

**ANÁLISE RETROSPECTIVA DOS RESULTADOS DA CPRE EM  
TRANSPLANTADOS HEPÁTICOS**

Maria Pia de Andrade Oliveira Costa Santos

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

E-mail: [maria.pia@multi.pt](mailto:maria.pia@multi.pt)

## ÍNDICE

Resumo/Abstract.....	3
Introdução .....	7
Materiais e Métodos.....	11
Resultados .....	15
1. Doentes transplantados .....	15
2. Doentes não transplantados.....	20
3. Doentes transplantados versus não transplantados .....	21
Discussão .....	23
1. Complicações infecciosas .....	24
2. Hemorragia .....	25
3. Pancreatite aguda .....	26
Conclusão.....	28
Agradecimentos .....	29
Bibliografia .....	30

## **RESUMO**

### **Introdução**

A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) é considerada o método diagnóstico e terapêutico de primeira linha na abordagem das complicações biliares pós-transplante hepático. No entanto, este procedimento é complexo e associa-se a complicações potencialmente graves, nomeadamente hemorragia, pancreatite aguda, colangite aguda, perfuração e morte.

### **Objectivos**

O objectivo deste estudo é avaliar a eficácia e segurança do tratamento endoscópico das complicações biliares em doentes submetidos transplante hepático.

### **Materiais e Métodos**

Foi efectuada uma análise retrospectiva de 130 CPRE realizadas na Unidade de Endoscopia dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Destas, 65 CPRE foram realizadas em doentes submetidos a transplante hepático que apresentavam suspeita de complicações biliares. As restantes 65 CPRE correspondiam a doentes não transplantados submetidos a exame no mesmo dia ou dias subsequentes.

### **Resultados**

Verificaram-se um total de 20 complicações pós-CPRE no grupo de doentes transplantados e 11 nos doentes não transplantados. Não foram registadas diferenças estatisticamente significativas ( $p > 0,05$ ) entre os grupos.

As complicações infecciosas foram mais frequentes no grupo de doentes transplantados relativamente aos doentes não transplantados (16,9% vs 3,1%), verificando-se diferenças entre os dois grupos ( $p = 0,015$ ). A pancreatite aguda (6,2% vs 3,1%) e a colestase pós-CPRE (4,6% vs 1,5%) foram também mais frequentes no grupo de doentes transplantados. Neste grupo, registou-se ainda uma complicação do foro cardiovascular. A hemorragia, por outro lado, foi mais frequente no grupo de doentes não transplantados (7,7% vs 1,5%). O único caso de perfuração descrito, ocorreu neste grupo de doentes.

A realização de esfincterotomia ( $p=0,004$ ), pré-corte ( $p=0,001$ ) e cateterização/injecção de contraste no wirsung ( $p = 0,001$ ) associaram-se a um maior risco de pancreatite aguda pós-CPRE.

### **Conclusão**

No global, as complicações pós-CPRE são semelhantes nos doentes transplantados e nos não transplantados. As complicações infecciosas são mais frequentes no primeiro grupo. A CPRE deverá ser a abordagem inicial face a complicações biliares em doentes submetidos a transplante hepático. No entanto, é fundamental realizar um selecção criteriosa dos doentes por forma a minimizar as complicações decorrentes desta técnica.

### **Palavras-chave**

Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE); Coledococolelostomia (CC); Tomografia computadorizada (TC).

## ABSTRACT

### Background

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is the preferred approach in the diagnosis and management of biliary complications following liver transplantation. As a complex procedure, potentially severe complications can occur, including acute pancreatitis, cholangitis, bleeding, perforation and death.

### Aims

The aim of this study is to evaluate the efficacy and safety of endoscopic treatment of biliary complications in liver transplantation.

### Methods

We made a retrospective analysis of 130 ERCP performed at Coimbra University Hospitals. Sixty-five were performed in patients with suspected biliary complications after liver transplantation. The remaining 65 procedures refer to nontransplanted patients who underwent ERCP on the same day or the following ones,

### Results

There were a total of 20 post-ERCP complications in the transplanted patients and 11 in the nontransplanted ones. However, no differences were found between groups ( $p > 0,05$ ).

Infectious complications were more frequent among transplanted patients (16.9% vs 3.1%) with differences between the two groups ( $p = 0.015$ ). The rate of acute pancreatitis (6.2% vs 3.1%) and post-ERCP cholestasis (4.6% vs 1.5%) was also greater in transplanted patients. In this group, a cardiovascular complication was

observed. The hemorrhage was more frequent in nontransplanted patients (7.7% vs. 1.5%). The only case of perforation occurred in this group.

Sphincterotomy, ( $p=0.004$ ), precut ( $p=0.001$ ) and pancreatic duct cannulation/injection ( $p = 0.001$ ) were associated with an increased risk of post-ERCP acute pancreatitis.

### **Conclusion**

Overall, post-ERCP complications are similar between transplanted and nontransplanted patients. Infectious complications are more frequent in the first group. ERCP should be the initial approach in case of biliary complications following liver transplantation. However, a careful selection of patients is essential to minimize the complications of this technique.

**Key-words:** Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP); Choledocholithotomy (CC); Computed tomography (CT).

## INTRODUÇÃO

O primeiro transplante hepático foi realizado em 1963, por Thomas Starzl (1). Desde então, tem-se verificado uma constante evolução nos métodos de seleção do receptor e de preservação do órgão do dador, nomeadamente diminuição do tempo de isquemia fria. Além disso, tem-se assistido a um avanço da técnica cirúrgica, dos métodos de reconstrução biliar e dos imunossuppressores utilizados (2).

A reconstrução biliar pode ser realizada através de coledococoledocostomia (CC) ou anastomose a uma ansa jejunal, consoante o tamanho dos ductos e a presença de doença biliar (colangite esclerosante primária) (2,3).

As complicações biliares constituem a principal causa de morbidade pós-transplante, ocorrendo em 6 a 37% dos doentes (4–12). As estenoses são as complicações mais frequentes e predisõem à acumulação de lama biliar e formação de cálculos. Seguem-se as fugas que, por sua vez, podem originar bilomas ou fístulas. Pode ainda ocorrer disfunção do esfíncter de Oddi (2,4–6,8,10–15). Estas complicações exigem longos períodos de tratamento e podem condicionar a sobrevivência do enxerto e do próprio indivíduo (14).

As estenoses, consideradas complicações tardias (2,4,5,15), podem ser anastomóticas ou não anastomóticas. As primeiras são mais frequentes (4–6,8,10,12,13,15) e estão relacionadas com dificuldades cirúrgicas (3). As estenoses não anastomóticas podem ser múltiplas e estão relacionadas com fenómenos de isquemia, já que o suprimento sanguíneo das vias biliares depende exclusivamente da artéria hepática. Desta forma, os factores de risco associados a este tipo de estenoses incluem a trombose da artéria

hepática, rejeição aguda ou crónica, incompatibilidade ABO, tempo de isquemia fria prolongado, infecção por CMV, imunossuppressores e cirrose (14–17).

A formação de cálculos após o transplante associa-se em cerca de um terço a metade dos casos a estenoses das vias biliares (15).

Relativamente às fugas, que são complicações precoces (3), existem, essencialmente, dois tipos: anastomóticas e associadas à remoção do tubo-T. As primeiras são as mais frequentes e ocorrem nas quatro semanas que se seguem ao transplante (11). Podem ocorrer algumas horas após a cirurgia, como consequência da técnica utilizada, ou mais tarde, quando resultam da diminuição da perfusão sanguínea (3). As fugas associadas à remoção do tubo-T resultam do atraso no processo fibrótico devido à imunossupressão (2,3). Atualmente são pouco frequentes, uma vez que a utilização de coledococoledocostomia (CC) com colocação de tubo-T, outrora uma técnica standart, tem diminuído drasticamente devido às complicações que lhe estão associadas (10).

O tipo de reconstrução utilizado foi proposto como factor de risco para a ocorrência de complicações biliares. Porém, hoje sabe-se que a taxa de complicações é semelhante para a CC e para as derivações jejunais (2,3). A CC tem a vantagem de permitir uma melhor abordagem endoscópica à via biliar e preservar o esfíncter de Oddi, diminuindo o refluxo para o colédoco e o risco de colangite (3).

Na últimas décadas, assistiu-se a uma progressiva evolução no tratamento das complicações biliares após transplante. A abordagem endoscópica tem vindo a substituir a cirurgia, anteriormente considerada a melhor abordagem nestes casos (2).



A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE), inicialmente desenvolvida como exame complementar de diagnóstico, é hoje uma importante arma terapêutica em várias patologias das vias biliares e pancreáticas, estando a sua utilização como método de diagnóstico reservada aos casos em que se antecipa uma intervenção terapêutica (18). Ainda assim, nos casos de transplante hepático, esta técnica continua a ser utilizada com finalidade diagnóstica perante uma suspeita de complicação biliar (4,5,7,18), sendo o método terapêutico de primeira linha nestas situações (4–6,10,15). A eficácia da CPRE depende do tipo de complicação, da sua localização e da técnica utilizada. O tratamento endoscópico das estenoses anastomóticas tem-se mostrado extremamente eficaz (4,10,13,14), ao contrário das não anastomóticas. As últimas podem ser abordadas através da CPRE não se obtendo, contudo, um tratamento definitivo (13,14,16). Segundo Thuluvath P.J. *et al*, as fugas são a complicação com melhor resposta ao tratamento endoscópico (10), sobretudo as associadas à remoção do tubo-T. Pelo contrário, a CPRE só resolve cerca de metade dos casos de fugas anastomóticas (3,15).

A utilização da CPRE está limitada aos transplantes com reconstrução biliar realizada através de CC. Trata-se de uma técnica complexa com taxas de sucesso terapêutico que variam entre 77,3% e 100% (5,6). As complicações em doentes transplantados ocorrem em 0,7 a 23% dos casos e incluem pancreatite aguda, colangite aguda, hemorragia, perfuração e morte (4–7,9,10,13,14,19).

Recentemente, alguns factores têm sido sugeridos como potenciais condicionantes dos resultados obtidos na CPRE em doentes transplantados. Balderramo *et al* concluíram que o tratamento com prednisolona diminui a taxa de complicações pós-CPRE, enquanto que doentes com insuficiência renal, doentes medicados com inibidores da mTOR, submetidos a esfínterectomia ou a múltiplas injeções no ducto pancreático

apresentam maior risco de complicações (19). Buxbaum *et al* verificaram que a taxa de sucesso da CPRE diminui quando se efectua uma reintervenção cirúrgica prévia, nomeadamente para tratamento de complicações não biliares, o que parece estar relacionado com lesão isquémica da árvore biliar (13).

Desta forma, a realização da CPRE deve ser criteriosamente ponderada, avaliando a relação risco-benefício em cada doente (7,19).

O objectivo deste estudo é avaliar a eficácia e segurança do tratamento endoscópico das complicações biliares em doentes submetidos a transplante hepático.

## MATERIAS E MÉTODOS

Foi efectuada uma análise retrospectiva de 130 CPRE realizadas na Unidade de Endoscopia dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Destas, 65 CPRE foram realizadas em doentes submetidos a transplante hepático que apresentavam suspeita de complicações biliares. As restantes 65 CPRE correspondiam a doentes não transplantados submetidos a exame no mesmo dia ou dias subsequentes.

Foram analisadas as características demográficas dos doentes em estudo, as indicações para CPRE, bem como os respectivos resultados, terapêutica efectuada e complicações. No que respeita aos doentes transplantados, registaram-se ainda as características do receptor e do dador, a compatibilidade AB0, o tempo de isquemia fria, as unidades de concentrados de eritrócitos transfundidos e tipo de reconstrução biliar efectuado.

Nos doentes transplantados consideraram-se as seguintes indicações para CPRE: dilatação (evidência imagiológica de dilatação das vias biliares); estenose (estreitamento das vias biliares evidenciado imagiologicamente); fuga (evidência imagiológica de extravasamento de contraste); litíase das vias biliares (evidência imagiológica de um ou mais cálculos nas vias biliares); colangite aguda (febre, icterícia e/ou dor abdominal, em doente com colestase e aumento parâmetros inflamatórios, tendo sido iniciada antibioterapia); e revisão (remoção, substituição ou colocação de prótese nas vias pancreato-biliares).

No grupo de doentes não transplantados, consideraram-se as indicações mencionadas acima, com excepção da fuga.

A profilaxia antibiótica efectuada nos doentes transplantados desde Janeiro de 2012 inclui ciprofloxacina p.o. (750mg 2i.d. 3 dias) e ampicilina i.v. (1000mg toma única). Em alguns doentes, foi utilizada indometacina (100mg) para profilaxia da pancreatite aguda.

Os doentes foram sedados com propofol (com uma dose de indução de 1mg/kg e perfusão contínua durante o procedimento de acordo com as indicações da anestesiologia).

Relativamente ao procedimento, foi utilizado duodenoscópio *Olympus*, modelo TJF-145.

Considerou-se CPRE impossível nos casos em que não se conseguiu a cateterização da via biliar, por impossibilidade de acesso ou identificação da papila, bem como nos doentes em que só foi possível cateterização do Wirsung. Os procedimentos em que a cateterização das vias biliares foi ineficaz, comprometendo a análise das imagens radiológicas, foram definidos como CPRE mal-sucedida. Definiu-se como terapêutica impossível os procedimentos em que não se conseguiu a passagem do fio-guia, condicionando a terapêutica subsequente.

Consideraram-se os seguintes achados na CPRE: estenose anastomótica (estreitamento da via biliar no local da anastomose, numa extensão máxima de 1 cm, comprometendo a passagem de contraste, em doente transplantado); estenose não anastomótica (estreitamento da via biliar a mais de 5 mm do local da anastomose em doente transplantado ou qualquer estreitamento da via biliar, comprometendo a passagem de contraste, em doente não transplantado); fuga; litíase das vias biliares.

Perante uma estenose procedeu-se a um ou mais dos seguintes procedimentos: esfínterectomia endoscópica; dilatação com balão (4-12 mm) ou com vela (7-10 Fr); colocação de prótese plástica (7-11 Fr e 7-15 cm). Nos casos de colocação de prótese

a CPRE foi repetida a cada dois a seis meses para revisão. As fugas foram resolvidas com colocação de prótese plástica. A abordagem da litíase das vias biliares incluiu esfínterectomia (nos doentes que não tinham esfínterectomia prévia), litotricia mecânica, dilatação com balão (8-13 mm) e/ou colocação de prótese (10 Fr e 7-12 cm). Os métodos de remoção utilizados foram o balão extrator, cesto Dormia.

O pré-corte foi utilizado nos casos em que não se conseguiu a cateterização das vias biliares pelos métodos habituais.

As complicações-pós CPRE foram baseadas nos critérios estabelecidos por Cotton P.B. *et al* e incluíram (20): hemorragia; pancreatite aguda (elevação da amilase igual ou superior a 8 vezes o valor de referência); colangite aguda (febre, icterícia e/ou dor abdominal, em doente com colestase e aumento dos parâmetros inflamatórios, com necessidade de antibioterapia); perfuração; complicação cardiovascular.

Considerou-se ainda como complicação pós-CPRE o síndrome febril (febre após a CPRE com duração igual ou superior a 24h, com aumento dos parâmetros inflamatórios, auto-limitada mas que condicionou um prolongamento do tempo de hospitalização após CPRE) e colestase (alteração das enzimas de citólise e colestase após CPRE, prolongando o tempo de hospitalização).

### **Análise Estatística**

A análise estatística foi realizada com recurso ao *software* IBM<sup>®</sup> SPSS<sup>®</sup> versão 20.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA).

A normalidade da distribuição das variáveis quantitativas foi avaliada segundo o Teste de Shapiro-Wilk, para determinar a utilização de testes paramétricos ou não paramétricos.

A comparação de variáveis quantitativas entre os dois grupos foi realizada de acordo com o Teste T de Student (teste paramétrico), caso se verificasse a normalidade da distribuição, ou segundo o Teste de Mann-Whitney (teste não paramétrico) caso contrário.

Para a comparação de variáveis nominais foram utilizados o Teste Qui-Quadrado e o Teste de Fisher. A seleção do teste adequado foi feita de acordo com as regras de Cochran.

Atribuiu-se significado estatístico a um  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

Foram incluídas no estudo 130 CPRE, das quais 65 foram realizadas em 21 doentes transplantados e as restantes 65 em 63 doentes não transplantados.

### 1. Doentes transplantados

Neste grupo, 72,3% das CPRE foram realizadas em doentes do sexo masculino, com idades compreendidas entre os 21 e os 69 anos (idade média: 48 anos) (Tabela 1).

**Tabela 1. Características demográficas dos doentes**

	<b>Doentes transplantados</b>	<b>Doentes não transplantados</b>	<b>P</b>
<b>Nº doentes</b>	21	63	
<b>Nº procedimentos</b>	65	65	
<b>Idade média (intervalo)</b>	48 (21-69)	67 (27-93)	< 0,001*
<b>Sexo</b>	M: 47 (72,3%) F: 18 (27,7%)	M: 37 (56,9%) F: 28 (43,1%)	0,067

\* Significância estatística

As causas mais frequentes de transplante foram: cirrose alcoólica (44.6%); polineuropatia amiloidótica familiar (23,1%); cirrose por hepatite C (12.3%); falência hepática aguda (12.3%).

A imunossupressão utilizada previamente à CPRE é apresentada na Tabela 2. Salienta-se que, por vezes, um doente estava medicado com mais do um imunossupressor.

**Tabela 2. Imunossupressão nos doentes transplantados**

	<b>Doentes transplantados</b>
<b>Total de doentes com IMS</b>	63 (96,9%)
Micofenolato de mofetil (MMF)	58 (89,2%)
Ciclosporina	35 (53,8%)
Corticoides	33 (50,8%)
Tacrolimus	27 (41,5%)

Na Tabela 3 apresenta-se a profilaxia antibiótica realizada nos doentes transplantados.

**Tabela 3. Profilaxia antibiótica nos doentes transplantados**

<b>Doentes transplantados</b>	
<b>Total de doentes com AB</b>	64 (98,5%)
Ciprofloxacina e Ampicilina	32 (49,2%)
Ceftriaxone	15 (23,1%)
Piperacilina e Tazobactam	11 (16,9%)
Ciprofloxacina	2 (3,1%)
Ampicilina	1 (1,5%)
Piperacilina, Tazobactam e Ceftriaxone	1 (1,5%)
Outros	2 (3,1%)

A revisão de prótese foi a principal indicação para CPRE nos doentes transplantados (36,9%). A dilatação e estenose das vias biliares motivaram, cada uma, a realização de 15 exames (23,1%). Causas menos comuns incluíram colangite aguda e litíase das vias biliares (Tabela 4).

**Tabela 4. Indicações para CPRE**

	<b>Doentes transplantados</b>	<b>Doentes não transplantados</b>
<b>Colestase</b>	5 (7,7%)	7 (10,8%)
<b>Dilatação vias biliares</b>	15 (23,1%)	17 (26,2%)
<b>Estenose vias biliares</b>	15 (23,1%)	1 (1,5%)
<b>Fuga</b>	0	0
<b>Litíase vias biliares</b>	1 (1,5%)	24 (36,9%)
<b>Colangite aguda</b>	5 (7,7%)	8 (12,3%)
<b>Revisão</b>	24 (36,9%)	7 (10,8%)
<b>Drenagem pseudoquisto</b>	0	1 (1,5%)



Relativamente aos achados nas CPRE nos doentes transplantados, as estenoses anastomóticas foram principais alterações encontradas (63,1%), seguidas das estenoses não anastomóticas (18,5%), litíase das vias biliares (10,8%) e fugas (3,1%). Salienta-se que, por vezes, um doente apresentava mais do que um achado na CPRE (Tabela 5).

**Tabela 5. Achados e procedimentos na CPRE**

	<b>Doentes transplantados</b>	<b>Doentes não transplantados</b>	<b>P</b>
<b>CPRE impossível</b>	1 (1,5%)	6 (9,2%)	0,115
<b>CPRE mal sucedida</b>	3 (4,6%)	2 (3,1%)	1,000
<b>Achados na CPRE</b>			
Estenoses anastomóticas	41 (63,1%)	Não se aplica	Não se aplica
Estenoses não anastomóticas	12 (18,5%)	9 (13,8%)	0,475
Litíase vias biliares	7 (10,8%)	26 (40%)	< 0,001*
Fugas	2 (3,1%)	0	0,496
<b>Procedimentos</b>			
Terapêutica impossível	5 (7,7%)	0	0,058
Pré-corte	8 (12,3%)	5 (7,7%)	0,380
Esfínterectomia	20 (30,8%)	34 (52,3%)	0,013*
Cateterização/Injeção Wirsung	7 (10,8%)	7 (10,8%)	1,000
Dilatação balão/vela	38 (58,5%)	10 (15,4%)	< 0,001*
Prótese	37 (56,9%)	15 (23,1%)	< 0,001*
Extração de cálculos	4 (6,2%)	23 (35,4%)	< 0,001*
Remoção de prótese	23 (35,4%)	8 (12,3%)	0,002*

\* Significância estatística

No que respeita às complicações da CPRE (Tabela 6), verificaram-se: cinco casos de colangite aguda (7,7%), quatro casos de pancreatite aguda (6,2%), três casos de abscesso intra-abdominal (4,6%) e uma complicação do foro cardiovascular (1,5%).

**Tabela 6. Complicações pós-CPRE**

	<b>Doentes transplantados</b>	<b>Doentes não transplantados</b>	<b>P</b>
<b>Hemorragia</b>	1 (1,5%)	5 (7,7%)	0,208
<b>Colestase</b>	3 (4,6%)	1 (1,5%)	0,619
<b>Infecções</b>	11 (16,9%)	2 (3,1%)	0,015*
Síndrome febril	3 (4,6%)	0	0,224
Colangite aguda	5 (7,7%)	2 (3,1%)	0,440
Abscesso	3 (4,6%)	0	0,224
<b>Pancreatite aguda</b>	4 (6,2%)	2 (3,1%)	0,680
<b>Perfuração</b>	0	1 (1,5%)	1,000
<b>Complicação CV</b>	1 (1,5%)	0	1,000
<b>Morte</b>	0	0	
<b>Total</b>	20 (30,8%)	11 (16,9%)	0,140

\* Significância estatística

Nos casos de colangite aguda procedeu-se a antibioterapia com ampicilina, ceftriaxone ou levofloxacina. Em todos os doentes, verificou-se resolução clínica e laboratorial cinco a dez dias depois.

A abordagem dos casos de pancreatite aguda incluiu hidratação endovenosa, analgesia e, num dos doentes, antibioterapia com meropenem e metronidazol, com melhoria clínica e laboratorial três a oito dias depois.

Verificaram-se três casos de abscesso intra-abdominal. Num dos casos, três dias após a CPRE, a doente iniciou um quadro de febre e dor torácica à direita, com aumento progressivo da PCR e das provas hepáticas. Observou-se derrame pleural direito e aspectos compatíveis com abscessos hepáticos nos segmentos IV/VII/VIII. Suspendeu a imunossupressão e foi medicada com vancomicina e piperacilina com tazobactam. A resolução do abscesso foi documentada por tomografia computadorizada (TC) um mês após a CPRE. No segundo caso, 24 horas após a CPRE, a doente iniciou um quadro de febre, vômitos biliares e dor no quadrantes superiores do abdómen. Registou-se um aumento marcado da PCR e da amilase sérica. A ecografia e TC

abdominal evidenciaram aspectos compatíveis com pancreatite aguda acompanhada de derrame peritoneal na goteira parieto-cólica direita e abscesso intra-peritoneal. Foi medicada com piperacilina e tazobactam durante 14 dias e realizou drenagem percutânea guiada por TC, tendo alta cerca de um mês após o exame. No terceiro caso, sete dias após a CPRE, o doente apresentou febre, tendo-se verificado aumento dos parâmetros inflamatórios e das provas hepáticas. A ecografia abdominal revelou dilatação das vias biliares intra-hepáticas à esquerda. Manteve piperacilina com tazobactam e foi submetido a nova CPRE, onde se verificou obstrução da prótese anteriormente colocada, pelo que se procedeu à substituição da mesma. Posteriormente, a TC abdominal evidenciou abscesso hepático, pelo que se procedeu à punção aspirativa do mesmo. As culturas foram positivas para cocos e bacilos gram-negativos, tendo iniciado vancomina e imipenem, que manteve durante quatro semanas, tendo evoluído favoravelmente.

Observou-se uma complicação do foro cardiovascular, que consistiu em bradicardia e dessaturação durante o exame, condicionando a interrupção do mesmo com necessidade de suporte ventilatório.

Registaram-se ainda sete casos de complicações auto-limitadas: três casos de colestase (4,6%), três casos de síndrome febril (4,6%) e um caso de hemorragia (1,5%).

Nos três casos de colestase pós-CPRE verificou-se um aumento das enzimas de colestase e citólise, sem sintomas ou sinais associados e sem necessidade de antibioterapia, condicionando prolongamento do tempo de hospitalização entre dois a três dias.

Os casos síndrome febril pós-CPRE foram auto-limitados (24-48h), sem necessidade de antibioterapia, condicionando aumento dos parâmetros inflamatórios e

prolongamento do tempo de hospitalização por dois a cinco dias.

Verificou-se um caso de hemorragia após esfínterectomia ampla, auto-limitada.

## **2. Doentes não transplantados**

Neste grupo, 56,9% dos exames foram realizados em doentes do sexo masculino, com idade média de 67 anos (entre 27 e 93 anos) (Tabela 1).

A litíase das vias biliares foi a indicação mais frequente para CPRE no grupo de doentes não transplantados (36,9%), seguindo-se a dilatação das vias biliares (26,2%), a colangite aguda (12,3%), a revisão de prótese (10,8%), a colestase (10,8%) e a estenose das vias biliares (1,5%) (Tabela 4).

No grupo de doentes não transplantados verificou-se litíase das vias biliares em 26 exames (40%) e estenoses em 9 (13,8%). Os restantes exames foram normais ou revelaram alterações sem significado patológico (Tabela 5).

Verificaram-se 11 casos de complicações pós-CPRE neste grupo de doentes (Tabela 6): cinco casos de hemorragia (7,7%), dois casos de colangite aguda (3,1%), dois casos de pancreatite aguda (3,1%), um caso de colestase pós-CPRE (1,5%) e um caso de perfuração do duodeno (1,5%).

Relativamente aos casos de hemorragia, num dos casos foi necessária hemostase endoscópica num doente com distúrbio da coagulação. Os restantes foram auto-limitados. Verificou-se resolução total dos casos de pancreatite aguda com terapêutica de suporte ao fim de dois a quatro dias.

Os casos de colangite aguda foram abordados com antibioterapia (imipenem ou piperacilina e tazobactam), tendo-se verificado resolução clínica e laboratorial seis a dez dias depois.

No caso de colestase pós-CPRE, apesar da antibioterapia instituída com ciprofloxacina e piperacilina com tazobactam, verificou-se persistência das alterações

analíticas ao fim de sete dias. O doente foi submetido a nova CPRE, que não revelou alterações, verificando-se melhoria progressiva do quadro de colestase.

Verificou-se um caso de perfuração do duodeno durante a cateterização das vias biliares. O doente foi submetido a cirurgia de urgência, **com encerramento da perfuração**, tendo evoluído favoravelmente.

### **3. Doentes transplantados versus não transplantados**

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos no que respeita ao sexo ( $p > 0,05$ ). Relativamente à idade, as CPRE foram realizadas em doentes com faixa etária superior no grupo dos não transplantados (67 anos vs 48 anos,  $p < 0,001$ ) (Tabela 1).

Globalmente, as complicações pós-CPRE foram mais frequentes no grupo dos doentes transplantados (30,8% vs 16,9%). No entanto, não foram registadas diferenças estatisticamente significativas ( $p > 0,05$ ) entre os grupos (Tabela 6).

As complicações infecciosas – síndrome febril, colangite aguda, abcesso intra-abdominal - foram mais frequentes no grupo dos doentes transplantados (16,9% vs 3,1%), tendo-se verificado diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ( $p = 0,015$ ). No entanto, se considerarmos estas complicações isoladamente, não se registaram diferenças entre os grupos. A pancreatite aguda (6,2% vs 3,1%) e a colestase pós-CPRE (4,6% vs 1,5%) foram também mais frequentes no grupo de doentes transplantados. Neste grupo, registou-se ainda uma complicação do foro cardiovascular. A hemorragia, por outro lado, foi mais frequente no grupo de doentes não transplantados (7,7% vs 1,5%). O único caso de perfuração descrito, ocorreu neste grupo de doentes.

Em ambos os grupos, estudaram-se os factores de risco associados aos seis casos de pancreatite aguda, tendo-se verificado que a esfínterectomia ( $p = 0,004$ ), o pré-corte ( $p = 0,001$ ) e a cateterização/injeção de contraste no Wirsung ( $p = 0,001$ ) aumentaram o risco de desenvolver esta complicação.

## DISCUSSÃO

As complicações biliares ocorrem em 6 a 37% dos doentes submetidos a transplante hepático, sendo o diagnóstico e tratamento precoces indispensáveis para diminuir a morbi-mortalidade destes doentes (4–12).

Nos últimos anos, a abordagem endoscópica tem vindo a substituir a cirurgia no tratamento das complicações biliares pós-transplante (2), sendo a CPRE, atualmente, o método terapêutico de primeira linha nestas situações (4–6,10,15). No entanto, a sua utilização está limitada aos transplantes cuja reconstrução biliar foi realizada através de CC. Trata-se de uma técnica complexa com taxas de sucesso terapêutico que variam entre 77,3% e 100% (5,6). As complicações descritas em doentes transplantados ocorrem em 0,7 a 23% dos casos e incluem hemorragia, pancreatite aguda, colangite aguda, perfuração e morte (4–7,9,10,13,19).

Até à data, a maioria dos trabalhos que avaliaram as complicações pós-CPRE nos doentes transplantados não apresentam um grupo controlo. Sanna C. *et al* compararam os dois grupos e concluíram que as complicações em doentes transplantados são semelhantes às complicações em doentes não transplantados. No entanto, verificou-se heterogeneidade entre os grupos, nomeadamente no que respeita ao sexo e à idade ( $p < 0,001$ ) (9).

No presente estudo, a taxa global de complicações pós-CPRE foi superior no grupo de doentes transplantados (30,8% vs 16,9%), não se tendo registado diferenças estatisticamente significativas ( $p > 0,05$ ) entre os dois grupos.

Verificou-se uma taxa de complicações pós-CPRE em doentes transplantados superior à descrita na literatura. No entanto, neste trabalho foram consideradas complicações

como o síndrome febril e a colestase pós-CPRE, não avaliadas em estudos anteriores. Tratam-se de casos auto-limitados, incluídos neste estudo uma vez que condicionaram prolongamento do tempo de hospitalização. Além disso, de acordo com os critérios de Cotton P.B. *et al*, a maioria das complicações registadas foram ligeiras a moderadas, determinando um curto período de internamento, com evolução favorável.

Nos doentes transplantados verificou-se apenas uma complicação grave: pancreatite aguda complicada por abscesso intra-peritoneal com necessidade de drenagem percutânea guiada por TC e um período de internamento de cerca de um mês.

### **1. Complicações infecciosas**

Adriulli A. *et al* realizaram uma meta-análise que incluiu 21 estudos prospectivos acerca das complicações pós-CPRE na população em geral, tendo verificado um taxa de infecção de 1,44% (21).

A incidência de infecção pós-CPRE descrita em doentes transplantados varia entre 0,7 a 7,6% (5,7,9,19). Uma estudo retrospectivo acerca da utilidade da antibioterapia na prevenção da colangite aguda em 11484 doentes submetidos a CPRE, verificou que o transplante hepático era a única variável que aumentava consideravelmente o risco de infecção após a CPRE, apesar da antibioterapia profilática. Mesmo neste grupo o risco de infecção foi baixo (1,2%) (22).

No presente estudo, a taxa de complicações infecciosas pós-CPRE foi superior à descrita na literatura, quer no grupo de doentes transplantados (16,9%), quer nos doentes não transplantados (3,1%). Saliente-se, uma vez mais, que neste estudo foram incluídas complicações auto-limitadas, como o síndrome febril. As infecções foram mais frequentes no grupo dos doentes transplantados relativamente aos doentes não



transplantados: síndrome febril (4,6% vs 0%), colangite aguda (7,7% vs 3,1%) e abscesso intra-abdominal (4,6% vs 0%). Quando avaliadas em conjunto, registaram-se diferenças estatisticamente significativas ( $p = 0.015$ ) entre os grupos, provavelmente associadas à imunossupressão utilizada nos doentes transplantados.

## **2. Hemorragia**

Segundo Adriulli A. *et al*, a hemorragia ocorre em cerca de 1,3% das CPRE em geral (21). No que respeita aos doentes transplantados, a taxa descrita para esta complicação varia entre 0,5 e 3,8% (4,7,9,13,19). A esfínterectomia é o único factor de risco bem estabelecido (23).

Tenca A. *et al* compararam o risco de hemorragia após esfínterectomia endoscópica em 49 doentes transplantados relativamente a um grupo controlo de 202 doentes e concluíram que o primeiro grupo apresentava um risco significativamente maior. No entanto, as causas para o maior número de hemorragias registadas nos doentes transplantados não foram esclarecidas (24).

No nosso estudo, verificou-se que a hemorragia foi mais frequente no grupo de doentes não transplantados (7,7% vs 1,5%), não se tendo registado diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos ( $p > 0,05$ ). A taxa desta complicação nos doentes transplantados foi semelhante à já documentada.

Globalmente, não se verificou associação entre a esfínterectomia ou pré-corte e a ocorrência hemorragia.

### 3. Pancreatite aguda

A pancreatite aguda pós-CPRE verifica-se em cerca de 3,5% da população em geral (21). Nos doentes transplantados, esta taxa é muito variável, ocorrendo entre 0,1 a 15% dos casos (4–7,9,10,13,19).

Os principais factores risco incluem: antecedentes pessoais de pancreatite, dilatação da papila de Vater com balão, esfínterectomia, pré-corte, injeção de contraste na via pancreática e disfunção do esfíncter de Oddi (23).

Kobayashi N. *et al* compararam a taxa de pancreatite aguda pós-CPRE em 40 procedimentos efectuados em 12 doentes transplantados relativamente a 250 exames realizados em 115 doentes com estenoses de causa maligna. Concluíram que o transplante hepático era um factor de risco importante para pancreatite aguda pós-CPRE (25).

O nosso estudo mostrou que a pancreatite aguda foi mais frequente no grupo dos doentes transplantados (6,2% vs 3,1%,  $p > 0,05$ ), com incidências sobreponíveis às já descritas.

No grupo de doentes transplantados, a esfínterectomia foi precedida por pré-corte, em todos os casos de pancreatite aguda. No que respeita aos doentes não transplantados, verificaram-se dois casos de pancreatite aguda. Num dos casos, o acesso à via biliar só foi possível após pré-corte e esfínterectomia, tendo ocorrido cateterização accidental do Wirsung que motivou colocação de prótese pancreática de protecção. No segundo caso, não foram encontrados factores de risco.

Em concordância com os estudos já realizados, a realização de esfínterectomia ( $p=0,004$ ), pré-corte ( $p=0,001$ ) e cateterização/injeção de contraste no wirsung ( $p = 0,001$ ) associaram-se a um maior risco de pancreatite aguda pós-CPRE.

Constituem limitações deste estudo o facto de se tratar de uma análise retrospectiva e o número de casos incluídos na amostra.

## CONCLUSÃO

No global, as complicações pós-CPRE são semelhante nos doentes transplantados e nos não transplantados. A maioria das complicações foram ligeiras a moderadas, condicionando curto período de internamento e com evolução favorável.

As complicações infecciosas são mais frequentes nos doentes transplantados. Tendo em conta que são doentes particularmente susceptíveis a este tipo de complicação, devido à imunossupressão, será importante rever a profilaxia antibiótica e eventualmente manter a antibioterapia após a realização da CPRE.

A pancreatite aguda foi mais frequente no grupo dos doentes transplantados, confirmando-se a associação entre esfínterectomia, pré-corte e cateterização /injeção de contraste no Wirsung e a ocorrência desta complicação.

A CPRE deverá ser a abordagem inicial face a complicações biliares em doentes transplantados. No entanto, é fundamental realizar um selecção criteriosa dos doentes por forma a minimizar as complicações decorrentes desta técnica

## **AGRADECIMENTOS**

É com muita satisfação que dedico este espaço a todos aqueles que contribuíram para a realização deste trabalho

Em primeiro lugar, um profundo agradecimento ao meu orientador, Professor Doutor Luís Tomé, por todo o apoio, dedicação, competência e disponibilidade demonstradas em todas as fases deste trabalho. O seu contributo foi inestimável.

Agradeço ao Dr. Dário Gomes, pela oportunidade que me deu de assistir à realização das CPRE.

À minha irmã Vera, um agradecimento muito especial pelo apoio incansável, pelos conhecimentos partilhados e pelos inúmeros esclarecimentos que prestou, os quais foram fundamentais para a realização deste trabalho.

Os meus sinceros agradecimentos ao Dr. João Casalta, pela disponibilidade e preciosa ajuda prestada na análise estatística.

Uma nota de apreço ainda às secretárias do serviço de Gastrenterologia, que prontamente disponibilizaram todo material necessário à recolha de dados.

Finalmente, mas não menos importante, um agradecimento a toda a minha família e amigos pelo carinho, incentivo e apoio incondicional ao longo destes anos.

## BIBLIOGRAFIA

1. Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the Liver in Humans. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1963;117(May 1963):659–76.
2. Greif F, Bronsther OL, Van Thiel DH, Casavilla A, Iwatsuki S, Tzakis A, et al. The incidence, timing, and management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Annals of surgery*. 1994;219(1):40–5.
3. Krok KL, Cárdenas A, Thuluvath PJ. Endoscopic management of biliary complications after liver transplantation. *Clinics in liver disease*. 2010;14(2):359–71.
4. Rerknimitr R, Sherman S, Fogel EL, Kalayci C, Lumeng L, Chalasani N, et al. Biliary tract complications after orthotopic liver transplantation with choledochocholedochostomy anastomosis: endoscopic findings and results of therapy. *Gastrointestinal endoscopy*. 2002;55(2):224–31.
5. Park JS, Kim M-H, Lee SK, Seo DW, Lee SS, Han J, et al. Efficacy of endoscopic and percutaneous treatments for biliary complications after cadaveric and living donor liver transplantation. *Gastrointestinal endoscopy*. 2003;57(1):78–85.
6. Martins FP, De Paulo GA, Conceição RD, Zurstrassen MP, Thomé T, Ferraz-Neto B-H, et al. Incidence, risk factors and ERCP outcome for biliary complications after cadaveric OLT. *Hepato-gastroenterology*. 2011;58(107-108):732–7.
7. Elmunzer BJ, Debenedet AT, Volk ML, Sonnenday CJ, Waljee AK, Fontana RJ, et al. Clinical yield of diagnostic ERCP in orthotopic liver transplant recipients with suspected biliary complications. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2012;(1).

8. Barritt a S, Miller CB, Hayashi PH, Dellon ES. Effect of ERCP utilization and biliary complications on post-liver-transplantation mortality and graft survival. *Digestive diseases and sciences*. 2010;55(12):3602–9.
9. Sanna C, Saracco GM, Reggio D, Moro F, Ricchiuti A, Strignano P, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with biliary complications after orthotopic liver transplantation: outcomes and complications. *Transplantation proceedings*. Elsevier Inc.; 2009;41(4):1319–21.
10. Thuluvath PJ, Atassi T, Lee J. An endoscopic approach to biliary complications following orthotopic liver transplantation. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2003;23(3):156–62.
11. Gunawansa N, McCall JL, Holden A, Plank L, Munn SR. Biliary complications following orthotopic liver transplantation: a 10-year audit. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2011;13(6):391–9.
12. Abdullah K, Abdeldayem H, Hali WO, Hemsy B, Sarrag I, Abdulkareem A. Incidence and management of biliary complications after orthotopic liver transplantation: ten years' experience at King Fahad National Guard Hospital. *Transplantation proceedings*. 2005;37(7):3179–81.
13. Buxbaum JL, Biggins SW, Bagatelos KC, Ostroff JW. Predictors of endoscopic treatment outcomes in the management of biliary problems after liver transplantation at a high-volume academic center. *Gastrointestinal endoscopy*. Elsevier Inc.; 2011;73(1):37–44.
14. Graziadei IW, Schwaighofer H, Koch R, Nachbaur K, Koenigsrainer A, Margreiter R, et al. Long-Term Outcome of Endoscopic Treatment of Biliary Strictures After Liver Transplantation. 2006;718–25.
15. Pfau PR, Kochman ML, Lewis JD, Long WB, Lucey MR, Olthoff K, et al. Endoscopic management of postoperative biliary complications in orthotopic liver transplantation. *Gastrointestinal endoscopy*. 2000;52(1):55–63.

16. Tabibian JH, Asham EH, Goldstein L, Han SH, Saab S, Tong MJ, et al. Endoscopic treatment with multiple stents for post-liver-transplantation nonanastomotic biliary strictures. *Gastrointestinal endoscopy*. American Society for Gastrointestinal Endoscopy; 2009;69(7):1236–43.
17. Tomé L, Furtado L. Complicações biliares isquémicas após transplantação. *Jornal Português de Gastrenterologia*. 1997;
18. Adler DG, Baron TH, Davila RE, Egan J, Hirota WK, Leighton J a, et al. ASGE guideline: the role of ERCP in diseases of the biliary tract and the pancreas. *Gastrointestinal endoscopy*. 2005;62(1):1–8.
19. Balderramo D, Bordas JM, Sendino O, Abraldes JG, Navasa M, Llach J, et al. Complications after ERCP in liver transplant recipients. *Gastrointestinal endoscopy*. Elsevier Inc.; 2011;74(2):285–94.
20. Cotton PB, Lahman G, Vennes J, Geenen JE, Russel ECG, Meyers WC, et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointestinal endoscopy*. 1991;
21. Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, Niro G, Valvano MR, Spirito F, et al. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *The American journal of gastroenterology*. 2007;102(8):1781–8.
22. Cotton PB, Connor P, Rawls E, Romagnuolo J. Infection after ERCP, and antibiotic prophylaxis: a sequential quality-improvement approach over 11 years. *Gastrointestinal endoscopy*. 2008;67(3):471–5.
23. Anderson M a, Fisher L, Jain R, Evans J a, Appalaneni V, Ben-Menachem T, et al. Complications of ERCP. *Gastrointestinal endoscopy*. 2012;75(3):467–73.
24. Tenca A, Pugliese D, Consonni D, Cantù P, Rossi G, Francesca Donato M, et al. Bleeding after sphincterotomy in liver transplanted patients with biliary complications. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2011;23(9):778–81.



25. Kobayashi N, Kubota K, Shimamura T, Watanabe S, Kato S, Suzuki K, et al. Complications of the treatment of endoscopic biliary strictures developing after liver transplantation. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2011;18(2):202–10.