

## Terapêutica Endoscópica nas Complicações Biliares Pós-transplante Hepático

### Endoscopic Management of Biliary complications After Liver Transplantation

JEANY BORGES E SILVA RIBEIRO<sup>1</sup>, FABRÍCIO DE SOUSA MARTINS<sup>1</sup>, JOSÉ HUYGENS PARENTE GARCIA<sup>2</sup>, ADRIANO CÉSAR COSTA CUNHA<sup>3</sup>, RICARDO AUGUSTO ROCHA PINTO<sup>3</sup>, MARCUS VALLERIUS S. RATACASO<sup>3</sup>, FRANCISCO PAULO PONTE PRADO JÚNIOR<sup>3</sup>, RICARDO RANGEL DE PAULA PESSOA<sup>4</sup>

#### RESUMO

**Introdução:** O transplante hepático é o único tratamento efetivo para as hepatopatias crônicas terminais e a taxa de sobrevida tem aumentado nas últimas décadas. No entanto, as complicações biliares têm alta incidência e permanecem como o “calcanhar de Aquiles do transplante de fígado”. **Objetivo:** Avaliar retrospectivamente os resultados do tratamento endoscópico das complicações biliares em pacientes submetidos a transplante hepático. **Métodos:** Foram avaliados pacientes transplantados hepáticos encaminhados ao Serviço de Endoscopia do Hospital Geral César Cals e a uma clínica particular de endoscopia, no período de dezembro de 2004 a julho de 2011, para realização de colangiopancreatografia retrógrada endoscópica por suspeita de complicação biliar. **Resultados:** Quinze pacientes (11 homens, média de idade de 49,57 anos) foram estudados retrospectivamente entre dezembro de 2004 a julho de 2011. Nesse período foram realizadas 36 colangiopancreatografias retrógradas endoscópicas (2,4/ pacientes). Neste grupo, 100% receberam órgão de doador falecido. Estenose da anastomose colédoco-coledocociana foi diagnosticada em 13 pacientes e o sucesso da terapêutica endoscópica nestes casos foi de 53,84% (38,46% ainda em tratamento). Fístula biliar foi diagnosticada em 1 paciente, sendo resolvida pelo tratamento endoscópico. Disfunção da ampola da Vater com coledocolitíase foi diagnosticada em 1 paciente, também resolvida pela terapêutica endoscópica. **Conclusões:** Complicações biliares pós-transplante hepático são relativamente comuns e o tratamento endoscópico mostra bons resultados.

**Unitermos:** Transplante Hepático, Fístula Biliar, Estenose Biliar, Pancreatocolangiografia Retrógrada Endoscópica.

#### SUMMARY

**Introduction:** Liver transplantation is the only effective treatment for chronic liver diseases and terminal survival rate has increased in recent decades. However, biliary complications have high incidence and remain the “Achilles heel of liver transplantation”. **Objective:** To retrospectively evaluate endoscopic treatment outcomes of biliary complications in post-liver transplants. **Methods:** The sample consisted of post-liver transplantation patients referred to the Endoscopy Unit of Hospital Geral Cesar Cals and to the endoscopy private clinic, from December 2004 to July 2011, for endoscopic retrograde cholangiopancreatography due to suspected biliary complications. **Results:** Fifteen patients were retrospectively assessed from December 2004 to July 2011 (10 male, mean age of 49.57 years) were reviewed and 36 endoscopic retrograde cholangiopancreatographies were undertaken (2.4/ patient). Biliary stricture was diagnosed in 13 patients and endoscopic treatment was successful in 56% (38.46% still in treatment). Biliary leaks were found in one patient and dysfunction of the ampulla of Vater with choledocholithiasis was diagnosed in one patient, both resolved by endoscopic treatment. **Conclusions:** Post-liver transplantation biliary complications were relatively common and endoscopic treatment had a satisfactory outcome.

**Keywords:** Liver Transplantation, Biliary Fistula, Biliary Stricture, Cholangiopancreatography Endoscopic Retrograde.

1. Médico Residente de Endoscopia do Hospital Geral César Cals. 2. Professor Adjunto e Chefe do Serviço de Cirurgia Geral I e Transplante de Fígado do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará. 3. Médico Endoscopista do Hospital Geral César Cals. 4. Chefe do Serviço e da Residência Médica de Endoscopia do Hospital Geral César Cals. **Endereço para correspondência:** Jeany Borges e Silva Ribeiro. Rua Capitão Francisco Pedro, 1016 - apto. 105 - Bairro Rodolfo Teófilo - Fortaleza - Ceará - CEP: 60430-372 /e-mail. jeanyborges@yahoo.com.br. **Enviado em:** 27/03/2011. **Aprovado em:** 26/06/2012.

## INTRODUÇÃO

O transplante de fígado é um procedimento que salva vidas de pacientes com doença hepática crônica em estágio terminal ou insuficiência hepática aguda quando não há tratamentos clínicos e cirúrgicos disponíveis.

Desde o primeiro transplante de fígado, realizado por Thomas Starzl em 1963, existem avanços significativos em todos os aspectos de recuperação, seleção, preservação e técnicas de implante de órgão.

Portanto, a sobrevida em 1 ano total para adultos e crianças transplantados hepáticos de doador cadáver é superior a 85%, com sobrevida em 5 e 10 anos superior a 70% e 60%, respectivamente. No entanto, as complicações do trato biliar continuam a ser uma fonte comum de morbidade e mortalidade. Alguns autores chamam de "calcanhar de Aquiles do transplante hepático".

Estudos sobre os resultados em longo prazo após o transplante hepático indicam que aproximadamente 5 a 30% dos receptores desenvolvem complicações biliares após o transplante.

Fístula biliar e estenose são as complicações mais comuns das vias biliares, mas disfunção do esfíncter de Oddi, hemobilia, e obstrução biliar do duto cístico por mucocele ou cálculos também são observados. A taxa de fístula biliar ou estenoses no local da anastomose são relatadas em 15% a 60% dos receptores.

Estas altas taxas de complicações pós-transplante biliar podem apontar para uma natureza inerentemente sensível do epitélio biliar para dano isquêmico, em comparação com hepatócitos e endotélio vascular.

O tratamento cirúrgico tem sido a abordagem tradicional nas complicações biliares do transplante hepático.

Com os avanços na endoscopia terapêutica e diagnóstica, o tratamento conservador das complicações biliares tem se tornado uma das modalidades mais utilizadas.<sup>1</sup>

## OBJETIVO

Avaliar retrospectivamente os resultados do tratamento endoscópico das complicações biliares em pacientes submetidos a transplante hepático.

## MÉTODOS

Foram avaliados 15 pacientes submetidos a transplante hepático (doador cadáver), encaminhados ao Serviço de Endoscopia do Hospital César Cals (HGCC) e a uma clínica particular de endoscopia, no período de dezembro de 2004 a julho de 2011, para a realização de colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) por suspeita de complicação biliar pós-transplante.

A suspeita clínica de complicação biliar foi baseada na elevação de enzimas hepáticas ou colestáticas, presença de icterícia, prurido, dor ou coleperitônio após retirada do dreno biliar, febre ou colangite.

A CPRE e a terapêutica apropriada foram realizadas individualmente, conforme indicação do médico no momento do exame.

As complicações observadas após o exame foram classificadas em leves (bacteremia, oclusão ou migração da prótese) e graves (pancreatite aguda, sangramento, perfuração), sendo avaliadas também retrospectivamente.

O resultado da terapêutica endoscópica também foi avaliado retrospectivamente, sendo considerado um sucesso quando houve melhora clínica, laboratorial e/ou do aspecto endoscópico.

Foi considerada falha do tratamento quando não houve melhora dos parâmetros acima citados e/ou os pacientes precisaram de outra modalidade terapêutica (drenagem percutânea ou cirúrgica).

## RESULTADOS

Analisaram-se, retrospectivamente, 15 pacientes pós-transplante hepático, sendo 10 (66,67%) do sexo masculino e 5 (33,33%) do sexo feminino. A média de idade dos pacientes foi de 49,5 (27 a 67) anos.

A etiologia mais frequente da doença hepática que levou os pacientes ao transplante foi a hepatite C (5 pacientes, 33,3%), seguida pela associação da hepatite C com hepatocarcinoma (4 pacientes, 26,7%), hepatite B (2 pacientes, 13,33%), hepatite B e Delta (2 pacientes, 13,33%), Hepatite B e cirrose alcoólica (1 paciente, 6,7%) e somente cirrose alcoólica (1 paciente, 6,7%). A maioria dos receptores apresentava doença avançada, sendo classificados como Child B e todos receberam órgão de doador cadáver.

O tempo de isquemia fria do enxerto foi em média de 5,71h. O tempo de isquemia quente do enxerto foi em média de 41,27min (Tabela 1).

**Tabela 1. Dados demográficos, etiologia da cirrose e Classificação de Child-Turcotte-Pugh dos pacientes transplantados hepáticos submetidos à CPRE por suspeita de complicação biliar**

| Parâmetros                                  | n(%)           |
|---|----------------|
| <b>Sexo</b>                                 |                |
| Masculino                                   | 10 (66,67%)    |
| Feminino                                    | 5 (33,33%)     |
| Idade (anos)                                | 49,5 (27 a 67) |
| <b>Etiologia</b>                            |                |
| HCV   | 5 (33,3%)      |
| HCV+HCC                                     | 4 (26,7%)      |
| HVB   | 2 (13,33%)     |
| HVB+Delta                                   | 2 (13,33%)     |
| HVB+Álcool                                  | 1 (6,7%)       |
| Álcool                                      | 1 (6,7%)       |
| <b>Classificação de Child-Turcotte-Pugh</b> |                |
| A   | 0              |
| B   | 7(58,33%)      |
| C   | 5(41,67%)      |
| <b>Tempo de Isquemia do Enxerto</b>         |                |
| Fria (horas)                                | 5,71h          |
| Quente (minutos)                            | 41,27min       |

CPRE = Colangiopacreatografia retrógrada endoscópica; HVC = Hepatite por vírus C; HCC = Carcinoma hepatocelular; HVB = Hepatite por vírus B.

**Tabela 2. Achados colangiográficos nos pacientes transplantados hepáticos submetidos à CPRE por suspeita de complicação biliar**

| Achado na CPRE                            | n(%)      |
|---|-----------|
| Estenose anastomótica                     | 13(86,7%) |
| Fístula Biliar                            | 1 (6,67%) |
| Disfunção do esfíncter de Oddi + cálculos | 1 (6,67%) |

CPRE = Colangiopacreatografia retrógrada endoscópica

Estenose biliar foi diagnosticada em 13 (86,7%) pacientes, disfunção da ampola de Vater associado à coledocolitíase em um paciente (6,67%) e fístula biliar também em um paciente (6,67%) (Tabela 2). As estenoses foram dilatadas com cateter ou balão hidrostático, seguida da colocação de próteses conforme indicação do endoscopista no momento do exame. O tempo médio entre o transplante e a realização da primeira CPRE foi de 12,69 meses (1 a 69) nos pacientes com estenose. Dois pacientes realizaram a CPRE tardiamente, um deles após 5 anos de transplante e outro com mais de dois anos. No período do estudo foram realizadas 33 CPREs nos 13 pacientes com estenose, com média de 2,53 (1 a 5) exames por paciente e 3 CPREs ao todo nos demais casos (Tabela 3).

O sucesso da terapêutica endoscópica nestes casos foi de 53,84 (7/13), sendo que 38,46% (5/13 pacientes) ainda estão em vigência de tratamento e um paciente foi ao óbito, em vigência de tratamento, por recidiva de hepatocarcinoma. No caso do paciente com fístula biliar houve sucesso no tratamento endoscópico com prótese plástica, como também no paciente com coledocolitíase associado à disfunção da ampola de Vater, sendo tratado com papilotomia e retirada de cálculos. O tempo médio de permanência com a prótese biliar foi de 8,73 meses (0 a 16). Dos 13 pacientes com estenose da anastomose, apenas um paciente evoluiu com recidiva da estenose, sendo tratado endoscopicamente com balão dilatador, sem necessidade de prótese. A mediana do tempo de segmento pós resolução da estenose foi de 28 meses. (Tabela 3).

O seguimento pós-transplante hepático variou de 4 a 86 meses, com mediana de 27 meses. Houve um caso de óbito por recidiva de hepatocarcinoma pós-transplante, um caso de bacteremia pós-CPRE e alguns casos de obstrução de próteses, predominante nos pacientes que passaram maior tempo com prótese biliar.

## DISCUSSÃO

O cenário das complicações biliares após transplante hepático mudou rapidamente nas últimas duas décadas. O tratamento convencional destas condições no passado foi exclusivamente cirúrgico. No entanto, a endoscopia terapêutica desempenha um papel importante no tratamento de estenose anastomótica pós-transplante de fígado. Atualmente, a abordagem endoscópica preferencial é a dilatação agressiva da estenose e inserção de múltiplos stents plásticos, particularmente em estenoses anastomóticas. Modalidades cirúr-

**Tabela 3. Resultados da Endoscopia Terapêutica de estenose da via biliar pós-transplante hepático doador cadáver e comparação com a literatura.**

| Autor  | Pacientes | Intervalo Tx1ª CPRE (meses) | Nº CPRE    | Taxa de Sucesso TTO Endoscópico (%) | Modalidade de TTO | Duração do TTO (meses) | Tempo de Seguimento sem Prótese (meses) | Recorrência da Estenose da Anastomose Biliar (%) | Complicações |
|--|-----------|-----------------------------|------------|-------------------------------------|-------------------|------------------------|---|--|--------------|
| Ribeiro, JBS <i>et al.</i>                   | 13        | 12,69 (1-69)                | 2,53 (1-5) | 53,84                               | BD ± prótese      | 11,14 (10-16)          | 28 (mediana)                            | 7,69   | -            |
| Rerknimitr <i>et al.</i> (2002) <sup>3</sup> | 43        | 8,3 (0,5-60)                | 3,8 (1-8)  | 100                                 | BD ± prótese      | 15,8 (1,5-40)          | 39 (mediana)                            | 0  | 6,6          |
| Thuluvath <i>et al.</i> (2003) <sup>4</sup>  | 19        | -                           | 3,5 (1-16) | 74                                  | BD ± prótese      | 3-6                    | 34 (média)                              | -  | 12           |
| Zoepf <i>et al.</i> (2006) <sup>5</sup>      | 25        | 5 (1-33)                    | 4 (1-11)   | 88                                  | BD ± prótese      | 3,5 (1-24)             | 4 (mediana)                             | 31   | 24           |
| Holt <i>et al.</i> (2007) <sup>6</sup>       | 53        | -                           | 3 (2-4)    | 69                                  | BD ± prótese      | 11,3 (7-14)            | 18 (mediana)                            | 3  | 20,7         |
| Pasha <i>et al.</i> (2007) <sup>7</sup>      | 25        | 2 (0,2-24)                  | 3,5 (1-9)  | 88                                  | BD ± prótese      | 4,6 (1,1-11,9)         | 21,5 (mediana)                          | 18   | 5            |

TFx = Transplante de fígado; CPRE = Colangiopacreatografia retrógrada endoscópica; BD = Balão dilatador; TTO = Tratamento.

gicas e percutâneas estão agora reservadas para pacientes com falha do tratamento endoscópico e para aqueles com múltiplas estenoses intra-hepáticas ou com anastomoses em Y de Roux inacessíveis.

Próteses metálicas recobertas ou bioabsorvíveis podem fornecer resultados superiores e merecem uma investigação mais aprofundada. A área de terapêutica endoscópica continuará a evoluir e oferecer oportunidades a novas técnicas inovadoras de transplante de fígado que desenvolvam estenose da via biliar.

Atualmente, a CPRE é indicada para definição e tratamento das complicações biliares pós-transplante hepático, com índices de sucesso satisfatórios evitando grande número de reoperações. Complicações biliares podem ocorrer em 6 a 39,5% dos pacientes submetidos a transplante hepático, sendo mais frequentes após o transplante hepático intervivos.

O desenvolvimento das complicações pode ser determinado por uma série de fatores, tais como: doença de base, cirurgia biliar prévia, tipo da anastomose, desproporção entre o tamanho da via biliar do doador e receptor, extensão inadequada da via biliar do enxerto e complexidade anatômica da via biliar direita, que pode resultar na anastomose de mais de um ramo biliar. Outros fatores importantes que podem

contribuir para o desenvolvimento da complicação biliar são utilização de drenos biliares, infecção (citomegalovírus, CMV) e isquemia.<sup>2</sup>

Na presente casuística, houve predominância do sexo masculino, com uma média de idade de 49,4 anos, semelhante ao encontrado na literatura consultada. A causa mais frequente de transplante hepático foi a hepatite C, também de acordo com a literatura. O principal diagnóstico encontrado foi o de estenose biliar, com um índice superior ao encontrado na literatura.

Segundo Rerknimitr<sup>3</sup> *et al.*, analisando o resultado da terapia endoscópica de 43 pacientes submetidos a transplante hepático de doador cadáver e evoluindo com estenose da anastomose biliar, houve uma média de 8,3 meses (0,5-60) do transplante até a realização da CPRE, inferior ao valor encontrado na nossa casuística. Em uma casuística semelhante de 25 pacientes, Zoepf<sup>5</sup> *et al.* encontraram o intervalo médio de tempo da realização do transplante até a CPRE de 5 meses (1-33) e Pasha<sup>7</sup> *et al.*, numa casuística similar de 25 pacientes, encontraram o intervalo médio de tempo de 2 meses (0,2-24).<sup>1</sup>

A média de CPRE por paciente foi 3,8 (1-8) na casuística de Rerknimitr<sup>3</sup> *et al.*, média superior a encontrada em nossa literatura. Holt<sup>6</sup> *et al.* encontraram, em sua casuística, uma taxa

de sucesso da terapêutica endoscópica de 69%, um pouco superior ao encontrado em nossa casuística, utilizando como modalidade terapêutica o balão dilatador associado à endoprótese, com uma média de duração da terapêutica endoscópica de 11,3 meses (7-14), também superior ao encontrado em nosso estudo.

Para Pasha<sup>7</sup> *et al.*, o tempo mediano de segmento sem a prótese foi de 15 meses, um pouco superior ao da nossa casuística. Quanto à recorrência da estenose da anastomose, Zoepf<sup>5</sup> *et al.* relataram uma taxa de 31%, valor esse superior ao encontrado em nossa casuística. A taxa de complicações numa recente revisão publicada na literatura variou de 5 a 24%.<sup>1</sup>

## CONCLUSÕES

As complicações biliares pós-transplante hepático são relativamente comuns, predominantemente a estenose. O tratamento endoscópico foi eficaz na maioria dos pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. Martins FP, Tafarel JR, Ferrari AP. Terapêutica endoscópica nas complicações biliares pós-transplantes hepáticos. *Einstein*. 2008; 6(4):422-7.
2. Ryu CH, *et al.* Biliary Strictures after Liver Transplantation. *Gut and Liver*. 2011; 5( 2):133-142.
3. Rerknimitr R, Sherman S, Fogel EL, *et al.* Biliary tract complications after orthotopic liver transplantation with choledochocholedochostomy with whole-liver transplants. *Transplant Proc* 2005;37:1164-1166.
4. Thuluvath PJ, Atassi T, Lee J. An endoscopic approach to biliary complications following orthotopic liver transplantation. *Liver Int* 2003;23:156-162.
5. Zoepf T, Maldonado-Lopez EJ, Hilgard P, *et al.* Balloon dilatation vs. balloon dilatation plus bile duct endoprostheses for treatment of anastomotic biliary strictures after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:88-94.
6. Holt AP, Thorburn D, Mirza D, Gunson B, Wong T, Haydon G. A prospective study of standardized nonsurgical therapy in the management of biliary anastomotic strictures complicating liver transplantation. *Transplantation* 2007;84:857-863.
7. Pasha SF, Harrison ME, Das A, *et al.* Endoscopic treatment of anastomotic biliary strictures after deceased donor liver transplantation: outcomes after maximal stent therapy. *Gastrointest Endosc* 2007;66:44-51.