

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia

JULIANO FÉLIX CASTRO

**ASSOCIAÇÃO DA INFECÇÃO POR CITOMEGALOVÍRUS E
ESTENOSE BILIAR EM PACIENTES SUBMETIDOS A
TRANSPLANTE HEPÁTICO**

Belo Horizonte - MG

2020

Juliano Félix Castro

**ASSOCIAÇÃO DA INFECÇÃO POR CITOMEGALOVÍRUS E
ESTENOSE BILIAR EM PACIENTES SUBMETIDOS A
TRANSPLANTE HEPÁTICO**

Dissertação a ser apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Cristiano Xavier Lima

Belo Horizonte – MG

2020

Castro, Juliano Félix.

C355a Associação da infecção por Citomegalovírus e Estenose Biliar em pacientes submetidos a Transplante Hepático [manuscrito]. / Juliano Félix Castro. - - Belo Horizonte: 2020. 68f.

Orientador (a): Cristiano Xavier Lima.

Área de concentração: Resposta Inflamatória à agressão Tecidual.

Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Citomegalovirus. 2. Doenças Biliares. 3. Transplante de Fígado. 4. Dissertação Acadêmica. I. Lima, Cristiano Xavier. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WI 770

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA

FOLHA DE APROVAÇÃO

**ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO DA INFECÇÃO POR CITOMEGALOVÍRUS E ESTENOSE BILIAR EM PACIENTES
SUBMETIDOS A TRANSPLANTE HEPÁTICO E SUA PREVALÊNCIA**

JULIANO FELIX CASTRO

Dissertação de Mestrado defendida e aprovada, no dia nove de setembro de dois mil e vinte, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA da Universidade Federal de Minas Gerais constituída pelos seguintes professores:

MARCELO MOURA LINHARES

UNIFESP

LUCIANA COSTA FARIA

UFMG

AGNALDO SOARES LIMA

UFMG

CRISTIANO XAVIER LIMA - Orientador

UFMG

Belo Horizonte, 09 de setembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por Luciana Costa Faria, Professora do Magistério Superior, em 09/09/2020, às 21:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por Agnaldo Soares Lima, Professor Magistério Superior - Voluntário, em 09/09/2020, às 21:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por Cristiano Xavier Lima, Professor do Magistério Superior, em 09/09/2020, às 22:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por Marcelo Moura Linhares, Usuário Externo, em 28/09/2020, às 12:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_confirmitid_cnpj_usuario_externo=0, informando o código verificador 0245152 e o código CRC 621001BA.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora: Profa. Dra. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Prof. Dr. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Dr. Fabio Alves da Silva Junior

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Dr. Mário Fernando Montenegro Campos

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Dr. Humberto José Alves

Vice-Diretora da Faculdade de Medicina: Profa. Dra. Alamanda Kfoury Pereira

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Profa. Dra. Eli Iola Gurgel
Andrade

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia e Oftalmologia:
Profa. Dra. Vivian Resende

Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia e Oftalmologia:
Prof. Dr. Túlio de Pinho Navarro

Chefe do Departamento de Cirurgia: Prof. Dr. Marco Antônio Gonçalves Rodrigues

Chefe do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia: Prof. Dr.
Sebastião Croenemberger Sobrinho

Dedicatória

A minha esposa Camila, minha filha Beatriz, pelo apoio incondicional e carinho nesse momento. Por compreender minha ausência, estimular o enfrentamento de desafios e almejar sempre grandes conquistas.

Aos meus pais, José Torres e Maria do Carmo, pelas palavras de incentivo, pelos exemplos de determinação e de dedicação.

Ao meu irmão, Guilherme grande amigo e parceiro.

Agradecimentos

A Deus por ter me dado força e persistência durante todo o período de estudos e trabalhos incansáveis.

A minha esposa Camila pelo companheirismo, sabedoria e paciência nos momentos mais difíceis. Por compreender a necessidade de concluir esse projeto e me dar força diariamente para que ele se tornasse realidade.

A minha filha, Beatriz que chegou durante este período e foi motivo de inspiração, de força e persistência.

Aos meus pais José Torres e Maria do Carmo pela minha educação, minha formação e pelo apoio incondicional a todos os meus projetos.

Ao meu irmão Guilherme, pelo exemplo de pessoa, pelo respeito e convivência.

Ao meu mestre, amigo e orientador Prof. Cristiano Xavier por acreditar e confiar em mim. Diante das dificuldades e dos momentos difíceis da nossa rotina encontrou o caminho e me ofereceu esta brilhante oportunidade.

Ao Grupo de Transplantes de Fígado do Hospital Felício Rocho, em especial ao Dr. Antônio Márcio, pela grande disponibilidade e ajuda no levantamento dos dados necessários para esse trabalho. A Dra. Rosângela Teixeira pelo auxílio nas revisões e conselhos fundamentais na elaboração da dissertação.

A todos envolvidos ofereço mais que agradecimento, meu respeito e gratidão.

Resumo

INTRODUÇÃO: O transplante hepático é o tratamento de escolha da doença hepática terminal. Apesar dos avanços técnicos, o transplante ainda enfrenta complicações que impactam na sobrevida e qualidade de vida dos pacientes. Entre as complicações pós-transplante, as estenoses biliares e complicações infecciosas são as mais frequentes. As estenoses biliares são classificadas como anastomóticas e não-anastomóticas. Diversos fatores estão relacionados ao surgimento de estenoses biliares, como infecção por CMV, tempo de isquemia fria prolongado, idade do doador, MELD, entre outros. **OBJETIVOS:** Avaliar a associação da infecção por citomegalovírus no desenvolvimento de estenose biliar em pacientes submetidos ao transplante hepático. **MÉTODOS:** Estudo de coorte retrospectivo de 175 pacientes submetidos a transplante hepático no Hospital Felício Rocho durante o período de janeiro 2011 a setembro de 2017. **RESULTADOS:** 201 pacientes foram transplantados no Hospital Felício Rocho no período de Janeiro de 2011 a Setembro de 2017. Dentre estes, 175 foram incluídos neste trabalho. A idade média dos receptores foi de 54 anos, 129/175 (73,7%) eram do sexo masculino. 21/175 (12%) desenvolveram complicações biliares sendo que 9/175 (5,1%) apresentaram mais de uma complicação. A principal complicação biliar foi estenose (9,1%), seguida de colangite, fístula (2,8%) e cálculo (2,2%). Dentre as complicações biliares 16/21 (76%) pacientes desenvolveram estenose sendo 14/16 (87,5%) do tipo anastomóticas e 02/16 (12,5%) do tipo não-anastomóticas. A infecção por CMV foi confirmada em 40/175 (22,9%) pacientes. Entre os pacientes CMV positivos, 2/40 pacientes (5%) desenvolveram complicações biliares após o diagnóstico de CMV. Na análise univariada, a presença de CMV prévio apresentou associação com desenvolvimento

de complicações biliares ($p=0,014$), bem como estenose em geral ($p=0,008$). No entanto na avaliação multivariada não houve significância, bem como o tipo de estenose. A média MELD no grupo dos pacientes que desenvolveram estenose biliar foi 21, enquanto a média MELD no grupo dos pacientes que não desenvolveram foi 17 ($p=0,033$). Dentre os demais fatores avaliados (Idade do doador, Idade do receptor, Na doador, TIF, trombose de artéria e MELD), apenas o MELD > 21 se apresentou como fator de risco independente para o desenvolvimento de complicações biliares em geral ($p=0,013$) e estenose biliar ($p=0,019$) na análise multivariada. **CONCLUSÃO:** A infecção por CMV não apresentou associação para o desenvolvimento de estenose biliar não-anastomótica pós-transplante. Entretanto a presença de CMV, assim como MELD > 21 foram fatores de risco para o desenvolvimento de complicações biliares em geral e estenose biliar na análise univariada. Apenas MELD > 21 apresentou significância para o surgimento de complicações biliares e estenose na análise multivariada.

Palavras-chave: citomegalovírus, complicações biliares, estenose biliar, estenose não-anastomótica, transplante hepático

ABSTRACT

INTRODUCTION: Liver transplantation is the treatment of choice for end-liver stage disease. Despite technical advances, transplantation still faces complications that impact patients' survival and quality of life. Among post-transplant complications, biliary strictures and infectious complications are the most frequent. Biliary strictures are classified as anastomotic and non-anastomotic. Several factors are related to the appearance of biliary strictures, such as CMV infection, prolonged cold ischemia time, donor age, MELD, among others. **OBJECTIVES:** To evaluate the association of cytomegalovirus infection, as well as its prevalence in the development of biliary stenosis in patients undergoing liver transplantation. **METHODS:** Retrospective cohort study of 175 patients undergoing liver transplantation at the Felicio Rocho Hospital from January 2011 to September 2017. **RESULTS:** 201 patients were transplanted at the Felicio Rocho Hospital from January 2011 to September 2017. Among these, 175 were included in this study. The average age of the recipients was 54 years, 129/175 (73.7%) were male. 21/175 (12%) developed biliary complications and 9/175 (5.1%) had more than one complication. The main biliary complication was stenosis (9.1%), followed by cholangitis, fistula (2.8%) and calculus (2.2%). Among the biliary complications 16/21 (76%) patients developed stenosis, 14/16 (87.5%) of the anastomotic type and 02/16 (12.5%) of the non-anastomotic type. CMV infection was confirmed in 40/175 (22.9%) patients. Among CMV positive patients, 2/40 patients (5%) developed biliary complications after the diagnosis of CMV. In the univariate analysis, the presence of previous CMV was associated with the development of biliary complications ($p = 0.014$), as well as stenosis ($p = 0.008$). However, in the multivariate assessment there was no significance, as well as the type of stenosis. The average

MELD in the group of patients who developed biliary stenosis was 21, while the average MELD in the group of patients who did not develop was 17 ($p = 0.033$). Among the other factors evaluated (Age of the donor, Age of the recipient, sodium donor, CIT, thrombosis of the artery and MELD), only MELD > 21 presented itself as an independent risk factor for the development of biliary complications ($p = 0.013$) and biliary stenosis ($p = 0.019$) in the multivariate analysis. **CONCLUSION:** CMV infection was not associated with the development of post-transplant non-anastomotic biliary stenosis. However, the presence of CMV, as well as MELD > 21, were a risk factor for the development of biliary complications and biliary stenosis in univariate analysis. Only MELD > 21 showed significance for the appearance of biliary complications and stenosis in the multivariate analysis.

Keywords: cytomegalovirus, biliary complications, biliary stenosis, non-anastomotic stenosis, liver transplantation

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas de pacientes submetidos a transplante hepático no período de 2011 a 2017 no Hospital Felício Rocho em Belo Horizonte (MG) (n=175).....	18
Tabela 2 - Principais Indicações de Transplante Hepático no Hospital Felício Rocho no período de Janeiro de 2011 a Setembro de 2017.....	19
Tabela 3 - Características dos pacientes submetidos a transplante hepático e de seus doadores no Hospital Felício Rocho no período entre janeiro de 2011 a setembro de 2017 (n=175).....	20
Tabela 4 - Incidência das Complicações Biliares dos Pacientes submetidos a Transplante Hepático no Hospital Felício Rocho no período de Janeiro de 2011 a Setembro de 2017	21
Tabela 5 - Análise Univariada. Fatores de risco em pacientes submetidos a transplante hepático no Hospital Felício Rocho no período de 2011 a 2017.	23
Tabela 6 - Análise das variáveis quantitativas como fator de risco para o desenvolvimento de complicações biliares em pacientes submetidos ao transplante de fígado no hospital Felício Rocho no período de 2011 a 2017	25

Tabela 7 - Análise Univariada e Multivariada. Estimativa de Risco das variáveis para o desenvolvimento de complicações biliares em pacientes submetidos ao transplante de fígado no hospital Felício Rocho no período de 2011 a 2017..... 26

Tabela 8 - Análise Univariada. Fatores de risco para o desenvolvimento de estenose biliar em pacientes submetidos ao transplante de fígado no período de 2011 a 2017 no Hospital Felício Rocho26

Tabela 9 - Análise Univariada e Multivariada. Fatores de risco para o desenvolvimento de estenose biliar em pacientes submetidos ao transplante de fígado no hospital Felício Rocho no período de 2011 a 2017.....27

Tabela 10 - Análise da associação entre a infecção por CMV e a presença de estenose biliar anastomótica e não anastomótica em pacientes transplantados de fígado no Hospital Felício Rocho no período de 2011 a 2017.....28

Tabela 11 - Antigenemia dos pacientes com CMV prévio a estenose28

Lista de Gráficos

Gráfico 1 - Principais indicações de Transplante Hepático no Hospital Felício Rocho no período de Janeiro de 2011 a Setembro de 2017.....	20
Gráfico 2 - Boxplot. Comparação entre o MELD e complicações Biliares em pacientes submetidos a Transplante Hepático no Hospital Felício Rocho no período de 2011 a 2017.....	24
Gráfico 3 – Comparação Variáveis com Estenose Biliar nos pacientes submetidos a Transplante Hepático no Hospital Felício Rocho no período de Janeiro de 2011 a Setembro de 2017	27

Abreviaturas

BT	BILIRRUBINA TOTAL
CEP	COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA
CI	COLANGIOPATIA ISQUÊMICA
CMV	CITOMEGALOVÍRUS
COLANGIO-RM.....	COLANGIORRESSONÂNCIA MAGNÉTICA DO ABDOME SUPERIOR
CPRE.....	COLANGIOPANCREATOGRÁFIA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA
EA	ESTENOSE ANASTOMÓTICA
ENA	ESTENOSE NÃO-ANASTOMÓTICA
ME	MORTE ENCEFÁLICA
MELD	MODEL OF END-STAGE LIVER DISEASE
Na	SÓDIO
PCR	PARADA CARDIORRESPIRATÓRIA
TH	TRANSPLANTE HEPÁTICO
TIF	TEMPO DE ISQUEMIA FRIA

SUMÁRIO

1. Introdução	18
2. Revisão da Literatura.....	21
2.1. Classificação das estenoses pós-transplante hepático	23
2.1.1. Estenoses anastomóticas.....	23
2.1.2. Estenoses não-anastomóticas	24
2.2. Infecção por Citomegalovirus.....	25
3. Objetivos	29
3.1. Objetivo Geral	29
3.2. Objetivos Específicos.....	29
4. Métodos.....	30
4.1. Desenho do estudo e população	30
4.2. Coleta de dados.....	30
4.3. Aspectos Éticos.....	32
4.4 Análise Estatística.....	32
5. Resultados	33
6. Discussão.....	46
7. Conclusão	58
8. Considerações Finais.....	59
9. Referências Bibliográficas.....	60

1. Introdução

O transplante hepático (TH) é considerado a terapia de escolha para a doença hepática terminal, hepatite fulminante, entre outras hepatopatias graves. A primeira série de transplantes hepáticos com sucesso em seres humanos foi publicada por Starzl (STARZL et al., 1963). Desde então o TH vem apresentando resultados progressivamente melhores, com excelentes taxas de sobrevida, graças aos avanços da terapia imunossupressora, melhorias das técnicas cirúrgicas e das soluções de preservação dos órgãos e dos cuidados pós-operatórios (GASTACA et al., 2012; WELLING et al., 2014; KJENLEIN et al., 2015). Dados recentes da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), revelam sobrevida pós-transplante hepático em um ano de 74% e de 67% em cinco anos (REGISTRO BRASILEIRO DE TRANSPLANTES, 2018 disponível em www.abto.org.br).

As complicações pós-operatórias mais frequentes são a disfunção do enxerto, as rejeições aguda e crônica, as complicações infecciosas e biliares. Estima-se em 15% a incidência de complicações pós-operatórias, a despeito do aumento significativo dos números de centros transplantadores e da maior taxa de sobrevida dos pacientes transplantados (KONERU et al., 2006; GRAZIADEI et al., 2006).

Apesar da queda na incidência de complicações pós-transplante (GRAZIADEI et al., 2006; RANJAN et al., 2016), há grande impacto negativo na qualidade de vida e diminuição de sobrevida dos pacientes com estas complicações que, com frequência, requerem reinternações, intervenções cirúrgicas, endoscópicas e, em última instância, retransplante.

As complicações biliares estão entre os principais fatores que influenciam os resultados a longo prazo do TH. Entre essas, as mais frequentes são as estenoses

e as fístulas biliares, representando cerca de 30% de todas as complicações (THULUVATH et al., 2003; WOJCICKI et al., 2008; WELLING et al., 2008;).

As estenoses biliares são as complicações mais comuns e ocorrem geralmente no primeiro ano após o TH, entre o quinto ao oitavo mês (BOURGEOIS et al., 1995). No entanto, estudos recentes têm sugerido aumento de sua incidência incluindo o primeiro ano após o transplante (VERDONK et al., 2006).

Diversos fatores têm sido relacionados ao surgimento de estenose biliar pós-TH, como a idade avançada do doador, tempo prolongado de isquemia do órgão, tipo de doador, fatores anatômicos, técnica cirúrgica, presença de doença autoimune, episódios de rejeição, infecção por citomegalovírus (CMV), entre outros (VERDONK et al., 2006; SHARMA et al., 2008). A compreensão da relação causal entre esses fatores é de fundamental importância para estabelecer estratégias que visam diminuir o risco de desenvolvimento destas complicações.

A infecção por CMV permanece como uma das complicações infecciosas mais comuns entre os receptores de transplantes, com significativa morbidade e mortalidade (KOTTON, 2010). Sua incidência nos receptores de TH tem variado entre 22% a 62% (BOSCH, 2011; KIM, 2011).

Estudos experimentais têm mostrado que a presença de CMV em amostras de bile aumenta a destruição do epitélio biliar e, como consequência, pode estar relacionada ao desenvolvimento de estenoses biliares (KOWDLEY et al., 1996). No entanto, os resultados na literatura a respeito dessa associação ainda são conflitantes (GOTTHARDT et al., 2003; GUICHELAAR et al., 2003; PIRENNE et al., 2009).

Neste contexto, o objetivo do presente estudo foi investigar a associação de CMV e outros fatores de risco para o desenvolvimento de estenose biliar nos pacientes submetidos a transplante de fígado no Hospital Felício Rocho entre o período de Janeiro de 2011 e Setembro de 2017. Espera-se, com esta investigação,

contribuir para a maior compreensão da relação entre os principais fatores relacionados ao desenvolvimento de estenoses biliares em nosso meio. Dessa forma este estudo poderá sugerir o estabelecimento de estratégias com o objetivo de melhorar a sobrevida dos pacientes e dos enxertos.

2. Revisão da Literatura

O TH é considerado o tratamento de escolha para os pacientes com doença hepática em estágio terminal. Sua utilização, ainda experimental, teve início na década de 50 do século passado. Em 1955, Welch realizou o primeiro transplante heterotópico de fígado em modelo canino (WELCH, 1955). Em 1963, Thomas Starzl e cols. realizaram o primeiro TH em seres humanos, porém o paciente não sobreviveu (STARZL et al., 1963). O primeiro TH bem sucedido ocorreu ainda no grupo de Thomas Starzl em 1967 (STARZL et al., 1996). No entanto o uso de azatioprina e corticoesteróides como terapia imunossupressora associava-se a índices de sobrevida significativamente baixos.

Durante anos, o TH foi considerado procedimento experimental e restrito a poucos centros médicos do mundo. Com a descoberta da ciclosporina e, posteriormente, de novos imunossupressores, houve modificação significativa na sobrevida (BOREL et al., 1977; CALNE et al., 1981). Em 1983, a Conferência de Consenso do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos (NIH), em Washington, conferiu ao TH o status de método terapêutico de caráter assistencial (NIH: LIVER TRANSPLANTATION, 1984).

Concomitantemente, a seleção criteriosa de pacientes, os avanços das técnicas cirúrgicas, o surgimento de soluções de preservação de órgãos e os novos imunossupressores levaram à expansão de centros transplantadores e ao aumento significativo nas taxas de sobrevida, em torno de 80% no primeiro ano e mais de 70% em cinco anos pós-transplante. (MIGLIAZZA et al., 2000).

Silvano Raia realizou o primeiro transplante bem sucedido no Brasil em 1985 (Raia et al., 1989). Desde então o Brasil vem aumentando significativamente o número de transplantes e centros transplantadores. Entre os anos 1995 e 2009, por

exemplo houve um aumento de 890% do número de transplantes, passando de 133 para 1322 transplantes (ABTO, 2010, disponível em www.abto.org.br).

O Brasil é o segundo país em número absoluto de realização de transplantes de fígado, entre 35 países analisados, atrás apenas dos EUA. Em 2019, foram realizados em nosso país 2.253 transplantes de fígado. Resultados do Registro Brasileiro de Transplantes de 2019 revelam que a sobrevida dos pacientes em um ano é de 74% e, em cinco anos, 67%. Já a sobrevida do enxerto em um ano é de 72% e, em 05 anos, de 64% (REGISTRO BRASILEIRO DE TRANSPLANTES, 2020). Importante ressaltar que estes dados se referem aos serviços cujas equipes informaram 100% dos seus resultados, portanto estes dados podem não refletir a realidade.

Apesar dos avanços tecnológicos e da imunossupressão no TH, as complicações pós-transplante ainda permanecem como importante causa de morbidade e mortalidade (BUIS et al., 2006) e, entre essas, as complicações infecciosas e biliares são as principais.

As complicações biliares no pós-transplante hepático incluem grande espectro de anormalidades funcionais e anatômicas, como estenoses, fístulas, coledocolitíase e colangite (CASTALDO et al., 2007; HEIDENHAIN et al., 2009). A incidência global destas complicações variam de 10% a 30%, e a mortalidade em torno de 8% a 15% (CASTALDO et al., 2007). Conforme publicado por Halme e colaboradores, as complicações biliares estão presentes com maior frequência nos pacientes com infecção prévia ou concomitante por CMV (HALME et al., 2003). No entanto, acredita-se que o processo seja multifatorial, uma vez que há diversos fatores relacionados ao surgimento destas complicações, como a qualidade do enxerto, episódios de rejeição aguda e crônica, tempo de isquemia e fatores técnicos, entre outros.

Entendimentos a respeito dos mecanismos fundamentais para o desenvolvimento de estenose biliar vem sendo investigados há anos. Tem-se aventado que o epitélio biliar apresenta maior sensibilidade à isquemia quando comparado ao endotélio vascular e aos hepatócitos (NOACK, et al., 1993). Portanto as situações que ocasionam comprometimento da vascularização do epitélio biliar poderiam estar relacionados ao desenvolvimento de estenose biliar.

A maior compreensão dos fatores de risco para o desenvolvimento de estenose biliar no pós-transplante é, portanto, de suma importância para o estabelecimento de estratégias que contribuam para a melhoria na sobrevida dos pacientes e do enxerto, e redução de eventuais custos no tratamento dessas complicações.

2.1. Classificação das estenoses pós-transplante hepático

As estenoses biliares são classificadas em anastomóticas (EA) e não-anastomóticas (ENA). A incidência varia entre 5% a 15% em pacientes transplantados com enxertos de doadores por morte encefálica, e 5% a 32% em enxertos de transplantes intervivos e doadores por morte cardíaca (RYU et al., 2011). A maior incidência de estenoses em transplantes intervivos e doadores por morte cardíaca é entendida pelo menor diâmetro da via biliar a ser utilizada na reconstrução e o maior tempo de isquemia do órgão antes da reperfusão com as soluções de preservação respectivamente (GHANEKAR, et al., 2015).

2.1.1. Estenoses anastomóticas

As estenoses anastomóticas (EA) são definidas como um estreitamento focal ou segmentar ao nível da anastomose (colédoco-coledocostomia ou colédoco-jejunostomia). Em geral são isoladas, curtas e resultam da fibrose no sítio da

anastomose. Ocorrem em 5% a 10% dos pacientes transplantados, sendo que a maioria ocorre no primeiro ano após o transplante (WILLIAMS et al., 2009).

O surgimento da EA é atribuída a diversos fatores mas, principalmente, resulta da discrepância entre os diâmetros da via biliar entre o doador e o receptor ou da técnica utilizada. Desde o início da era do TH com Thomas Starzl em 1963, as estenoses biliares têm sido consideradas como o calcanhar de Aquiles no transplante (CALNE et al., 1976). Considerações importantes são feitas na literatura em relação às técnicas cirúrgicas adotadas na reconstrução, assim como sua relação com a incidência de complicações. Anastomoses término-terminais, posicionamento de dreno em T, colédoco-duodenostomia ou hepático-jejunostomia em Y-de-Roux são as técnicas disponíveis para realização da reconstrução do sistema biliar. Na maioria dos casos, a anastomose ducto-ducto é preferida desde que a via biliar seja saudável, e é realizada em torno de 90% dos transplantes com doador falecido (AKAMATSU, et al., 2011).

A fístula biliar tem sido descrita como fator de risco independente para o desenvolvimento de estenose pós-operatória (WELLING et al., 2008).

2.1.2. Estenoses não-anastomóticas

As estenoses não-anastomóticas (ENA) podem acometer qualquer segmento da árvore biliar, tanto intra quanto extra-hepática. Estima-se que a incidência da ENA varie entre 2% a 20% (WILLIAMS et al., 2009; SEEHOFER, 2013). Essas lesões podem ser decorrentes de lesões isquêmicas (trombose ou estenose da artéria hepática) ou não-isquêmica, que podem estar relacionadas a fatores imunológicos e infecciosos, conhecidas como colangiopatia isquêmica (CI). Portanto, a CI é uma condição caracterizada por múltiplas estenoses que comprometem o sistema biliar na ausência de trombose da artéria hepática e de EA (MOURAD et al., 2014).

A identificação dos fatores relacionados a CI permanece um desafio especialmente pelo aumento do risco de mortalidade, de 8% a 15%. Além disso, a CI tem importante impacto na qualidade de vida dos pacientes e no sistema econômico. Pacientes que desenvolvem CI apresentam maiores taxas de readmissão hospitalar, tempo prolongado de internação, repetidos procedimentos invasivos, cirurgias e até retransplante (MOURAD et al., 2014).

A taxa de falha dos enxertos que desenvolvem ENA são altas, podendo chegar a 50% (VERDONK et al., 2011), o que reforça a necessidade de se preocupar com a sua ocorrência. O mecanismo fisiopatológico da CI ainda é desconhecido. Entretanto, diversos fatores de risco têm sido identificados sugerindo etiologia multifatorial. Podem ser classificadas conforme os mecanismos de agressão em injúria tecidual por isquemia e reperfusão (tempo prolongado de isquemia fria, doador por morte cardíaca), lesão por mecanismo imunológico (incompatibilidade ABO, colangite esclerosante primária, infecção por CMV) e efeito citotóxico dos sais biliares (BUIS et al., 2006; OP DEN DRIES et al., 2011). Outros fatores são descritos na literatura, como idade avançada do doador (> 60 anos), presença de esteatose macrovesicular e o uso prolongado de aminas vasoativas (GASTACA et al., 2009; HARRING et al., 2011).

2.2. Infecção por Citomegalovirus

A primeira descrição do citomegalovírus foi feita por Ribbert et al, em 1904, através da observação de inclusões intracelulares homogêneas (RIBBERT et al., 1904).

Em 1956, Smith e colaboradores relataram pela primeira vez o isolamento do citomegalovírus em células humanas. O vírus foi isolado de glândulas salivares de crianças através do cultivo em fibroblastos humanos oriundos de tecido uterino, sendo então denominado “salivary gland virus”. Através de estudos das características

histopatológicas dos tecidos de pacientes infectados, Weller e cols. sugeriram o nome citomegalovírus (WELLER et al., 1960).

O citomegalovírus (CMV), também conhecido como herpesvírus humano do tipo 5 (HHV-5), pertence à família Herpesviridae, sub-família Betaherpesvirinae, gênero Citomegalovírus (PANUTTI, 2009). Trata-se de um vírus composto por quatro elementos fundamentais: o envelope, tegumento, capsídeo e genoma viral. Possui o maior genoma entre os herpesvírus, sendo composto por DNA de dupla fita linear capaz de codificar proteínas que exercem importante papel na resposta imune do hospedeiro (TAYLOR, 2003; CROUGH et al., 2009).

De distribuição universal, estima-se que a prevalência mundial de infecções pelo CMV em seres humanos varie entre 40% a 100%, especialmente nas duas primeiras décadas de vida (KRECH et al., 1973; HERFARTH et al., 2010; AGUADO et al., 2012). A prevalência está diretamente relacionada à condição sócio-econômica da população e ao desenvolvimento do país (SUASSUNA et al., 1995).

O CMV pode ocasionar doença sobre duas formas: destruição direta dos tecidos ou desencadeamento de resposta imunológica no hospedeiro. As manifestações indiretas são aquelas resultantes do efeito sobre o sistema imunológico e patogênico do vírus e as diretas resultam da ação viral direta nos tecidos, podendo ocorrer doença aguda ou crônica.

Estudos recentes evidenciam que o CMV é imunomodulador, podendo causar supressão significativa da imunidade celular pela produção de citocinas e fatores de crescimento em resposta à replicação viral. Essa condição predispõe o hospedeiro às infecções oportunistas (pneumonia por *P. carinii*, aspergilose pulmonar, sepse por *Listeria* e *Candida* sp.) e à rejeição do enxerto.

A síndrome associada diretamente ao CMV é semelhante à mononucleose infecciosa (síndrome mononucleose-like), e caracteriza-se clinicamente por sintomas

inespecíficos, como febre, mal-estar geral, adinamia, anorexia, mialgia, artralgia e cefaléia.

A grande peculiaridade do CMV é sua capacidade de permanecer junto do DNA das células do hospedeiro, porém sem replicação ativa, estabelecendo, portanto, um estado de latência que pode ser reativado em qualquer período da vida.

O CMV desenvolveu muitos mecanismos de escape ao reconhecimento imune pelo hospedeiro. Dos 252 genes que compõem seu DNA, 45 a 57 são responsáveis pela função de replicação (BHAT et al., 2015; CROUGH et al., 2009), enquanto as demais proteínas se incumbem da modulação das respostas celulares e imunológicas do hospedeiro.

A transmissão viral ocorre através do contato íntimo entre as pessoas, uma vez que o vírus está presente em quase todos os líquidos e secreções corporais (saliva, sangue, sêmen, fezes, lágrimas, etc.) (BALE et al., 2012). A infecção primária pode ocorrer no período pré-natal, perinatal ou pós-natal, tanto por vias naturais como iatrogênicas, como transfusões sanguíneas e transplante de órgãos e tecidos.

A identificação de infecção por esse vírus pode ser feita através de testes sorológicos (IgM e IgG), antigenemia pp65, pela técnica de PCR-DNA e por histologia.

A infecção por CMV é uma das infecções mais frequentes após o transplante hepático, responsável por grande morbidade e mortalidade dos pacientes. Sua incidência em pacientes submetidos a TH pode chegar a 70% (MENDEZ et al., 2001). Nesse grupo de pacientes o CMV pode ser adquirido por infecção primária, reinfecção ou reativação viral. No Brasil, em razão da alta taxa de soropositividade para CMV na população geral, a maioria dos que desenvolvem infecção por CMV o faz pela reativação viral.

Na ausência de profilaxia antiviral, a infecção pelo CMV ocorre geralmente nos primeiros seis meses após o transplante, sendo responsável por

aproximadamente dois terços das síndromes febris relatadas nesse período (RUBIN et al., 1990).

A incidência de infecção por CMV varia de acordo com a sorologia tanto do receptor quanto do doador. Se o doador for soropositivo para CMV e o receptor soronegativo, cerca de 44% a 65% dos pacientes desenvolverão infecção no primeiro ano pós-transplante, enquanto que apenas 2,9% a 7% desenvolverão infecção por CMV se o receptor for soropositivo (ABBOTT et al., 2002; KHOURY et al., 2006).

Apesar das estratégias de profilaxia, a infecção por CMV está associada ao aumento da incidência de rejeição e complicações biliares pós-transplante (HALME et al., 2003; CASTALDO et al., 2007; HOEKSTRA et al., 2009). No entanto, pesquisas que avaliam a associação entre a infecção por CMV e as complicações biliares, a despeito da manutenção da profilaxia, são, ainda, escassos. Por outro lado, alguns autores sugerem que a infecção por CMV não tem efeito no desenvolvimento de estenoses biliares após o transplante hepático (GUICHELLAR et al., 2003; PIRENNE et al., 2009).

Dessa forma, não está claro, até o momento, a relação causal entre a infecção pelo CMV e as ENA, e o mecanismo fisiopatológico da lesão do epitélio biliar desencadeada por essa infecção. Acredita-se que a lesão do epitélio biliar possa ocorrer direta ou indiretamente através de mecanismos imunológicos. Outra hipótese é a de que a infecção por CMV provoque injúria das células endoteliais do plexo capilar peribiliar com formação de microtrombos e, conseqüentemente, lesão isquêmica do epitélio biliar (OP DEN DRIES et al., 2009).

3. Objetivos

3.1. Objetivo Geral

Avaliar a associação entre a infecção por citomegalovírus como fator de risco para o desenvolvimento de estenose biliar em pacientes submetidos a transplante hepático no Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, Minas Gerais, no período entre Janeiro de 2011 a Setembro de 2017.

3.2. Objetivos Específicos

Descrever as características demográficas, clínicas e laboratoriais de pacientes submetidos ao transplante hepático e de seus doadores.

Avaliar os demais fatores de risco para o desenvolvimento de complicações biliares em geral e estenoses.

4. Métodos

4.1. Desenho do estudo e população

Estudo retrospectivo que utilizou informações de doadores e receptores obtidos nos registros médicos de pacientes submetidos a transplante hepático no Hospital Felício Rocho no período de Janeiro 2011 a Setembro de 2017.

No período analisado, foram realizados 201 transplantes hepáticos no Hospital Felício Rocho.

Os critérios de inclusão foram: a) seguimento mínimo de 12 meses no pós-transplante; b) compatibilidade ABO; e c) doador falecido por morte encefálica.

Os critérios de exclusão foram: a) óbito precoce (inferior a 3 meses no pós-transplante); b) colangite esclerosante primária (CEP); c) registros incompletos das variáveis do estudo nos prontuários.

Com base nos critérios acima foram incluídos 175 pacientes e excluídos 26 pacientes.

4.2. Coleta de dados

Os dados obtidos referentes ao transplante, variáveis relacionadas aos doadores e receptores foram obtidos do prontuário eletrônico no software MV, do Hospital Felício Rocho.

Dados referentes ao doador foram compilados dos registros dos responsáveis pela retirada de órgãos (cirurgiões e enfermeiros). As variáveis analisadas foram idade, níveis de sódio e uso de aminas vasoativas.

Informações relativas ao per-operatório, pós-operatório e acompanhamento ambulatorial foram compilados dos registros de profissionais responsáveis pela assistência aos pacientes.

O tempo de isquemia fria (TIF) foi classificado em a) TIF < 10 horas e b) TIF > 10 horas. Esta classificação foi utilizada em razão de evidências científicas associarem o TIF superior a dez horas ao maior risco de complicações biliares.

O diagnóstico de estenose biliar foi realizado através de colangiorressonância do abdome superior (colangio-RM). Todos os pacientes com exame clínico ou exames laboratoriais sugestivos de colestase foram submetidos à ultrassonografia de abdome superior e colangio-RM. A definição de estenoses em anastomóticas e não-anastomóticas foi realizada por radiologistas experientes do Serviço de Radiologia do Hospital Felício Rocho, com base em critérios previamente definidos que incluem a característica e a topografia das lesões.

A detecção de CMV foi realizada pelo Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Felício Rocho, através da pesquisa da antigenemia para CMV em todos os pacientes submetidos a transplante hepático e durante o acompanhamento ambulatorial. Utilizou-se, como critério quantitativo nesse estudo, a titulação de número de células positivas/200.000. Conforme protocolo institucional, o ponto de corte para considerar exame positivo para CMV é a contagem de 7 células positivas/200.000.

A antigenemia foi realizada durante os primeiros três meses do período pós-transplante, com frequência semanal no primeiro mês e, em seguida, quinzenal no segundo e terceiro mês. Os pacientes que necessitaram de tratamento preemptivo tiveram a antigenemia repetida até seis meses de pós-tratamento.

4.3. Aspectos Éticos

Essa pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa (COEP) do Hospital Felício Rocho e encontra-se registrada na Plataforma Brasil sob o número CAAE 77877417.9.1001.5125. Houve dispensa de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por se tratar de estudo retrospectivo sem identificação dos participantes.

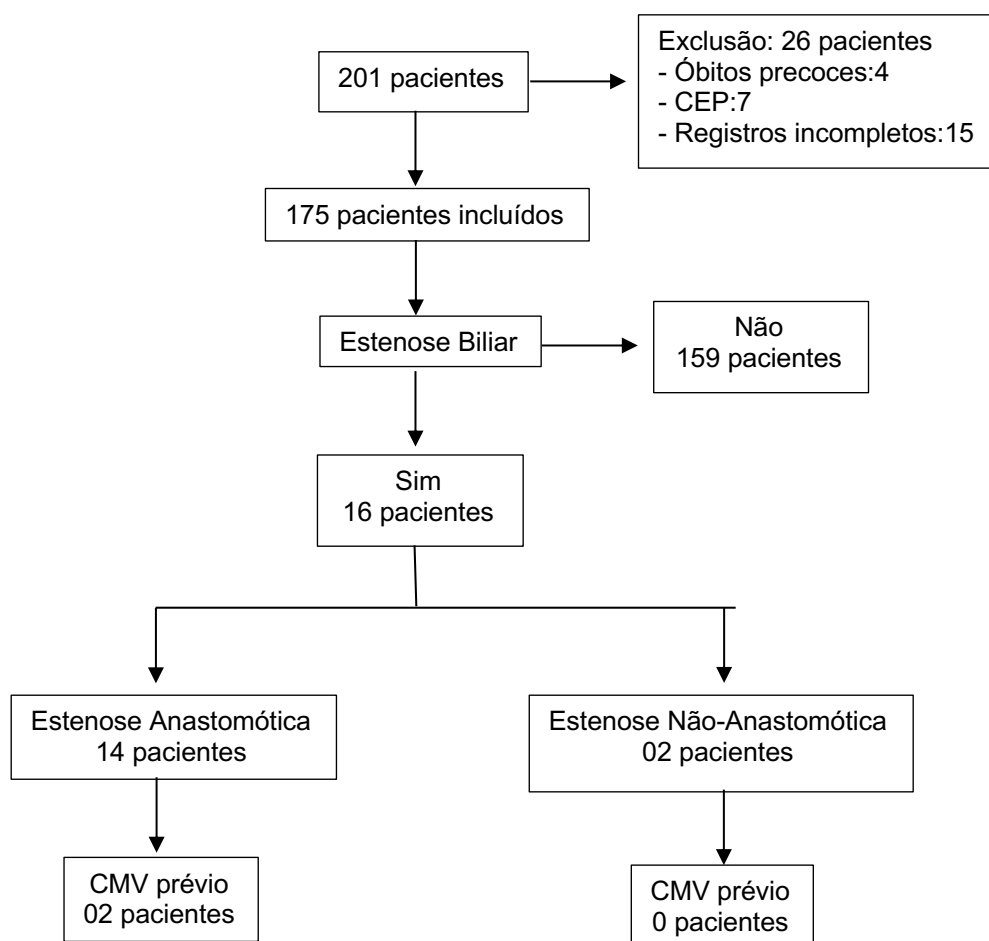
4.4 Análise Estatística

Para análise dos dados foram utilizadas técnicas de estatística exploratória que permitiram melhor visualização das características gerais dos dados. Os dados foram apresentados em tabelas de frequência com as frequências absolutas e suas respectivas porcentagens, assim como as medidas descritivas (média, mediana, desvio-padrão) para os dados quantitativos. As variáveis quantitativas foram testadas quanto à normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis que apresentaram distribuição normal foram comparadas pelo teste T de Student. As demais variáveis foram comparadas pelos teste Qui-quadrado, Fisher e Monte-Carlo quando necessário. Em todos os testes, o nível de significância adotado foi 5%, portanto foram consideradas significativas comparações cujo valor p foi igual ou inferior a 0,05. O software utilizado para as análises foi SPSS versão 20.0.

5. Resultados

No período de Janeiro de 2011 a Setembro de 2017 foram realizados 201 transplantes hepáticos no Hospital Felício Rocho. Entre esses, 175 preencheram critérios para inclusão no estudo, conforme a Figura 1 que representa o fluxograma de inclusão dos participantes e motivos de exclusão.

Figura 1 - Fluxograma de inclusão dos participantes no estudo



A idade média dos receptores incluídos no presente estudo foi de 54 anos (15 –72 anos), sendo 129 (73,7%) do sexo masculino e 46 (26,3%) do sexo feminino. Cento e vinte e cinco pacientes foram classificados em relação ao Escore de Child-Pugh, obtendo-se o seguinte resultado: 23 (18,4%) Child A, 60 (48%) Child B e 42 (33,6%) Child C (Tabela 1).

As indicações de transplante hepático foram: cirrose etanólica 61 pacientes (34,9%), cirrose criptogênica 25 (14,2%), cirrose por hepatites virais 37 (21,1%) pacientes, hepatite autoimune 9 (5,1%) pacientes. Quarenta e sete pacientes (25,9%) apresentaram carcinoma hepatocelular associado à doença de base (Tabela 1 e 2).

A presença de antigenemia positiva para CMV foi detectada em 40 (22,9%) pacientes. Nos pacientes com antigenemia positiva, 28 (70%) fizeram tratamento preemptivo e 12 (30%) manifestaram CMV doença. 06 pacientes receberam profilaxia primária com ganciclovir durante três a seis meses no pós-transplante em razão de exame confirmando ausência de contato prévio com o vírus (IgG negativo). A Tabela 1 apresenta as principais características clínicas dos pacientes transplantados incluídos no estudo (n=175).

Tabela 1. Características demográficas e clínicas de pacientes submetidos a transplante hepático no período de 2011 a 2017 no Hospital Felício Rocho em Belo Horizonte (MG) (n=175)

Variáveis	n (%)
Sexo	
Masculino	129 (73,7%)
Feminino	46 (26,3%)
CHILD – PUGH*	
A	23 (18,4%)
B	60 (48%)
C	42 (33,6%)
Causas de Cirrose	
Etanólica	61 (34,9%)
Virais	37 (21,1%)
Auto-imune	9 (5,1%)
Cirrose Biliar Primária	4 (2,3%)
NASH	5 (2,9%)
Outras*	61 (34,9%)
Carcinoma hepatocelular	
Não	128 (74,1%)
Sim	47 (25,9%)
CMV	
Não	135 (77,1%)
Sim	40 (22,9%)
Tempo de Isquemia Fria	
< 10 h	160 (91,4%)
> 10 h	15 (8,6%)
Drogas Vasoativas	
Não	59 (33,7%)
Sim	116 (66,3%)

* Nota: Cirrose criptogênica, doença policística, hemangioendotelioma epitelióide, doenças metabólicas, hepatite fulminante.

Tabela 2. Principais Indicações de Transplante Hepático no Hospital Felício Rocho no período de Janeiro de 2011 a Setembro de 2017

Indicação do Transplante	n
Etanólica	61 (34,8%)
Criptogênica	25 (14,2%)
HCV	32 (18,2%)
HBV	8 (4,6%)
Hepatite Auto-imune	9 (5,1%)
NASH	5 (2,9%)
Hepatocarcinoma	47 (25,9%)
Doença Policística	2 (1,1%)
Deficiências Metabolismo*	7 (4%)

* Deficiência de alfa-1-antitripsina, hiperoxalúria Primária, hemocromatose, glicogenose tipo 1A, etc.

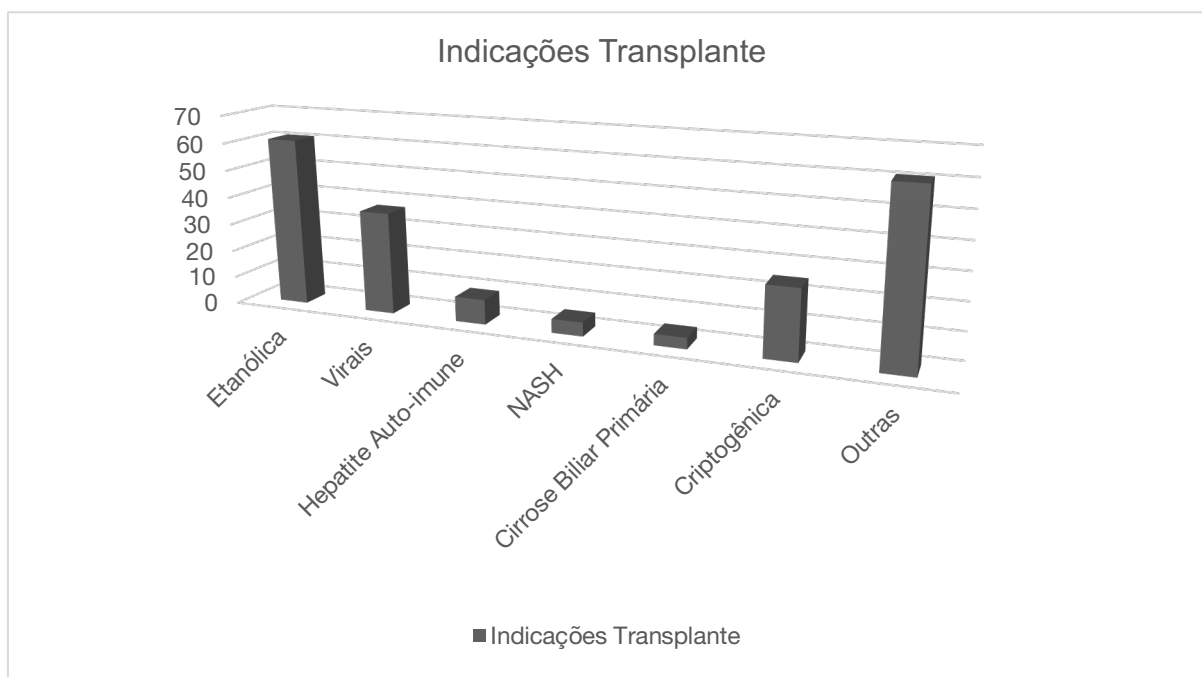
A idade média dos doadores foi de 35 anos (8–65 anos). A média dos níveis de sódio do doador foi 150 mEq/dl (123–178 mEq/dl). O uso de aminas vasoativas nos doadores ocorreu em 116 (66,3%) dos pacientes. Os níveis de bilirrubinas totais nos receptores em média foi de 5,4 mg/dl (0,3-22,9).

A média TIF em nosso estudo foi de 6,7 horas (3 – 13 horas). A média do MELD dos pacientes submetidos ao transplante hepático foi 17 (6 – 43) Tabela 3.

Tabela 3. Características dos pacientes submetidos a transplante hepático e de seus doadores no Hospital Felício Rocho no período entre janeiro de 2011 a setembro de 2017 (n=175)

Variáveis	Média	Mediana (Min – Máx)	Desvio padrão (DP)
Idade receptor	54,3	57 (15 – 72)	11,05
Idade do doador	35,3	34 (8 – 65)	13,4
TIF	6,7	6,3 (3 - 13)	2,2
BT receptor	5,4	3,7 (0,3 – 22,9)	4,9
TGO receptor	1936	750 (1 – 19.310)	3342
Na ⁺ doador	150,2	150 (123 – 178)	9,6
MELD	17,5	17 (6 – 43)	6,04

Gráfico 1. Principais indicações de Transplante Hepático no Hospital Felício Rocho no período de Janeiro de 2011 a Setembro de 2017.



Vinte e um (12%) pacientes desenvolveram complicações biliares, sendo que nove (42,8%) apresentaram mais de uma complicação. A principal complicação biliar foi estenose (16 pacientes). A incidência global de estenose biliar na população estudada foi 9,1% (Tabela 4). O tempo médio entre o transplante e o diagnóstico de

estenose biliar foi de 7,42 meses (1–23 meses). Entre os 16 pacientes com estenose biliar, 14 (87,5%) desenvolveram EA e 2 (12,5%) ENA.

Ao se comparar toda a população estudada, a incidência de EA foi de 8% e de ENA foi de 1,1%. Ao se comparar apenas o subgrupo que desenvolveram complicações biliares, a estenose biliar correspondeu a 76,2% de todas as complicações biliares, seguido de colangite e fístula com a mesma incidência (23,8%) e cálculo (19%). A incidência global destas complicações correspondeu a 2,8% e 2,2% respectivamente (Tabela 4).

Tabela 4. Incidência das Complicações Biliares dos Pacientes submetidos a Transplante Hepático no Hospital Felício Rocho no período de Janeiro de 2011 a Setembro de 2017

Complicações Biliares	n (%)
Estenose	
Não	159 (90,9%)
Sim	16 (9,1%)
Tipo de Estenose	
Anastomótica	14 (87,5%)
Não - Anastomótica	2 (12,5%)
Fístula	
Não	170 (97,2%)
Sim	5 (2,8%)
Cálculo	
Não	171 (97,8%)
Sim	4 (2,2%)
Colangite	
Não	170 (97,2%)
Sim	5 (2,8%)

06 pacientes (15%), apresentaram infecção por CMV e complicações biliares durante o acompanhamento ($p=0,580$). No entanto 02 pacientes apresentaram infecção por CMV previamente ao diagnóstico da complicação biliar, e esta associação foi significativa ($p=0,014$). Houve predomínio de complicações biliares no sexo masculino 16/21 (76%), porém sem significância ($p=0,783$). Do mesmo modo houve predominância de estenose biliar no sexo masculino 13/16 (81%), também sem significância estatística ($p=0,566$).

Em relação ao TIF, todos os pacientes 21/21 (100%) que desenvolveram complicações biliares apresentaram TIF < 10h ($p=0,221$). Portanto TIF > 10 h não esteve associado ao surgimento de complicações biliares.

Doze (6%) pacientes apresentaram trombose ou estenose da artéria hepática e, desses, 03 (14%) desenvolveram complicações biliares. Não houve associação entre trombose ou estenose da artéria hepática e o desenvolvimento de complicações biliares ($p=0,160$). Do mesmo modo, não houve associação com o uso de aminas vasoativas. Os pacientes CHILD C apresentaram maior incidência de complicações biliares 7/21 (63,7%) ($p=0,055$). MELD > 21 foi associado a maior número de complicações biliares 9/21 (60%). Esta associação foi significativa ($p=0,006$). A Tabela 5 apresenta os resultados da análise univariada das complicações biliares em geral.

Tabela 5 – Análise Univariada. Fatores de risco em pacientes submetidos a transplante hepático no Hospital Felício Rocho no período de 2011 a 2017.

Variáveis	Complicações Biliares		Total n (%)	Valor p
	Não (%) n = 154	Sim (%) n = 21		
CMV				
Sim	34 (22%)	6 (28%)	40 (22,9%)	0,580**
Não	120 (78%)	15 (72%)	135 (77%)	
CMV prévio				
Sim	0 (0%)	2 (9,5%)	2 (1,1%)	0,014*
Não	154 (100%)	19 (90,4%)	173 (98,8%)	
Sexo				
Masculino	113 (73%)	16 (76%)	129 (73,7%)	0,783*
Feminino	41 (27%)	5 (24%)	46 (26,2%)	
CHILD – PUGH****				
A	25 (17%)	0 (0%)	25 (19%)	0,055*
B	58 (40%)	4 (36,3%)	62 (48%)	
C	35 (24%)	7 (63,7%)	42 (33%)	
Trombose/Estenose Artéria				
Sim	9 (5,1%)	3 (14%)	12 (6,8%)	0,160**
Não	145 (94,9%)	18 (86%)	163 (93,2%)	
Tempo de Isquemia Fria				
< 10 h	139 (90%)	21 (100%)	160 (91%)	0,221***
> 10 h	15 (10%)	0 (0%)	15 (9%)	
Drogas Vasoativas				
Sim	101 (71,2%)	15 (83,3%)	116 (72,5%)	0,402*
Não	41 (28,8%)	3 (16,6%)	44 (27,5%)	
MELD > 21				
Sim	31 (24,2%)	9 (60%)	40 (27,9%)	0,006**
Não	97 (75,8%)	6 (40%)	103 (72%)	

Nota: *Teste Qui-quadrado; ** Teste de Fisher; *** Teste qui-quadrado com simulação de Monte Carlo (MMC) ;
**** O número absoluto de pacientes com Classificação CHILD: 129 (Total: 175).

A média do MELD score no grupo dos pacientes que desenvolveram complicações biliares (21) foi superior ao do grupo que não desenvolveu complicações

biliares (17). Esta variável apresentou significância ($p=0,033$). Para as demais variáveis quantitativas, não houve diferença estatística entre os grupos (Tabela 6).

Tabela 6 - Análise das variáveis quantitativas como fator de risco para o desenvolvimento de complicações biliares em pacientes submetidos ao transplante de fígado no hospital Felício Rocho no período de 2011 a 2017

Variáveis (Média)	Complicações Biliares		Total n = 175	Valor p
	Não (%) n = 159	Sim (%) n = 21		
Idade Doador	35,7	31,5		0,200
Idade Receptor	54,5	51,1		0,256
MELD	17	21		0,033
TIF	6,8	6,5		0,606
Na doador	150	151		0,766

Teste T Student

A análise multivariada, apenas MELD > 21 evidenciou associação para o desenvolvimento de complicações biliares em geral OR 4,17 (IC 95% 1,34 – 12,95; $p=0,013$) (Tabela 7).

Tabela 7. Análise Univariada e Multivariada. Estimativa de Risco das variáveis para o desenvolvimento de complicações biliares em pacientes submetidos ao transplante de fígado no hospital Felício Rocho no período de 2011 a 2017.

Variável	Análise Univariada			Análise Multivariada		
	OR Odds Ratio	IC (95%)	Valor p	OR Odds Ratio	IC (95%)	Valor p
CMV prévio	9,10	5,95 – 13,91	0,014	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>
MELD > 21	3,86	1,47 – 10,15	0,006	4,17	1,34 – 12,95	0,013

A tabela 8 mostra a associação das variáveis com o desenvolvimento de estenose biliar. Dentre os pacientes que desenvolveram estenose biliar, 2/16 (12,5%) tiveram diagnóstico de CMV antes da ocorrência do evento. Os demais pacientes que desenvolveram estenose biliar 14/21 (87,5%) não apresentaram CMV prévio. Esta

associação foi significativa ($p=0,008$). MELD > 21 também foi associado ao desenvolvimento de estenose biliar ($p=0,008$). Para as demais variáveis analisadas como sexo, trombose ou estenose da artéria e TIF não houve associação estatística.

Tabela 8. Análise Univariada. Fatores de risco para o desenvolvimento de estenose biliar em pacientes submetidos ao transplante de fígado no período de 2011 a 2017 no Hospital Felício Rocho

Variáveis	Estenose Biliar		Total n = 175	Valor p
	Não (%) n = 159	Sim (%) n = 16		
CMV prévio				
Sim	0 (0%)	2 (12,5%)	2 (1,1%)	0,008*
Não	159 (100%)	14 (87,5%)	173 (98,8%)	
Sexo				
Masculino	116 (73%)	13 (81%)	129 (77%)	0,566*
Feminino	43 (27%)	3 (19%)	46 (23%)	
Causas da cirrose				
Etanólica	54 (33,9%)	7 (44%)	61 (4,8%)	0,896**
Virais	34 (21,3%)	3 (18,8%)	37 (21,1%)	
Fulminante	6 (3,7%)	1 (6,2%)	7 (4%)	
Cirrose Biliar Primária	4 (2,5%)	0 (0%)	4 (2,3%)	
NASH	5 (3,1%)	1 (6,2%)	6 (3,4%)	
Outras	56 (35,2%)	5 (31,2%)	61 (34,9%)	
Trombose/estenose artéria				
Sim	10 (6,2%)	2 (12,5%)	12 (6,8%)	0,349*
Não	149 (93,8%)	14 (87,5%)	163 (93,2%)	
Tempo de isquemia fria				
< 10 h	144 (90%)	16 (100%)	160 (91%)	0,367**
> 10 h	15 (10%)	0 (0%)	15 (8%)	
MELD > 21				
Sim	32 (24,6%)	8 (61,5%)	40 (27,9%)	0,008*
Não	98 (75,3%)	5 (38,4%)	103 (72%)	

Nota: * Teste de Fisher; ** Teste qui-quadrado com simulação de Monte Carlo (MMC),

A análise multivariada para o desenvolvimento de estenose biliar, CMV prévio não foi significativa. Apenas MELD > 21 mostrou associação estatística para o

desenvolvimento de estenose biliar OR 4,28 (IC 95% 1,27 – 14,45; p=0,019) (Tabela 9).

Tabela 9. Análise Univariada e Multivariada. Fatores de risco para o desenvolvimento de estenose biliar em pacientes submetidos ao transplante de fígado no hospital Felício Rocho no período de 2011 a 2017.

Variável	Análise Univariada			Análise Multivariada		
	OR <i>Odds Ratio</i>	IC (95%)	Valor <i>p</i>	OR <i>Odds Ratio</i>	IC (95%)	Valor <i>p</i>
CMV prévio	12,35	7,47 – 20,41	0,008	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>
MELD > 21	4,12	1,43 – 11,84	0,008	4,28	1,27 – 14,45	0,019

Nota: Regressão Logística Múltipla

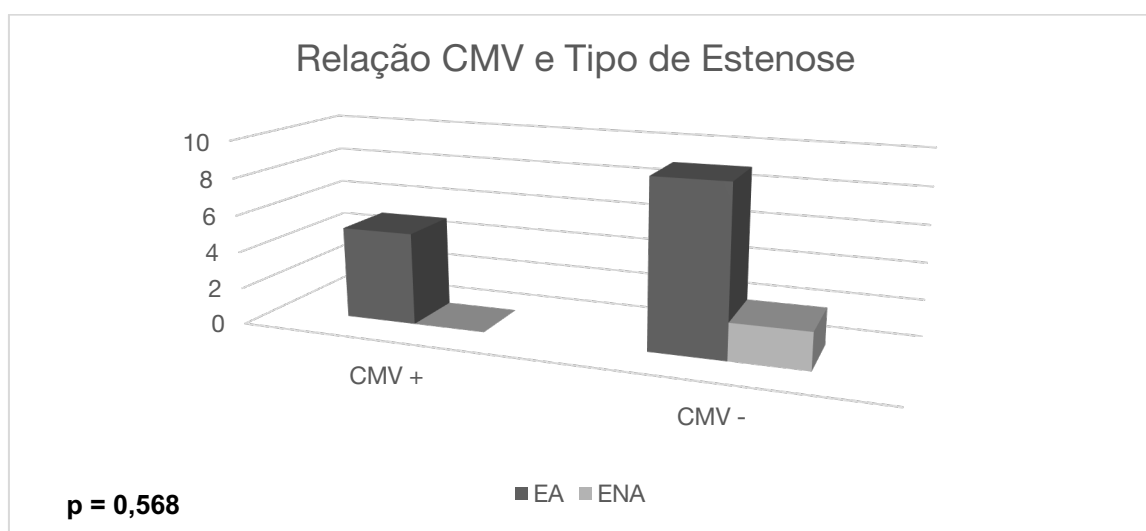
Entre os 16 pacientes que apresentaram estenose, 14 (87,5%) foram do tipo anastomótica e 02 (12,5%) do tipo não anastomótica. Dos 14 pacientes que apresentam EA, cinco (35,7%) apresentaram positividade para CMV, sendo que a presença de CMV ocorreu previamente a estenose em 02 pacientes. Neste grupo, o tempo médio entre a presença de antigenemia positiva para CMV e o diagnóstico de estenose biliar foi de 04 meses. Nenhum paciente com ENA apresentou infecção por CMV. Portanto quando avaliamos a presença de CMV prévio e o tipo de estenose desenvolvida, não houve associação estatística (p=0,568). Do mesmo modo, não houve associação entre MELD > 21 e o tipo de estenose (p=0,487) (Tabela 10).

Tabela 10. Análise da associação entre a infecção por CMV e a presença de estenose biliar anastomótica e não-anastomótica em pacientes transplantados de fígado no Hospital Felício Rocho no período de 2011 a 2017

Variável	Tipo de Estenose		OR Odds Ratio	IC 95%	Valor <i>p</i>
	EA (%) n = 14	ENA(%) n = 2			
CMV prévio					
Sim	2 (14,2%)	0 (0%)	1,16	0,94 – 1,44	0,568*
Não	12 (85,8%)	2 (100%)			
MELD > 21					
Sim	6 (54,5%)	2 (100%)	0,75	0,50 – 1,11	0,487**
Não	5 (45,4%)	0 (0%)			

Nota: *Teste Qui-Quadrado, Teste Exato de Fisher

Gráfico 3. Relação entre CMV prévio com Estenose Biliar nos pacientes submetidos a Transplante Hepático no Hospital Felício Rocho no período de Janeiro de 2011 a Setembro de 2017.



Não houve diferença estatística entre a idade do receptor, TIF, sódio do doador e idade do doador quanto a presença de estenose.

Os valores absolutos de antigenemia dos pacientes que apresentaram positividade para CMV prévio a estenose estão demonstrados na tabela 11.

Tabela 11. Antigenemia dos pacientes com CMV prévio a estenose

Paciente	Antigenemia CMV
1	12 células / 200.000
2	92 células / 200.000

6. Discussão

O TH é, na atualidade, o tratamento de escolha para pacientes com doença hepática em fase terminal, com taxas de sobrevida próximas de 85% em um ano e 73% em cinco anos (ADAM et al., 2012). No Hospital Felício Rocho, a sobrevida em um ano é de aproximadamente 79%, que se encontra próxima à relatada na literatura mundial e superior à média brasileira de 74% (REGISTRO BRASILEIRO DE TRANSPLANTES, 2019).

O TH é um procedimento complexo e seu sucesso requer necessariamente múltiplos fatores, como o treinamento de excelência dos cirurgiões, o comprometimento da equipe, como enfermagem especializada, anestesiólogos, hepatologistas e terapia intensiva, entre outros. Soma-se ainda o suporte institucional que garantirá o seguimento pós-operatório dos pacientes por tempo indeterminado.

Diversas complicações podem ocorrer após o transplante hepático. Cita-se por exemplo sangramentos ou hematomas no período pós-operatório imediato, falha no funcionamento do enxerto, episódios de rejeição aguda, crônica, complicações biliares e infecções.

As complicações biliares ainda são reconhecidas como uma causa significativa de morbidade, perda de enxerto e mortalidade em pacientes submetidos ao TH. Assim, descritas pela primeira vez por Starzl, as complicações biliares são, ainda, consideradas o “calcanhar de aquiles” do transplante hepático (KIENLEIN et al., 2015).

As discrepâncias entre a incidência de complicações biliares relatadas na literatura podem ser explicadas pelas diferentes definições utilizadas para sua classificação, técnicas de imagem disponíveis para o diagnóstico e o tempo de seguimento, amplamente variáveis. Estudos recentes reportam incidência dessas

complicações variando entre 10% a 30% (COLONNA et al., 1992; BUIS et al., 2006; HEIDENHAIN et al., 2010; DUMONCEAU et al., 2012).

No presente estudo, a incidência global de complicações biliares (estenoses, fístulas, cálculos e colangite) foi de 12,4%. Esta incidência, portanto, é semelhante à relatada por alguns autores (COELHO et al.; 2017), e menor que a de 30% relatada por Karimian (KARIMIAN N et al., 2013). No entanto, há trabalhos com menores taxas de complicações, da ordem de 17% (GASTACA et al., 2012).

A colangiorressonância (colangio-RM) foi o método utilizado para o diagnóstico das complicações biliares em razão de ser procedimento não invasivo, disponível no serviço e apresentar alta acurácia diagnóstica. De acordo com um estudo que incluiu 63 receptores consecutivos de transplante de fígado com suspeita de complicações biliares, a colangio-RM apresentou sensibilidade de 95%, valor preditivo positivo de 98%, e acurácia global de 95% (VALS et al., 2005).

Entre as complicações biliares no pós-transplante de fígado, as estenoses são as mais prevalentes, da ordem de 5% a 30% em receptores de doadores falecidos (MOURAD et al., 2014).

No presente estudo, a taxa global de estenoses biliares foi de 9,1%, semelhante ao relatado por outros autores. Entre 16 pacientes que desenvolveram estenose, 14 foram do tipo anastomóticas, correspondendo a 87,5% do total dos casos.

Em uma revisão sistemática realizada por Nemes *et al*, os autores avaliaram 14.411 pacientes submetidos a transplante hepático. A incidência de complicações biliares encontradas neste trabalho foi de 23% (NEMES et al., 2015). As estenoses ocorreram em 14,5% e as fístulas biliares em 8,5%, reiterando que, de fato, as estenoses biliares compreendem uma das complicações mais frequentes após o transplante hepático. Segundo os autores, os fatores de risco para o

desenvolvimento de complicações biliares foram níveis pré-operatório de sódio ($p=0,037$), MELD >25 ($p=0,048$), colangite esclerosante primária ($p=0,001$), fase anepática prolongada ($p=0,04$), tempo de isquemia fria >12 horas ($p = 0,043$), infecção por CMV ($p = 0,004$) e trombose de artéria hepática ($p=0,001$). Em nossa casuística utilizamos MELD > 21 como ponto de corte e houve associação estatística para o risco de desenvolvimento de complicações biliares ($p=0,006$), assim como a presença de CMV prévio ($p=0,014$).

Pirrenne e colaboradores, analisaram 403 pacientes submetidos a TH em um centro único. A análise univariada evidenciou que rejeição aguda e ausência de “flushing” nos ductos biliares do fígado do doador foram os únicos fatores de risco independente para o desenvolvimento de estenose biliar (PIRENNE et al., 2009).

As estenoses anastomóticas estão geralmente associadas a diversos fatores. Entre os mais comumente relacionados citam-se a diferença de calibre entre a via biliar do doador e do receptor, o tipo de reconstrução empregada, o material utilizado, a presença de drenos, a dissecação excessiva com desvascularização do hepatocolédoco, o tempo de isquemia do órgão, a idade do doador e os fenômenos isquêmicos.

No presente estudo, acredita-se que a ocorrência de EA foi decorrente de fatores técnicos, uma vez que os fatores analisados, como tempo de isquemia frio, a idade do doador e a trombose arterial não foram estatisticamente significantes.

Já as ENA após o transplante, na presença de artéria hepática pérvia, inicialmente descritas por Sanchez-Urdapazal *et al* na Mayo Clinic e Li *et al* na Universidade de Nebraska (Li et al.; 1992; SANCHEZ-URDAPAZAL et al., 1992), podem comprometer qualquer segmento da árvore biliar distante da área da anastomose, podendo ser intra-hepática (Tipo I), extra-hepática (Tipo II) ou ambas. Buis *et al*, sugeriram uma classificação em zonas, de acordo com a topografia de

comprometimento da árvore biliar. Estas lesões foram classificadas de A a D de acordo com a sua localização. As lesões que acometem a via biliar extra-hepática incluindo a confluência (Zona A), lesões que acometem ductos biliares de primeira e segunda ordem (Zona B), lesões entre ductos biliares de segunda e terceira ordem (Zona C) e ductos biliares na periferia (Zona D) (BUIS et al., 2006).

O envolvimento dos ductos biliares da zona C prediz um curso clínico mais grave devido a dificuldade terapêutica. Já as lesões da zona D habitualmente estão associadas aos fenômenos imunológicos e formas tardias das ENA.

Estima-se que as ENA ocorram em torno de 5% a 22% dos casos. Em nosso trabalho dois pacientes desenvolveram esse tipo de anastomose. Considerando a estimativa da incidência global nesta série, a presença de ENA foi de 1,1%. Entretanto quando avaliamos apenas o grupo de pacientes que desenvolveram estenose, esta representa 12,5% dos casos de estenose.

Diversos trabalhos tem evidenciado a associação de complicações biliares com a idade do doador (GASTACA et al., 2009; HARRING et al., 2011). Em nossa casuística a maioria dos doadores tinha idade menor que 60 anos (idade média de 35 anos). Apenas seis doadores tinham idade igual ou superior a 60 anos. A análise desta variável não apresentou significância em relação ao desenvolvimento de complicação biliar.

O tempo de isquemia fria prolongado também tem sido considerado fator de risco para o desenvolvimento de complicações biliares. Chan *et al* encontraram em seu trabalho que o tempo de isquemia superior a 9 horas foi associado com aumento da incidência de colangiopatia isquêmica (RR = 2,7; 95% IC: 2.6 - 2.8, $p=0.013$) (CHAN et al., 2008).

Recentemente, Heidenhain *et al*, mostraram em sua publicação que o tempo de isquemia <13 horas está associado ao risco de desenvolvimento de

colangiopatia isquêmica (CI) em torno de 7%. Entretanto o risco aumenta para 52% se o TIF for superior a 13 horas, podendo chegar a 69% se o TIF for acima de 15 horas (HEIDENHAIN, 2010).

No presente estudo o tempo de isquemia fria não foi fator de risco para o desenvolvimento de estenoses biliares. Este fato pode, entretanto, ser justificado pelo TIF médio em nosso estudo de 6,7 horas, ou seja, menor que o citado na literatura para o desenvolvimento destas complicações. Esta associação também não foi demonstrada quando os pacientes foram classificados em subgrupos de acordo com o TIF < 10 horas e > 10 horas ($p=0,367$).

A colangiopatia isquêmica pode ser assintomática durante o período inicial da doença e o diagnóstico sendo suspeitado por alterações laboratoriais como elevação de bilirrubinas e de enzimas canaliculares como fosfatase alcalina, GGT. Colestase progressiva e colangite são os dois achados mais comuns durante a evolução. Entretanto alguns pacientes podem ter mínimas alterações ao longo do curso da doença e nunca desenvolverem complicações (FISHER et al., 1995).

Quando biopsiado, as amostras de fígado com CI podem revelar em até 90% dos casos achados de obstrução biliar e fenômenos isquêmicos. Em 50% das vezes pode-se encontrar achados compatíveis com episódios de rejeição celular (LUDWIG et al., 1992).

Considerações devem ser feitas em relação as características do doador. Os doadores podem ser por morte encefálica (ME) e/ou morte por parada cardíaca (PCR). O interesse por doadores decorrentes de PCR foi estimulado na década de 80, pela necessidade de aumento do número de doadores.

A grande questão que envolve órgãos de doadores por PCR é o tempo mais prolongado de isquemia quente. Esses órgãos apresentam um segundo período de isquemia quente que corresponde ao período da parada cardíaca até o momento

da perfusão com soluções de preservação de órgãos. Além do aumento da prevalência de colangiopatia isquêmica, há maior risco de disfunção primária do enxerto, assim como rejeição aguda ou crônica e retransplante.

Ao se comparar a incidência de complicações biliares decorrentes de transplantes por doadores por ME com doadores por PCR, a incidência foi próxima de 29% para doador por PCR e 17% para doador por ME (JAY et al., 2011).

Chan *et al*, em seu trabalho também demonstrou incidência de colangiopatia isquêmica significativamente maior na população com doadores por PCR comparada com o grupo de doadores por ME (13,7% vs 1%) em três anos de seguimento dos pacientes transplantados. Além disso, as lesões isquêmicas ocorrem mais precocemente no grupo de doadores por PCR quando comparadas com o grupo de doadores por ME (30 dias vs três meses) (CHAN et al, 2011).

No Hospital Felício Rocho, todos os pacientes submetidos a TH receberam órgão de doadores por ME. A incidência global de complicações biliares foi de 12%.

Diversos outros trabalhos têm evidenciado o risco aumentado de complicações biliares a despeito do tipo de doador. Em modelos animais experimentais o tempo de isquemia quente superior a 40 minutos promove lesão biliar irreversível a despeito da preservação da função hepatocelular. Tais achados levaram a American Society for Transplant Surgeons a recomendar o limite de tempo de isquemia quente do doador por morte cardíaca entre 20 a 30 minutos.

No presente estudo, este dado não pode ser avaliado uma vez que todos os pacientes submetidos a transplante hepático foram de doadores por ME.

A infecção por CMV em pacientes submetidos a TH é uma das complicações infecciosas mais comuns e resulta em aumento significativo da morbidade e mortalidade. Neste estudo, a incidência de infecção por CMV foi 22,9% (40 pacientes). Existem duas estratégias para prevenir a infecção ou CMV doença

após o transplante. Estas estratégias compreendem a profilaxia antiviral e o tratamento preemptivo.

Em recente estudo prospectivo de centro único (ZANI et al., 2015) que incluiu 210 pacientes pediátricos, os autores demonstraram que a infecção por CMV promove atresia biliar e que pacientes com CMV apresentaram resposta reduzida a portoenterostomia de Kasai, evidenciando o papel da infecção pelo CMV sobre o epitélio biliar.

Estudos prévios que avaliaram a relação entre CMV e complicações biliares pós-transplante utilizaram métodos de detecção exclusivamente no sangue ou amostras do enxerto ressecado. Em nosso trabalho utilizamos a detecção de CMV através de antigenemia no sangue. Há limitações em nosso serviço para a realização rotineira de colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) nos pacientes transplantados devido ao custo operacional e dificuldades nos casos em que a via biliar extra-hepática se encontre próxima do calibre normal.

Gotthardt e cols. realizaram o primeiro estudo com objetivo de isolar o DNA do citomegalovírus no trato biliar de humanos na tentativa de estabelecer esta relação. Para isso os autores colheram material para isolamento viral por PCR da bile de 124 pacientes com suspeita de estenose biliar que foram submetidos a CPRE durante quatro anos. Os pacientes foram alocados em dois grupos, EA ou ENA. Em proporção significativa de pacientes com ENA isolou-se CMV na bile (16,9%) vs (3,8%) ($p=0.02$). As amostras concomitantes de sangue foram negativas para CMV e nem todos os pacientes que apresentaram CMV positivo na bile apresentaram manifestações da doença. Dessa forma os autores concluíram que infecções ocultas por CMV, isto é a presença apenas de CMV na bile sem evidências sorológicas do CMV ou manifestações clínicas podem estar relacionadas a ENA (GOTTHARDT et al., 2013).

Rauber e cols. demonstraram a prevalência de HHV em fluidos biliares e sua relação com complicações biliares após o transplante hepático. Este trabalho revelou alta prevalência de CMV, EBV, HHV-6 e HHV-7 na bile dos pacientes transplantados hepáticos. A positividade foi maior na bile do que no sangue e amostras de biópsia de fígado. Neste trabalho apenas a presença de HHV-6 na bile esteve associada a complicações biliares após o TH. Os pacientes receberam profilaxia por seis meses com valganciclovir para CMV, o que foi suficiente para prevenir infecção pelo CMV neste grupo. No entanto, isso pode explicar porque a presença de CMV na bile não esteve relacionada a ENA neste grupo de pacientes (RAUBER et al., 2019).

No transplante, a infecção por CMV pode ocorrer sob a forma de primoinfecção ou de reativação após um período de latência. Em todos os candidatos a transplante, bem como os doadores, é fundamental o estabelecimento do *status* sorológico. Em um estudo que avaliou cerca de 20 mil pacientes transplantados houve a seguinte distribuição de *matches* sorológicos em relação ao IgG (D=doador e R=receptor): D+/R+: 47,7%, D-/R+: 24,1%, D+/R-: 18,2% e D-/R-:10,3%. O status sorológico do paciente é fator prognóstico independente a longo prazo para o desenvolvimento da infecção. Quando comparamos D+/R- com D-/R-, há aumento de 28% de risco de perda de enxerto, 36% no risco de morte por todas as causas e oito vezes no risco de óbito por infecção viral (PAYA, 2001; KUO HT et al., 2009).

Em nosso estudo 12 pacientes apresentaram manifestações clínicas de CMV doença e os demais 28 pacientes receberam tratamento preemptivo. Dos 40 pacientes que apresentaram positividade para CMV apenas 02 tiveram CMV previamente ao desenvolvimento de complicações biliares. Todos os pacientes apresentaram estenose do tipo anastomótica. Nenhum paciente que desenvolveu ENA apresentou infecção prévia por CMV.

Em outro estudo a detecção de CMV positivo após o transplante foi mais comum em receptores IgG positivo, mas não no grupo de alto risco (doador positivo/receptor negativo). Esse resultado sugere que a infecção por CMV pós-transplante ocorre mais provavelmente por reativação do que primo-infecção (GOTTHARDT et al., 2013).

A doença CMV nos pacientes submetidos a transplante hepático se apresenta mais frequentemente como Síndrome CMV, com suas manifestações clínicas de febre, neutropenia e/ou trombocitopenia ou como hepatite, evidenciada pela elevação de enzimas hepáticas. Ambas as formas estão associadas com viremia. Entretanto assim como outros herpesvirus, o CMV tem grande capacidade de latência em células epiteliais e endoteliais, inclusive nos sinusóides hepáticos e podendo sofrer reativação no fígado.

Pacientes que desenvolvem a CI evoluem com necessidade de readmissões hospitalares, tempo prolongado de internação, procedimentos radiológicos de repetição e aumento da incidência de retransplantes. Jay *et al* mostraram que os pacientes com CI receberam em média 12 procedimentos biliares invasivos (0 a 21), nos primeiros dois anos após o transplante. O impacto econômico também é evidenciado neste trabalho, uma vez que tais procedimentos representaram cerca de 54% dos custos totais no primeiro ano após transplante (JAY et al., 2011).

O tratamento das estenoses biliares envolve uma abordagem multidisciplinar. Cirurgiões, endoscopistas e radiologistas intervencionistas são necessários para o estabelecimento da melhor forma de tratamento.

A cirurgia para o tratamento das estenoses biliares pós-transplante hepático envolvem procedimentos tecnicamente trabalhosos e com incidência elevada de morbidade e mortalidade. Eventualmente estes pacientes necessitam de

anastomoses bilio-digestivas, reconstruções complexas e na dependência da localização e do tipo de estenose até mesmo retransplante.

Atualmente as técnicas minimamente invasivas por apresentarem menores índices de morbidade e mortalidade com níveis significativos de sucesso na terapia têm sido o método de escolha preferencial como abordagem inicial no tratamento das estenoses biliares após o transplante. Dentre as técnicas menos invasivas destacamos a abordagem endoscópica e a transparieto-hepática.

A terapêutica endoscópica padrão, utilizando dilatações com o uso de balão e o posicionamento de próteses plásticas através da estenose, de forma repetida e progressiva, tem como principal inconveniente a necessidade de múltiplos procedimentos com extensão do tratamento por períodos prolongados. A utilização de prótese metálica autoexpansível apresenta-se como alternativa terapêutica, pois pode reduzir o número de intervenções endoscópicas, mas a escassez de dados sobre seu uso, bem como seu alto custo ainda limitam sua utilização.

Abordagem percutânea transparieto-hepática e tratamentos cirúrgicos ficaram reservados para as falhas do tratamento endoscópico, estenoses múltiplas, intra-hepáticas, inacessíveis ou nas anastomoses em Y-de-Roux, em que há impossibilidade do endoscopista de acessar a via biliar através da papila duodenal.

Lee *et al* compararam o tratamento endoscópico com o tratamento percutâneo nas estenoses pós-transplante hepático e concluíram que ambas as modalidades apresentam bons resultados para tratamento de estenose após transplante hepático. O resultado em estenoses anastomóticas e não anastomóticas, apresentaram taxas de sucesso e tempo de patência das próteses semelhantes, porém o número de procedimentos para a resolução da estenose foi maior no grupo transparieto-hepático. Concluiu portanto, que o acesso endoscópico deve ser o preferido para a primeira abordagem do paciente com estenose biliar pós-transplante

de fígado, independente do tipo de estenose, em virtude de sua natureza menos invasiva e conveniência do paciente (LEE et al., 2008).

Em nossa casuística o procedimento mais comum realizado após o desenvolvimento de estenose biliar foi tratamento endoscópico com dilatação da estenose e posicionamento de prótese biliar. Onze (69%) pacientes foram submetidos a este tipo de procedimento. 04 (25%) pacientes foram submetidos ao tratamento percutâneo trans-parieto-hepático com dilatação e posicionamento de prótese. Apenas três pacientes que desenvolveram estenose biliar necessitaram de cirurgia.

Em um trabalho publicado pela Universidade de Heidelberg, os autores identificaram que pacientes portadores de lesões biliares não-anastomóticas tiveram número maior de perda de enxerto (retransplante ou morte) estatisticamente significativa em relação ao grupo de pacientes que apresentaram estenoses anastomóticas. De fato, as estenoses anastomóticas possuem alternativas de tratamento mais eficazes e de melhor prognóstico do que as estenoses não-anastomóticas (CASTALDO et al., 2007).

Em nossa casuística, tivemos incidência muito superior de estenoses anastomóticas, que correspondeu há cerca de 87,5% dos casos de desenvolvimento de estenoses biliares pós-transplante.

Lattanzi *et al*, em sua publicação avaliando 51 pacientes transplantados na Dinamarca entre 2000 e 2011, identificou incidência de complicações biliares de 35,3%. As estenoses biliares foram a complicação mais comum, acometendo 29,4% da população em geral submetida a transplantes. A incidência de estenoses não-anastomóticas foi de 9,8%. Em análise multivariada, a presença de estenose ou trombose da artéria hepática, infecção por citomegalovirus e anormalidades da artéria hepática do enxerto foram fatores de risco para o desenvolvimento de estenose não-anastomótica pós-transplante hepático (LATTANZI et al., 2018).

Pode-se observar que há discrepância na literatura sobre a real consequência da infecção pelo CMV no desenvolvimento de estenoses biliares pós-transplante hepático. As informações disponíveis são, ainda, conflitantes. Em nosso estudo a presença de CMV prévio ao diagnóstico de complicações biliares bem como de estenose biliar apresentou significância estatística durante análise univariada. Entretanto na análise multivariada, apenas MELD > 21 se apresentou como fator de risco. Em nosso estudo, apesar de os pacientes com estenoses biliares no pós-operatório terem apresentado maior incidência de infecção por CMV, a maioria destas estenoses foram do tipo anastomótica (87,5%).

7. Conclusão

Em síntese, concluímos que, neste estudo, a infecção por CMV não foi fator de risco independente para o desenvolvimento de estenose biliar do não-anastomótica pós-transplante. Entretanto a presença de CMV prévio, assim como MELD > 21 se apresentaram como fator de risco para o desenvolvimento de complicações biliares em geral e apenas MELD > 21 como fator de risco para o surgimento de estenose biliar.

8. Considerações Finais

No entanto, algumas limitações metodológicas devem ser citadas. Trata-se de estudo retrospectivo que, por natureza, há limitações na coleta de informações. O diagnóstico de estenoses não-anastomóticas foram realizadas apenas por colangiorressonância e, portanto, não permitiu caracterizar lesões de vias biliares de pequenos ductos ou lesões microscópicas visto que, para esse objetivo, seria necessário realizar biópsias dos enxertos, o que não seria possível por tratar-se de estudo retrospectivo. O fato de não ter sido realizada CPRE como método diagnóstico, como descrito em diversos trabalhos, também poderá constituir limitação pela eventual possibilidade de subnotificação do número de pacientes com lesões biliares não-anastomóticas. Finalmente, importante limitação diz respeito ao pequeno número de pacientes com lesões biliares na casuística analisada que, a despeito de refletir a alta qualidade técnica do serviço, poderá ter limitado a análise estatística do estudo.

9. Referências Bibliográficas

ABBOT, K. C.; HYPOLITE, I. O.; VIOLA, R.; POROPATICH, R. K.; HSHIIEH, P.; CRUESS, D.; HAWKES, C. A.; AGODOA, L. Y. Hospitalizations for cytomegalovirus disease after renal transplantation in the United States. *Ann Epidemiol*, v. 12, n. 6, p. 402-409, 2002

ADAM, R; KARAM, V; DELVART, V; O'GRADY, J; MIRZA, D, KLEMPNAUER, J. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol* 2012;57:675–688

AGUADO, J. M; NAVARRO, D; JUAN, R.S; CASTÓN, J.J. Cytomegalovirus infection in solid organ transplantation. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, v. 30, p. 57- 62, 2012.

AKAMATSU, N; SUGAWARA, Y; HASHIMOTO, D. Biliary reconstruction, its complications and management of biliary complications after adult liver transplantation: a systematic review of the incidence, risk factors and outcome. *Transpl Int*. 2011; 24(4):379-92.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS (ABTO). Centros de transplantes brasileiro. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2019/RBT>

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS (ABTO). Centros de transplantes brasileiros. 04/03/2010. Disponível em: [http://www.abto.org.br/abtov02/portugues / profissionais / rbt/anoXV_n4/index.aspx?idCategoria=2](http://www.abto.org.br/abtov02/portugues/rbt/anoXV_n4/index.aspx?idCategoria=2).

BALE, J. F. JR. Cytomegalovirus infections. *Semin Pediatr Neurol.*, v. 19, n. 3, p.101-106, 2012. bench to bedside. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22(1):76-98.

BHAT, V.; JOSHI, A.; SARODE, R.; CHAVAN, P. Cytomegalovirus infection in the bone marrow transplant patient. *World J Transplant*, v. 5, n. 4, p. 287-291, 2015.

BOSCH, W; HECKMAN, MG; DIEHL, NN; SHALEV, JA; PUNGAPONG, S; HELLINGER, WC. Association of cytomegalovirus infection and disease with death and graft loss after liver transplant in high-risk recipients. *Am J Transplant* 2011;11:2181–2189.

BOURGEOIS, N; DEVIERE, J; YEATON, P; BOURGEOIS, F; ADLER, M; VAN DE STADT, J; GELIN, M; CREMER, M. Diagnostic and therapeutic endoscopic retrograde cholangiography after liver transplantation. *Gastrointest Endosc.* 1995; 42(6):527-34.

BUIS, C.I; HOEKSTRA, H; VERDONK, R.C; PORTE, R.J. Causes and consequences of ischemic-type biliary lesions after liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2006; 13(6):517-24.

BUI, C.I; VERDONK, R.C; VAN DER JAGT, E.J; VAN DER HILST, C.S; SLOOF, M.J; HAAGSMA, E.B; PORTE, R.J. Nonanastomotic biliary strictures after liver

transplantation, part 1: Radiological features and risk factors for early vs. late presentation. *Liver Transpl* 2007; 13: 708-718.

CALNE, R.Y; ROLLES, K; WHITE, D.J.G. Cyclosporin A in clinical organ grafting. *Transplant Proc* 1981;20: 498-504 .

CASTALDO, E.T; AUSTIN, M.T; PINSON, C.W; CHIARI, R.S. Management of the bile duct anastomosis and its complications after liver transplantation. *Transplant Rev.* 2007; 21(1):26-33.

CHAN, E.Y; OLSON, L.C; KISTHARD, J.A; PERKINS, J.D; BAKTHAVATSALAM, R; HALLDORSON, J.B; REYES, J.D; LARSON, A.M; LEVY, A.E. Ischemic cholangiopathy following liver transplantation from donation after cardiac death donors. *Liver Transpl* 2008; 14: 604-610.

CHANG, J.H; LEE, I.S; CHOI, J.Y. Biliary Stricture after Adult Right-Lobe Living-Donor Liver Transplantation with Duct-to-Duct Anastomosis: Long-Term Outcome and Its Related Factors after Endoscopic Treatment. *Gut Liver.* 2010;4(2):226–233.

COLONNA, J.O; SHAKED, A; GOMES, A.S; COLQUHOUN, S.D; JURIM, O; MCDIARMID, S.V. Biliary strictures complicating liver transplantation. Incidence, pathogenesis, management, and outcome. *Ann Surg* 1992;216:344-352.

CROUGH, T.; KHANNA, R. Immunobiology of Human Cytomegalovirus: from Bench to Bedside. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 22, n. 1, p. 76-98, 2009.

DUMONCEAU, J.M; TRINGALI, A; BLERO, D; DEVIÈRE, J; LAUGIERS, R; HERESBACH, D; COSTAMAGNA, G. European Society of Gastrointestinal Endoscopy. Biliary stenting: Indications, choice of stents and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline. *Endoscopy*. 2012; 44(3):277-98)

FISHER, A; MILLER, C.H. Ischemic-type biliary strictures in liver allografts: the Achilles heel revisited? *Hepatology* 1995; 21: 589-591.

GASTACA, M. Biliary complications after orthotopic liver transplantation: A review of incidence and risk factors. *Transplant Proc*. 2012;44(6):1545-1549.

GOTTHARDT, D.N; SENFT, J; SAUER, P; WEISS, K.H; FLECHTENMACHER, C; ECKERLE, I. Occult cytomegalovirus cholangitis as a potential cause of cholestatic complications after orthotopic liver transplantation? A study of cytomegalovirus DNA in bile. *Liver Transpl*. 2013;19(10):1142-50.

GRAZIADEI, I.W; SCHWAIGHOFER, H; KOCH, R; NACHBAUR, K; KOENIGSRAINER, A; MARGREITER, R; VOGEL, W. Long-term outcome of endoscopic treatment of biliary strictures after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12: 718-725.

GUICHELAAR, M.M; BENSON, J.T; MALINCHOC M; KROM, R.A; WIESNER, R.H; CHARLTON, M.R. Risk factors for and clinical course of non-anastomotic biliary strictures after liver transplantation. *Am J Transplant* 2003;3:885–890.

HALME, L; HOCKERSTEDT, K; LAUTENSCHLAGER, I. Cytomegalovirus infection and development of biliary complications after liver transplantation. *Transplantation* 2003;75:1853–1858.

HARRING, T.R; MAHONY, C.A; GOSS, J.A. Extended donors in liver transplantation. *Clin Liver Dis.* 2011; 15(4):879-900.

HEIDENHAIN, C; PRATSCHKE, J; PUHL, G; NEUMANN, U; PASCHER, A; VELTZKE-SCHLIEKER, W. Incidence of and risk factors for ischemic-type biliary lesions following orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 2010;23:14-22.

HERFARTH, H.H; LONG, M.D; RUBINAS, T.C; SANDRIDGE, M; MILLER, MB. Evaluation of a non-invasive method to detect cytomegalovirus (CMV) - DNA in stool samples of patients with inflammatory bowel disease (IBD): a pilot study. *Dig Dis Sci.* 2010;55(4):1053-8.

HOEKSTRA, H; BUIS, C.I; VERDONK, R.C; VAN DER HILST, C.S; VAN DER JAGT, E.J; HAAGSMA, E.B; PORTE, R.J. Is Roux-en-Y choledochojejunostomy an independent risk factor for nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation? *Liver Transpl* 2009;15:924–930.

HSU, H.Y; CHANG, M.H; NI, Y.H, HUANG, S.F. Cytomegalovirus infection and proinflammatory cytokine activation modulate the surface immune determinant expression and immunogenicity of cultured murine extrahepatic bile duct epithelial cells. *Clin Exp Immunol* 126: 84-91, 2001.

JAY, C.L; LYUKSEMBURG, V; LADNER, D.P; WANG, E; CAICEDO, J.C, HOLL, J.L; ABECASSIS, M.M; SKARO, Al. Ischemic cholangiopathy after controlled donation after cardiac death liver transplantation: a meta-analysis. *Ann Surg* 2011; 253: 259-264.

KARIMINA, N; OP DEN DRIES, S; PORTE, R.J. The origin of biliary strictures after liver transplantation: Is it the amount of epithelial injury or insufficient regeneration that counts? *J Hepatol.* 2013;58(6):1065-1067.

KHOURY, J.A; STORCH, G.A; BOHL, D.L; SCHUESSLER, R. M.; TORRENCE, S. M.; LOCKWOOD, M.; GAUDREAUULTT-KENNER, M.; KOCH, M.J.; MILLER, B.W.; HARDINGER, K. L.; SCHNITZLER, M. A.; BRENNAN, D. C. Prophylactic versus preemptive oral valganciclovir for the management of cytomegalovirus infection in adult renal transplant recipients. *Am J Transplant*, v. 6, n. 9, p. 2134-2143, 2006

KIMI, Y.J; LEE, K.T; JO, Y.C.Hepatobiliary scintigraphy for detecting biliary strictures after living donor liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2011;17(21):2626-31

KJENLEIN, S; SCHOENING, W; ANDERT, A; KROY, D; NEUMANN, U.P; SCHMEDING, M. Biliary complications in liver transplantation: Impact of anastomotic technique and ischemic time on short and long-term outcome. *World J Transplant.* 2015;5(4):300-309.

KONERU, B; STERLING, M.J; BAHRAMIPOUR, P.F. Bile duct strictures after liver transplantation: a changing landscape of the Achilles heel's. *Liver Transpl.* 2006; 12(5):702-4.

KOWDLEY, K.V; FAWAZ, K.A; KAPLAN, M.M. Extrahepatic biliary stricture associated with cytomegalovirus in a liver transplant recipient. *Transpl Int* 1996; 9: 161.

KRECH U. Complement fixing antibodies against cytomegalovirus in different parts of the world. *Bull World Health Organ.* 1973;49(1):103-6.

KUO, H.T; YE, X; SAMPAIO, MS; REDDY, P; BUNNAPRADIST, S. Cytomegalovirus serostatus pairing and deceased donor kidney transplant outcomes in adult recipients with antiviral prophylaxis. *Transplantation.* 2010;90(10):1091-8.

LATTANZI, B; OTT, P; RASMUSSEN, A, KUDSK, K.R, MERLI, M; VILLADSEN, G.E. Ischemic Damage Represents the Main Risk Factor for Biliary Stricture After Liver Transplantation: A Follow-Up Study in a Danish Population. *In Vivo.* 2018;32(6):1623–1628.

LEE, S.H; RYU, J.K; WOO, S.M; PARK, J.K, YOO, JW; Kim Y-T, Yoon YB, Suh KS, Yi NJ, Lee JM, Han JK. Optimal interventional treatment and long- term outcomes for biliary stricture after liver transplantation. *Clin Transplant.* 2008; 22(4):484-93.

LI, S; STRATTA, R.J; LANGNAS, A.N; WOOD, R.P; MARUJO, W; SHAW, B.W; Diffuse biliary tract injury after orthotopic liver transplantation. *The American Journal of Surgery,* 1992; 164 (5): 536-540.

LUDWIG, J; BATTS, K.P; MACCARTY, R.L. Ischemic cholangitis in hepatic allografts. *Mayo Clin Proc* 1992; 67: 519-526

MENDEZ, J.C; DOCKRELL, D.H; ESPY, M.J; SMITH, T.F; WILSON, J.A, HARMSEN, W.S. Human betaherpesvirus interactions in solid organ transplant recipients. *J Infect Dis.* 2001;183:179–84.

MESHESHA, M.K.; BENTWICH, Z.; SOLOMON, S. A.; AVNI, Y. S. In vivo expression of human cytomegalovirus (HCMV) microRNAs during latency. *Gene.* 2016. 575 (1): 101-107.

MOURAD, M.M; ALGARNI, A; LIOSSIS, C; BRAMHALL, S.R. Aetiology and risk factors of ischaemic cholangiopathy after liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2014;20(20):6159-69.

National Institute of Health Consensus Development Conference Statement: Liver Transplantation – June 20-23, 1983. *Hepatology* 1984;4:107-10.

NEMES, B; GÁMÁN, G; DOROS, A. Biliary complications after liver transplantation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015 Apr;9(4):447-66.

NOACK, K; BRONK, S.F; KATO, A; GORES, G.J. The greater vulnerability of bile duct cells to reoxygenation injury than to anoxia. Implications for the pathogenesis of biliary strictures after liver transplantation. *Transplantation.* 1993; 56(3):495-500.

OP DEN DRIES, S; SUTTON, M.E; LISMAN, T; PORTE, R.J. Protection of bile ducts in liver transplantation: looking beyond ischemia. *Transplantation.* 2011; 92(4):373.

PANUTTI, C.S. Citomegalovirose. In: Veronesi R, Focaccia R, editors. Tratado de Infectologia. 4o ed: Ateneu; 2009. p. 363-71

PARK, J.S; KIM, M.H; LEE, S.K; SEO, D.W; LEE, S.S; HAN, J; MIN, Y.I; HWANG, S; PARK, K.M; LEE, Y.J; LEE, S.G; SUNG, K.B. Efficacy of endoscopic and percutaneous treatments for biliary complications after cadaveric and living donor liver transplantation. *Gastrointest Endosc.* 2003; 57(1):78 - 85.

PAYA, C.V. Prevention of cytomegalovirus disease in recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis.* 2001;32(4):596-603.

PIRENNE, J; MONBALIU, D; AERTS, R; DESCHANNIS, B; LIU, Q; CASSIMAN, D. Biliary strictures after liver transplantation: risk factors and prevention by donor treatment with epoprostenol. *Transplant Proc* 2009;41:3399–3402.

RAIA, S; NERY, J; MIES, S. Liver transplantation from live donors. *Lancet.* 1989 Aug;2(8661):497.

RANJAN, P; BANSAL, R.K; MEHTA, N; LALWANI, S; KUMARAN, V; SACHDEVA, M.K; KUMAR, M; NUNDY, S. Endoscopic management of postliver transplant biliary complications: A prospective study from tertiary centre in India. *Indian J Gastroenterol* 2016; 35:48

RAUBER, C; BARTELHEIMER, K; ZHOU, T; RUPP, C; SCNITZLER, P; SCHEMMER, P; SAUER, P; WEISS, K.H; GOTTHARDT, D.N. Prevalence of human herpesviruses

- in biliary fluid and their association with biliary complications after liver transplantation. *BMC Gastroenterol.* 2019 Jun 27;19(1):110.
- RIBBERT, H. Uber protozoenartige in der nireeiness syphilischen neugeboren und in der parotis von kindren. *Zentralb Allg Pathol* 1904;15:945-948.
- RUBIN, R.H. Impact of cytomegalovirus infection on organ transplant recipients. *Rev Infect Dis* 1990; 12 Suppl 7:S754-66.
- RYU, C.H; LEE, SK. Biliary Strictures after Liver Transplantation. *Gut Liver.* 2011; 5(2):133-42.
- SANCHEZ-URDAZPAL, L; GORES, G.J; WARD, E.M; MAUS, T.P; WAHLSTROM, H.E; MOORE, S.B; WIESNER, R.H; KROM, R. Ischemic-type biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Hepatology.* 1992; 16(1):49-53.
- SHARMA, S; GURAKAR, A; JABBOUR, N. Biliary strictures following liver transplantation: past, present and preventive strategies. *Liver Transpl.* 2008; 14(6):759-6.
- SMITH, MG. Propagation in tissue cultures of a cytopathogenic virus from human salivary glands virus (SGV) disease. *Proc Soc Exp Biol* 1956;92:424-430.
- STARLZ, T.E; MARCHIORO, T.L; VON KAULLA, K.N. HomoTransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1963;117:659-676

SUASSUNA, J.H; LEITE, L.L; VILLELA, L.H. Prevalence of cytomegalovirus infection in different patient groups of an urban university in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1995;28(2):105-8.

TAYLOR, G.H. Cytomegalovirus. *Am Fam Physician.* 2003;67(3):519-24.

THETHY, S; THOMSON, B.N; PLEASS, H; WIGMORE, S.J; MADHAVAN, K; AKYOL M. Management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant* 2004;18: 647-653.

THULUVATH, P.J; ATASSI, T; LEE, J. An endoscopic approach to biliary complications following orthotopic liver transplantation. *Liver Int* 2003; 23: 156-162 [PMID: 12955878 DOI:10.1034/j.1600-0676.2003.00823.x

TSUJINO, T; ISAYAMA, H; SUGAWARA, Y; SASAKI, T; KOGURE, H; NAKAI, Y; YAMAMOTO, N; SASAHIRA, N; YAMASHIKI, N; TADA, M; YOSHIDA, H; KOKUDO, N; KAWABE, T; MAKUUCHI, M; OMATA, M. Endoscopic management of biliary complications after adult living donor liver transplantation. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101(10):2230-6.

VALLS, C; ALBA, E; CRUZ, M; FIGUERAS, J; ANDÍA, E; SANCHEZ, A, LLADÓ, L; SERRANO, T. Biliary complications after liver transplantation: Diagnosis with MR cholangiopancreatography. *Am J Roentgenol.* 2005; 184(3):812-20.

VERDONK, R.C; BUIS, C.I; PORTE, R.J; VAN DER JAGT, E.J; LIMBURG, A.J; VAN DEN BERG, A.P; SLOOFF, M.J; PEETERS, P.M; DE JONG, K.P, KLEIBEUKER, J.H;

HAAGSMA, E.B. Anastomotic biliary strictures after liver transplantation: Causes and consequences. *Liver Transplant*. 2006; 12(5):726-35.

WELCH, C.S. A note on transplantation of the whole liver dogs. *Transplant. Bull* 1955;2:54-55.

WELLER, T.H. Serologic differentiation of virus responsible for cytomegalic inclusion disease. *Virology* 1960;12:130-132.

WELLING, T.H; HEIDT, D.G; ENGLESBE, M.J. Biliary complications following liver transplantation in the model for end-stage liver disease era: effect of donor, recipient, and technical factors. *Liver Transpl*. 2008;14(1):73-80. doi:10.1002/lt.21354.

WOJCICKI, M; LUBIKOWSKI, J; KLEK, R; POST, M; JAROSZ, K; BIALEK, A. Reduction of biliary complication rate using continuous suture and no biliary drainage for duct-to-duct anastomosis in whole organ liver transplantation. *Transplant Proc*. 2009 Oct;41(8):3126-30.

ZANI, A; QUAGLIA, A; HADZIC´ N. Cytomegalovirus associated biliary atresia: An aetiological and prognostic subgroup. *J Pediatr Surg* 2015; 50: 1739–1745.

