



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

FRANCISCO NUNO CORTE-REAL MARTINS

Colangite pós-CPRE: epidemiologia e fatores de risco

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE GASTROENTEROLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSOR DOUTOR NUNO MIGUEL PERES DE ALMEIDA
DOUTOR LUÍS PEDRO AMARAL SANTOS

MARÇO/2023



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

COLANGITE PÓS-CPRE: EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO

Francisco Nuno Corte-Real Martins¹, Luís Pedro Amaral Santos², Nuno Miguel Peres de Almeida^{1,2}

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

² Serviço de Gastrenterologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Francisco Nuno Corte-Real Martins
Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra (Pólo III)
Azinhaga de Santa Comba, Celas
3000-548 Coimbra, Portugal
E-mail institucional: uc2016224813@student.uc.pt

Índice

Resumo.....	5
<i>Abstract</i>	6
Introdução.....	7
Materiais e métodos.....	9
Resultados.....	12
Discussão.....	20
Conclusão.....	24
Bibliografia.....	25

Índice de tabelas e figuras

Tabela 1 Caracterização demográfica da amostra	12
Tabela 2 Indicações para realização de CPRE	13
Tabela 3 Taxa de complicações pós-CPRE	14
Tabela 4 Análise bivariada dos fatores de risco para colangite pós-CPRE.....	16
Tabela 5 Análise multivariada dos fatores de risco para colangite pós-CPRE.....	19
Figura 1 <i>Timing</i> de ocorrência de colangite pós-CPRE.....	15

Abreviaturas

CEP – Colangite Esclerosante Primária

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

CPRE – Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica

ESGE – *European Society of Gastrointestinal Endoscopy*

ETE – Esfincterotomia Endoscópica

IV – Intravenoso

TH – Transplante Hepático

Resumo

Introdução: Ainda que a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) seja uma técnica relativamente segura, a incidência de complicações pós-CPRE é superior relativamente às dos restantes procedimentos endoscópicos. Note-se que os fatores de risco para colangite pós-CPRE não estão bem definidos e que esta complicação é particularmente importante pela crescente preocupação com as infeções relacionadas com o duodenoscópio. Portanto, o objetivo do nosso estudo é analisar a epidemiologia e caracterizar os fatores de risco para o desenvolvimento de colangite pós-CPRE, assim como identificar possíveis estratégias de mitigação.

Materiais e métodos: Estudo de coorte retrospectivo e observacional que incluiu 327 CPRE não consecutivas, realizadas entre Janeiro de 2021 e Dezembro de 2022 no Serviço de Gastrenterologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Analisámos vários fatores relacionados com o doente e com o procedimento como possíveis fatores de risco para colangite pós-CPRE. Efetuámos a análise bivariada e multivariada para identificar fatores de risco independentes para esta complicação.

Resultados: A incidência global de complicações foi de 20,2%. Ocorreram 15 casos (4,6%) de colangite pós-CPRE. Na maioria dos casos (60,0%), o diagnóstico de colangite pós-CPRE foi realizado no primeiro dia pós-CPRE. A idade média dos doentes com colangite pós-CPRE foi de $68,1 \pm 12,0$ anos e dois terços (66,7%) eram do sexo masculino. A análise bivariada demonstrou que a colangite esclerosante primária (CEP) foi fator de risco e a profilaxia antibiótica fator protetor para colangite pós-CPRE ($p < 0,050$). Na análise multivariada verificou-se que a CEP e a colangioscopia foram fatores de risco independentes para colangite pós-CPRE ($p < 0,050$) e não foram identificados fatores com potencial protetor.

Conclusão: Concluimos que a CEP e a colangioscopia foram fatores de risco independentes para colangite pós-CPRE. A profilaxia antibiótica deve ser considerada em determinadas circunstâncias.

Palavras-chave: Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica, Colangite Pós-CPRE, Fatores de Risco, Colangite Esclerosante Primária, Colangioscopia

Abstract

Introduction: Even though endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is a relatively safe technic, the rate of post-ERCP complications is higher when compared to other endoscopic procedures. Note that the risk factors for post-ERCP cholangitis are not well defined and that this complication is particularly important due to the rising concern about infections related to the duodenoscope. Therefore, the goal of our study is to analyse the epidemiology and characterise the risk factors for the development of post-ERCP cholangitis, as well as to identify possible mitigation strategies.

Materials and methods: Retrospective and observational cohort study which included 327 non-consecutive ERCP, performed between January 2021 and December 2022 in the Gastroenterology Department of Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. We analysed multiple factors related to the patient and the procedure as possible risk factors for post-ERCP cholangitis. We performed a bivariate and multivariate analysis to identify independent risk factors for this complication.

Results: The incidence rate for complications was 20.2%. There were 15 cases (4.6%) of post-ERCP cholangitis. The mean age of the patients with post-ERCP cholangitis was $68,1 \pm 12,0$ years and two-thirds (66,7%) were male. In most cases (60,0%), post-ERCP cholangitis was diagnosed on the first-day post-ERCP. The bivariate analysis demonstrated that primary sclerosing cholangitis (PSC) was a risk factor and that antibiotic prophylaxis was a protective factor for post-ERCP cholangitis ($p < 0.050$). In the multivariate analysis we verified that the PSC and the cholangioscopy were independent risk factors for post-ERCP cholangitis ($p < 0,050$) and no potential protective factors were identified.

Conclusion: We concluded that PSC and cholangioscopy were independent risk factors for post-ERCP cholangitis. Antibiotic prophylaxis should be considered in some cases.

Keywords: Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography, Post-ERCP Cholangitis, Risk Factors, Primary Sclerosing Cholangitis, Cholangioscopy

Introdução

A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) é um procedimento endoscópico que permite a avaliação direta da anatomia pancreatobiliar através da técnica de fluoroscopia¹. Inicialmente, a CPRE era uma técnica diagnóstica. Porém, a introdução da esfínterectomia endoscópica (ETE) e das técnicas de remoção de cálculos permitiram que também fosse utilizada como método terapêutico^{1,2}. Nas últimas décadas, o papel da CPRE alterou-se. Ou seja, a CPRE, que era um procedimento fundamentalmente diagnóstico, passou a ser utilizada com um propósito essencialmente terapêutico¹⁻³, sendo apenas utilizada para diagnóstico nos casos em que se antecipa uma intervenção terapêutica². Por este motivo, o número de CPRE realizadas com intuito terapêutico tem vindo a aumentar progressivamente, ao mesmo tempo que se assiste a uma diminuição do número de CPRE realizadas com objetivos diagnósticos¹. Para esta mudança de paradigma contribuiu não só o aumento da prevalência de litíase biliar⁴, mas também o surgimento de outras técnicas de imagem e endoscópicas com excelente acuidade diagnóstica, como a colangiopancreatografia por ressonância magnética e a ecoendoscopia, respetivamente¹⁻⁴. Deste modo, a CPRE permite o tratamento de várias patologias das vias biliares e pancreáticas, incluindo, por exemplo, coledocolitíase, colangite aguda e estenoses da via biliar ou do Wirsung⁵, através da ETE, extração de cálculos, colocação de próteses ou dilatação de estenoses⁴.

Embora seja considerada uma técnica pouco invasiva⁵, tem-se verificado que a taxa de complicações pós-CPRE tem aumentado¹. Adicionalmente, a incidência de complicações decorrentes da CPRE é superior face às dos restantes procedimentos endoscópicos⁶, com uma taxa de complicações que excede os 10%⁷. As complicações mais comuns correspondem à pancreatite (3,5-9,7%), colangite (0,5-3%), hemorragia (0,3-9,6%), colecistite (0,5-5,2%), perfuração (esófago, estômago, duodeno ou via biliar) (0,08-0,6%)⁶ e migração distal (4-6%)⁸ ou proximal (3%)⁹ de prótese. Para além dos imprevisíveis efeitos adversos associados à sedação anestésica, podem ainda ocorrer outras complicações cardiopulmonares, visto que durante a CPRE pode haver uma redução do fluxo sanguíneo miocárdico, mesmo em doentes sem doença cardíaca conhecida^{10,11}. O insucesso da técnica também pode ser interpretado como uma complicação, uma vez que pode implicar a progressão da doença, uma segunda CPRE, a necessidade de uma intervenção cirúrgica e, ainda, um aumento da morbidade ou até da mortalidade¹². Assim, é essencial ter conhecimento destas complicações. Em primeiro lugar, para que haja uma seleção adequada dos doentes, de modo a evitar uma exposição desnecessária à CPRE e aos riscos a esta associados, recorrendo, quando indicado, a técnicas menos invasivas¹³. A realização da CPRE deve ser criteriosamente ponderada, avaliando-se o risco-benefício de cada doente.

Em segundo lugar, de modo a fornecer ao doente as informações necessárias aquando do consentimento informado⁶. E, por último, para que seja possível realizar uma abordagem correta ao doente através da introdução de eventuais estratégias profiláticas e de um seguimento adequado no caso de complicações⁶. O reconhecimento precoce e a abordagem adequada perante possíveis complicações são fundamentais para a redução da morbilidade e mortalidade associadas ao procedimento³.

A colangite pós-CPRE apresenta-se como a segunda complicação mais frequente, apresentando uma incidência de 0.5-3% e uma taxa de mortalidade de 0.1%⁶. Esta complicação tem sido alvo de particular interesse nos últimos anos sobretudo devido à crescente consciencialização acerca das infeções relacionadas com o duodenoscópio^{6,14,15}. Todavia os seus fatores de risco ainda não estão bem definidos⁵.

Dada a sua frequência e a conseqüente sobrecarga no sistema de saúde é crucial obter dados atualizados sobre a sua incidência para que os profissionais de saúde estejam cientes deste risco. Portanto, o objetivo deste estudo é analisar a epidemiologia e caracterizar os fatores de risco para o desenvolvimento de colangite pós-CPRE, assim como identificar possíveis estratégias de mitigação.

Materiais e métodos

Desenho do estudo

Este trabalho consistiu num estudo de coorte retrospectivo e observacional regido de acordo com os princípios legais e éticos estabelecidos pela Declaração de Helsínquia. Tendo em conta estas normas, foi pedido parecer à Comissão de Ética do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC). Durante a realização do trabalho foram garantidas todas as condições para proteção e anonimização dos dados.

População em estudo

Foram recolhidos dados de 327 CPRE não consecutivas, realizadas entre Janeiro de 2021 e Dezembro de 2022 no Serviço de Gastrenterologia do CHUC.

O grupo clínico em estudo integrou os doentes que desenvolveram colangite pós-CPRE. O diagnóstico de colangite pós-CPRE baseou-se nos critérios estabelecidos pela *European Society of Gastrointestinal Endoscopy* (ESGE): temperatura superior a 38° e agravamento dos parâmetros de colestase durante pelo menos 24 horas⁶. Relativamente ao *timing*, consideraram-se todas as colangites que ocorreram até 30 dias após a CPRE.

Por outro lado, pertenceram ao grupo de controlo todos os doentes que não foram diagnosticados com colangite pós-CPRE.

Colheita de dados

Pela análise do processo clínico foram recolhidas, para todas as CPRE, as características demográficas dos doentes em estudo (sexo e idade), os antecedentes pessoais, as indicações para CPRE, a dose de radiação, os procedimentos efetuados durante a CPRE, bem como as complicações, terapêuticas profiláticas e mortalidade (aos 6 e 12 meses). No que respeita aos doentes com colangite pós-CPRE, registou-se, ainda, o *timing* da complicação e os microrganismos isolados em hemocultura.

Consideraram-se os antecedentes pessoais de colangite esclerosante primária (CEP), pancreatite crónica, transplante hepático (TH), cirrose, doença renal crónica terminal (doentes com taxa de filtração glomerular inferior a 15 mL/min/1.73 m²), trombocitopenia, terapêutica antiagregante e/ou anticoagulante, alterações da anatomia do trato gastrointestinal (doentes submetidos a cirurgias que implicaram reconstrução do trato gastrointestinal e vias biliares) e, ainda, antecedentes de complicações pós-CPRE e de ETE prévia.

As indicações para CPRE analisadas incluíram: coledocolitíase sem infecção associada, estenose da anastomose pós-TH, colangite aguda (etiologia litiásica ou maligna), estenose das vias biliares, icterícia obstrutiva maligna, adenoma da papila (suspeita diagnóstica ou para papilectomia endoscópica), ampuloma, pancreatite aguda litiásica, fuga biliar (pós-TH e pós-colecistectomia), revisão de prótese (remoção, substituição ou colocação de prótese nas vias pancreato-biliares), estenose do Wirsung, litíase do Wirsung, dilatação das vias biliares, *leak* pancreático, hemobiloperitoneu e suspeita de fístula coledocoduodenal.

Na abordagem à papila de Vater, considerou-se canulação difícil da via biliar sempre que se confirmou pelo menos um dos seguintes critérios: mais de 5 contactos com a papila durante a canulação, canulação efetuada mais de 5 minutos após a visualização da papila ou mais de uma canulação não intencional do canal pancreático¹⁶. Por outro lado, sempre que não se conseguiu aceder à via biliar considerou-se CPRE impossível. A ETE, a esfínteroplastia com balão e o pré-corte foram técnicas utilizadas para facilitar a canulação ou a extração de cálculos.

A abordagem das vias biliares incluiu outros procedimentos como: litotricia mecânica, dilatação de estenose com balão, colocação de prótese biliar, colangioscopia e colheita de biópsias. Os métodos utilizados para a extração mecânica de cálculos foram o balão extrator e o cesto Dormia.

A profilaxia antibiótica efetuada incluiu os seguintes esquemas administrados 60 a 120 min antes da CPRE: ciprofloxacina (500 mg oral ou 400 mg intravenoso – IV), piperacilina/tazobactam (4000mg + 500mg IV), ceftazidima (1000mg IV), ceftriaxone (1000mg IV), ampicilina (2000mg IV), ciprofloxacina (500 mg oral ou 400 mg IV) + ampicilina (2000mg IV), ciprofloxacina (500 mg oral ou 400 mg IV) + linezolid (600mg IV), piperacilina/tazobactam (4000mg + 500mg IV), + ampicilina (2000mg IV) e meropenem (1000mg IV) + ampicilina (2000mg IV). A profilaxia da pancreatite aguda incluiu a administração de indometacina (100 mg, via retal), perfusão de lactato de ringer e/ou colocação de prótese pancreática.

Análise estatística

Os dados recolhidos foram analisados com recurso ao programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 29, com um nível de significância definido para $p < 0,050$.

Inicialmente procedeu-se à estatística descritiva para caracterizar a amostra em estudo. Avaliou-se a normalidade das variáveis quantitativas segundo o Teste de Kolmogorov-Smirnov, 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-Student para variáveis com uma distribuição normal e com o teste de Mann-Whitney para variáveis que não apresentaram uma distribuição normal.

De acordo com as regras de *Cochran*, o teste Qui-quadrado e o teste exato de Fisher foram utilizados para determinar correlação entre variáveis qualitativas e colangite pós-CPRE.

Tendo em conta a análise bivariada, realizou-se uma regressão logística multivariada para determinar os fatores de risco e os protetores para colangite pós-CPRE e a sua importância relativa.

Resultados

Foram analisadas um total de 327 CPRE, sendo que a maioria foi realizada em doentes do sexo masculino (66,7%). A média etária dos doentes à data da CPRE foi de $64,7 \pm 17,3$ anos, e 64,8% dos doentes tinham idade igual ou superior a 60 anos. A análise demográfica da amostra está representada na Tabela 1.

Tabela 1 | Caracterização demográfica da amostra

Características	(n=327)
Sexo	
Masculino	218 (66,7)
Feminino	109 (33,3)
Idade (anos)	$64,7 \pm 17,3$
Grupo etário	
< 60 anos	115 (35,2)
≥ 60 anos	212 (64,8)

Os valores indicados são n (%) ou média \pm DP
Abreviaturas: DP – Desvio-Padrão

As principais indicações para a realização de CPRE foram a coledocolitíase (29,4%), a estenose da anastomose pós-TH (27,8%) e a colangite aguda litiásica (13,5%), como representado na Tabela 2.

Tabela 2 | Indicações para realização de CPRE

Indicações para CPRE	n=327, (%)
Coledocolitíase	96 (29,4)
Estenose da anastomose pós-TH	91 (27,8)
Colangite aguda	
Litiásica	44 (13,5)
Neoplasia pâncreas	3 (0,9)
Neoplasia VB	1 (0,3)
Colangiocarcinoma	1 (0,3)
Estenose VBP	
Pancreatite Crónica	9 (2,7)
Iatrogénica	6 (1,8)
Maligna	5 (1,5)
Etiologia desconhecida	2 (0,6)
Inflamatória	1 (0,3)
Icterícia obstrutiva maligna	
Neoplasia pâncreas	18 (5,5)
Colangiocarcinoma	9 (2,7)
Metástases hepáticas	4 (1,2)
Neoplasia VB	4 (1,2)
Ampuloma	3 (0,9)
Metástases ganglionares	1 (0,3)
Colangite e pancreatite agudas litiásicas	4 (1,2)
Fuga biliar	
Pós-TH	3 (0,9)
Pós-colecistectomia	2 (0,6)
Outros	20 (6,1)

Abreviaturas: CPRE – Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica; TH – Transplante Hepático; VB – Vesícula Biliar; VBP – Via Biliar Principal

Em 12 casos não foi possível aceder à via biliar – CPRE impossível – pelo que obtivemos uma taxa de sucesso de 96,3%.

Observou-se um total de 66 complicações pós-CPRE que ocorreram na sequência de 59 das CPRE realizadas, o que correspondeu a uma incidência global de 20,2%. Note-se que o número de complicações foi superior ao de CPRE porque alguns doentes sofreram mais do que uma complicação. A complicação mais frequente foi a pancreatite pós-CPRE (7,6%). Observaram-se 15 casos (4,6%) de colangite pós-CPRE. A incidência de complicações decorrentes da CPRE está descrita na Tabela 3.

Tabela 3 | Taxa de complicações pós-CPRE

Complicações	n=66, (%)
Pancreatite	25 (7,6)
Colangite	15 (4,6)
Migração de prótese	
Distal	8 (2,4)
Proximal	4 (1,2)
Hemorragia	8 (2,4)
Colecistite	3 (0,9)
Abcesso hepático	2 (0,6)
Perfuração	1 (0,3)

Abreviaturas: CPRE – Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica

Relativamente ao *timing*, em nove casos (60,0%) o diagnóstico de colangite pós-CPRE foi feito no primeiro dia pós-CPRE, em dois casos (13,3%) no segundo dia pós-CPRE e em quatro casos (26,7%) no terceiro dia pós-CPRE (Fig. 1).

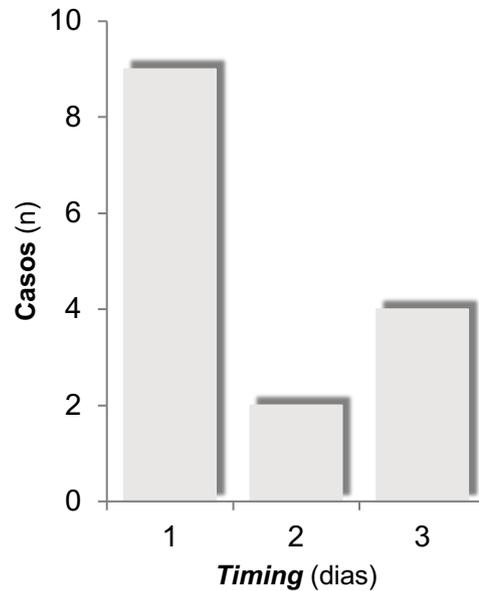


Figura 1 | *Timing* de ocorrência de colangite pós-CPRE

Apenas foram efetuadas colheitas para hemocultura em 8 dos 15 casos de colangite pós-CPRE. Foram isolados microrganismos em 5 (62,5%) das 8 culturas realizadas, sendo que o agente mais frequentemente isolado foi a *Escherichia coli* (40,0%).

Dos 15 casos de colangite pós-CPRE diagnosticados, a maioria ocorreu no sexo masculino (n=10), sendo a média etária ao diagnóstico de $68,1 \pm 12,0$ anos. Não se estabeleceu uma associação estatisticamente significativa com a idade nem com o sexo ($p>0,050$).

Os resultados sugerem que a CEP foi fator de risco para colangite pós-CPRE ($p<0,050$) e que a profilaxia antibiótica demonstrou ser um fator protetor para colangite pós-CPRE ($p<0,050$). Indicação para CPRE, TH, anatomia alterada, CPRE-prévia, colangite pós-CPRE prévia, ETE prévia, canulação difícil, ETE, pré-corte, esfincteroplastia com balão, extração de cálculos, dilatação de estenose, colangioscopia, litotricia e biópsia não foram fatores de risco para colangite pós-CPRE ($p>0,050$). Adicionalmente, a colocação de prótese biliar não foi fator protetor para colangite pós-CPRE ($p>0,050$). A análise bivariada descrita está detalhada na Tabela 4.

Tabela 4 | Análise bivariada dos fatores de risco para colangite pós-CPRE

Fatores em estudo	Colangite pós-CPRE, (n=327)		Valor de p
	Sim	Não	
Sexo			1,000
Masculino	10 (4,6)	208 (95,4)	
Feminino	5 (4,6)	104 (95,4)	
Idade (anos)	$68,1 \pm 12,0$	$64,6 \pm 17,5$	0,587
Grupo etário			0,480
< 60 anos	4 (3,5)	111 (96,5)	
≥ 60 anos	11 (5,2)	201 (94,8)	
Indicação para CPRE			
Estenose da anastomose pós-TH			0,077
Sim	1 (1,1)	90 (98,9)	
Não	14 (5,9)	222 (94,1)	
Coledocolitíase			0,077
Sim	8 (8,2)	89 (91,8)	
Não	7 (3,0)	223 (97,0)	
Icterícia obstrutiva maligna			0,696
Sim	2 (5,1)	37 (94,9)	
Não	13 (4,5)	275 (95,5)	
Colangite aguda litíásica			0,703
Sim	1 (2,2)	44 (97,8)	
Não	14 (5,0)	268 (95,0)	
Estenose VBP			0,611
Sim	0 (0,0)	23 (100)	
Não	15 (4,9)	289 (95,1)	

Tabela 5 | Análise bivariada dos fatores de risco para colangite pós-CPRE (continuação)

Fatores em estudo	Colangite pós-CPRE, (n=327)		Valor de p
	Sim	Não	
TH			0,159
Sim	2 (1,9)	101 (98,1)	
Não	13 (5,8)	211 (94,2)	
Anatomia alterada			0,559
Sim	1 (5,9)	16 (94,1)	
Não	14 (4,5)	296 (95,5)	
CEP			0,027
Sim	2 (33,3)	4 (66,7)	
Não	13 (4,0)	308 (96,0)	
CPRE prévia			0,541
Sim	9 (5,3)	162 (94,7)	
Não	6 (3,8)	150 (96,2)	
Colangite pós-CPRE prévia			0,142
Sim	2/171 (15,4)	11/171 (84,6)	
Não	7/171 (4,4)	151/171 (95,6)	
ETE prévia			0,596
Sim	8/171 (5,2)	147/171 (94,8)	
Não	1/171 (6,3)	15/171 (93,8)	
Canulação difícil			0,530
Sim	4 (5,8)	65 (94,2)	
Não	11 (4,3)	247 (95,7)	
ETE			0,853
Sim	7 (4,8)	138 (95,2)	
Não	8 (4,4)	174 (95,6)	
Pré-corte			0,580
Sim	1 (5,6)	17 (94,4)	
Não	14 (4,5)	295 (95,5)	
Esfincteroplastia com balão			0,147
Sim	5 (9,1)	50 (90,9)	
Não	10 (3,7)	262 (96,3)	
Extração de cálculos			0,558
Sim	7 (5,4)	122 (94,6)	
Não	8 (4,0)	190 (96,0)	
Dilatação de estenose			0,704
Sim	1 (2,2)	45 (97,8)	
Não	14 (5,0)	267 (95,0)	

Tabela 6 | Análise bivariada dos fatores de risco para colangite pós-CPRE (continuação)

Fatores em estudo	Colangite pós-CPRE, (n=327)		Valor de <i>p</i>
	Sim	Não	
Colangioscopia			0,282
Sim	1 (14,3)	6 (85,7)	
Não	14 (4,4)	306 (95,6)	
Litotricia			1,000
Sim	0 (0,0)	6 (100)	
Não	15 (4,7)	306 (95,3)	
Biópsia			1,000
Sim	1 (4,8)	20 (95,2)	
Não	14 (4,6)	292 (95,4)	
Colocação de prótese biliar			0,520
Sim	7 (3,9)	172 (96,1)	
Não	8 (5,4)	140 (94,6)	
Profilaxia Antibiótica			0,028
Sim	3 (1,9)	153 (98,1)	
Não	12 (7,0)	159 (93,0)	

Os valores indicados são n (%) ou média ± DP

Abreviaturas: CEP – Colangite Esclerosante Primária; CPRE – Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica; ETE – Esfincterotomia Endoscópica; TH – Transplante Hepático; VBP – Via Biliar Principal

As variáveis com valor de $p < 0,100$ na análise bivariada foram selecionadas para estabelecer modelos preditivos do desenvolvimento de colangite pós-CPRE com recurso à regressão logística multivariada. Essas variáveis correspondem à CEP, profilaxia antibiótica, coledocolitíase e estenose da anastomose pós-TH. Além destas, decidimos acrescentar ao modelo a variável colangioscopia, visto que é um fator de risco reconhecido pela literatura e uma das situações em que a profilaxia antibiótica está recomendada pela ESGE. Assim, fizeram parte da análise multivariada: CEP, profilaxia antibiótica, coledocolitíase, estenose da anastomose pós-TH e colangioscopia.

O modelo da regressão logística foi estatisticamente significativo, $X^2(4)=3,811$, $p=0,003$ ($p < 0,050$). O modelo permitiu uma redução de 17,2% na incerteza da classificação dos doentes com colangite pós-CPRE e classificou corretamente 96,0% dos casos.

Verificou-se que a CEP (*odds ratio* 0,036; intervalo de confiança 95%, 0,004-0,322; $p=0,003$) e a colangioscopia (*odds ratio* 0,048; intervalo de confiança 95%, 0,007-0,978; $p=0,048$) foram fatores de risco independentes para colangite pós-CPRE. Doentes com CEP apresentaram um risco 27,8 vezes superior de desenvolver colangite pós-CPRE relativamente aos doentes sem CEP. De igual modo, doentes submetidos a colangioscopia tiveram um risco 12,5 vezes superior de desenvolver a mesma complicação em relação aos doentes em que não se realizou colangioscopia. No entanto, observou-se que coledocolitíase e estenose da anastomose pós-TH não foram fatores de risco independentes ($p > 0,050$), assim como se comprovou que a profilaxia antibiótica não foi um fator protetor ($p > 0,050$) para colangite pós-CPRE (Tabela 5).

Tabela 7 | Análise multivariada dos fatores de risco para colangite pós-CPRE

Fatores em estudo	B	Valor de p	OR	IC 95%
CEP	-3,328	0,003	0,036	0,004-0,322
Profilaxia antibiótica	1,451	0,068	4,269	0,897-20,311
Coledocolitíase	-0,806	0,170	0,447	0,141-1,411
Estenose da anastomose pós-TH	0,954	0,420	2,597	0,256-26,342
Colangioscopia	-2,522	0,048	0,080	0,007-0,978

Abreviaturas: CEP- Colangite Esclerosante Primária; CPRE- Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica; IC- Intervalo de Confiança; OR- *Odds Ratio*; TH- Transplante Hepático

Nas 327 CPRE realizadas a taxa de mortalidade aos 6 e 12 meses foi de 5,5% ($n=18$) e 7,6% ($n=25$), respetivamente. A taxa de mortalidade por colangite pós-CPRE foi 0,0%. Verificou-se uma morte (0,3%) diretamente relacionada com a realização da CPRE.

Discussão

Neste estudo obtivemos uma taxa de global de complicações de 20,2%, o que consideramos bastante significativo, dado que vários estudos têm reportado taxas entre 10 e 12%^{17,18}. A complicação mais comum foi a pancreatite pós-CPRE, com uma incidência de 7,6%. Este dado é concordante com o que está descrito na literatura bem como as incidências de migração de prótese (3,6%), hemorragia (2,4%), colecistite (0,9%) e perfuração (0,3%) que observámos neste projeto^{6,8,9}. De igual modo, o facto da *Escherichia coli* ter sido o microrganismo mais frequentemente isolado (40% das culturas realizadas) também está em conformidade com a restante literatura¹⁹⁻²¹. Segundo Jean-Marc Dumonceau *et al.*, a incidência de colangite pós CPRE é de 0,5-3%⁶. A taxa por nós observada, de 4,6%, foi superior. Por outro lado, a taxa de mortalidade por colangite pós-CPRE vai ao encontro dos valores de referência da ESGE⁶.

No nosso trabalho confirmou-se que a CEP foi um fator de risco independente para colangite pós-CPRE. Também na meta-análise de Navneet Natt *et al.* e no estudo de Sanja Y. Bangarulingam *et al.*, se observou que a incidência de colangite pós-CPRE foi significativamente superior em doentes com CEP^{22,23}. Esta doença é caracterizada por um processo inflamatório crónico e difuso que conduz a um processo de fibrose com desenvolvimento de estenoses nas vias biliares intra e extra-hepáticas²²⁻²⁶. As áreas estenóticas condicionam uma obstrução biliar que dificulta e prejudica a drenagem. Como consequência, desenvolve-se um processo de colestase prolongada que potencia uma colonização bacteriana crónica²²⁻²⁴. Estes doentes apresentam, por isso, uma maior predisposição para o desenvolvimento de colangite e, conseqüentemente, colangite pós-CPRE.

A realização de colangioscopia durante o procedimento também demonstrou ser um fator de risco independente para colangite pós-CPRE. De facto, segundo a literatura, a colangioscopia contribui para o aumento do risco de colangite pós-CPRE²⁷. Mais recentemente também se constatou que a colangioscopia esteve associada a bacteriemia em 13,9% dos doentes²⁸. Durante este procedimento irrigam-se as vias biliares com água ou com uma solução salina para provocar a sua distensão e, conseqüentemente, otimizar a sua visualização. Este processo provoca o aumento da pressão intraductal e favorece o refluxo colangiovenoso e colangiolímfático, com translocação de bactérias e toxinas para a rede vascular e linfática, respetivamente, e subsequente bacteriemia²⁷⁻²⁹. Além disso, verificou-se que a taxa de bacteriemia foi superior em doentes com estenoses da via biliar principal submetidos a colangioscopia com realização de biópsias. Este fenómeno explica-se pelo facto de o epitélio da zona estenótica estar sujeito a um processo de colonização bacteriana e a colheita de

biópsias provocar uma disrupção da barreira endotelial, promovendo a translocação bacteriana²⁹. Segundo a nossa análise, a realização de biópsias por si só não esteve associada a um aumento estatisticamente significativo do risco de colangite pós-CPRE (incidências de 4,8% e 4,6% segundo a realização ou não de biópsias).

De acordo com a meta-análise de Merchan *et al.*, a profilaxia antibiótica em doentes submetidos a CPRE reduz o risco de bacteriemia, mas não influencia a incidência de colangite pós-CPRE³⁰. Os nossos resultados são consistentes com estes dados. Neste contexto, o nosso estudo vai também ao encontro daquilo que está preconizado pela ESGE. Uma vez que nas *guidelines* relativas às complicações pós-CPRE, atualizadas em 2020, a profilaxia antibiótica apenas está recomendada em doentes em que se antecipa uma drenagem biliar incompleta (CEP ou obstrução hilar), imunocomprometidos ou submetidos a colangioscopia. Além de não se mostrar benéfica na redução do risco de colangite pós-CPRE, a profilaxia antibiótica por rotina levanta problemas adicionais, visto que promove um aumento das resistências a antibióticos. Em estudos recentes confirmou-se que a taxa de resistências foi superior nos doentes que fazem profilaxia antibiótica (29,3% vs. 5,7%, em doentes submetidos ou não a profilaxia antibiótica, respetivamente)³¹. Outros dados evidenciaram que 53% das bactérias isoladas em doentes diagnosticados com colangite, depois de duas ou mais CPRE, eram resistentes aos antibióticos utilizados na profilaxia³².

No nosso estudo a extração de cálculos não constituiu um fator protetor para colangite pós-CPRE, já que o risco foi semelhante entre os doentes que realizaram extração de cálculos e os que não realizaram (5,4% e 4,0%, respetivamente), contrariamente ao que está descrito na literatura. Segundo a evidência científica, a extração de cálculos permite uma drenagem biliar eficaz, reduzindo, assim, a incidência de colangite pós-CPRE. Contribui, ainda, para a diminuição da pressão biliar, impedindo a translocação bacteriana para a corrente sanguínea⁵. Contudo, é importante reconhecer que neste projeto considerámos extração de cálculos sempre que se removia pelo menos um cálculo da via biliar, independentemente de esta ficar ou não completamente “limpa”. Logo, deparamo-nos com a eventual presença de litíase residual em vários casos. Por conseguinte, no nosso estudo a extração de cálculos não está obrigatoriamente associada a uma via biliar desobstruída e com drenagem biliar eficaz, condições essenciais para evitar o desenvolvimento de colangite pós-CPRE. Por este motivo, podemos justificar que a extração de cálculos não se tenha revelado como fator protetor para colangite pós-CPRE, representando este um eventual enviesamento dos nossos resultados, que assumimos como limitação.

Neste trabalho, doentes com e sem história de CPRE anterior apresentaram risco semelhante de colangite pós-CPRE, com incidências de 5,3% e 3,8%, respetivamente. De acordo com *Min Chen et al.*, o facto de CPRE-prévia ser considerada fator de risco deve-se à realização

de ETE e consequente diminuição da pressão biliar com risco de refluxo do conteúdo duodenal para a árvore biliar⁵. Por esta razão, analisámos ETE prévia como possível fator de risco. Constatámos, no entanto, não haver relação estatisticamente significativa entre ETE-prévia e colangite pós-CPRE. Isto leva-nos a pensar que a ETE talvez possa promover a excreção biliar permitindo uma drenagem eficaz, o que evita um aumento do risco de colangite pós-CPRE. Assim sendo, a eventual proposta de realizar antibioterapia profilática a todos os doentes com antecedentes de ETE prévia parece não ser suportada pelos dados obtidos na análise realizada.

Os resultados alcançados relativamente à idade são discrepantes face àquilo que está descrito na literatura. Segundo Kostrzewska *et al.*, a incidência de colangite pós-CPRE é dependente da idade, na medida em que o risco aumenta 11,4% por ano de vida³³. Porém, neste trabalho não obtivemos uma relação estatisticamente significativa entre a idade e colangite pós-CPRE, pois a incidência foi semelhante entre ambos os grupos etários considerados (3,5% em doentes com menos de 60 anos e 5,2% em doentes com idade igual ou superior a 60 anos).

Tem-se assistido a um aumento dos casos reportados por infeções associadas ao duodenoscópio não relacionadas com falhas nos protocolos de desinfeção. Segundo um estudo realizado na Holanda, 22% dos duodenoscópios mantinham-se contaminados mesmo após desinfeção de alto nível³⁴. Com o intuito de averiguar se estas infeções estavam relacionadas com o *design* do duodenoscópio, Nauzer Forbes *et al.* realizaram um ensaio clínico multicêntrico onde compararam CPRE realizadas com recurso a duodenoscópios com *disposable elevator cap* relativamente às realizadas com os *standard*. Demonstraram não só que duodenoscópios com *disposable elevator cap* apresentaram taxas de contaminação mais baixas após desinfeção, como também apresentaram taxas de *performance* semelhantes aos *standard*. Todavia, contrariamente ao que seria de esperar, taxas de contaminação mais baixas não se traduziram numa menor taxa de complicações, já que para ambos os duodenoscópios a incidência de complicações foi semelhante (8,1% e 7,1%, respetivamente), nomeadamente a de colangite pós-CPRE (0,8% e 1,2%, respetivamente)³⁵. Apesar da crescente sensibilização para esta problemática não nos foi possível avaliar este fator porque no Serviço de Gastrenterologia do CHUC não se faz por rotina pesquisa de contaminantes.

Este estudo apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar é um estudo retrospectivo, o que condiciona a qualidade da colheita de dados na medida em que a falta de informação em alguns processos clínicos constitui um obstáculo à construção da base de dados. Em segundo lugar, apenas diz respeito ao CHUC, pelo que os resultados podem não ser aplicáveis a todos os contextos clínicos. Ainda decorrente do mesmo motivo, a que acresce a pandemia COVID-19 e subsequente impacto nas casuísticas das unidades de endoscopia, o número de casos

foi relativamente baixo e, além disso, o número de certos procedimentos e de complicações também foi reduzido. Em terceiro lugar, não conseguimos analisar as infeções associadas ao duodenoscópio, nem identificar fatores protetores para colangite pós-CPRE de modo a reduzir a incidência desta complicação.

Um dos pontos fortes deste estudo prende-se com o facto de incluir vários procedimentos e antecedentes pessoais como possíveis fatores de risco ou protetores, permitindo uma análise rigorosa das complicações. Para além disso, incluímos todas as complicações que ocorreram nos 30 dias após a CPRE. Por último, apenas dois estudos analisaram os fatores de risco independentes para colangite pós-CPRE em doentes não selecionados⁶, daí que estes fatores ainda não estejam bem definidos. Se associarmos estes dados ao número crescente de CPRE terapêuticas depreendemos a importância desta matéria, o que torna o nosso trabalho clinicamente relevante, visto que é importante reconhecer os indivíduos com alto risco de complicações pós-CPRE para gerir essas situações de forma adequada.

Conclusão

Os resultados que obtivemos vão ao encontro daqueles já divulgados, embora haja poucos trabalhos desenvolvidos neste contexto. Concluimos que a CEP e a colangioscopia foram fatores de risco independentes para colangite pós-CPRE e que a profilaxia antibiótica por rotina não constituiu um fator protetor. Perante estes dados é possível constatar que o nosso estudo corrobora as recomendações da ESGE, no sentido de proceder à antibioterapia profilática apenas em casos selecionados. Uma história prévia de CPRE/ETE não pareceu aumentar o risco de colangite, pelo que não implica a realização de antibioterapia profilática.

Não foi possível analisar o risco de infeções transmitidas pelo duodenoscópio nem alcançar possíveis estratégias de mitigação, o que inviabiliza a introdução de novas estratégias que contribuam para a redução do risco de colangite pós-CPRE. Assim, consideramos necessário que se realizem estudos multicêntricos, prospetivos, com maior número de doentes submetidos a CPRE, para que se possam tirar conclusões quanto a estes problemas, permitindo reduzir a incidência desta complicação.

Bibliografía

1. Kröner PT, Bilal M, Samuel R, Umar S, Abougergi MS, Lukens FJ, et al. Use of ERCP in the United States over the past decade. *Endosc Int Open*. 2020; 08(06):761–9.
2. Adler DG, Baron TH, Davila RE, Egan J, Hirota WK, Leighton JA, et al. ASGE guideline: the role of ERCP in diseases of the biliary tract and the pancreas. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2005; 62(1):1–8.
3. Chandrasekhara V, Khashab MA, Muthusamy VR, Acosta RD, Agrawal D, Bruining DH, et al. Adverse events associated with ERCP. *Gastrointest Endosc*. 2017; 85(1):32–47.
4. Ahmed M, Kanotra R, Savani G, Kotadiya F, Patel N, Tareen S, et al. Utilization trends in inpatient endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): A cross-sectional US experience. *Endosc Int Open*. 2017; 05(04):261–71.
5. Chen M, Wang L, Wang Y, Wei W, Yao YL, Ling TS, et al. Risk factor analysis of post-ERCP cholangitis: A single-center experience. *Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International*. 2018; 17(1):55–8.
6. Dumonceau JM, Kapral C, Aabakken L, Papanikolaou IS, Tringali A, Vanbiervliet G, et al. ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2020; 52(2):127-149.
7. Forbes N, Leontiadis GI, Vaska M, Joseph Elmunzer B, Yuan Y, Bishay K, et al. Adverse events associated with endoscopic retrograde cholangiopancreatography: Protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2021 Aug 17;11(8).
8. Gromski MA, Bick BL, Vega D, Easler JJ, Watkins JL, Sherman S, et al. A rare complication of ERCP: duodenal perforation due to biliary stent migration. *Endosc Int Open*. 2020; 08(11):1530–6.
9. Emara MH, Ahmed MH, Mohammed AS, Radwan MI, Mahros AM. Biliary stent migration: why, how, and what? *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021; 33(7):967-973.
10. Johnston SD, McKenna A, Tham TC. Silent Myocardial Ischaemia during Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. *Endoscopy* [Internet]. 2003; 35(12):1039–42.
11. Christensen M, Hendel HW, Rasmussen V, Højgaard L, Schulze S, Rosenberg J. Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Causes Reduced Myocardial Blood Flow. *Endoscopy* [Internet]. 2002; 34(10):797–800.

12. Isabelle Cremers M. Introgenia Em Endoscopia-Parte I *. GE – J Port Gastreterol; 2015; 12:306-330.
13. Thaker AM, Mosko JD, Berzin TM. Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. Gastroenterology Report. Oxford University Press; 2015; 3(1):32–40.
14. Humphries RM, McDonnell G. Superbugs on duodenoscopes: The challenge of cleaning and disinfection of reusable devices. Journal of Clinical Microbiology. American Society for Microbiology; 2015; 53(10):3118–25.
15. Beilenhoff U, Biering H, Blum R, Brljak J, Cimbri M, Dumonceau JM, et al. Reprocessing of flexible endoscopes and endoscopic accessories used in gastrointestinal endoscopy: Position Statement of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Gastroenterology Nurses and Associates (ESGENA) - Update 2018. Endoscopy. 2018; 50(12):1205–34.
16. Testoni PA, Mariani A, Aabakken L, Arvanitakis M, Bories E, Costamagna G, et al. Papillary cannulation and sphincterotomy techniques at ERCP: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. Endoscopy. 2016 Jul;48(7):657-83.
17. Glomsaker T, Hoff G, Kvaløy JT, Søreide K, Aabakken L, Søreide JA. Patterns and predictive factors of complications after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. British Journal of Surgery. 2013; 100(3):373–80.
18. Kapral C, Mühlberger A, Wewalka F, Duller C, Knoflach P, Schreiber F. Quality assessment of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: Results of a running nationwide Austrian benchmarking project after 5 years of implementation. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2012; 24(12):1447–54.
19. Tümtürk A, Ataman Hatipoglu C. Risk factors for bacteremia following endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Journal of Surgery and Medicine. 2020; 4(1):48-52.
20. Kwak MS, Jang ES, Ryu JK, Kim YT, Yoon YB, Park JK. Risk factors of post endoscopic retrograde cholangiopancreatography bacteremia. Gut Liver. 2013; 7(2):228–33.
21. Ruan HQ, Liao GL, Peng P, Liu SQ, Wu CL, Qin JF, et al. Microbial profiles and risk factors of preexisting biliary infection in patients with therapeutic endoscopy. Gastroenterol Res Pract. 2019:1527328.

22. Natt N, Michael F, Michael H, Dubois S, Al Mazrou'i A. ERCP-Related Adverse Events in Primary Sclerosing Cholangitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2022; 2372257.
23. Bangarulingam SY, Gossard AA, Petersen BT, Ott BJ, Lindor KD. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in primary sclerosing cholangitis. *American Journal of Gastroenterology*. 2009; 104(4):855–60.
24. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME. ACG clinical guideline: Primary sclerosing cholangitis. *American Journal of Gastroenterology*. 2015; 110(5):646–59.
25. Navaneethan U, Jegadeesan R, Nayak S, Lourdusamy V, Sanaka MR, Vargo JJ, et al. ERCP-related adverse events in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc*. 2015; 81(2):410–9.
26. Ismail S, Kylänpää L, Mustonen H, Halttunen J, Lindström O, Jokelainen K, et al. Risk factors for complications of ERCP in primary sclerosing cholangitis. *Endoscopy*. 2012; 44(12):1133–8.
27. Sethi A, Chen YK, Austin GL, Brown WR, Brauer BC, Fukami NN, et al. ERCP with cholangiopancreatography may be associated with higher rates of complications than ERCP alone: A single-center experience. *Gastrointest Endosc*. 2011; 73(2):251–6.
28. Thosani N, Zubarik RS, Kochar R, Kothari S, Sardana N, Nguyen T, et al. Prospective evaluation of bacteremia rates and infectious complications among patients undergoing single-operator choledochoscopy during ERCP. *Endoscopy*. 2016; 48(5):424–31.
29. Othman MO, Guerrero R, Elhanafi S, Davis B, Hernandez J, Houle J, et al. A prospective study of the risk of bacteremia in directed cholangioscopic examination of the common bile duct. *Gastrointest Endosc*. 2016; 83(1):151–7.
30. Merchan MFS, de Moura DTH, de Oliveira GHP, Proença IM, do Monte Junior ES, Ide E, et al. Antibiotic prophylaxis to prevent complications in endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastrointest Endosc*. 2022; 14(11):718–30.
31. Minami T, Sasaki T, Serikawa M, Ishigaki T, Murakami Y, Chayama K. Antibiotic prophylaxis for endoscopic retrograde cholangiopancreatography increases the detection rate of drug-resistant bacteria in bile. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2014; 21(9):712–8.
32. Masadeh M, Chandra S, Livorsi D, Johlin F, Silverman W. Evaluation of Biliary Bacterial Resistance in Patients with Frequent Biliary Instrumentation, One Size Does Not Fit All. *Dig Dis Sci*. 2018; 63(12):3474–9.

33. Kostrzewska M, Baniukiewicz A, Wroblewski E, Laszewicz W, Swidnicka-Siergiejko A, Piotrowska-Staworko G, et al. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) and their risk factors. *Adv Med Sci.* 2011; 56(1):6–12.
34. Rauwers AW, Voor In 'T Holt AF, Buijs JG, de Groot W, Hansen BE, Bruno MJ, et al. High prevalence rate of digestive tract bacteria in duodenoscopes: A nationwide study. *Gut.* 2018; 67(9):1637–45.
35. Forbes N, Elmunzer BJ, Allain T, Parkins MD, Sheth PM, Waddell BJ, et al. Effect of Disposable Elevator Cap Duodenoscopes on Persistent Microbial Contamination and Technical Performance of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: The ICECAP Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2023; 183(3):191-200.