry, days of antibiotic and antifungal therapy, days of mechanical ventilation or days until discharge. On the contrary, some liver

function tests on day-7 like aspartate aminotransferase ($p = 0.014$) and total bilirubin ($p = 0,045$) and on day-30 like gamma glutamyl transpeptidase ($p = 0,033$) show statistical significance with sarcopenic patients with lower values.

Conclusions: This study suggests that in this specific group of patients, sarcopenia may be related with better analytical evolution after LT and, maybe, better long term outcomes.

Keywords: Sarcopenia; Liver Transplantation; Outcome; Liver Cirrhosis; Psoas Muscle

Introdução

De acordo com *Blachier et al*, em 2013, a doença hepática crónica (DHC) afetava, pelo menos, 29 milhões de indivíduos na União Europeia, constituindo uma patologia de elevada prevalência (1). Estima-se que a doença hepática seja a 14^a causa de morte no Mundo e a 4^a mais frequente na Europa (2), em que o consumo crónico de bebidas alcoólicas se mantém como um dos principais fatores para a DHC.

O transplante hepático (TH) pode ser, em doentes selecionados, a única possibilidade de tratamento da DHC avançada, sendo que o seu *outcome* pode ser influenciado por um conjunto grande de variáveis. Estes fatores estão relacionados com o enxerto utilizado, a técnica cirúrgica e cuidados peri-operatórios, o acompanhamento pré- e pós-TH, assim como as características do próprio doente (3).

A caracterização otimizada do doente e a avaliação do risco associado a uma cirurgia *major*, pode permitir reduzir a morbimortalidade global (4), estando descritas taxas de sobrevivência pós-TH de 70-90 % ao primeiro ano e 60-80 % aos 5 anos (3,5,6).

Uma multiplicidade de parâmetros são avaliados no doente proposto para TH, desde as suas características psicológicas/psiquiátricas (incluindo acompanhamento específico em doentes com etilismo crónico), dados clínicos, antropométricos, analíticos e imagiológicos.

Um dos parâmetros que se encontra atualmente em amplo estudo é a avaliação da existência de sarcopenia e de que forma esta pode estar associada ou ter implicações no sucesso do TH (7).

O termo sarcopenia deriva das palavras gregas *sarx* (carne) e *penia* (pobre) e a sua definição passou, nos últimos anos, de puramente subjetiva e qualitativa, para um conceito objetivo e quantificável, sendo possível diferenciar duas categorias de

sarcopenia: primária e secundária. De acordo com o *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP), sarcopenia é definida como um síndrome no qual ocorre uma perda progressiva e generalizada da massa muscular e, inevitavelmente, da força muscular (8). Isto condiciona uma progressiva insuficiência física, condicionando diminuição da autonomia do doente e conseqüente diminuição da qualidade e tempo de vida (9). A sarcopenia primária, situação em que não é identificável causa subjacente para a sua ocorrência, refere-se à perda progressiva da massa muscular como consequência da idade e envelhecimento, atingindo a população com mais de 65 anos (10). Na sarcopenia secundária, há um processo patológico conhecido subjacente, responsável por condicionar a referida perda de massa e força muscular (8).

A sarcopenia reflete o estado nutricional do doente e é um fator independente de aumento da mortalidade e de pior prognóstico em doentes com cirrose hepática. De igual forma, está também associada a aumento da morbidade em doentes submetidos a cirurgia de ressecção pancreática ou hepática por neoplasia (11).

Atualmente estão descritas várias técnicas que possibilitam a identificação de uma forma objetiva da massa muscular do doente e, associadamente, a eventual existência de sarcopenia. A utilização da Análise de Impedância Bioelétrica (BIA, *Bioelectrical Impedance Analysis*) e da Absortometria Radiológica de Dupla Energia (DEXA, *Dual-Energy X-ray Absorptiometry*) estão amplamente descritos (12) mas os custos mais elevados e a escassa disponibilidade tornam estes exames pouco práticos. Outros métodos consistem na utilização da Tomografia Computorizada (TC) e da Ressonância Magnética Nuclear (RMN) para objetivar a massa muscular, sendo que estes exames estão generalizados e disponíveis. A medição da Área do Músculo Psoas (PMA, *Psoas Muscle Area*) está demonstrado como um método eficaz de avaliação de sarcopenia (13) e com impacto prognóstico em doentes submetidos a cirurgia por neoplasia colo-rectal, hepática

ou endométrio, assim como em outras cirurgias, como a cirurgia vascular da aorta torácica e abdominal (14–18). A PMA, como melhor técnica para diagnóstico de sarcopenia em doentes cirróticos, define assim a sarcopenia para homens com um valor *cutoff* de $< 15,61 \text{ cm}^2$ e para mulheres de $< 14,64 \text{ cm}^2$, como descrito por *Golse et al.* Poderia ter sido feita a medição de toda a musculatura abdominal em conjunto com a PMA, no entanto, o mesmo estudo refere que o facto de muitos doentes cirróticos cursarem com ascite e, conseqüentemente distensão da parede abdominal, poderia adulterar os resultados obtidos. Deste modo, medindo exclusivamente a PMA de cada doente, os resultados serão, expectavelmente, mais fidedignos (13).

Estima-se que a sarcopenia atinja cerca de 20-70 % dos doentes com cirrose hepática, sendo a sua etiologia multifatorial: aumento do catabolismo lipídico e proteico, alterações hormonais como a diminuição do IGF-1, ascite e edema intestinal e diminuição da ingestão alimentar (11,19–25).

Desta forma, o objetivo deste trabalho foi avaliar a existência de sarcopenia através da PMA, em doentes submetidos a TH por etilismo crónico na Unidade de Transplantação Hepática Pediátrica e de Adultos (UTHPA) do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) e a sua eventual relação com dados clínicos, antropométricos e analíticos.

Material e Métodos

Desenho do estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo, englobando inicialmente todos os doentes submetidos a TH entre 1 de Janeiro de 2015 e 31 de Dezembro de 2017 na UTHPA do CHUC. Após avaliação dos processos clínicos, foram selecionados apenas os doentes que cumpriam os seguintes critérios: (i) idade adulta (≥ 18 anos); (ii) etilismo crónico como indicação para TH; (iii) sem agudização da doença aquando do TH; (iv) submetidos apenas a TH (sem transplante síncrono ou metácrono de outro órgão); (v) TH AB0 compatível isogrupal; (vi) enxerto colhido de dador cadáver com coração a bater; (vii) realização de TC Abdómino-Pélvica no CHUC no estudo pré-TH; (viii) sem complicações vasculares e/ou biliares nos 90 dias pós-TH; (ix) sem necessidade de re-internamento até aos 90 dias pós-TH; (x) doentes vivos aos 90 dias pós-TH. Estes critérios encontram-se resumidos na **Tabela I**.

Características	Critério de Inclusão
Idade	≥ 18 anos
Indicação para TH	etilismo crónico
<i>Timing</i> do TH	sem agudização da doença
Transplante síncrono ou metácrono de outro órgão	não
Compatibilidade	AB0 compatível isogrupal
Enxerto	colhido de dador cadáver com coração a bater
TC Abdómino-Pélvica	realizada no CHUC no estudo pré-TH
Complicações	sem complicações vasculares e/ou biliares até aos 90 dias pós-TH
Re-internamento	sem necessidade até aos 90 dias pós-TH
Sobrevivência	doentes vivos aos 90 dias pós-TH

Tabela I - Caracterização do estudo especificando os critérios de seleção dos doentes.

TH - Transplante Hepático | TC - Tomografia Computorizada | CHUC - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Cálculo da PMA e definição de Sarcopenia

Todos os doentes incluídos no estudo foram submetidos ao cálculo da PMA com base na TC Abdómino-Pélvica com contraste iodado endovenoso realizada antes da admissão em lista de espera para TH, conforme protocolado na UTHPA. Estas TC datavam em média 5,48 meses antes da data do TH e foram efetuadas no Serviço de Imagem Médica do CHUC (Diretor de Serviço, Professor Doutor Filipe Caseiro Alves) utilizando o aparelho *General Electric LightSpeed 64 slice CT Scanner*TM.

Para o cálculo da PMA foram utilizados os cortes axiais da TC ao nível da terceira vértebra lombar (L3), em módulo de duas dimensões, avaliando-se a área dos músculos psoas direito e esquerdo. A PMA resulta da soma destas duas áreas, sendo que o *cutoff* está definido como sendo de 15,61 cm² para o género masculino e de 14,64 cm² para o género feminino, como descrito por *Golse et al.*

Estes cálculos foram todos efetuados em conjunto com a responsável Sénior pelo sistema RIS/PACS HUC-CHUC com utilização do software *SYNGO Plaza Siemens*.

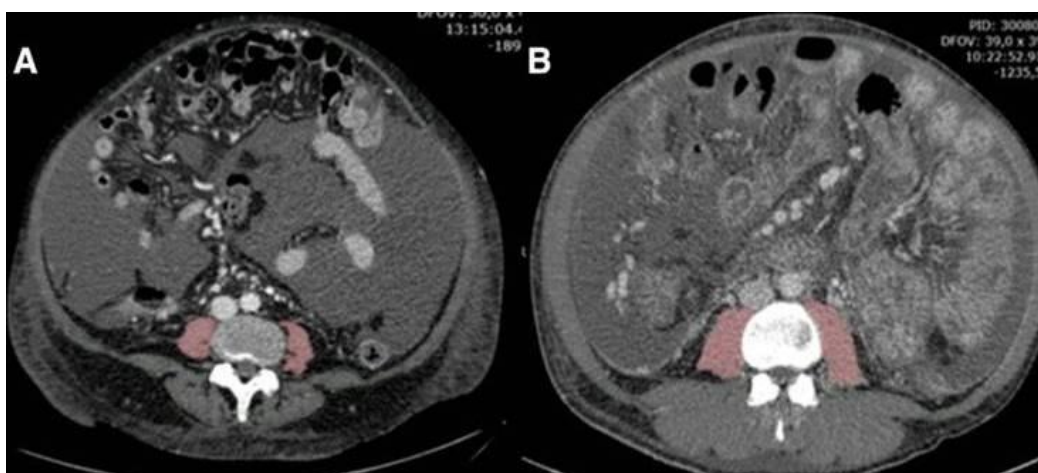


Imagem I - Medição da PMA (área a cor-de-rosa) através de um corte axial em TC Abdómino-Pélvica, ao nível da terceira vértebra lombar. A representa um doente sarcopénico (género masculino, PMA < 15,61cm²) e B representa um doente não sarcopénico (género masculino, PMA > 15,61cm²).

PMA - Psoas Muscle Area | TC - Tomografia Computorizada

Imagem adaptada de Golse et al (2017).

Avaliação pós-TH

Foram avaliados múltiplos parâmetros do período pós-TH imediato até aos 30 dias pós-cirurgia. Ao longo deste período foram avaliados dados clínicos (dias de terapêutica antibacteriana e antifúngica, dias de ventilação mecânica invasiva (VMI) e dias de internamento) e dados analíticos. Estes dados analíticos são referentes aos doseamentos de transaminase glutâmica oxalacética (TGO), transaminase glutâmica pirúvica (TGP), fosfatase alcalina (FA), gama glutamil transpeptidase (GGT), bilirubina total (BT), bilirrubina direta (BD), proteínas totais (PT), albumina (Alb) e o *International Normalized Ratio* (INR) ao sétimo (D7) e trigésimo (D30) dias pós-TH.

Os parâmetros avaliados encontram-se resumidos na **Tabela II**.

Parâmetros Avaliados

Clínicos (dias)	Analíticos (D7 e D30 pós-TH)
Terapêutica Antibiótica	TGO
Terapêutica Antifúngica	TGP
VMI	FA
Dias de internamento	GGT
	BT
	BD
	PT
	Alb
	INR

Tabela II - Parâmetros clínicos e analíticos estudados no pós-TH.

TGO - Transaminase Glutâmica Oxalacética | TGP - Transaminase Glutâmica Pirúvica | FA - Fosfatase Alcalina | GGT - Gama Glutamyl Transpeptidase | BT - Bilirubina Total | BD - Bilirrubina Direta | PT - Proteínas Totais | Alb - Albumina | INR - *International Normalized Ratio* | VMI - Ventilação Mecânica Invasiva | D7 - 7º dia pós-TH | D30 - 30º dia pós-TH | TH - Transplante Hepático.

Estudo estatístico

Assumiu-se uma distribuição não normal da amostra, pelo seu tamanho. Assim, no estudo estatístico, utilizaram-se testes não paramétricos para o estudo das diferenças entre grupos com o teste U de *Mann-Whitney* para amostras independentes. O programa utilizado para a realização da análise estatística foi o SPSS Statistics versão 25.0. Assumiu-se um valor α de 0,05, pelo que resultados estatisticamente significativos foram definidos por um valor-P de $<0,05$. Foram ainda definidos como tendencialmente significativos resultados com valor-P de $<0,06$.

Resultados

Dado o desenho do estudo, do total de 211 doentes submetidos a TH no período temporal previamente definido, apenas 50 cumpriam os critérios de inclusão. Destes, 48 eram do género masculino e 2 do género feminino, e apresentavam uma média de idades de 59,3 anos (mínimo de 41 anos e máximo de 71 anos).

Do grupo de estudo, 7 doentes (14 %) foram identificados como sendo sarcopénicos (7 do género masculino, com uma PMA média de 14,2 cm²) e 43 doentes (86 %) como não-sarcopénicos (41 do género masculino e 2 do género feminino, com uma PMA média de 26,28 cm²), conforme representado na **Tabela III**.

Doentes	Género	Idade (anos)	PMA (cm ²)
Não Sarcopénicos n = 43	41 ♂ 2 ♀	60,43 ± 7,037	26,28 ± 6,66
Sarcopénicos n = 7	7 ♂ 0 ♀	59,16 ± 8,182	14,2 ± 1,28

Tabela III - Caracterização dos grupos de doentes relativamente ao género e médias de idade e de PMA.

PMA - Psoas Muscle Area

Relativamente aos parâmetros clínicos avaliados no período pós-TH, não se verificou diferença estatisticamente significativa entre os doentes sarcopénicos e não-sarcopénicos no que concerne aos dias de terapêutica antibiótica ($p = 0,35$) e antifúngica ($p = 0,87$) e aos dias de necessidade de VMI ($p = 0,642$) e de internamento ($p = 0,543$).

O estudo analítico pós-TH em D7 e em D30, comparando os doentes sarcopénicos relativamente aos não-sarcopénicos, revelou a existência de significado estatístico para a TGOD7 ($p = 0,014$), BT7 ($p = 0,045$) e GGTD30 ($p = 0,033$). Os doentes com sarcopenia apresentavam, em D7, valores mais baixos de TGO (29 U/L versus 57 U/L) e

BT (0,8mg/dL versus 1,8 mg/dL) e, em D30, valores mais baixos de GGT (51 U/L versus 144 U/L). De forma semelhante, valores analíticos como a TGOD30 ($p = 0,056$), TGPLD30 ($p = 0,06$), BTDD30 ($p = 0,052$) e FAD7 ($p = 0,06$) apresentaram valores inferiores no grupo da sarcopenia, com tendência para o significado estatístico.

Estes parâmetros e resultados encontram-se resumidos nas Tabela IV, V e VI.

Parâmetros Avaliados pós-TH	P
Terapêutica Antibiótica	0,350
Terapêutica Antifúngica	0,870
Dias de Internamento	0,546
VMI	0,642
TGO D7 / D30	0,019* / 0,056**
TGP D7 / D30	0,224 / 0,060**
FA D7 / D30	0,060** / 0,203
GGT D7 / D30	0,364 / 0,021*
BT D7 / D30	0,045* / 0,052**
BD D7 / D30	0,607 / 1,000
PT D7 / D30	0,324 / 0,314
Alb D7 / D30	0,114 / 0,675
INR D7 / D30	0,565 / 0,913

Tabela IV - Parâmetros avaliados pós-TH, avaliação estatística.

TGO - Transaminase Glutâmica Oxalacética | TGP - Transaminase Glutâmica Pirúvica | FA - Fosfatase Alcalina | GGT - Gama Glutamil Transpeptidase | BT - Bilirubina Total | BD - Bilirrubina Direta | PT - Proteínas Totais | Alb - Albumina | INR - *International Normalized Ratio* | VMI - Ventilação Mecânica Invasiva | D7 - 7º dia pós-TH | D30 - 30º dia pós-TH | TH - Transplante Hepático.

* valor estatisticamente significativo ($p < 0,05$)

** valor com tendência para significativo estatístico ($p < 0,06$)

Avaliações pós-TH	Sarcopênicos	Não Sarcopênicos
TGO D7 (U/L)	29	57
BT D7 (mg/dL)	0,8	1,8
GGT D30 (U/L)	51	104

Tabela V - Parâmetros avaliados pós-TH e comparação de medianas dos parâmetros estatisticamente significativos entre grupos sarcopênicos e não sarcopênicos.

TGO - Transaminase Glutâmica Oxalacética | GGT - Gama Glutamil Transpeptidase | BT - Bilirubina Total | D7 - 7º dia pós-TH | D30 - 30º dia pós-TH | TH - Transplante Hepático.

Avaliações pós-TH	Sarcopênicos D7	Não Sarcopênicos D7	Sarcopênicos D30	Não Sarcopênicos D30
TGO (U/L)	35,71 ± 16,590	78,72 ± 79,888	20,57 ± 20,759	44,90 ± 46,619
TGP (U/L)	188,71 ± 234,690	215,53 ± 167,178	20,14 ± 17,102	78,54 ± 107,659
FA (U/L)	83,86 ± 40,626	132,33 ± 84,805	143,14 ± 109,141	250,49 ± 230,896
GGT (U/L)	259,71 ± 371,405	200,95 ± 120,560	49,329 ± 23,332	235,385 ± 327,626
BT (mg/dL)	1,700 ± 1,273	2,995 ± 4,302	1,300 ± 0,849	1,723 ± 1,6904
BD (mg/dL)	1,171 ± 1,11	2,754 ± 3,387	0,686 ± 0,3024	1,628 ± 1,352
PT (g/dL)	4,286 ± 0,534	4,640 ± 0,826	5,683 ± 1,254	7,756 ± 9,728
Alb (g/dL)	2,414 ± 0,393	2,648 ± 0,385	3,100 ± 1,057	3,287 ± 0,688
INR	1,389 ± 0,235	1,399 ± 0,407	1,212 ± 1,171	1,209 ± 0,178

Tabela VI - Parâmetros avaliados pós-TH, valores médios com desvio padrão entre grupos sarcopênicos e não sarcopênicos ao 7º e 30º dia pós-TH.

TGO - Transaminase Glutâmica Oxalacética | TGP - Transaminase Glutâmica Pirúvica | FA - Fosfatase Alcalina | GGT - Gama Glutamil Transpeptidase | BT - Bilirubina Total | BD - Bilirubina Direta | PT - Proteínas Totais | Alb - Albumina | INR - *International Normalized Ratio* | VMI - Ventilação Mecânica Invasiva | D7 - 7º dia pós-TH | D30 - 30º dia pós-TH | TH - Transplante Hepático.

Discussão

No pós-operatório de um TH, os valores analíticos são usados como forma de monitorização da função do enxerto, em que, de forma geral, as elevações destes parâmetros estão associadas a eventuais complicações (vasculares, biliares, imunológicas). Há, contudo, estudos em que se verifica que doentes com elevação da enzimologia hepática, nomeadamente GGT, podem estar associados a melhor prognóstico global comparativamente a doentes com valores normais (26).

De forma global, a sarcopenia está relacionada com pior prognóstico e aumento da morbimortalidade associada a procedimentos cirúrgicos (27). Estima-se que entre 30 a 70 % dos doentes cirróticos sejam sarcopénicos (11), assim como, em algumas séries, até 40 % dos doentes em lista de espera para TH (28). A utilização da PMA para identificação de doentes sarcopénicos está bem definida e o seu cálculo neste estudo foi efetuado de forma homogénea, com a utilização dos mesmos recursos para todos os doentes. No entanto, a relação da PMA e, conseqüentemente da sarcopenia, com a evolução analítica e a evolução global do doente no período pós-TH não está bem definida.

Neste estudo, verificou-se que no período pós-TH imediato, os doentes definidos como sarcopénicos apresentavam valores analíticos relacionados com o perfil hepático do enxerto substancialmente mais baixos quando comparados com um idêntico grupo de doentes não-sarcopénicos. De forma concordante, verifica-se também que não houve aumento de complicações infecciosas nem aumento do tempo de VMI e de internamento quando comparando os dois grupos de doentes.

A explicação destes resultados deve ter em conta os rigorosos critérios de seleção utilizados, nomeadamente a exclusão de doentes com complicações biliares e/ou vasculares, resultando numa amostra relativamente pequena, mas extremamente

homogénea. No entanto, pode-se equacionar que excluindo os doentes com complicações no pós-TH imediato, a variabilidade da evolução analítica do doente dependerá de outros fatores que não a sarcopenia ou, possivelmente, de uma multiplicidade de fatores que não estão ainda esclarecidos.

Em conclusão, apesar de a sarcopenia estar globalmente relacionada a piores resultados, este trabalho permitiu identificar um grupo específico de doentes que pode estar associado a uma melhor evolução analítica e, conseqüentemente, melhor *outcome* a longo prazo. Mais estudos, englobando maior número de doentes e com *follow-up* mais prolongado são necessários de forma a melhor caracterizar e compreender qual o verdadeiro impacto da sarcopenia em doentes submetidos a TH.

Agradecimentos

Após a conclusão deste trabalho, e sem ordem específica, agradeço ao meu orientador, Doutor Pedro Oliveira, tanto pela ajuda na escolha do tema a executar, bem como pela prestabilidade que mostrou em todo o desenvolvimento até aqui.

À minha co-orientadora pelas orientações e conselhos que prestou durante todo o processo.

À Técnica Carla Fonseca Oliveira, por toda a paciência e resiliência demonstrada para comigo na execução do trabalho imagiológico.

À Dra. Cristiana Campos Marques, Bolseira de Investigação da Faculdade de Psicologia da Universidade de Coimbra, por prestar toda a ajuda necessária no tratamento dos dados estatísticos presentes neste trabalho.

A todos os doentes que participaram no estudo e sem os quais era impossível de desempenhar.

Aos meus pais pelo apoio incondicional.

Ao Miguel e à Beatriz que me mostraram paciência e companheirismo que me ajudou a ultrapassar todos os desafios com mais segurança.

Por fim, agradeço a todos os meus amigos que me apoiaram em todo o processo.

A todos, deixo os meus mais sinceros agradecimentos.

Referências Bibliográficas

1. Blachier M, Leleu H, Peck-radosavljevic M, Valla D, Roudot-thoraval F. Special Review The burden of liver disease in Europe : A review of available epidemiological data. *J Hepatol* [Internet]. 2013;58(3):593–608. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.12.005>
2. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet* [Internet]. 2014;383(9930):1749–61. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60121-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60121-5)
3. Van Hoek B, De Rooij BJ, Verspaget HW. Risk factors for infection after liver transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2012;26(1):61–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2012.01.004>
4. Hasselager R, Gögenur I. Core muscle size assessed by perioperative abdominal CT scan is related to mortality, postoperative complications, and hospitalization after major abdominal surgery: A systematic review. *Langenbeck's Arch Surg*. 2014;399(3):287–95.
5. Haydon GH, Neuberger J. Liver transplantation of patients in end-stage cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2000;14(6):1049–73.
6. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med* [Internet]. 1996;334(11):693–700. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199603143341104>
7. 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.
8. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2010;39(4):412–23.
9. Cornet M, Lim C, Salloum C, Lazzati A, Compagnon P, Pascal G, et al. Prognostic value of sarcopenia in liver surgery. *J Visc Surg* [Internet]. 2015;152(5):297–304. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2015.08.001>
10. Iannuzzi-Sucich M, Prestwood K, Kenny A. Prevalence of sarcopenia and

- predictors of skeletal muscle mass in healthy, older men and women. *J Gerontol Med Sci*. 2002;57(12):M772–7.
11. Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CMM, Lieffers JR, Baracos VE, Bain VG, et al. Muscle Wasting Is Associated With Mortality in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2012;10(2):166–173.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2011.08.028>
 12. Bolanowski M, Nilsson BE. Assessment of human body composition using dual-energy x-ray absorptiometry and bioelectrical impedance analysis. *Med Sci Monit* [Internet]. 2001;7(5):1029–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11535954>
 13. Golse N, Bucur PO, Ciaccio O, Pittau G, Sa Cunha A, Adam R, et al. A new definition of sarcopenia in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Liver Transplant*. 2017;23(2):143–54.
 14. Peng PD, Van Vledder MG, Tsai S, De Jong MC, Makary M, Ng J, et al. Sarcopenia negatively impacts short-term outcomes in patients undergoing hepatic resection for colorectal liver metastasis. *Hpb*. 2011;13(7):439–46.
 15. Kirk PS, Friedman JF, Cron DC, Terjimanian MN, Wang SC, Campbell DA, et al. One-year postoperative resource utilization in sarcopenic patients. *J Surg Res* [Internet]. 2015;199(1):51–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2015.04.074>
 16. Hale AL, Twomey K, Ewing JA, Langan EM, Cull DL, Gray BH. Impact of sarcopenia on long-term mortality following endovascular aneurysm repair. *Vasc Med* [Internet]. 2016;21(3):217–22. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1358863X15624025>
 17. Peng P, Hyder O, Firoozmand A, Kneuert P, Schulick RD, Huang D, et al. Impact of Sarcopenia on Outcomes Following Resection of Pancreatic Adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2012;16(8):1478–86.
 18. Buettner S, Wagner D, Kim Y, Margonis GA, Makary MA, Wilson A, et al. Inclusion of Sarcopenia Outperforms the Modified Frailty Index in Predicting 1-Year Mortality among 1,326 Patients Undergoing Gastrointestinal Surgery for a Malignant Indication. *J Am Coll Surg* [Internet]. 2016;222(4):397–407.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2015.12.020>
 19. Hanai T, Shiraki M, Ohnishi S, Miyazaki T, Ideta T, Kochi T, et al. Rapid skeletal muscle wasting predicts worse survival in patients with liver cirrhosis.

- Hepatol Res. 2016;46(8):743–51.
20. Alberino F, Gatta A, Amodio P, Merkel C, Di Pascoli L, Boffo G, et al. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. *Nutrition*. 2001;17(6):445–50.
 21. Peng S, Plank LD, Mccall JL, Gillanders LK, Mcilroy K, Gane EJ. Body composition , muscle function , and energy expenditure in patients with liver cirrhosis : a comprehensive study 1 – 3. 2007;(1).
 22. Plauth M, Schütz ET. Cachexia in liver cirrhosis. *Int J Cardiol*. 2002;85(1):83–7.
 23. Montano-Loza AJ, Duarte-Rojo A, Meza-Junco J, Baracos VE, Sawyer MB, Pang JXQ, et al. Inclusion of Sarcopenia Within MELD (MELD-Sarcopenia) and the Prediction of Mortality in Patients With Cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol [Internet]*. 2015;6(7):e102. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/ctg.2015.31>
 24. Kim TY, Kim MY, Sohn JH, Kim SM, Ryu JA, Lim S, et al. Sarcopenia as a useful predictor for long-term mortality in cirrhotic patients with ascites. *J Korean Med Sci*. 2014;29(9):1253–9.
 25. Kamachi S, Mizuta T, Otsuka T, Nakashita S, Ide Y, Miyoshi A, et al. Sarcopenia is a risk factor for the recurrence of hepatocellular carcinoma after curative treatment. *Hepatol Res*. 2016;46(2):201–8.
 26. Alkozai EM, Lisman T, Porte RJ, Nijsten MW. Early elevated serum gamma glutamyl transpeptidase after liver transplantation is associated with better survival. *F1000Research [Internet]*. 2014;1–10. Available from: <http://f1000research.com/articles/3-85/v1>
 27. Montano-Loza AJ. Clinical relevance of sarcopenia in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(25):8061–71.
 28. Tandon, Puneeta, Michael Ney, Ivana Irwin, Mang M. Ma, Leah Gramlich VGB, Nina Esfandiari, Vickie Baracos AJM-L and RPM. Severe Muscle Depletion in Patients on the Liver Transplant Wait List: Its Prevalence and Independent Prognostic Value. *Liver Transplant*. 2007;13(3):465–6.