



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

MIGUEL FRANCISCO BRANCO GARCIA

# **Impacto da Sarcopenia no Desenvolvimento de Complicações Biliares Tardias após Transplante Hepático**

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE CIRURGIA GERAL

**Trabalho realizado sob a orientação de:**

DR. PEDRO FILIPE CRAVEIRO COUTINHO OLIVEIRA

DRA. DULCE HELENA SARAMAGO DIOGO CORTES

MAIO 2020



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

MIGUEL FRANCISCO BRANCO GARCIA

# **Impacto da Sarcopenia no Desenvolvimento de Complicações Biliares Tardias após Transplante Hepático**

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE CIRURGIA GERAL

**Trabalho realizado sob a orientação de:**

DR. PEDRO FILIPE CRAVEIRO COUTINHO OLIVEIRA <sup>1,2</sup>

DRA. DULCE HELENA SARAMAGO DIOGO CORTES <sup>1,2</sup>

MAIO 2020

---

<sup>1</sup> Serviço de Cirurgia Geral, Unidade de Transplantação Hepática, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E., Portugal

<sup>2</sup> Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

## Índice

Índice de figuras .....	2
Índice de gráficos .....	2
Abreviaturas .....	3
Resumo.....	5
<i>Abstract</i> .....	7
Introdução .....	9
Material e métodos.....	11
Desenho do estudo e seleção da amostra .....	11
Caracterização da amostra e variáveis .....	11
Definição de complicação biliar, tempo de <i>follow-up</i> até CB e tempo de <i>follow-up</i> .....	12
Definição dos tempos de isquemia .....	13
Cálculo da PMA e definição de Sarcopenia .....	13
Análise Estatística.....	14
Resultados .....	15
Discussão.....	24
Conclusão .....	27
Limitações .....	27
Agradecimentos .....	28
Referências Bibliográficas .....	29

## Índice de figuras

Figura 1 - Medição da PMA (área vermelha) através de um corte axial em TC Abdómino-Pélvica, ao nível da 3 <sup>a</sup> vértebra lombar.....	14
---	----

## Índice de gráficos

Gráfico 1 - Indicações para TH, n;%.....	16
Gráfico 2 - Indicações (agrupadas) para TH, n;%.....	16
Gráfico 3 - Comparação da PMA entre doentes com e sem complicações biliares .....	20

## Índice de tabelas

Tabela 1 - Variáveis analisadas.....	12
Tabela 2 - Caracterização demográfica e clínica da amostra .....	15
Tabela 3 - Características dos recetores, dadores e dados perioperatórios .....	17
Tabela 4 - Comparação de características pré-operatórias entre doentes sarcopénicos e não-sarcopénicos .....	18
Tabela 5 - Comparação de características intra e pós-operatórias entre doentes sarcopénicos e não-sarcopénicos.....	19
Tabela 6 - Comparação de características pré-operatórias entre recetores com e sem complicações biliares .....	21
Tabela 7 - Comparação de características peri-operatórias entre dadores de recetores com e sem complicações biliares .....	22
Tabela 8 - Regressão logística uni e multivariada para o desenvolvimento de sarcopenia e de complicações biliares .....	23

## Abreviaturas

$\alpha$ -1-AT – alfa-1-AntiTripsina

AE – Artéria Esplénica

AGD – Artéria Gastroduodenal

AH – Artéria Hepática

BH – Biópsia Hepática

CBP – Cirrose Biliar Primária

CBS – Cirrose Biliar Secundária

CEP – Colangite Esclerosante Primária

CHC – Carcinoma HepatoCelular

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

CPRE – Colangio-Pancreatografia Retrógrada Endoscópica

CPRM – Colangio-Pancreatografia por Ressonância Magnética

CPT – Colangiografia Percutânea Transhepática

DHA – Doença Hepática Alcoólica

DHC – Doença Hepática Crónica

DHT – Doença Hepática Terminal

DNS – Doente Não-Sarcopénico

DS – Doente Sarcopénico

FN/E – Quociente entre o Fígado Nativo e o Enxerto

GCCT – Gabinete Coordenador da Colheita e Transplantação

HR – *Hazard Ratio*

I/R – Isquémia / reperfusão

L3 – Terceira vertebra da coluna lombar

MELD – *Model for End-stage Liver Disease*

MELD-Na – *Model for End-stage Liver Disease* incluindo Sódio (Na)

NASH – *Non-Alcoholic Steato-Hepatitis*

PAF – Polineuropatia Amiloidótica Familiar

PC – Porto Cava

PMA – *Psoas Muscle Area*  
RM – Ressonância Magnética  
TC – Tomografia Computorizada  
TH – Transplante Hepático  
TI – Tempo de Isquémia  
TIF – Tempo de Isquémia Fria  
TIQ – Tempo de Isquémia Quente  
UTH – Unidade de Transplantação Hepática  
VCI – Veia Cava Inferior  
VH – Veias Hepáticas  
VHB – Vírus da Hepatite B  
VHC – Vírus da Hepatite C  
VP – Veia Porta

## Resumo

**Introdução:** Até cerca de 70% dos doentes cirróticos apresentam sarcopenia, designada por perda progressiva de massa muscular e frequente complicação na evolução da Doença Hepática Terminal (DHT). A sua avaliação quantitativa pode ser feita com recurso à tomografia computadorizada (TC), através do cálculo da área total do músculo psoas (PMA) em cortes axiais ao nível da 3ª vértebra lombar (L3). A sarcopenia reflete o estado nutricional do doente, condicionando piores prognósticos clínicos perioperatórios e maior morbimortalidade no pós-transplante hepático (TH). Além disso, a literatura descreve que entre 10-40% dos doentes manifestam complicações biliares (CB) pós-TH pondo em causa o sucesso e a sobrevivência do enxerto a longo prazo, agravando a situação clínica do doente e a necessidade de procedimentos invasivos em ambiente hospitalar. Desta forma, pretende-se avaliar a existência de uma correlação entre a sarcopenia em doentes com DHT submetidos a TH com o surgimento de CB tardias pós-transplante.

**Material e Métodos:** Foram avaliados, retrospectivamente, todos os doentes submetidos a TH na Unidade de Transplante Hepático (UTH) do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), entre 1 de Janeiro de 2013 e 31 de Dezembro de 2017, sendo de seguida aplicados critérios de exclusão. A seleção de parâmetros pré, intra e pós-operatórios do recetor, dador, procedimento cirúrgico e enxerto correspondente permitiu caracterizar e submeter a população estudada a tratamento estatístico. As definições de CB, tempos de *follow-up* e tempos de isquémia foram estabelecidas e descritas, tal como a determinação da existência de sarcopenia com base em valores *cutoff* de referência, no cálculo da PMA em TC efetuada no estudo pré-TH. Desta forma, obteve-se 4 grupos: doentes sarcopénicos (DS) versus doentes não-sarcopénicos (DNS) e doentes com CB versus doentes sem CB.

**Resultados:** A amostra incluiu 68 doentes, dos quais a maioria (86,8%; n=59) era do sexo masculino com uma idade média de  $56,6 \pm 10,7$  anos e MELD de  $18,5 \pm 8,1$ . Relativamente aos dadores, eram maioritariamente do sexo feminino (54,4%; n=37) com idade média de  $57,7 \pm 15,6$  anos. O motivo para TH mais prevalente foi a cirrose alcoólica (61,8%; n=42), seguida do CHC (47,1%; n=32). Cerca de 29,4% (n=20) dos doentes foram diagnosticados com sarcopenia e 44,1% (n=30) apresentou CB, aproximadamente 7 meses após o TH, porém não houve diferença estatisticamente relevante na incidência de CB, entre os DS e os DNS no período pós-TH. Os DS apresentaram um peso e IMC médio significativamente inferiores quando comparados com os DNS ( $71,6 \pm 11,8$  vs.  $80,9 \pm 15,8$ ;  $p=0,021$ ) e ( $25,7 \pm 3,8$  vs.  $28,4 \pm 5,2$ ;  $p=0,038$ ), respetivamente.

As restantes variáveis pré, intra e pós-operatórias não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os doentes com e sem CB.

**Conclusão:** Este trabalho permitiu confirmar a associação entre a depleção muscular central de um doente com DHT e a variação acentuada de peso e IMC entre DS e DNS em lista de espera para TH.

**Palavras-chave:** Sarcopenia; Doença Hepática Terminal; Área do Músculo Psoas; Transplante Hepático; Complicações Biliares; MELD score; Cirrose.

## Abstract

**Background and Aim:** Up to about 70% of cirrhotic patients have sarcopenia, known as a progressive loss of muscle mass and frequent complication in the evolution of End-stage Liver Disease (DHT). Its quantitative evaluation can be done through computed tomography (TC), by estimating the total area of the psoas muscle (PMA) in axial sections at the third lumbar vertebra (L3) level. Sarcopenia reflects the patient's nutrition status, leading to worst clinical perioperative prognosis and higher morbimortality after liver transplant (TH). Besides that, between 10-40% of patients manifest postoperative biliary complications (CB), jeopardizing the long-term success and the graft survival, aggravating clinical situation of patients and the need for invasive procedures in hospital environment. Therefore, we intend to assess the existence of a correlation between sarcopenia in patients with DHT undergoing TH, with the appearance of late post-transplant CB.

**Methods:** All patients that underwent TH in Liver Transplantation Unit (UTH) from Coimbra Hospital and University Centre (CHUC), between 1 January 2013 and 31 December 2017, were retrospectively evaluated after applying inclusion and exclusion criteria. The selection of pre, intra and postoperative parameters from the recipient, donor, surgical procedure, and corresponding graft, allowed to characterize and submit the studied population to statistical treatment. The definitions of CB, *follow-up* times and ischemia times were established and described, as well as the determination of the existence of sarcopenia based on reference *cutoff* values, in PMA calculation and in the TC performed in the pre-TH study. This way, 4 groups of patients were obtained: sarcopenic patients (DS) versus non-sarcopenic patients (DNS) and patients with CB versus without CB patients).

**Results:** The sample included 68 patients, of whom the majority (86,8%; n=59) were male, with a mean age of  $56,6 \pm 10,7$  years and MELD of  $18,5 \pm 8,1$ . Regarding donors, they were mostly female (54,4%; n=37) with an average age of  $57,7 \pm 15,6$  years. The most prevalent cause for TH was alcoholic cirrhosis (61,8%; n=42), followed by CHC (47,1%; n=32). About 29,4% (n=20) of the patients were diagnosed with sarcopenia, and 44,1% (n=30) developed CB, approximately 7 months after TH, but there was no statistically significant difference in the incidence of CB, between DS and DNS in the post-TH. DS presented a significantly lower weight and mean IMC when compared to the DNS ( $71,6 \pm 11,8$  vs.  $80,9 \pm 15,8$ ;  $p=0,021$ ) and ( $25,7 \pm 3,8$  vs.  $28,4 \pm 5,2$ ;  $p=0,038$ ), respectively. The remaining pre, intra and postoperative variables showed no statistically significant differences between patients with and without CB.

**Conclusions:** This work has confirmed the association between central muscle depletion in patients with DHT and the accentuated weight and IMC variation between DS and DNS on a waiting list for TH.

**Keywords:** Sarcopenia; *End-stage Liver Disease*; PMA; Liver Transplant; Biliary Complications; MELD score; Cirrhosis.

## Introdução

A cirrose constitui o estadio terminal de muitas doenças hepáticas crônicas (DHC), com cura possível apenas através de tratamento cirúrgico, nomeadamente o transplante hepático (TH) (1–3).

A gestão dos doentes em lista de espera centra-se no Modelo para Doença Hepática Terminal (MELD score), com eficácia comprovada na diminuição da mortalidade pré-operatória (3–6), constituindo um fator preditivo independente em associação com a idade e a sarcopenia dos recetores em estudos prévios (5).

Designada por perda de massa muscular, a sarcopenia é um fator *major* da desnutrição e frequente complicação na evolução da cirrose, traduzindo piores prognósticos clínicos perioperatórios, com diminuição da qualidade de vida e surgimento de complicações no pós-transplante (1,6). É considerada primária quando não há nenhuma causa evidente para além do envelhecimento, e secundária na presença de patologia de base associada, como a doença hepática terminal (DHT), estando estabelecida uma prevalência que varia entre 22,2-70% (6–8).

Múltiplos métodos têm sido desenvolvidos e aplicados na avaliação nutricional destes doentes, tais como a absorptometria por dupla emissão de raios-X, a bioimpedância elétrica, a ressonância magnética (RM) ou a tomografia computadorizada (TC) (9).

Para além de ser um exame imagiológico amplamente utilizado na avaliação dos doentes cirróticos propostos para transplante, a realização de TC tem a particular vantagem de permitir o cálculo estimativo da massa muscular com base em cortes axiais ao nível da 3ª vértebra lombar (L3) (2,7,10). Atualmente, a avaliação quantitativa de maior simplicidade, precisão e aplicabilidade é feita através do índice da área total do musculo psoas (*psoas muscle area*, PMA) (2,11,12).

Nos países ocidentais, a maioria dos TH recorrem a enxertos provenientes de doadores cadáver com base numa seleção criteriosa e atendendo às características do recetor e do dador (13–15).

Com uma incidência descrita na literatura que pode variar entre 10-40%, as complicações biliares (CB) são uma importante causa de morbimortalidade, associadas a procedimentos diagnósticos e terapêuticos percutâneos, endoscópicos e cirúrgicos realizados a longo-termo no pós-transplante, entre os quais se destacam a Colangio-Pancreatografia Retrógrada

Endoscópica (CPRE), a Colangio-Pancreatografia por Ressonância Magnética (CPRM) e a Colangiografia Percutânea Transhepática (CPT) (16–18).

As CB designam-se por precoces ou tardias consoante a sua deteção nas primeiras 4 semanas ou após este período da realização do TH, respetivamente, e podem ser classificadas em estenoses (anastomóticas ou não-anastomóticas), fistula biliar, colangite, coledocolitíase, bilomas ou mucocelo (19).

A suscetibilidade isquémica do epitélio biliar deve-se, em parte, à vascularização do trato biliar por vasos da artéria hepática (AH), ao contrário do parênquima hepático que possui suprimento sanguíneo pela AH e pela veia porta (VP). Assim, na altura em que é feita a secção dos vasos colaterais durante o TH, a árvore biliar fica vulnerável à lesão isquémica (20).

Desta forma, é fundamental ter em atenção fatores de risco identificados na literatura, tais como: idade, *status* infeccioso do dador e receptor e duração dos tempos de isquémia. Por outro lado, está dependente da equipa cirúrgica minimizar o risco de eventos tromboticos da AH através da preparação adequada do enxerto e o tipo de reconstrução vascular e biliar utilizadas (16,18,21).

Apesar dos avanços alcançados tanto a nível técnico-cirúrgico como nos cuidados hospitalares, não se verifica uma diminuição acentuada e generalizada na maioria dos centros de transplantação no que diz respeito à incidência das CB. Consequentemente, há um agravamento da situação clínica do doente, nos custos de internamento associados e potenciais perdas da função do enxerto (13,17,22).

Assim sendo, impõe-se como objetivo desta dissertação avaliar a eventual existência de uma relação entre a sarcopenia em doentes com DHT submetidos a TH na Unidade de Transplantação Hepática (UTH) do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) com o surgimento de CB tardias pós-TH.

## **Material e métodos**

### ***Desenho do estudo e seleção da amostra***

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, longitudinal, englobando todos os doentes submetidos a TH entre 1 de Janeiro de 2013 e 31 de Dezembro de 2017 na UTH do CHUC, resultando numa amostra de 68 doentes após aplicação de critérios de inclusão e de exclusão.

Foram selecionados apenas os doentes que cumpriam os seguintes critérios: (i) recetor de idade adulta ( $\geq 18$  anos); (ii) submetidos apenas a TH (sem transplante simultâneo de outro órgão); (iii) de fígado inteiro; (iv) TH ABO compatível e isogrupal; (v) realização de TC Abdómino-Pélvica no CHUC no estudo pré-TH; (vi) enxerto colhido de dador em morte cerebral com coração a bater; (vii) sem complicações vasculares e/ou biliares nos primeiros 30 dias pós-TH; (viii) sem realização de derivação biliodigestiva no TH; (ix) sem necessidade de re- operação no período pós-transplante imediato, incluindo re-TH; (x) período mínimo de *follow-up* de 12 meses.

Foram excluídos os doentes (i) falecidos durante o mesmo internamento que o do transplante; (ii) transplantados com apelo urgente ou super-urgente e (iii) que desenvolveram síndrome da artéria esplénica.

### ***Caracterização da amostra e variáveis***

Foram selecionados parâmetros do recetor, dador, procedimento cirúrgico e enxerto correspondente para caracterizar a população estudada. Procedeu-se ao levantamento de todos os dados descritos na Tabela 1, recorrendo ao processo clínico dos doentes, registos cirúrgicos e anestésicos, relatórios do Serviço de Anatomia Patológica e portefólios de admissão de enxertos do Gabinete Coordenador da Colheita e Transplantação (GCCT) do CHUC. Foi salvaguardado o anonimato na colheita dos dados tratados neste estudo.

**Tabela 1 - Variáveis analisadas**

Receptores		Dadores	
		Idade	
		Sexo	
		Peso	
		Altura	
		IMC	
		Serologia IgG+ CMV	
Peso fígado nativo		Peso enxerto	
Etiologia DHC		BH do enxerto (pós-reperfusão)	Esteatose microvacuolar
Score MELD			Esteatose macrovacuolar
Score MELD-Na			Esteatose mista
Presença de ascite			Lesão isquémia/reperfusão
Tempo de <i>follow-up</i> (meses)			Grau isquémia/reperfusão
Tempo de <i>follow-up</i> até complicação biliar (meses)			
Taxa de mortalidade			
Dados imagiológicos	PMA Esquerdo L3		
	PMA Direito L3		
	PMA L3		
Aspetos técnicos do transplante			
Tipo de anastomose			
Dreno de <i>Kehr</i>			
Shunt porto-cava temporário			
Laqueação da artéria gastroduodenal			
Laqueação da artéria esplénica			
Tempo de Isquémia Fria			
Tempo de Isquémia Quente 1			
Tempo de Isquémia Quente 2			

**Legenda:** BH – Biópsia Hepática | CMV – Citomegalovírus | DHC – Doença Hepática Crónica | MELD – *Model for End-stage Liver Disease* | MELD-Na – *Model for End-stage Liver Disease* incluindo sódio | PMA – *Psoas Muscle Area*

### **Definição de complicação biliar, tempo de follow-up até CB e tempo de follow-up**

A ocorrência de CB foi definida como a necessidade de realização de procedimento endoscópico, percutâneo ou cirúrgico com intuito terapêutico sobre a árvore biliar. A confirmação foi feita recorrendo aos relatórios dos procedimentos realizados, disponíveis no sistema informático e nos processos clínicos dos doentes.

O tempo de *follow-up* até CB diz respeito apenas aos doentes com desenvolvimento de complicação biliar e foi definido como o tempo entre a data do transplante e a data do primeiro procedimento efetuado, em meses.

O tempo de *follow-up* foi definido, nos doentes que apresentaram complicações biliares, pelo tempo de *follow-up* até CB. Nos doentes que não apresentaram complicações biliares, foi definido pelo número de meses desde o transplante até 31 de dezembro de 2018, ou até ao óbito, caso este tenha ocorrido antes desta data.

### ***Definição dos tempos de isquémia***

Neste estudo foram definidos 4 tempos de isquémia (TI): tempo de isquémia fria (TIF); tempo de isquémia quente (TIQ), subdividido em TIQ1 e TIQ2; tempo total de isquémia (TTI).

O TIF corresponde ao período entre a clampagem da aorta no dador e a remoção do enxerto do gelo; o TIQ1 é o intervalo de tempo entre a remoção do enxerto do gelo e a reperfusão do primeiro vaso, nomeadamente a veia porta. O TIQ2 é contabilizado entre a reperfusão do primeiro vaso e a reperfusão do segundo vaso, em regra a artéria hepática; o TTI é a soma do TIF + TIQ1, ou seja, o período de tempo desde a clampagem da aorta no dador até à revascularização do primeiro vaso no recetor.

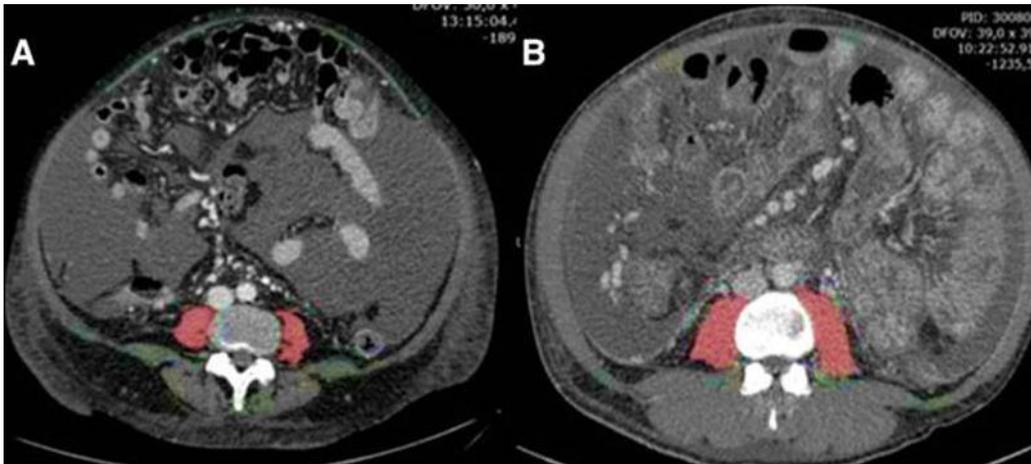
### ***Cálculo da PMA e definição de Sarcopenia***

Todos os doentes incluídos neste estudo foram submetidos ao cálculo da PMA com base na análise da TC Abdómino-Pélvica com contraste iodado endovenoso realizada antes da admissão em lista de espera para TH, conforme protocolado na UTH. As TC foram obtidas, em média, 109 dias antes da data da cirurgia e foram efetuadas no Serviço de Imagem Médica do CHUC.

Para a determinação da PMA foram utilizados os cortes axiais ao nível de L3, em módulo de duas dimensões, avaliando-se a área dos músculos psoas direito e esquerdo em cada corte. Os cálculos foram todos efetuados em conjunto com a utilização do software *SYNGO Plaza Siemens*. A PMA resulta da soma destas duas áreas, sendo que o *cutoff* está definido como sendo de 15,61 cm<sup>2</sup> para o sexo masculino e de 14,64 cm<sup>2</sup> para o sexo feminino, como descrito

por *Golse et al.* Assim sendo, definiu-se o grupo de doentes sarcopênicos como todos os doentes cuja PMA L3 seja inferior aos valores supracitados.

**Figura 1** - Medição da PMA (área vermelha) através de um corte axial em TC Abdómino-Pélvica, ao nível da 3ª vértebra lombar. (A) doente sarcopênico do sexo masculino; e (B) doente não-sarcopênico do sexo masculino.



Fonte: Imagem adaptada de *Golse et al* (2017)

## Análise Estatística

O tratamento estatístico dos dados referentes a este estudo foi efetuado informaticamente através do programa *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* na versão 25. Assumiu-se o nível de significância de  $p < 0,05$ . A normalidade das distribuições foi analisada através do teste *Kolmogorov-Smirnov*.

A análise descritiva das variáveis qualitativas incluiu a determinação da frequência absoluta e relativa. O teste qui-quadrado e teste de *Fisher* foram usados para estabelecer associações significativas entre variáveis nominais e ordinais. Para as variáveis quantitativas, foi determinada a média e desvio-padrão. O teste t para amostras independentes e teste *Mann-Whitney* permitiram procurar diferenças de variáveis quantitativas entre grupos. A análise univariada e multivariada com recurso à regressão logística foi realizada na procura de fatores preditivos do impacto da sarcopenia na ocorrência de CB pós-TH.

## Resultados

Após a aplicação dos critérios de exclusão, 68 recetores e respetivos dadores englobaram este estudo. Como representado na Tabela 2, a maioria (86,8%; n=59) dos recetores eram do sexo masculino com uma idade média de  $56,6 \pm 10,7$  anos. O IMC e o score MELD médios foram de  $27,6 \pm 4,9$  kg/m<sup>2</sup> e  $18,5 \pm 8,1$  respetivamente. Relativamente aos dadores, eram maioritariamente do sexo feminino (54,4%; n=37), com idade média de  $57,7 \pm 15,6$  anos e um IMC de  $26,8 \pm 3,9$  kg/m<sup>2</sup>.

**Tabela 2** - Caracterização demográfica e clínica da amostra

Caracterização da amostra	
<b>Recetores (n=68)</b>	
<b>Sexo (feminino/masculino)</b>	9/59
<b>Idade (anos)</b>	$56,6 \pm 10,7$
<b>Peso (kg)</b>	$78,2 \pm 15,3$
<b>Altura (m)</b>	$1,7 \pm 0,1$
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	$27,6 \pm 4,9$
<b>Presença de ascite</b>	55,9 (38)
<b>MELD</b>	$18,5 \pm 8,1$
<b>MELD Na</b>	$19,8 \pm 8,3$
<b>Serologia IgG+ CMV</b>	82,1 (46)
<b>Dadores (n=68)</b>	
<b>Sexo (feminino/masculino)</b>	37/31
<b>Idade (anos)</b>	$57,7 \pm 15,6$
<b>Peso (kg)</b>	$73,5 \pm 11,9$
<b>Altura (m)</b>	$1,7 \pm 0,1$
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	$26,8 \pm 3,9$
<b>Serologia IgG+ CMV</b>	89,7 (61)

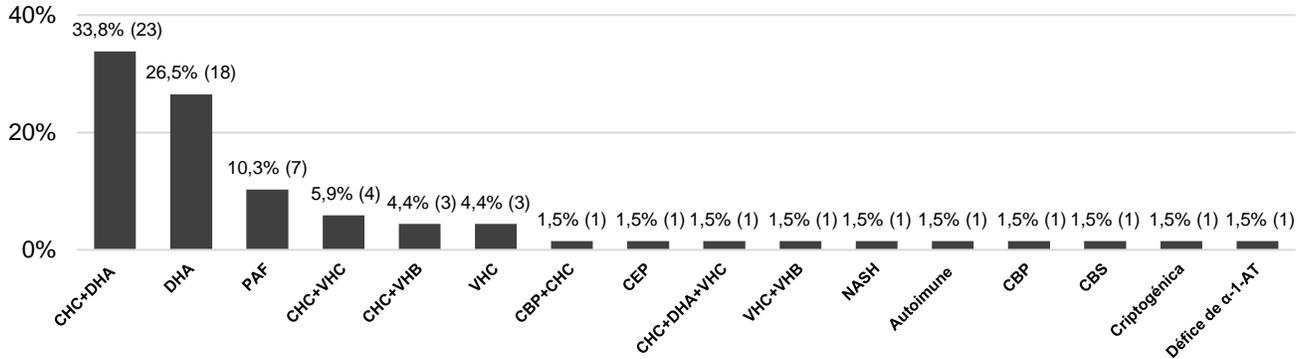
Valores apresentados em % (n) para variáveis qualitativas e média±desvio-padrão para variáveis contínuas.

**Legenda:** CMV - Citomegalovírus | IMC - Índice de Massa Corporal | MELD - *Model for End-stage Liver Disease* | MELD Na - *Model for End-stage Liver Disease* incluindo sódio.

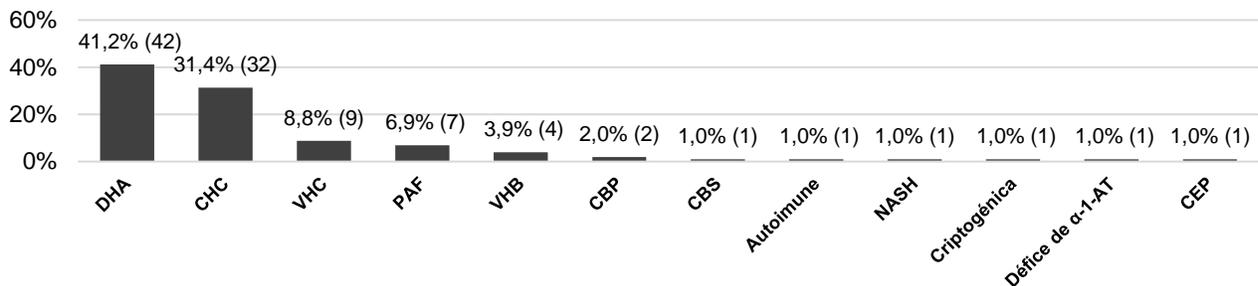
É possível constatar no gráfico 1 o diagnóstico concomitante de diferentes etiologias, nas diversas indicações para TH. A proporção de cada patologia é demonstrada no gráfico 2, após agrupação de todos os diagnósticos. O motivo para TH mais frequentemente registado foi a

Doença Hepática Alcoólica (DHA) (61,8%; n=42), seguida do carcinoma HepatoCelular (CHC) (47,1%; n=32). Segue-se a cirrose por Vírus da Hepatite C (VHC) e Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) (10,3%; n=7), Vírus da Hepatite B (VHB) (5,9%; n=4), e Cirrose Biliar Primária (CBP) (2,9%, n=2). Quanto aos restantes motivos para TH, apenas foi registado um paciente para cada (1,5%; n=1).

**Gráfico 1 - Indicações para TH, n;%**



**Gráfico 2 - Indicações (agrupadas) para TH, n;%**



**Legenda gráficos 1 e 2:**  $\alpha$ -1-AT – alfa-1-AntiTripsina | CBP – Cirrose Biliar Primária | CBS – Cirrose Biliar Secundária | CEP – Colangite Esclerosante Primária | CHC – Carcinoma HepatoCelular | DHA – Doença Hepática Alcoólica | NASH – *Non-Alcoholic Steato-Hepatitis* | PAF – Polineuropatia Amiloidótica Familiar | VHB – Vírus da Hepatite B | VHC – Vírus da Hepatite C

As características perioperatórias da amostra estão representadas na Tabela 3. Contabilizou-se 20 doentes com diagnóstico de sarcopenia e 30 doentes apresentaram CB, aproximadamente, 7 meses após o transplante. Todos os TH foram efetuados pela técnica de *piggy-back*, sendo acompanhados em média durante 20 meses, registando-se uma mortalidade de 10% (n=7). Na BH pós-reperusão, quase metade (48,5%) dos enxertos evidenciaram

esteatose e dois terços lesão isquêmica após reperfusão (I/R), com um TTI médio de 6 horas e 17 minutos.

**Tabela 3 - Características dos recetores, dadores e dados perioperatórios**

<b>Recetores (n=68)</b>	
Sarcopenia	29,4 (20)
Mortalidade	10,3 (7)
CB	44,1 (30)
Tempo de <i>follow-up</i> (meses)	20,4 ± 16,7
Tempo até CB (meses)	7,1 ± 7,4
Peso fígado nativo (g)	1 350,9 ± 387,6
<b>Dados imagiológicos</b>	
PMA Esquerdo L3	10,7 ± 3,7
PMA Direito L3	10,6 ± 3,7
PMA L3	21,3 ± 7,0
<b>Dadores (n=68)</b>	
Peso do enxerto (g)	1 472,2 ± 279,5
<b>Esteatose</b>	
Microvacuolar	6,1 (2)
Macrovacuolar	60,6 (20)
Mista	33,3 (11)
<b>Dados perioperatórios</b>	
Lesão I/R	66,2 (44)
<b>Grau I/R</b>	
Mínimo	11,4 (5)
Ligeiro	61,4 (27)
Moderado	25,0 (11)
Severo	2,3 (1)
Laqueação da AGD	32,8 (22)
Laqueação da AE	1,5 (1)
<b>Tempos de Isquemia (minutos)</b>	
TIF	326,0 ± 63,4
TIQ1	50,5 ± 18,8
TIQ2	47,0 ± 13,8
TTI	376,6 ± 62,7
Relação do peso FN/E	0,9 ± 0,3

Valores apresentados em % (n) para variáveis qualitativas e média±desvio-padrão para variáveis contínuas.

**Legenda:** AE – Artéria Esplénica | AGD – Artéria Gastroduodenal | CB - Complicações Biliares | FN/E - Fígado Nativo/Enxerto | I/R - Isquémia/Reperusão | PMA – *Psoas Muscle Area* | TIF – Tempo de Isquémia Fria | TIQ1 – Tempo de Isquémia Quente 1 | TIQ2 – Tempo de Isquémia Quente 2 | TTI – Tempo Total de Isquémia.

**Tabela 4** - Comparação de características pré-operatórias entre doentes sarcopénicos e não-sarcopénicos

Características dos recetores	Com sarcopenia (n=20)	Sem sarcopenia (n=48)	p
Tempo entre TC e TH (dias)	74,8 ± 86,6	122,9 ± 114,7	0,066
Sexo (feminino/masculino)	5/15	4/44	0,111
Idade (anos)	54,32 ± 9,9	57,52 ± 11,0	0,148
Peso (kg)	71,6 ± 11,8	80,9 ± 15,8	0,021
Altura (m)	1,7 ± 0,1	1,7 ± 0,1	0,403
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,7 ± 3,8	28,4 ± 5,2	0,038
Presença de ascite	65,0 (13)	52,1 (25)	0,543
MELD	18,5 ± 8,7	18,5 ± 7,9	0,997
MELD Na	19,8 ± 9,3	19,8 ± 7,9	0,983
Peso fígado nativo (g)	1 407,2 ± 394,3	1 327,5 ± 386,6	0,444
Serologia IgG+ CMV	75,0 (12)	85,0 (34)	0,448
Indicação para TH*			0,192
DHA	60,0 (12)	62,5 (30)	
CHC	35,0 (7)	52,1 (25)	
VHC	15,0 (3)	8,3 (4)	
PAF	10,0 (2)	10,4 (5)	
VHB	5,0 (1)	6,3 (3)	
CBP	0,0 (0)	4,2 (2)	
<b>Recetores</b>			
Características dos dadores	Com sarcopenia	Sem sarcopenia	p
Sexo (feminino/masculino)	12/8	25/23	0,550
Idade (anos)	56,8 ± 17,5	58,1 ± 14,9	0,856
Peso (kg)	70,3 ± 12,5	74,9 ± 11,5	0,145
Altura (m)	1,7 ± 0,1	1,7 ± 0,1	0,893
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,4 ± 2,9	27,3 ± 4,2	0,066
Peso do enxerto (g)	1 399,3 ± 307,1	1 502,5 ± 264,6	0,167
Esteatose	40,0 (8)	54,3 (25)	0,284
Serologia IgG+ CMV	95,0 (19)	87,5 (42)	0,664
Relação do peso FN/E	1,0 ± 0,4	0,9 ± 0,3	0,081

\*Apenas são representadas as etiologias com mais de um caso registado.

Valores apresentados em % (n) para variáveis qualitativas e média ± desvio-padrão para variáveis contínuas.

**Legenda:** CBP – Cirrose Biliar Primária | CHC – Carcinoma Hepatocelular | CMV – Citomegalovírus | DHA – Doença Hepática Alcoólica | FN/E - Fígado Nativo/Enxerto | IMC - Índice de Massa Corporal | MELD - *Model for End-Stage Liver Disease* | PAF - Polineuropatia Amiloidótica Familiar | TC - Tomografia Computorizada | TH - Transplante Hepático | VHB - Vírus da Hepatite B | VHC - Vírus da Hepatite C.

Foi realizada uma análise comparativa das variáveis pré-operatórias (Tabela 4), intra-operatórias e pós-operatórias (Tabela 5) entre doentes sarcopénicos (DS) e não-sarcopénicos (DNS). Os DS apresentaram um peso médio (71,6 ± 11,8 vs. 80,9 ± 15,8;  $p=0,021$ ) e um IMC

médio ( $25,7 \pm 3,8$  vs.  $28,4 \pm 5,2$ ;  $p=0,038$ ) significativamente inferiores quando comparados com os DNS. A mortalidade foi superior nos DS (20,4%, n=4) relativamente aos DNS (6,3%, n=3), mas sem relevância estatística. Não se registaram diferenças significativas quanto à indicação para TH ( $p=0,192$ ), à presença de CB ( $p=1,000$ ) e ao score MELD entre os dois grupos.

As restantes variáveis pré, intra e pós-operatórias não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

**Tabela 5** - Comparação de características intra e pós-operatórias entre doentes sarcopénicos e não-sarcopénicos

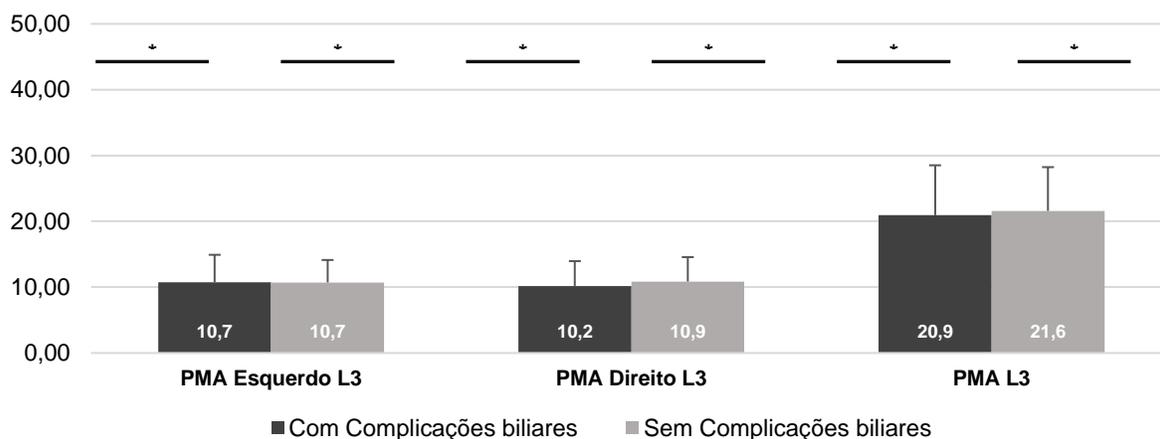
Características	Com sarcopenia (n=20)	Sem sarcopenia (n=48)	p
<b>Intra-operatórios</b>			
Shunt PC	90,0 (18)	93,8 (45)	0,627
Dreno de <i>Kehr</i>	10,0 (2)	28,3 (13)	0,124
Laqueação da AGD	20,0 (4)	38,3 (18)	0,168
Laqueação da AE	0,0 (0)	2,1 (1)	1,000
<b>Tempos de Isquemia (minutos)</b>			
TIF	312,6 ± 57,6	331,3 ± 65,6	0,292
TIQ1	47,4 ± 9,2	51,8 ± 21,3	0,742
TIQ2	43,9 ± 13,3	48,3 ± 14,0	0,239
TTI	360,0 ± 59,6	383,3 ± 63,4	0,185
Lesão I/R	60,0 (12)	69,6 (32)	0,571
<b>Grau I/R</b>			0,713
Mínimo	16,7 (2)	9,4 (3)	
Ligeiro	66,7 (8)	59,4 (19)	
Moderado	16,7 (2)	28,1 (9)	
Severo	9,0 (0)	3,1 (1)	
<b>Pós-operatórios</b>			
Tempo de <i>follow-up</i> (meses)	22,6 ± 17,4	19,5 ± 16,4	0,549
CB	45,0 (9)	43,8 (21)	1,000
Tempo até CB (meses)	8,7 ± 11,9	6,5 ± 4,6	0,657
Mortalidade	20,0 (4)	6,3 (3)	0,182

Valores apresentados em % (n) para variáveis qualitativas e média±desvio-padrão para variáveis contínuas.

**Legenda:** AE – Artéria Esplénica | AGD – Artéria Gastroduodenal | CB - Complicações Biliares | I/R - Isquémia/Reperusão | PC – Porto-Cava | TIF – Tempo de Isquémia Fria | TIQ1 – Tempo de Isquémia Quente 1 | TIQ2 – Tempo de Isquémia Quente 2 | TTI – Tempo Total de Isquémia.

Quanto aos parâmetros tomográficos avaliados entre doentes com e sem CB pós-operatórias, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas (Gráfico 3;  $p>0,05$ ). À exceção dos valores médios do PMA esquerdo L3, os restantes valores foram inferiores nos doentes com CB em relação aos doentes sem CB.

**Gráfico 3** - Comparação da PMA entre doentes com e sem complicações biliares



**Legenda:** L3 - Terceira vertebra da coluna lombar | PMA - *Psoas Muscle Area*; \* $p>0,05$ .

Doentes que desenvolveram CB no pós-operatório apresentavam  $58,0 \pm 10,2$  anos e os seus dadores  $60,0 \pm 14,9$  anos, enquanto os doentes sem CB tinham  $55,4 \pm 11,1$  anos e os seus dadores  $55,9 \pm 16,1$  anos, à data da cirurgia. A maioria dos dadores e recetores eram positivos para a presença de anticorpos IgG anti-CMV. A indicação mais frequente para TH foi a cirrose alcoólica em ambos os grupos (66,7% vs. 57,9%) e de acordo com as Tabelas 6 e 7, o peso do enxerto foi, em média, aproximadamente 150 g superior ao do fígado nativo nos pacientes com CB e cerca de 100 g nos transplantados sem CB. De referir ainda uma diferença média superior a 8 minutos entre os TIQ1 dos dois grupos. As diferenças observadas relativas às variáveis recolhidas não foram estatisticamente significativas.

**Tabela 6** - Comparação de características pré-operatórias entre recetores com e sem complicações biliares

Características dos recetores	Com CB (n=30)	Sem CB (n=38)	p
<b>Tempo da TC até TH (dias)</b>	100,5 ± 102,3	115,2 ± 114,7	0,600
<b>Recetores</b>			
<b>Sexo (feminino/masculino)</b>	5/25	4/34	0,493
<b>Idade (anos)</b>	58,0 ± 10,2	55,4 ± 11,1	0,339
<b>Peso (kg)</b>	78,0 ± 16,4	78,3 ± 14,5	0,933
<b>Altura (m)</b>	1,7 ± 0,1	1,7 ± 0,1	0,358
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27,7 ± 5,1	27,4 ± 4,9	0,801
<b>Presença de ascite</b>	60,0 (18)	52,6 (20)	0,626
<b>MELD</b>	17,8 ± 8,8	19,0 ± 7,6	0,563
<b>MELD Na</b>	19,3 ± 9,0	20,1 ± 7,7	0,708
<b>Peso fígado nativo (g)</b>	1 267,6 ± 308,5	1 416,8 ± 432,9	0,116
<b>Serologia IgG+ CMV</b>	82,6 (19)	81,8 (27)	1,000
<b>Indicação para TH*</b>			
<b>DHA</b>	66,7 (20)	57,9 (22)	0,616
<b>CHC</b>	43,3 (13)	50,0 (19)	0,631
<b>VHC</b>	6,7 (2)	13,2 (5)	0,452
<b>VHB</b>	10,0 (3)	2,6 (1)	0,314
<b>Dados imagiológicos</b>			
<b>PMA Esquerdo L3</b>	10,7 ± 4,2	10,7 ± 3,4	0,979
<b>PMA Direito L3</b>	10,2 ± 3,8	10,9 ± 3,7	0,473
<b>PMA L3</b>	20,9 ± 7,6	21,6 ± 6,6	0,708
<b>Sarcopenia</b>	30,0 (9)	28,9 (11)	1,000

\*Apenas são representadas as etiologias com mais de um caso registado.

Valores apresentados em % (n) para variáveis qualitativas e média±desvio-padrão para variáveis contínuas.

**Legenda:** CHC – Carcinoma Hepatocelular | CMV – Citomegalovírus | DHA – Doença Hepática Alcoólica | IMC - Índice de Massa Corporal | MELD - *Model for End-Stage Liver Disease* | PMA – *Psoas Muscle Area* | TC - Tomografia Computorizada | TH - Transplante Hepático | VHB - Vírus da Hepatite B | VHC - Vírus da Hepatite C.

**Tabela 7** - Comparação de características peri-operatórias entre doadores de recetores com e sem complicações biliares

Características dos doadores	Recetores		p
	Com CB (n=30)	Sem CB (n=38)	
<b>Sexo (feminino/masculino)</b>	17/13	20/18	0,809
<b>Idade (anos)</b>	60,0 ± 14,9	55,9 ± 16,1	0,299
<b>Peso (kg)</b>	72,1 ± 9,7	74,7 ± 13,4	0,345
<b>Altura (m)</b>	1,7 ± 0,1	1,7 ± 0,1	0,691
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,4 ± 3,1	27,0 ± 4,5	0,555
<b>Peso do enxerto (g)</b>	1 421,9 ± 298,6	1 511,9 ± 260,6	0,076
<b>Esteatose</b>	46,7 (14)	50,0 (19)	0,812
<b>Microvacuolar</b>	14,3 (2)	0,0 (0)	
<b>Macrovacuolar</b>	50,0 (7)	68,4 (13)	0,431
<b>Mista</b>	35,7 (5)	31,6 (6)	
<b>Serologia IgG+ CMV</b>	90,0 (27)	89,5 (34)	1,000
<b>Tempo de Isquemia (minutos)</b>			
<b>TIF</b>	331,7 ± 54,4	321,4 ± 70,3	0,527
<b>TIQ1</b>	46,1 ± 8,5	54,3 ± 23,7	0,082
<b>TIQ2</b>	44,6 ± 13,5	48,9 ± 14,0	0,215
<b>TTI</b>	377,9 ± 56,4	375,7 ± 68,2	0,891
<b>Lesão I/R</b>	56,7 (17)	73,7 (28)	0,198

Valores apresentados em % (n) para variáveis qualitativas e média±desvio-padrão para variáveis contínuas.

**Legenda:** CB - Complicações Biliares | CMV – Citomegalovírus | IMC - Índice de Massa Corporal | I/R - Isquemia/Reperusão | TIF – Tempo de Isquémia Fria | TIQ1 – Tempo de Isquémia Quente 1 | TIQ2 – Tempo de Isquémia Quente 2 | TTI – Tempo Total de Isquémia.

As variáveis peso e IMC dos recetores foram selecionadas para a determinação de fatores preditivos para o desenvolvimento de sarcopenia por terem atingido um nível de significância  $p < .05$  na análise entre grupos. No modelo de regressão logística uni e multivariada para o desenvolvimento de CB selecionaram-se variáveis de interesse de acordo com as reportadas na literatura. O aumento do peso (RR=0,954; IC 95%, 0,915-0,994;  $p=0,025$ ) e do IMC (RR=0,885, IC 95%, 0,786-0,997;  $p=0,044$ ) dos recetores esteve associado a um menor risco de ocorrência de sarcopenia na análise univariada, mas não na regressão multivariada ( $p=0,249$  e  $p=0,987$ , respetivamente).

A análise univariada para a identificação de fatores de risco do desenvolvimento de CB pós-operatórias não registou preditores significativos, mas o TIQ1 esteve associado a um menor risco na análise multivariada (RR=0,928; IC 95%, 0,867-0,993; p=0,031).

**Tabela 8** - Regressão logística uni e multivariada para o desenvolvimento de sarcopenia e de complicações biliares

Variáveis	Análise univariada		Análise multivariada	
	RR (IC 95%) para Sarcopenia	p	RR (IC 95%) para Sarcopenia	p
<b>Recetor</b>				
<b>Peso</b>	0.954 (0.915-0.994)	.025	0.953 (0.879-1.034)	.249
<b>IMC</b>	0.885 (0.786-0.997)	.044	1.002 (0.792-1.268)	.987
Variáveis	RR (IC 95%) para Complicações Biliares	p	RR (IC 95%) para Complicações Biliares	p
<b>Recetor</b>				
<b>Idade</b>	1.023 (0.977-1.072)	0.336	1.016 (0.962-1.072)	0.567
<b>IMC</b>	1.013 (0.918-1.117)	0.797	1.018 (0.910-1.139)	0.752
<b>MELD Na</b>	0.989 (0.932-1.049)	0.703	0.980 (0.921-1.043)	0.521
<b>PMA L3</b>	0.987 (0.921-1.057)	0.703	1.001 (0.890-1.126)	0.988
<b>Dador</b>				
<b>Idade</b>	1.018 (0.986-1.051)	0.281	1.015 (0.978-1.054)	0.426
<b>IMC</b>	0.963 (0.850-1.090)	0.549	0.911 (0.778-1.067)	0.249
<b>Peso do enxerto</b>	0.999 (0.997-1.001)	0.189	1.001 (0.998-1.003)	0.621
<b>Lesão I/R</b>	2.141 (0.771-5.945)	0.144	3.126 (0.908-10.759)	0.071
<b>TIF</b>	1.003 (0.995-1.011)	0.521	1.004 (0.994-1.014)	0.449
<b>TIQ1</b>	0.949 (0.897-1.004)	0.067	0.928 (0.867-0.993)	0.031

Valores apresentados referem-se ao risco relativo (RR) para cada unidade acrescida em variáveis contínuas.

**Legenda:** IMC - Índice de Massa Corporal | I/R - Isquémia/Reperusão | MELD Na - *Model for End-stage Liver Disease* incluindo sódio | PMA - *Psoas Muscle Area* | TIF – Tempo de Isquémia Fria | TIQ1 – Tempo de Isquémia Quente 1.

## Discussão

A diminuição da ingestão alimentar por anorexia e saciedade precoce, o hipermetabolismo, a endotoxemia e a mobilidade reduzida são algumas das condicionantes que mais contribuem para a perda de massa muscular na DHT (1). Além da fragilidade da reserva homeostática, estes doentes apresentam depleção no tamanho dos músculos posturais do tronco com reflexão no estado clínico e na progressão da DHC (4). A literatura realça o músculo psoas e o seu contributo na determinação da sarcopenia como preditor independente da morbimortalidade em doentes candidatos a TH, estando reportada uma menor sobrevivência dos DS comparativamente aos DNS (23). Apesar de não apresentar significância estatística, verificou-se uma mortalidade superior nos DS em relação aos DNS (20,0% vs 6,3%,  $p=0,182$ ).

Com este estudo, foi possível comprovar uma diferença significativa ao nível do peso e IMC entre DS e DNS ( $71,6 \pm 11,8\text{kg}$  vs  $80,9 \pm 15,8\text{kg}$ ,  $p=0,021$ ), no entanto em ambos os grupos verifica-se um IMC médio na categoria de excesso de peso ( $25,7 \pm 3,8\text{kg/m}^2$  vs  $28,4 \pm 5,2\text{kg/m}^2$ ,  $p=0,038$ ), o que reforça o alerta de estudos anteriores sobre uma correlação menos fidedigna entre o PMA e o IMC em doentes com excesso de peso ou obesidade (2), uma vez que a sarcopenia é menos evidente comparativamente a pacientes emagrecidos. A prevalência da obesidade tem vindo a aumentar no contexto da DHT, com a obesidade sarcopénica a ganhar destaque pela sua afeção em até 35% da população pré-TH (24,25). Os resultados obtidos vão ao encontro do descrito com uma amostra cujo IMC médio encontra-se na categoria de excesso de peso ( $27,6 \pm 4,9\text{kg/m}^2$ ).

A ascite incrementa o gasto energético basal e a sua persistência juntamente com hiponatremia sérica mostram-se determinantes no maior risco de morte precoce em doentes com score MELD baixo (23). Assim, apesar de os valores MELD Na médios serem idênticos entre DS e DNS (19,8), a mortalidade superior nos DS poderá ser explicada, em parte, pela maior prevalência de ascite neste grupo (65,0% vs 52,1%).

Em Portugal, a doença hepática afeta maioritariamente o sexo masculino (72%) com uma mortalidade de 13,1%, sendo o álcool e as infeções virais responsáveis por 75% das doenças hepatobiliares crónicas, na qual a DHA é a etiologia mais prevalente, refletindo o elevado padrão de consumo europeu (26,27). Os nossos dados estão de acordo com a literatura, uma vez que 86,8% dos recetores são do sexo masculino e a DHA apresenta-se como o diagnóstico mais frequente (61,8%). A mortalidade de 10,3% na UTH contraria positivamente o panorama nacional.

De acordo com os resultados, 47,1% dos doentes apresentaram CHC concomitantemente à DHC de base. Esta é uma frequente complicação no decurso natural da DHC, com um risco de desenvolvimento acrescido em doentes cirróticos que varia de 5-30%, de maior incidência nos pacientes com a doença de base descompensada (28). Deste modo, os doentes com CHC requerem TH antes da deterioração completa da função hepática, normalmente com um score MELD mais baixo (29).

Não obstante ao aperfeiçoamento técnico e da imunossupressão, o aparecimento de CB traduz o dobro do risco de rejeição do órgão a longo prazo e da mortalidade comparativamente aos recetores ausentes das mesmas (30,31). Valores MELD >25 propiciam a sua aparição daí ser um parâmetro essencial na avaliação da viabilidade cirúrgica (13). Não foi verificada uma diferença estatística relativa ao score MELD entre doentes com CB e sem CB, com valores médios abaixo de 20, expondo a sua baixa fiabilidade na previsão de CB pós-TH. Quanto a estas, também não se registaram diferenças temporais médias significativas desde o TH até ao seu aparecimento, em meses, em DS e DNS (8,7 vs 6,5,  $p=0,657$ ).

O menor risco de desenvolver colangite e a manutenção da continuidade fisiológica coledocoentérica (14) fazem com que a reconstrução biliar, entre o ducto biliar do dador e o ducto biliar do recetor (16), seja considerado o procedimento de eleição em até 90% dos transplantes (30). Frequentemente, esta anastomose é escolhida, não só por ser tecnicamente mais fácil, mas também por preservar a funcionalidade do esfíncter de *Oddi* e o acesso endoscópico (21).

Idealmente, o tamanho do enxerto deve ser de pelo menos 0,8-1% do peso do recetor (20). Podemos verificar que, neste estudo, o peso do enxerto foi, em média, aproximadamente 150 g superior ao do fígado nativo nos pacientes que viriam a desenvolver CB e cerca de 100 g superior aos fígados nativos dos doentes transplantados que não desenvolveram CB. Todavia, não se encontrou significância estatística entre os pesos médios dos enxertos em ambos os grupos de doentes (1421,9g vs 1511,9g,  $p=0,076$ ).

A microvascularização hepática pode ser comprometida por infeção do CMV manifestando vasculite e hepatite (17). O CMV é uma das causas principais de lesão hepatobiliar em indivíduos de risco, podendo originar CB e rejeição do enxerto. Como tal, recetores seropositivos de dadores IgG+ apresentam um risco moderado de reativação da estirpe CMV do dador ou da estirpe latente do próprio recetor (32). Não foram usados enxertos IgM+, tendo-se obtido uma percentagem de dadores IgG+ superior à dos recetores (89,7% vs 82,1%). Por outro

lado, também não foi estabelecido uma associação estatisticamente significativa entre o *status* pré-operatório dos doadores e o desenvolvimento de CB nos recetores ( $p=1,000$ ).

Nesta dissertação, a idade média dos recetores, à data do TH, era 56,6 anos, cujos doadores tinham uma idade média de 57,7 anos e eram maioritariamente do sexo feminino (54,4%). Segundo Senter-Zapata *et al*, as CB são mais frequentes em recetores com mais de 55 anos cujos doadores sejam mais velhos (>60 anos), assim como em recetores do sexo feminino ou em recetores cujo dador seja do sexo feminino (13). Em conformidade com o descrito, detetou-se que os recetores que desenvolveram CB no pós-operatório apresentavam, em média, 58,0 anos e os seus doadores 60,0 anos, enquanto os doentes sem CB tinham 55,4 anos e os seus doadores 55,9 anos.

Para além da idade, TI prolongados como o TIF e TIQ (>8h e >40 min respetivamente) têm impacto no desenvolvimento de CB (13). Enxertos com TIF prolongado têm um pior *outcome* quando transplantados para recetores com MELD moderado a alto, mas não em recetores com MELD baixo, com o TIQ2 a ganhar destaque no seu papel lesivo nos colangiócitos (33,34). O TIF dos enxertos em estudo (326 minutos) foi inferior ao valor de referência descrito anteriormente, porém apurou-se na análise univariada que nenhum dos TI teve influência estatística para o desenvolvimento de CB. No entanto, na análise multivariada, o TIQ1 esteve associado a um menor risco de CB, aspecto este contrário ao descrito na literatura. Não foram observadas diferenças no desenvolvimento de CB, atendendo ao TIQ2.

Dada a maior suscetibilidade aos danos por radicais livres, os fígados esteatóticos reagem mal às lesões por I/R (35). Por outro lado, enxertos com esteatose macrovacuolar moderada, se isentos de outros FR que comprometam o pós-operatório, são considerados aptos para utilização em TH, salvaguardando uma função hepática e taxa de sobrevivência semelhante entre recetores de fígados esteatóticos e não esteatóticos (36). Dos 48,5% dos enxertos esteatóticos, 60,6% eram do tipo macrovacuolar e um terço de padrão misto. Embora sem evidência estatística, a maioria dos enxertos macroesteatóticos foram transplantados em doentes que não vieram a manifestar CB (68,4% vs 50,0%,  $p=0,812$ ), contudo, é neste grupo que se verifica a maior percentagem de lesões I/R (73,7%). Apesar de apresentarem maior resistência a lesões de anóxia que os hepatócitos, os ductos biliares são mais vulneráveis a lesões I/R (20,34), sendo esta uma das maiores complicações do TH, na qual os danos celulares causados pela hipóxia e falta de estímulo biomecânico, são acentuados pela reperfusão (37).

Por último, apesar de 29,4% dos doentes serem sarcopénicos e 44,1% terem tido CB no pós-TH, não se estabeleceu nenhuma relação, com relevância estatística, entre o diagnóstico de sarcopenia secundária a DHT com o diagnóstico de CB pós-TH.

## **Conclusão**

As unidades de transplantação efetuam um trabalho contínuo em busca da minimização de complicações e dos melhores resultados possíveis para os seus doentes. Os estudos apontam na minimização dos impactos causados por diversos fatores de risco quer do doente em causa, do período intra-operatório, bem como da seleção dos dadores. Para tal, é fundamental uma coordenação entre as várias equipas envolvidas no processo de transplantação.

Este artigo científico permitiu confirmar a associação entre a depleção muscular central de um doente com DHT e a variação acentuada de peso e IMC entre DS e DNS em lista de espera para TH. Trata-se de um estudo original e inovador, não descrito e publicado até ao momento na literatura.

## **Limitações**

A natureza retrospectiva do estudo está associada a possíveis fontes de erro e viés, sendo necessários novos estudos prospetivos com outro desenho para corroborar estes resultados. A tentativa de homogeneização da amostra, através de critérios de inclusão e exclusão estritos, resultou numa amostra pequena para o número elevado de diagnósticos presente. Finalmente, dada a originalidade deste estudo e a ausência, até ao momento, de publicações referentes ao estudo correlativo da sarcopenia, presente em doentes com DHT, com o desenvolvimento de CB pós-TH, torna difícil a integração destes resultados à luz da evidência científica atual.

## **Agradecimentos**

Agradeço ao meu orientador, Dr. Pedro Oliveira, pela ajuda no processo de escolha do tema e na condução da metodologia a executar na realização desta tese, sempre prestável perante todas as dificuldades nas diversas fases da sua elaboração.

À minha co-orientadora, Dra. Dulce Cortes, pelas orientações e a atenção necessária à escrita.

À Técnica Superior Carla Fonseca Oliveira (licenciada em Radiologia e responsável Sénior pelo sistema RIS/PACS HUC-CHUC) pelo seu apoio e disponibilidade na execução do trabalho imagiológico.

Ao Tiago Pedro e à Lídia Silva por terem prestado toda a ajuda necessária na execução do tratamento estatístico dos dados presentes neste trabalho.

À minha família, amigos e colegas que acompanharam o meu percurso e a ajuda, em particular, da minha irmã e da minha namorada.

A todos os doentes que possibilitaram a realização deste estudo.

## Referências Bibliográficas

1. Dasarathy S, Merli M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. *J Hepatol.* 2016 Dec 1;65(6):1232–44.
2. 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.
3. Grał M, Wronka KM, Patkowski W, Stypułkowski J, Grał K, Krasnodebski M, et al. Effects of Donor Age and Cold Ischemia on Liver Transplantation Outcomes According to the Severity of Recipient Status. *Dig Dis Sci.* 2016 Feb;61(2):626–35.
4. Englesbe MJ, Patel SP, He K, Lynch RJ, Schaubel DE, Harbaugh C, et al. Sarcopenia and Post-Liver Transplant Mortality. *J Am Coll Surg.* 2010 Aug;211(2):271.
5. Stirnimann G, Ebadi M, Tandon P, Montano-Loza AJ. Should Sarcopenia Increase Priority for Transplant or Is It a Contraindication? *Curr Gastroenterol Rep.* 2018 Nov 26;20(11):50.
6. Van Vugt JLA, Levolger S, de Bruin RWF, van Rosmalen J, Metselaar HJ, IJzermans JNM. Systematic Review and Meta-Analysis of the Impact of Computed Tomography-Assessed Skeletal Muscle Mass on Outcome in Patients Awaiting or Undergoing Liver Transplantation. *Am J Transplant.* 2016;16(8):2277–92.
7. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010 Jul 1;39(4):412–23.
8. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019 Jan 1;48(1):16–31.
9. Tandon P, Raman M, Mourtzakis M, Merli M. A practical approach to nutritional screening and assessment in cirrhosis. *Hepatology.* 2017 Mar 1;65(3):1044–57.
10. Carey EJ, Lai JC, Wang CW, Dasarathy S, Lobach I, Montano-Loza AJ, et al. A multicenter study to define sarcopenia in patients with end-stage liver disease. *Liver Transplant.* 2017 May 1;23(5):625–33.
11. Cornet M, Lim C, Salloum C, Lazzati A, Compagnon P, Pascal G, et al. Prognostic value of sarcopenia in liver surgery. *J Visc Surg.* 2015;152(5):297–304.
12. Tsien C, Garber A, Narayanan A, Shah SN, Barnes D, Eghtesad B, et al. Post-liver transplantation sarcopenia in cirrhosis: A prospective evaluation. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014 Jun 1;29(6):1250–7.
13. Senter-Zapata M, Khan AS, Subramanian T, Vachharajani N, Dageforde LA, Wellen JR, et al. Patient and Graft Survival: Biliary Complications after Liver Transplantation. *J Am Coll Surg.* 2018 Apr 1;226(4):484–94.
14. Rao HB, Prakash A, Sudhindran S, Venu RP. Biliary strictures complicating living donor liver transplantation: Problems, novel insights and solutions. *World J Gastroenterol.* 2018 May 21;24(19):2061–72.
15. Kurek A, Pawlicki J, Lekstan A, Sekta S, Ziaja J, Cierpka L, et al. Influence of Experience

- Acquired by a Liver Transplantation Center on Extension of Donor Acceptance Criteria. *Transplant Proc.* 2018 Sep 1;50(7):1992–6.
16. Kaltenborn A, Gutcke A, Gwiasda J, Klempnauer J, Schrem H. Biliary complications following liver transplantation: Single-center experience over three decades and recent risk factors. *World J Hepatol.* 2017 Jan 28;9(3):147–54.
  17. Coelho JCU, Leite L de O, Molena A, Freitas ACT de, Matias JEF. BILIARY COMPLICATIONS AFTER LIVER TRANSPLANTATION. *Arq Bras Cir Dig.* 2017;30(2):127–31.
  18. Daniel K, Said A. Early Biliary complications after liver transplantation. *Clin liver Dis.* 2017 Sep;10(3):63–7.
  19. Moy BT, Birk JW. A Review on the Management of Biliary Complications after Orthotopic Liver Transplantation. *J Clin Transl Hepatol.* 2019 Mar 28;7(1):61–71.
  20. Simoes P, Kesar V, Ahmad J. Spectrum of biliary complications following live donor liver transplantation. *World J Hepatol.* 2015 Jul 18;7(14):1856–65.
  21. Memeo R. Management of biliary complications after liver transplantation. *World J Hepatol.* 2015;7(29):2890.
  22. Boraschi P, Donati F, Pacciardi F, Ghinolfi D, Falaschi F. Biliary complications after liver transplantation: Assessment with MR cholangiopancreatography and MR imaging at 3T device. *Eur J Radiol.* 2018 Sep 1;106:46–55.
  23. Durand F, Buyse S, Francoz C, Laouénan C, Bruno O, Belghiti J, et al. Prognostic value of muscle atrophy in cirrhosis using psoas muscle thickness on computed tomography. *J Hepatol.* 2014 Jun 1;60(6):1151–7.
  24. Haugen CE, McAdams-DeMarco M, Verna EC, Rahimi RS, Kappus MR, Dunn MA, et al. Association Between Liver Transplant Wait-list Mortality and Frailty Based on Body Mass Index. *JAMA Surg.* 2019 Dec 1;154(12):1103.
  25. Eslamparast T, Montano-Loza AJ, Raman M, Tandon P. Sarcopenic obesity in cirrhosis—The confluence of 2 prognostic titans. Vol. 38, *Liver International.* Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 1706–17.
  26. Simão A. The Burden of Hepatobiliary Diseases in Portugal: What Can We Learn from Mortality Data. Vol. 25, *GE Portuguese Journal of Gastroenterology.* S. Karger AG; 2018. p. 110–1.
  27. Vitor S, Marinho RT, Gíria J, Velosa J. An observational study of the direct costs related to hospital admissions, mortality and premature death associated with liver disease in Portugal Health Services Research. *BMC Res Notes.* 2016 Feb 3;9(1).
  28. Gomes MA, Priolli DG, Tralhão JG, Botelho MF. Hepatocellular carcinoma: Epidemiology, biology, diagnosis, and therapies. Vol. 59, *Revista da Associação Médica Brasileira.* Elsevier Editora Ltda; 2013. p. 514–24.
  29. Deshpande R, Chadha RM, Doane MA, Poon C. ATOTW 377-Anaesthesia for Orthotopic Liver Transplantation. 2018.
  30. Gastaca M. Biliary complications after orthotopic liver transplantation: A review of incidence and risk factors. In: *Transplantation Proceedings.* 2012. p. 1545–9.

31. Bhutiani N, Jones JM, Wei D, Goldstein LJ, Martin RCG, Jones CM, et al. A cost analysis of early biliary strictures following orthotopic liver transplantation in the United States. *Clin Transplant*. 2018 Oct 1;32(10):e13396.
32. Herman D, Han H. Cytomegalovirus in liver transplant recipients. Vol. 22, *Current Opinion in Organ Transplantation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 345–50.
33. Pan ET, Yoeli D, Galvan NTN, Kueht ML, Cotton RT, O'Mahony CA, et al. Cold ischemia time is an important risk factor for post-liver transplant prolonged length of stay. *Liver Transplant*. 2018 Jun 1;24(6):762–8.
34. Diogo D, Pacheco C, Oliveira R, Martins R, Oliveira P, Cipriano MA, et al. Influence of Ischemia Time in Injury of Deep Peribiliary Glands of the Bile Ducts Graft: A Prospective Study. *Transplant Proc*. 2019 Jun 1;51(5):1545–8.
35. Wong TCL, Fung JYY, Chok KSH, Cheung TT, Chan ACY, Sharr WW, et al. Excellent outcomes of liver transplantation using severely steatotic grafts from brain-dead donors. *Liver Transplant*. 2016 Feb 1;22(2):226–36.
36. Westerkamp AC, De Boer MT, Van Den Berg AP, Gouw ASH, Porte RJ. Similar outcome after transplantation of moderate macrovesicular steatotic and nonsteatotic livers when the cold ischemia time is kept very short. *Transpl Int*. 2015 Mar 1;28(3):319–29.
37. Miyashita T, Nakanuma S, Ahmed AK, Makino I, Hayashi H, Oyama K, et al. Ischemia reperfusion-facilitated sinusoidal endothelial cell injury in liver transplantation and the resulting impact of extravasated platelet aggregation. *Eur Surg*. 2016 Apr 14;48(2):92–8.