DAYSE PEREIRA DA SILVA APARÍCIO

**Tratamento endoscópico das estenoses biliares
pós-transplante hepático: revisão sistemática da
literatura e metanálise**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Clínica Cirúrgica

Orientador: Prof. Dr. Everson Luiz de Almeida
Artifon

Coorientador: Prof. Dr. José Pinhata Otoch

**SÃO PAULO
2016**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Aparício, Dayse Pereira da Silva

Tratamento endoscópico das estenoses biliares pós-transplante hepático : revisão sistemática da literatura e metanálise / Dayse Pereira da Silva Aparício. -- São Paulo, 2016.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Clínica Cirúrgica.

Orientador: Everson Luiz de Almeida Artifon.

Coorientador: José Pinhata Otoch

Descritores: 1.Constrição patológica 2.Próteses e implantes 3.Transplante de fígado 4.Cadáver 5.Doadores vivos 6.Sistema biliar/terapia 7.Endoscopia 8.Ductos biliares extra-hepáticos/terapia 9.Ensaio clínico controlado aleatório 10.Metanálise

USP/FM/DBD-150/16

A meus pais, Dionysio (in memorian) e Alayde. Eternos exemplos de persistência, força e determinação.

Ao meu esposo, José Carlos. Meu amor e companheiro inseparável de cada jornada.

Aos meus filhos, Rafael, Gustavo e Juliana e Mírian (do coração); Aos meus netos, Lucas e Miguel. Meus amores, minha alegria e esperança.

Aos meus irmãos, Lúcia, Leila (in memorian), Alano, Paulo, Washington, Maria Edith e Gisele. Meus incentivadores, encorajadores, minha força.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Everson Luiz de Almeida Artifon, pela competência, apoio, incentivo e disponibilidade para conduzir esse projeto e me trazer a essa honrosa Instituição de Ensino.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. José Pinhata Otoch, Professor Associado e Regente da Disciplina de Técnica Cirúrgica e Cirurgia Experimental, pela competência e pela oportunidade de frequentar seu Serviço.

À Prof. Dra. Edna Frasson de Souza Montero, Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica da Universidade de São Paulo, pela competência científica e exemplo profissional.

À Dra. Kátia Ferreira Güenaga, dedicada estudiosa das Revisões Sistemáticas, por sua amizade, competência e apoio ao trabalho.

Aos amigos do Serviço de Endoscopia e de Anestesia do Hospital Ana Costa de Santos pelo apoio.

Aos amigos da Clínica Gastrocor, pelo incentivo constante e paciência.

À Secretária Sra. Eliane, (LIM26) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por sua competência, simpatia e disposição em colaborar.

Ao Dr. Luca Bernardo, pelo indispensável suporte técnico e apoio incondicional ao projeto.

À banca de qualificação para a defesa da tese composta pelos Professores: Dr. Fábio Pinatel Lopasso, Dr. Ramiro Colleoni e Dra. Edna Frasson de Souza Montero pelas importantes orientações e comentários que me auxiliaram na conclusão do trabalho.

A todos os familiares e amigos que me deram suporte durante o período de execução desse projeto.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de quadros

Lista de figuras

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVO	6
3	REVISÃO DA LITERATURA	8
3.1	Classificação das Estenoses Biliares Pós-Transplante Hepático	10
3.1.1	Estenoses anastomóticas	11
3.1.2	Estenoses não-anastomóticas	14
3.1.2.1	Injúria tecidual relacionada com mecanismos de isquemia/ reperfusão	15
3.1.2.2	Lesão por mecanismo imunológico	17
3.1.2.3	Lesão citotóxica causada pelos sais biliares	18
3.2	Diagnóstico das Estenoses Biliares Pós-Transplante Hepático	20
3.3	Tratamento das Estenoses Pós-Transplante Hepático	21
4	MÉTODOS	24
4.1	Estratégia de Busca	25
4.1.1	Definições	26
4.1.2	Busca nas bases de dados	27
4.2	Crítérios de Inclusão e Exclusão	28
4.2.1	Desenho do estudo	28
4.2.2	Pacientes	28
4.2.3	Intervenção	28
4.2.4	Desfechos	29
4.3	Seleção dos Estudos	29
4.4	Avaliação da Qualidade dos Estudos	30
4.5	Análise Estatística	31
4.6	Heterogeneidade	31
5	RESULTADOS	32
5.1	Desfechos Clínicos Relacionados à Estenose Biliar Pós- Transplante Hepático e Seu Tratamento Endoscópico Comparando-se Doador Cadáver vs Doador Vivo	34
5.1.1	Incidência de estenose	34
5.1.2	Falha técnica do tratamento endoscópico	35
5.1.3	Falha de resolução da estenose	36
5.1.4	Recorrência de estenose	37

5.2	Ensaio Clínico: Tratamento Endoscópico da EA Pós-Transplante Hepático (Dilatação com Balão versus Dilatação com Balão e Prótese Plástica)	38
5.2.1	Desfecho falha do tratamento	38
5.2.2	Desfecho recorrência da estenose	39
5.2.3	Desfecho complicações	40
5.3	Ensaio Clínico: Tratamento Endoscópico da EA Pós-Transplante Hepático (Prótese Plástica <i>versus</i> Prótese Metálica Autoexpansível)	41
5.4	Estudos de Coorte Prospectivos	43
5.4.1	Coortes prospectivas - Prótese metálica autoexpansível	43
5.4.1.1	Desfecho resolução da estenose (coortes prospectivas - prótese metálica)	46
5.4.1.2	Desfecho recorrência da estenose (coortes prospectivas prótese metálica)	47
5.4.2	Coortes prospectivas - Próteses plásticas	47
5.4.2.1	Desfecho resolução da estenose (coortes prospectivas - próteses plásticas)	50
5.4.2.2	Desfecho recorrência da estenose (coortes prospectivas - próteses plásticas)	51
5.5	Estudos de Coortes Retrospectivos - Próteses Plásticas	51
5.5.1	Desfecho resolução da estenose (coortes retrospectivas - prótese plástica)	57
5.5.2	Desfecho recorrência da estenose (coortes retrospectivas-prótese plástica)	58
6	DISCUSSÃO	59
6.1	O Tema da Pesquisa	60
6.2	O Método da Pesquisa	63
6.3	Desfechos Clínicos Analisados	63
6.3.1	Desfechos clínicos relacionados ao enxerto utilizado no transplante hepático (doador cadáver vs doador vivo)	64
6.3.2	Desfechos clínicos relacionados às modalidades de tratamentos endoscópicos das estenoses da anastomose pós-transplante hepático	67
6.3.2.1	Dilatação com balão vs dilatação + próteses plásticas	67
6.3.2.2	Prótese plástica versus prótese metálica autoexpansível	69
6.3.3	Tratamento endoscópico das estenoses não-anastomóticas	71
6.4	Implicações para a Prática Clínica	72
6.5	Implicações para a Pesquisa	73
7	CONCLUSÕES	75
8	ANEXOS	77
9	REFERÊNCIAS	92
	APÊNDICES	111

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABH	- Sistema ABO e Rh de grupos sanguíneos
ABO	- Sistema ABO de grupos sanguíneos
Chi ²	- Qui-quadrado
CJ	- Colédocojejunostomia
CMV	- Citomegalovírus
CPRE	- Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica
CTHP	- Colangiografia trans-hepática percutânea
DB	- Dilatação da estenose com balão
DD	- Ducto-ducto anastomose
EA	- Estenose da anastomose
EMBASE	- <i>Excerpta Medica Database</i>
ENA	- Estenose não-anastomótica
FMUSP	- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HJ	- Hepáticojejunostomia
IC	- Intervalo de Confiança
LILACS	- Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MEDLINE	- <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
P.I.C.O.	- Paciente; Intervenção; Controle; Desfecho (<i>outcome</i>)
PB	- Prótese biliar
PMN	- Leucócitos polimorfonucleares
PROSPERO	- Registro Internacional de Protocolos de Revisão Sistemática
vs	- <i>Versus</i>

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Classificação da estenoses biliares após transplante de fígado.....	19
Quadro 2 - Pontuação dos Estudos de acordo com o escore de Jadad para Ensaio Clínicos Randomizados e a Escala de Newcastle-Ottawa para ensaios clínicos não randomizados	31
Quadro 3 - Características dos estudos de coorte prospectivos que avaliaram a utilização de próteses metálicas para o tratamento das estenoses biliares pós-transplante hepático	44
Quadro 4 - Dados dos estudos de coorte prospectivos que avaliaram a utilização de próteses metálicas para o tratamento das estenoses biliares pós-transplante hepático	45
Quadro 5 - Características dos estudos de coorte prospectivos que avaliaram a utilização de próteses plásticas para o tratamento das estenoses biliares pós-transplante hepático	48
Quadro 6 - Dados dos estudos de coorte prospectivos que avaliaram a utilização de próteses plásticas para o tratamento das estenoses biliares pós-transplante hepático	49
Quadro 7 - Características dos estudos de coorte retrospectivos com utilização de próteses plásticas para o tratamento da estenose biliar pós-transplante hepático.....	52
Quadro 8 - Dados dos estudos de coorte retrospectivos com utilização de próteses plásticas para o tratamento da estenose biliar pós-transplante hepático.....	54

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Fluxograma da Seleção dos Estudos	30
Figura 2 -	Gráfico demonstrativo da Metanálise de quatro estudos comparando a Incidência de Estenose biliar Anastomótica após transplante de fígado entre doador cadáver e doador vivo.....	34
Figura 3 -	Gráfico demonstrativo da Metanálise de quatro estudos comparando o risco de falha técnica do tratamento endoscópico das estenoses anastomóticas pós-transplante hepático entre doador cadáver vs doador vivo	35
Figura 4 -	Gráfico demonstrativo da Metanálise de quatro estudos comparando o risco de falha de resolução da estenose da anastomose com tratamento endoscópico pós-transplante hepático entre doador cadáver vs doador vivo	36
Figura 5 -	Gráfico demonstrativo da Metanálise de dois estudos comparando o risco de recorrência da estenose da anastomose pós-transplante hepático entre doador cadáver vs doador vivo, após tratamento endoscópico	37
Figura 6 -	Gráfico demonstrativo da Metanálise de dois estudos comparando o risco de falha do tratamento inicial da estenose da anastomose pós-transplante hepático utilizando-se dilatação vs dilatação + endoprótese.....	38
Figura 7 -	Gráfico demonstrativo da Metanálise de dois estudos comparando o risco de recorrência da estenose da anastomose pós-transplante hepático após tratamento inicial utilizando-se dilatação vs dilatação + endoprótese.....	39
Figura 8 -	Gráfico demonstrativo da Metanálise de dois estudos comparando o risco de complicação do tratamento endoscópico da estenose da anastomose pós-transplante hepático comparando-se o tratamento com dilatação vs dilatação + endoprótese.....	40
Figura 9 -	Gráfico demonstrativo da Metanálise do risco de falha do tratamento endoscópico inicial da estenose da anastomose pós-transplante.....	41

Figura 10 - Gráfico demonstrativo da metanálise da incidência de recorrência de estenose da anastomose pós-transplante hepático comparando-se o tratamento com endoprótese metálica vs endoprótese plástica	42
Figura 11 - Gráfico demonstrativo da Metanálise da incidência de complicações após o tratamento endoscópico da estenose da anastomose pós-transplante hepático, comparando-se o tratamento com prótese metálica vs prótese plástica.....	42
Figura 12 - Forest Plot da taxa de resolução de estenoses após transplante hepático com o uso de próteses metálicas	46
Figura 13 - Forest Plot da taxa de recorrência de estenoses após tratamento com próteses metálicas	47
Figura 14 - Forest Plot da taxa de resolução de estenoses após transplante hepático com o uso de próteses plásticas.....	50
Figura 15 - Forest Plot da taxa de recorrência de estenoses após tratamento com próteses plásticas	51
Figura 16 - Forest Plot da taxa de resolução de estenoses após transplante hepático com o uso de próteses plásticas.....	57
Figura 17 - Forest Plot da taxa de recorrência de estenoses após transplante hepático com o uso de próteses plásticas.....	58

RESUMO

Aparício DPS. *Tratamento endoscópico das estenoses biliares pós-transplante hepático: revisão sistemática da literatura* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

As complicações biliares mais comuns pós-transplante hepático são as estenoses da anastomose, as estenoses não-anastomóticas e as fístulas biliares e podem ocorrer de diferentes modos, de forma isolada ou associada. A origem do enxerto (doador cadáver ou doador vivo) tem influência na incidência de estenose biliar, bem como na resposta ao tratamento endoscópico. A terapêutica endoscópica utilizando-se esfincterotomia, dilatação balonada da estenose e inserção de próteses biliares através da CPRE é utilizada como método inicial de tratamento dessas complicações. **Objetivos:** Comparar as diferentes técnicas de tratamento endoscópico das estenoses biliares pós-transplante hepático. **Método:** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura e metanálise sendo a busca conduzida nas bases MEDLINE, EMBASE, Scielo - LILACS e Biblioteca Cochrane até junho de 2015. A metanálise foi executada utilizando-se os softwares Review Manager, 2012 (RevMan) versão 5.2 e OpenMetaAnalyst e os cálculos dos desfechos foram feitos comparando-se os resultados dos estudos incluídos utilizando-se a diferença de risco absoluto e adotando-se um intervalo de confiança (IC) de 95%. Os estudos foram agrupados comparando-se transplantes hepáticos com doador cadáver *versus* doador vivo; dilatação biliar endoscópica com balão exclusiva *versus* dilatação biliar endoscópica com balão associada à inserção de próteses plásticas e próteses biliares plásticas comparadas à prótese biliar metálica por endoscopia. Os desfechos clínicos analisados foram incidência da estenose biliar, falha do tratamento endoscópico, resolução da estenose, recorrência da estenose e complicações.

Resultados: Foram recuperados 1.110 artigos, sendo motivo de análise dez ensaios clínicos, com apenas um Ensaio Clínico Randomizado e nove Ensaios Clínicos não randomizados, dos quais sete foram incluídos na metanálise. Comparando-se doador cadáver e doador vivo observou-se redução da incidência de estenose biliar ($p=0,0001$), bem como da falha técnica do tratamento endoscópico ($p=0,0009$) e da recorrência da estenose biliar ($p=0,03$) nos transplantes realizados com enxertos provenientes de doador cadáver. Dois estudos compararam o tratamento da estenose da anastomose biliar pós-transplante hepático utilizando dilatação com balão exclusiva *versus* dilatação com balão associada à inserção próteses plásticas e não foram observadas diferenças estatisticamente significantes em relação aos desfechos falha de tratamento, recorrência da estenose ou complicações. Somente o desfecho clínico complicações teve resultado estatisticamente significativo na comparação entre prótese metálica autoexpansível *versus* prótese plástica no tratamento da estenose da anastomose biliar pós-transplante hepático ($p= 0.03$). **Conclusões:** O tratamento da estenose biliar anastomótica pós-transplante hepático com prótese metálica foi igualmente efetivo quando comparado ao uso de prótese plástica, mas associou-se a um menor risco de complicações. A comparação entre dilatação com balão exclusiva e dilatação com balão associada à prótese plástica apresentou resultados semelhantes em relação à falha do tratamento endoscópico, complicações e recorrência da estenose. A utilização de enxerto proveniente de doador cadáver reduziu o risco de estenose biliar pós-transplante hepático e o tratamento endoscópico nesse grupo de pacientes, foi mais efetivo quando comparado com as estenoses biliares após transplante com doador vivo.

Descritores: Constrição patológica. Próteses e implantes. Transplante de fígado. Cadáver. Doadores vivos. Sistema biliar. Endoscopia. Ductos biliares extra-hepáticos. Ensaio clínico controlado aleatório. Metanálise.

ABSTRACT

Aparício DPS. *Endoscopic treatment of post-liver transplantation biliary strictures: systematic literature review and meta-analysis* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2016.

The most common biliary complications after liver transplantation are anastomotic strictures, non-anastomotic strictures and biliary fistulas and they can occur in different fashions, isolated or in combination. Graft source (cadaveric liver donor or living liver donor) has an influence on the incidence of biliary strictures as well as on the response to endoscopic treatment. The endoscopic treatment using sphincterotomy, balloon dilation and insertion of biliary stents by ERCP (Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography) is used as an initial endoscopic approach to treat these complications.

Objectives: To compare different endoscopic techniques to treat post-liver transplantation biliary strictures. **Method:** It was performed a systematic review of the literature and meta-analysis and the search was carried out on MEDLINE, EMBASE, Scielo-LILACS and Cochrane Library databases until June, 2015. The meta-analysis was made using Review Manager, 2012 (RevMan) version 5.2 and OpenMetaAnalyst software and the calculations of the outcomes were made comparing the results from the included papers by using the difference in absolute risks, adopting a confidence interval of 95%. The studies were grouped comparing cadaveric liver donor *versus* living liver donor grafts; exclusive balloon dilation *versus* balloon dilation associated with plastic stents insertion; and plastic stents *versus* totally covered self-expandable metal stents. The clinical outcomes were biliary stricture incidence, endoscopic treatment failure, stricture resolution, stricture recurrence and complications. **Results:** There were retrieved 1,100 articles. Ten clinical trials were analyzed, with just one Randomized Clinical Trial and nine Non-Randomized Clinical Trials, out of which seven were included in the

meta-analysis. When comparing cadaveric liver donor transplantation to living liver donor transplantation, it was observed a decrease in the incidence of biliary strictures ($p=0.0001$), as well as in the technical failure rate of the endoscopic treatment ($p=0.0009$) and in the biliary stricture recurrence ($p=0.03$) in the cadaveric liver donor graft group. Two studies have compared the treatment of anastomotic biliary strictures after liver transplantation using balloon dilation exclusive to balloon dilation associated with the insertion of plastic stents, and no statistically significant differences in relation to endoscopic treatment failure, stricture recurrence or complications rates were observed. Only the clinical outcome complications had statistically significant result in a comparison between self-expandable metal stents *versus* plastic stents in the treatment of post-liver transplantation anastomotic biliary strictures ($p=0.03$). **Conclusions:** The treatment of post-liver transplantation anastomotic biliary strictures was equally effective when compared the use of self-expandable metal stents to plastic stents, but the use metallic stents was associated with a lower complication risk. The comparison between exclusive balloon dilation to balloon dilation associated with plastic stents presented similar results in relation to endoscopic treatment failure, complications and stenosis recurrence. The use of graft from cadaveric donor reduced the risk of biliary stenosis after liver transplantation and endoscopic treatment of biliary strictures in these patients were more effective when compared to biliary strictures after living liver donor transplantation.

Descriptors: Constriction, pathologic. Prostheses and implants. Liver transplantation. Cadaver. Living donors. Biliary tract. Endoscopy. Bile ducts, extrahepatic. Randomized controlled trial. Meta-analysis

1 INTRODUÇÃO

O transplante de fígado é a modalidade de tratamento estabelecida nas doenças hepáticas que evoluem com falência glandular e pode ser realizado utilizando-se órgãos de doadores com morte encefálica ou doadores vivos. Complicações biliares pós-transplante mais frequentes como estenoses da anastomose (EA), estenoses não-anastomóticas (ENA) e as fístulas biliares podem ocorrer de forma isolada ou associada. Essas complicações estão relacionadas a uma variedade de fatores independentes tais como o tipo enxerto utilizado (parcial ou órgão inteiro; enxerto de doador vivo, doador com morte encefálica ou com morte cardíaca), tempo de isquemia fria e quente, método de preservação do órgão, presença de trombose ou estenose da artéria hepática, fatores imunológicos, uso de drenagem biliar interna ou externa, dentre outros^{1,2}.

As estenoses são as complicações mais comuns e podem se apresentar num tempo variável após o transplante, num intervalo médio de cinco a oito meses, sendo a maioria dentro do primeiro ano³. Estudos recentes sugerem que sua prevalência continua a aumentar com o tempo após o transplante¹.

As estenoses da anastomose são definidas como um estreitamento focal ou segmentar no local da anastomose biliar. Podem ser resultado da discrepância de diâmetros entre o ducto biliar comum do doador e do receptor ou podem ser complicação da técnica cirúrgica e frequentemente ocorrem nos primeiros seis meses após o transplante^{4,5}.

As estenoses não-anastomóticas podem ser encontradas em qualquer local da árvore biliar, intra ou extra-hepática e podem estar associadas com lesão isquêmica (trombose ou estenose da artéria hepática) ou com lesões não isquêmicas, como as lesões por mecanismos imunológicos: são as chamadas “lesões biliares tipo isquêmicas”. Requerem terapia endoscópica mais longa e agressiva, podendo resultar em altas taxas de revisão cirúrgica ou retransplante^{6,7}.

A estenose da via biliar pode ser um evento catastrófico associado a aumento significativo da morbidade e mortalidade, podendo levar a perda do enxerto e necessidade de retransplante, com redução da sobrevida a longo prazo e piora da qualidade de vida do paciente.

A abordagem dessas lesões vai depender do método de reconstrução biliar, além do tipo, localização e extensão da estenose, das condições do paciente e da disponibilidade de equipe multidisciplinar treinada contando com cirurgiões hepatobiliares experientes, radiologistas intervencionistas e endoscopistas.

À medida que os métodos para a recriação do sistema biliar evoluíram, os meios utilizados para tratar as complicações decorrentes desse procedimento também o fizeram. A exploração cirúrgica primária das complicações deu lugar a técnicas menos invasivas, endoscópicas ou percutâneas⁸, com taxas de sucesso variando entre 60% (quando utilizado enxerto de doador vivo) e 80% (nos transplantes com enxerto de doador cadáver)⁹. No contexto dos procedimentos minimamente invasivos destacam-se a Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) e a Colangiografia trans-hepática percutânea (CTHP). Na maioria das vezes, a

opção para a restauração da via biliar é a terapia endoscópica por ser um procedimento menos invasivo, que contribui com documentação imagenológica e intervenção definitiva, com resultados similares e em alguns casos superiores ao tratamento cirúrgico¹⁰. A terapêutica endoscópica padrão, utilizando dilatações balonadas e inserção de uma ou mais próteses plásticas através da estenose, de forma repetida e progressiva, tem como principal inconveniente a necessidade de múltiplos procedimentos com extensão do tratamento por 12 ou mais meses. A utilização de prótese metálica autoexpansível totalmente recoberta pode ser uma opção terapêutica por reduzir o número de intervenções endoscópicas, mas a escassez de dados sobre seu uso, bem como seu alto custo ainda limitam sua utilização. Abordagem percutânea transparieto-hepática e tratamentos cirúrgicos são agora reservados para as falhas do tratamento endoscópicos, para as estenoses múltiplas, intra-hepáticas, inacessíveis ou nas anastomoses em Y-de-Roux. Neste último caso, a enteroscopia se apresenta como opção para o acesso à árvore biliar. A técnica de “rendezvous”, que utiliza acesso biliar combinado via percutânea transparieto-hepática e endoscópico transpapilar, também pode ser opção quando o acesso endoscópico à estenose biliar é inviável. A Colangioscopia direta, outra forma avançada de endoscopia, permite a visualização direta da parede interna da árvore biliar e pode facilitar a colocação de prótese ou extração de cálculo.

Apesar da grande quantidade de estudos publicados, ainda não está totalmente esclarecido na literatura qual é o tratamento ideal para as estenoses biliares pós-transplante hepático, existindo sim controvérsia, com estudos favoráveis a um ou a outro procedimento.

Essa controvérsia gerou uma pergunta que determinou a criação de um protocolo de pesquisa, aprovado pela Universidade de São Paulo, para a realização de uma Revisão Sistemática da Literatura e Metanálise de ensaios clínicos randomizados sobre a abordagem endoscópica das estenoses biliares pós-transplante hepático, bem como sobre a influência do tipo de enxerto no manejo dessas lesões, com a finalidade de definir quais procedimentos apresentam melhores taxas de sucesso técnico e clínico, menor morbidade, seja mais duradouro e com menor custo econômico e social.

2 OBJETIVO

Comparar as diferentes técnicas de tratamento endoscópico das estenoses biliares pós-transplante hepático analisando-se:

- Dilatação da estenose com balão;
- Utilização de próteses biliares plásticas ou metálicas autoexpansíveis.

3 REVISÃO DA LITERATURA

O transplante de fígado é o procedimento recomendado para os pacientes com doença hepática terminal.

Desde primeira cirurgia de transplante de fígado realizada em humanos, por Thomas Starlz em 1963, tem-se observado evolução importante em todo o processo, com a seleção criteriosa dos pacientes, definição do momento ideal para o procedimento, aprimoramento e padronização da técnica cirúrgica, surgimento de soluções adequadas para armazenamento e transporte dos órgãos, aparecimento de novas drogas imunossupressoras, tudo isso gerando grande impacto nas taxas de sobrevida e na qualidade de vida dos pacientes transplantados.

As complicações biliares pós-transplante hepático incluem um largo espectro de anormalidades funcionais e anatômicas como as estenoses biliares, fístulas biliares, coledocolitíase, colangite, disfunção do esfíncter de Oddi e mucocèle e são a maior causa de morbidade nesses pacientes, com uma incidência global de 5% a 32%¹¹. A incidência global de complicações vem apresentando um decréscimo dos 30% nos anos pioneiros, para cerca de 20% nos anos 1980 e para os níveis atuais de 15%⁷, apesar do aumento do número de transplantes de fígado e do prolongamento da sobrevida desses pacientes.

As complicações biliares pós-transplante hepático, devido a sua frequência e potencial morbidade, são uma ameaça ao enxerto e em alguns

casos podem evoluir para a sua perda com necessidade de retransplante¹², sendo portanto consideradas o calcanhar de Aquiles da cirurgia de transplante de fígado⁷.

A complicação mais comum é a estenose da anastomose, que é seguida em frequência pela fístula biliar, estenoses não-anastomóticas localizadas ou difusas, coledocolitíase, colangite, disfunção do esfíncter de Oddi e mucocoele, embora os pacientes frequentemente desenvolvam mais de uma complicação.

Dentre essa variedade de complicações, as estenoses biliares são as mais preocupantes tanto pela sua incidência como pela dificuldade de resolução.

3.1 Classificação das Estenoses Biliares Pós-Transplante Hepático

Classicamente as estenoses biliares podem ser classificadas em EA e ENA, de acordo com sua localização. As estenoses biliares anastomóticas e não anastomóticas incidem em 5% a 15% dos transplantes com enxertos provenientes de doadores falecidos por morte cerebral e em 5% a 32% dos enxertos provenientes doadores vivos^{2,13-15} ou de doadores falecidos por morte cardíaca^{16,17}. Os desfechos clínicos desses dois grupos são marcadamente diferentes e exigem igualmente diferentes abordagens^{18,19}.

Por muitos anos os pesquisadores tentam entender os mecanismos fundamentais para o desenvolvimento das EA e ENA. Acredita-se que a patogênese das complicações biliares esteja relacionada à alta sensibilidade do epitélio biliar à isquemia, quando comparado ao endotélio vascular e aos

hepatócitos²⁰. A qualidade do enxerto, a rejeição celular aguda ou crônica, o tempo de isquemia, o suprimento sanguíneo arterial, acidentes técnicos e infecções biliares também são importantes fatores na patogenia desse processo.

3.1.1 Estenoses anastomóticas

A estenose anastomótica tem sido referida em 9% a 12% dos pacientes após transplante hepático¹ e se apresenta como uma estenose única, curta, localizada ao nível da anastomose biliar (colédoco-colédocoanastomose ou colédoco-jejunoanastomose).

A maioria das estenoses da anastomose ocorre no primeiro ano após o transplante. As evidências atuais sugerem que as EA estão principalmente relacionadas à técnica cirúrgica. Entre os fatores etiológicos mais importantes para o desenvolvimento das estenoses recentes, os aspectos técnicos parecem ser os mais importantes: técnica cirúrgica inadequada, tensão no estoma, uso excessivo do eletrocautério, ductos biliares de fino calibre, material de sutura inadequado e infecção. Esses fatores podem levar a formação de estenose focal ao nível da junção do ducto hepático comum do doador com o ducto biliar comum do receptor. A fístula biliar tem sido referida como um fator de risco independente para o desenvolvimento das estenoses de anastomose²¹.

As estenoses anastomóticas tardias estão mais implicadas com o desenvolvimento de cicatriz fibrótica decorrente de isquemia local, no ducto biliar do receptor ou do doador, próximo à anastomose¹⁹. Isso pode explicar a

maior incidência de estenoses de anastomose no transplante de fígado com doador vivo que no transplante com fígado inteiro, pois no primeiro, a presença de múltiplos ductos biliares de pequeno calibre do lobo hepático doado, exigem anastomoses com ductos de menor diâmetro, com frequente necessidade de pelo menos duas anastomoses, com suprimento sanguíneo limitado⁷.

Os métodos utilizados para recriar o sistema biliar no transplante hepático vêm sofrendo modificações ao longo do tempo, mas continuam a ser fonte de morbidade. Drenagens através da vesícula deram lugar a anastomose ducto-ducto (colédococolédocostomia) e a colédocojejunostomia em Y-de-Roux, com consequente melhoria dos resultados. As técnicas de sutura também evoluíram em um esforço para melhorar os resultados do transplante.

Duas diferentes técnicas de anastomose biliar são atualmente realizadas para reconstrução do sistema biliar no transplante hepático: ducto-ducto anastomose (DD) ou derivação bilioentérica em Y-de Roux, através de colédocojejunostomia (CJ) ou hepáticojejunostomia (HJ). Diferentes fatores determinam a escolha da reconstrução biliar. Na maioria dos casos a anastomose ducto-ducto é preferida nos pacientes com ducto biliar saudável, sendo realizada em até 90% dos transplantes com doador falecido^{2,22} e em 60% dos transplantes com doadores vivos²³, devido a simplicidade técnica, preservação do esfíncter de Oddi e possibilidade de acesso endoscópico em caso de necessidade de intervenção futura. Na literatura, dois tipos de anastomose DD são descritas: término-terminal e látero-lateral, com efetividade equivalente em ambas²⁴. A hepáticojejunoanastomose é preferida em casos de disparidade entre os

ductos do doador e receptor, em casos de alterações patológicas prévias nos ductos biliares do receptor como na colangite esclerosante primária e atresia biliar ou em casos de pacientes com cirurgia biliar ou transplante prévios.

Em relação ao tipo de sutura (interrompida ou contínua), Castaldo *et al.*²⁵ não demonstraram correlação com a ocorrência de complicações biliares. Wojcicki *et al.*²⁶ evidenciaram que a ducto-ducto anastomose realizada com sutura contínua sem a utilização de drenos externos reduziu a taxa de complicações biliares globais de 31% para 8% ($p = 0,008$), com uma tendência menor para fístulas biliares (17% versus 4%, $p = 0,06$), comparado com a sutura contínua e utilização de dreno externo, mas não foi observada diferença significativa entre a incidência de estenose biliar ou necessidade de intervenção cirúrgica. Entretanto, uma técnica cirúrgica inadequada pode ser responsável por complicações biliares⁷.

O tubo-T era rotineiramente utilizado após ducto-ducto anastomose para reduzir a incidência de complicações biliares. Sun *et al.*²⁷ realizaram uma metanálise que incluiu seis ensaios clínicos prospectivos e randomizados que demonstrou que a reconstrução da via biliar após o transplante ortotópico de fígado, com ou sem a utilização do tubo-T apresentou resultados equivalentes em relação às complicações biliares de um modo geral. A utilização do tubo-T mostrou bons resultados em relação à estenose biliar, mas sua utilização rotineira não é benéfica, sendo apenas recomendada nos pacientes com alto risco de desenvolvimento de estenose biliar.

3.1.2 Estenoses não-anastomóticas

As estenoses não-anastomóticas são as que ocorrem tanto na via biliar intra ou extra-hepática do enxerto, fora do local da anastomose. Em relação a apresentação elas são mais numerosas, difusas e proximais à anastomose. Podem envolver o hilo hepático e a via biliar intra-hepática⁷.

As ENA ocorrem mais precocemente que as anastomóticas, num período de três a seis meses após o transplante.

A incidência das ENA após o transplante de fígado varia de 5% a 25%^{26,28}.

Devido a grande defasagem entre o número de pacientes que aguardam o transplante e a quantidade de órgãos doados, critérios expandidos para seleção de doadores têm sido utilizados, incluindo órgãos de doadores sub-ótimos, com fatores de risco para o desenvolvimento de complicações pós-transplante^{29,30}.

Os fatores de risco considerados para o desenvolvimento das ENA são: a idade do doador (maior que 60 anos), presença esteatose hepática macrovesicular, uso prolongado de drogas vasoativas no doador, fígado doado de pacientes que sofreram parada cardíaca, tempo prolongado de isquemia fria e quente, soluções de armazenamento a frio com alta viscosidade, mecanismo de citólise e colestase no fígado transplantado decorrente do mecanismo de injúria isquemia/reperfusão²⁹⁻³¹.

As ENA foram primeiramente descritas no transplante hepático associado à trombose ou estenose da artéria hepática, quando a árvore biliar torna-se isquêmica e eventualmente necrótica, resultando em uma imagem colangiográfica típica de estenoses, dilatações e formação de moldes biliares

("Lesões biliares isquêmicas"). No entanto essas anormalidades colangiográficas também podem ser observadas em pacientes sem trombose/estenose da artéria hepática ("Lesões biliares tipo isquêmicas"). Avaliação de trombose ou estenose da artéria hepática com Doppler e/ou angiografia por tomografia computadorizada ou ressonância magnética é necessária, pois se houver alteração de fluxo da artéria hepática pode ser necessário uso de prótese endovascular, trombólise ou cirurgia³².

O mecanismo fisiopatológico da formação das "lesões biliares tipo isquêmicas" ainda é desconhecido. Entretanto vários fatores de risco tem sido identificados sugerindo uma etiologia multifatorial e pode ser dividida em três tipos de mecanismos potenciais de agressão: a) injúria tecidual relacionada com mecanismos de isquemia/reperfusão; b) lesão por mecanismo imunológico e c) lesão citotóxica causada pelos sais biliares^{28,33}.

3.1.2.1 Injúria tecidual relacionada com mecanismos de isquemia/reperfusão

A lesão hepática provocada pelos mecanismos de isquemia/reperfusão ocorre em diferentes períodos. Logo após a remoção do fígado do doador esse órgão é armazenado em temperaturas de 0° C a 4° C, por um período variado, mas geralmente longo, resultando no período de isquemia fria. O tempo decorrido entre a remoção do órgão do gelo e o final das anastomoses vasculares, representa o período de isquemia quente. Nesse período, a temperatura do fígado se eleva lentamente a 12,5° C durante a realização das anastomoses da veia cava supra-hepática e veia porta e a 34° C após a anastomose da artéria hepática. Quando o fígado

está totalmente revascularizado, ocorre o período de reperfusão normotérmica do fígado implantado com o sangue do receptor e a temperatura do enxerto se estabiliza em 37° C³¹.

O período de isquemia fria do enxerto e sua reperfusão produz lesão ao epitélio biliar e está fortemente associado com desenvolvimento de estenoses^{17,34}.

Ao serem submetidas ao mecanismo de stress provocado pelo processo isquemia-reperfusão durante o transplante hepático, as células de Kupfer localizadas nas células endoteliais liberam grandes quantidades de espécies ativas de Oxigênio, citocinas inflamatórias como o fator de necrose tumoral alfa e substâncias oxidantes, tanto na circulação quanto nas células endoteliais e hepatócitos ao redor. As espécies ativas de Oxigênio em grande quantidade, reduzem os níveis de glutathione intracelular (principal fator protetor das células contra a injúria oxidativa), diminuindo a resistência dos colangiócitos e induzindo sua apoptose, podendo produzir disfunção primária do enxerto. O glutathione presente na bile pode prevenir a lesão do colangiócito neutralizando os efeitos citotóxicos das espécies ativas de Oxigênio dentro do trato biliar. Então, a depleção de glutathione pode explicar a intensa lesão dos ductos biliares vista no transplante hepático^{20,31}.

A fase tardia ou subaguda da injúria isquemia-reperfusão é um processo dependente de leucócitos polimorfonucleares (PMN), liberados por mediadores proinflamatórios derivados de fontes extra-hepáticas através da circulação arterial. Os PMN podem penetrar na membrana basal ductal e contribuir para a lesão do ducto biliar, existindo uma relação clara entre os achados da biópsia pós-reperfusão (grau de infiltração de PMN e necrose

hepatocelular do enxerto) e as complicações biliares após o transplante de fígado, incluindo as lesões biliares tipo isquêmicas³¹.

Os PMN e as plaquetas sinergicamente exacerbam a injúria celular endotelial dos sinusoides pela indução da apoptose durante a reperfusão²⁰. Durante o processo de anóxia celular os colangiócitos são mais resistentes à morte celular que os hepatócitos²⁰. Mas, após a reoxigenação os hepatócitos se tornam mais resistentes que os colangiócitos, pois o grau de formação de espécies ativas de Oxigênio pelos colangiócitos é maior que pelos hepatócitos com concomitante redução dos níveis basais do antioxidante glutathione nos colangiócitos. Este achado sugere que a lesão do ducto biliar após o transplante hepático é causada principalmente durante o período de reperfusão²⁰.

Como o fígado dos doadores sub-ótimos são mais susceptíveis a injúria isquemia-reperfusão, a disfunção primária, bem como as “lesões biliares tipo isquêmicas”, são mais frequentes nesses órgãos^{31,34}.

3.1.2.2 Lesão por mecanismo imunológico

As “lesões biliares tipo isquêmicas” estão associadas a vários processos imunológicos, embora o papel exato do sistema imune na patogênese dessas lesões ainda permaneça desconhecido. Por exemplo o transplante de fígado entre indivíduos do sistema ABO de grupos sanguíneos (ABO) incompatíveis está associado ao desenvolvimento de “lesões biliares tipo isquêmicas”. Os antígenos dos grupos sanguíneos do sistema ABO e Rh de grupos sanguíneos (ABH) são expressos no epitélio

do ducto biliar e nas células endoteliais. A expressão dos antígenos ABH do doador até 150 dias após o transplante está associada a uma alta incidência de complicações como as estenoses biliares severas e tardias (82%), complicações na artéria hepática (24%), diminuição da sobrevida do enxerto (44%) e rejeição celular aguda, só se aceitando esse tipo de transplante em casos de emergência^{8,17}.

Transplantes hepáticos realizados em pacientes com doenças preexistentes com presumível componente imunológico tais como a colangite esclerosante primária e a hepatite autoimune também têm sido associados a alta incidência de “lesões biliares tipo isquêmicas”³⁴.

As complicações biliares também estão presentes em maior incidência nos pacientes com infecção prévia ou concomitante pelo citomegalovírus (CMV). Ainda não está claro se a lesão do epitélio biliar ocorre de maneira direta ou de forma indireta por mecanismo imunológico contra as células do epitélio biliar infectadas. Outra alternativa possível é que a infecção pelo CMV provoque uma injúria nas células endoteliais do plexo capilar peribiliar com subsequente formação de microtrombos e lesão isquêmica no epitélio biliar³³.

3.1.2.3 Lesão citotóxica causada pelos sais biliares

Os sais biliares hidrofóbicos podem induzir danos aos hepatócitos e colangiócitos pelas suas potentes propriedades detergentes atuando nas membranas celulares lipídicas ou por efeito citotóxico intracelular e indução de apoptose. Esse efeito tóxico é normalmente impedido pela formação de um

complexo com os fosfolipídios (micela mista)³³. No transplante hepático logo após a reperfusão, há início imediato da secreção de sais biliares. No entanto a restauração da secreção biliar de fosfolipídios é muito mais lenta em virtude das diferenças na expressão e função das proteínas transportadoras específicas dos sais biliares, fosfolipídios e colesterol localizadas na membrana celular canicular dos hepatócitos, resultando numa desproporção entre a quantidade de sais biliares e fosfolipídios para a formação das micelas mistas protetoras. O excedente de sais biliares hidrofóbicos livres pode causar lesões nas membranas lipídicas celulares dos colangiócitos através da sua atividade detergente e consequente estenose.

Quadro 1 - Classificação da estenoses biliares após transplante de fígado

	Anastomótica	Não-anastomótica
Causas	1. Aspectos técnicos: <ul style="list-style-type: none"> - Tensão no estoma - Material de sutura - Injúria térmica - Infecção 2. Fístula biliar 3. Isquemia no estoma	1. Isquemia com ou sem obstrução da artéria hepática 2. Imunológicas <ul style="list-style-type: none"> - Rejeição aguda/crônica - Incompatibilidade ABO - Doenças imunológicas preexistentes - Citomegalovírus 3. Citotoxicidade causada pelos sais biliares
Lesões	Únicas	Únicas ou múltiplas Intra ou Extra-hepática Unilateral ou bilateral
Tempo de apresentação	12 meses	3 a 12 meses

3.2 Diagnóstico das Estenoses Biliares Pós-Transplante Hepático

As manifestações clínicas das estenoses biliares benignas apresentam-se com um espectro variado de sinais e sintomas, que vão desde doença subclínica, com leve elevação das enzimas hepáticas, até sinais e sintomas de obstrução completa das vias biliares manifestada por icterícia, prurido, colangite ou cirrose biliar. As lesões das vias biliares que normalmente se manifestam precocemente no período pós-operatório apresentam-se com quadro de icterícia obstrutiva ou fístula biliar. Os pacientes que apresentam estenoses biliares pós-operatórias meses ou anos após a cirurgia apresentam a colangite como sintoma mais comum.

O diagnóstico da lesão de vias biliares deve ser minucioso antes da decisão terapêutica. Após avaliação clínica e exames hematológicos e bioquímicos, incluindo testes de função hepática, o ultrassom transabdominal com Doppler deve ser realizado para avaliar o fluxo da artéria hepática e excluir alterações vasculares³². A tomografia computadorizada abdominal também pode ser utilizada inicialmente na avaliação das lesões biliares. A cintilografia hepatobiliar pode identificar processos obstrutivos. O método de imagem de escolha para o diagnóstico da estenose biliar é a colangiografia por ressonância magnética por sua alta taxa de acurácia diagnóstica e limitado risco de complicações³⁵. Ela tem sido cada vez mais utilizada para avaliar a árvore biliar e definir sua anatomia antes da realização do procedimento terapêutico. Em um estudo recente de 64 receptores consecutivos de transplante de fígado, com suspeita de complicações biliares, a colangiografia por ressonância magnética apresentou uma sensibilidade de 95%, valor preditivo positivo de 98%, e precisão global de 95%³⁶.

3.3 Tratamento das Estenoses Pós-Transplante Hepático

O tratamento das estenoses biliares vem evoluindo ao longo dos últimos 15 anos, da cirurgia para uma modalidade menos invasiva, a CPRE terapêutica³⁷. A morbidade substancial associada com a intervenção cirúrgica para as estenoses biliares, levou ao aumento do uso de intervenções endoscópicas como tratamento de primeira linha para as estenoses biliares. O tratamento endoscópico tem demonstrado resolução das complicações comparáveis às adquiridas com a cirurgia, mas com menor morbidade e mortalidade^{5,38}. A eficácia e segurança do tratamento endoscópico depende, entretanto da etiologia, tipo, localização e extensão da estenose.

A terapêutica endoscópica padrão recomendada é a dilatação balonada com a inserção de uma ou mais próteses plásticas através da estenose, de forma repetida e progressiva, com intervalos de três a seis meses entre as trocas, por 12 ou mais meses^{1,39-43}. Portanto, o principal inconveniente desse método é a necessidade de múltiplos procedimentos num período de tempo prolongado.

Costamagna *et al.*⁴³ descreveram um método mais agressivo de terapia endoscópica para as estenoses benignas pós-colecistectomias, com dilatações progressivas das estenoses biliares e colocação de um número máximo de próteses durante cada sessão. Com essa intervenção a estenose biliar era remodelada a um diâmetro progressivamente maior. O uso dessa abordagem agressiva das estenoses pós-colecistectomias alcançou uma taxa de sucesso de 89% em um ano, baseado na intenção de tratar. Mais tarde, essa terapia agressiva foi aplicada em outros tipos de estenose

benigna incluindo as estenoses anastomóticas e não-anastomóticas após o transplante hepático^{35,41,44}.

As próteses plásticas utilizadas têm uma alta propensão para a oclusão, especialmente em pacientes com estenose não-anastomóticas. A utilização de próteses endobiliares metálicas aumenta a possibilidade de permeabilidade por possuírem um diâmetro maior e uma força de dilatação radial contínua e superior a da prótese biliar plástica padrão. As próteses de metal recobertas viabilizam a sua remoção vários meses após a sua inserção, mas podem apresentar maior chance de migração espontânea. Novos desenhos de próteses metálicas autoexpansíveis com dispositivos para evitar a migração têm sido lançados.

A utilização da via percutânea transparieto-hepática para dilatação balonada das estenoses biliares pós-transplante hepático, com ou sem a colocação de próteses foi relatada em algumas séries de casos. A terapia percutânea trans-hepática mostrou uma taxa de sucesso de 40% a 85%⁴⁵. Entretanto, esse tipo de abordagem leva ao risco aumentado de hemorragia e fístula biliar, além do desconforto para o paciente pela presença do dreno externo no local por vários dias³⁷. Lee *et al.*⁴⁶ compararam o tratamento endoscópico com o tratamento percutâneo nas estenoses pós-transplante hepático e concluíram que ambas as modalidades apresentam bons resultados para tratamento de estenose após transplante hepático com doador vivo ou doador cadáver, em estenoses anastomóticas e não anastomóticas, com taxa de sucesso técnico e tempo de patência das próteses semelhantes, porém o número de procedimentos para a resolução da estenose foi maior no grupo transparieto-hepático e concluiu que o

acesso endoscópico deve ser o preferido para o primeira abordagem do paciente com estenose biliar pós-transplante de fígado, independente do tipo de estenose, em virtude de sua natureza menos invasiva e conveniência do paciente.

4 MÉTODOS

O método de pesquisa utilizado para a realização desse estudo foi a Revisão Sistemática da Literatura e metanálise dos ensaios clínicos publicados.

O protocolo de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) sob número 304/13.

Essa metanálise foi registrada no sistema PROSPERO- Registro Internacional de Protocolos de Revisão Sistemática* sob número CRD42016033010.

4.1 Estratégia de Busca

A busca e seleção da melhor evidência disponível sobre o Tratamento Endoscópico de Estenoses Biliares Pós-Transplante Hepático foi realizada por meio de busca estruturada na forma de P.I.C.O (P: paciente em questão ou população em estudo; I: intervenção ou indicado, ou exposição ou tese; C: comparação ou grupo controle e O (*outcome*), desfecho ou resultado esperado⁴⁷. Os vários termos de cada grupo foram combinados utilizando-se o operador booleano “OR.

* Disponível em: <<http://www.crd.york.ac.uk/prosperto/>>.

PICO - Estenose Pós-transplante Hepático	
P	Pacientes pós-transplante hepático com estenose biliar
I	CPRE + próteses biliares (plásticas ou metálicas) com ou sem dilatação biliar com balão
C	Controle
O	Incidência, sucesso técnico; sucesso clínico; recorrência; efeitos adversos

4.1.1 Definições

Incidência foi definida como o número de casos novos de estenose biliar pós-transplante hepático que ocorreu numa determinada população objeto do estudo, num determinado espaço de tempo.

Sucesso técnico foi definido pelas taxas de sucesso do procedimento, com a realização da CPRE, adequada opacificação da via biliar, definição do diagnóstico fluoroscópico, bem como a realização adequada da terapêutica endoscópica proposta, obtendo-se boa resposta terapêutica, sem necessidade de mudança de procedimento.

Sucesso clínico foi definido como a melhora da icterícia e redução dos níveis dos marcadores de estase biliar.

A segurança do método foi avaliada pela ocorrência de complicações relacionadas à sedação e à manipulação endoscópica da via biliar.

Recorrência foi definida como recrudescência dos sinais e sintomas da estenose biliar.

4.1.2 Busca nas bases de dados

A busca foi realizada nas bases MEDLINE/PubMed[†], Scielo-LILACS, CENTRAL, EMBASE[‡] e biblioteca Cochrane, até junho de 2015. Na base MEDLINE/PubMed[§] foram utilizados os seguintes termos:

(Post-liver transplantation OR Liver transplantation OR Liver transplant OR Hepatic Transplantation OR Liver Grafting) AND (Anastomosis, Surgical/adverse effects OR Constrictions, Pathologic OR Stricture* OR Stenose* OR Stenosis*) AND (Prosthesis Implantation/instrumentation* OR Stents* OR Cholangiopancreatography, Endoscopic Retrograde OR ERCP OR Cholangiography OR Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatographies OR Endoscopy, Surgical OR Endoscopic Surgical Procedure OR Endoscopic Surgical Procedures OR Endoscopy):

Estudos recuperados = 1.088.

Foi realizada pesquisa na base CENTRAL e LILACS com os seguintes descritores: (Liver Transplantation) AND (Constriction): **Estudos Recuperados n = 14 (LILACS); 8 (CENTRAL)**. Não foi encontrada revisão sistemática registrada na Biblioteca Cochrane.

Também foi realizada busca manual através de referências de estudos pré-selecionados e revisões publicadas.

Os dados foram coletados por meio de ficha padronizada de coleta de dados gerais dos estudos.

[†] Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>>.

[‡] Disponível em: <<http://www.embase.com>>.

[§] Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>>.

4.2 Critérios de Inclusão e Exclusão

4.2.1 Desenho do estudo

Foram incluídos para análise estudos com os seguintes desenhos: Ensaios Clínicos Randomizados ou Não Randomizados, Estudos de Coortes Prospectivos ou Retrospectivos e Séries de Casos. Foram excluídos da análise: editoriais, cartas, revisões, estudos com animais e relatos de caso. Apenas estudos em inglês, francês, espanhol ou português foram avaliados. Não houve restrição à data.

4.2.2 Pacientes

Foram incluídos estudos com pacientes submetidos a tratamento endoscópico de EA e ENA pós-transplante hepático, com doador vivo ou cadáver. Não houve restrição à idade ou sexo. Foram excluídos da análise os estudos que envolveram estenoses biliares de causa desconhecida, de origem maligna, pós-cirúrgicas ou não-transplante hepático e os estudos com número de pacientes menor que cinco.

4.2.3 Intervenção

Apenas os estudos que avaliaram tratamento por via endoscópica de estenoses biliares pós-transplante hepático foram incluídos. As intervenções avaliadas foram a CPRE com ou sem esfínterotomia, dilatação da estenose por balão e inserção de próteses biliares plásticas ou metálicas. Estudos que envolveram acesso transparieto-hepático exclusivo ou associado à CPRE (técnica de “rendevous”) foram excluídos.

4.2.4 Desfechos

Foram incluídos estudos que avaliaram a incidência, as taxas de sucesso técnico, resolução, recorrência e complicações após procedimentos endoscópicos para tratamento da estenose biliar pós-transplante hepático, associado à doador vivo ou doador cadáver.

4.3 Seleção dos Estudos

As estratégias de busca recuperaram 1110 estudos. Os estudos recuperados foram submetidos a seleção por título sendo excluídos 795. Os 315 estudos restantes foram avaliados pelo resumo, sendo excluídos 153 estudos. Os 162 estudos restantes foram submetidos a avaliação do texto completo e 81 foram excluídos. Dos 81 estudos restantes apenas 10 ensaios clínicos foram recuperados, sendo apenas um ensaio clínico randomizado e nove ensaios clínicos não randomizados. Desses apenas sete foram incluídos na análise^{41,48-53}, os outros três estudos não foram incluídos na análise pois seus desfechos não correspondem aos definidos nos critérios de inclusão. Foram recuperados 74 estudos tipo Coorte Prospectivo ou Retrospectivo e Séries de Casos. Estes estudos foram avaliados separadamente conforme desenho do estudo e o tipo de intervenção. Os motivos de exclusão dos estudos encontram-se discriminados na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma da Seleção dos Estudos; (Tx = transplante)

4.4 Avaliação da Qualidade dos Estudos

Os manuscritos selecionados foram avaliados em relação à força de evidência segundo a tabela Oxford, sendo todos classificados como 2C. O único ensaio clínico randomizado foi avaliado utilizando-se a Escala de Jadad e foi classificado como adequado (escore = 3) e os não randomizados foram avaliados pela Escala de Newcastle-Ottawa, sendo considerados adequados para análise os textos com escore maior ou igual a seis. Os resultados são apresentados no Quadro 2.

Quadro 2 - Pontuação dos Estudos de acordo com o escore de Jadad para Ensaios Clínicos Randomizados e a Escala de Newcastle-Ottawa para ensaios clínicos não randomizados

Ensaios clínicos	
Randomizado	
Kaffes <i>et al.</i> ⁵³	Jadad ¹ - 3
Não-Randomizados	
Chan <i>et al.</i> ⁵²	NOS ² - 7
Kulaksiz <i>et al.</i> ⁴⁹	NOS - 7
Shah <i>et al.</i> ⁴⁸	NOS - 6
Tarantino <i>et al.</i> ⁵⁰	NOS - 8
Zoepef <i>et al.</i> ⁴¹	NOS - 7
Gómez <i>et al.</i> ⁵¹	NOS - 7

1. Jadad Score; 2. Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

4.5 Análise Estatística

As medidas de eficácia ou de danos expressas em números absolutos foram analisadas através da diferença de risco absoluto e razão entre o número de pacientes que apresentaram os desfechos sobre o número de pacientes submetidos ao tratamento endoscópico, adotando-se intervalo de confiança (IC) de 95%. A análise estatística dos estudos foi realizada através dos softwares Review Manager, 2012 (RevMan) versão 5.2 e OpenMeta[Analyst].

4.6 Heterogeneidade

Inconsistências entre os ensaios clínicos foram avaliadas através do teste de Qui-quadrado (χ^2) de heterogeneidade e quantificadas usando o teste I^2 . Valores acima de 50% foram considerados substanciais.

5 RESULTADOS

A análise dos desfechos clínicos foi estratificada nas seguintes avaliações:

- Comparando-se o transplante hepático com doador cadáver vs transplante hepático com doador vivo foram analisados a incidência de estenose biliar, falha técnica do tratamento endoscópico, falha de resolução da estenose e recorrência da estenose após tratamento endoscópico.
- Comparando-se os métodos endoscópicos para o tratamento da estenose biliar foram avaliados dilatação com balão exclusiva vs dilatação com balão associada a utilização de prótese plástica e próteses plásticas vs prótese metálica, onde foram avaliados os desfechos falha de tratamento, recorrência da estenose e complicações.

5.1 Desfechos Clínicos Relacionados à Estenose Biliar Pós-Transplante Hepático e Seu Tratamento Endoscópico Comparando-se Doador Cadáver vs Doador Vivo

5.1.1 Incidência de estenose

Quatro estudos avaliaram a incidência de EA em transplantes com enxertos provenientes de doador cadáver vs doador vivo, somando 1285 pacientes^{48,50-52}. A taxa de estenose no grupo doador cadáver foi de 13% (134 em 1143 doentes) e de 35% no grupo doador vivo (49 em 142 doentes). A metanálise dos estudos demonstrou redução significativa do risco absoluto de incidência de estenose de 16% a favor do grupo de doador cadáver em comparação ao grupo de doador vivo. (IC 95%, -0,24 a -0,08; $p=0,0001$; $I^2=0\%$) (Figura 2).

Figura 2 - Gráfico demonstrativo da Metanálise de quatro estudos comparando a Incidência de Estenose biliar Anastomótica após transplante de fígado entre doador cadáver e doador vivo

5.1.2 Falha técnica do tratamento endoscópico

Quatro estudos avaliaram o risco absoluto de falha técnica do tratamento endoscópico de EA utilizando-se dilatação balonada e prótese plástica, entre os grupos doador cadáver e doador vivo^{48,50-52}. A avaliação pela metanálise demonstrou redução significativa de 23%(IC 95%, -0,37 a -0,10; $p = 0,0009$; $I^2 = 80\%$) (Figura 3) no risco absoluto de falha técnica do tratamento endoscópico das EA pós-transplante hepático no grupo doador cadáver.

Figura 3 - Gráfico demonstrativo da Metanálise de quatro estudos comparando o risco de falha técnica do tratamento endoscópico das estenoses anastomóticas pós-transplante hepático entre doador cadáver vs doador vivo

5.1.3 Falha de resolução da estenose

Quatro estudos avaliaram o risco absoluto de falha de resolução da EA com tratamento endoscópico utilizando-se dilatação balonada e prótese plástica comparando-se doador cadáver e doador vivo^{48,50-52}. A metanálise demonstrou não haver aumento ou redução significativos do risco absoluto de falha de resolução da EA com o tratamento endoscópico entre grupo de doador cadáver vs doador vivo (IC 95%, -0,28 a 0,04; $p=0,15$; $I^2=75\%$) (Figura 4).

Figura 4 - Gráfico demonstrativo da Metanálise de quatro estudos comparando o risco de falha de resolução da estenose da anastomose com tratamento endoscópico pós-transplante hepático entre doador cadáver vs doador vivo

5.1.4 Recorrência de estenose

Dois estudos avaliaram o risco de recorrência de EA entre pacientes transplantados com enxertos provenientes de doador cadáver vs doador vivo, após tratamento endoscópico com dilatação biliar com balão e inserção de próteses plásticas^{50,52}. O grupo doador cadáver apresentou um Risco Absoluto de recorrência de EA menor quando comparado ao grupo de doador vivo (7% vs 33% respectivamente). A metanálise demonstrou redução significativa do risco absoluto de recorrência da EA no grupo doador cadáver em comparação ao grupo doador vivo (IC 95%, -0,48 a -0,02; $p=0,03$; $I^2=90\%$) (Figura 5).

Figura 5 - Gráfico demonstrativo da Metanálise de dois estudos comparando o risco de recorrência da estenose da anastomose pós-transplante hepático entre doador cadáver vs doador vivo, após tratamento endoscópico

5.2 Ensaios Clínicos: Tratamento Endoscópico da EA Pós-Transplante Hepático (Dilatação com Balão versus Dilatação com Balão e Prótese Plástica)

5.2.1 Desfecho falha do tratamento

Dois estudos avaliaram o risco de falha do tratamento endoscópico da EA pós-transplante hepático utilizando-se dilatação exclusiva versus dilatação e inserção de próteses plásticas^{41,49}. A incidência de falha do tratamento inicial com dilatação exclusiva é menor comparada à incidência no grupo dilatação e endoprótese (5% vs 8%, respectivamente) pela avaliação da média simples dos estudos. A metanálise demonstrou não haver redução de risco absoluto de falha do tratamento em favor do grupo dilatação exclusiva, nem em favor do grupo dilatação e inserção de próteses plásticas (IC 95%, -0,18 a 0,16; $p=0,89$; $I^2=0\%$) (Figura 6).

Figura 6 - Gráfico demonstrativo da Metanálise de dois estudos comparando o risco de falha do tratamento inicial da estenose da anastomose pós-transplante hepático utilizando-se dilatação vs dilatação + endoprótese

5.2.2 Desfecho recorrência da estenose

Dois estudos avaliaram a recorrência da EA em pacientes transplantados após tratamento com dilatação versus dilatação + endoprótese plástica^{41,49}. A incidência de recorrência de estenose é maior no grupo de dilatação comparado ao de dilatação e endoprótese pela média simples dos estudos (33% vs 27%, respectivamente), entretanto a metanálise demonstrou não haver redução significativa do risco absoluto a favor do tratamento com dilatação e endoprótese (IC 95%, -0,17 a 0,37; p=0,45; I²=64%) (Figura 7).

Figura 7 - Gráfico demonstrativo da Metanálise de dois estudos comparando o risco de recorrência da estenose da anastomose pós-transplante hepático após tratamento inicial utilizando-se dilatação vs dilatação + endoprótese

5.2.3 Desfecho complicações

Dois estudos avaliaram a incidência de complicações por procedimento (pancreatite e colangite) no tratamento endoscópico de EA pós-transplante com dilatação vs dilatação e endoprótese^{41,49}. A avaliação da média simples dos estudos demonstrou redução do risco de complicação a favor do grupo de dilatação em comparação ao grupo de dilatação e endoprótese (11% vs 19%, respectivamente). A avaliação da metanálise demonstrou que há redução do risco de complicações a favor do grupo dilatação, entretanto essa redução não foi significativa (IC 95%, -0,19 a 0,03; $p=0,17$; $I^2=70\%$) (Figura 8).

Figura 8 - Gráfico demonstrativo da Metanálise de dois estudos comparando o risco de complicação do tratamento endoscópico da estenose da anastomose pós-transplante hepático comparando-se o tratamento com dilatação vs dilatação + endoprótese

5.3 Ensaio Clínico: Tratamento Endoscópico da EA Pós-Transplante Hepático (Prótese Plástica *versus* Prótese Metálica Autoexpansível)

Apenas um Ensaio Clínico Randomizado avaliou o tratamento endoscópico de estenoses anastomóticas após transplante hepático com enxerto de doador cadáver comparando prótese metálica vs endoprótese plástica⁵³. Seus resultados não demonstram redução ou aumento significativo do risco absoluto de falha no tratamento endoscópico inicial (IC 95%, -0,62 a 0,22; $p=0,35$) (Figura 9) e da incidência de recorrência (IC 95%, -0,51 a 0,36; $p=0,74$) (Figura 10) como é possível observar nas representações gráficas dos desfechos desse estudo. Houve redução significativa de 40% no risco absoluto de complicações após tratamento endoscópico no grupo de prótese metálica comparado ao grupo de endoprótese plástica (IC 95%, -0,76 a -0,04; $p=0,03$) (Figura 11) como é possível observar nas seguintes representações gráficas.

Figura 9 - Gráfico demonstrativo da Metanálise do risco de falha do tratamento endoscópico inicial da estenose da anastomose pós-transplante

Figura 10 - Gráfico demonstrativo da metanálise da incidência de recorrência de estenose da anastomose pós-transplante hepático comparando-se o tratamento com endoprótese metálica vs endoprótese plástica

Figura 11 - Gráfico demonstrativo da Metanálise da incidência de complicações após o tratamento endoscópico da estenose da anastomose pós-transplante hepático, comparando-se o tratamento com prótese metálica vs prótese plástica

5.4 Estudos de Coorte Prospectivos

Foram recuperados nove estudos tipo coorte prospectivo ou retrospectivo. Estes estudos foram avaliados separadamente conforme desenho do estudo e o tipo de intervenção.

5.4.1 Coortes prospectivas - Prótese metálica autoexpansível

Foram recuperados três estudos⁵⁴⁻⁵⁶, cujas características e dados estão demonstrados nos Quadros 3 e 4.

Quadro 3 - Características dos estudos de coorte prospectivos que avaliaram a utilização de próteses metálicas para o tratamento das estenoses biliares pós-transplante hepático

Coortes Prospectivos- Prótese metálica autoexpansível						
Referência	Ano	Desenho do estudo	Pacientes	Tipo de reconstrução	Intervenção endoscópica	N
Tarantino <i>et al.</i> ⁵⁴	2015	Coorte Prospectivo	Estenose biliar refratária pós-transplante	Ducto-ducto anastomose ou anastomoses múltiplas	CPRE + Prótese metálica autoexpansível	70
Devrière <i>et al.</i> ⁵⁵	2014	Ensaio clínico Prospectivo	Estenoses biliares benignas (PC, TxH e CCT)	Ducto-ducto anastomose	CPRE + Prótese metálica autoexpansível totalmente recoberta	42 TxH
Kahaleh <i>et al.</i> ⁵⁶	2008	Coorte Prospectivo	Estenoses biliares benignas	NI	CPRE +Esfincterotomia+ prótese metálica autoexpansível parcialmente recoberta	16 TxH

Quadro 4 - Dados dos estudos de coorte prospectivos que avaliaram a utilização de próteses metálicas para o tratamento das estenoses biliares pós-transplante hepático

Coortes Prospectivos- Prótese metálica autoexpansível								
Referência	Ano	Estenose apósTx H	Idade média + desvio padrão	Homens N (%)	Sucesso inicial N (%)	Resolução estenose N (%)	Recorrência N (%)	Complicações N
Tarantino <i>et al.</i> ⁵⁴	2015	70	59,3 ± 8,7	48 (68,6)	46 (65,7)	28 (40,0)	18 (39,0)	NI
Devière <i>et al.</i> ⁵⁵	2014	42	56,5 ± 11,4	35 (83,3)	NI	28 (68,3)	8 (28,5)	Colangite - 10 Dor Abdominal - 4 Coletase - 1 Outros - 2
Kahaleh <i>et al.</i> ⁵⁶	2008	16	⁵⁵ (21 - 93)1	54 (68,3)	NI	15 (93,7)	NI	NI

¹ Média (intervalo); NI (não informado); CPRE (colangiopancreatografia endoscópica retrógrada); TxH(transplante hepático); PC (pancreatite crônica; CCT(colecistectomia)

5.4.1.1 Desfecho resolução da estenose (coortes prospectivas - prótese metálica)

Três coortes prospectivas avaliaram a taxa de resolução da estenose após transplante hepático com o uso de prótese metálica⁵⁴⁻⁵⁶.

Resolução da estenose foi obtida em 89 dos 127 pacientes; a análise dos estudos demonstrou uma taxa de resolução de 76,0% (IC 95%, 0,58a 0,94) (Figura 12). A heterogeneidade (I^2) entre estudos foi de 84,6% ($p = 0,001$).

Figura 12 - Forest Plot da taxa de resolução de estenoses após transplante hepático com o uso de próteses metálicas

5.4.1.2 Desfecho recorrência da estenose (coortes prospectivas prótese metálica)

Dois estudos avaliaram a taxa de recorrência de estenose após utilização de prótese metálica^{54,55} Recorrência de anastomose foi observada em 26 de 74 pacientes. A análise dos estudos demonstrou uma taxa de recorrência de 34,7% (IC 95%, 0,24 a 0,45) (Figura 13). A heterogeneidade (I^2) entre estudos foi de 0% ($p = 0,344$).

Figura 13 - Forest Plot da taxa de recorrência de estenoses após tratamento com próteses metálicas

5.4.2 Coortes prospectivas - Próteses plásticas

Foram recuperados seis estudos^{37,39,57-60} cujas características e dados estão nos Quadros 5 e 6.

Quadro 5- Características dos estudos de coorte prospectivos que avaliaram a utilização de próteses plásticas para o tratamento das estenoses biliares pós-transplante hepático

Estudos de Coorte prospectivos Próteses plásticas						
Referência	Ano	Desenho do estudo	Paciente	Reconstrução	Intervenção endoscópica	N
Poley <i>et al.</i> ⁵⁷	2013	Coorte prospectivo	Estenose da anastomose pós TxH	NI	Esfincterotomia + dilatação balonada + próteses plásticas progressivas	31
Wadhawan <i>et al.</i> ⁵⁸	2013	Coorte prospectivo	Estenose da anastomose pós TxH com doador vivo	Colédococolédoco ou Hepáticojejuno anastomose	Dilatação balonada + Prótese plástica	338
Seo <i>et al.</i> ⁵⁹	2009	Coorte prospectivo	Estenose biliar pós TxH com doador vivo	Ductoducto ou hepáticojejunoanastomose	Esfincterotomia + dilatação balonada + próteses plásticas	239
Holt <i>et al.</i> ³⁹	2007	Coorte prospectivo	Estenose da anastomose pós TxH	Ductoducto anastomose	Esfincterotomia + dilatação balonada + próteses plásticas	53
Soejima <i>et al.</i> ⁶⁰	2006	Coorte prospectivo	Estenose biliar pós TxH com doador vivo	Ductoducto ou hepáticojejunoanastomose	próteses plásticas	182
Graziadei <i>et al.</i> ³⁷	2006	Coorte prospectivo	Estenose da anastomose pós TxH	Colédococolédoco Anastomose	Esfincterotomia + dilatação balonada + próteses plásticas	84

Quadro 6 - Dados dos estudos de coorte prospectivos que avaliaram a utilização de próteses plásticas para o tratamento das estenoses biliares pós-transplante hepático

Estudos de Coorte prospectivos - Próteses plásticas								
Referência	Ano	Estenose após TxH tratadas com CPRE	Idade média desvio padrão	Homens N (%)	Sucesso técnico N (%)	Resolução da estenose N (%)	Recorrência N (%)	Complicações N
Poley <i>et al.</i> ⁵⁷	2013	31	61 (28 - 75)1	21 (67,7)	31 (100)	25 (80,6)	6 (19,3)	Colangite - 12 Colestase - 11 Pancreatite - 7 Dor - 3
Wadhawan <i>et al.</i> ⁵⁸	2013	35	48 (0,5 - 75)2	278 (82,2)	33 (75,0)	40 (91,0)3	7 (24,7)	Sangramento - 64 Pancreatite - 14
Seo <i>et al.</i> ⁵⁹	2009	685	49 ± 8,8	50 (73,5)	15 (57,7)	11 (73,3)	4 (36,3)	Colangite - 1
Holt <i>et al.</i> ³⁹	2007	53	48,5 (37 - 61)1	21 (39,6)	49 (92,4)	34 (69,3)	2 (5,0)	Pancreatite - 2 Colangite - 1 Migração da prótese - 1
Soejima <i>et al.</i> ⁶⁰	2006	27	52,6 ± 12,7	53 (50,0)	24 (88,9)	15 (62,5)	0	NI
Graziadei <i>et al.</i> ³⁷	2006	EA - 65 ENA - 19	54,2 51,0	46 (70,7) 15 (78,9)	NI NI	50 (76,9) 0	NI NI	Fístula - 2 Colangite - 2 Outros - 1

¹ Mediana (intervalo); ² Média (intervalo); ³ CPRE + Drenagem biliar percutânea transhepática; ⁴ Fístula+ Estenose; ⁵ Anastomótica + Não Anastomótica; EA: Estenose anastomótica; ENA: Estenose não anastomótica; NI: não informado.

5.4.2.1 Desfecho resolução da estenose (coortes prospectivas - próteses plásticas)

Resolução de estenose foi relatada em 164 em um total de 228 pacientes nos seis coortes prospectivas que avaliaram o uso de próteses plásticas. A análise demonstrou uma taxa de resolução de 72,7% (IC 95%, 0,67 a 0,78) (Figura 14). A heterogeneidade (I^2) entre estudos foi de 0% ($p = 0,531$).

Figura 14 - Forest Plot da taxa de resolução de estenoses após transplante hepático com o uso de próteses plásticas

5.4.2.2 Desfecho recorrência da estenose (coortes prospectivas - próteses plásticas)

Recorrência de anastomose foi relatada em 19 de um total de 130 pacientes. A análise dos cinco estudos que relataram recorrências demonstrou uma taxa de recorrência de 12,7% (IC 95%, 0,03 a 0,21) (Figura 15). A heterogeneidade (I^2) entre estudos foi de 64,6% ($p = 0,023$).

Figura 15 - Forest Plot da taxa de recorrência de estenoses após tratamento com próteses plásticas

5.5 Estudos de Coortes Retrospectivos - Próteses Plásticas

Foram recuperados 23 estudos de coorte retrospectivos que avaliaram a utilização de próteses plásticas para o tratamento das estenoses biliares pós-transplante hepático cujas características e dados estão representadas nos Quadros 7 e 8.

Quadro 7 - Características dos estudos de coorte retrospectivos com utilização de próteses plásticas para o tratamento da estenose biliar pós-transplante hepático

Estudos de coorte retrospectivos - Próteses plásticas					
Referência	Ano	Desenho do estudo	Paciente	Reconstrução	Intervenção Endoscópica
Faleschini <i>et al.</i> ⁶¹	2015	Coorte retrospectiva	Complicações biliares após TxH	Ductoducto anastomose	Esfincterotomia + Dilatação balonada + Prótese Plástica
Cai <i>et al.</i> ⁶²	2015	Coorte retrospectiva	Estenose biliar após TxH	Colédococolédoco anastomose	Dilatação balonada + Prótese Plástica
Albert <i>et al.</i> ⁶³	2013	Coorte retrospectiva	EA após TxH	Ductoducto anastomose látero-lateral	Dilatação balonada + Prótese Plástica
Hsieh <i>et al.</i> ⁴⁴	2013	Coorte retrospectiva	EA após TxH	Ductoducto anastomose	Dilatação balonada + Prótese Plástica
Takeda <i>et al.</i> ⁶⁴	2013	Coorte retrospectiva	EA após TxH com doador vivo	Ductoducto anastomose	CPRE ou Drenagem Percutânea transhepática + Dilatação balonada + Prótese Plástica
Cai <i>et al.</i> ⁶⁵	2012	Coorte retrospectiva	EA e ENA após TxH	Colédococolédocostomia	Esfincterotomia + Dilatação balonada + Prótese Plástica
Sanna <i>et al.</i> ⁶⁶	2011	Coorte retrospectiva	Complicações biliares após TxH	Colédococolédoco anastomose	Esfincterotomia + Dilatação balonada + Prótese Plástica
Kobayashi <i>et al.</i> ⁶⁷	2011	Coorte retrospectiva	EA após TxH com doador vivo ou cadáver	Ductoducto anastomose	Dilatação balonada + Prótese Plástica
Kim <i>et al.</i> ⁶⁸	2011	Coorte retrospectiva	Complicações biliares após TxH com doador vivo	Ductoducto ou hepáticojejuno anastomose	Esfincterotomia + Dilatação balonada + Prótese Plástica
Chang <i>et al.</i> ⁶⁹	2010	Coorte retrospectiva	Complicações biliares após TxH com doador vivo	Ductoducto anastomose	Esfincterotomia + Dilatação balonada + Prótese Plástica

Continua

Estudos de coorte retrospectivos - Próteses plásticas							Conclusão
Referência	Ano	Desenho do estudo	Paciente	Reconstrução	Intervenção Endoscópica	N	
Tabibian <i>et al.</i> ⁷⁰	2010	Coorte retrospectiva	EA após TxH	Colédococolédocostomia	Dilatação balonada + Prótese Plástica	69	
Kato <i>et al.</i> ⁷¹	2009	Coorte retrospectiva	Complicações biliares após TxH com doador vivo	Ductoducto ou hepáticojejuno anastomose	Esfincterotomia + Dilatação balonada + Prótese Plástica	141	
Lee <i>et al.</i> ⁴⁶	2008	Coorte retrospectiva	Estenoses biliares após TxH com doador vivo ou cadáver	Colédococolédoco ou hepáticojejuno anastomose	Esfincterotomia + Dilatação balonada + Prótese Plástica	378	
Barriga <i>et al.</i> ⁷²	2008	Coorte retrospectiva	Estenoses biliar e após TxH	Colédococolédoco ou hepáticojejuno anastomose	Dilatação balonada + Prótese Plástica	25	
Elmi e Silverman ⁷³	2007	Coorte retrospectiva	EA após TxH	Ductoducto anastomose	Esfincterotomia + Dilatação balonada + Prótese Plástica	15	
Pasha <i>et al.</i> SF ⁶	2007	Coorte retrospectiva	EA após TxH com doador vivo	Colédococolédoco anastomose	Dilatação balonada + Prótese Plástica	25	
Alazmi <i>et al.</i> ⁴⁰	2006	Coorte retrospectiva	Recorrência da EA após TxH	Colédococolédoco anastomose	Esfincterotomia + Dilatação balonada + Prótese Plástica	24	
Verdonk <i>et al.</i> ¹	2006	Coorte retrospectiva	EA após TxH	Ductoducto ou hepáticojejuno anastomose	Dilatação balonada + Prótese Plástica	47	
Zoepef <i>et al.</i> ⁷⁴	2005	Coorte retrospectiva	Complicações biliares após TxH com doador vivo	Ductoducto ou hepáticojejuno anastomose	Esfincterotomia + Dilatação balonada + Prótese Plástica	90	
Khuroo <i>et al.</i> ⁷⁵	2005	Coorte retrospectiva	Complicações biliares após TxH com doador cadáver	Ductoducto ou hepáticojejuno Anastomose	Dilatação balonada + Prótese Plástica	220	
Rerknimitr <i>et al.</i> ⁷⁶	2002	Coorte retrospectiva	Complicações biliares após TxH	Colédococolédoco anastomose	Dilatação balonada + Prótese Plástica	367	
Mahajani <i>et al.</i> ⁴	2000	Coorte retrospectiva	Estenoses biliares após TxH	Colédococolédoco anastomose	Dilatação balonada + Prótese Plástica	30	
Rizk <i>et al.</i> ⁷⁷	1998	Coorte retrospectiva	Estenoses biliares após TxH	Ductoducto ou hepáticojejuno anastomose	Dilatação balonada + Prótese Plástica	22	

Quadro 8 - Dados dos estudos de coorte retrospectivos com utilização de próteses plásticas para o tratamento da estenose biliar pós-transplante hepático

Estudos de coorte retrospectivos - Prótese plástica									
Referência	Ano	Estenoses após TxH tratadas com CPRE	Média de Idade ± Desvio padrão	Homens N (%)	Sucesso técnico N (%)	Resolução da estenose N (%)	Recorrência N (%)	Complicações N	
Faleschini <i>et al.</i> ⁶¹	2015	79	55 (48 - 60) ¹	272 (75,6)	NI	68 (86,0)	NI	Sangramento - 3	
Cai <i>et al.</i> ⁶²	2015	EA - 48 ENA - 28	57,33 ± 5,61	46 (60,5)	NI	42 (87,5) 23 (82,1)	8 (19,0) 8 (34,7)	Sangramento - 3 Pancreatite - 7	
Albert <i>et al.</i> ⁶³	2013	47	49,8	254 (67,9)	NI	45 (95,7)	16 (34,0)	Colangite - 19 (9,5) Pancreatite - 6 (3,0) Sangramento - 5 (2,5) Perfuração - 2 (1,0)	
Hsieh <i>et al.</i> ⁴⁴	2013	38	NI	23 (60,5)	32 (84,2)	30 (78,9)	8 (21,1)	Colangite - 17 (9,1) ² Oclusão - 12 (6,4) ² Pancreatite - 3 (1,6) ² Outros - 4 (2,1) ²	
Takeda <i>et al.</i> ⁶⁴	2013	11	49,9 (16 - 66) ¹	15 (45,4)	9 (81,8)	2 (20,0)	8 (80,0)	NI	
Cai <i>et al.</i> ⁶⁵	2012	EA - 38 ENA - 18	59,9 ± 5,2 57,1 ± 5,8	24 (63,2) 10 (55,6)	NI	33 (86,8) 14 (77,8)	6 (18,2) 7 (50,0)	6 (15,8) 3 (16,7)	
Sanna <i>et al.</i> ⁶⁶	2011	44	NI	72 (76,6)	136 (90,7) ²	22 (64,7)	0	Sangramento - 8 (8,5) Pancreatite - 6 (6,4) Febre - 1 (1,1)	
Kobayashi <i>et al.</i> ⁶⁷	2011	12	42 (16 - 58) ¹	6 (50%)	NI	10 (83,3)	NI	Pancreatite - 5 (12,5) ² Colangite - 1 (2,5) ²	
Kim <i>et al.</i> ⁶⁸	2011	147	53,1 ± 8,6	115 (78,2)	82 (55,8)	52 (36,9)	6 (11,5)	Colangite - 4 (0,8) ² Pancreatite - 26(4,9) ² Sangramento - 7(1,3) ² Morte - 1 (0,2) ²	

Continua

Estudos de coorte retrospectivos - Prótese plástica								
Referência	Ano	Estenoses após TxH tratadas com CPRE	Média de Idade ± Desvio padrão	Homens N (%)	Sucesso técnico N (%)	Resolução da estenose N (%)	Recorrência N (%)	Complicações N
Chang <i>et al.</i> ⁶⁹	2010	121	49,9 ± 8,2	89 (78,8)	90 (79,6)	30 (26,5)	NI	Colangite ou abscesso - 71 (19,5)2 Pancreatite - 30(8,2)2
Tabibian <i>et al.</i> ⁷⁰	2010	69	52,5 (26 - 72)1	45 (65,2)	69 (100)	65 (94,2)	2 (3,1)	Pancreatite - 2 (0,7)2 Bacteremia - 2 (0,7)2
Kato <i>et al.</i> ⁷¹	2009	41	55 (27 - 66)3	26 (63,4)	31 (75,6)	28 (68,3)	7 (25)	Colangite- 2 (4,9) Abscesso hepático-1 (2,4) Litíase biliar - 5 12,2)
Lee <i>et al.</i> ⁴⁶	2008	EA - 17 ENA - 8	52,2 ± 1,7	22 (88,0)	NI	15 (60,0)	NI	6 (24,0)2
Barriga <i>et al.</i> ⁷²	2008	25 EA+ENA	50,5 (19 - 72)3	18 (72,0)	19 (76,0)	12 (48,0)	NI	Pancreatite - 2 (3,3)2 Colangite - 2 (3,3)2
Elmi e Silverman ⁷³	2007	15	52 ± 9,2	6 (40,0)	NI	13 (86,7)	NI	Pancreatite - 1 (1,9)2 Perfuração - 1 (1,9)2 Colangite- 2 (3,8)2 Sangramento -1(1,9)2 Oclusão da prótese - 7 (13,2)2
Pasha <i>et al.</i> ⁶	2007	25	46,7 ± 7,15	20 (80,0)	22 (88,0)	18 (82,0)	4 (22,2)	Pancreatite - 1 (0,9)2 Febre - 1 (0,9)2 Hipóxia - 1 (0,9)2 Migração - 2 (1,9)2
Alazmi <i>et al.</i> ⁴⁰	2006	143	NI	NI	143 (96,6)	131 (91,6)	24 (18,3)	NI
Verdonk <i>et al.</i> ¹	2006	46	46 (18 - 64)3	24 (52,2)	27 (75,0)	24 (88,9)	3 (11,1)	NI

Continuação

Continua

Estudos de coorte retrospectivos - Prótese plástica									
Referência	Ano	Estenoses após TxH tratadas com CPRE	Média de Idade ± Desvio padrão	Homens N (%)	Sucesso técnico N (%)	Resolução da estenose N (%)	Recorrência N (%)	Complicações N	Conclusão
Zoepl <i>et al.</i> ⁷⁴	2005	7	57 (45 - 66)3	5 (71,4)	7 (100)	7 (100)	1 (14,3)	Sangramento - 1(4,0)2 Colangite - 2 (8,2)2 Pancreatite - 3(12,2)2	
Khuroo <i>et al.</i> ⁷⁵	2005	15	45,1 ± 15,9	20 (80,0)	NI	9 (60,0)	NI	NI	
Rerknimitr <i>et al.</i> ⁷⁶	2002	EA - 43 ENA - 12	36,5 (9 - 68)3	28 (51,0)	NI	43 7	NI	NI	
Mahajani <i>et al.</i> ⁴	2000	30	49,4 ± 11,9	12 (40,0)	NI	19 (63,3)	4 (21,0)	Colangite- 2 (6,7) Sangramento - 2(6,7) Migração - 1 (3,3)	
Rizk <i>et al.</i> ⁷⁷	1998	EA - 10 ENA - 12	40,7 46,3	8 (80,0) 8 (66,7)	NI NI	7 (70,0) 2 (16,7)	NI	Sangramento - 1(4,5) Pancreatite- 1 (4,5) Colangite - 1 (4,5)	

¹ Mediana(Intervalo); ² Relacionado ao procedimento; ³ Média (Intervalo); EA(estenose anastomótica) ; ENA(estenose não-anastomótica;TxH (transplante hepático); NI (não informado)

5.5.1 Desfecho resolução da estenose (coortes retrospectivas - prótese plástica)

Resolução de estenose com o uso de próteses plásticas foi relatada em 23 coortes retrospectivas com um total de 1112 pacientes. A análise demonstrou uma taxa de 70,6% (IC 95%, 0,61 a 0,80) (Figura 16). A heterogeneidade (I^2) entre estudos foi de 95,0% ($p < 0,001$).

Figura 16 - Forest Plot da taxa de resolução de estenoses após transplante hepático com o uso de próteses plásticas

5.5.2 Desfecho recorrência da estenose (coortes retrospectivas-prótese plástica)

Recorrência de estenose pós-transplante hepático após o tratamento com próteses plásticas foi relatada em 14 estudos, sendo que 114 pacientes de um total de 576 apresentaram recorrência. A análise dos 14 estudos demonstrou uma taxa de recorrência de 20,9% (IC 95%, 0,14 a 0,28) (Figura 17). A heterogeneidade (I^2) entre estudos foi de 85,4% ($p < 0,001$).

Figura 17 - Forest Plot da taxa de recorrência de estenoses após transplante hepático com o uso de próteses plásticas

6 DISCUSSÃO

6.1 O Tema da Pesquisa

Complicações biliares são comuns após o transplante hepático e apresentam um desafio terapêutico para os endoscopistas, sendo considerado o “calcanhar de Aquiles” do transplante hepático, pois são a maior causa de morbidade e de falência do enxerto. Sua frequência varia nas séries publicadas entre 5% e 20% nos transplantes com doador com morte encefálica^{17,22,42,78,79} e entre 20-34% nos transplantes com doadores vivos^{14,22,48,80}, e incluem as fístulas e estenoses biliares, além da formação de cálculos, moldes e lama biliar.

A etiologia das complicações biliares pós transplante hepático é multifatorial, abrangendo elementos de ordem vascular, técnicos e imunológicos, que vão determinar o seu tipo, frequência, localização, tempo de instalação e resposta ao tratamento. A estenose biliar é uma das complicações mais frequentes após o transplante hepático e pode ser dividida em dois tipos: EA e ENA. Estenose anastomótica representa de 4% a 9% das complicações pós-transplante hepático na literatura contemporânea^{1,39,81}, enquanto que a ENA responde por 1% a 19% das complicações^{11,82-84}.

A intervenção endoscópica é atualmente o padrão-ouro para o tratamento das EA após o transplante hepático, mas a estratégia de tratamento para esta complicação ainda é incerta. Intervenções endoscópicas repetidas, incluindo a dilatação radial com cateteres balonados com ou sem a inserção de

próteses plásticas, por um período de tempo prolongado de até 24 meses, são geralmente necessárias para atingir sucesso clínico sustentado. A eficácia da prótese plástica é limitada pela perda de sua permeabilidade a curto prazo e necessidade de procedimentos repetidos, a cada três meses aproximadamente. O risco de sangramento, colangite, pancreatite, fístula biliar, perfuração biliar e duodenal, migração da prótese é cumulativo com procedimentos endoscópicos sucessivos. A utilização de próteses metálicas autoexpansíveis recobertas no tratamento dessas lesões, apesar de seu alto custo inicial, poderia reduzir o tempo de tratamento e a quantidade de procedimentos, já que oferecem drenagem biliar mais duradoura e na maioria das vezes são realizados apenas dois procedimentos: um para a inserção e outro para remoção, sem a necessidade, portanto de trocas frequentes. Por muitos anos a prótese metálica autoexpansível foi indicada apenas para tratamento definitivo (palição de tumores irresssecáveis da via biliar), mas atualmente esse paradigma tem sido reavaliado para patologias benignas, utilizando-se próteses metálicas com revestimento parcial ou total, que são potencialmente removíveis.

Kahaleh *et al.*⁵⁶ relataram, que o uso de prótese metálica autoexpansível para estenose biliar benigna é possível, porém bastante controverso devido a fatores como: a) calibre, geralmente fino, da via biliar; b) estenose anelar, impedindo boa ancoragem da prótese, favorecendo a migração (14%); c) localização Bismuth III e IV (estenoses benignas), que por razões anatômicas prejudicariam a drenagem da via biliar contralateral. O uso dessas próteses em estenose pós-transplante hepático teve melhores resultados devido à diferença de calibre da via biliar, com mais espaço para

acomodar a prótese, porém devendo ser recomendada com cautela devido alto risco de perfuração.

Foi identificada revisão sistemática da literatura realizada por Kao *et al.*⁸⁵ que compararam a utilização de múltiplas próteses plásticas versus prótese metálica autoexpansiva para o tratamento da EA pós-transplante hepático ortotópico ou com doadores vivos, não sendo encontrado nenhum estudo randomizado, controlado, apenas pequenas séries de caso. Essa revisão evidenciou uma taxa de resolução da estenose com as próteses plásticas de 94% a 100% com permanência de 12 ou mais meses e de 80% a 95% com as próteses metálicas autoexpansíveis com permanência maior que três meses. A taxa de migração das próteses metálicas foi de 16%. As evidências desse estudo demonstraram, que a utilização da prótese metálica no manejo da EA pós-transplante hepático, não apresentou vantagem sobre a utilização das próteses plásticas, embora pareça um procedimento promissor.

Nacif *et al.*⁸⁶ realizaram revisão sistemática sobre os resultados dos tratamentos endoscópicos das EA pós-transplante hepático e não identificaram estudo clínico controlado e randomizado, apenas estudos comparativos, prospectivos e retrospectivos. Em suas análises foram incluídos estudos comparando as vias de acesso endoscópico com acesso percutâneo, que evidenciaram taxas de sucesso clínico semelhantes entre os dois grupos, com maior tempo de duração do tratamento no grupo com acesso percutâneo. Na comparação entre dilatação com balão exclusiva e dilatação mais próteses plásticas não houve diferenças em relação as taxas de sucesso e de complicações.

Existe uma grande variabilidade de estudos sobre o tratamento endoscópico das estenoses pós-transplante hepático, às vezes com resultados conflitantes. A realização dessa pesquisa foi motivada por uma pergunta objetiva com a finalidade de responder a essa questão.

6.2 O Método da Pesquisa

Para o desenvolvimento dessa pesquisa foi escolhido o método da Revisão Sistemática da Literatura com metanálise.

6.3 Desfechos Clínicos Analisados

Durante a análise dos textos observou-se diferentes taxas de incidência da estenose biliar, bem como da resposta ao tratamento endoscópico considerando-se os transplantes de fígado com enxerto de doador cadáver e os transplantes com enxerto de doador vivo. Optou-se proceder análise estratificada avaliando-se os desfechos incidência de estenose, falha técnica do tratamento endoscópico, falha de resolução da estenose e recorrência da estenose, comparando-se transplante ortotópico do fígado com o transplante utilizando-se enxerto de doador vivo.

Considerando-se os métodos de terapia endoscópica empregado para o tratamento das estenoses biliares pós-transplante hepático foram analisados os desfechos falha de tratamento, recorrência e complicações nas seguintes comparações:

- dilatação biliar com balão *versus* dilatação biliar com balão + inserção de prótese plástica biliar;
- prótese plástica biliar *versus* prótese metálica autoexpansível.

6.3.1 Desfechos clínicos relacionados ao enxerto utilizado no transplante hepático (doador cadáver vs doador vivo)

Para a comparação entre os enxertos provenientes de doador cadáver ou doador vivo, foram selecionados quatro ensaios clínicos: Shah *et al.*⁴⁸, Tarantino *et al.*⁴⁹, Gómez *et al.*⁵⁰ e Chan *et al.*⁵¹.

Tarantino *et al.*⁵⁰ mostraram os resultados e o seguimento de uma coorte 261 de pacientes que desenvolveram complicações pós-transplante de fígado de doadores falecidos (193 pacientes) ou vivos (68 pacientes) e verificou que as complicações ocorreram mais frequentemente nos pacientes que receberam órgãos de doadores vivos, mas que os índices de complicações também foram altos nos pacientes que receberam órgãos de doadores cadáver, provavelmente por terem sido utilizados alguns doadores com critérios expandidos, ou seja, com pelo menos um dos fatores de risco que fazem aumentar a incidência de disfunção ou não funcionamento primário do enxerto, tais como idade maior que 60 anos, esteatose macrovesicular maior que 30%, tempo prolongado de permanência em UTI, tempo de isquemia fria maior que 12 horas, hipotensão prolongada por mais de seis horas, uso de drogas vasoativas para manter a pressão arterial por mais de seis horas, e outros. Nesse estudo, 46,1% dos transplantes com doador cadáver foram realizados utilizando-se órgão de doador marginal e

nesse subgrupo a taxa de complicação biliar foi 41,6%, comparada com 33,6% no subgrupo de receptores de fígado de doadores não-marginais, embora essa diferença não seja estatisticamente significativa.

Os resultados de Shah *et al.*⁴⁸ indicaram que o aumento na frequência de fístulas biliares (53% doador vivo x 12% doador cadáver, $p = 0,001$) e estenoses biliares (27% doador vivo x 5% doador cadáver, $p = 0,01$) diagnosticados pela CPRE, foi mais de quatro vezes maior nos receptores de órgãos de doadores vivos que nos receptores de órgãos de doadores cadáver. Os fatores que contribuíram para a maior taxa de complicações biliares nos receptores de órgãos de doadores vivos foram a necessidade de múltiplas anastomoses biliares e o menor diâmetro da anastomose biliar. Além disso, anastomoses vasculares de menores diâmetros podem ter contribuído para aumento da incidência de complicações isquêmicas e estenose nesse grupo de pacientes. Esse estudo ainda demonstrou índices de sucesso similares do tratamento endoscópico das complicações biliares nos receptores de fígado de doadores vivos ou doadores cadáver, demonstrando assim que a CPRE deve ser opção inicial no manejo das complicações biliares nos pacientes pós-transplante hepático com ducto-ducto anastomose.

Chan *et al.*⁵² encontraram em um total de 362 pacientes submetidos à transplante hepático, 27,6% de EA nos pacientes que receberam fígado de doador vivo e 9,9% de EA naqueles que receberam enxerto de doador cadáver ($p = 0,01$), mas ao se comparar o tempo médio para o desenvolvimento da estenose, a resposta ao tratamento endoscópico, o tempo médio para a resolução da estenose e o número de CPRE para se obter uma resolução, não houve diferenças entre os dois grupos.

Gómez *et al.*⁵¹ observaram que as complicações biliares foram significativamente mais frequentes após transplante com doador vivo em comparação com doador falecido (33,3% vs 9,5%, $p = 0,001$). O tratamento endoscópico dessas complicações foi bem sucedido em apenas uma minoria dos transplantados com fígado de doador vivo, em contraste com os bons resultados nos transplantes com fígado de doador falecido. A baixa taxa de sucesso de tratamento endoscópico em receptores de fígado de doador vivo foi provavelmente atribuível à anatomia biliar, que é um desafio para o endoscopista.

Esses resultados indicam que um aumento da incidência de complicações biliares pode ser antecipado nos receptores adultos de enxerto proveniente de doadores vivos e que, apesar do tratamento endoscópico das estenoses da anastomose ser igualmente efetivo em ambos os tipos de enxerto, a taxa de recorrência da estenose é maior nos pacientes que recebem enxerto de doadores vivos.

6.3.2 Desfechos clínicos relacionados às modalidades de tratamentos endoscópicos das estenoses da anastomose pós-transplante hepático

6.3.2.1 Dilatação com balão vs dilatação + próteses plásticas

Na comparação entre esses dois tipos de tratamento endoscópico para as estenoses biliares pós-transplante hepático, foram identificados dois estudos comparativos^{41,49}.

Zoepl *et al.*⁴¹ realizaram análise retrospectiva em 25 pacientes com EA pós-transplante hepático comparando os pacientes que foram tratados com dilatação da estenose com balão (DB) exclusiva, utilizando balão de 6 mm ou 8 mm ou dilatação associada à inserção de prótese biliar (PB) de diâmetro apropriado (7, 10 e 11,5 French), e em número e diâmetro crescentes, nos procedimentos posteriores (atingindo 10 a 21 French de diâmetro, com média de 17 French). Nove pacientes foram tratados com DB exclusiva e 15 com DB + PB. Um paciente evoluiu para retransplante um mês após o início do tratamento endoscópico devido a rejeição do enxerto. No geral, a terapia endoscópica foi bem sucedida em 22 de 25 pacientes (88%). O sucesso primário da terapia DB foi de 89%, mas mostrou recorrência em 62%. DB + PB foi inicialmente bem sucedida em 87%, e a recorrência foi observada em 31%. Todas as recorrências foram retratadas com sucesso por BD + PB. A taxa de complicações foi baixa e similar entre os dois grupos, com uma taxa global de 7,3% de colangite bacteriana, 9% de pancreatite leve e 8% de sangramento leve pós-esfincterotomias e pós-dilatação.

Kulaksiz *et al.*⁴⁹ iniciaram ensaio clínico prospectivo randomizado comparando a DB com a DB+PB no tratamento das estenoses biliares pós-

transplante hepático. Como teve dificuldades em randomizar alguns pacientes o estudo foi transformado em estudo prospectivo comparativo, pois em alguns casos os pacientes foram alocados em determinado grupo a critério do endoscopista. No grupo dilatação, 10 pacientes apresentavam EA e sete apresentavam ENA, sendo quatro localizadas no ducto hepático do doador e estenose hilar em três pacientes. No grupo das próteses, nove pacientes tinham EA, e 6 ENA. Nesse grupo, na CPRE inicial foi realizada dilatação com balão de 6 mm (18 French) e inserida apenas uma prótese de 10 French. Nas CPREs posteriores foi realizada dilatação com balão de 8 mm (24 French) e alocadas o número máximo de próteses possíveis, que variou entre duas e três próteses, de 8 ou 10 French, exceto nos pacientes com ENA complexas ou nas estenoses hilares, onde na CPRE inicial foram inseridas duas próteses. Nos pacientes com EA tratados com DB a taxa de sucesso técnico inicial, bem com o sucesso clínico primário foi de 100%, enquanto que no grupo DB+PB a taxa de sucesso clínico inicial foi de 93% (uma recorrência). Independente do tipo de intervenção a taxa de sucesso clínico sustentado, durante três meses, nos pacientes com EA, em ambos os grupos foi de 100%, mas a taxa de complicação foi maior no grupo das próteses (migração e oclusão da prótese). A discrepância entre o diâmetro do balão da primeira dilatação (18 French) e o diâmetro da prótese inserida (10 French) na CPRE inicial pode ter sido responsável pela maior taxa de migração das próteses. A incidência de recorrência de estenose foi maior no grupo de DB comparado ao de DB+PB pela média simples dos estudos (33% vs 27%, respectivamente), entretanto a metanálise demonstrou que

não houve redução significativa do risco absoluto de recorrência a favor do tratamento com DB+PB. Talvez essa análise tenha sido prejudicada devido ao curto período de seguimento do estudo (17 a 19 meses).

6.3.2.2 Prótese plástica versus prótese metálica autoexpansível

Foi identificado apenas um Ensaio Clínico Randomizado comparando o uso de um novo modelo de prótese metálica autoexpansível totalmente recoberta vs protocolo convencional com utilização de endoprótese plástica no tratamento endoscópico de EA após transplante hepático. A randomização foi gerada por computador e uma vez que um EA foi confirmada na CPRE, um envelope era aberto e revelava o protocolo de tratamento⁵³. Seus resultados mostraram taxas similares de risco absoluto de falha no tratamento endoscópico inicial (IC 95%, -0,62 a 0,22; $p = 0,35$), e de recorrência (IC 95%, -0,51 a 0,36; $p = 0,74$), mas houve uma redução de 40% no risco absoluto de complicações após tratamento endoscópico no grupo de prótese metálica comparado ao grupo de endoprótese plástica (IC 95%, -0,76 a -0,04; $p=0,03$). Os autores acreditam que a redução da taxa de complicações possa estar relacionada com o desenho da prótese, que é curta, possui cintura central e um grande laço para sua remoção que fica no interior do duodeno⁵³. O índice de migração das próteses costuma ser um dos fatores limitantes do seu uso, sendo reportado em 9% a 45 % dos casos⁸⁷⁻⁹³. No estudo de Kaffes *et al.*⁵³ não houve migração da prótese. Apesar desse estudo ter um número pequeno de pacientes, ele ainda demonstrou que no braço próteses metálicas o número médio de

procedimentos foi de dois, comparado com 4,5 no grupo das próteses plásticas ($p = 0,0001$). O tempo médio de tratamento, o número de dilatações biliares e próteses, bem como o número de dias de internação pelas complicações, também foi menor grupo prótese metálica, o que pode significar uma redução de custos hospitalares. Nesse trabalho, o uso de prótese metálica para o tratamento das estenoses biliares pós-transplante hepático reduziu o número de CPRE necessárias para a resolução da estenose, com menos complicações, tornando o procedimento custo-efetivo.

Foram ainda realizadas análises dos estudos de Coorte Prospectivos que utilizaram a prótese metálica no tratamento das estenoses biliares pós-transplante hepático sendo evidenciada uma taxa de resolução de 76% e taxa de recorrência de 34,7%. Os estudos de Coortes Prospectivos que avaliaram a utilização da prótese plástica no tratamento das estenoses biliares pós-transplante hepático evidenciaram uma taxa de resolução de 72% e de recorrência de 64,6%.

A análise dos estudos de coorte retrospectivos sobre tratamento das estenoses biliares pós-transplante com utilização de próteses plásticas demonstrou uma taxa de resolução de 70,6% e uma taxa de recorrência de 20,9%.

6.3.3 Tratamento endoscópico das estenoses não-anastomóticas

Não foi identificado nenhum ensaio clínico sobre tratamento endoscópico das estenoses não-anastomóticas, apenas estudos de coortes prospectivos e retrospectivos utilizando dilatação biliar exclusiva ou em conjunto com inserção de próteses biliares, por CPRE ou por via transparieto-hepática, com resultados conflitantes e muito variáveis em relação às taxas de resolução (20% a 80%) e de recorrência (0% a 90%) da estenose^{18,48,62,65,76,77,93}, mostrando que as estenoses biliares não-anastomóticas são entidades muito mais heterogêneas que as estenoses anastomóticas e são consideradas as complicações biliares mais problemáticas e uma séria causa de morbidade e de perda do enxerto após transplante hepático. O tempo de instalação, a localização e a gravidade dessas lesões variam entre os pacientes e acredita-se que, pelo menos em parte, os diferentes mecanismos patogênicos possam explicar essas variações na apresentação, na evolução e na resposta ao tratamento. Segundo Bois *et al.*²⁸ mais de 50% desses pacientes evoluem para o retransplante ou podem evoluir para o óbito.

Por esses motivos o escopo principal dessa revisão focou no tratamento endoscópico das estenoses anastomóticas. Mais pesquisas sobre a patogênese das estenoses não-anastomóticas são necessárias para que sejam desenvolvidas estratégias preventivas e terapêuticas mais adequadas.

6.4 Implicações para a Prática Clínica

Essa revisão permite estabelecer que o transplante de fígado com enxerto de doador cadáver está associado a menores riscos de complicações biliares, bem como a maiores taxas de sucesso do tratamento endoscópico dessas complicações, quando comparado com transplante com enxerto proveniente de doador vivo. Como tem ocorrido um aumento na frequência da utilização de órgãos de doadores vivos e de doadores com critérios expandidos, todos os cuidados devem ser tomados para que sejam evitadas as complicações objeto desse estudo.

Em relação ao tratamento endoscópico das EA biliar com DB exclusiva ou associada à inserção de próteses plásticas, ambos os métodos demonstraram taxas de efetividade semelhantes, não havendo índices de recorrência da estenose ou de complicações com diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Quanto à comparação entre a utilização de prótese metálica autoexpansível totalmente recoberta ou próteses plásticas para o tratamento das estenoses pós-transplante hepático, até o presente momento, apenas um ensaio clínico randomizado, com um pequeno número de pacientes foi publicado e este demonstrou resultados semelhantes em relação ao risco de falha de tratamento ou recorrência da estenose, mas evidenciou menor taxa de complicações no grupo prótese metálica. Esse estudo ainda sinaliza que a utilização da prótese metálica, apesar de seu alto custo inicial, leva a uma redução global de custos pelo número menor de procedimentos durante o período de tratamento.

6.5 Implicações para a Pesquisa

As complicações biliares pós-transplante hepático desafiam o cirurgião, o clínico e o endoscopista com um problema de difícil manejo em uma população imunossuprimida. O tratamento endoscópico é uma opção segura e durável, mas a escolha do método ideal de tratamento precisa ser referenciada em bases com melhor poder metodológico e maiores níveis de evidência.

Até o momento, os dados da literatura são insuficientes e com qualidade limitada para definirem uma conduta.

Para que os resultados sejam significativos para realização de revisão sistemática com metanálise com impacto clínico relevante, são necessários estudos clínicos bem delineados, com seleção adequada dos pacientes, detalhamento dos desfechos analisados e tamanho adequado de amostra, comparando-se as três principais modalidades de tratamento endoscópico para as estenoses biliares pós-transplante hepático: dilatação com balão exclusiva ou associada à inserção de próteses plásticas ou metálicas.

Ainda no âmbito da pesquisa o desenvolvimento de próteses bioabsorvíveis pode ser uma opção para reduzir o número de intervenções endoscópicas, diminuindo a morbidade do tratamento e pelo menos para o tratamento das estenoses da anastomose, implicar apenas em uma única intervenção: a implantação uma prótese biodegradável de maior diâmetro. Finalmente, o desenvolvimento de próteses metálicas, plásticas ou biodegradáveis impregnadas com agentes conhecidos por inibir a formação de biofilme, a hiperplasia do tecido e a fibrogênese, tais como nanopartículas

de prata, corticosteroides e sirolimus, podem apresentar benefícios potenciais, especialmente no tratamento das estenoses não-anastomóticas persistentes.

7 CONCLUSÕES

O tratamento da estenose biliar anastomótica pós-transplante hepático com prótese metálica foi igualmente efetivo quando comparado ao uso de prótese plástica, mas associou-se a um menor risco de complicações. A comparação entre dilatação com balão exclusiva e dilatação com balão associada à prótese plástica apresentou resultados semelhantes em relação à falha do tratamento, complicações e recorrência da estenose.

O transplante hepático com doador cadáver reduziu o risco de estenose biliar pós-transplante hepático e o tratamento endoscópico nesse grupo de pacientes foi mais efetivo quando comparado ao transplante hepático com doador vivo.

Anexo A - Aprovação do Comitê de Ética **CIÊNCIA**

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 09 de Outubro de 2013, **TOMOU CIÊNCIA** do(s) documento(s) abaixo mencionado(s) no Protocolo de Pesquisa nº 304/13, intitulado: **"TRATAMENTO ENDOSCÓPICO DAS ESTENOSES BILIARES PÓS-CIRÚRGICAS: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA"** apresentado pelo Departamento de CIRURGIA.

• **Inclusão da aluna Nathaly de Oliveira Bosoni nº USP 8037509, para nível de Iniciação Científica**

Pesquisador (a) Responsável: **Prof. Dr. Everson Luiz de Almeida Artifon**

Pesquisador (a) Executante: **Dayse Pereira Aparício**

CEP-FMUSP, 09 de Outubro de 2013

Prof. Dr. Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo B - Registro no PROSPERO

Dear Dr Aparicio

Thank you for submitting details of your systematic review *Endoscopic approach of biliary strictures after liver transplantation: systematic review and meta-analysis* to the PROSPERO register. We are pleased to confirm that the record has been published on the database.

Your registration number is: CRD42016033010

You are free to update the record at any time, all submitted changes will be displayed as the latest version with previous versions available to public view. Please also give brief details of the key changes in the Revision notes facility. You can log in to PROSPERO and access your records at <http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>

An email reminder will be sent to you on the anticipated completion date, prompting you to update the record.

Comments and feedback on your experience of registering with PROSPERO are welcome at: crd-register@york.ac.uk

Best wishes for the successful completion of your review.

Anexo C - Modelos de Fichas para Coleta dos Dados

AUTOR, ANO P: Pacientes com estenose biliar pós-transplante hepático com enxerto de doador cadáver I: CPRE + Dilatação biliar +prótese plástica C: Estenose biliar pós transplante hepático com doador vivo O: Incidência, Resolução estenose, Recorrência, Complicações			
	Transplante de fígado Doador falecido	Transplante de fígado Doador vivo	Valor de P
Número de transplantes	n =	n =	
Transplantados que necessitaram CPRE	n =	n=	
Estenose de anastomose (coledocoledoanastomose)			
Homens/mulheres com esten anast.			
Idade (anos) nos pacientes com esten. Anast.			
Tempo para desenvolvimento da estenose após Tx (dias)			
Sucesso técnico (CPRE)			
Resolução da estenose (resposta à CPRE)			
Média Tempo para resolução da Estenose			
Número de CPRE para resolução da estenose			
Média de próteses / pacientes			
Complicações Sangramento Migração da prótese Pancreatite Dor			
Seguimento após término tratamento endoscópico			
Recorrência da estenose			

Conclusão:

<p>AUTOR, ANO</p> <p>P: Pacientes com estenose biliar pós-transplante hepático com enxerto de doador cadáver</p> <p>I: CPRE + Dilatação biliar +prótese plástica</p> <p>C: Estenose biliar pós transplante hepático com doador vivo</p> <p>O: Incidência, Resolução estenose, Recorrência, Complicações</p>			
	Dilatação com balão	Dilatação + próteses	Valor de <i>P</i>
N			
Homens/mulheres com esten anast.			
Idade (anos)			
Tipo de transplante Total Doador vivo Parcial			
Tempo para desenvolvimento da estenose após Tx (meses)			
Sucesso primário			
Recorrência da estenose			
Média tempo até recorrência (meses)			
Número de CPRE para resolução da estenose			
Média de próteses / pacientes			
Complicações Pancreatite Colangite Sangramento Complicações graves			
Seguimento após término tratamento endoscópico			
Sucesso global			

Conclusão:

<p>AUTOR, ANO</p> <p>P: Pacientes com estenose biliar pós-transplante hepático com enxerto de doador cadáver</p> <p>I: CPRE + Dilatação biliar +prótese plástica</p> <p>C: Estenose biliar pós transplante hepático com doador vivo</p> <p>O: Incidência, Resolução estenose, Recorrência, Complicações</p>			
	Dilatação com balão	Dilatação + próteses	Valor de <i>P</i>
N			
Homens/mulheres com esten anast.			
Idade (anos)			
Tipo de transplante Total Doador vivo Parcial			
Tempo para desenvolvimento da estenose após Tx (meses)			
Sucesso primário			
Recorrência da estenose			
Média tempo até recorrência (meses)			
Número de CPRE para resolução da estenose			
Média de próteses / pacientes			
Complicações Pancreatite Colangite Sangramento Complicações graves			
Seguimento após término tratamento endoscópico			
Sucesso global			

Conclusão:

Anexo D - Fichas dos estudos incluídos na metanálise

CHAN, 2013			
P= Pacientes com pós-op de transplante de fígado com complicações biliares (estenose de anastomose).			
I= Dilatação pneumática + próteses plásticas			
C= Doador vivo x doador falecido			
O= Resolução da estenose			
	Transplante de fígado Doador falecido	Transplante de fígado Doador vivo	Valor de <i>P</i>
Número de transplantes (362)	n= 333/362 (92.0%)	n= 29/362 (8%)	
Transplantados que necessitaram CPRE (125/362) 34,5%	N= 111 (88,8%)	n= 14 (11,2)	0,11
Estenose de anastomose (coledocoloanastomose)	33 (9.9%)	8 (27,6%)	0,01
Homens/mulheres com esten anast.	24/9	3/5	0,09
Idade (anos) nos pacientes com esten. Anast.	54.38 (+/- 1.11)	45.25 (+/- 6.39)	0,02
Tempo para desenvolvimento da estenose após Tx (dias)	98 +/- 17 (d)	172 +/- 65 (d)	0,11
Sucesso técnico (CPRE)	33/33 (100%)	8/8 (100%)	
Resolução da estenose (resposta à CPRE)	22 (66.7)	6 (75 %)	0,69
Média Tempo para resolução da estenose	268 (+/- 77)	125 (+/- 37)	0,34
Número de CPRE para resolução da estenose	3,9 (+/- 4)	4,7 (+/- 0,9)	0,38
Média de próteses / pacientes	1.5 (+/- 0.8)	1,4 (+/- 9)	0,835
Complicações	Sangramento pós esfínterectomia (1 pac) Migração da prótese (2pac) Pancreatite leve (1 pac)	Sem complicações	
Seguimento após término tratamento endoscópico	28.1 (+/- 4.9) m (2 a 82)	18 (+/- 8.7 m (3 a 63)	
Recorrência da estenose	2 (retratados endoscopicamente com sucesso)	-	

Conclusão: A estenose da anastomose é mais frequente no transplante hepático de doador vivo comparada ao doador falecido, com equivalente resposta ao tratamento endoscópico e desfechos em ambos os grupos.

GÓMEZ, 2009

P= Pacientes com complicações biliares após transplante de fígado com enxerto de doador cadáver (estenose da anastomose) (coledococoledocoanastomose)

I= Dilatação + próteses plásticas

C= Estenose biliar pós-transplante hepático com Doador vivo

O= Incidência de complicações e sucesso tratamento endoscópico a curto e longo prazo

	Transplante de fígado Doador falecido	Transplante de fígado Doador vivo	Valor de <i>P</i>
Número de transplantes =433	n= 399/433 (%) 357 coledococoledoco 42 anast bilodigest.	n= 34/433(%) 30 anastom ducto- ducto 4 anast. bilodigest.	
Número de pacientes com complicações vias biliares	34/357 (9,5 %)	10/30 (33,3%)	<i>P</i> < 0,001
Estenose de anastomose (coledococoledocoanastomose)	27/357 (7,6 %)	10/30 (33,3 %)	<i>P</i> < 0,001
Fístulas biliares	6/357(1,7%)	4/30 (3,3 %)	<i>P</i> = 0,005
Idade (anos) nos pacientes com complic. biliares	49 (18-67)	59 (43-67)	<i>P</i> = 0,734
Homens/mulheres com complicações biliares	16 (47 %)	4 (40%)	
Tempo para desenvolvimento da complicação após Tx (meses)	15,5 (0,2 -67)	7,5 (1-33)	<i>P</i> = 0,301
Tratamento endoscópico da estenose biliar anastomótica: DILATAÇÃO (apenas) DILATAÇÃO + PRÓTESE	9 /27 (33%) 18 /27 (67%)	2/10 (20%) 2/10 (20%)	<i>P</i> = 0,688 <i>P</i> = 0,023
Sucesso global a longo prazo (resposta ao tratamento endoscópico)	21/27 (77,8%)	2/10 (20 %)	<i>P</i> = 0,002
Número de CPRE para resolução da estenose	3,2 (1-3)	2 (1-3)	<i>P</i> = 0,40
Média Tempo para resolução da estenose	12-18 meses	21,02 +/- 14,1 m	
Recorrência da estenose	6/27 (22,2%) 2/9 dilatação apenas(22,2%) 4/18 dilatação + prótese (22,2%)		
Tempo para recorrência da estenose	Média de 5 meses após última CPRE		
Tratamento recorrência da estenose	5 hepaticojejunist. 1 nova prótese biliar		
Tratamento endoscópico da fístula biliar: PRÓTESE BILIAR NÚMERO CPRE Sucesso a longo prazo	5/6 (83%) 2 (2-2) 5/6 (83%)	2/4 (50%) 3(2-3) 3/4 (75%)	<i>P</i> = 0,500 <i>P</i> =0,632 <i>P</i> = 1

Complicações	3/27(8,8%)	1/10	
Colangite	2	1	
Pancreatite	1	0	
Seguimento após término tratamento endoscópico	36 meses (1- 134 m)	30,5 meses(2 a 53m)	$P= 0,301$

Conclusão: As complicações biliares são mais frequentes após LDLT comparado DDLT. O tratamento endoscópico das estenoses de anastomoses biliares foi bem sucedido em uma minoria de pacientes após LDLT em contraste com DDLT. A maioria das fístulas foram tratadas com sucesso com endoscopia tanto para transplante com doador vivo quanto no doador cadáver.

TARANTINO, 2008			
P= Pacientes com complicações biliares após transplante de fígado (estenose da anastomose) (coledococoledocoanastomose)			
I= Dilatação + próteses plásticas			
C= Estenose biliar pós-transplante hepático com Doador vivo			
O= Resolução da estenose			
	Transplante de fígado Doador falecido	Transplante de fígado Doador vivo	Valor de <i>P</i>
Número de transplantes (261)	n= 193/261 (73,95 %)	n= 68/261 (26,05%)	
Número de complicações (todas)	72/193 (37,3%)	44/68 (64,7%)	
Estenose de anastomose (coledococoledocoanastomose) (Estenose pura, estenose + fístulas, estenose + cálculos)	60/193 (31,1 %)	27/68 (39,7 %)	
Homens/mulheres com esten anast.	Não informado	Não informado	
Idade (anos) nos pacientes com esten. Anast.	Não informado	Não informado	
Tempo para desenvolvimento da estenose após Tx (meses)	5,1 (SD 7,1)	3,7 (SD 3,97)	
Sucesso técnico (CPRE)	80,56%	61,37 %	
Resolução da estenose (somente estenose ou associada a outras patologias (resposta à CPRE)	31/60 (51,67)	9/27 (33,3%)	
Resolução da estenose (somente estenose) (resposta à CPRE)	29/60 (48,33%)	9/20 (45%)	
Média Tempo para resolução da estenose	12-18 meses	21,02 +/- 14,1 m	
Número de CPRE para resolução da estenose	3,2 (SD 2,4)	3,5 (SD 2,9)	
Média de próteses / pacientes	2	2	
Complicações	Não informadas	Não informadas	
Seguimento após término tratamento endoscópico	23 meses (4 a 52m)	21,02 meses(3 a 59m)	
Recorrência da estenose	2 (retratados endoscopicamente com sucesso)	5	

Conclusão: Embora a CPRE seja um método muito eficaz para o manejo das complicações biliares pós-transplante hepático, um número significativo de pacientes necessita de outros tipos de abordagem (PTC, cirurgia, retransplante). Estudos prospectivos futuros são necessários para se estabelecer se outros protocolos endoscópicos ou novos dispositivos podem melhorar o resultado atual.

SHAH, 2004

P= Pacientes com complicações biliares após transplante de fígado (estenose da anastomose) (ductoductoanastomose)

I= Dilatação + próteses plásticas

C= Doador vivo x doador falecido

O= Resolução da estenose

	Transplante de fígado Doador falecido	Transplante de fígado Doador vivo	Valor de <i>P</i>
Número de transplantes	n= 260	n= 15	0,23
Número de estenoses bilíares (todas)	14/260(5%)	4/15(27%)	0,01
Estenose de anastomose (coledocoledocoanastomose)	9/14 (64 %)	4/4(100%)	0,28
Homens/mulheres com esten anast.	170/260(65%)	9/15 (60%)	0,67
Idade (anos)	48(14-69)	45(21-67)	0,23
Sucesso técnico (CPRE)	8/14(62%)	3/4 (75 %)	1,0
Média Tempo para resolução da estenose	Não informado	10 m (0-13)	
Número de CPRE para resolução da estenose	2(1-5)	1,5 (1-3)	0,55
Média de próteses / pacientes	9 (69%)	2 (50%)	0,58
Complicações	Não informadas	Não informadas	...
Seguimento após término tratamento endoscópico	Não informado	Não informado	...
Recorrência da estenose	Não informado	Não informado	...

ZOEPP, 2006			
P= Pacientes com estenose da anastomose após transplante de fígado (coledococoledocoanastomose)			
I= Dilatação			
C= Dilatação + próteses plásticas (número progressivo de próteses)			
O= Sucesso técnico, resolução da estenose, complicações			
	Dilatação com balão	Dilatação + próteses	Valor de P
25 pacientes com estenose de anastomose (coledococoledocoanastomose)	9/25 (36%)	15/25 (64%)	
Homens/mulheres com esten. anast.	3/6	7/8	
Idade (anos) nos pacientes com esten. Anast.	52 (34-60)	55(25-66)	
Tipo de transplante			
Total	6/9	12/15	
Doador vivo	1/9	4/15	
Parcial	2/9	0	
Tempo para desenvolvimento da estenose após Tx (meses)	2 (1-13)	5 (1-33)	
Sucesso primário	8/9 (89%)	13/15 (87%)	
Recorrência da estenose	5/8 (62,5%)	4/13(31 %)	
Sucesso do retratamento (DILATAÇÃO + PRÓTESE)	5/5 (100%)	4/4 (100%)	
Média Tempo até recorrência (meses)	2 (2-18 meses)	7,5 (2-10)	
Número de CPRE para resolução da estenose	2(1-4)	4(1-11)	
Média de próteses / pacientes	Não informado	Não informado	
Complicações	4/9	9/15	
Pancreatite	0/9	5/15	
Colangite	3/9	3/15	
Sangramento	1/9	1/15	
Complicações graves	0	0	
Seguimento após término tratamento endoscópico	10 meses (1 a 43)	4 meses(1-39)	
Sucesso global			22/25 (88%)

Conclusão: A dilatação com balão mostrou alto índice de recorrência da estenose pós-transplante. Recomendou-se a dilatação com balão + próteses biliares com aumento progressivo do número e diâmetro das próteses.

KULAKSIZ, 2008 P= Pacientes com estenose anastomótica e não anastomótica após transplante de fígado (DOADOR FALECIDO) I= Dilatação com balão C= Dilatação com balão + prótese plástica O= Eficácia e complicações			
	Dilatação com balão	Dilatação + prótese plástica	Valor de <i>P</i>
N	17/32	15/32	n.s
Idade, média=DP	48,2+/-11,4	52,8 +/- 10,4	n.s
Homem/mulher	10/7	11/4	
Tipo de lesão biliar, n			
Anastomótica	10	9	
Não-anastomótica	7	6	
Número de próteses/pacientes	---	Primeira CPRE= 1/15 CPRE seguintes= 2/8 3/7	
Número total e médio de CPRE	Total = 94 5,5 +/- 3,1 (3-10)	Total= 88 5,8+/- 1,9 (3-10)	
Sucesso técnico inicial	17/17 (100 %)	15/15 (100%)	n.s
Sucesso clínico inicial	17/17 (100%)	14/15 (93%)	n.s
Sucesso clínico sustentado	12/17 (70%)	11/15 (73,3%)	n.s
Complicações, %			
Procedimentos	4/94 procedimentos (4,3%)	12/88 procedimentos (13,6%)	P<0,05
Pacientes	2/17 (11,8%)	9/15 (60%)	P<0,05
Seguimento (meses)	19,1+/- 6,4	16,8 +/- 8,4	n.s
Recorrência (Todas as recorrências foram retratadas com DB+EP)	2/17(11,8%) EA= 1/10 ENA=1/7	2/15(13,3%) EA=2/9 ENA=0/6	n.s
Falha de tratamento	2/17(11,8%)	4/15(20%)	n.s
Troca de tratamento	3/17(17,6%) EA=0 ENA=3	3/15(20,0%) EA=1 ENA=2	n.s

Conclusão: A DB é tão efetiva quanto DB+PB no tratamento das EA, embora os resultados do tratamento das ENA seja menos promissor. A DB deve ser o tratamento inicial das estenoses biliares pois a inserção da PB esteve associada com mais complicações sem maiores benefícios terapêuticos.

KAFFES, 2014			
P= Pacientes com estenose da anastomose biliar após transplante de fígado			
I= Próteses metálicas auto-expansíveis totalmente recobertas			
C= Próteses plásticas múltiplas			
0= Resolução da estenose, Segurança, Eficácia e Custo-benefício			
	Prótese metálica totalmente recoberta	Próteses plásticas	Valor de <i>P</i>
N	10	10	
Sexo (homem/mulher)	5/5	5/5	
Idade (anos)	56,5 (38-67)	49,5 (23-69)	
Tempo para o desenvolvimento da estenose após o TX	11,8 meses (1-30)	26 meses (1-17)	
Quantidade de CPRE/ paciente	2 (2-2)	4,5 (2-6)	0,0002
Média de tempo de tratamento	3,8	10,1	
Número de próteses plásticas	0	7,5 (3-13)	
Número de dilatações	0	1,5 (0-2)	
Média de tempo de seguimento após término tratamento endoscópico	24,5 (4-38)	23 (1-42)	NS
Resolução da estenose	10/10	8/10	0,14
Recorrência da estenose	3/10 (30%)	3/8 (37,5%)	0,39
Sucesso do tratamento com protocolo inicial	7/10	5/10	0,18
Complicações	1/10 (10%)	5/10 (50%)	0,051
Colangite	1	4	
Dor	-	1	
Dias internação devido complicações	6 (0-6)	56 (0-22)	0,11

Conclusões: A prótese metálica totalmente recoberta reduz o número de CPRE necessários para a resolução da estenose com taxas similares de recorrência em ambos os braços. Esses desfechos foram alcançados com menos procedimentos e menos complicações relacionadas aos procedimentos, fazendo da prótese metálica uma estratégia custo-efetiva.

9 REFERÊNCIAS

1. Verdonk RC, Buis CI, Porte RJ, van der Jagt EJ, Limburg AJ, van den Berg AP, Slooff MJ, Peeters PM, de Jong KP, Kleibeuker JH, Haagsma EB. Anastomotic biliary strictures after liver transplantation: Causes and consequences. *Liver Transplant.* 2006; 12(5):726-35.
2. Sharma S, Gurakar A, Jabbour N. Biliary strictures following liver transplantation: past, present and preventive strategies. *Liver Transpl.* 2008; 14(6):759-69.
3. Bourgeois N, Deviere J, Yeaton P, Bourgeois F, Adler M, Van De Stadt J, Gelin M, Cremer M. Diagnostic and therapeutic endoscopic retrograde cholangiography after liver transplantation. *Gastrointest Endosc.* 1995; 42(6):527-34.
4. Mahajani RV, Cotler SJ, Uzer MF. Efficacy of endoscopic management of anastomotic biliary strictures after hepatic transplantation. *Endoscopy.* 2000; 32(12):943-9.
5. Thuluvath PJ, Pfau PR, Kimmey MB, Ginsberg GG. Biliary complications after liver transplantation: the role of endoscopy. *Endoscopy.* 2005; 37(9):857-63.

6. Pasha SF, Harrison ME, Das A, Nguyen CC, Vargas HE, Balan V, Byrne TH, Douglas DD, Mulligan DC. Endoscopic treatment of anastomotic biliary strictures after deceased donor liver transplantation: outcomes after maximal stent therapy. *Gastrointest Endosc.* 2007; 66(1):44-51.
7. Koneru B, Sterling MJ, Bahramipour PF. Bile duct strictures after liver transplantation: a changing landscape of the Achilles' heel. *Liver Transpl.* 2006; 12(5):702-4.
8. Castaldo ET, Austin MT, Pinson CW, Chari RS. Management of the bile duct anastomosis and its complications after liver transplantation. *Transplant Rev.* 2007; 21(1):26-33.
9. Dumonceau JM, Tringali A, Blero D, Devière J, Laugier R, Heresbach D, Costamagna G, European Society of Gastrointestinal Endoscopy. Biliary stenting: Indications, choice of stents and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline. *Endoscopy.* 2012; 44(3):277-98.
10. Ramesh J, Reddy N, Kim H, Mönkemüller K, Varadarajulu S, McGuire B, DuBay D, Eckhoff D, Wilcox CM. Safety and yield of diagnostic ERCP in liver transplant patients with abnormal liver function tests. *Diagn Ther Endosc.* 2014; 2014:314927.
11. Ryu CH, Lee SK. Biliary Strictures after Liver Transplantation. *Gut Liver.* 2011; 5(2):133-42.

12. Verdonk RC, Buis CI, Porte RJ, Van Der Jagt EJ, Limburg AJ, van den Berg AP, Slooff MJ, Peeters PM, de Jong KP, Kleibeuker JH, Haagsma EB. Anastomotic biliary strictures after liver transplantation: causes and consequences. *Liver Transplant*. 2006; 12(5):726-35.
13. Park JS, Kim M-H, Lee SK, Seo DW, Lee SS, Han J, Min YI, Hwang S, Park KM, Lee YJ, Lee SG, Sung KB. Efficacy of endoscopic and percutaneous treatments for biliary complications after cadaveric and living donor liver transplantation. *Gastrointest Endosc*. 2003; 57(1):78-85.
14. Yazumi S, Yoshimoto T, Hisatsune H, Hasegawa K, Kida M, Tada S, Uenoyama Y, Yamauchi J, Shio S, Kasahara M, Ogawa K, Egawa H, Tanaka K, Chiba T. Endoscopic treatment of biliary complications after right-lobe living-donor liver transplantation with duct-to-duct biliary anastomosis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2006; 13(6):502-10.
15. Tsujino T, Isayama H, Sugawara Y, Sasaki T, Kogure H, Nakai Y, Yamamoto N, Sasahira N, Yamashiki N, Tada M, Yoshida H, Kokudo N, Kawabe T, Makuuchi M, Omata M. Endoscopic management of biliary complications after adult living donor liver transplantation. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101(10):2230-6.
16. Gastaca M. Biliary complications after orthotopic liver transplantation: A review of incidence and risk factors. In: *Transplant Proc*. 2012. p. 1545-9.

17. Sanchez-Urdazpal L, Gores GJ, Ward EM, Maus TP, Wahlstrom HE, Moore SB, Wiesner RH, Krom Ra. Ischemic-type biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 1992; 16(1):49-53.
18. Tabibian JH, Asham EH, Goldstein L, Han SH, Saab S, Tong MJ, Busuttil RW, Durazo FA. Endoscopic treatment with multiple stents for post-liver-transplantation nonanastomotic biliary strictures. *Gastrointest Endosc*. 2009; 69(7):1236-43.
19. Maguire D, Rela M, Heaton ND. Biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Transplant Rev*. 2002. p. 220-40.
20. Noack K, Bronk SF, Kato A, Gores GJ. The greater vulnerability of bile duct cells to reoxygenation injury than to anoxia. Implications for the pathogenesis of biliary strictures after liver transplantation. *Transplantation*. 1993; 56(3):495-500.
21. Welling TH, Heidt DG, Englesbe MJ, Magee JC, Sung RS, Campbell DA, Punch JD, Pelletier SJ. Biliary complications following liver transplantation in the model for end-stage liver disease era: effect of donor, recipient, and technical factors. *Liver Transpl*. 2008; 14(1):73-80.
22. Akamatsu N, Sugawara Y, Hashimoto D. Biliary reconstruction, its complications and management of biliary complications after adult liver transplantation: a systematic review of the incidence, risk factors and outcome. *Transpl Int*. 2011; 24(4):379-92.

23. Zhang S, Zhang M, Xia Q, Zhang JJ. Biliary reconstruction and complications in adult living donor liver transplantation: Systematic review and meta-analysis. *Transplant Proc.* 2014; 46(1):208-15.
24. Davidson BR, Rai R, Kurzawinski TR, Selves L, Farouk M, Dooley JS, Burroughs AK, Rolles K. Prospective randomized trial of end-to-end versus side-to-side biliary reconstruction after orthotopic liver transplantation. *Br J Surg.* 1999; 86(4):447-52.
25. Castaldo ET, Pinson CW, Feurer ID, Wright JK, Gorden DL, Kelly BS, Chari RS. Continuous versus interrupted suture for end-to-end biliary anastomosis during liver transplantation gives equal results. *Liver Transplant.* 2007; 13(2):234-8.
26. Wojcicki M, Lubikowski J, Klek R, Post M, Jarosz K, Bialek A, Wunch M, Czyprynska M. Reduction of biliary complication rate using continuous suture and no biliary drainage for duct-to-duct anastomosis in whole-organ liver transplantation. *Transplant Proc.* 2009; 41(8):3126-30.
27. Sun N, Zhang J, Li X, Zhang C, Zhou X, Zhang C. Biliary tract reconstruction with or without T-tube in orthotopic liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015; 9(4):529-38.

28. Buis CI, Hoekstra H, Verdonk RC, Porte RJ. Causes and consequences of ischemic-type biliary lesions after liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2006; 13(6):517-24.
29. Gastaca M. Extended criteria donors in liver transplantation: adapting donor quality and recipient. *Transplant Proc.* 2009; 41(3):975-9.
30. Harring TR, O'Mahony CA, Goss JA. Extended donors in liver transplantation. *Clin Liver Dis.* 2011; 15(4):879-900.
31. Cursio R, Gugenheim J. Ischemia-reperfusion injury and ischemic-Type Biliary lesions following liver transplantation. *J Transplant.* 2012; 2012:164329.
32. Abdelaziz O, Hosny K, Amin A, Emadeldin S, Uemoto S, Mostafa M. Endovascular management of early hepatic artery thrombosis after living donor liver transplantation. *Transpl Int.* 2012; 25(8):847-56.
33. Op den Dries S, Sutton ME, Lisman T, Porte RJ. Protection of bile ducts in liver transplantation: looking beyond ischemia. *Transplantation.* 2011; 92(4):373-9.
34. Guichelaar MMJ, Benson JT, Malinchoc M, Krom RAF, Wiesner RH, Charlton MR. Risk factors for and clinical course of non-anastomotic biliary strictures after liver transplantation. *Am J Transplant.* 2003; 3(7):885-90.

35. Villa NA, Harrison ME. Management of biliary strictures after liver transplantation. *Gastroenterol Hepatol*. 2015; 11(5):316-28.
36. Valls C, Alba E, Cruz M, Figueras J, Andía E, Sanchez A, Lladó L, Serrano T. Biliary complications after liver transplantation: Diagnosis with MR cholangiopancreatography. *Am J Roentgenol*. 2005; 184(3):812-20.
37. Graziadei IW, Schwaighofer H, Koch R, Nachbaur K, Koenigsrainer A, Margreiter R, Vogel W. Long-term outcome of endoscopic treatment of biliary strictures after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2006; 12(5):718-25.
38. Morelli J, Mulcahy HE, Willner IR, Cunningham JT, Draganov P. Long-term outcomes for patients with post-liver transplant anastomotic biliary strictures treated by endoscopic stent placement. *Gastrointest Endosc*. 2003; 58(3):374-9.
39. 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(7):857-63.

-
40. Alazmi WM, Fogel EL, Watkins JL, McHenry L, Tector JA, Fridell J, Morler P, Sherman S, ehman GA. Recurrence rate of anastomotic biliary strictures in patients who have had previous successful endoscopic therapy for anastomotic narrowing after orthotopic liver transplantation. *Endoscopy*. 2006; 38(6):571-4.
 41. Zoepf T, Maldonado-Lopez EJ, Hilgard P, Malago M, Broelsch CE, Treichel U, Gerken G. Balloon dilatation vs. balloon dilatation plus bile duct endoprotheses for treatment of anastomotic biliary strictures after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2006; 12(1):88-94.
 42. Thuluvath PJ, Atassi T, Lee J. An endoscopic approach to biliary complications following orthotopic liver transplantation. *Liver Int*. 2003; 23(3):156-62.
 43. Costamagna G, Pandolfi M, Mutignani M, Spada C, Perri V. Long-term results of endoscopic management of postoperative bile duct strictures with increasing numbers of stents. *Gastrointest Endosc*. 2001; 54(2):162-8.
 44. Hsieh T-H, Mekeel KL, Crowell MD, Nguyen CC, Das A, Aqel BA, Carey EJ, Byrne TJ, Vargas HE, Douglas DD, Mulligan DC, Harrison Me. Endoscopic treatment of anastomotic biliary strictures after living donor liver transplantation: outcomes after maximal stent therapy. *Gastrointest Endosc*. 2013; 77(1):47-54.

45. Culp WC, McCowan TC, Lieberman RP, Goertzen TC, LeVeen RF, Heffron TG. Biliary strictures in liver transplant recipients: treatment with metal stents. *Radiology*. 1996; 199(2):339-46.
46. Lee SH, Ryu JK, Woo SM, Park JK, Yoo JW, Kim Y-T, Yoon YB, Suh KS, Yi NJ, Lee JM, Han JK. Optimal interventional treatment and long-term outcomes for biliary stricture after liver transplantation. *Clin Transplant*. 2008; 22(4):484-93.
47. Castro AA, Clark OAC, Atallah AN. Optimal search strategy for clinical trials in the Latin American and Caribbean Health Science Literature Database (LILACS). *Sao Paulo Med J*. 1997; 115(3):1423-6.
48. Shah JN, Ahmad NA, Shetty K, Kochman ML, Long WB, Brensinger CM, Pfau PR, Olthoff K, Markmann J, Shaked A, Reddy KR, Ginsberg GG. Endoscopic Management of Biliary Complications After Adult Living Donor Liver Transplantation. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99(7):1291-5.
49. Kulaksiz H, Weiss K, Gotthardt D, Adler G, Stremmel W, Schaible A, Dogan A, Stiehl A, Sauer P. Is stenting necessary after balloon dilation of post-transplantation biliary strictures? Results of a prospective comparative study. *Endoscopy*. 2008; 40(09):746-51.
50. Tarantino I, Barresi L, Petridis I, Volpes R, Traina M, Gridelli B. Endoscopic treatment of biliary complications after liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2008; 14(26):4185-9.

51. Gómez CM, Dumonceau J-M, Marcolongo M, De Santibañes E, Ciardullo M, Pekolj J, Palavecino M, Gadano A, Dávalos J. Endoscopic management of biliary complications after adult living-donor versus deceased-donor liver transplantation. *Transplantation*. 2009; 88(11):1280-5.
52. Chan CHY, Donnellan F, Byrne MF, Coss A, Haque M, Wiesenger H, Scudemore CH, Steinbrecher UP, Weiss AA, Yoshida EM. Response to endoscopic therapy for biliary anastomotic strictures in deceased versus living donor liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2013; 12(5):488-93.
53. Kaffes A, Griffin S, Vaughan R, James M, Chua T, Tee H, Dinessen L, Corte C, Gill R. A randomized trial of a fully covered self-expandable metallic stent versus plastic stents in anastomotic biliary strictures after liver transplantation. *Therap Adv Gastroenterol*. 2014; 7(2):64-71.
54. Tarantino I, Barresi L, Curcio G, Granata A, Ligresti D, Tuzzolino F, Volpes R, Amata M, Traina M. Definitive outcomes of self-expandable metal stents in patients with refractory post-transplant biliary anastomotic stenosis. *Dig Liver Dis*. 2015; 47(7):562-5.

-
55. Devière J, Nageshwar Reddy D, Püspök A, Ponchon T, Bruno MJ, Bourke MJ, Neuhaus H, Roy A, González-Huix Lladó F, Barkin AN, Kortan PP, Navarrete C, Peetermans J, Blero D, Lakhtakia S, Dolak W, Lepilliez V, Poley JW, Tringali A, Costamagna G, Benign Biliary Stenoses Working Group. Successful management of benign biliary strictures with fully covered self-expanding metal stents. *Gastroenterology*. 2014; 147(2):385-95.
56. Kahaleh M, Behm B, Clarke BW, Brock A, Shami VM, De La Rue SA, Sandaram V, Tokar J, Adams RB, Yeaton P. Temporary placement of covered self-expandable metal stents in benign biliary strictures: a new paradigm? (with video). *Gastrointest Endosc*. 2008; 67(3):446-54.
57. Poley JW, Lekkerkerker MN, Metselaar HJ, Kuipers EJ, Bruno MJ. Clinical outcome of progressive stenting in patients with anastomotic strictures after orthotopic liver transplantation. *Endoscopy*. 2013; 45(7):567-70.
58. Wadhawan M, Kumar A, Gupta S, Goyal N, Shandil R, Taneja S, Sibal A. Post-transplant biliary complications: an analysis from a predominantly living donor liver transplant center. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 28(6):1056-60.
59. Seo JK, Ryu JK, Lee SH, Park JK, Yang KY, Kim Y-T, Yoon YB, Lee HW, Yi NJ, Suh KS. Endoscopic treatment for biliary stricture after adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2009; 15(4):369-80.

60. Soejima Y, Taketomi A, Yoshizumi T, Uchiyama H, Harada N, Ijichi H, Yonemura Y, Ikeda T, Shimada M, Maehara Y. Biliary strictures in living donor liver transplantation: Incidence, management, and technical evolution. *Liver Transplant*. 2006; 12(6):979-86.
61. Faleschini G, Vadalà di Prampero SF, Bulajic M, Baccarani U, Toniutto P, Panic N, Zoratti LM, Marino M, Zilli M. Predictors of endoscopic treatment outcome in the management of biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015; 27(2):150-4.
62. Cai X, Liu F, Zhu F, Zhang R, Zhou H, Wan X. Cholangiographic features and endoscopic treatment of biliary strictures. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(2):2586-92.
63. Albert JG, Filmann N, Elsner J, Moench C, Trojan J, Bojunga J, Sarrazin C, Friedrich-Rust M, Hermann E, Bechstein WO, Zeuzen S, Hofmann WP. Long-term follow-up of endoscopic therapy for stenosis of the biliobiliary anastomosis associated with orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl*. 2013; 19(6):586-93.
64. Takeda K, Tanaka K, Kumamoto T, Nojiri K, Mori R, Taniguchi K, Matsuyama R, Kubota K, Kobayashi N, Endo I. Surgical outcome and proposed strategy for biliary stricture after living donor liver transplantation: a single center analysis. *Hepatogastroenterology*. 2013; 60(123):577-80.

65. Cai XB, Zhu F, Wen JJ, Li L, Zhang RL, Zhou H, Wan XJ. Endoscopic treatment for biliary stricture after orthotopic liver transplantation: success, recurrence and their influencing factors. *J Dig Dis*. 2012; 13(12):642-8.
66. Sanna C, Giordanino C, Giono I, Barletti C, Ferrari A, Recchia S, Reggio D, Repici A, Ricchiuti A, Salizzoni M, Baldi I, Ciccone G, Rizzetto M, Saracco G. Safety and efficacy of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with post-liver transplant biliary complications: results of a cohort study with long-term follow-up. *Gut Liver*. 2011; 5(3):328-34.
67. Kobayashi N, Kubota K, Shimamura T, Watanabe S, Kato S, Suzuki K, Ushiyama T, Maeda S, Takeda K, Nakajima A, Endo I. Complications of the treatment of endoscopic biliary strictures developing after liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2011; 18(2):202-10.
68. Kim TH, Lee SK, Han JH, Park DH, Lee SS, Seo DW, Kim MH, Song GW, Ha TY, Kim KH, Hwang S, Lee SG. The role of endoscopic retrograde cholangiography for biliary stricture after adult living donor liver transplantation: technical aspect and outcome. *Scand J Gastroenterol*. 2011; 46(2):188-96.

-
69. Chang JH, Lee IS, Choi JY, Yoon SK, Kim DG, You YK, Chun HJ, Lee DK, Choi MG, Chung IS. Biliary Stricture after Adult Right-Lobe Living-Donor Liver Transplantation with Duct-to-Duct Anastomosis: Long-Term Outcome and Its Related Factors after Endoscopic Treatment. *Gut Liver*. 2010; 4(2):226-33.
 70. Tabibian JH, Asham EH, Han S, Saab S, Tong MJ, Goldstein L, Busuttil RW, Durazo FA. Endoscopic treatment of postorthotopic liver transplantation anastomotic biliary strictures with maximal stent therapy (with video). *Gastrointest Endosc*. 2010; 71(3):505-12.
 71. Kato H, Kawamoto H, Tsutsumi K, Harada R, Fujii M, Hirao K, Kurihara N, Mizuno O, Ishida E, Ogawa T, Fukatsu H, Yamamoto K, Yagi T. Long-term outcomes of endoscopic management for biliary strictures after living donor liver transplantation with duct-to-duct reconstruction. *Transpl Int*. 2009; 22(9):914-21.
 72. Barriga J, Thompson R, Shokouh-Amiri H, Davila R, Ismail MK, Waters B, Tombazzi CR. Biliary Strictures After Liver Transplantation. Predictive Factors for Response to Endoscopic Management and Long-term Outcome. *Am J Med Sci*. 2008; 335(6):439-43.
 73. Elmi F, Silverman WB. Outcome of ERCP in the management of duct-to-duct anastomotic strictures in orthotopic liver transplant. *Dig Dis Sci*. 2007; 52(9):2346-50.

74. Zoepf T, Maldonado-Lopez EJ, Hilgard P, Schlaak J, Malago M, Broelsch CE, Treichl U, Gerken G. Endoscopic therapy of posttransplant biliary stenoses after right-sided adult living donor liver transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005; 3(11):1144-9.
75. Khuroo MS, Ashgar H Al, Khuroo NS, Khan MQ, Khalaf HA, Al-Sebayel M, El Din Hassan MG. Biliary disease after liver transplantation: The experience of the King Faisal Specialist Hospital and Research Center, Riyadh. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005; 20:217-28.
76. Rerknimitr R, Sherman S, Fogel EL, Kalayci C, Lumeng L, Chalasani N, Kwo P, Lehman GA. Biliary tract complications after orthotopic liver transplantation with choledochocholedochostomy anastomosis: endoscopic findings and results of therapy. *Gastrointest Endosc*. 2002; 55(2):224-31.
77. Rizk RS, Mcvicar JP, Emond MJ, Rohrmann CA, Kowdley K V, Perkins J, Carighers RL Jr. Kimmey MB. Endoscopic management of biliary strictures in liver transplant recipients: effect on patient and graft survival. *Gastrointest Endosc*. 1998; 47(2):128-35.
78. Stratta RJ, Wood RP, Langnas AN, Hollins RR, Bruder KJ, Donovan JP, Burnett DA, Lieberman RP, Lund GB, Pillen TJ, et al. Diagnosis and treatment of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Surgery*. 1989; 106(4):675-83.

79. Thethy S, Thomson BN, Pleass H, Wigmore SJ, Madhavan K, Akyol M, Forsythe JL, James Garden O. Management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant*. 2004; 18(6):647-53.
80. Hisatsune H, Yazumi S, Egawa H, Asada M, Hasegawa K, Kodama Y, Okazaki K, Itoh K, Takakuwa H, Tanaka K, Chiba T. Endoscopic management of biliary strictures after duct-to-duct biliary reconstruction in right-lobe living-donor liver transplantation. *Transplantation*. 2003; 76(5):810-5.
81. Fernández-Simon A, Díaz-Gonzalez A, Thuluvath PJ, Cárdenas A. Endoscopic retrograde cholangiography for biliary anastomotic strictures after liver transplantation. *Clin Liver Dis*. 2014; 18(4):913-26.
82. Nishida S, Nakamura N, Kadono J, Komokata T, Sakata R, Madariaga JR, Tzakis AG. Intrahepatic biliary strictures after liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2006; 13(6):511-6.
83. Williams E-D. Endoscopic management of biliary strictures after liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2009; 15(30):3725.
84. Verdonk RC, Buis CI, van der Jagt EJ, Gouw ASH, Limburg AJ, Slooff MJ, Kleibeuker JH, Porte RJ, Haagsma EB. Nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation, part 2: Management, outcome, and risk factors for disease progression. *Liver Transpl*. 2007; 13(5):725-32.

-
85. Kao D, Zepeda-Gomez S, Tandon P, Bain VG. Managing the post-liver transplantation anastomotic biliary stricture: Multiple plastic versus metal stents: A systematic review. *Gastrointest Endoscopy*. 2013; 77(5):679-91.
 86. Nacif LS, Bernardo WM, Bernardo L, Andraus W, Torres L, Chaib E, D'Albuquerque LC, Maluf-Filho F. Endoscopic treatment of post-liver transplantation anastomotic biliary stricture: systematic review and meta-analysis. *Arq Gastroenterol*. 2014; 51(3):240-9.
 87. Hu B, Gao D-J, Yu F-H, Wang T-T, Pan Y-M, Yang X-M. Endoscopic stenting for post-transplant biliary stricture: usefulness of a novel removable covered metal stent. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2011; 18(5):640-5.
 88. Chaput U, Scatton O, Bichard P, Ponchon T, Chrysostalis A, Gaudric M, Mangialavori L, Duchmann JC, Massault PP, Conti F, Calmus Y, Chaussade S, Soubrane O, Prat F. Temporary placement of partially covered self-expandable metal stents for anastomotic biliary strictures after liver transplantation: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc*. 2010; 72(6):1167-74.
 89. Haapamäki C, Udd M, Halttunen J, Lindström O, Mäkisalo H, Kylänpää L. Endoscopic treatment of anastomotic biliary complications after liver transplantation using removable, covered, self-expandable metallic stents. *Scand J Gastroenterol*. 2012; 47(1):116-21.

-
90. Sauer P, Chahoud F, Gotthardt D, Stremmel W, Weiss K-H, Büchler M, Schemmer P, Weitz J, Schaible A. Temporary placement of fully covered self-expandable metal stents in biliary complications after liver transplantation. *Endoscopy*. 2012; 44(5):536-8.
 91. Traina M, Tarantino I, Barresi L, Volpes R, Gruttadauria S, Petridis I, Gridelli B. Efficacy and safety of fully covered self-expandable metallic stents in biliary complications after liver transplantation: A preliminary study. *Liver Transplant*. 2009; 15(11):1493-8.
 92. Marín-Gómez LM, Sobrino-Rodríguez S, Alamo-Martínez JM, Suárez-Artacho G, Bernal-Bellido C, Serrano-Díaz-Canedo J, Padillo-Ruiz J, Gómez-Bravo MA. Use of fully covered self-expandable stent in biliary complications after liver transplantation: a case series. *Transplant Proc*. 2010; 42(8):2975-7.
 93. Zoepf T, Maldonado de Dechêne EJ, Dechêne A, Malágo M, Beckebaum S, Paul A, Gerken G, Hilghard P. Optimized endoscopic treatment of ischemic-type biliary lesions after liver transplantation. *Gastrointest Endosc*. 2012; 76(3):556-63.

APÊNDICES

Apêndice A - Critérios De JADAD

Critérios de Jadad para avaliar a qualidade de um estudo clínico controlado			
Critério		Pontuação	
1. Randomização	Sim		Recebe 1 ponto
	Método	Sim	+ 1 ponto
	apropriado?	Não	- 1 ponto
2. Duplo-cego	Sim		Recebe 1 ponto
	Método	Sim	+ 1 ponto
	apropriado?	Não	- 1 ponto
3. Perdas de pacientes durante e após o estudo	Está descrito?	Sim	Recebe 1 ponto
Obs: A pontuação pode variar de 0 (baixa quantidade) a 5 pontos (alta quantidade).			

Apêndice B - Classificação de Oxford

Nível de Evidência Científica por Tipo de Estudo

Oxford Centre for Evidence-based Medicine (maio 2001)

Grau de recomendação	Nível de evidência	Tratamento/prevenção – etiologia	Prognóstico	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial/ prevalência de sintomas
A	1A	Revisão sistemática (com homogeneidade) de ensaios clínicos controlados e randomizados	Revisão sistemática (com homogeneidade) de coortes desde o início da doença. Critério prognóstico validado em diversas populações	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos diagnósticos nível 1 Critério diagnóstico de estudos nível 1B, em diferentes centros clínicos	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudo de coorte (contemporânea ou prospectiva)
	1B	Ensaio clínico controlado e randomizado com intervalo de confiança estreito	Coorte, desde o início da doença, com perda < 20% Critério prognóstico validado em uma única população	Coorte validada, com bom padrão de referência Critério diagnóstico testado em um único centro clínico	Estudo de coorte (contemporânea ou prospectiva) com poucas perdas
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”	Série de casos do tipo “tudo ou nada”	Sensibilidade e especificidade próximas de 100%	Série de casos do tipo “tudo ou nada”
B	2A	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos de coorte	Revisão sistemática (com homogeneidade) de coortes históricas (retrospectivas) ou de seguimento de casos não-tratados de grupo controle de ensaio clínico randomizado	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos diagnósticos de nível > 2	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos sobre diagnóstico diferencial de nível $\geq$ 2B
	2B	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)	Estudo de coorte histórica Seguimento de pacientes não-tratados de grupo controle de ensaio clínico randomizado. Critério prognóstico derivado ou validado somente em amostras fragmentadas	Coorte exploratória com bom padrão de referência Critério diagnóstico derivado ou validado em amostras fragmentadas ou banco de dados	Estudo de coorte histórica (coorte retrospectiva) ou com seguimento casos comprometido (número grande de perdas)
	2C	Observação de resultados terapêuticos (<i>outcomes research</i>) Estudo ecológico.	Observação de evoluções clínicas (<i>outcomes research</i>)		Estudo ecológico
	3A	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos caso-controle		Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos diagnósticos de nível $\geq$ 3B	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos de nível $\geq$ 3B
	3B	Estudo caso-controle		Seleção não-consecutiva de casos, ou padrão de referência aplicado de forma pouco consistente	Coorte com seleção não-consecutiva de casos, ou população de estudo muito limitada
C	4	Relato de casos (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)	Série de casos (e coorte prognóstica de menor qualidade)	Estudo caso-controle; ou padrão de referência pobre ou não-independente	Série de casos, ou padrão de referência superado
D	5	Opinião de especialista sem avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)			

Apêndice C - Escore de Newcastle-Ottawa - Estudo de Coorte

Chan CH, 2013 = 7

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
 - a) truly representative of the average _____ (describe) in the community *
 - b) somewhat representative of the average _____ in the community
 - c) selected group of users eg nurses, volunteers
 - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
 - a) drawn from the same community as the exposed cohort *
 - b) drawn from a different source
 - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *
 - b) structured interview
 - c) written self report
 - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
 - a) yes
 - b) no

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (select the most important factor) *
 - b) study controls for any additional factor (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment
 - b) record linkage *
 - c) self report
 - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
 - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) *
 - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
 - a) complete follow up - all subjects accounted for *
 - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost)
 - c) follow up rate < ____ % (select an adequate %) and no description of those lost
 - d) no statement

Apêndice D - Escore de Newcastle-Ottawa - Estudo de Coorte

Gómez, 2009 = 7

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
 - a) truly representative of the average _____ (describe) in the community *
 - b) somewhat representative of the average _____ in the community
 - c) selected group of users eg nurses, volunteers
 - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
 - a) drawn from the same community as the exposed cohort *
 - b) drawn from a different source
 - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *
 - b) structured interview
 - c) written self report
 - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
 - a) yes
 - b) no

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (select the most important factor) *
 - b) study controls for any additional factor (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment
 - b) record linkage *
 - c) self report
 - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
 - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) *
 - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
 - a) complete follow up - all subjects accounted for *
 - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost)
 - c) follow up rate < ____ % (select an adequate %) and no description of those lost
 - d) no statement

Apêndice E - Escore de Newcastle-Ottawa- Estudo de Coorte

Kulaksiz, 2008 = 7

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
 - a) truly representative of the average _____ (describe) in the community *
 - b) somewhat representative of the average _____ in the community
 - c) selected group of users eg nurses, volunteers
 - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
 - a) drawn from the same community as the exposed cohort *
 - b) drawn from a different source
 - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *
 - b) structured interview
 - c) written self report
 - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
 - a) yes
 - b) no

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (select the most important factor) *
 - b) study controls for any additional factor (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment
 - b) record linkage *
 - c) self report
 - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
 - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) *
 - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
 - a) complete follow up - all subjects accounted for *
 - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost)
 - c) follow up rate < ____ % (select an adequate %) and no description of those lost
 - d) no statement

Apêndice F - Escore de Newcastle-Ottawa - Estudo de Coorte

Zoeopf, 2006 = 7

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
 - a) truly representative of the average _____ (describe) in the community *
 - b) somewhat representative of the average _____ in the community
 - c) selected group of users eg nurses, volunteers
 - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
 - a) drawn from the same community as the exposed cohort *
 - b) drawn from a different source
 - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *
 - b) structured interview
 - c) written self report
 - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
 - a) yes
 - b) no

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (select the most important factor) *
 - b) study controls for any additional factor (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment
 - b) record linkage *
 - c) self report
 - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
 - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) *
 - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
 - a) complete follow up - all subjects accounted for *
 - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost)
 - c) follow up rate < ____ % (select an adequate %) and no description of those lost
 - d) no statement

Apêndice G - Escore de Newcastle-Ottawa - Estudo de Coorte

Shah, 2004 = 6

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
 - a) truly representative of the average _____ (describe) in the community *
 - b) somewhat representative of the average _____ in the community
 - c) selected group of users eg nurses, volunteers
 - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
 - a) drawn from the same community as the exposed cohort *
 - b) drawn from a different source
 - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *
 - b) structured interview
 - c) written self report
 - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
 - a) yes
 - b) no

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (select the most important factor) *
 - b) study controls for any additional factor (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment
 - b) record linkage *
 - c) self report
 - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
 - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) *
 - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
 - a) complete follow up - all subjects accounted for *
 - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost)
 - c) follow up rate < ____ % (select an adequate %) and no description of those lost
 - d) no statement