AIRTON MOTA MOREIRA

**Avaliação dos fatores de risco e dos resultados
do tratamento percutâneo da estenose da
anastomose bílio-entérica em crianças
submetidas ao transplante de fígado**

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

Área de concentração: Radiologia

Orientador: Dr. Francisco César Carnevale

São Paulo
2007

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Moreira, Airton Mota

Avaliação dos fatores de risco e dos resultados do tratamento percutâneo da estenose da anastomose bilio-entérica em crianças submetidas ao transplante de fígado / Airton Mota Moreira. -- São Paulo, 2007.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Radiologia.

Área de concentração: Radiologia.

Orientador: Francisco César Carnevale.

Descritores: 1.Contricção patológica/complicações 2.Transplante de fígado/complicações 3.Fatores de risco 4.Drenagem/métodos 5.Dilatação/métodos 6.Criança

USP/FM/SBD-276/07

DEDICATÓRIA E AGRADECIMENTOS

DEDICATÓRIA

A Deus, princípio, meio e fim de todas as coisas, pela presença ativa e constante em todos os momentos de minha vida, dedico minha fé inabalável em seu projeto de amor.

Aos meus pais *José e Lucília*, pelo amor incondicional, desprendimento e apoio nas minhas decisões, assim como pelo sacrifício pessoal para viabilizar minha formação médica. Meu reconhecimento, carinho e eterno agradecimento.

Ao meu campeão e filho amado *Igor*, que apesar de sua pouca idade, foi capaz de contribuir, com sua compreensão, carinho e alegria, para a conclusão deste trabalho. A ele, maior incentivo para minha jornada pessoal e profissional, meu eterno amor e dedicação.

Às famílias de todo o mundo, minha prece para que continuem unidas, firmes e perseverantes, preservando e transmitindo os verdadeiros valores da vida.

AGRADECIMENTOS

Ao amigo pessoal, eterno incentivador, Chefe e orientador Dr. Francisco César Carnevale, o “Papum”, pela sua inestimável amizade, apoio, paciência, desprendimento, amor pela Radiologia Intervencionista, assim como pela participação efetiva e fundamental neste estudo.

Ao Professor Dr. Giovanni Guido Cerri, Professor Titular do Departamento de Radiologia da FMUSP, pelo exemplo de tenacidade, visão médica e pela oportunidade de ingresso na Pós-Graduação.

Ao Dr. José Guilherme Mendes Pereira Caldas, Professor Livre-docente do Departamento de Radiologia da FMUSP, pela amizade e aceitação da orientação inicial deste estudo.

Ao Professor João Gilberto Maksoud, Chefe do Serviço de Cirurgia Infantil do Instituto da Criança-HC-FMUSP à época da realização deste estudo, pelo carinho, amizade, incentivo e amor pela Cirurgia Pediátrica, não medindo esforços na disponibilização de dados para realização deste trabalho.

Ao Professor Uenis Tannuri, Cirurgião Infantil do ICr-HC-FMUSP, pela amizade, incentivo, análise e disponibilização de dados e imagens, que muito contribuíram para o abrilhantamento deste trabalho.

À admirável equipe multidisciplinar de Cirurgia Infantil do ICr-HC-FMUSP, nas pessoas dos Cirurgiões Dr. Ali Abdul Rahman Ayoub, Dr. Arthur Loguetti Mathias, Dr. João Gilberto Maksoud Filho, Dr. Marcos Marques da Silva, Dra. Maria Lucia de Pinho-Apezato, Dr. Manoel Carlos Velhote, Dra. Maria Mercedes Santos, Dr. Nelson Elias Mendes Gibelli e Dr. Rodrigo Luiz Pinto

Romano; dos Endoscopistas Dr. Manoel Ernesto Peçanha Gonçalves e Dra. Silvia Regina Cardoso; do Hemodinamicista Raimundo Renato Nunes Guimarães, assim como de todos os médicos Residentes, ex-Residentes e Pós-graduandos, Equipes de Patologia, Dra. Emília Aparecido Valinetti e sua Equipe de Anestesiologistas, UTI pediátrica, Nutrição, Fisioterapia e todos os outros envolvidos e não citados, pela sua dedicação e entrega no salvamento de vidas por meio do Programa de transplantes de fígado dessa Instituição. Meu eterno reconhecimento e respeito.

À Dra. Lisa Suzuki, Radiologista do ICr-HC-FMUSP, companheira de trabalho, pelo seu espírito humanitário e dedicação às crianças transplantadas, assim como sua preciosa contribuição para este estudo.

Ao Dr Luís Antonio Nunes de Oliveira, Radiologista, Responsável pelo Serviço de Diagnóstico por Imagem (SDI) do ICr-HC-FMUSP, pelo apoio e companheirismo ao longo desta jornada.

À incansável equipe de enfermagem do ICr-HC-FMUSP envolvida direta ou indiretamente no transplante hepático pediátrico, pela sua fundamental e inestimável atuação.

À Enfermeira do ICr-HC-FMUSP, Rosemeire Keiko Hangai, incansável durante sua atuação como responsável pelas crianças transplantadas submetidas ao tratamento percutâneo deste estudo, pelo seu profissionalismo e dedicação.

À enfermeira do ICr-HC-FMUSP, Helena Thie Miyatani, peça fundamental na coleta e ordenação de informações acerca do transplante hepático, assim como por uma excelente relação com familiares e pacientes, pelo seu profissionalismo e dedicação.

À enfermeira do ICr- HC- FMUSP e Chefe do Centro Cirúrgico, Ana Maria de Andrade, pela importante participação no programa de transplante hepático, afetuosidade, profissionalismo e dedicação aos familiares e crianças.

Ao Dr. Adnan Naser, Cirurgião Vascular, Chefe do Serviço de Cirurgia Vascular do Hospital Santa Marcelina, pelo incentivo e amizade, exemplo de caráter e conhecimentos transmitidos na área de Cirurgia Vascular.

Ao Dr. José Carlos Ingrund, Cirurgião Vascular do Serviço de Cirurgia Vascular do Hospital Santa Marcelina, pela amizade e conhecimentos transmitidos nos anos de convivência.

Ao Dr. Marcelo Calil Burihan, Cirurgião Vascular do Serviço de Cirurgia Vascular do Hospital Santa Marcelina e amigo, companheiro de jornadas, pelo profissionalismo, amizade e apoio incondicionais em muitos momentos de minha vida. Meu respeito e admiração.

Ao Dr. Orlando C. Barros, Cirurgião Vascular do Serviço de Cirurgia Vascular do Hospital Santa Marcelina e amigo, companheiro de jornadas, pelo profissionalismo, amizade e apoio incondicionais. Meu respeito e admiração.

Ao Dr. Felipe Nasser, Cirurgião Vascular do Serviço de Cirurgia Vascular do Hospital Santa Marcelina e amigo, companheiro de muitas jornadas, pelo apoio, paciência, amizade, firmeza de caráter, ensinamentos transmitidos e amor pela Radiologia Intervencionista e Cirurgia vascular. Meu reconhecimento, respeito e carinho.

Ao Dr. Breno Boueri Affonso, Cirurgião Vascular e amigo, companheiro de Jornadas, pelo apoio, paciência, amizade, profissionalismo e amor pela Radiologia Intervencionista.

Ao Dr. Charles Zurstrassen, Cirurgião Vascular e amigo, companheiro de jornadas, pelo apoio, paciência, amizade, profissionalismo, desprendimento para o trabalho e amor pela Radiologia Intervencionista.

Ao Dr. Henrique Elkis, Cirurgião Geral, companheiro de jornadas, pelo apoio, paciência, amizade, visão empreendedora, profissionalismo e amor pela Radiologia Intervencionista.

Ao Dr. Ricardo Augusto de Paula Pinto, Cirurgião Vascular e amigo, companheiro de jornadas, pelo apoio, paciência, amizade, versatilidade e habilidade nas questões políticas, capacidade para o trabalho e amor pela Radiologia Intervencionista.

Ao Dr. Marcelo Ventura, Radiologista, amigo pessoal e compadre, companheiro de jornadas, pelo apoio, paciência, amizade, dedicação ao trabalho e amor pela Radiologia Intervencionista. Meu reconhecimento e carinho.

Ao Dr. José Ramón Lanz Luces, pelo precioso incentivo e contribuição com a análise inicial dos dados deste estudo. Meu respeito e reconhecimento.

Ao Sr. João Ricardo Sato, Estatístico do InRad-HC-FMUSP, pela ampla disponibilidade e preciosa contribuição na análise de dados deste estudo.

Ao Dr. José Luis Oliva, Anestesiologista do InCor-HC-FMUSP, por seu profissionalismo, dedicação e participação efetiva neste estudo. Meu respeito e reconhecimento.

À Equipe de Anestesiologistas do Serviço de Radiologia Intervencionista-InRad-HC-FMUSP, pelo profissionalismo, dedicação e participação efetiva de seus médicos neste estudo. Meu respeito e reconhecimento.

À maravilhosa amiga e Secretária do programa de Pós-graduação, Sandra Pacheco, peça fundamental no bom relacionamento, andamento e desenvolvimento deste programa dentro do Departamento de Radiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

À amiga Suely Campos Cardoso, pela atenção e profissionalismo na correção e formatação deste trabalho.

Ao Instituto de Radiologia (InRad) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e ao Serviço de Radiologia Intervencionista, que me acolheu e permitiu a realização deste estudo em suas dependências.

Aos médicos, enfermagem e técnicos do Serviço de Radiologia Intervencionista do InRad-HC-FMUSP pelo carinho, dedicação e espírito humanitário com relação às crianças transplantadas.

Ao Instituto do Coração (InCor) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e ao Serviço de Radiologia Vascular Intervencionista, que me acolheu e permitiu a realização deste estudo em suas dependências.

Aos médicos, enfermagem, técnicos de radiologia do setor de Radiologia digital do InCor-HC-FMUSP, pelo carinho e dedicação às crianças transplantadas.

A todas as famílias e pacientes envolvidos neste estudo, sem os quais não teria sido possível a concretização desse projeto. Meu carinho, respeito e comprometimento.

SUMÁRIO

SUMÁRIO

Resumo	
Summary	
1 INTRODUÇÃO.....	01
2 OBJETIVOS.....	06
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	08
3.1 Aspectos gerais das complicações associadas ao transplante hepático em crianças.....	09
3.2 Complicações biliares.....	19
3.3 O tratamento percutâneo da EABE.....	25
4 MÉTODOS.....	34
4.1 Critérios de inclusão.....	35
4.2 Critérios de exclusão.....	35
4.3 Casuística.....	36
4.3.1 Perfil dos pacientes.....	36
4.3.2 Detalhes técnicos do transplante.....	39
4.3.3 Acompanhamento após o transplante hepático.....	40
4.4 Técnica do tratamento percutâneo da EABE.....	41
4.4.1 Preparo do paciente.....	42
4.4.2 Técnica anestésica.....	42
4.4.3 Técnica radiográfica.....	44
4.4.4 Seguimento.....	51
4.4.5 Coleta e organização de dados.....	53
4.4.6 Acompanhamento ambulatorial.....	56
4.4.7 Avaliação da eficácia e segurança do tratamento.....	56
4.4.8 Análise estatística.....	57
5 RESULTADOS.....	58
6 DISCUSSÃO.....	67
7 CONCLUSÕES.....	97
8 ANEXOS.....	199
9 REFERÊNCIAS.....	110

LISTAS

LISTA DE ABREVIATURAS

µg	microgramas
µmol	micromol
a	ano
BD	bilirrubina direta
BT	bilirrubina total
CAM	concentração alveolar mínima
CEP	colangite esclerosante primária
CMV	<i>citomegalovírus</i>
CTPH	colangiografia transparietohepática
EABE	estenose da anastomose bilio-entérica
EV	endovenoso
F	French
FiO ₂	fração inspirada de oxigênio
g	grama
G	gauge
GGT	gamaglutamiltransferase
H ₂ O	água
I:E	inspiração:expiração
kg	quilograma
kW	quilowatts
l	litro
mg	miligramas
ml	mililitros
mrpm	movimentos respiratórios por minuto
PDS	polidioxanone
PEEP	pressão expiratória final positiva
POI	pós-operatório imediato
RC	rejeição crônica
RCA	reação celular aguda
RNI	relação normatizada internacional
TGO	transaminase glutâmico oxalacética
TGP	transaminase glutâmico pirúvica
TPH	transparietohepática
US	ultra-som
VEB	<i>vírus Epstein-Barr</i>

LISTAS DE FIGURAS

- Figura 1 - Imagem ultra-sonográfica do fígado, com efeito Doppler, realizada para a avaliação das condições do enxerto após o transplante hepático, onde se observa em a, a análise das curvas espectrais e em b, o fluxo vascular colorido da artéria hepática (imagem em azul e laranja inferiormente) e da veia porta (imagem em vermelho, superiormente)..... 11
- Figura 2 - Foto da anastomose cirúrgica da artéria hepática do doador com a do receptor durante o transplante hepático intervivos de criança, demonstrando o uso da técnica microcirúrgica.....22
- Figura 3 - Foto da anastomose da via biliar (vb) do segmento lateral esquerdo do enxerto com a alça intestinal (ai) do Y de Roux, durante o transplante hepático intervivos de criança 39
- Figura 4 - Imagem ultra-sonográfica demonstrando discreta dilatação das vias biliares (vb) no lobo hepático esquerdo de um paciente transplantado de fígado com EABE. A artéria hepática (ah) é vista adjacente, em posição inferior 40
- Figura 5 - Foto de paciente anestesiada e entubada, em preparo para a intervenção percutânea (sessão de troca de dreno).....43
- Figura 6 - **a)** Imagem de radiografia simples do abdome, com ênfase no hipocôndrio direito, demonstrando os elementos ósseos, a radiopacidade do fígado na região subdiafragmática direita e a presença adjacente de imagens gasosas compatíveis com alças intestinais; **b)** Representação esquemática; sobreposta à imagem **a**, visando demonstrar a localização provável do enxerto e alguns referenciais para a punção 46
- Figura 7 - **a)** Imagem de CTPH inicial, com agulha de Chiba, realizada por acesso subcostal ao nível da linha hemiclavicular direita, em incidência pósterio-anterior, após punção de um canalículo biliar do segmento II, demonstrando dilatação das vias biliares com passagem do contraste para a alça intestinal. Notar que a via biliar sobrepõe-se à imagem da alça, não permitindo avaliar a presença, ou não, de estenose; **b)** Imagem de colangiografia realizada após a introdução do catéter 6 F do kit NPAS-100, Cook Inc, em incidência oblíqua anterior direita, demonstrando o desdobramento das imagens da via biliar e da alça intestinal, permitindo a visibilização da EABE (seta)47

- Figura 8 - Imagem de CTPH, em incidência oblíqua anterior direita, demonstrando a transposição da estenose com fio-guia hidrofílico e cateter 6 F do conjunto NPAS-100-Cook Inc48
- Figura 9 - Imagem colangiográfica do momento da plastia da EABE com balão, onde se observa em a, o momento inicial da plastia e em b, a expansão completa do balão 49
- Figura 10 - Fotomontagem do momento da colangioplastia com balão, demonstrando o uso da seringa de pressão (Indeflator® - Boston Scientific) com a foto (canto inferior esquerdo) de dois balões de angioplastia, utilizados neste tipo de procedimento, antes e após sua expansão máxima49
- Figura 11 - Imagem colangiográfica, onde se observa em a, a permeabilidade do dreno e seu adequado posicionamento, e em b, a fase tardia do esvaziamento biliar intra-hepático.50
- Figura 12 - Representação esquemática da portoenterostomia (cirurgia de Kasai)82
- Figura 13 - Foto do segmento lateral esquerdo do fígado, durante o preparo para o transplante hepático. No detalhe a via biliar é apresentada com a ponta do porta-agulhas e pinça cirúrgica delicada85

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Distribuição dos tipos de unidade anatômica por grupo de pacientes transplantados utilizando doadores cadáveres ou vivos	38
Gráfico 2 - Distribuição percentual dos pacientes com estenose da anastomose bílio-entérica em relação ao seu aparecimento após o transplante hepático	60
Gráfico 3 - Distribuição dos pacientes com relação ao tempo de aparecimento da estenose da anastomose bílio-entérica após o transplante hepático, nos grupos com necessidade de uma ou mais sessões de tratamento percutâneo.....	60
Gráfico 4 - Número de casos com e sem eventos de rejeição celular aguda nos grupos com uma ou mais sessões de tratamento percutâneo	62
Gráfico 5 - Distribuição dos pacientes com estenose da anastomose bílio-entérica nos grupos de tratamento percutâneo (n = 35).....	63
Gráfico 6 - Tempos médios de drenagem em meses, e erros-padrão, por grupos de tratamento percutâneo	64
Gráfico 7 - Número médio de complicações por paciente nos grupos com necessidade de uma ou mais sessões de tratamento percutâneo da estenose da anastomose bílio-entérica	65
Gráfico 8 - Distribuição das complicações relacionadas ao tratamento percutâneo da estenose da anastomose bílio-entérica por graus de gravidade nos grupos de sessões.....	65
Gráfico 9 - Número e natureza das complicações relacionadas ao tratamento percutâneo da estenose da anastomose bílio-entérica no grau IIb	66

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 - Trabalhos envolvendo a terapêutica de estenoses biliares benignas, demonstrando o ano de realização, número de casos, taxa inicial de sucesso, permeabilidade primária, utilização de balão, dreno ou *stent*, tempo de seguimento e taxa de recorrência29
- Tabela 2 - Níveis de significância da presença e ausência dos dados clínicos, laboratoriais, ultra-sonográficos e de exame histopatológico do fígado demonstrando padrão obstrutivo biliar correlacionados à ocorrência ou não de EABE avaliados por meio do teste de Mann-Whitney59
- Tabela 3 - Níveis de significância das variáveis selecionadas em relação à melhor ou pior resposta ao tratamento percutâneo da estenose da anastomose bílio-entérica avaliados através do teste de Mann-Whitney.....61
- Tabela 4 - Níveis de significância da ocorrência de complicações gerais e vasculares antes e após 30 dias do transplante em relação à melhor ou pior resposta ao tratamento percutâneo da estenose da anastomose bílio-entérica avaliados por meio do teste de Mann-Whitney62

RESUMO

Moreira AM. *Avaliação dos fatores de risco e dos resultados do tratamento percutâneo da estenose da anastomose bílio-entérica em crianças submetidas ao transplante de fígado* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 127 p.

INTRODUÇÃO: O transplante hepático é a terapêutica de escolha para pacientes com hepatopatias avançadas. Melhorias na seleção dos pacientes, avanços cirúrgicos e imunológicos aumentaram a sobrevida. As complicações biliares ocorrem em 15 a 35% dos transplantes e estão associadas a técnicas de redução hepática. A estenose anastomótica ocorre de 5 a 34% e pode ser tratada por cirurgia, acesso endoscópico ou percutâneo. Esse último apresenta bons resultados, mas carece de padronização, critérios de sucesso ou consenso quanto aos fatores que influenciam a resposta terapêutica. Neste trabalho, avaliou-se a relação entre os fatores de risco e a terapêutica, resposta mais adequada, dados de maior relação com a estenose da anastomose bílio-entérica, período de surgimento, tempo de drenagem mais adequado, incidência de complicações, eficácia e segurança terapêutica. **MÉTODOS:** No período de março de 1993 a maio de 2006, foram avaliadas trinta e cinco pacientes com estenose da anastomose bílio-entérica após o transplante hepático prospectiva e retrospectivamente. Trinta e quatro (97,1%) tinham idade igual ou superior a um ano. Vinte e quatro (68%) tinham mais de 10 kg. Houve compatibilidade ABO em 100%, entre gêneros em 28,6% e na relação de peso entre receptor e doador em 71,4%. A principal indicação foi atresia de vias biliares e 45% dos transplantes foram realizados com doadores vivos. Trinta transplantes (86%) foram eletivos e 18 pacientes (51,4%) foram submetidos previamente à cirurgia de Kasai. A reconstrução biliar foi feita por meio da anastomose bílio-entérica em todos os pacientes. As estenoses foram confirmadas por colangiografia percutânea, dilatadas e drenadas. O calibre dos drenos foi aumentado nas reintervenções, sendo trocado a cada três meses e mantido por pelo menos seis meses. As complicações foram avaliadas e os pacientes foram distribuídos em grupos de resposta terapêutica de G1 a G4. **RESULTADOS:** Febre, icterícia, exame histopatológico demonstrando padrão obstrutivo biliar e dosagem elevada de gamaglutamiltransferase estiveram mais presentes no grupo com estenose. Os pacientes submetidos à cirurgia de Kasai apresentaram melhor resposta ao tratamento percutâneo ($p = 0,05$). As outras variáveis não demonstraram correlação estatisticamente significativa com a melhor ou pior resposta ao tratamento. Observou-se tempo médio de drenagem de 10 meses no grupo G1, onde houve menor ocorrência de complicações. **CONCLUSÕES:** Houve resposta satisfatória nos grupos com uma ou duas sessões (86%) de tratamento percutâneo. A cirurgia de Kasai se associa com melhores respostas ao tratamento; o exame histopatológico demonstrando padrão obstrutivo biliar e a elevação de gamaglutamiltransferase apresentam maior relação com a estenose, que ocorreu mais frequentemente após o primeiro ano do transplante. Os pacientes drenados por mais de seis meses apresentaram melhores resultados. Entretanto, o prolongamento da drenagem associa-se com mais complicações. O tratamento percutâneo (dilatação e drenagem) é eficaz, seguro, com baixa taxa de complicações.

DESCRIPTORIOS: 1.Constricção patológica/complicações 2. Transplante de fígado/complicações 3.Fatores de risco 4.Drenagem/métodos 5.Dilatação/métodos 6.Criança

SUMMARY

Moreira AM. *Risk factors and results evaluation of percutaneous treatment of bilio-enteric anastomotic stricture in liver transplanted children* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2007. 127 p.

INTRODUCTION: Hepatic transplant is the chosen therapy for patients with advanced hepathopathy. Improvement on patients selection, surgical and immunologic advances increases the life expectancy. Biliary complications occur between 15 to 35% transplants and are associated to hepatic reduction techniques. The anastimotic stenosis occur between 5 to 14% and can be treated by surgery, endoscopic access or percutaneous. This last one presents fair results. However, it lacks of standard type, success criteria and consensus regarding to therapeutics response. Along this work, we evaluated the relation between risk factors and therapeutic, most adequate response, higher relation data of anastomotic bilioenteric stenosis, appearance period, most adequate time of drainage, incidence of complications, security and effectiveness therapeutic. **METHODS:** During the period of March 1993 to May 2006, 35 patients with anastomotic bilioenteric stenosis after having hepatic transplant prospective and retrospectively were evaluated. 34 of them (97.1%) were at the age of one year of above. 24 (68%) weighted more than 10kg. There was ABO compatibility in 100%, between genders in 28.6%, and 71.4% in relation to weight between receptor and donator. The main indication was biliary atresia ducts and 45% of transplants were made with living donators. 30 transplants (86%) were elective and 18 patients (51.4%) were previously submitted to Kasai surgery. The biliar reconstruction was made through anastomosis bilioenteric in all patients, The stenosis were confirmed by percutaneous colangiography, expanded and drained. The drain caliber was enlarged during the re-intervention, changed each 3 months and kept for at least 6 months. Complications were evaluated and the patients were allotted in groups according to G1 and G4 therapeutic response. **RESULTS:** fever, jaundice/icterus, hystopatologic exam with obstructed biliary pattern and high levels of gamaglutamittransferase were all presented in stenosis group. Patients submitted to Kasai surgery presented better response to the percutaneous treatment ($p = 0.05$). The other varieties did not demonstrate any statistically relevant association including better or worse response to the treatment. For group G1 were occurred less complications, 10 months of drainage was found as medium period. **CONCLUSIONS:** There was a satisfactory response in the groups with one or two sessions (86%) of percutaneous treatment. Kasai surgery is associated to the best responses to the treatment; hystopatologic exam with obstructed biliary pattern and elevation of gamaglutamittransferase presented better relation to stenosis, which have occurred more often after the first year of the transplant. Patients that have been drained for more than six months presented better results. However, the drainage extension is connected to more complications. The percutaneous treatment (expansion and drainage) is effective, with low complications rate. **DESCRIPTORS:** 1. Constriction, pathologic/complications 2.Liver transplantation/ complications 3.Risk factors 4.Drainage/methods 5. Dilatation/methods 6.Child

1 INTRODUÇÃO

O transplante hepático é forma de tratamento bem estabelecido para pacientes com doenças hepáticas em estágios avançados não passíveis de tratamento clínico.

Em 1955, Welch realizou o primeiro transplante de fígado em cães. As pesquisas seguiram-se com Moore em 1959. Na década de sessenta, Thomas Starzl (1969) desenvolveu estudos experimentais, também em cães, em Chicago e Boston.

Em março de 1963, Starzl e seu grupo efetuaram o primeiro transplante hepático em seres humanos, porém os primeiros transplantes bem sucedidos só ocorreram em 1967.

O primeiro transplante hepático bem sucedido na América Latina foi realizado em 1985 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo pela Unidade de Fígado tendo à frente Raia e seu grupo. Em 1988, essa equipe viabilizou o primeiro transplante intervivos com sucesso. O primeiro transplante hepático em crianças no Brasil foi realizado em 9 de setembro de 1989 por Maksoud e colaboradores no Instituto da Criança, em São Paulo (Otte, 2002; Mies et al., 2006).

No início da década de setenta, o uso de esteróides e azatioprina como terapia imunossupressora básica ainda se associava com baixas taxas de sobrevida, o que só se modificou a partir de 1978, com a descoberta da ciclosporina e, posteriormente, de novos imunossupressores como o Tacrolimus e os bloqueadores dos receptores da interleucina 2.

Outro marco importante ocorreu em 1987, quando Folkert Belzer da Universidade de Wisconsin apresentou a solução de preservação de

enxertos chamada de UW-Belzer, que determinou maiores taxas de preservação do enxerto (Rossaro et al., 1991).

Desde então, cerca de 5000 transplantes hepáticos foram realizados com sucesso no Brasil, colocando o país no sétimo lugar no Ocidente e o primeiro na América Latina, com relação ao número de transplantes realizados (Mies et al., 2006)

A combinação de melhorias como a seleção criteriosa de pacientes, os avanços na técnica cirúrgica, na preservação do órgão e na imunossupressão levaram à enorme expansão do transplante hepático e aumentos significativos nas taxas de sobrevida, com 82 a 100% no primeiro ano e mais de 70% em cinco anos. Os resultados globais em crianças indicam taxa de sobrevida anual de 85 a 92% (Migliazza et al., 2000).

A maior indicação do transplante hepático, em conjunto com a baixa oferta de órgãos, determinou o desenvolvimento de novas técnicas cirúrgicas como a divisão hepática e o uso de segmentos laterais, possibilitando a utilização de partes de um mesmo órgão para mais de um receptor. Dentro destas inovações, a opção por doadores vivos determinou maior agilidade e rapidez na realização das cirurgias e menores problemas com compatibilidade.

No entanto, do ponto de vista técnico, a necessidade de lidar com estruturas de calibres cada vez menores, como é o caso das unidades anatômicas reduzidas, pode determinar o aparecimento de complicações como estenoses ou oclusões precoces dessas estruturas.

As complicações biliares ocorrem em 14 a 38% das crianças submetidas a transplante hepático, podendo incluir coleções, fístulas e estenoses. Determinam recuperação clínica demorada, redução da qualidade de vida, podendo comprometer a sobrevida do enxerto (Heffron et al., 1992; Lallier et al., 1993; Peclet et al., 1994; Colombani et al., 1996; Egawa et al., 1998; Fugita et al., 2000). As estenoses biliares, além dos problemas relativos à técnica cirúrgica empregada no transplante hepático, podem também estar relacionadas ao tempo de isquemia prolongado do enxerto, trombozes arteriais hepáticas, infecções, como por citomegalovírus (CMV), e rejeição crônica (Egawa et al., 1998; Lopez-Santamaria et al., 1999; Testa et al., 2001; Halme et al., 2003). Esse fato dificulta o estabelecimento de uma simples relação de causa e efeito na análise dos fatores que influenciam o resultado do seu tratamento.

A estenose da anastomose bílio-entérica (EABE) ocorre em 5 a 34% das crianças submetidas ao transplante hepático e está associada à elevada morbidade e mortalidade, assim como alto número de novas internações por colangite. (Heffron et al., 1992; Peclet et al., 1994; Egawa et al., 1998; Lopez-Santamaria et al., 1999). Pode ser tratada por meio de técnicas endoscópicas, radiológicas percutâneas ou de forma cirúrgica convencional. A técnica endoscópica permite a realização de colangiografias, dilatação da estenose e implantação de próteses (Rerknimitr et al., 2002), porém não está indicada para casos de reconstrução do trânsito intestinal com a técnica do Y de Roux, pela grande dificuldade técnica de atingir a área anastomótica. Nesse aspecto, o tratamento percutâneo coloca-se como

primeira opção em razão de seus bons resultados, apesar da carência de séries, incluindo maiores tempos de seguimento. Seu papel principal é manter a permeabilidade das áreas estenosadas, utilizando-se da dilatação com balão e/ou implante de drenos e stents para moldagem da área cicatricial estenosada ou ocluída. A recorrência da estenose após a dilatação por balão ainda é observada em aproximadamente 29 a 58% dos casos com estenoses biliares benignas (Citron; Martin, 1991; Mueller et al., 1985).

Não há, até este momento, apesar da tentativa de alguns centros, uma conduta técnica padronizada a ser seguida para o tratamento percutâneo das estenoses biliares, ou critérios de sucesso terapêutico e cura. Além disso, há a necessidade de se avaliar adequadamente os fatores de risco para o desenvolvimento da EABE com o fim de identificar eficientemente os pacientes com melhor ou pior prognóstico e permitir a indicação precoce da cirurgia.

2 OBJETIVOS

Avaliar, nos pacientes submetidos ao transplante hepático:

1. Em que período foi mais comum o surgimento da EABE.
2. Qual das variáveis analisadas (dados clínicos, ultra-sonográficos, laboratoriais e exame histopatológico do fígado) apresentou maior relação com o diagnóstico de EABE.
3. Se algum fator influenciou a resposta ao tratamento percutâneo da EABE.
4. Em qual grupo de pacientes houve resposta terapêutica satisfatória ao tratamento percutâneo da EABE.
5. Qual o tempo médio de drenagem correlacionado à melhor resposta terapêutica para os pacientes com EABE.
6. Se há maior incidência de complicações nos pacientes submetidos a maior tempo de drenagem percutânea.
7. A eficácia e segurança do tratamento percutâneo para a EABE.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Aspectos gerais das complicações associadas ao transplante hepático em crianças

Menos de 10% das crianças submetidas a transplante do fígado vão a óbito nos primeiros cinco a dez anos. No período pós-operatório imediato (POI), complicações como a hemorragia intra-operatória, insuficiência renal, paresia ou paralisia diafragmática e insuficiência respiratória com prolongamento do tempo de suporte pós-operatório são importantes e podem influenciar a evolução clínica. Nessa fase, o risco infeccioso está aumentado, principalmente na vigência de sangramentos digestivos e necessidade de reoperações (Chardot et al., 1997).

Posteriormente, as complicações relacionam-se à disfunção do enxerto, rejeição, infecções, doenças linfoproliferativas e oncológicas, assim como recorrência da doença de base.

A cirrose biliar primária, por exemplo, recorre em 20% dos pacientes em cinco anos. A hepatite auto-imune pode recorrer, mas responde rapidamente à normalização da dose de corticoesteróides. (Chap Chap; Carone Filho, 2006).

a) Disfunção do enxerto

A disfunção precoce do enxerto está ligada, na maioria das vezes, a problemas técnicos, rejeição aguda ou falência primária.

Complicações técnicas envolvendo a reconstrução biliar e vascular (Quadro 1) favorecem o desenvolvimento de estenoses e podem levar à perda do enxerto (Schindel et al., 2000).

Quadro 1. Frequência das complicações associadas ao transplante hepático em crianças

Arterial	5 a 7%
Venosa portal	0,5 a 3%
Biliar	10 a 25%
Venosa hepática	< 1%

Fonte: Tannuri et al., 2004.

A trombose da artéria hepática ocorre em até 9% dos enxertos (Sher et al., 1997) e pode estar relacionada à hiperviscosidade sanguínea, ao aumento da resistência, à rejeição e aos problemas técnicos cirúrgicos. Manifesta-se clinicamente por febre e elevações dos níveis séricos das enzimas hepáticas, principalmente as transaminases, podendo estar associadas a hemoculturas demonstrando a presença de bactérias Gram negativas. O quadro é variável, podendo manifestar-se agudamente com sepse, que exige retransplante imediato, ou resultar em lesões dos ductos biliares e áreas de hipoperfusão, com a formação de bilomas, estenoses biliares, abscessos hepáticos e episódios de bacteriemia.

A vigilância, através de ultra-som (US) com efeito Doppler ou da arteriografia, é de fundamental importância para todos os pacientes.

O US pode ser realizado desde o período intra-operatório até diariamente na primeira semana (Figura 1). Avaliam-se aspectos

parenquimatosos e a qualidade da perfusão nos diversos setores vasculares arteriais e venosos envolvidos (Helmke, 2000).

Figura 1. Imagem ultra-sonográfica do fígado, com efeito Doppler, realizada para a avaliação das condições do enxerto após o transplante hepático, onde se observa em a, a análise das curvas espectrais e em b, o fluxo vascular colorido da artéria hepática (imagem em azul e laranja inferiormente) e da veia porta (imagem em vermelho, superiormente).

No caso de haver ocorrido período de isquemia prolongado durante a cirurgia, o parênquima hepático pode apresentar aspecto heterogêneo e borrado ao US e pode correlacionar-se a exames laboratoriais demonstrando aumento nos níveis de enzimas celulares com ou sem alterações perfusionais.

O diagnóstico da oclusão da artéria hepática na fase de POI é muito difícil. O acompanhamento, associado à monitorização dos resultados dos valores séricos das enzimas hepáticas, fatores de coagulação conjuntamente com achados de US podem ajudar. A perda do sinal arterial periférico e o aumento do fluxo portal e arterial esplênico podem ser altamente sugestivos de obstrução arterial. É preciso atentar para o fato de que em alguns trabalhos, índices de resistividade (IR) ao US Doppler

menores que 0,50 podem estar relacionados a casos de trombose arterial hepática, o que se explica pelo desenvolvimento de colaterais intra-hepáticas que produzem avaliação falso-negativa da trombose arterial hepática. Essa circulação colateral poderia prover adequado fluxo arterial para suprir o enxerto, porém alguns autores ainda não acreditam nisto (Saad et al., 2005).

Freqüentes avaliações numa fase inicial são necessárias para a detecção precoce de complicações obstrutivas resultantes de compressões ou trombose. No entanto, em alguns casos de estenose arterial hepática podem-se observar padrões de fluxo periférico normal ou com leve aumento do IR. Noutros, diferenças no calibre entre a artéria do receptor e doador podem simular achados ultra-sonográficos sugestivos de estenose (Helmke, 2000).

A avaliação dos fluxos vasculares, tanto arteriais quanto venosos hepáticos e portais deve ser realizada cuidadosamente, com o fim de permitir a correção precoce das complicações (Helmke, 2000).

b) Rejeição

O surgimento de novas drogas, ao longo do tempo, determinou modificações no tipo de terapia de imunossupressão utilizada após o transplante hepático. A ciclosporina foi a primeira droga a ser utilizada nos regimes terapêuticos. A utilização do tacrolimus como imunossupressor permitiu a utilização de doses menores associadas de corticosteróides com menores complicações. A taxa de sobrevida é semelhante, observando-se

pequena vantagem com o tacrolimus. No entanto, há problemas com relação à dosagem sérica do tacrolimus, principalmente no caso de crianças. Além do mais, a ocorrência de doença linfoproliferativa também pode estar relacionada ao seu uso. A ciclosporina e o tacrolimus podem ser utilizados em combinação com outras drogas como a azatioprina, o ácido micofenólico e os corticosteróides.

A rejeição celular aguda (RCA) afeta 30 a 70% das crianças dentro de uma a quatro semanas após o transplante, sendo menos frequente após este período. Sua ocorrência está diretamente relacionada à qualidade da imunossupressão. Pode manifestar-se através de febre, dor abdominal, taquipnéia, derrame pleural ou icterícia (Vega; Llanillo, 2004).

A análise histopatológica é de fundamental importância para seu diagnóstico uma vez que permite avaliar a viabilidade do órgão, monitorar o tratamento e identificar precocemente as possíveis complicações (Gayotto; Melo, 1999; Portmann; Koukoulis, 1999). Em alguns centros, a biópsia é feita de forma rotineira protocolar, porém pode ser realizada a qualquer momento com o fim de esclarecimento diagnóstico. As biópsias realizadas logo após a perfusão intra-operatória do órgão irão permitir avaliar a presença e grau da lesão de preservação, servindo como parâmetro comparativo para biópsias subseqüentes e guia prognóstico. No período pós-operatório, presta-se à identificação e diagnóstico diferencial permitindo determinar o tratamento a ser instituído.

Achados histopatológicos incluindo degeneração hidrópica, esteatose microvesicular e colestase, denominadas de lesões do tipo “harvesting”, de

armazenamento, são encontradas nas lesões do tipo preservação e são resultantes de quadros isquêmicos ou relacionados ao uso de drogas ou toxinas (Hertzler; Millikan, 1991).

A rejeição pode se manifestar pela elevação nos níveis de transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), gamaglutamiltransferase (GGT) e de bilirrubinas. Sua patogênese não está completamente esclarecida e não há um padrão histopatológico para seu diagnóstico.

Achados como agregados de neutrófilos intra-lobulares e portais são sugestivos de manipulação acentuada do órgão durante a cirurgia e são denominados de “hepatite cirúrgica”. Demetris et al. (1997) relataram que o tempo de transporte superior a 10 a 12 horas (h) se correlaciona ao aparecimento tardio de estenoses biliares que podem levar à necessidade de re-transplante em 30% dos casos por disfunção hepática (Snover, 1989; Portmann; Koukoulis, 1991; Schafer, 2001). Todos estes achados podem ter caráter reversível ou levar à disfunção grave do enxerto, em função de sua intensidade.

A reação celular aguda (RCA) é evento muito freqüente no transplante hepático, sendo diagnosticada em até 70% dos casos no primeiro mês após o transplante (Snover, 1989).

O diagnóstico da RCA baseia-se na tríade:

- 1) Infiltrado inflamatório portal misto, com predomínio de linfócitos ativados (blastos), neutrófilos e eosinófilos;
- 2) Endotelialite das veias portais e/ou hepáticas terminais;

3) Lesões do epitélio dos ductos.

Apesar da lesão dos ductos ser encontrada com muita frequência, a endotealite é o mais específico para a RCA. Para o diagnóstico adequado, no entanto, são necessários pelo menos dois achados.

O sistema classificatório “Bunff” permite a graduação da intensidade dos episódios de rejeição (Demetris et al., 1997). A maior intensidade dos achados de lesões dos ductos pode estar correlacionada tanto à rejeição como à isquemia arterial, na concomitância ou não, de complicações biliares (Snover, 1989; Ludwig; Lefkowitz, 2001).

O tratamento inicial da RCA é feito através da administração de doses intercaladas de corticosteróides (pulsoterapia). Na sua falha, pode-se associar o uso de OKT3, que é um anticorpo monoclonal contra linfócitos CD4, ou ainda realizar a troca da ciclosporina pelo tacrolimus. Essas medidas costumam ser altamente eficazes, falhando em menos de 10% dos casos de RCA. A refratariedade ao tratamento, fato que ocorre em 4% dos transplantados, pode levar à instalação de quadro de rejeição crônica (RC), semanas ou meses após o transplante (Migliazza et al., 2000).

A RC, também conhecida como rejeição ductopênica, caracteriza-se pela redução do número e calibre dos ductos biliares, assim como pela arteriopatia de células gordurosas e ocorre em 5 a 12% dos casos. Sua patogênese é mais complexa e envolve fatores imunológicos celulares e humorais, isquêmicos e infecciosos (Vega; Llanillo, 2004). Os achados histopatológicos incluem quadro de colestase progressiva e se correlaciona

à presença de apoptose dos ductos biliares sem inflamação aguda associada.

O tratamento, apesar de difícil, envolve o uso e manutenção de drogas como o tacrolimus, já utilizado no tratamento de base. Entretanto, pode evoluir com descompensação hepática grave com alteração enzimática hepática, coagulopatia, disfunção renal e alterações neurológicas. Quando se instala a falência primária do enxerto, o retransplante está indicado.

c) Infecção

No caso de pacientes submetidos a transplante em regime de imunossupressão, a investigação agressiva deve ser sempre feita ao menor sinal infeccioso.

As infecções virais determinam casos mais graves, sendo por CMV as mais comuns. Normalmente, são observadas três ou mais semanas após o transplante e costumam estar associadas à febre e leucopenia, sob a forma de hepatite, enterite ou pneumonia. A investigação diagnóstica envolve biópsias e endoscopias. O tratamento consiste no uso do Ganciclovir.

Infecções fúngicas (*cândida*, *aspergillus*, *etc*) podem acometer múltiplos locais e seu tratamento envolve o uso de anfotericina B intravenosa (Slifkin et al., 2004).

d) Doenças linfoproliferativas

O primeiro ano após o transplante hepático é o período de aparecimento mais freqüente das doenças linfoproliferativas relacionadas principalmente com a infecção pelo vírus *Epstein-Barr* (VEB). Sua apresentação clínica inclui a linfadenopatia, febre, emagrecimento, dor abdominal, amigdalite, sudorese, infecções do trato respiratório e diarreia. O diagnóstico diferencial é feito com a mononucleose infecciosa. Outros sinais envolvem o abdome agudo, lesões pulmonares, massas renais, obstrução prostática, sepse e falência de múltiplos órgãos (Younes et al., 2000).

A hipertensão arterial, o diabetes secundário e o aparecimento de neoplasias podem ocorrer como consequência do uso prolongado de imunossupressores. Esse uso aumenta o risco de linfomas, câncer de pele, sarcoma de Kaposi, câncer de cérvix uterino, genitália e períneo.

O aparecimento de doenças malignas, como as linfoproliferativas, pode estar relacionado e ser induzido por infecções virais como com as do VEB. São mais comuns em crianças com exame sorológico negativo para VEB que receberam enxerto de doador soropositivo para o VEB ou em uso de OKT3, acometendo locais como o trato gastrintestinal, pulmões e sistema nervoso central. A imunossupressão favorece seu aparecimento.

e) Doenças oncológicas

A ocorrência da doença oncológica relacionada ao transplante hepático pode ser recorrência de câncer prévio, transmitida pelo doador ou ter caráter novo. O câncer de pele sob a forma do carcinoma de células escamosas, melanoma e carcinoma de células basais é vinte vezes mais freqüente (Euvradis; Kanitaki, 2006).

f) Outras causas

A recorrência da doença de base também pode ser causa de falência progressiva do enxerto, como o que ocorre com a hepatite B, C, hepatocarcinoma, doença hepática alcoólica ou hepatopatias auto-imunes (Kotlyar et al., 2006).

Muitas doenças auto-imunes podem recorrer no enxerto, como é o caso da cirrose biliar primária, ocorrendo em aproximadamente 20% dos casos em cinco anos. A hepatite auto-imune também pode recorrer, mas responde rapidamente à normalização da dose de corticoesteróides (Chap Chap; Carone Filho, 2006).

3.2 Complicações biliares

A reconstrução biliar ainda é considerada o “calcanhar de Aquiles” do transplante hepático (Kawachi et al., 2002; Sutcliffe et al., 2004). Podem ocorrer em 10 a 50% dos pacientes adultos submetidos ao transplante hepático e em 14 a 38% das crianças. (Heffron et al., 1992; Lallier et al., 1993; Peclet et al., 1994; Colombani et al., 1996; Egawa et al., 1998; Letourneam et al., 1998; Fugita et al., 2000). O diagnóstico etiológico é difícil, observando-se elevação dos níveis séricos de enzimas hepáticas, com ou sem colangite aguda que pode estar relacionada à presença de estenoses anastomóticas e/ou intra-hepáticas (Lopez-Santamaria et al., 1999; Choo et al., 2006).

Os regimes de imunossupressão não costumam diferir entre pacientes com e sem complicações biliares, mas observou-se que os episódios de rejeição foram significativamente maiores naqueles com complicações biliares. Esses pacientes terminam por receber menores doses de imunossupressores o que mimetiza episódios de rejeição, com elevação das enzimas hepáticas (Kling et al., 2004).

O modo de uso dos drenos, presença de comunicações artério-venosas intrapulmonares, peso corporal menor de 10 kg, vazamentos anastomóticos, RC, infecções pelo CMV, complicações arteriais hepáticas, sexo dos receptores, tempo de isquemia fria prolongada e incompatibilidade sanguínea com relação ao sistema ABO têm sido descritos como fatores de risco para complicações biliares (Egawa et al., 2001).

Após o transplante hepático em crianças, mesmo na fase precoce do pós-operatório, o aparecimento de icterícia obstrutiva juntamente com febre, acolia fecal ou elevação dos níveis séricos de enzimas canaliculares, deve levantar a suspeita clínica de complicação de origem biliar. No entanto, alterações isoladas dos testes de função hepática não são indicadores sensíveis para a detecção da causa da complicação. Essa idéia é corroborada pelo fato de que, em algumas séries, os pacientes apresentavam-se assintomáticos, observando-se aumento das enzimas hepáticas sem evidência de rejeição à biópsia. Nesses pacientes a indicação da colangiografia foi feita para esclarecimento diagnóstico (Kling et al., 2004).

Alguns exames de imagem como o US, TC ou RM são úteis em demonstrar algum grau de dilatação biliar, embora esse achado seja infrequente. Outros achados, como a presença de coleções ou imagens intra-luminais sugestivas de cálculos, podem ser observados e determinar condutas adicionais. O diagnóstico precoce e a pronta intervenção são muito importantes e podem diminuir a mortalidade secundária a essas complicações.

O diagnóstico diferencial entre obstrução biliar e RC não pode ser feito apenas baseado em dados clínicos, laboratoriais ou anatomopatológicos, uma vez que esses quadros podem se sobrepor.

Apesar das informações fornecidas por US, TC, RM, a CTPH ainda permanece como padrão-ouro para o diagnóstico das estenoses biliares,

uma vez que possibilita o diagnóstico imagenológico, a análise funcional do seu esvaziamento e terapêutica. Em mãos experientes, pode alcançar taxas de sucesso diagnóstico de até 96% (Lerut et al., 1987; Stratta et al., 1989; Letourneau et al., 1990).

As principais causas de complicações biliares precoces incluem os erros técnicos cirúrgicos e a trombose arterial hepática (Egawa et al., 2001). Dessas complicações, 67% correspondem a estenoses não anastomóticas. Esse tipo de estenose e a necrose do ducto correlacionam-se em até 80%, com a oclusão da artéria hepática. Orons et al. (1995) observaram que 9% dos pacientes adultos, receptores de transplantes hepáticos com estenose da artéria hepática, tinham estenoses anastomóticas, quando comparados com 3% do grupo controle, o que evidenciou a participação não só da oclusão arterial, como também da estenose no aparecimento de complicações biliares.

A presença de estenose biliar intra-hepática tem sido observada em 2 a 20% dos pacientes transplantados, mesmo na ausência de comprometimento arterial. A aparência destas lesões pode sugerir problemas microcirculatórios, mas sua patogênese permanece especulativa. Grande número dessas lesões tem sido descrita em correlação com tempo de isquemia prolongado ou retardo na revascularização do enxerto. Nesse caso, a lesão de isquemia-reperfusão ou fatores imunológicos podem ser importantes (Schlitt et al., 1999).

Uma das formas de modificar a história natural da estenose relacionada à isquemia ductal é utilizar técnicas microcirúrgicas para

realização das anastomoses durante o transplante (Letourneau et al., 1990; Nishida et al., 2002) (Figura 2). Ainda, em função do risco do edema pós-operatório determinar alguma dificuldade no esvaziamento biliar ou de haver inclusão da parede posterior num dos pontos de sutura da parede anterior, alguns autores indicam a colocação de moldes plásticos no auxílio da confecção da anastomose biliar ou para promoção de uma melhor drenagem. Infelizmente não há provas de que a utilização desse artifício produza realmente a redução dos vazamentos ou estenoses biliares (Salvalaggio et al., 2005).

Figura 2. Foto da anastomose cirúrgica da artéria hepática do doador com a do receptor durante o transplante hepático intervivos de criança, demonstrando o uso da técnica microcirúrgica

Além disso, a necessidade de utilizar mais de um ducto biliar na sutura, conjuntamente ou em separado, tem comprovado ser fator de risco

independente para o desenvolvimento de estenoses (Salvalaggio et al., 2005).

Problemas como a utilização das soluções de preservação, cateterismo seletivo inadvertido ou uso de soluções com alta viscosidade, também podem estar relacionados a episódios de isquemia do enxerto (Moench; Otto, 2006).

As complicações biliares mais comuns, após o transplante de fígado, são o vazamento e a estenose anastomótica (Aytekin et al., 2007). Os vazamentos de bile ocorrem precocemente, geralmente dentro dos dois primeiros meses, podendo originar-se da anastomose bílio-entérica, do coto da alça aferente do Y de Roux ou da superfície cruenta hepática. Ametani et al. (2001) salientam a importância do diagnóstico e tratamento precoce desses vazamentos, uma vez que podem induzir à fibrose da área anastomótica. O diagnóstico definitivo pode ser confirmado por meio da cintilografia, US, TC, RM ou colangiografia (endoscópica ou percutânea) e a abordagem percutânea ou a exploração cirúrgica costumam ser a forma de tratamento.

Didaticamente, os vazamentos podem ser divididos em bilomas, que são coleções limitadas estáveis, ou vazamentos biliares progressivos. Os pequenos vazamentos são fruto da secção inadvertida de ramos biliares durante a divisão do parênquima. Devido ao seu reduzido calibre evoluem para fechamento espontâneo e a coleção residual pode ser drenada percutâneamente. A maioria desses casos poderia ser tratada pela técnica percutânea, porém devido ao seu desconhecimento por parte dos

profissionais envolvidos, o tratamento cirúrgico ainda é indicado como primeira escolha. Os vazamentos progressivos relacionam-se com a disjunção anastomótica da hepaticojunostomia ou braço do Y de Roux e costumam requerer o tratamento cirúrgico (Kling et al., 2004).

As estenoses biliares estão mais freqüentemente relacionadas a problemas técnicos e à estenose da artéria hepática. Na condição pós-transplante, a irrigação do ducto biliar depende quase que exclusivamente da artéria hepática, uma vez que já não se dispõe da circulação colateral compensatória, presente nos não submetidos a transplante. Na situação de redução do fluxo arterial hepático produzir-se-ão estenoses biliares tanto anastomóticas como não-anastomóticas. Grief et al. (1994) relataram que a trombose da artéria hepática foi observada em 83% dos pacientes com estenoses biliares não-anastomóticas.

Para fins didáticos, com relação à sua etiologia, as estenoses biliares podem ser divididas em anastomóticas e não anastomóticas (Ward et al., 1990). As estenoses anastomóticas são consideradas como sendo resultado de problemas técnicos. Seu caráter fibrótico, proveniente do mecanismo de cicatrização e retração, pode ser secundário ou exacerbado pela isquemia do enxerto (Zajko et al., 1988). Esse tipo de estenose poderia ser ainda fruto do processo natural de regeneração e embora não haja dados cientificamente demonstráveis, supeita-se que esse fato possa resultar em estenose. Durante o período de regeneração, o tamanho do enxerto aumentaria e a anastomose seria estirada e puxada para cima. Estes

fenômenos podem promover a lesão luminal do ducto, causando a formação de fibrose ao seu redor. (Sanchez-Urdazpal et al., 1993).

As estenoses não anastomóticas, hilares ou intra-hepáticas podem ter causa multifatorial, geralmente relacionada à trombose arterial hepática, tempo de isquemia fria prolongado, RC, colangite ascendente e recorrência da doença hepática pós-transplante (Choo et al., 2006). Esse tipo de lesão demonstrou pobres resultados terapêuticos com o tratamento percutâneo, não havendo uma conduta padrão, até o momento, com relação ao seu tratamento. As intervenções biliares endoscópicas são raramente possíveis em crianças transplantados do fígado, devido ao tipo de reconstrução intestinal, feita com a técnica de Y de Roux, assim como pelo pequeno tamanho do paciente (Kling et al., 2004).

3.3 O tratamento percutâneo da EABE

Durante a cirurgia de transplante hepático, a reconstrução biliar pode ser realizada por meio de anastomose ducto-ductal ou ducto-alça intestinal. No caso de transplantes em crianças, principalmente aqueles utilizando fígados reduzidos, a reconstrução biliar é realizada com anastomose bílio-entérica utilizando-se preferencialmente a alça intestinal em Y de Roux. No princípio, as complicações do transplante hepático, relacionadas à anastomose biliar, eram tratadas rotineiramente com a ressecção da área estenosada e reimplantação do ducto biliar.

O surgimento de novas técnicas permitiu o tratamento das complicações biliares de uma forma menos invasiva. Técnicas não cirúrgicas

de drenagem e plastia biliar estão bem estabelecidas como métodos de escolha para o tratamento das doenças biliares malignas inoperáveis (Gorden et al., 1992). No entanto, não ocorre o mesmo com as doenças benignas. Para que haja consenso, os estudos comparativos das várias opções terapêuticas ainda devem apresentar tempos de seguimentos maiores, com projeção de expectativa de vida e estenderem-se por, pelo menos, 10 anos.

As opções terapêuticas disponíveis, até o momento, incluem a cirurgia, as técnicas não-cirúrgicas ou a combinação delas. As técnicas não cirúrgicas envolvem o acesso endoscópico (Foerster et al., 1991), o percutâneo transparietohepático (TPH) (Mueller et al., 1986; Maccioni et al., 1992) ou a punção da alça intestinal do Y de Roux (Hutson et al., 1984).

A técnica percutânea tem se firmado como forma inicial de tratamento das estenoses biliares, anastomóticas ou não-anastomóticas para casos onde o trânsito intestinal foi reconstruído com alça em Y de Roux, a despeito das elevadas taxas de sucesso do tratamento endoscópico quando é possível atingir a área de estenose (Citron; Martin, 1991; Mueller et al., 1985). Desta forma, a reexploração cirúrgica ficaria reservada para casos nos quais houvesse falha desses métodos (Zoepf et al., 2006).

A CTPH é técnica segura e efetiva na avaliação de anormalidades da árvore biliar. No entanto, com o surgimento, nas últimas décadas, de métodos diagnósticos menos invasivos para o planejamento, a mesma é utilizada hoje como parte da técnica de tratamento. Inicialmente, confirma os

achados, para em seguida servir como acesso para a terapêutica (Burke et al., 2003).

O tratamento percutâneo das estenoses biliares envolve a punção de um ramo biliar periférico, seguido da transposição da área estenótica. A partir desse ponto, variações técnicas podem incluir simplesmente a dilatação da estenose, sua associação com a drenagem, seja ela externa ou externa-interna ou ainda, a implantação de *stents*.

Relatos iniciais como os de Burhene et al. (1975), Molnar e Stockum (1978), indicam bons resultados iniciais com a dilatação, por balão, de estenoses biliares benignas, apesar do pequeno número de casos e utilização de diferentes acessos. Infelizmente, a recorrência da estenose é freqüentemente observada, mesmo com a realização de repetidas dilatações.

Na Tabela 1, observam-se os mais relevantes trabalhos científicos publicados envolvendo a dilatação de estenoses biliares benignas. A maioria dessas séries foi realizada com um número variável de pacientes, com diferenças quanto às idades, tipos de estenose, tipos de tratamento e tempos de seguimento. Esses fatos tornam difícil a realização de uma meta-análise confiável, da qual se possa extrair condutas padronizadas.

Em algumas séries, os autores realizaram múltiplas dilatações, em outras a fizeram de forma prolongada e noutras acreditou-se ser necessário apenas romper a fibrose estenótica com uma ou duas dilatações. Não há, até o momento, dados na literatura comprovando a maior eficácia de uma técnica sobre a outra (Gordon, 2006).

Tabela 1: Trabalhos envolvendo a terapêutica de estenoses biliares benignas, demonstrando o ano de realização, número de casos, taxa inicial de sucesso, permeabilidade primária, utilização de balão, dreno ou *stent*, tempo de seguimento e taxa de recorrência

Autores	Ano	n	TE	BL	DR	ST	TS	PP	Seg	TR
Burhene et al.	1975	7		X	X					
Molnar, Stockum	1978	13		X	X		62%			
Ferrucci et al.	1980	12			X		93.5%	1 a 1,6 m		
Salomonowitz et al.	1984	6		X	X		16%			
Gallacher et al.	1985			X	X (16 a 20F)					
Zajko et al.	1985	8		X	X (1 a 2 sem)		89% inic, 70% (6 a)	6 a		
Mueller et al.	1986	73	Três grupos de estenose	X			67% EABE		36 m	
Williams et al.	1987	74	EABE e outras	X	X (4 a 6 m)		67,5%		28 m	22% (13,8m)
Moore et al.	1987	15		X	X				35,4 m	
Pitt et al.	1989	20	EABE	X	X (15,3 m)		55%		32 m	
Irving et al.	1989	11	EABE			X	72%		21 m	
Letourneau et al.	1989	19		X	X					
Ward et al.	1990	12		X			50% (2 a)	1 a 2 a	21 m	66%
Rossi et al.	1990	17	EABE			X	82%		8 m	
Citron; Martin.	1991	17		X	X (3 a 6 m)		75% EABE			
Kuo et al.	1994	30		X			45% (1 a)			
			EABE				68% (1 a) 44% (3 a) 0% (5 a)			
Culp et al.	1995	36				X				
Petersen et al.	1996	8	EABE			X	54%	6m	33 m	12%
Lopez-Santamaria et al.	1999	7	7 EABE	X	X (3 a 6 m)				26 m	
Lorenz et al.	2001	76			X (3 a 6 m)		96%			
Belenky et al.	2004	8		X (1 a 2 m)			100%	27 m	27 m	11%
			EABE		X (4 a 6 sem)		58% PS=75%			44%
Saad et al.	2005	38		X						
Chang et al.	2005	10	3 EABE prec. 7 EABE tard.	X			74%			
					X (calibre >)					
Choo et al.	2006	12		X			83 a 92%	1a e 7 m	19 m	
					X (3 m)					66% (45% EABE)
Sunku et al.	2006	35		X			34%	3 m	4,5 a	

Legenda: n = número de casos; TE = tipo de estenose; BL = balão; DE = dreno; ST = stent; TS = Taxa de sucesso; PP = permeabilidade primária; Seg = seguimento; TR = taxa de recorrência; EABE = estenose da anastomose bílio-entérica; F = French; sem = semana; m = mês; a = ano; inic. = inicialmente; prec = precoce; tard = tardia; > maior que.

Os resultados iniciais da dilatação por balão como tratamento das estenoses benignas são bons e apresentam sucesso imediato em torno de 67 a 87%. Quando associamos à dilatação por balão, a implantação de drenos (com calibres progressivamente maiores) e/ou *stents* metálicos, algumas séries apontam taxas de sucesso que variam de 55 a 92% (Bhanu et al., 2006). A permeabilidade primária observada nessas séries foi de 50 a 89% dentro de um período variável de um mês a dois anos. Zajko et al. (1985), observaram boa permeabilidade imediata que decresceu para menos de 50% em um e dois anos (Ward et al., 1990; McDonald et al., 1995). Estes achados são contrapostos por outras séries que sinalizam permeabilidades de 70% em até seis anos (Zajko et al., 1985).

Não há consenso quanto ao número de dilatações necessárias durante o tratamento percutâneo das EABE. Há relatos de bons resultados utilizando múltiplas dilatações (6 por paciente) durante um período curto de uma a duas semanas. Outros, como Pitt et al. (1989), referem ter realizado 3,9 dilatações por paciente num período de 11 a 15 semanas. O tratamento agressivo, associado ao tempo de permanência prolongado dos drenos e freqüentes dilatações, são essenciais para que se obtenham bons resultados. No entanto, essas condutas resultam em aumento da morbidade. Vale ressaltar, que não há consenso na literatura sobre qual o tipo de estenose biliar responde melhor à dilatação com balões (Gordon, 2006).

Além da dilatação por balão, Pitt et al. (1989) sugerem que a implantação de um agente tubular com diâmetro compatível com o calibre pós-estenótico do ducto biliar (dreno ou stent), geralmente entre quatro e

oito mm, que serviria como molde estável à cicatrização. Outra série propõe o uso de drenos com calibres progressivamente maiores, objetivando moldagens sobre o calibre máximo permitido (Choo et al., 2006). No entanto, autores como Pellegrini et al. (1984) discordam da necessidade da drenagem, uma vez que a presença dos drenos estimularia ainda mais a fibrose local. Com relação ao tempo de permanência dos drenos, em algumas séries, houve variação de um a 15,3 meses, reavaliando-se a estenose e trocando-se o dreno a cada três a quatro semanas (Lopez-Santamaria et al., 1999; Lorenz et al., 2005). Noutras séries, além da drenagem, realizou-se a dilatação com balão a intervalos semelhantes (Choo et al., 2006). Quanto a esse aspecto, não se observou concordância sobre qual o tempo mais adequado de permanência dos drenos, entretanto, o tempo médio de três a seis meses parece ter sido o mais freqüente dentre as séries.

Como descrito, apesar de alguns centros terem estabelecido seus próprios protocolos, não há até agora uma definição quanto ao momento mais adequado para a retirada do dreno ou quais critérios de sucesso terapêutico e/ou cura devem ser seguidos. Critérios de imagem aliados à análise do tempo de esvaziamento têm sido utilizados para determinar de forma mais objetiva a resposta às sessões de dilatação e drenagem. Savader et al. (1998) estudando 100 doentes portadores de doença biliar benigna submetidos à implantação de drenos siliconizados transpondo a área de lesão, de forma cirúrgica (n = 59) e percutânea (n = 45), propuseram a realização de um teste de perfusão manométrica baseado na injeção de

contraste iodado, sob pressão, na via biliar, para avaliar a curva de esvaziamento. Com o aparecimento de náusea, vômitos, dor ou elevação da pressão acima de 20 cm de H₂O, o teste era interrompido imediatamente. Caso a pressão se mantivesse dentro desses níveis e o paciente permanecesse assintomático, o dreno poderia então ser retirado em 24 a 48 horas.

Choo et al. (2006), consideraram ter obtido sucesso técnico em sua série de casos quando a colangiografia mostrou estenose residual menor que 20% e houve drenagem de todo o material de contraste para a alça intestinal em 30 segundos ou menos.

A avaliação dessas séries evidenciou a carência de estudos prospectivos utilizando a técnica da randomização. Esse fato pode ter ocorrido provavelmente em função da dificuldade dos autores em obter um número suficiente de casos para efetuar o sorteio (randomização) dos intervalos de tratamento.

A utilização de próteses plásticas por acesso endoscópico encontra pouca indicação para casos de reconstrução biliar com a técnica do Y de Roux.

Os *stents* metálicos podem ser implantados pela via percutânea ou endoscópica. Seu uso como substituto dos drenos é complicado pela baixa permeabilidade primária, falta de estudos com maior seguimento, além da desvantagem de comprometer qualquer reintervenção cirúrgica posterior, em razão da integração à parede do ducto biliar (Gordon, 2006).

As complicações relacionadas ao procedimento TPH incluem hemobilia, sangramentos, colangite, bacteriemias, pancreatite, fístula biliar e a perfuração ductal. A grande maioria dos estudos revela taxas muito baixas de complicações. Lorenz et al. (2005) registraram taxas de 10,8%, incluindo hemobilia transitória, queda do hematócrito, pancreatite leve e a febre com bacteriemia. Outros descreveram taxas gerais de complicações em torno de 42% (Choo et al., 2006). Complicações maiores necessitando correção cirúrgica são infreqüentes com esse procedimento (Bhanu et al., 2006).

As taxas de recorrência após o tratamento percutâneo situam-se em torno de 66 a 69% (Lorenz et al., 2001; Choo et al., 2006). Alguns grupos, como aqueles com trombose arterial hepática, com estenose biliar intra-hepática ou com a combinação dos dois, têm maior chance de recorrência após a remoção do dreno (Lorenz et al., 2001). Nesses pacientes, a avaliação da permeabilidade da artéria hepática deve ser considerada periodicamente com o fim de estratificar aqueles pacientes que apresentarão melhor resposta terapêutica (Saad et al., 2005).

O diagnóstico de falha terapêutica é difícil e envolve a decisão pela interrupção da drenagem e das sessões de dilatação. Atar et al. (2007) sugerem a utilização de balões de angioplastia com superfície de cortante (cutting balloon) para o tratamento de lesões resistentes à plastia. Na falha dessas medidas, pode-se ainda optar pelo uso de técnicas combinadas radiológico-cirúrgicas (Salvalaggio et al., 2004), ou pela reconstrução cirúrgica da anastomose bílio-entérica e na falha de todas estas, há a opção do re-transplante.

Muraoka et al. (2005) relataram o uso do compressor magnético de Yamanouchi para o tratamento da EABE. Esse tratamento está baseado na compressão da lesão entre dois ímãs, o que favoreceria a necrose gradual. Estudos experimentais realizados em porcos demonstraram bons resultados. Entretanto novos estudos são necessários para a padronização da técnica e avaliação dos resultados em humanos.

4 MÉTODOS

Foram incluídos neste estudo 35 pacientes operados no Instituto da Criança – Professor Pedro de Alcântara (ICr) do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), no Serviço de Cirurgia Pediátrica do Departamento de Pediatria no período de março de 1993 a maio de 2006.

4.1 Critérios de inclusão

- a) Ser menor de 18 anos de idade.
- b) Ter sido submetido(a) a transplante hepático no ICr-HC-FMUSP.
- c) Ser portador(a) de EABE confirmada pela CTPH.
- d) Ter sido tratado(a) por meio da técnica percutânea.
- e) Ter sido acompanhado(a) no ambulatório de transplante de fígado do ICr-HC-FMUSP.

4.2 Critérios de exclusão

- a) Pacientes com estenose da árvore biliar intra-hepática.
- b) Pacientes submetidos ao segundo transplante de fígado.
- c) Pacientes submetidos a tratamento percutâneo prévio em outro serviço.
- d) Pacientes com alterações da coagulação não passíveis de correção.

Este estudo apresentou caráter retrospectivo e prospectivo. Os responsáveis pelas crianças foram devidamente informados quanto ao procedimento a ser realizado, verbalmente e por meio de um termo de consentimento livre e esclarecido, tendo o projeto sido aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq, da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sob o protocolo n° 595/06 (Anexos A e B).

4.3 Casuística

4.3.1 Perfil dos pacientes

a. Idade: trinta e quatro (97,1%) apresentavam idade igual ou superior a um ano à época do transplante. A média de idade foi de 5,34 anos (variando de 1 a 16 anos e 1 mês).

b. Sexo: vinte pacientes pertenciam ao sexo feminino e quinze ao sexo masculino (relação 4/3).

c. Peso: vinte e quatro crianças (68%) pesavam mais de 10 kg.

d. Contato prévio com CMV: vinte e duas crianças (63%) apresentavam sinais de contato prévio com CMV e 13 (37%) não foram expostas ao vírus. Dessas últimas, sete (54%) receberam enxertos de doadores com exames sorológicos negativos para a presença do CMV e seis (46%) receberam de doadores com exames positivos.

e. Compatibilidade com relação ao sistema de grupos sanguíneos ABO, entre o doador e o receptor: todas as trinta e cinco crianças receberam enxertos compatíveis do ponto de vista do sistema ABO e foram tratadas conforme esquema de imunossupressão padrão. (Maksoud et al., 1997)

f. Compatibilidade entre gêneros no transplante: a compatibilidade entre receptor e doador, com relação ao gênero, foi observada em 10 (28,6%) casos.

g. Compatibilidade entre o peso do doador e do receptor: a compatibilidade entre doador e receptor, levando-se em consideração a proporção ideal como sendo 2:1 até o máximo de 8:1, foi observada em 25 (71,4%) casos.

h. Indicações para o transplante hepático: as principais indicações para o transplante hepático foram atresia de vias biliares (n = 24; 68,6%), CEP (n = 4; 11,4%), hepatite fulminante (n = 2; 5,70%), Doença de Criegler Najar 1 (n=1; 2,86%), cirrose biliar secundária (n=1; 2,86%), colestase neonatal (n=1; 2,86%), fibrose hepática congênita (n=1; 2,86%) e hepatite auto-imune (n= 1; 2,86 %)

i. Tipo de doador: dezesseis pacientes (46%) receberam fígados de doadores vivos e 19 (54%) de doadores cadáveres.

j. Tipo de unidade anatômica utilizada: o tipo de unidade anatômica utilizada nas cirurgias com doador cadáver e doador vivo é demonstrado no Gráfico 1.

Gráfico 1. Distribuição dos tipos de unidade anatômica por grupo de pacientes transplantados utilizando doadores cadáveres ou vivos

Legenda: FI: fígado inteiro, LHD: lobo hepático direito; E: lobo hepático esquerdo, SLE= segmento lateral.

k. Caráter eletivo ou urgente da cirurgia: trinta cirurgias (86%) foram realizadas em caráter eletivo e cinco (24%) de urgência.

l. História de cirurgia prévia: vinte e um pacientes (60%) apresentavam história de cirurgia prévia, sendo que a maioria ($n = 18$; 85,71% dos casos com cirurgias prévias), havia sido submetida à cirurgia de Kasai. Desses, quatro (22,2%) apresentaram lesão de alça intestinal durante a dissecação das estruturas à época do transplante.

Os dados referentes ao perfil dos pacientes estão discriminados nos Anexos C, D e E.

4.3.2 Detalhes técnicos do transplante

a. Técnica: utilizou-se técnica padrão no transplante hepático em crianças, tanto no caso de doadores cadáveres como de intervivos. (TANAKA ET AL., 1993; MAKSOUD ET AL., 1997).

b. Solução de preservação: a solução de preservação de Collins foi utilizada em quatro pacientes (11,43%) e a de Belzer em 30 (88,57%).

c. Anastomose biliar: realizou-se anastomose término-lateral entre o ducto biliar e a alça intestinal, com derivação do trânsito em Y de Roux, em todos os casos (Figura 3). A sutura foi feita com pontos separados, utilizando-se fio de polidioxanone 6-0 (PDS) sobre um molde plástico (cateter de polietileno n.º 7 ou 8) que foi retirado ao final da sutura, com exceção de um caso, onde foi deixado para eliminação espontânea no pós-operatório, via intestinal,

Figura 3. Foto da anastomose da via biliar (vb) do segmento lateral esquerdo do enxerto com a alça intestinal (ai) do Y de Roux, durante o transplante hepático intervivos de criança.

4.3.3 Acompanhamento após o transplante hepático

Após o transplante, os pacientes foram submetidos a exames de imagem e laboratoriais, conforme protocolo da instituição, visando avaliar funcionalmente o enxerto e eventuais complicações.

O exame de US com efeito Doppler foi realizado durante o acompanhamento, com o fim de detectar a presença de fluxo arterial hepático, assim como as variações do índice de resistividade e da velocidade de pico sistólico intra-hepático. No que se refere à avaliação ultra-sonográfica das vias biliares, buscou-se encontrar coleções, fístulas ou a presença de dilatação das vias biliares, apesar dessa última ser sabidamente infreqüente em pacientes transplantados e sua ausência não excluir a estenose biliar (Figura 4).

Figura 4. Imagem ultra-sonográfica demonstrando discreta dilatação das vias biliares (vb) no lobo hepático esquerdo de um paciente transplantado de fígado com EABE. A artéria hepática (ah) é vista adjacente, em posição inferior

Na suspeita da ocorrência de complicações biliares, como a EABE, a investigação incluiu ainda a realização de biópsia hepática, buscando a presença de marcadores de processo obstrutivo biliar, como a intensidade da reação portal, vista no exame histopatológico, por meio da presença de proliferação ductular, de infiltrado neutrofílico, de fibrose e presença de cilindros biliares em ductos neoformados. Avaliou-se também os níveis séricos de transaminases glutâmico pirúvica (TGP), glutâmico oxalacética (TGO), bilirrubina total (BT), bilirrubina direta (BD), de GGT assim como a presença de febre, colangite ou sepse.

O diagnóstico de EABE foi confirmado com base nos achados da CTPH, utilizando-se várias incidências, como a pósterio-anterior (PA), oblíqua direita, esquerda e perfil, com o objetivo de detectar afilamentos, associados à redução da velocidade de esvaziamento (superior a 3 minutos) ou interrupção da passagem de contraste para a alça intestinal.

4.4 Técnica do tratamento percutâneo da EABE

Todas as crianças com EABE foram submetidas ao tratamento da estenose da anastomose por meio da técnica percutânea com dilatação e drenagem da via biliar.

4.4.1 Preparo do paciente

Os pacientes foram preparados previamente com hidratação EV, determinação e correção de alterações da coagulação. A todos os pacientes foram administrados antibióticos em caráter profilático (cefalosporina de segunda ou terceira gerações), em função do risco de bacteriemia e colangite. Em alguns casos as crianças estavam em uso de antibiótico.

4.4.2 Técnica anestésica

A medicação pré-anestésica utilizada foi Midazolam 2 mg/ml, na dose de 0,05 a 0,1 mg/kg por via oral, 30 minutos antes do procedimento, até dose máxima de 5 mg.

Os pacientes foram monitorizados na sala de intervenção com eletrocardiografia contínua, oximetria de pulso, pressão arterial não invasiva e capnografia.

A indução anestésica foi realizada com propofol (frasco-ampola com 20 ml) infundido através de bomba de infusão específica (Diprifusor, Astra-Zeneca, USA), com tempo de infusão inicial de 30 segundos, adotando-se 2,0 µg/ml como concentração alvo-desejada ou propofol em bolus de 2,5 mg/kg, e fentanil (1 ampola de 5ml com 5 mcg/ml) que foi infundido inicialmente na dose de 3 a 5 µg/kg. Quando necessárias, doses adicionais de fentanil, foram utilizadas e registradas. O relaxamento muscular foi obtido com atracúrio na dose de 0,5 mg/kg (Figura 5).

Figura 5. Foto de paciente anestesiada e entubada, em preparo para a intervenção percutânea (sessão de troca de dreno)

Foi aplicada ventilação manual sob máscara e entubação traqueal com tubo de diâmetro adequado, instalando-se, a seguir, ventilação controlada mecânica (Interlínea A, Intermed, Brasil) com volume corrente de 6 a 8 ml/kg, frequência respiratória de 12 mrpm, relação I:E = 1:2 e FiO₂ = 0,6 (oxigênio e ar comprimido) e PEEP = 2 a 5 cm de H₂O.

A manutenção da anestesia foi feita com Sevoflurano em concentração variável de 1 a 3 CAM (concentração alveolar mínima). Após o término do procedimento, os pacientes foram extubados e encaminhados para a sala de recuperação pós-anestésica, onde permaneceram até terem condições de alta para a enfermaria do hospital. (Maminen, 1991; Messite Jr et al., 1993; Smith; Mcculloch, 1997).

4.4.3 Técnica radiográfica

Os exames foram realizados nos setores de Radiologia Digital do Instituto do Coração – InCor do HC-FMUSP, com aparelho modelo DVI, da marca *Philips* e no Serviço de Radiologia Intervencionista do Instituto de Radiologia – InRad do HC-FMUSP, com aparelho modelo Integriss Allura 15, da marca *Philips*.

A técnica radiográfica padrão utilizada foi a de fluoroscopia pulsada ou contínua.

Foram utilizados sistemas de proteção individual, como aventais de chumbo e protetores cervicais e, sempre que possível, recorreu-se à colimação e/ou à utilização de filtros laterais, com o objetivo de minimizar a exposição à radiação por parte da equipe e do paciente.

A colangiografia transparietohepática (CTPH) e a drenagem biliar foram feitas em sala de intervencionismo percutâneo apropriada para a realização da intervenção e executadas por dois médicos Radiologistas Intervencionistas, os quais seguiram o mesmo protocolo técnico em todos os casos. Além disso, uma comunicação adequada foi mantida com a equipe cirúrgica pediátrica para o caso de eventuais intercorrências com necessidade de tratamento cirúrgico.

Segue-se a descrição da técnica.

a) Antissepsia da pele com solução de polivinilpirrolidona - Polvidine® ou com um degermante antisséptico à base de Clorexidine® a 2%, incluindo a área tóraco-abdominal entre uma linha imaginária que une os dois mamilos e outra unindo as duas cristas ilíacas ântero-superiores.

b) Os acessos utilizados foram entre o 9º e 10º espaços intercostais à direita, região subcostal ao nível da linha hemiclavicular à direita e em região subxifóidea paramediana anterior esquerda. No caso do enxerto ter somente os segmentos II e III ou II, III e IV, deu-se preferência ao acesso subxifóideo. (Couinaud, 1957).

c) Localização de canalículo biliar periférico, através da punção com agulha de Chiba 22 G e injeção de 5 a 10 ml de contraste não iônico, diluído a 50% em solução salina 0,9%, ao longo do trajeto da punção durante a retirada da agulha. Foram empregados referenciais anatômicos como o rebordo hepático inferior, por meio da palpação da parede abdominal e a fluoroscopia do abdome, para visibilização da sombra hepática e localização do enxerto na cavidade (Figura 6), além de correlacioná-lo com os arcos costais e corpos vertebrais. Não se utilizou, como primeira opção, a orientação da imagem ultra-sonográfica da via biliar para a punção, em virtude da experiência e opção por parte dos profissionais responsáveis pelo procedimento.

Figura 6. a) Imagem de radiografia simples do abdome, com ênfase no hipocôndrio direito, demonstrando os elementos ósseos, a radiopacidade do fígado na região subdiafragmática direita e a presença adjacente de imagens gasosas compatíveis com alças intestinais; b) Representação esquemática; sobreposta à imagem a, visando demonstrar a localização provável do enxerto e alguns referenciais para a punção

d) Introdução de fio-guia metálico com ponta flexível 0,014 ou 0,018 polegadas, no interior da árvore biliar até que a ponta e uma parte do corpo do guia estivessem completamente dentro do ramo biliar puncionado.

e) Introdução do sistema co-axial (triaxial), componente do conjunto de punção percutânea biliar *Neff Percutaneous Access Set-100*, NPAS-100® (Cook Inc) composto por uma cânula metálica oca, um dilatador e um cateter externo, com marca radiopaca em sua extremidade, de calibre 6 F, sobre o fio-guia.

f) Remoção do fio-guia, do elemento metálico e do dilatador.

g) Realização de colangiografia diagnóstica, com 10 a 15 ml de contraste iodado não iônico através do cateter 6 F, com identificação das

áreas de estenose (Figura 7) e avaliação do tempo de esvaziamento biliar em várias incidências. O esvaziamento era considerado normal, se ocorria completamente em até 3 minutos.

Figura 7. a) Imagem de CTPH inicial, com agulha de Chiba, realizada por acesso subcostal ao nível da linha hemiclavicular direita, em incidência pósterio-anterior, após punção de um canaliculo biliar do segmento II, demonstrando dilatação das vias biliares com passagem do contraste para a alça intestinal. Notar que a via biliar sobrepõe-se à imagem da alça, não permitindo avaliar a presença, ou não, de estenose; **b)** Imagem de colangiografia realizada após a introdução do catéter 6 F do kit NPAS-100, Cook Inc, em incidência oblíqua anterior direita, demonstrando o desdobramento das imagens da via biliar e da alça intestinal, permitindo a visibilização da EABE (seta)

h) Introdução e transposição da estenose, utilizando-se fio-guia hidrofílico do tipo Glidewire® Terumo Medical Corporation, 0,035 polegadas, com 150 cm de extensão e ponta angulada (Figura 8). Por vezes, devido à tortuosidade da via biliar, era necessário também o uso concomitante de um cateter cobra II, 4 ou 5 F, Tempo®, Cordis® - *Jonhson & Jonhson*, para auxiliar na orientação do fio-guia, dando-lhe sustentação e permitindo a transposição da lesão.

Figura 8. Imagem de CTPH, em incidência oblíqua anterior direita, demonstrando a transposição da estenose com fio-guia hidrofílico e com cateter 6 F do conjunto NPAS-100-Cook Inc.

i) Sobre o fio-guia, procedeu-se ao posicionamento de um balão de angioplastia com diâmetros variando de 4 a 8 mm e extensões de 20 a 40 mm de acordo com o calibre da via biliar adjacente.

j) Colangioplastia da estenose com balão durante 3 minutos, três vezes consecutivas, respeitando-se a pressão de rotura do balão (Figuras 9 e 10).

Figura 9. Imagem colangiográfica do momento da plastia da EABE com balão, onde se observa em a, o momento inicial da plastia e em b, a expansão completa do balão

Figura 10. Fotomontagem do momento da colangioplastia com balão, demonstrando o uso da seringa de pressão (Indeflator® - Boston Scientific) com a foto (canto inferior esquerdo) de dois balões de angioplastia, utilizados neste tipo de procedimento, antes e após sua expansão máxima

k) Implantação de dreno biliar multiperfurado, do tipo Dawson Mueller®, Cook Inc, com calibres variando de 8,5 a 14 F, com extremidade distal posicionada ao nível da alça intestinal (Figura 11). A drenagem era sempre iniciada com drenos de 8,5 F, a partir dos quais era feita uma

progressão do calibre nos retornos subseqüentes para sua troca. Conforme a anatomia da via biliar, eram feitos, manualmente, mais orifícios no dreno, de forma a promover melhor passagem de bile, observando-se sempre que o último orifício, distal à extremidade, estivesse seguramente posicionado dentro da via biliar. A escolha do tipo de dreno, além de estar baseada no calibre da via biliar adjacente, levou em consideração o diâmetro anterior, para que se pudesse promover a moldagem cicatricial no maior calibre possível.

Figura 11. Imagem colangiográfica, onde se observa em a, a permeabilidade do dreno e seu adequado posicionamento, e em b, a fase tardia do esvaziamento biliar intra-hepático.

l) Colangiografia final de controle para avaliação do tempo de esvaziamento do contraste através do dreno, ou a presença de comunicações iatrogênicas entre a via biliar e a veia hepática, artéria hepática ou veia porta no trajeto do dreno, devido a seu inadequado posicionamento.

m) Infiltração do trajeto do dreno utilizando-se cloridrato de lidocaína a 2%, uma dose máxima de 4,5 mg/kg de peso corpóreo para controle analgésico.

n) Conexão do dreno biliar a um sistema coletor estéril fechado e fixação do dreno à pele com fio de sutura de poliamida (Mononylon 3-0®) - *Ethicon-Jonhson*.

o) Curativo ao redor do dreno com gaze e micropore.

4.4.4 Seguimento

O dreno permaneceu aberto por 24 horas. O paciente foi avaliado clinicamente e por intermédio de exames de laboratório por mais 12 a 24 horas. Receberia alta hospitalar, para acompanhamento ambulatorial, no caso de inexistirem intercorrências relacionadas à drenagem, como deslocamento inadvertido do dreno, hemobilias persistentes, obstrução precoce do dreno, vazamentos ou colangite.

Os cateteres permaneceram nessa posição por um período de dois meses, quando foi feita reavaliação colangiográfica da via biliar e da anastomose bílio-entérica (grau de estenose e tempo de esvaziamento). Nesse procedimento realizou-se a passagem de um fio-guia hidrofílico 0,035 polegadas, 180 cm de extensão, através do dreno biliar até a alça intestinal, desfazendo-se o formato curvo do dreno, para sua retirada.

Implantou-se um introdutor valvulado com diâmetro aproximado ao calibre do dreno anterior, seguido de colangiografia para o estudo da anastomose. Na persistência da estenose, efetuou-se nova dilatação com

balão, com medidas semelhantes ao procedimento inicial, durante 3 minutos, por três vezes consecutivas. Implantou-se um dreno biliar multiperfurado, do tipo Dawson Mueller® - Cook Inc. com calibres variando de 8,5 a 14 F com extremidade distal posicionada ao nível da alça intestinal. O dreno inicial era preferencialmente substituído por outro de maior calibre. Esse procedimento foi repetido em sessões subseqüentes até que o caso preenchesse os critérios de sucesso técnico e clínico. O sucesso técnico foi definido como a capacidade de transpor a EABE com conseqüente dilatação e drenagem percutânea associado à resolução anatômico-dinâmica, ou seja, uma estenose menor ou igual a 30%, um tempo de esvaziamento completo da árvore biliar menor ou igual a 3 minutos e adequada taxa de permeabilidade primária ao longo do tempo. Permeabilidade primária foi definida como o intervalo de tempo entre a retirada inicial do dreno, após um período de terapêutica, e a recidiva da estenose ou obstrução, e o sucesso clínico, como a normalização do quadro clínico e laboratorial que gerou a indicação para o tratamento percutâneo.

Tendo havido recidiva da EABE, o protocolo de drenagem e dilatação foi reiniciado, utilizando-se drenos com calibre de 8,5 F, progredindo-se nas sessões subseqüentes, de acordo com o descrito.

4.4.5 Coleta e organização de dados

Os prontuários dos pacientes incluídos no estudo foram avaliados com a finalidade de coletar dados relacionados ao receptor, doador, à técnica cirúrgica e ao tratamento percutâneo.

Com relação ao doador e receptor, analisou-se nome, registro, idade do doador e receptor à época do transplante, sexo, peso do doador e receptor à época do transplante, relação entre o peso do doador e do receptor, data do transplante, compatibilidade com relação ao sistema de grupos sanguíneos ABO entre o doador e receptor, investigação sorológica para o CMV compatibilidade entre gêneros, doença de base do doador e do receptor e necessidade de cirurgia prévia.

Com relação à cirurgia, analisou-se o caráter cirúrgico, se urgente ou eletivo, o tipo de doador, a unidade anatômica utilizada, ocorrência de lesões de alças, tipo de solução de preservação utilizada, necessidade de transfusão sanguínea, tempos de isquemia fria e quente, ocorrência de complicações gerais e vasculares.

Analisou-se a indicação para a colangiografia por meio de dados clínicos, laboratoriais, exame histopatológico do fígado e exames de imagem, assim como o intervalo de tempo entre o aparecimento da complicação biliar e o momento do transplante.

Os dados coletados referentes à cirurgia foram história de operação prévia, se urgente ou eletiva, presença ou ausência de lesões de alça intestinal, tipo de reconstrução biliar, unidade anatômica utilizada, tempo de

isquemia fria, se superior ou inferior a 12 horas e isquemia quente, se superior a três horas, assim como a presença de eventos de RCA e RC. Esses dados encontram-se descritos nos Anexos A e B.

Dentre esses dados, foram selecionadas sete variáveis (peso do receptor maior que 10kg, contato com CMV, relação de gênero entre doador/receptor, adequada relação de peso entre doador e receptor, doença auto-imune como indicação para o transplante, presença de cirurgia prévia – Kasai e exame histopatológico do fígado demonstrando padrão de obstrução biliar) com maior risco para complicações biliares, e avaliou-se sua correlação com a melhor ou pior resposta ao tratamento percutâneo.

Os pacientes foram divididos em quatro grupos conforme a necessidade de uma (G1), duas (G2), três (G3) ou quatro (G4) sessões para que o tratamento percutâneo fosse concluído. Considerou-se a colangiografia diagnóstica como o início de cada sessão e a retirada do dreno como término. Avaliou-se ainda, o tempo médio de drenagem em cada grupo.

As complicações foram avaliadas a partir da determinação de seu número e tipo, assim como da morbi-mortalidade. Foram distribuídas conforme a classificação de complicações cirúrgicas sugeridas por Clavien et al. (1992), em graus de gravidade.

➤ **Grau I**

As complicações correspondem a alterações do curso pós-operatório ideal, sem risco de morte e sem incapacidades definitivas secundárias à

intercorrência. O tratamento envolve repouso no leito e não determina o tempo de hospitalização. Incluiu-se o granuloma de corpo estranho e presença de dor associada ao dreno.

➤ **Grau II**

As complicações põem em risco a vida, mas não apresentam seqüelas. Dentro do grau II, uma subdivisão pode ser feita de acordo com a necessidade de procedimentos invasivos para tratamento ou não (Grau II a e II b).

II a: Incluiu-se a colangite no decorrer das sessões, a bacteriemia após a manipulação do dreno, a fístula no trajeto do dreno após sua retirada e a hemobilia sem repercussão hemodinâmica.

II b: Incluiu-se o abscesso de parede abdominal, a perda ou deslocamento de dreno, os vazamentos ao redor do dreno, a obstrução do dreno e a hemobilia com repercussão hemodinâmica.

➤ **Grau III**

As complicações envolvem incapacidades residuais ou seqüelas como trombose de vasos no trajeto do dreno e a dor crônica por lesão de nervos intercostais, incluindo a necessidade de ressecção de órgãos ou persistência da condição envolvendo risco de morte.

➤ **Grau IV**

As complicações envolvem morte como resultado das complicações.

4.4.6 Acompanhamento ambulatorial

O acompanhamento dos pacientes foi realizado pelas equipes de enfermagem e médica do transplante hepático em nível ambulatorial, segundo o protocolo da instituição.

As reinternações, quando necessárias, foram feitas por ocasião das colangiografias periódicas, para que se realizasse a terapêutica por meio da colangioplastia e troca de dreno, na vigência de complicações da drenagem como o deslocamento dos drenos, vazamento ao redor do dreno, piora clínica com o desenvolvimento de icterícia, febre, elevação dos níveis séricos de BT, BD e GGT detectados por meio de exames laboratoriais de rotina ou qualquer outra intercorrência relacionada ao transplante.

A decisão pela realização de cirurgia corretiva da estenose bilio-entérica foi determinada por características individuais de cada paciente e de comum acordo com a equipe cirúrgica.

4.4.7 Avaliação da eficácia e segurança do tratamento

A eficácia do tratamento percutâneo foi avaliada a partir da determinação do sucesso técnico imediato, do aspecto colangiográfico da estenose, da dinâmica do esvaziamento do contraste para alça intestinal que determinou a retirada do dreno, da ausência da necessidade de drenagens subseqüentes após a sua retirada e da avaliação do sucesso clínico por meio dos sintomas evolutivos e exames laboratoriais após a retirada do dreno.

A segurança foi avaliada tendo em vista o tipo e gravidade das complicações relacionadas ao tratamento.

4.4.8 Análise estatística

Inicialmente todas as variáveis foram analisadas de forma drescritiva, utilizando-se média, desvio-padrão e percentagem.

Na comparação entre grupos, foi aplicada a técnica de qui quadrado para variáveis quantitativas e o teste de Mann-Whitney para comparação de médias entre grupos. Foi considerado erro alfa tipo I, de 0,05.

5 RESULTADOS

No período de estudo, das 54 colangiografias realizadas para investigar a presença de estenose biliar, 35 preencheram os critérios de inclusão para tratamento percutâneo.

Nesse grupo observou-se a presença de febre e icterícia em 16 pacientes (46%), elevação de bilirrubinas (BT e BD) em 20 (57%), elevação da GGT em 35 casos (100%), dilatação das vias biliares ao US em 8 (23%) e exame histopatológico do fígado demonstrando padrão obstrutivo biliar em 24 (69%). Paralelamente, o levantamento do número de casos de colangiografias normais nesse período (n = 19) demonstrou a presença de febre e icterícia em 7 pacientes (37%), elevação de bilirrubinas (total e direta) em 13 (68%), elevação da GGT em 17 casos (89%), dilatação das vias biliares ao US em 4 (21%), e exame histopatológico do fígado demonstrando padrão obstrutivo biliar em 9 (47%) (Anexo F).

Esses dados demonstram valores aproximados nos dois grupos. Ao avaliá-los estatisticamente (Tabela 2), observa-se tendência à significância quando se considera um “p” menor ou igual a 0,15 em relação ao exame histopatológico do fígado demonstrando padrão obstrutivo biliar e dosagem elevada de GGT no grupo com EABE (Anexos G a K).

Tabela 2 – Níveis de significância da presença e ausência dos dados clínicos, laboratoriais, ultra-sonográficos e de exame histopatológico do fígado demonstrando padrão obstrutivo biliar correlacionadas à ocorrência ou não de EABE avaliados por meio do teste de Mann-Whitney

	p
Febre e icterícia	0,576
Nível sérico elevado de bilirrubinas	0,560
Nível sérico elevado de GGT	0,110
Exame de US demonstrando dilatação biliar	1,000
EH com padrão biliar obstrutivo	0,152

GGT = gamaglutamiltransferase, EH = exame histopatológico do fígado demonstrando padrão obstrutivo biliar, US = ultra-som

Ao analisar a época do aparecimento da EABE (Gráfico 2), observou-se que 6 pacientes (17%) desenvolveram a complicação antes do primeiro ano e 29 (83%) após o primeiro ano do transplante.

Gráfico 2: Distribuição percentual dos pacientes com EABE em relação ao seu aparecimento após o transplante hepático.

Ao analisar o tempo de aparecimento da EABE nos pacientes submetidos a uma ou mais sessões de tratamento percutâneo, os maiores percentuais também foram observados após o primeiro ano do transplante (Gráfico 3).

Gráfico 3: Distribuição dos pacientes com relação ao tempo de aparecimento da EABE após o transplante hepático, nos grupos com necessidade de uma ou mais sessões de tratamento percutâneo

As variáveis previamente selecionadas, referentes ao pré e trans-operatório, relacionadas ao risco para o desenvolvimento da EABE (n = 7), foram analisadas estatisticamente em conjunto e isoladamente, e não demonstraram correlação com a melhor ou pior resposta terapêutica (Tabela 3 e Anexos L a Q).

Tabela 3: Níveis de significância das variáveis selecionadas em relação à melhor ou pior resposta ao tratamento percutâneo da EABE avaliados através do teste de Mann-Whitney.

Variável	p
Peso do receptor maior que 10kg	0,334
Contato com CMV	0,475
Relação de gênero entre doador/receptor*	0,560
Adequada relação de peso entre doador e receptor	0,560
Doença auto-imune como indicação para o transplante	0,257
Presença de cirurgia prévia (Kasai)	0,080

*doador masculino para receptor feminino; CMV: citomegalovírus

Dos 38 exames histopatológicos do fígado avaliados, 35 demonstraram eventos de RCA e três de RC. A análise desse fator não demonstrou correlação estatisticamente significativa com a melhor ou pior resposta ao tratamento percutâneo da EABE (Gráfico 4). Não foi possível avaliar a correlação dos casos de RC devido ao reduzido número de eventos.

Gráfico 4: Número de casos com e sem eventos de RCA nos grupos com uma ou mais sessões de tratamento percutâneo

$p = 0,531$

A ocorrência de complicações gerais e vasculares dentro e após o período de trinta dias após o transplante (Tabela 4) foi avaliada e não demonstrou correlação significativa com a melhor ou pior resposta ao tratamento percutâneo.

Tabela 4: Níveis de significância da ocorrência de complicações gerais e vasculares antes e após 30 dias do transplante em relação à melhor ou pior resposta ao tratamento percutâneo da EABE avaliados por meio do teste de Mann-Whitney.

Variável	Até 30 dias (p)	Após 30 dias (p)
Complicações gerais	0,600	0,590
Complicações vasculares	0,600	0,300

O Gráfico 5 demonstra a distribuição dos pacientes conforme a necessidade de sessões de tratamento. Observa-se que a maioria ($n = 23$, 65,7%) estava no grupo G1.

Gráfico 5: Distribuição dos pacientes com EABE nos grupos de tratamento percutâneo ($n = 35$)

Observou-se um tempo médio de drenagem no grupo G1 de 10 meses, em G2 de 24 meses e em G3 conjuntamente com G4, de 20 meses (Gráfico 6). Os valores foram avaliados por meio do teste de Mann-Whitney, observando-se significância entre os grupos G1 e G2 ($p = 0,001$) e entre G1 e G3 ($p = 0,01$).

Gráfico 6: Tempos médios de drenagem em meses, e erros-padrão, por grupos de tratamento percutâneo

p = 0,05 (teste de Mann-hitney)

As complicações relacionadas ao tratamento percutâneo da EABE foram revisadas, avaliadas por grupo de sessão (Gráfico 7), observando-se cumulativamente um número médio de complicações por paciente tanto maior quanto maior a necessidade de reintervenções para o tratamento.

As complicações foram avaliadas e classificadas conforme subgrupos de graus de complicações pós-operatórias, levando-se em consideração a presença de risco de vida, de seqüelas definitivas ou não, necessidade de reintervenções ou óbito como consequência das complicações (Gráfico 8).

Gráfico 7: Número médio de complicações por paciente nos grupos com necessidade de uma ou mais sessões de tratamento percutâneo da EABE

Gráfico 8: Distribuição das complicações relacionadas ao tratamento percutâneo da EABE por graus de gravidade nos grupos de sessões

Num total de 140 complicações, observou-se que 79 estavam relacionadas com o grau II b. Dentre elas, os deslocamentos do dreno, obstruções do dreno e vazamentos ao redor do dreno foram mais freqüentes (Gráfico 9).

Complicações, como a hemobilia com repercussão hemodinâmica, ocorreram em apenas dois (2,5%) dos casos.

Gráfico 9: Número e natureza das complicações relacionadas ao tratamento percutâneo da EABE no grau IIb

No grupo G1 (n = 23), ocorreram 4 óbitos. A permeabilidade primária dos dezenove pacientes restantes foi avaliada e observou-se o valor de 61,29% no período médio de acompanhamento de 5,5 anos (15 a 1595 dias).

A taxa de recorrência da EABE foi de 34,3% após a primeira sessão de tratamento percutâneo, sendo que metade desses casos ocorreu entre 6 e 8 meses e os demais mais tardiamente.

6 DISCUSSÃO

Um dos grandes desafios na investigação do paciente submetido ao transplante de fígado é determinar se há algum dado objetivo que possa servir de orientação e justificar a indicação de um exame invasivo como a CTPH na investigação da EABE no período pós-operatório.

A **febre** é um sinal inespecífico e pode não ser observada nos quadros de estenose biliar não complicados. Em pacientes submetidos ao transplante de fígado, vale lembrar que a ocorrência das infecções com focos não biliares pode ser também freqüente. Neste estudo a presença de febre foi observada em 46% dos pacientes. Entretanto, não se pode atribuí-la somente à causa biliar, uma vez que pacientes submetidos ao transplante de fígado em regime de imunossupressão estão sujeitos a vários processos infecciosos e inflamatórios (Winston et al., 1995).

O **US** tem papel importante na demonstração da dilatação biliar pré-estenótica, por ser método não-invasivo e barato. Pode ainda ser útil na avaliação de coleções, de lesões hepáticas, da permeabilidade arterial hepática e portal. Segundo Weill (1978) e também Cerri e Magalhães (1980), o método ultra-sonográfico apresenta boa sensibilidade e especificidade, permitindo, na grande maioria dos casos, determinar a existência, ou não, de dilatação das vias biliares e esclarecer sua causa. É o primeiro exame para diferenciar a icterícia por obstrução dos ductos hepáticos da colestase intra-hepática.

No entanto, muitas vezes o nível de obstrução pode não ser demonstrado, necessitando-se de métodos complementares. Sua limitação reside no fato de que a dilatação intra-hepática pode estar ausente a despeito da obstrução, na maioria dos pacientes submetidos ao transplante de fígado. O US oferece informações adicionais sobre coleções intrahepáticas, fístulas biliares e avaliação da permeabilidade vascular arterial e venosa. Segundo Nuernberg et al. (2007), mesmo com o mais moderno equipamento, a sensibilidade na avaliação dos ductos biliares é ainda muito dependente da experiência do examinador e varia de 25 a 100%. Neste estudo, o principal método de imagem não invasivo utilizado para a investigação das vias biliares foi o US.

A **tomografia computadorizada** (TC) pode fornecer informações gerais sobre dilatação ductal, massas hepáticas, coleções e a anatomia vascular. Entretanto, uma das limitações do método reside no fato de que os agentes intravenosos mais recentes não opacificam os ductos biliares e os mais antigos, como a biligrafina, são utilizados somente para casos selecionados, uma vez que sua secreção para o interior dos ductos biliares é dependente do grau de obstrução e da alteração funcional. A TC apresenta sensibilidade de 74 a 96% e especificidade de 90 a 94% na avaliação da obstrução biliar (Piolanti et al., 2001).

A **cintilografia** utilizando o ácido iminodiacético (HIDA) marcado com tecnécio também pode ser útil, permitindo a avaliação funcional em casos de estenoses incompletas e nas estenoses biliares pós-operatórias. Trata-se de teste sensível e específico para vazamentos, no entanto, sua resolução é

menor do que outras formas de visualização dos ductos biliares e, por isso, seu papel é limitado. Tem grande importância na avaliação do esvaziamento das vias biliares (funcional), podendo identificar a estase nos casos de obstrução biliar. Não foi utilizada em nosso estudo.

A **ressonância magnética** e, particularmente, a colangiografia por ressonância, tem fornecido excelentes imagens não-invasivas da árvore biliar. Apesar das limitações relacionadas ao calibre de pequenas estruturas e da disponibilidade do método, está progredindo rapidamente e tem grande impacto nas imagens desse território (Gordon, 2006). Em nosso estudo, a ressonância foi realizada em cinco casos, no entanto, apresentou limitações na visualização dos ductos biliares, devido ao seu pequeno calibre, o que dificultou o diagnóstico de certeza com relação à presença ou não da EABE.

O **exame histopatológico do fígado**, para a investigação do padrão obstrutivo biliar por meio da biópsia hepática, representa exame muito útil nos casos de colestase extra-hepática, principalmente na investigação das síndromes ductopênicas. As complicações decorrentes da realização da biópsia hepática percutânea são mais frequentes em crianças do que em adultos, ocorrendo em torno de 0,06 a 0,32% e incluem a hemorragia, hematoma intra-hepático, hemobilia, fístula artério-venosa, coleperitônio, punção de outros órgãos, infecções, pleurite e peri-hepatite. A taxa de mortalidade, em grandes séries, é de cerca de 0,01%. O exame histopatológico do fígado tem sido utilizado de rotina nos momentos iniciais do transplante e na suspeita clínica de alguma complicação. Normalmente é realizado pelos acessos transparietohepático ou transjugular, por

laparotomia ou laparoscopia. O acesso transjugular raramente é utilizado devido à não disponibilidade de materiais de punção específicos para crianças. Uma grande dificuldade, mesmo para patologistas experientes, pode residir na diferenciação das alterações da colestase intra-hepática por drogas ou cirrose biliar primária, das alterações decorrentes de bloqueio nos ductos biliares principais, que é agravada, no caso dos pacientes submetidos ao transplante de fígado, pelo fato de não se observar dilatação dos ductos biliares (Sherlock, 2004). Esses fatos poderiam justificar os 35,2% de falsos positivos em nossos achados.

O nível sérico de 2,5 mg/dl de bilirrubina direta (BD) ou conjugada é utilizado normalmente como referência acima da qual a icterícia manifesta-se clinicamente (Toledo, 1981). Habitualmente os níveis séricos de bilirrubina total e direta se elevam nos casos de colestase. Quando não há descompressão, estes níveis elevam-se lentamente nas primeiras três semanas, para a seguir, apresentarem flutuações sempre tendendo a maiores valores. Muitas vezes, mesmo nos casos em que se promoveu a drenagem da via biliar, os níveis ainda tendem a cair lentamente para o normal, em função principalmente das ligações entre bilirrubina e albumina. A tentativa de correlacionar o momento exato do início da estenose biliar com a elevação dos níveis séricos de bilirrubinas (BT e BD) pode ser muito difícil, uma vez que a elevação destes pode ocorrer lentamente conjuntamente com a progressão da estenose. Elevações significativas confirmam a obstrução, indicando sua intensidade e se prestam ao acompanhamento evolutivo do paciente. Da mesma forma, os níveis de

fosfatase alcalina (FA) e GGT encontram-se elevados, decorrentes do aumento da síntese e da liberação dessas enzimas pelas membranas plasmáticas biliares e refletem o grau de hipertensão intra-canalicular.

De Campos et al. (2004) realizaram estudo com 148 pacientes adultos para avaliar os fatores preditivos da colestase obstrutiva por cálculo de colédoco. Nesse estudo, icterícia, coledocolitíase ao US, níveis séricos elevados de FA, GGT, TGO, TGP, BT demonstraram significância estatística. No entanto, a regressão logística demonstrou que a GGT foi o melhor fator preditivo para excluir aquela complicação. Em nosso estudo, conforme descrito na Tabela 2, previamente à realização da colangiografia inicial, a presença de febre e icterícia foi observada em 46%, a dilatação das vias biliares ao US em 23%, exame histopatológico do fígado demonstrando padrão obstrutivo biliar em 69%, elevação de BT e BD em 57% e GGT em 100%, em relação ao total de casos. Quando se comparou os números percentuais dos achados em colangiografias com EABE com relação aos de colangiografias normais, indicadas para a investigação de EABE, observou-se a inespecificidade desses dados clínicos, laboratoriais e de imagem como guias para inferir a presença de estenose biliar.

O exame histopatológico (EH) do fígado demonstrando padrão obstrutivo biliar apresentou tendência a maior sensibilidade, tendo estado mais presente no grupo de casos com EABE. Apesar de, proporcionalmente, a GGT ter sido encontrada de forma semelhante em ambos os grupos, esses dois achados poderiam servir, de forma combinada, como guias para a indicação da colangiografia diagnóstica na investigação de estenoses

biliares. A análise estatística desses dois dados revelou os menores valores de significância (Tabela 2).

Segundo Vega e Llanillo (2004), tanto esses como outros achados, mesmo quando positivos, obrigam-nos a realizar o diagnóstico diferencial com quadros de rejeição, colestase induzida por drogas, hepatite viral e recorrência da doença original, o que caracteriza sua baixa especificidade.

Fusai et al. (2006), avaliando 428 pacientes submetidos ao transplante de fígado, realizaram estudo visando determinar a incidência e fatores de risco para o desenvolvimento da colestase intra-hepática grave após o transplante hepático. Nesse estudo, a síndrome colestática foi diagnosticada quando a concentração sérica de bilirrubina ultrapassou 100 micromol/l e/ou houve aumento de, pelo menos, três pontos na fosfatase alcalina dentro do primeiro mês após o transplante, mantendo-se elevada durante, por no mínimo, uma semana na ausência de complicações biliares. Os fatores de risco independentes, identificados por meio de análise multivariada, foram a transfusão intra-operatória de crioprecipitados e plaquetas, incompatibilidade do sistema ABO, aparência regular do órgão, mau estado clínico do paciente à época do transplante e bacteriemia dentro do primeiro mês após o transplante.

Conforme Verdonk et al. (2006), a prevalência das complicações relacionadas ao sistema biliar após o transplante de fígado é de 6 a 35%. A complicação biliar é a mais freqüente (10 a 25%), quando se consideram aquelas relacionadas à artéria hepática (5 a 7%), veia porta (0,5 a 3%) ou veias hepáticas (< 1%) (Tannuri et al., 2004).

O vazamento biliar ocorre em aproximadamente 5 a 7% e as estenoses biliares comprometendo tanto no local de anastomose (EABE) como os não-anastomóticos, em 5 a 10% (Verdonk et al., 2006). A ocorrência da EABE, em pacientes submetidos ao transplante de fígado, tem sido descrita em 5 a 34% dos casos (Sunku et al., 2006).

Considerando os possíveis fatores envolvidos na formação da EABE há a falha técnica como sua principal causa, sendo acentuada pela fibrose e cicatrização, que podem ser exacerbadas pela isquemia do enxerto. Estenoses não-anastomóticas e necrose ductal, por sua vez, estariam fortemente associadas com a estenose ou trombose arterial hepática (Saad et al., 2005).

A questão técnica na origem da complicação biliar está mais relacionada às complicações precoces após o transplante (Park et al., 2003), o que é corroborado pelo fato das estenoses isquêmica focais, seja ductal ou anastomótica, ocorrerem mais freqüentemente dentro do primeiro mês após o transplante. A RC com a síndrome do desaparecimento ductal biliar pode se apresentar em qualquer época após o transplante e pode ser vista por anos (Desmet et al., 1992). Esses dados são corroborados por Park et al. (2003) que, baseados em dados do transplante ortotópico, descrevem que a maioria das complicações biliares torna-se mais evidente dentro dos três primeiros meses após o transplante.

Em nossa série de estudo, a maior ocorrência dos casos de EABE foi observada após o primeiro ano do transplante. Esse fato poderia ser explicado devido à influência de múltiplos fatores como a desvascularização

arterial do ducto biliar durante a preparação do enxerto a ser implantado, fibrose cicatricial no local da anastomose biliar e tempo de isquemia prolongado antes da reperfusão do enxerto. Neste estudo, o dado relacionado ao tempo de aparecimento da EABE não demonstrou correlação com a melhor ou pior resposta à terapêutica.

Em função de sua alta morbidade e mortalidade, acredita-se que a determinação dos fatores de risco para o aparecimento da complicação biliar e particularmente da EABE, sejam pré-operatórios, operatórios ou evolutivos, é de grande importância para a melhoria dos resultados cirúrgicos e clínicos (Schindel et al., 2000).

Bourdeaux et al., em 2007, realizaram uma análise multivariada envolvendo 235 pacientes submetidos ao transplante de fígado, para avaliar as complicações técnicas e imunológicas envolvidas no transplante hepático, comparando doadores vivos (100 casos) com cadavéricos (135 casos). Observou-se resultados evolutivos semelhantes entre pacientes submetidos ao transplante de fígado com doadores vivos e cadavéricos, havendo maior taxa de trombose arterial e menor taxa de rejeição nesse último grupo. Em nosso estudo, verificou-se que o tipo de doador, seja vivo ou cadavérico, também não demonstrou correlação com a melhor ou pior resposta terapêutica.

Embora as séries atuais careçam de significância estatística, receptores muito jovens parecem estar sob alto risco para estenoses biliares (Heffron et al., 1992; Schindel et al., 2000).

A análise de variáveis como peso maior ou menor a 10 kg, correlacionada à melhor ou pior resposta à terapêutica empregada, não revelou significância estatística, conforme demonstrado na Tabela 3.

Fatores como a incompatibilidade do sistema ABO entre o doador e o receptor, a oclusão arterial hepática e a ocorrência de infecções virais podem determinar complicações vasculares e, secundariamente, biliares. Sanchez-Urdazpal et al. (1993) descreveram taxa reduzida de sobrevida do enxerto em pacientes com incompatibilidade do sistema de grupos sanguíneos ABO entre o receptor e o doador. Nessa situação, observou-se alta incidência de complicações biliares e arteriais hepáticas podendo ser explicadas pela agressão imunológica ao epitélio ductal e/ou endotélio vascular. Assim, como observado também em algumas infecções virais, isso poderia determinar a oclusão de pequenas artérias nutridoras do epitélio biliar (Sanchez-Urdazpal et al., 1993; Kowdley et al., 1996). Entretanto, o desenvolvimento de casos de estenoses intra-hepáticas na ausência de oclusão arterial hepática, incompatibilidade ABO e infecções por CMV, levanta a suspeita de que pode haver mais fatores associados envolvidos. No presente estudo, como todos os pacientes com EABE eram doador/receptor compatíveis com relação ao sistema de grupos sanguíneos ABO e não foi possível identificar a correlação com a melhor ou pior resposta à terapêutica percutânea.

Sabe-se que pacientes submetidos ao transplante de fígado estão mais expostos às infecções bacterianas, fúngicas ou virais no pós-operatório. A imunossupressão e a imaturidade imunológica são fortes

fatores predisponentes para infecções virais, tanto pelo CMV como pelo *Epstein-Barr*. A infecção pelo CMV está implicada na ocorrência de lesão endotelial, predispondo à trombose arterial. Essa lesão estimula a produção de citocinas e antígenos de histocompatibilidade classe II que aumentam a produção de células inflamatórias. Egawa et al. (2001) relataram forte correlação da doença pelo CMV com complicações biliares. Melnick et al. (1990) relataram que as infecções por CMV e complicações biliares relacionavam-se com a oclusão de pequenas artérias em decorrência de lesão isquêmica. Esses fenômenos também aumentariam a predisposição para RCA ou RC. Esse risco potencial, associado ao das hemotransfusões, justifica o uso de métodos como a dosagem de antígenos virais por ensaio de imunofluorescência que é mais sensível e específico. A administração do Ganciclovir e Aciclovir é prática comum para pacientes submetidos ao transplante de fígado hepáticos e tem demonstrado excelentes resultados, tanto na prevenção como no tratamento da doença pelo CMV (MacDiamard et al., 1998). Em nosso estudo, 28 (80%) pacientes com EABE apresentaram sorologia positiva para o CMV com presença de imunoglobulina G (IgG) positiva ou haviam recebido órgãos de receptores com sorologia positiva. Apesar disso, não houve correlação com a melhor ou pior resposta à terapêutica empregada, quando se analisaram as sessões de tratamento, conforme descrito na Tabela 3.

De acordo com Neugarten e Silbiger (1994), a incompatibilidade entre gêneros tem sido implicada como tendo papel importante na má evolução após o transplante renal, com órgãos provenientes de mulheres. No caso do

transplante hepático ortotópico, Candinas et al. (1995) relataram que a utilização de órgãos de doadores masculinos em receptores femininos apontou alta incidência de RC. A incompatibilidade entre gêneros também pode ter influência no desenvolvimento de doenças linfoproliferativas. Brooks et al. (1996) registraram em seu estudo a presença de complicações biliares em 71 pacientes adultos (7,1%), porém, não houve variabilidade na combinação entre sexos. Os autores descrevem que as complicações vasculares foram observadas em 61 pacientes (6,1%). Um dos grupos estudados (grupo com doador do gênero masculino e receptor do gênero feminino) apresentou alta percentagem de complicações vasculares ($n = 25$, 10%) quando comparado com os outros três grupos de combinações (3%, 3% e 6%, respectivamente). As complicações dentro desse grupo consistiram em 14 casos de estenose da artéria hepática ou trombose, que foram corrigidas por meio de cirurgia, re-transplante ou técnicas radiológicas intervencionistas. Em nosso estudo, apenas 10 (28,6%) dos pacientes com EABE tinham compatibilidade de sexo com o doador. Dos 25 pacientes incompatíveis com relação ao gênero, 16 (64%) apresentavam doador do gênero masculino com receptor do gênero feminino. No entanto, essas características, em nossa casuística, não demonstraram correlação com a melhor ou pior resposta à terapêutica empregada quando foram analisadas as sessões de tratamento.

Aceita-se normalmente que, no caso do transplante de fígado, o doador deva ter peso corpóreo semelhante ao do receptor, com variação aceitável de 15 a 20% (Maksoud et al., 1997). Com o desenvolvimento das

técnicas de redução hepática, o cálculo leva em consideração a proporção entre os pesos do doador e receptor até o máximo de 8:1. Diferenças nos pesos entre doador e receptor têm estado associadas a altos índices de complicações, em função de dificuldades técnicas cirúrgicas com a desproporção entre estruturas, incluindo a complicação biliar. Neste estudo, apenas 10 (28,6%) pacientes com EABE apresentavam relação de peso inadequada com o doador e não houve correlação com a melhor ou pior resposta à terapêutica empregada quando foi feita a análise das sessões de tratamento.

A atresia das vias biliares responde por aproximadamente 50% das causas de transplante hepático na criança. Sua etiologia envolve várias hipóteses, incluindo a auto-imune, que relaciona-se a alto potencial para recidiva. Nas doenças auto-imunes, a recidiva é elevada, estando relacionada ao aparecimento de complicações biliares fibro-obliterativas (Balan et al., 1999). Neste estudo, a presença de doença com potencial de recidiva foi observada em 29 (82,9%) pacientes submetidos ao transplante de fígado. No entanto, não houve correlação entre a presença desse tipo de doença e a melhor ou pior resposta à terapêutica empregada.

A característica urgente da cirurgia, a realização de cirurgia prévia ao transplante e a ocorrência de lesões de alças intestinais, podem estar relacionadas a dificuldades técnicas durante o transplante, em função situação de urgência, da presença de fibrose ao nível do hilo hepático e das aderências intestinais. Vega e Llanillo (2004) relataram que um tempo cirúrgico prolongado devido à presença de aderências cirúrgicas prévias, a

realização prévia de portoenterostomia (cirurgia de Kasai), a necessidade de implantação de malha abdominal pelo tamanho excessivo do enxerto, o sangramento digestivo, a necessidade de reoperações e a hemorragia abdominal pós-operatória são fatores de risco para infecções bacterianas, fúngicas e virais. As complicações infecciosas intra-abdominais podem determinar deiscências das linhas de sutura seguidas de vazamentos biliares. A fibrose local, secundária ao vazamento biliar, pode ser o mecanismo etiológico da formação de uma estenose biliar (Egawa et al., 2001). Neste estudo, apenas cinco (14,3%) pacientes com EABE foram submetidas ao transplante em caráter de urgência, não se havendo correlação com a melhor ou pior resposta à terapêutica empregada ao analisar as sessões de tratamento. Curiosamente, 21 pacientes (60%) apresentavam história de cirurgia prévia, sendo que a maioria havia sido submetida à cirurgia de Kasai. Esse tipo de cirurgia normalmente é indicada para descomprimir a árvore biliar de crianças muito novas, previamente ao transplante hepático.

De acordo com Valayer e Chardot, a maioria (90%) dos pacientes submetidos à cirurgia de Kasai por atresia das vias biliares apresenta boa taxa de sobrevida e qualidade de vida normal quando operados nas primeiras semanas de vida (Valayer; Chardot, 2002; Chardot, 2006).

Em nosso estudo, observou-se correlação entre melhor resposta terapêutica e a cirurgia de Kasai. Isso poderia ser explicado pelo fato de que pacientes submetidos a essa cirurgia apresentariam, no momento do transplante, além de uma árvore biliar em melhores condições anatômicas

que as demais, melhor condição clínica e peso. No entanto, deve-se ressaltar que a grande maioria dos casos submetidos à cirurgia de Kasai (18/21) pertencia ao grupo com melhor resposta terapêutica. O pequeno número de casos nos grupos com pior resposta terapêutica (G2, G3 e G4) comprometeu a análise estatística (Figura 12).

FONTE: Chardot C. Biliary atresia [cited 2007 Jun 24]. Available from: <http://www.md.ucl.ac.be/pedihepa/BILIARYATRESIA.htm>

Figura 12. Representação esquemática da portoenterostomia (cirurgia de Kasai)

A perfuração intestinal pode ocorrer em até 6% dos pacientes submetidos ao transplante hepático. Segundo Vilca Melendez et al. (1998), alguns fatores podem contribuir para sua ocorrência, como as cirurgias prévias, terapia com corticosteróides, infecções virais, desnutrição e doenças linfoproliferativas. A incidência é mais alta (aproximadamente 15%) em crianças que se submeteram à cirurgia de Kasai, como forma de tratamento para atresia biliar.

De acordo com Uchida et al. (2006), a ocorrência de perfuração intestinal após o transplante hepático, sangramento intra-abdominal requerendo repetidas laparotomias e vazamentos biliares foi observada em pacientes submetidos a transplante hepático com cirurgia de Kasai prévia, principalmente em adultos. Em nosso estudo, observou-se a ocorrência de lesões de alça intestinal durante a cirurgia em quatro (19%) pacientes. Essa complicação foi diagnosticada e tratada no intra-operatório. Não se observou correlação entre ela e a melhor ou pior resposta à terapêutica empregada para a EABE.

Apesar da evolução das técnicas cirúrgicas, com o uso da microcirurgia nas anastomoses vasculares, as complicações biliares ainda continuam apresentando alta incidência.

Causas técnicas costumam estar implicadas na origem das EABE. Dentre elas, a desproporção arterial entre receptor e doador e o uso de estruturas provenientes de doadores com idade avançada podem predispor a complicações do enxerto. Outras causas, como o tipo de sutura, se contínua, com pontos separados ou combinados, o material de sutura utilizado e presença de tensão na sutura, podem estar relacionadas às complicações biliares. No caso de suturas contínuas, a estenose anelar pode se estabelecer se forem feitas de forma inadequada (Tanaka, 2002). Um dos aspectos técnicos deste estudo é que, em todos os casos, a anastomose bilio-entérica foi realizada utilizando-se a sutura com pontos separados e fio PDS 6-0.

Embora a árvore biliar tenha sido estudada exaustivamente, é preciso estar atento para aspectos anatômicos da via biliar esquerda e direita, com relação às superfícies de corte para a obtenção de fígados reduzidos, pois variações anatômicas biliares podem complicar e modificar o planejamento cirúrgico. Outro aspecto se refere ao fato de que muitas estenoses anastomóticas podem estar relacionadas à isquemia da porção terminal do ducto biliar. A dissecação limitada do hilo hepático protege os ramos nutridores dos enxertos de fígados inteiros. Em fígados reduzidos, deve-se identificar e preservar esses ramos sempre que possível. Pode-se ainda reduzir a isquemia, tentando seccionar o ducto biliar a alguns milímetros da superfície de corte. Neste estudo, todas as anastomoses foram do tipo bilio-entéricas e foram realizadas utilizando um ducto único, do tipo término-lateral em alça de delgado reconstruído em Y de Roux.

Para Sanchez-Urdazpal et al. (1993), além das questões técnicas, uma das possíveis explicações para a formação da EABE após o transplante, é que ela pode ser o resultado natural do processo de regeneração. Embora não haja dados cientificamente demonstráveis, durante as revisões cirúrgicas de muitas estenoses biliares, há a suspeita de que a regeneração do enxerto possa resultar em estenose em algumas crianças. Durante o período de regeneração, o tamanho do enxerto aumenta e a anastomose é estirada e puxada para cima. Esses fenômenos podem promover a lesão luminal, lesando o ducto e causando a formação de fibrose ao redor do mesmo.

Alguns autores como Heffron et al. (1992), descreveram incidência aumentada de complicações biliares com o uso de enxertos reduzidos, particularmente com o uso de fígados provenientes de doadores vivos (38% contra 14%, respectivamente) em relação aos fígados provenientes de cadáveres, numa série com cinco anos de acompanhamento (Otte et al., 1996; Wadstrom et al., 1995) (Figura 13). As complicações biliares são mais comuns após a utilização de segmentos laterais esquerdos e são influenciadas por fatores como a área desnuda do fígado transplantado, a interrupção potencial do fluxo para porções do enxerto e dificuldades técnicas criando a oclusão da luz anastomótica biliar, principalmente quando múltiplos ductos drenam independentemente. (Rose et al., 2001)

Neste estudo, 31 (88,6%) pacientes com EABE foram submetidos a transplante hepático utilizando fígados reduzidos, sendo que destes, 16 (51,6%) eram provenientes de doadores vivos e 15 (48,4%) de doadores cadáveres.

Apesar da maior ocorrência, em nosso estudo, a utilização de transplantes utilizando fígados reduzidos, não demonstrou correlação com a melhor ou pior resposta à terapêutica empregada para a EABE.

Figura 13. Foto do segmento lateral esquerdo do fígado, durante o preparo para o transplante hepático. No detalhe a via biliar é apresentada com a ponta do porta-agulhas e pinça cirúrgica delicada.

Segundo Rose et al. (1971), as complicações vasculares relacionadas ao transplante hepático utilizando segmentos laterais ocorrem mais freqüentemente em crianças (9 a 25%), provavelmente como resultado de anastomoses vasculares mais complexas que necessitam freqüentemente de técnicas microvasculares. Grief et al. (1994) relataram a presença da trombose da artéria hepática em 83% dos pacientes com estenoses biliares não anastomóticas.

Nos pacientes com EABE, a correlação com a estenose da artéria hepática esteve presente em somente um caso, tendo sido diagnosticada e tratada com angioplastia e implante de *stent*. Particularmente, neste caso, a

criança foi submetida posteriormente a um retransplante por quadro de RC. Isso demonstra que a grande maioria dos casos de oclusão arterial hepática foi submetida ao retransplante, havendo poucos casos que, diante dessa complicação foram acompanhados e tratados conservadoramente.

A trombose da artéria hepática é descrita em aproximadamente 9% dos enxertos (Sher et al., 1997). Em nosso estudo, apesar do pequeno número de casos, a oclusão trombótica da artéria hepática esteve presente em quatro (11%) dos casos com EABE e foi confirmada por meio de angiografia. Três ocorreram precoce e um tardiamente.

Em um desses casos, a anastomose foi refeita precocemente dentro do primeiro mês pós-transplante. No entanto, não houve correlação entre sua ocorrência e a melhor ou pior resposta à terapêutica empregada.

O desenvolvimento de estenoses intra-hepáticas na ausência de trombose arterial hepática não é bem esclarecido. Em alguns estudos como o de Sanchez-Urdazpal et al. (1993) observou-se, entre outros fatores, a forte correlação do tempo de isquemia fria prolongado e formação de estenoses biliares intra-hepáticas. Em seu estudo, a incidência de estenoses em fígados perfundidos com solução de Belzer foi de 7%, quando o tempo de isquemia foi menor que 13 horas, 52% quando foi entre 13-15 horas e 69% se maior do que 15 horas. Outros estudos, como o de Colonna et al. (1992), confirmam a participação da isquemia fria prolongada na patogênese desse tipo de estenose. No seu estudo, nenhuma estenose intra-hepática foi observada com menos de 12 horas de isquemia fria utilizando a solução de

Belzer ou, no caso da era pré-Belzer, com períodos não maiores que 6 a 8 horas.

Em nosso estudo, os tempos médios de isquemia fria e quente foram 276 minutos (4,6 horas) e 69,5 minutos respectivamente. No entanto, não se constatou correlação entre estes tempos e a melhor ou pior resposta à terapêutica empregada.

A rejeição do enxerto afeta 40 a 50% das crianças no curso das duas primeiras semanas pós-transplante e é raro o aparecimento de um primeiro episódio após o fim desse período. Apesar do aprimoramento da imunossupressão, aproximadamente 4% dos casos apresentam refratariedade ao tratamento dos episódios de rejeição (Migliazza et al., 2000). Neste estudo, a RCA esteve presente em 13 (37,1%) casos de pacientes com EABE, sendo que cinco (38,5%) ocorreram dentro das primeiras duas semanas, três (23%) dentro e após as duas primeiras semanas e 38,5% ocorreram além do período de duas semanas. Também, no decorrer do tempo entre o transplante e o final das sessões de tratamento percutâneo, foram observados três pacientes com diagnóstico de RC, correspondendo a 8,6% dos casos de EABE. No entanto, não se demonstrou correlação entre estes eventos e a melhor ou pior resposta à terapêutica empregada.

Analisando-se alguns problemas encontrados no estudo, deve-se citar que o pequeno tamanho da casuística obtida (35 casos) não permitiu melhor determinação da correlação entre fatores. Esta dificuldade existe em função da baixa frequência da EABE, como parte do conjunto de complicações

relacionadas ao transplante hepático. Nesse sentido, maior tempo de coleta de dados seria necessário para a obtenção de uma casuística mais adequada.

Esses fatores, aliados ao caráter parcialmente retrospectivo do estudo, que é basicamente dependente da veracidade e regularidade das informações, podem ter determinado alguma inomogeneidade dos dados.

A CTPH é procedimento diagnóstico que envolve a punção de um canalículo biliar periférico com agulha fina utilizando-se ou não de método de imagem auxiliar para sua realização, com injeção de meio de contraste para delinear a anatomia biliar.

A drenagem biliar, por sua vez, é um procedimento terapêutico que inclui a canulação de um ducto biliar periférico depois da punção percutânea, passagem de fio-guia e manipulação de cateteres. A drenagem interna ou externa completa o procedimento (Burke et al., 2003). Esses procedimentos, efetuados tanto por via percutânea como por via endoscópica, vêm sendo aceitos como métodos diagnóstico e terapêutico para estenoses biliares relacionadas ao transplante hepático. O acesso percutâneo tem sua principal indicação nos casos de EABE com reconstrução do trânsito intestinal com a derivação em Y de Roux, devido à dificuldade de acesso pelo método endoscópico (Kling et al., 2004).

O tratamento percutâneo das estenoses biliares é freqüentemente realizado em estágios, o que determina um número maior de colangiografias para que se obtenham resultados terapêuticos adequados (Burke et al., 2003). Neste estudo, o número médio de colangiografias por paciente no

grupo que fez apenas uma sessão de tratamento foi quatro, variando de duas a dez. De forma geral, não se observou um padrão regular quanto ao número de colangiografias por sessão, sendo que os procedimentos foram realizados periodicamente e sempre que necessário, para corrigir intercorrências.

O uso da dilatação com balão varia de acordo com o centro. Em alguns, após a dilatação realiza-se a implantação de drenos para evitar a reestenose. Segundo Warren et al. (1971) e Pitt et al. (1989), esses drenos agiriam como moldes seguros e estáveis, de forma a permitir a cicatrização mais regular da anastomose bílio-entérica. Para outros, a presença dos drenos seria até um fator de piora da fibrose (Pellegrini et al., 1984). A dilatação com balão, no entanto, apresenta resultados de sucesso imediato de 67 a 87%. Mueller et al. (1986) relatam taxa de permeabilidade de 67% dentro de um período mínimo de 36 meses com essa técnica. Ao subdividir o grupo de 89 pacientes do seu estudo, em função dos tipos de estenose (anastomóticas, iatrogênicas e secundárias à colangite esclerosante (CEP), esse autor encontrou permeabilidades de 67, 76 e 42% em seis meses respectivamente, e 34% de recidiva. Williams et al. (1987), numa série de 74 pacientes portadores de obstrução biliar benigna divididos em dois grupos, com EABE e estenose ductal, notaram que as estenoses benignas podem ser tratadas em curto prazo, mas há recorrência freqüente. No caso da dilatação, um tratamento agressivo com drenagem prolongada e freqüentes redilatações é essencial, apesar da morbidade elevada. As taxas de complicações em ambos os grupos foi muito baixa. Não houve consenso

claro acerca da melhor resposta ao tratamento com dilatações dentre o grupo de lesões ductais biliares ou anastomóticas. Pitt et al. em 1989, compararam a técnica cirúrgica e a dilatação com balão num centro simples. O estudo envolveu pacientes com EABE e derivação intestinal em Y de Roux, onde 20 foram tratados cirurgicamente e 20 pacientes com dilatação com balão. Os autores encontraram 88% e 55% de sucesso técnico para a cirurgia e para o tratamento percutâneo, respectivamente. Apesar desse resultado, enfatizou-se a grande utilidade do tratamento percutâneo para casos de alto risco, impedimento anatômico ou hipertensão portal.

Em nosso estudo, o calibre do dreno foi progressivamente aumentado nas sessões de troca, a fim de permitir que a moldagem da estenose se fizesse sobre o maior diâmetro possível para cada caso.

Optou-se por revisões e trocas periódicas dos drenos a cada dois a três meses, ou mais precoce, em caso de complicação da drenagem demonstrada pela evolução clínica, exames de imagem ou laboratoriais. Lopez-Santamaria et al. (1999) e Lorenz et al. (2001) indicaram a manutenção da drenagem por 3 a 6 meses, com reavaliações a cada três a quatro semanas. Na série de Sung et al. (2004), além da drenagem, realizou-se conjuntamente a dilatação a intervalos semelhantes. Entretanto, a escolha desses tempos ocorreu de forma empírica e aleatória. Parte desse problema ocorreu pela dificuldade em se obter um número de pacientes em um único centro que permitisse sortear adequadamente os intervalos de tratamento para a aplicação de adequado tratamento estatístico.

A CTPH bem sucedida é definida como a localização e opacificação da via biliar, de forma a permitir o diagnóstico e planejamento terapêutico. O sucesso da drenagem é definido como a implantação adequada do dreno que promova um esvaziamento biliar contínuo e eficaz. Neste estudo, o sucesso técnico imediato e sucesso clínico permitiram a avaliação da eficácia do tratamento percutâneo. Observou-se que 23 pacientes (65,7%), após uma única sessão de drenagens, puderam ter seu dreno retirado sem novas drenagens. Esse grupo foi seguido por tempo médio de 5,3 anos, observando-se tempo médio de drenagem de 10 meses. Esse tempo foi superior ao período de seis meses descrito na literatura e tido, por alguns autores, como o momento para determinar o fim do tratamento. O prolongamento do tempo de drenagem foi intencional nesses casos, uma vez que, ao final de seis meses, ainda não se verificava a resolução anatômica completa das estenoses de uma parte dos pacientes. Essa medida permitiu que mais de 50% dos pacientes em estudo pudessem se beneficiar efetivamente do tratamento percutâneo. No entanto, mesmo com bons resultados, algumas séries têm relatado valores de permeabilidade primária desapontadores, inferiores a 50% no acompanhamento de um a dois anos (Ward et al., 1990; Grief et al., 1994; McDonald et al., 1995).

A determinação pelo momento objetivo da retirada do dreno foi difícil e envolveu a avaliação do aspecto colangiográfico da estenose e da dinâmica do esvaziamento do contraste para alça intestinal. Nesse sentido, considerou-se o tempo normal de esvaziamento como sendo menor ou igual a 3 minutos. Savader et al. realizaram um longo trabalho utilizando um teste

de manometria perfusional biliar como forma de avaliar o sucesso após o tratamento de estenoses dos ductos biliares. Esses testes têm se mostrado eficazes na determinação dos valores objetivos do momento da retirada dos drenos biliares, contudo, estudos posteriores com maior número de pacientes ainda são necessários.

O seguimento dos 23 pacientes submetidos a uma sessão única de drenagem revelou quatro óbitos (17,4%), após um tempo médio de 5,5 anos de acompanhamento (15 a 1.595 dias), por sepse em um e doença linfoproliferativa nos outros três casos. Os outros dezenove pacientes (82,6%) evoluíram assintomáticos. Desses, 10 além de assintomáticos, não apresentavam alterações laboratoriais como elevação de enzimas hepáticas até o final do presente estudo. Nesse grupo, observou-se um caso de trombose tardia da artéria hepática. Outros seis pacientes apresentam-se assintomáticos do ponto vista biliar, mas com episódios de oscilação nos níveis de enzimas laboratoriais. Nesse último grupo, constatou-se a presença de apenas um caso de RC.

A recorrência da EABE pode ser multifatorial e estar relacionada à persistência dos fatores causais iniciais ou ao tipo de tratamento realizado. Sung et al. (2004) e Sunku et al. (2006) relataram percentuais de recorrência da EABE de 16 e 66%, respectivamente. No nosso estudo, o percentual de recorrência da EABE foi de 34,3% (n=12) dentro de um tempo médio de 2,2 anos após o final da primeira sessão (6 a 84 meses). Metade desses casos apresentou recidiva entre seis e oito meses e os demais, tardiamente, entre 24 e 84 meses.

Na literatura, são comprovadas taxas variáveis de recidiva de 11 a 66% em um período de 1,9 a 4, 5 anos.

Quando se leva em consideração a frequência das complicações relacionadas ao tratamento percutâneo, observa-se que o índice é descrito como muito baixo ou ausente (Zajko et al., 1985). No entanto, em algumas séries como a de Choo et al. (2006) são reportadas taxas gerais de complicação de 42%. A permanência prolongada dos drenos teria uma elevada taxa de complicações infecciosas e por isso uma maior morbidade.

As complicações relacionadas ao tratamento percutâneo da EABE incluem a hemobilia, sangramentos, colangites, pancreatite, fístula biliar e perfuração dos ductos biliares. No estudo aqui apresentado, as complicações associadas ao tratamento percutâneo incluíram o granuloma de corpo estranho, presença de dor associada ao do dreno, colangite no decorrer das sessões, bacteriemia após a manipulação do dreno, fístula biliar no trajeto do dreno após sua retirada, hemobilia sem repercussão hemodinâmica, abscesso de parede abdominal, perda de dreno, vazamentos peri-dreno, deslocamento do dreno, hemobilia com repercussão hemodinâmica e a obstrução do dreno.

Conforme descrito neste estudo, as complicações foram relacionadas de acordo com a classificação de complicações cirúrgicas proposta por Clavien et al. (1992). Baseados nessa classificação, as complicações envolvendo risco de morte e necessidade de procedimentos invasivos foram classificadas como grau II b que incluiu complicações como o abscesso de parede, perda de dreno, vazamentos peridreno, deslocamento do dreno,

hemobilia com repercussão hemodinâmica e obstrução do dreno. Apesar de 56,4% (n = 79) das complicações estarem distribuídas nesse grau de gravidade (Gráfico 7), a hemobilia com repercussão hemodinâmica, item de maior gravidade, ocorreu apenas em dois pacientes (2,5%). Esses dois casos necessitaram de internação, reposição volêmica e arteriografia. O cateterismo arterial superseletivo revelou a presença de fístula artério-biliar nos dois casos, tendo havido necessidade da embolização da artéria lesada com micromolas para o controle do sangramento. Entretanto, a complicação de maior ocorrência no Grupo IIb foi o deslocamento do dreno, seguida do vazamento ao redor do dreno. Isso se deveu à dificuldade de um adequado modelo de fixação à pele, que fosse menos incômodo e compatível com a permanência prolongada. A fixação do dreno à pele com fio de sutura monofilamentar 3-0 foi a opção mais utilizada.

As complicações pós-operatórias relacionadas ao transplante hepático, e particularmente as biliares, por sua alta frequência, podem ser consideradas como fatores que aumentam significativamente o custo por paciente nos diversos serviços de transplante no mundo (Evans et al., 1993). O tratamento dessas complicações por meio de técnicas menos invasivas poderá ajudar a reduzir esses custos. No entanto, essa afirmação carece de estudos específicos com relação ao custo pós-operatório, sem deixar de levar em consideração as complicações tardias.

Um dos pontos mais importantes na condução dos pacientes dentro de programas de transplante hepático é a necessidade de uma adequada integração multidisciplinar, uma vez que envolve a participação de familiares,

doadores e de diversos profissionais como técnicos, enfermeiros, médicos, patologistas, radiologistas intervencionistas e gerais, técnicos em laboratório, hemoterapeutas, intensivistas, paramédicos e outros.

A opção pelo tratamento percutâneo por meio da drenagem e dilatação, mesmo estando vinculada à permanência prolongada de drenos no corpo dos pacientes, necessidade de repetidas sessões e uso de materiais de alto custo, está justificada por sua eficácia (permeabilidade primária em nosso estudo = 61,29% em um tempo médio de 5,5 anos) e pela baixa morbimortalidade.

A constante evolução da técnica cirúrgica, por meio do uso da microcirurgia, a melhoria na captação e conservação dos enxertos, com conseqüente diminuição do tempo de isquemia relacionado à cirurgia e principalmente o aumento na oferta de órgãos vinculado à maior conscientização quanto à doação produzirão certamente uma redução na taxa de complicações e conseqüentes melhores resultados.

Num futuro próximo, o aprimoramento tecnológico e a utilização de *stents* biodegradáveis permitirão a substituição dos drenos atuais e a conseqüente redução do incômodo local e dos riscos relacionados à permanência prolongada (Laukkarinen et al., 2007).

A melhoria da técnica da plastia por via da maior utilização de balões com superfície cortante (*cutting ballons*), para casos de estenoses não responsivas aos balões convencionais, poderá provavelmente elevar as taxas de permeabilidade e reduzir as taxas de recidiva (Atar et al., 2007). O uso de inovações como o compressor magnético de Yamanouchi na EABE

já demonstrou bons resultados em estudos experimentais, mas ainda carece de maiores estudos em humanos (Muraoka et al., 2005).

A busca de respostas para a razão pela qual há diferentes formas de evolução dentre os pacientes tratados sob o mesmo protocolo e a dificuldade em se reconhecer os reais fatores de risco para as complicações biliares, assim como a escolha da melhor forma de tratá-las passa pelo reconhecimento da complexidade das relações entre os diversos fatores associados ao transplante hepático. Esses fatos deverão continuar a estimular a pesquisa e o desenvolvimento de novas formas terapêuticas, dentre as quais, o tratamento percutâneo sempre estará presente.

7 CONCLUSÕES

Com relação ao tratamento percutâneo da EABE em crianças submetidas a transplante de fígado, pode-se concluir que:

1. A EABE ocorreu mais freqüentemente após o primeiro ano do transplante hepático;
2. O exame histopatológico do fígado, demonstrando padrão obstrutivo biliar e a elevação dos níveis séricos da enzima GGT sugerem maior relação com o diagnóstico da EABE;
3. Os pacientes submetidos à portoenterostomia (cirurgia de Kasai), previamente ao transplante hepático, apresentaram melhor resposta ao tratamento percutâneo;
4. Houve resposta terapêutica satisfatória nos pacientes submetidos a uma ou duas sessões de tratamento percutâneo;
5. O tempo médio de drenagem biliar percutânea com melhor resultado foi de 10 meses;
6. O maior tempo de drenagem percutânea correlaciona-se a maior incidência de complicações;
7. O tratamento por meio da dilatação com balão e drenagem percutânea apresenta-se como procedimento eficaz e seguro, podendo ser utilizado como uma alternativa terapêutica para os pacientes com EABE.

8 ANEXOS

Anexo A. Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA : AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS E FATORES DETERMINANTES SOBRE O TRATAMENTO PERCUTÂNEO DA ESTENOSE ANASTOMÓTICA BILIO-ENTÉRICA EM CRIANÇAS SUBMETIDAS A TRANSPLANTE HEPÁTICO.

2. PESQUISADOR: Airton Mota moreira, CARGO/FUNÇÃO: .Médico Radiologista Interecnionista - pesquisador INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 68339 – SP, UNIDADE DO HCFMUSP: InRAD

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO ☐

RISCO MÍNIMO ☐

RISCO MÉDIO ☒

RISCO BAIXO ☐

RISCO MAIOR ☐

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 02 anos

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

O transplante de fígado é uma cirurgia complexa, tanto para adultos como para crianças. Dentre as complicações que podem ocorrer, estão as complicações das costuras feitas entre o fígado e o corpo da pessoa que o recebe. O estreitamento ou entupimento da área da costura das vias biliares é um problema preocupante. Quando isto ocorre é possível operar e corrigir. No entanto, hoje é possível tentar corrigir este problema através de um método novo, que não necessita operação.

Este método é conhecido como TRATAMENTO PERCUTÂNEO DA ESTENOSE BILIO-DIGESTIVA e quer dizer que se vai corrigir o problema através de um burquinho na pele. Utiliza-se uma agulha muito fina. Punciona-se um raminho da via biliar dentro do fígado para atingir a área de estreitamento ou entupimento e tratá-la utilizando um pequeno balão e um dreno. Este dreno ficará no paciente por um período de seis meses e será trocado a cada dois meses. Tudo será feito numa sala chamada "hemodinâmica" do Instituto de Radiologia (InRad) do Hospital das Clínicas de São Paulo. Ao final deste tempo, se não houverem mais estreitamentos, a criança é considerada curada. Se não resolver, o tratamento ainda poderá ser feito através de uma operação.

Este tratamento é sem dor e desconforto. É feito sob anestesia geral. Os riscos conhecidos são o da própria anestesia, que é pequeno e será maior ou menor conforme a gravidade da criança. Os riscos do uso de raios X é muito baixo. A colocação da agulha no fígado, apesar de ser muito fina, pode gerar sangramento. Neste caso o tratamento pode ser feito com remédios e sangue ou através de cirurgia. Há risco de infecção que é prevenida com o uso de antibióticos. É necessário ter cuidado com o dreno pois pode sair da posição em que o médico deixou ou ser puxado sem querer. É preciso comunicar ao médico o mais rápido para corrigir e evitar problemas.

Os benefícios deste tipo de tratamento incluem a possibilidade de tratar o problema do estreitamento da via biliar, não sendo necessário reoperar a criança, o que muitas vezes pode ser muito arriscado. Cada 8 de 10 pacientes que recebem este tratamento, tem sucesso o que sugere que se tente utilizá-lo antes de decidir pela reparação.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. Informo que o paciente terá acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. Terá a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. Manter-se-á a salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. Terá a disponibilidade de assistência no HCFMUSP- Cirurgia Infantil, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. Vabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Pesquisador: Dr. Ailton Mota Moreira, Rua Barão do Bananal 604, Apto 92. Bairro: Pompéia. CEP 05024-000, telefones: 3872 3305, 8371-2200.

Instituto de Radiologia: Dr. Ailton Mota Moreira Tel: 3069 6717

Instituto da Criança: Dr. João Gilberto Maksoud. Tel: 3069 8702

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 20 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo)

Anexo B. Protocolo de Aprovação da CAPPesq **APROVAÇÃO**

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 24.08.06, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 595/06, intitulado: "Avaliação dos resultados e dos fatores determinantes sobre o tratamento percutâneo da estenose anastomótica bilio-entérica em crianças submetidas a transplante hepático" apresentado pelo Departamento de Radiologia, inclusive Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX, 2, letra "c")

Pesquisador(a) Responsável: **Francisco César Carnevalle**

Pesquisador(a) Executante: **Airton Mota Moreira**

CAPPesq, 24 de Agosto de 2006.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

ANEXO C. Características como idade do receptor maior a 1 ano, peso do receptor maior que 10 Kg, compatibilidade ABO entre doador e receptor, contacto com CMV, compatibilidade de gênero entre doador e receptor, adequação da relação de peso entre o doador e o receptor e presença de doença com potencial de recidiva na indicação do transplante nos pacientes estudados.

Variáveis							
	Idade R > 1a	Peso R > 10 kg	Comp. ABO D/R	Contato com CMV	Compatib. gener. R/D	Rel. peso D/R adequada	Doença com potencial de recidiva na indicação
ASN	S	S	S	S	S	S	S
AARS	S	S	S	S	N	S	S
AHF	S	N	S	S	N	S	S
ACS	S	S	S	S	N	N	N
ARS	S	S	S	N	N	N	N
BSN	S	N	S	S	N	S	S
BGT	S	S	S	N	S	S	S
CSC	S	N	S	S	N	S	S
CSS	S	N	S	S	N	S	S
CAS	S	S	S	S	N	N	N
DAS	S	S	S	S	N	S	S
ETS	S	S	S	S	S	N	S
EESF	S	S	S	S	S	S	S
GVC	S	N	S	S	N	S	S
GT	S	S	S	N	N	S	S
IEMJ	S	S	S	N	N	S	S
IAF	S	S	S	N	S	N	N
JGSS	S	N	S	S	N	S	S
JHPF	S	S	S	S	N	S	N
KASB	S	N	S	S	N	S	S
LSJF	S	S	S	S	S	S	S
LBS	N	N	S	S	N	N	S
LGP _a	S	S	S	S	N	S	S
LGP _b	S	S	S	S	S	S	S
LAS	S	N	S	N	S	S	S
MISS	S	S	S	N	N	S	N
MVV	S	N	S	S	N	N	S
NHPL	S	S	S	S	N	S	S
NRS	S	S	S	S	N	S	S
RSSX	S	S	S	S	N	N	S
RRM	S	S	S	S	N	N	S
SPP	S	S	S	S	N	N	S
TSM	S	S	S	S	N	S	S
TEAS	S	S	S	S	S	S	S
VVA	S	N	S	S	S	S	S
TOTAL	34 (97,14%)	25 (71,43%)	35 (100%)	28 (80,0%)	10 (28,6%)	25 (71,43%)	29 (82,86%)

Legenda: R= Receptor, D= Doador, Compat= Compatibilidade, Rel= Relação

ANEXO D. Tipo do transplante, presença de cirurgia prévia ao transplante, realização de cirurgia de Kasai, ocorrência de lesões de alça intestinal, característica da anastomose biliar, tempo de isquemia fria maior que 12 horas e quente menor que 3 h, nos pacientes estudados

	Variáveis						
	Cirurgia eletiva	Cirurgia prévia	Kasai	Lesões de alça intestinal	Anast. Biliar ducto-intestinal	I. fria < 12h	I. quente < 3h
ASN	S	N	N	N	S	S	S
AARS	S	S	S	N	S	N	S
AHF	S	S	S	N	S	S	S
ACS	N	N	N	N	S	S	S
ARS	S	N	N	N	S	S	S
BSN	S	S	S	N	S	S	S
BGT	S	S	S	N	S	S	S
CSC	S	S	S	S	S	S	S
CSS	S	S	S	N	S	N	S
CAS	S	S	N	N	S	S	S
DAS	S	S	S	N	S	S	S
ETS	S	S	S	S	S	S	S
EESF	S	N	S	N	S	S	S
GVC	S	S	S	S	S	S	S
GT	S	S	S	N	S	S	S
IEMJ	S	N	N	N	S	S	S
IAF	S	S	N	N	S	S	S
JGSS	S	S	S	S	S	S	S
JHPF	S	S	N	N	S	S	S
KASB	S	S	S	N	S	S	S
LSJF	S	S	S	N	S	S	S
LBS	S	N	N	N	S	S	S
LGP _a	N	S	N	N	S	S	S
LGP _b	S	N	N	N	S	S	S
LAS	S	N	N	N	S	S	S
MISS	N	N	N	N	S	S	S
MVV	S	S	S	N	S	S	S
NHPL	S	N	N	N	S	S	S
NRS	S	N	N	N	S	S	S
RSSX	S	N	N	N	S	N	S
RRM	N	N	N	N	S	S	S
SPP	S	S	S	N	S	S	S
TSM	S	S	N	N	S	S	S
TEAS	S	S	S	N	S	S	S
VVA	N	S	S	N	S	S	S
TOTAL	30 (85,71%)	21 (60%)	18 (51,43%)	4 (11,43%)	35 (100%)	32 (91,43%)	35 (100%)

FORNTE: Clínica Cirúrgica do Instituto da Criança – ICr do Hospital das Clínicas da FMUSP
 Legenda: Anast= anastomose, I = tempo de isquemia

ANEXO E. Dados demográficos dos pacientes submetidos ao tratamento percutâneo da EABE.

Dados relacionado ao TX	n (%)
Idade igual ou maior a um ano	34 (97,1%)
Pacientes pertencentes ao sexo masculino	20 (57,1%)
Pacientes pertencentes ao sexo feminino	15 (42,8%)
Peso maior que dez quilos à época do TX	24 (68,5%)
Contato prévio com CMV	28 (80%)
Compatibilidade dentro do sistema ABO	35 (100%)
Compatibilidade entre gêneros	10 (28,6%)
Compatibilidade entre o peso do receptor e do doador	25 (71,4%)
AVB como indicação para o TX	24 (68,6%)
CEP como indicação para o TX	4 (11,4%)
Hepatite fulminante como indicação para o TX	2 (5,70%)
Outras causas como indicação para o TX	5 (14,3%)
Utilização de fígados provenientes de doador cadáver	19 (54,3%)
Utilização de fígados reduzidos	31 (88,6%)
Caráter eletivo do TX	30 (85,7%)
Necessidade de cirurgias prévias	21 (60%)
Realização de Portoenterostomia previa	18 (51,4%)
Ocorrência de lesões de alça intestinal ao TX	4 (11,4%)
Reconstrução biliar do tipo ducto-intestinal	35 (100%)
Tempo de isquemia Fria menor que doze horas	32 (91,4%)
Tempo de isquemia quente menor que três horas	35 (100%)
Presença de trombose arterial hepática	4 (11,4%)

Legenda: TX = Transplante hepático; CMV = Citomegalovírus; AVB = Atresia de vias biliares; CEP = Colangite esclerosante primária.

Anexo F. Dados clínicos, ultra-sonográficos, laboratoriais e de exames histopatológicos do fígado nos pacientes com EABE, prévios ao estudo colangiográfico.

		Variável analisada					
		EH com padrão biliar	Febre e/ou icterícia	Dilatação biliar US	Elev. BT	Elev. BD	Elev. GGT
1.	ASN	N	S	N	N	N	S
2.	AARS	S	S	N	S	S	S
3.	AHF	S	N	N	S	S	S
4.	ACS	N	N	N	S	S	S
5.	ARS	S	S	N	N	N	S
6.	BSN	N	S	N	S	S	S
7.	BGT	N	S	S	S	S	S
8.	CSC	N	N	N	N	N	S
9.	CSS	S	N	N	S	S	S
10.	CAS	N	N	N	S	S	S
11.	DAS	S	N	S	N	N	S
12.	ETS	S	N	N	S	S	S
13.	EESF	N	S	N	S	S	S
14.	GVC	S	N	N	S	S	S
15.	GT	S	S	N	S	S	S
16.	IEMJ	S	N	S	S	S	S
17.	IAF	S	N	N	N	N	S
18.	JGSS	S	S	S	N	N	S
19.	JHPF	S	S	N	S	S	S
20.	KASB	S	S	N	N	N	S
21.	LSJF	S	S	N	N	N	S
22.	LBS	S	N	S	N	N	S
23.	LGP _a	S	N	N	S	S	S
24.	LGP _b	N	N	N	N	N	S
25.	LAS	N	N	S	S	S	S
26.	MISS	S	N	S	N	N	S
27.	MVV	S	S	N	N	N	S
28.	NHPL	S	S	N	N	N	S
29.	NRS	S	S	S	S	S	S
30.	RSSX	S	N	N	N	N	S
31.	RRM	N	N	N	S	S	S
32.	SPP	S	N	N	S	S	S
33.	TSM	N	S	N	S	S	S
34.	TEAS	S	N	N	S	S	S
35.	VVA	S	S	N	N	N	S
TOTAL		24	16	08	20	20	35

Legenda: EH =exame histopatológico, US = ultra-som, BT = bilirrubina total, BD = bilirrubina direta, GGT = gamaglutamiltransferase, S = presença, N = Ausência.

Anexo G. Número de exames colangiográficos com EABE e sem EABE nos pacientes com e sem febre e icterícia prévios ao diagnóstico de estenose

	Colangiografia com estenose	Colangiografia normal
Com febre e icterícia	16	7
Sem febre e icterícia	19	12
Total	35	19

p= 0,576

Anexo H. Número de exames colangiográficos com EABE e sem EABE nos pacientes com e sem exames histopatológicos do fígado (EH) com padrão biliar obstrutivo prévios ao diagnóstico de estenose

	Colangiografia com estenose	Colangiografia normal
EH com padrão obstrutivo biliar	24	9
EH sem padrão obstrutivo biliar	11	10
Total	35	19

Legenda: EH =exame histopatológico do fígado. **p= 0,152**

Anexo I. Número de exames colangiográficos com EABE e sem EABE nos pacientes com e sem US demonstrando dilatação de vias biliares prévios ao diagnóstico de estenose

	Colangiografia com estenose	Colangiografia normal
US com dilatação das vias biliares	8	4
US sem dilatação das vias biliares	27	15
Total	35	19

Legenda: US = ultra-som. **p = 1,000**

Anexo J. Número de exames colangiográficos com EABE e sem EABE nos pacientes com e sem elevação de bilirrubinas, previamente ao diagnóstico de estenose

	Colangiografia com estenose	Colangiografia normal
Com elevação de bilirrubinas	20	13
Sem elevação de bilirrubinas	15	6
Total	35	19

p = 0,560

Anexo K. Número de exames colangiográficos com EABE e sem EABE nos pacientes com e sem elevação de gamaglutamiltransferase, previamente ao diagnóstico de estenose.

	Colangiografia com estenose	Colangiografia normal
Com elevação de GGT	35	17
Sem elevação de GGT	0	2
Total	35	19

Legenda: GGT = gamaglutamiltransferase. $p = 0,110$

Anexo L. Receptor com peso maior a 10 quilos nos grupos de tratamento percutâneo.

		GRUPO		
		Outros	G1	
Peso do R	N	3	8	11
	S	10	14	24
Total		13	22	35

Legenda: N = Ausente, S = Presente, R = Receptor. $p = 0.334$

Anexo M. Contacto com o Citomegalovírus (CMV) nos grupos de tratamento percutâneo.

		GRUPO		
		Outros	G1	
Contacto com CMV	N	2	5	7
	S	11	17	28
Total		13	22	35

Legenda: N = Ausente, S = Presente. CMV = Citomegalovírus. $p = 0.475$

Anexo N. Presença da relação de gênero doador masculino/receptor feminino nos grupos de tratamento percutâneo.

		GRUPO		
		Outros	G1	
Relação (+) entre gêneros D>R	N	9	16	25
	S	4	6	10
Total		13	22	35

Legenda: N = Ausente, S = Presente. , (+)= adequada, D = Doador, R = Receptor. $p = 0.560$

Anexo O. Relação de peso adequada entre doador (D) e receptor (R) nos grupos de tratamento percutâneo.

		GRUPO		
		Outros	G1	
Relação de peso (+) D>R	N	4	6	10
	S	9	16	25
Total		13	22	35

Legenda: N = Ausente, S = Presente, (+)= adequada, D = Doador, R = Receptor. $p = 0.560$

Anexo P. Indicações para o TH com potencial de recidiva nos grupos de tratamento percutâneo.

		GRUPO		
		Outros	G1	
Doença com potencial para recidiva	N	1	5	6
	S	12	17	29
Total		13	22	35

Legenda: N = Ausente, S = Presente, pot.recid.= potencial de recidiva, TH = transplante hepático. $p = 0.257$

Anexo Q. Presença de cirurgia de Kasai, prévia ao TH, nos grupos de tratamento percutâneo.

		GRUPO		
		G1	Outros	
Cirurgia de Kasai	N	8	9	17
	S	14	4	18
Total		22	13	35

Legenda: N = Ausente, S = Presente, TH=transplante hepático. $p = 0,080$

9 REFERÊNCIAS

Ametani F, Itoh K, Shibata T, Maetani Y, Tanaka K, Konishi J. Spectrum of CT findings in pediatric patients after partial liver transplantation. *Radiographics*. 2001;21:53-63.

Atar E, Bachar GN, Eitan M, Graif F, Neyman H, Belenky A. Peripheral cutting balloon in the management of resistant benign ureteral and biliary strictures: long-term results. *Diagn Interv Radiol*. 2007;13:39-41.

Aytekin C, Boyvat F, Harman A, Ozyer U, Sevmis S, Haberal M. Percutaneous management of anastomotic bile leaks following liver transplantation. *Diagn Interv Radiol*. 2007;13:101-4.

Balan V, Abu-Elmagd K, Demetris AJ. Autoimmune liver disease: recurrence after liver transplantation. *Surg Clin North Am*. 1999;79:147.

Belenky A, Mor E, Bartal G, Atar E, Shapiro R, Bar-Nathan N, Bachar GN. Transhepatic balloon dilatation of early biliary strictures in pediatric liver transplantation: successful initial and mid-term outcome. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2004;27:491-4.

Bhanu S, Paolo ROS, Donaldson JS, Rigsby C, Neighbors K, Sperina RA, Alonso EM. Outcomes and risk factors for failure of radiologic treatment of biliary strictures in pediatric liver transplantation recipients. *Liver Transplant*. 2006;12:821-6.

Bourdeaux C, Darwish A, Jamart J, Tri TT, Janssen M, Lerut J, Otte JB, Sokal E, de Ville de Goyet J, Reding R. Living-related versus deceased donor pediatric liver transplantation: a multivariate analysis of technical and immunological complications in 235 recipients. *Am J Transplant*. 2007;7:440-7.

Brooks BK, Levy MF, Jennings LW, Abbasoglu O, Vodapally M, Goldstein RM, Husberg BS, Gonwa TA, Klintmalm GB. Influence of donor and recipient gender on the outcome of liver transplantation. *Transplantation*. 1996;62:1784-7.

Burhenne HJ. Dilatation of biliary tract strictures: a new roentgenologic technique. *Radiol Clin (Basel)*. 1975;44:153-9.

Burke DR, Lewis CA, Cardella JF, Citron SJ, Drooz AT, Haskal ZJ, Husted JW, McCowan TC, Van Moore A, Oglevie SB, Sacks D, Spies JB, Towbin RB, Bakal CW; Society of Interventional Radiology Standards of Practice Committee. Quality improvement guidelines for percutaneous transhepatic cholangiography and biliary drainage. *J Vasc Interv Radiol*. 2003;14:S243-6.

Candinas D, Gunson BK, Nightingale P, Hubscher S, McMaster P, Neuberger JM. Sex mismatch as a risk factor for chronic rejection of liver allografts. *Lancet*. 1995;346:1117-21.

Cerri GG, Magalhães Jr A. Aplicação do ultra-som no diagnóstico das lesões abdominais. *Anais Paul Med Cir*. 1980;707:43.

Citron SJ, Martin LG. Benign biliary strictures: treatment with percutaneous cholangioplasty. *Radiology*. 1991;1788:339-41.

Clavien PA, Sanabria JR, Strassberg SM. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery*. 1992;11:518-26.

Colombani PM, Cigarroa FG, Schwarz K, Wise B, Maley WE, Klein AS. Liver transplantation in infants younger than 1 year of age. *Ann Surg*. 1996;223:658-62.

Colonna JO, Shaked A, Gomes AS, Colquhoun SD, Jurim O, McDiarmid SV, Millis JM, Goldstein L1, Busuttil RW. Biliary strictures complicating liver transplantation: incidence, pathogenesis, management, and outcome. *Ann Surg*. 1992;216:344-50.

Couinaud C. Le foie. In: Etudes anatomiques et chirurgicales. Paris: Masson; 1957.

Culp WC, McCowan TC, Lieberman RP, Goertzen TC, LeVeen RF. Treatment of biliary strictures with metallic stents in liver transplant recipients. *J Vasc Interv Radiol*. 1996;7:457-8.

Chang JM, Lee JM, Suh KS. Biliary complications in living donor liver transplantation: imaging findings and the roles of interventional procedures. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2005;28:756-67.

Chap Chap P, Carone Filho E. Transplante hepático. In: Carvalho WB. *Terapia intensiva pediátrica*. São Paulo: Atheneu; 2006. Cap. 79, p.1391-409.

Chardot C, Herrera JM, Debray D, Branchereau S, De Dreuzy O, Dartayet B, Norwood P, Lambert T, Pariente D, Gauthier F, Valayer J. Portal vein complications after liver transplantation for biliary atresia. *Liver Transplant Surg*. 1997;3:351-8.

Chardot C. Biliary atresia. *Orphanet J Rare Dis*. 2006;1:28.

Choo SW, Shin SW, Do YS, Liu WC, Park KB, Sung YM, Choo IW. The balloon dilatation end large profile catheter maintenance method for the management of the bile duct stricture following liver transplantation. *Korean J Radiol*. 2006;7:41-9.

Choo SW, Shin SW, Do YS, Liu WC, Park KB, Sung YM, Choo IW. The balloon dilatation and large profile catheter maintenance method for the management of the bile duct stricture following liver transplantation. *Korean J Radiol.* 2006;7:41-9.

de Campos T, Parreira JG, de Moricz A, Rego RE, Silva RA, Pacheco Junior AM. Predictors of choledocholithiasis in patients sustaining gallstones. *Rev Assoc Med Bras.* 2004;50:188-94.

Demetris AJ, Batts KP, Dhillon AP, Ferrell L, Fung J, Geller SA, Hart J, et al. Bunff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. *Hepatology.* 1997;25:658-63.

Desmet VJ. Vanishing bile duct disorders. In: Boyer JL, Ockner RK, editors. *Progress in liver disease*, v. 10. Philadelphia: Saunders; 1992. Chap. 5, p. 89-121.

Egawa H, Inomata Uemoto S, Asonuma K, Kiuchi T, Fujita E, Hayashi M, Matamoros MA, Itou K, Tanaka K. Biliary anastomotic complications in 400 living related liver transplantation. *World J Surg.* 2001;25:1300-7.

Egawa H, Uemoto S, Inomata Y, Shapiro AM, Asonuma K, Kiuchi T, Okajima H, Itou K, Tanaka K. Biliary complications in pediatric living related liver transplantation. *Surgery.* 1998; 124:901-10.

Euvradis S, Kanitaki. J Skin cancers after liver transplantation: what to do? *J Hepatol.* 2006;44:27-32.

Evans RW, Manninen DL, Dong FB. An economic analysis of liver transplantation. Costs, insurance coverage, and reimbursement. *Gastroenterol Clin North Am.* 1993;22:151-73.

Ferrucci JT, Mueller PR, Harbin WP. Percutaneous transhepatic biliary drainage: technique, results, and applications. *Radiology.* 1980;135:1-13.

Foerster EC, Hoepffner N, Domschke W. Bridging of benign choledochal stenoses by endoscopic retrograde implantation of mesh stents. *Endoscopy*. 1991;233):133-5.

Fujita S, Kim ID, Uryuhara K, Asonuma K, Egawa H, Kiuchi T, Hayashi M, Uemeto S, Inomata Y, Tanaka K. Hepatic grafts from live donors: donor morbidity for 470 cases of live donation. *Transplant Int*. 2000;13:333-9.

Fusai G, Dhaliwal P, Rolando N, Sabin CA, Patch D, Davidson BR, Burroughs AK, Rolles K. Incidence and risk factors for the development of prolonged and severe intrahepatic cholestasis after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2006;12:1626-33.

Gallacher DJ, Kadir S, Kaufman SL, Mitchell SE, Kinnison ML, Chang R, Adams P, White RI Jr, Cameron JL. Nonoperative management of benign postoperative biliary strictures. *Radiology*. 1985;156:625-9.

Gayotto LCC, Melo ES. Patologia hepática. Hand out, Curso curto (CC14). In: XXII Congresso Brasileiro de Patología, 1999.

Gordon RL, Ring EJ, La Berge JM, Doherty MM. Malignant biliary obstruction: treatment with expandable metallic stents – follow-up of 50 consecutive patients. *Radiology*. 1992;182:697-701.

Gordon RL. Benign biliary obstruction. In: Baum S, Pentecost MJ. *Abrams angiography interventional radiology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.

Greif F, Bronsther OL, Van Thiel DH, Casavilla A, Iwatsuki S, Tzakis A, Todo S, Fung JJ, Starzl TE. The incidence, timing and management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Ann Surg*. 1994;219:40-5.

Halme L, Hockerstedt K, Lautenschlager I. Cytomegalovirus infection and development of biliary complications after liver transplantation. *Transplantation. J Pediatr Surg.* 2003;75:1853-8.

Heffron TG, Emond JC, Whittington PF, Thistlethwaite JR, Stevens L, Piper J, Whittington S, Broelsch CE. Biliary complications in pediatric liver transplantation, a comparison of reduced-size and whole grafts. *Transplantation.* 1992;53:391-5.

Helmke K. Sonografic evaluation during and after pediatric liver transplantation. In: Bücheler E, Nicolas V, Broelsch CE, Rogiers X, Krupski G. *Diagnostic and interventional radiology in liver transplantation.* Germany: Springer; 2000. p. 245-7.

Hertzler GL, Millikan WJ. The surgical pathologist's role in liver transplantation. *Arch Pathol Lab Med.* 1991;115:273-82.

Hutson DG, Russel E, Schiff E, Levi JJ, Jeffers L, Zeppa R. Balloon dilatation of biliary strictures through a choledochojeuno-cutaneous fistula. *Ann Surg.* 1984;199:637-47.

Irving JD, Adam A, Dick R, Dondelinger RF, Lunderquist A, Roche A. Gianturco expandable metallic biliary stents: results of a European clinical trial. *Radiology.* 1989;172:321-6.

Kawachi S, Shimazu M, Wakabayashi G, Hoshino K, Tanabe M, Yoshida M, Morikawa Y, Kitajima M. Biliary complications in adult living donor liver transplantation with duct-to-duct hepaticocholedochostomy or Roux-en-Y hepaticojejunostomy biliary reconstruction. *Surgery.* 2002;132:48-56.

Kling K, Lau H, Colombani P. Biliary complications of living related pediatric liver transplant patients. *Pediatr Transplant.* 2004;8:178-84.

Kotlyar DS, Campbell MS, Reddy KR. Recurrence of diseases following orthotopic liver transplantation. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1370-8. Erratum in: *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1944.

Kowdley KV, Fawaz KA, Kaplan MM. Extrahepatic biliary stricture associated with cytomegalovirus disease in a liver transplantation. *Transplant Int*. 1996;9:161.

Kuo PC, Lewis WD, Stokes K, Pleskow D, Simpson MA, Jenkins RL. A comparison of operation, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, and percutaneous transhepatic cholangiography in biliary complications after hepatic transplantation. *J Am Coll Surg*. 1994;179:177-81.

Lallier M, St-Vil D, Luks GI, Laberge JM, Bensoussan AL, Guttman FM, Blanchard H. Biliary tract complications in pediatric orthotopic liver transplantation. *J Pediatr Surg*. 1993;28:1102-5.

Laukkarinen J, Nordback I, Mikkonen J, Kärkkäinen P, Sand J. A novel biodegradable biliary stent in the endoscopic treatment of cystic-duct leakage after cholecystectomy. *Gastrointest Endosc*. 2007;65:1063-8.

Lerut J, Gordon RD, Iwatsuki S, Esquivel CO, Todo S, Tzakis A, Starzl TE. Biliary tract complications in human orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 1987;43:47-51.

Letourneau JG, Hunter DW, Ascher NL, Roberts JP, Payne WD, Thompson WM, Najarian JS, Castaneda-Zuniga WR, Day DL. Biliary complications after liver transplantation in children. *Radiology*. 1998;170:1095-9.

Letourneau JG, Hunter DW, Asher NL, Roberts JP, Payne WD, Thompson WM, Najarian JS, Castaneda-Zuniga WR, Day DL. Biliary complications after liver transplantation in children. *Radiology*. 1989;170(3 Pt 2):1095-9.

Letourneau JG, Hunter DW, Payne WD, Day DL. Pictorial essay. Imaging of and intervention for biliary complications after hepatic transplantation. *AJR Am J Roentgenol*. 1990;154:729-33.

Lopez-Santamaria M, Martinez L, Hierro L, Gamez M, Murcia J, Camarena C, De la Vega A, Frauca E, Jara P, Diaz M, Berrocal T, Prieto C, Garzon G, Tovar JA. Late biliary complications in pediatric liver transplantation. *J Pediatr Surg*. 1999;34:316-20.

Lorenz JM, Denison G, Funaki B, Leef JA, Van Ha T, Rosenblum JD. Balloon dilatation of biliary-enteric stricture in children. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;184:151-5.

Lorenz JM, Funaki B, Leef JA, Rosenblum JD, VanHa T. Percutaneous transhepatic cholangiography and biliary drainage in pediatric liver transplant patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;176:761-5.

Ludwig J, Lefkowitz JH. Histopathology of the liver following transplantation, In: Maddrey WC, Schiff ER, Sonell MF. *Transplantation of the liver*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p 229-50.

Maccioni F, Rossi M, Salvatori FM, Ricci P, Bezzi M, Rossi P. Metallic stents in benign biliary strictures: three-year follow-up. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 1992;15:360-6.

Maksoud JG, Tanuri, U, Santos MM, Ayoub AAR, Silva MM, Maksoud Filho JG, Velhote MCP, Gibelli NEM, Pinh ML. Transplante de fígado. In: Maksoud JG. *Cirurgia pediátrica*. São Paulo: Revinter, 1997. Cap. 56, p. 674-82.

Maminen PH. Anaesthesia outside the operating room. *Can J Anaesth*. 1991;38:126-9.

McDiarmid SV, Jordan S, Kim GS, Toyoda M, Goss JA, Vargas JH, Martín MG, Bahar R, Maxfield AL, Ament ME, Busuttil RW, Lee GS. Prevention and preemptive therapy of postransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant recipients. *Transplantation*. 1998;66:1604-11.

McDonald ML, Farnell MB, Nagorney DM, Ilstrup DM, Kutch JM. Benign biliary strictures: repair and outcome with a contemporary approach. *Surgery*. 1995;118:582-90.

Melnick JL, Adam E, DeBacker ME. Possible role of cytomegalovirus infection in atherogenesis. *JAMA*. 1990;263:2204.

Messite Jr JM, Mackenzie RA, Nugent M. Anestesia em locais remotos. In: Miller RD. *Anestesia*. 3a ed. São Paulo: Artes Médicas; 1993. p. 2061-88.

Mies S, Baía CES, Almeida MD, Della Guardiã B, Ferraz LR, Lallé MP, Massarollo PCB, Mies AONGF, Pereira OI, Quintela E, Zan ASC, Raia S. Twenty years of liver transplantation in Brazil. *Transplant Proc*. 2006;38:1909-10.

Migliazza L, Lopez Santamaría M, Murcia J, Gamez M, Clavijo J, Camarena C, Hierro L, Frauca E, de la Vega A, Diaz M, Jara P, Tovar JA. Long term survival expectancy after liver transplantation in children. *J Pediatr Surg*. 2000;35:5-7; discussion 7-8.

Moench C, Otto G. Ischemic type biliary lesions in histidine-tryptophan-ketoglutarate (HTK) preserved liver grafts. *Int J Artif Organs*. 2006;29:329-34.

Molnar W, Stockum AE. Transhepatic dilatation of choledochoenterostomy strictures. *Radiology*. 1978;129:59-64.

Moore AV, Illescas FF, Mills SR, Wertman DE, Heaston DK, Newman GE, Zuger JH, Salmon RB, Dunnick NR. Percutaneous dilation of benign biliary strictures. *Radiology*. 1987;163:625-8.

Mueller PR, Ferrucci JT Jr, Teplick SK, vanSonnenberg E, Haskin PH, Butch RJ, Papanicolaou N. Biliary stent endoprosthesis: analysis of complications in 113 patients. *Radiology*. 1985;156:637-9.

Mueller PR, van Sonnenberg E, Ferrucci JT Jr, Weyman PJ, Butch RJ, Malt RA, Burhenne HJ. Biliary stricture dilatation: multicenter review of clinical management in 73 patients. *Radiology*. 1986;160:17-22.

Muraoka N, Uematsu H, Yamanouchi E, Kinoshita K, Takeda T, Ihara N, Matsunami H, Itoh H. Yamanouchi magnetic compression anastomosis for bilioenteric anastomotic stricture after living-donor liver transplantation. *J Vasc Interv Radiol*. 2005;16:1263-7.

Neugarten J, Silbiger SR. The impact of gender on renal transplantation. *Transplantation*. 1994;58:1145.

Nishida S, Kato T, Levi D, Naveen M, Thierry B, Vianna R, Selvaggi G, Buitrago E, Al-Niami A, Nakamura N, Vaidya A, Nery J, Tzakis A. Effect of protocol Doppler ultrasonography and urgent revascularization on early hepatic artery thrombosis after paediatric liver transplantation. *Arch Surg*. 2002;137:1279-83.

Nuernberg D, Ignee A, Dietrich CF. Ultrasound in gastroenterology. Biliopancreatic system *Med Klin* (Munich). 2007;102:112-26.

Orons PD, Sheng R, Zajko AB. Hepatic artery stenosis in liver transplant recipients: prevalence and cholangiographic appearance of associated biliary complications. *AJR Am J Roentgenol*. 1995;165:1145-9.

Otte JB, Goyet JV, Reding R, Sokol E, Lerut J, Vanormelingen P, Janssen M. Living related donor liver transplantation in children: the Brussels experience. *Transplant Proc*. 1996;28:2378-9.

Otte JB. History of pediatric liver transplantation. Where are coming from? Where do we stand? *Pediatr Transplant*. 2002;6:378-87.

Park JS, Kim MH, 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;57:78-85.

Peclet MH, Ryckman FC, Pederson SH, Dittrich VS, Heubi JE, Farrell M, Balistreri WF, Ziegler MM. The spectrum of bile duct complications in pediatric liver transplantation. *J Pediatr Surg*. 1994;29:214-9.

Pellegrini CA, Thomas MJ, Way LW. Recurrent biliary stricture: patterns of recurrence and outcome of surgical therapy. *Am J Surg*. 1984;147:175-80.

Petersen BD, Maxfield SR, Ivancev K, Uchida BT, Rabkin JM, Rösch J. Biliary strictures in hepatic transplantation: treatment with self-expanding Z stents. *J Vasc Interv Radiol*. 1996;7:221-8.

Piolanti M, Fabbro E, Pascali E, Rossi C, Caputo M, Varotti G, Papa S, Grazi G, Gavelli G. CT angiography for the evaluation of adult orthotopic liver transplantation arterial complications. *Radiol Med (Torino)*. 2001;102:348-56

Pitt HA, Kauffman SL, Coleman J, White RI, Cameron JL. Benign postoperative biliary strictures. *Ann Surg*. 1989;210:417-25.

Portmann B, Koukoulis G. Pathology of the liver allograft. *Curr Top Pathol*. 1999;92:61-105.

Rerknimitr R, Sherman S, Forgel 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;55:224-31.

Rose SC, Andre MP, Roberts AC, Kinney TB, Valji K, Ronaghi AH, Hassanein TI, Lavine JE, Hart ME, Khanna A. Integral role of interventional radiology in the development of a pediatric liver transplantation program. *Pediatr Transplant*. 2001;5:331-8.

Rossaro L, Haj H, Inturri P, Salvagnini M, Boccagni P, Burra P, Naccarato R. Preservation of the liver with the University of Wisconsin solution. Clinical and experimental aspects. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 1991;37:177-85.

Rossi P, Salvatori FM, Cameron JL, Maccioni F, Porcaro ML, Ricci P. Percutaneous management of benign biliary strictures with balloon dilation and self-expanding metallic stents. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 1990;13:231-9.

Saad WEA, Saad NEA, Davies MG, Lee DE, Patel NC, Sahler LG, Kitanosono T, Sasson T, Waldman DL. Transhepatic balloon dilatation of anastomotic biliary strictures in liver transplant recipients: the significance of a patent hepatic artery. *JVIR*. 2005;16:1221-8.

Salomonowitz E, Castañeda-Zuniga WR, Lund G, Cragg AH, Hunter DW, Coleman CC, Amplatz K. Balloon dilatation of benign biliary strictures. *Radiology*. 1984;151:613-6.

Salvalaggio PR, Bambini DA, Donaldson J, Saker M, Whittington PF, Alonso EM, Superina RA. Simultaneous surgical and interventional radiological approach to treat complicated biliary strictures after pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2004;8:513-6.

Salvalaggio PRO, Whittington PF, Alonso EM, Superina RA. Presence of multiple bile ducts in liver graft increases the incidence of biliary complications in pediatric liver transplantation. *Liver Transplant*. 2005;11:162-6.

Sanchez-Urdazpal L, Batts KP, Gore GJ, Moore SB, Sterioff S, Wiesner GJ, Moore SB, Sterioff S, Wiesner RH, Krom RAF. Increased bile duct complications in liver transplantation across the ABO barrier. *Ann Surg*. 1993;218:152-8.

Sanchez-Urdazpal L, Batts KP, Gores GJ, Moore SB, Sterioff S, Wiesner RH, Krom RA. Increased bile duct complications in liver transplantation across the ABO barrier. *Ann Surg*. 1993;218:152.

Savader SJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Lund GB, Mitchell SE, Venbrux AC. The biliary manometric perfusion test and clinical trial-long-term predictive value of success after treatment of bile duct strictures: ten-year experience. *J Vasc Interv Radiol*. 1998;9:976-85.

Schafer DF. Looking back, looking forward. In: Maddrey WC, Schiff ER, Sonell MF. *Transplantation of the liver*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott: Williams & Wilkins; 2001. p 1-3.

Schindel D, Dunn S, Casas A, Billmire D, Vinocur C, Weintraub W. Characterization and treatment of biliary anastomotic stricture after segmental liver transplantation. *J Pediatr Surg*. 2000;35:940-2.

Schlitt HJ, Meier PN, Nashan B, Oldhafer KJ, Boeker K, Flemming P, Raab R, Manns MP, Pichlmayr R. Reconstructive surgery for ischemic-type lesions at the bile duct bifurcation after liver transplantation. *Ann Surg*. 1999;229:137-45.

Sher LS, Cosenza CA, Michel J, Makowka L, Miller CM, Schwartz ME, Busuttil R, McDiarmid S, Burdick JF, Klein AS, Esquivel C, Klintmalm G, Levy M, Roberts JP, Lake JR, Kalayoglu M, D'Alessandro AM, Gordon RD, Stieber AC, Shaw BW, Thistlethwaite JR, Whittington P, Wiesner RH, Porayko M, Cosimi AB. Efficacy of tacrolimus as rescue therapy for chronic rejection in orthotopic liver transplantation: a report of the Us Multicenter Liver Study Group. *Transplantation*. 1997;64:258-63.

Sherlock S, Biópsia hepática. In: Sherlock S, Dooley J. *Doenças do fígado e do sistema biliar*. Rio de Janeiro: Guanbara Koogan; 2004.

Slifkin M, Doron S, Snyderman DR. Viral prophylaxis in organ transplant patients. *Drugs*. 2004;54:2763-92.

Smith I, McCulloch DA. Anesthesia outside the operating room, In: White PF. *Ambulatory anesthesia and surgery*. Philadelphia: WB Saunders; 1997. Chap.14, p.220-32.

Snover DC. Problems in the interpretation of liver biopsies after liver transplantation. *Am J Clin Pathol*. 1989;13(1): 31-8.

Starzl TE, Marchiorio TL, von Kaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet*. 1963;117:659

Starzl TE. *Experience in hepatic transplantation*. Philadelphia: W. B. Saunders; 1969

Stratta RJ, Wood RP, Langnas AN, Hollins RR, Bruder KJ, Donovan JP, Burnett DA, Lieberman RP, Lund GB, Pillel TJ. Diagnosis and treatment of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Surgery*. 1989;106:675-84.

Sung RS, Campbell DA, Rudich SM, Punch JD, Shieck VL, Armstrong JM, Ford E, Sullivan P, Dasika NL, Magee JC. Long term follow-up of percutaneous transhepatic balloon cholangioplasty in the management of biliary strictures after liver transplantation. *Transplantation*. 2004;77:110-5.

Sunku B, Salvalaggio PRO, Donaldson JS, Rigsby CK, Neighbours K, Sperina RS, Alonso EM. Outcomes and risk factors for failure of radiologic treatment of biliary strictures in pediatric liver transplantation recipients. *Liver Transplant*. 2006;12:821-6.

Sutcliffe R, Maguire D, Mróz A, Portmann B, O'Grady J, Bowles M, Muiesan P, Rela M, Heaton N. Bile duct strictures after adult liver transplantation: a role for biliary reconstructive surgery? *Liver Transplant*. 2004;10:928-34.

Tanaka K, Uemoto S, Tokunaga Y, Fujita S, Sano K, Nishizawa T, Sawada H, Shirahase I, Kim HJ, Yamaoka Y, et al. Surgical techniques and innovations in living related liver transplantation. *Ann Surg*. 1993;217:82-91.

Tanaka K. Incidence and management of biliary strictures in living-related donor graft. *Pediatr Transplant*. 2002;6:452-5.

Tannuri U, Velhote MC, Santos MM, Gibelli NE, Ayoub AA, Maksoud-Filho JG, Silva MM, Pinho ML, Miyatani HT, Maksoud JG. Pediatric liver transplantation: fourteen years of experience at the Children Institute in São Paulo, Brazil. *Transpl Proc*. 2004;36:941-2.

Testa G, Malago M, Boelseh CE. Complications of biliary tract complications in liver transplantation. *World J Surg*. 2001;25:1296-9.

Toledo J. Doenças do fígado e das vias biliares-icterícias. In: Nogueira Jr A, editor. *Doenças do aparelho digestivo*. Rio de Janeiro: Byk-Prociencx; 1981. p. 219-29.

Uchida Y, Kasahara M, Egawa H, Takada Y, Ogawa K, Ogura Y, Uryuhara K, Morioka D, Sakamoto S, Inomata Y, Kamiyama Y, Tanaka K. Long-term outcome of adult-to-adult living donor liver transplantation for post-Kasai biliary atresia. *Am J Transplant*. 2006;6:2443-8.

Valayer J, Chardot C. Atrésie des voies biliaires. In: Encyclopédie Médico Chirurgicale. *Techniques chirurgicales – appareil digestif*. Paris; 2002. p. 40-890;1-11.

Vega PJ, Llanillo LH. Transplante hepático em pediatria. In: Silva LR. *Urgências clínicas e cirúrgicas em gastroenterologia e hepatologia pediátricas*. Rio de Janeiro: Medsi; 2004. Cap. 81, p. 839-54.

Verdonk RC, Buis CI, Haagsma EB. Biliary complications after liver transplantation: a review. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 2006;243:89-101.

Vilca Melendez H, Vougas V, Muiesan P, Andreani P, Mieli-Vergani G, Rela M, Heaton ND. Bowel perforation after paediatric orthotopic liver transplantattion. *Transplant Int*. 1998;11:301-4.

Wadstrom J, Rogiers X, Malago M, Fisher L, Langwieler TE, Pollock S, Latta A, Burdelski M, Broelsch CE. Experience from the first 30 living related liver transplant in Hamburg. *Transplant Proc*. 1995;27:1173.

Ward EM, Kiely MJ, Mauss TP, Weisner RH, Krom RA. Hilar biliary strictures after liver transplantation: cholangiography and percutaneous treatment. *Radiology*. 1990;177:259-63.

Warren KA, Mountain JC, Midell AI. Management of strictures of the biliary tract. *Surg Clin North Am*. 1971;51:711-31.

Weill FS. *Ultrasonography of digestive diseases*. St. Louis: C. V. Mosby; 1978.

Welch CS. A note on transplantation of whole liver in dogs. *Transpl Bull.* 1955;2:54.

Williams HJ, Bender CE, May GR. Benign postoperative biliary strictures: dilatation with fluoroscopic guidance. *Radiology.* 1987;163:629-34.

Winston DJ, Emmanouilides C, Busuttil RW. Infections in liver transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 1995;21:1077-89.

Younes BS, McDiarmid SV, Martin MG, Vargas JH, Goss JA, Busuttil RW, Ament ME. The effect of immunosupression on posttransplantation lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant patients. *Transplantation.* 2000;70:94-9.

Zajko AB, Campbell WL, Bron KM, Lecky JW, Iwatsuki S, Shaw BW Jr, Starzl TE. Cholangiography and interventional biliary radiology in adult liver transplantation. *AJR Am J Roentgenol.* 1985;144:127-33

Zajko AB, Campbell WL, Bron LM, Schade RR, Koneru B, Van Thiel DH. Diagnostic and interventional radiology in liver transplantation. *Gastroenterol Clin North Am.* 1988;17:105-43.

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;12:88-94.