

JOSÉ BEN-HUR DE ESCOBAR FERRAZ-NETO

**ESTUDO PROSPECTIVO DAS COMPLICAÇÕES
BILIARES E FATORES DE RISCO ASSOCIADOS
APÓS O TRANSPLANTE HEPÁTICO
ORTOTÓPICO EM ADULTOS**

**TESE APRESENTADA À UNIVERSIDADE ESTADUAL
DE CAMPINAS PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE
DOUTOR EM MEDICINA**

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: CIRURGIA

ORIENTADOR: PROF. DR. LUIZ SÉRGIO LEONARDI

**CAMPINAS
1995**

UNIDADE	BC
N.º ORIENTAÇÃO	
	UNICAMP
	F413E
	25871
	433/95
C	☐
D	☒
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	26/10/95
N.º CPD	

CM-00077403-9

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS - UNICAMP**

F413e Ferraz-Neto, José Ben-Hur de Escobar
Estudo prospectivo das complicações biliares e fatores de risco associados após o transplante hepático ortotópico em adultos/José Ben-Hur de Escobar Ferraz-Neto. Campinas, SP : [s.n.], 1995.

Orientador: Luiz Sérgio Leonardi
Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Transplante de fígado. 2. Complicações pós-operatórias.
I. Leonardi, Luiz Sérgio. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Folha de aprovação

Campinas, 7 de julho de 1995.

**Curso de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas**

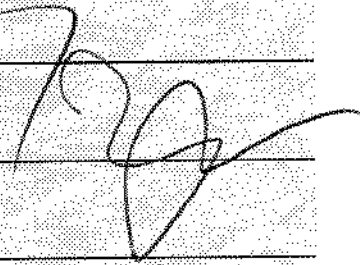
Banca Examinadora da Tese de Doutorado

Membros:

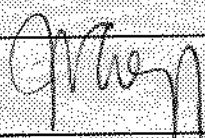
1. Prof. Dr. Luiz Sérgio Leonardi



2. Prof. Dr. Guilherme Berenhauser-Leite



3. Prof. Dr. José Carlos Pareja



4. Prof. Dr. William Abrão Saad



5. Prof. Dr. Paul McMaster



Dedico este trabalho

aos meus pais Regina e Ben-Hur,

à minha esposa Solange

e às minhas filhas Marcela e Roberta,

com a esperança de retribuir e compensar os vários momentos de ausência àqueles que por todo instante, fosse qual fosse a dificuldade, nunca deixaram de me dar amor, carinho, estímulo e, ainda mais difícil, compreensão ao meu objetivo profissional.

Agradecimentos

Devo ressaltar que este trabalho é fruto da orientação que venho recebendo durante minha vida profissional, sem a qual, certamente, não teria encontrado o caminho dentro da universidade.

Assim sendo, tenho o dever de expressar o meu reconhecimento por algumas pessoas que vem participando e influenciando no progresso da minha vida pessoal:

Prof. Dr. Luiz Sérgio Leonardi, pelo apoio e incentivo à minha saída do país para a realização deste curso, decisão que hoje julgo de fundamental importância no meu amadurecimento pessoal e profissional, bem como pela orientação deste trabalho.

Prof. Dr. William Abrão Saad, pela constante dedicação no desenvolvimento da minha carreira de cirurgião e docente da Faculdade de Medicina de Sorocaba, abrindo-me oportunidades desde a minha época de acadêmico; a minha eterna gratidão.

Dr. Francisco Antonio Fernandes, colega e amigo, pelo intenso trabalho e valiosa colaboração, durante as horas extras de seu estágio na Inglaterra.

Dr. Paulo Engler Pinto Jr. pelas pertinentes observações durante a fase final deste trabalho.

Dr. Renato Ferreira da Silva, pela atenção despendida durante minha instalação em Birmingham.

Ao amigo Alberto Gomes pelo auxílio durante a elaboração das referências bibliográficas.

Ao Alípio e Manoel pela boa vontade em orientar o preparo dos desenhos no computador.

A Marcia Silveira Gnatos João e Marisa Monteiro Mantovani, dedicadas funcionárias da Faculdade de Ciências Médicas e Departamento de Cirurgia da UNICAMP, pela constante disposição.

Ao Luthero Maynard, pela revisão do texto e valiosos comentários.

Finalmente, devo destacar a minha dívida eterna para com todos os integrantes da *Liver Unit, Queen Elizabeth Hospital* em Birmingham, que me receberam como um integrante da equipe, em especial:

Mr. Paul McMaster, exemplo de líder, capacitado a enfrentar desafios, aparentemente intransponíveis, ao mesmo tempo em que, ao meio de mais de 1000 transplantes, reserva tempo para orientar cada um da sua equipe, dividindo com todos seu conhecimento e experiência de vida. Devo reconhecer que este trabalho não seria factível sem sua ajuda.

Mr. John Buckels e Mr. David Mayer, cirurgiões *Consultants*, que com apurada técnica cirúrgica ensinam a metodologia do transplante hepático, auxiliando aqueles em treino na obtenção de novos conhecimentos. Devo expressar o meu agradecimento pela ajuda emprestada nos mais diversos momentos.

Aos colegas, Mr. Darius Mirza, Mr. Tariq Ismaíl e Mr. Simon Rowley, que, hoje verdadeiros amigos, se dedicaram a esclarecer dúvidas e contribuírem, passo a passo, durante este estágio da minha carreira.

A Bridget Gunson que além de recolher todos os dados deste trabalho na *database* da *Liver Unit*, realizou as análises estatísticas, o meu mais sincero obrigado.

A Sheila Jones, Sue Paris, Marelyn e Shirley, funcionárias da *Liver Unit*, sempre dispostas a ajudar.

Aos coordenadores de transplante Beverly, Jacki, Fiona, Caroline e Anthony, que se dedicam na obtenção dos doadores de órgãos, trabalhando incesantemente para que a unidade não pare.

Ao *staff* do centro cirúrgico (*theatre 3*), de alto padrão profissional, que demonstra paciência e amor ao trabalho, ajudando o profissional em treino a realizar um procedimento do porte do transplante hepático. São eles: Robert Horne, Sister Pritchard, Carol, Mary, Anne, Vince, Ian, Lee, Mick, John e DelRoy.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Tecnológico - CNPq - que proporcionou a viabilidade deste curso, fornecendo uma bolsa que permite, ao pós-graduando brasileiro no exterior, condições de desempenhar, com dignidade, seu objetivo.

Sumário

Folha de aprovação

Dedicatória

Agradecimentos

Sumário

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de abreviaturas

Resumo

INTRODUÇÃO	1
REVISÃO DA LITERATURA	6
TRATO BILIAR NO TRANSPLANTE HEPÁTICO	7
1. ASPECTOS ANATÔMICOS E FISIOLÓGICOS	7
1.1. Anatomia normal do ducto biliar ducto biliar	7
1.2. "Nova" anatomia biliar no transplante hepático e suas complicações	9
1.3. Fisiologia do trato biliar e suas complicações	9
2. TRABALHOS EXPERIMENTAIS	10
3. EVOLUÇÃO DA TÉCNICA DE RECONSTRUÇÃO	11
3.1. Experiência inicial	11
3.2. Condute de vesícula biliar	19
3.3. Experiência no final dos anos 70	22
3.4. Experiência nos anos 80	23
3.5. Condutas atuais de reconstrução	26
4. CONSIDERAÇÕES SOBRE O USO DOS TUBOS EM "T"	28
5. COMPLICAÇÕES DAS ANASTOMOSES BILIARES NO TRANSPLANTE HEPÁTICO	30
5.1. Fístulas	30
5.2. Obstruções	32
6. TRATAMENTO DAS COMPLICAÇÕES	34
6.1. Tratamento conservador	35
6.2. Tratamento instrumental não cirúrgico	35
6.3. Tratamento cirúrgico	36
CASUÍSTICA	38
MÉTODO	43
TÉCNICA CIRÚRGICA	47
1. DOADOR	47
1.1. Incisão	47
1.2. Avaliação do órgão e identificação da anatomia	48
1.3. Dissecção do retroperitônio e preparo para cânulação	50
1.4. Perfusão e preservação gelada	52
1.5. Dissecção fria	54
1.6. Perfusão na mesa	55
2. TEMPO DE MESA	55

3. RECEPTOR.....	56
3.1. Hepatectomia.....	56
3.1.1. Incisão e exposição da cavidade abdominal.....	56
3.1.2. "Bypass" veno-venoso.....	59
3.1.3. Hepatectomia.....	61
3.2. Implante do novo órgão.....	61
3.2.1. Veia cava inferior supra-hepática.....	61
3.2.2. Veia cava inferior infra-hepática.....	62
3.2.3. Veia porta.....	62
3.2.4. Artéria hepática.....	64
3.2.5. Drenagem biliar.....	65
3.2.6. Drenagem da cavidade e fechamento.....	68
CUIDADOS PÓS-OPERATÓRIOS.....	68
1. IMUNOSSUPRESSÃO.....	68
2. BIÓPSIA HEPÁTICA.....	70
3. COLANGIOGRAFIA ATRAVÉS DO TUBO EM "T".....	70
4. SUSPEITA DE COMPLICAÇÕES BILIARES.....	71
5. RETIRADA DO TUBO EM "T".....	73
RESULTADOS.....	74
1. TIPOS DE COMPLICAÇÕES.....	83
2. APRESENTAÇÃO CLÍNICA DAS COMPLICAÇÕES.....	84
3. MOMENTO DA APRESENTAÇÃO DAS COMPLICAÇÕES BILIARES APÓS O TRANSPLANTE HEPÁTICO.....	87
4. DIAGNÓSTICO DAS COMPLICAÇÕES BILIARES.....	87
5. TRATAMENTO DAS COMPLICAÇÕES BILIARES.....	102
6. EVOLUÇÃO DOS PACIENTES APÓS O TRATAMENTO DAS COMPLICAÇÕES BILIARES.....	113
7. CONSIDERAÇÕES SOBRE NÍVEIS SÉRICOS E DOSES DE CICLOSPORINA NOS GRUPOS 1 E 2.....	123
8. ANÁLISE DOS FATORES ETIOLÓGICOS PREDISPOONENTES.....	124
DISCUSSÃO.....	128
1. FATORES ETIOLÓGICOS DAS COMPLICAÇÕES BILIARES.....	134
2. FÍSTULAS.....	137
3. OBSTRUÇÕES.....	145
CONCLUSÕES.....	153
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	156
Abstract	
Apêndice	

Lista de figuras

- Figura 1 - Colecistojejunostomia término-terminal em transplante hepático heterotópico (caso 1) (com autorização de CALNE et al, 1968 - apêndice 1).*
- Figura 2 - Colecistojejunostomia término-terminal em transplante hepático ortotópico (caso 2) (com autorização de CALNE et al, 1968 - apêndice 1).*
- Figura 3 - Colecistocoledocostomia término-terminal em transplante hepático ortotópico (caso 3) (com autorização de CALNE et al, 1968 - apêndice 1).*
- Figura 4 - Coledococoledocostomia término-terminal em transplante hepático ortotópico (caso 4) com uso do tubo em "T" (com autorização de CALNE et al, 1968 - apêndice 1).*
- Figura 5 - Colecistojejunostomia término-lateral em transplante hepático ortotópico (caso 5) (com autorização de CALNE et al, 1968 - apêndice 1).*
- Figura 6 - Colecistoduodenostomia término-lateral em transplante hepático ortotópico (adaptado de MARTINEAU et al, 1972).*
- Figura 7 - Técnica do conduíte de vesícula biliar. Anastomose entre o colédoco e a vesícula do doador (com autorização de CALNE, 1976 - apêndice 1).*
- Figura 8 - Esquema da técnica do conduíte de vesícula biliar com uso de um tubo em "T" (com autorização de CALNE, 1976 - apêndice 1).*
- Figura 9 - Esquema da anastomose entre o colédoco do doador e do receptor de maneira latero-lateral (adaptado de NEUHAUS et al, 1994).*
- Figura 10 - Esquema da coledococoledocostomia término-terminal com drenagem realizada através do fundo da vesícula biliar do doador (adaptado de WALL et al, 1988).*
- Figura 11 - Esquema da coledococoledocostomia término-terminal, após plastia, com uso do tubo em "T" (adaptado de BELLI et al, 1991).*
- Figura 12 - Peça cirúrgica do transplante múltiplo de coração-pulmão-fígado onde pode-se observar a fibrose cística dos órgãos.*
- Figura 13 - Paciente submetido ao transplante combinado do coração-pulmão-fígado no momento em que se apresentava sem estes órgãos.*
- Figura 14 - Esquema da coledococoledocostomia com utilização do tubo em "T".*
- Figura 15 - Esquema da coledococoledocostomia sem o uso do tubo em "T".*
- Figura 16 - Esquema da coledocojejunostomia em uma alça de "Y de Roux".*
- Figura 17 - Demonstração esquemática da incisão na cirurgia do doador e posicionamento dos afastadores.*
- Figura 18 - Demonstração esquemática da origem de uma artéria hepática direita originária da mesentérica superior.*
- Figura 19 - Demonstração esquemática da origem de uma artéria hepática esquerda originária da gástrica esquerda já seccionada.*
- Figura 20 - Representação esquemática da perfusão dos órgãos na cirurgia do doador.*
- Figura 21 - Representação esquemática do enxerto hepático retirado do doador.*

- Figura 22 - Representação esquemática da incisão cirúrgica do receptor.*
- Figura 23 - Representação esquemática da incisão com os afastadores de Rochard.*
- Figura 24 - Representação esquemática da abordagem inicial do hilo hepático na cirurgia do receptor.*
- Figura 25 - Representação esquemática do "bypass" veno-venoso porto-femoro-axilar.*
- Figura 26 - Representação esquemática da anastomose da veia cava inferior supra-hepática.*
- Figura 27 - Representação esquemática das anastomoses venosas.*
- Figura 28 - Representação esquemática do preparo da artéria hepática direita acessória ou substituta para anastomose durante o transplante hepático.*
- Figura 29 - Algoritmo da sequência dos exames radiológicos na suspeita de complicações biliares em cada grupo (+presente -ausente).*
- Figura 30 - Curva de sobrevida actuarial dos pacientes.*
- Figura 31 - Sobrevida actuarial dos enxertos.*
- Figura 32 - Curvas de sobrevida actuarial dos pacientes por grupo.*
- Figura 33 - Curvas de sobrevida actuarial dos enxertos por grupo.*
- Figura 34- Pacientes submetidos ao primeiro transplante e retransplantes por grupo.*
- Figura 35 - Ultrassonografia abdominal demonstrando coleção sub-hepática.*
- Figura 36 - Colangiografia através do tubo em "T" demonstrando fistula anastomótica.*
- Figura 37 - Exame radiológico através do tubo em "T" evidenciando extravasamento do contraste para a cavidade abdominal.*
- Figura 38 - Caso de disfunção do esfíncter de Oddi, diagnosticado pela colangiografia através do tubo em "T".*
- Figura 39 - Caso de estenose anastomótica demonstrado pela CER.*
- Figura 40 - Colangiografia pelo tubo em "T" que contrastou apenas a via biliar do receptor.*
- Figura 41 - Estenose anastomótica demonstrada pela CER.*
- Figura 42 - Fistula anastomótica demonstrada pela CER.*
- Figura 43 - Fistula anastomótica constatada por CTPH.*
- Figura 44 - Estenose anastomótica constatada por CTPH.*
- Figura 45 - Ultrassonografia demonstrando coleção intra-abdominal em um paciente do grupo 3.*
- Figura 46 - Arteriograma revelando trombose da artéria hepática após o transplante em um paciente do grupo 3.*
- Figura 47 - "Stent" colocado por CER em um paciente que apresentou fistula anastomótica.*
- Figura 48 - CER demonstrando estenose da anastomose.*
- Figura 49 - Colocação de um "stent", por CER, em um paciente que apresentou estenose da anastomose.*
- Figura 50 - Paciente do grupo 2 submetido à introdução de um "stent", após apresentar uma estenose da anastomose.*

Figura 51 - Reconstrução da via biliar pela transformação de uma coledococoleostomia em uma coledocojunostomia em “Y de Roux”, em um paciente do grupo 2.

Figura 52 - TCA revelando um abscesso hepático em um paciente do grupo 3.

Figura 53 - TCA demonstrando a drenagem do abscesso hepático através de um “pigtail”, orientado pela US.

Figura 54 - Cálculos biliares diagnosticados, pela CTPH, após 7 meses de um transplante realizado num paciente do grupo 1 que havia apresentado fistula anastomótica no quinto dia de pós-operatório.

Figura 55 - Mesmo paciente da figura 54, após papilotomia endoscópica e permanência de um cálculo residual.

Figura 56 - Compressão extrínseca da via biliar por recorrência tumoral em um paciente do grupo 2.

Figura 57 - Introdução de um “stent” metálico, através da CTPH, no mesmo paciente da figura 56.

Figura 58 - “Stent” metálico, introduzido por CTPH, no mesmo paciente da figura 56 e comprovada a sua permeabilidade.

Figura 59 - Fístula porto-biliar, diagnosticada por CTPH, presente em um paciente do grupo 2, após a reconstrução biliar por estenose.

Figura 60 - Paciente do grupo 3 tratado, pela drenagem interna/externa através da CTPH, de fistula anastomótica recidivante após a reconstrução biliar.

Figura 61 - Curvas de sobrevida actuarial dos enxertos com e sem complicações biliares.

Figura 62 - Curvas de sobrevida actuarial dos pacientes com e sem complicações biliares.

Lista de tabelas

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes quanto ao sexo, idade e seguimento pós-operatório.

Tabela 2 - Indicações do transplante hepático.

Tabela 3 - Razões pelas quais o *bypass* não foi usado.

Tabela 4 - Causas de mortalidade.

Tabela 5 - Causas de perda do enxerto.

Tabela 6 - Sobrevida do enxerto em cada grupo.

Tabela 7 - Sobrevida dos pacientes em cada grupo.

Tabela 8 - Sexo, idade, grupo sanguíneo dos receptores e compatibilidade ABO dos enxertos e receptores.

Tabela 9 - Indicação dos transplantes nos diferentes grupos.

Tabela 10 - Incidência de complicações biliares nos diferentes grupos.

Tabela 11 - Número de eventos de complicações biliares por grupo.

Tabela 12 - Tipos de complicações biliares por grupo.

Tabela 13 - Apresentação clínica das complicações.

Tabela 14 - Momento da apresentação da complicação biliar.

Tabela 15 - Diagnóstico das complicações biliares.

Tabela 16 - Tratamento das complicações biliares.

Tabela 17 - Gravidade das complicações biliares.

Tabela 18 - Seis pacientes que apresentaram mais de uma complicação biliar no mesmo enxerto.

Tabela 19 - Análise de univariância dos fatores predisponentes para complicações biliares após o transplante hepático.

Lista de abreviaturas

AST - aspartatoaminotransferase

Belzer UW - solução de conservação da Universidade de Wisconsin

CER - colangiografia endoscópica retrógrada

CHC - carcinoma hepatocelular

cm - centímetro

CMV - citomegalovírus

CTPH - colangiografia transparieto-hepática

CTT - colangiografia pelo tubo em “T”

mg - miligrama

mg/Kg - miligrama por quilo

mg/Kg/dia - miligrama por quilo por dia

ml - mililitro

mmol/l - milimol por litro

ng/ml - nanograma por mililitro

PDS - polidioxane

TCA - tomografia computadorizada do abdome

TIF - tempo de isquemia fria

TIQ - tempo de isquemia quente

TIQa - tempo de isquemia quente arterial

UI/Kg - unidade internacional por quilo

US - ultrassonografia

Resumo

Atualmente, o transplante hepático é reconhecido como a mais efetiva opção terapêutica no tratamento de pacientes com doenças hepáticas terminais, contudo algumas complicações continuam a produzir contratempos durante o período pós-operatório, tais como aquelas referentes à reconstrução biliar.

Este trabalho tem por objetivo definir e comparar a incidência das complicações biliares após três diferentes tipos de reconstrução do colédoco, analisar os possíveis fatores etiológicos predisponentes e as modalidades terapêuticas empregadas.

Para tal, foram estudados, prospectivamente, 222 pacientes adultos submetidos a 239 transplantes ortotópicos do fígado, na *Liver Unit-Queen Elizabeth Hospital-Birmingham*-Inglaterra, divididos em três grupos quanto a reconstrução biliar: Grupo 1 - 110 enxertos com coledococoledocostomia com tubo em "T", Grupo 2 - 89 com coledococoledocostomia sem tubo em "T" e, Grupo 3 - 40 com coledocojejunostomia em *Y de Roux*.

Quarenta e quatro enxertos (18,4%) apresentaram complicações biliares, sendo 26 (23,6%) do Grupo 1, 10 (11,2%) do Grupo 2 e 8 (20%) do Grupo 3. Houve diferença estatisticamente significativa entre os Grupos 1 e 2 ($p < 0,05$). As fistulas foram responsáveis por 59,1% das complicações seguidas pela obstrução em 38,6%. O emprego do tubo em "T" foi o único fator predisponente que resultou num maior índice de complicação. Contudo, 42,3% dos pacientes do Grupo 1 foram tratados de maneira conservadora, contra 20% e 25%, respectivamente, dos Grupos 2 e 3. Todos os outros casos necessitaram tratamento intervencionista, quer radiológico ou cirúrgico. Um paciente do Grupo 1 e outro do Grupo 3 foram a óbito por decorrência desta complicação.

Conclui-se que a diferença entre os índices de complicação biliar nos Grupos 1 e 2 foi significativa, decorrente das fistulas relacionadas à retirada do tubo em "T". Pode-se, ainda, diminuir a morbidade pós-transplante hepático, abandonando-se o uso destes tubos após coledococoledocostomias.

INTRODUÇÃO

A medicina curativa, em seu percurso na história da humanidade, encontra, de tempos em tempos, abismos que a genealidade de alguns e o ingente esforço de muitos tem conseguido vencer.

O transplante hepático no homem, que inicialmente se mostrou como procedimento experimental e desacreditado, apresenta hoje resultados surpreendentes.

WELCH (1955) e GOODRICH *et al* (1956) descreveram pela primeira vez o sucesso técnico do transplante hepático em cachorros, usando enxerto heterotópico. Contudo, constatada, na época, a limitação nos resultados desta técnica, MOORE *et al* (1960) e STARZL *et al* (1960) desenvolveram, independentemente, a modalidade ortotópica, em cães, que permitiu resultados prósperos.

Assim, o desenvolvimento técnico-cirúrgico, bem como o estímulo proveniente do avanço da terapia imunossupressora, cuja eficácia vinha sendo comprovada em pacientes submetidos a transplante renal, com a introdução da azatioprina (CALNE & MURRAY, 1961; MURRAY *et al*, 1963), STARZL *et al* se encorajaram na realização, em março de 1963, do primeiro transplante hepático no homem. Não obstante, o sucesso encontrado em quatro anos de trabalhos experimentais, esta iniciativa falha com a morte intra-operatória do paciente, de três anos de idade, por hemorragia.

Outras tentativas de transplante hepático em humanos foram levadas a termo até 1967, em Denver por STARZL, em Boston por MOORE e em Paris por DEMIRLEAU, sem que houvesse sobrevidas além de alguns dias (KÜSS & BOURGET, 1992).

O primeiro transplante ortotópico do fígado bem sucedido foi realizado por Thomas E. Starzl, em 1967, numa menina de 13 anos de idade com carcinoma hepatocelular, que veio a falecer 13 meses após o procedimento, por doença recorrente (KÜSS & BOURGET, 1992).

Desde então, outros centros iniciam suas tentativas, até que em 1979, CALNE *et al* relatam o sucesso obtido com a utilização de uma nova droga imunossupressora, a Ciclosporina A (BOREL *et al*, 1977), resultados estes confirmados, mais tarde por outros autores (STARZL *et al*, 1982, IWATSUKI *et al*, 1983; TZAKIS *et al*, 1985; KROM, 1987; IWATSUKI, 1988).

No início da década de 80, apenas 330 transplantes hepáticos haviam sido efetuados em vários centros espalhados pelo mundo. A média de sobrevida, entretanto, não se mostrava exultante, alcançando por volta de 30% em um ano (SHAW Jr. *et al*, 1986; KÜSS & BOURGET, 1992).

Este período, contudo, registra o sensível progresso observado em diversos setores, cuja contribuição para o desenvolvimento do transplante hepático é decisiva. Assim, podemos citar a padronização do procedimento cirúrgico, o aperfeiçoamento do ato anestésico, a monitorização intra-operatória da coagulação com o auxílio do tromboelastógrafo, o *bypass* veno-venoso durante a fase anepática, o suporte fornecido por equipes de paramédicos já especializados em doentes transplantados, a seleção dos receptores, a melhora na qualidade dos doadores de múltiplos órgãos, e o reconhecimento da morte encefálica como justificadora do óbito do indivíduo. E, no final dos anos 80, uma conquista valiosa, com o advento da solução de conservação da Universidade de Wisconsin (Belzer UW), nos Estados Unidos, que permite a preservação do órgão resfriado até 20 a 24 horas (SHAW Jr *et al*, 1984; GRIFFTH *et al*, 1985; BELZER, 1988; KALAYOGLU *et al*, 1988; WOOD *et al*, 1988).

O reconhecimento institucional do transplante hepático viria, finalmente, em 1983, durante os trabalhos do *National Institutes of Health Consensus Development Conference*, quando é elevado de procedimento experimental à categoria de terapia legítima para os pacientes portadores de doença hepática crônica ou aguda em fase terminal.

Atualmente, o transplante hepático é reconhecido como a mais efetiva opção terapêutica no tratamento de pacientes nas condições descritas acima, que incluem diversas patologias. Com o avanço notório do transplante de órgãos, especialmente do fígado, muitos centros, recentemente, têm apresentado resultados com índices superiores a 80% de sobrevida em um ano (COLONNA *et al*, 1988; McMASTER & DOUSSET, 1992; BUSUTIL *et al*, 1994).

Apesar do crescente domínio da técnica cirúrgica e anestésica, as complicações do transplante de fígado continuam a produzir contratempos e podem ser agrupadas em três categorias: problemas técnicos, correlatos à operação; rejeição; e aumento do risco de infecção em consequência da terapia imunossupressora.

Do ponto de vista didático, essas complicações podem ser divididas em clínicas e cirúrgicas. As primeiras são representadas pela rejeição (aguda ou crônica), infecção (bacteriana, viral, por fungos ou protozoários), doença óssea, disfunção renal, doença maligna pós-transplante, complicações neurológicas e sequelas metabólicas. Quanto às cirúrgicas, dizem respeito às feridas operatórias, intestinais, hemorrágicas, vasculares e biliares.

Relatos recentes da literatura especializada apontam uma variação de 14 a 55% dos índices de complicações cirúrgicas (LEBEAU *et al*, 1990; SZPAKOWSKI *et al*, 1991; MIRZA *et al*, 1993; BUSUTIL *et al*, 1994; OZAKI *et al*, 1994). No mais, o desenvolvimento de novas modalidades cirúrgicas,

incluindo as reduções hepáticas, os *split livers*, o transplante a partir de doadores vivos, têm mudado o espectro das complicações pós-transplantes hepáticos, sendo que as biliares continuam a sendo as mais frequentes ameaças durante o período pós-operatório.

OBJETIVOS DO ESTUDO

1.Coletar, prospectivamente, e analisar os dados clínicos e evolução dos pacientes adultos submetidos a transplante ortotópico do fígado, na *Liver Unit - Queen Elizabeth Hospital* - Inglaterra, durante o período compreendido entre janeiro de 1993 e dezembro de 1994.

2.Definir e comparar a incidência de complicações biliares nos três grupos de pacientes estudados.

3.Analisar os possíveis fatores etiológicos predisponentes ao desenvolvimento das complicações biliares após este procedimento.

4.Analisar as modalidades terapêuticas indicadas para as complicações biliares após o transplante hepático ortotópico em adultos.

REVISÃO DA LITERATURA

Para facilitar o entendimento sobre a problemática que concerne à evolução das técnicas das anastomoses da via biliar, durante o transplante hepático, teceremos, inicialmente, considerações sobre determinados aspectos da anatomia e fisiologia do trato biliar.

TRATO BILIAR NO TRANSPLANTE HEPÁTICO

I. ASPECTOS ANATÔMICOS E FISIOLÓGICOS

1.1. Anatomia normal do ducto biliar

Anatomicamente, o sistema biliar origina-se nos delicados canaliculos localizados entre as células hepáticas, para dentro dos quais a bile é secretada. Estes drenam para canais biliares intra-lobulares e segmentares, progressivamente maiores, que, por sua vez, drenam para os canais hepáticos direito e esquerdo principais. No hilo hepático tais canais unem-se formando o ducto hepático comum que, em sua descida rumo ao duodeno, é alcançado pelo ducto cístico para formar o colédoco.

O colédoco divide-se em quatro porções: a supraduodenal, localizada à frente e à direita da veia porta; a retroduodenal, que se encontra aderida à primeira porção duodenal, lateralmente à veia porta e em frente à veia cava; a pancreática, envolvida ou intimamente em contato com este órgão e, a intramural que penetra na parede duodenal descendo obliquamente até a papila de Vater, onde desemboca junto ou separadamente ao ducto pancreático.

Quanto à vesícula biliar, localizada na face inferior do fígado, onde se fixa por tecido conectivo frouxo, pode ser dividida em fundo, corpo e infundíbulo. O ducto cístico é a continuação direta do infundíbulo da vesícula, estendendo-se caudal e dorsalmente, até unir-se ao ducto hepático comum. O sistema biliar extra-hepático

é, às vezes, sede de variações anatômicas, sobretudo na relação entre o ducto cístico e o colédoco.

A vascularização da árvore biliar extra-hepática foi descrita, criteriosamente, por PARKE *et al* (1963), que caracterizam a existência de duas a cinco artérias originando-se da pancreatoduodenal ântero-superior e retroduodenal. Elas se anastomosam entre si e, com ramos das artérias cística e hepática direita. A porção extra-hepática distal e o segmento intrapancreático do colédoco são vascularizados pela artéria retroduodenal. A artéria pancreatoduodenal ântero-superior emite ramos somente para a porção terminal do colédoco.

Resumidamente, a principal irrigação sanguínea do colédoco se faz a partir da artéria gastroduodenal, inferiormente e, da artéria hepática direita, superiormente. Da primeira, as artérias pancreatoduodenal ântero-superior e retroduodenal, que irrigam a porção inferior do colédoco; enquanto da segunda, ramos que irrigam a porção superior do colédoco, juntamente com outro ramo oriundo da artéria cística.

NORTHOVER & TERBLANCH (1978) bem como PARKE *et al* (1963) enfatizaram que o suprimento sanguíneo do colédoco se origina, predominantemente, da sua porção inferior.

Basicamente, a inervação, autonômica e sensorial do trato biliar se origina dos nervos vagos anterior e posterior (KYOSOLA, 1976).

1.2. "Nova" anatomia biliar no transplante hepático e suas implicações.

Durante a extração do enxerto hepático, na cirurgia sobre o doador, a via biliar é seccionada o mais distalmente possível, além de se realizar, enquanto se preparam as artérias, a ligadura do ramo gastroduodenal. Estes procedimentos determinam, com bases na anatomia "normal" do trato biliar, a perda da irrigação da extremidade inferior do colédoco. A presença de uma secção transversal da via biliar, também compromete sua irrigação arterial.

Outros aspectos devem ser considerados, como a necessidade da reconstrução biliar durante o transplante hepático, realizada entre a via biliar do doador e a do receptor, ou por uma derivação biliodigestiva. Esta conduta pode ocasionar problemas relacionados a provável isquemia do colédoco, em virtude de estar sendo suprido exclusivamente por sangue advindo da reconstrução arterial.

O enxerto hepático e a porção distal do colédoco remanescente do receptor são abolidos de inervação efetiva, circunstância que pode redundar em alterações da fisiologia durante o período pós-operatório, como os distúrbios do esfíncter de Oddi.

Desta forma, é imperioso destacar as implicações da "nova" anatomia biliar do paciente transplantado de fígado.

1.3. Fisiologia do trato biliar e suas implicações

A composição da bile após o transplante hepático é outro item que exige destaque. O tema foi estudado, no início das experiências em transplantes hepáticos, em decorrência da frequente obstrução do trato biliar pelo chamado "barro biliar". Os

trabalhos levados a termo concluíram que o espessamento da bile até a formação de cálculos biliares são de responsabilidade de infecções, litogenicidade da supersaturação de colesterol e de danos da mucosa biliar (WALDRAM *et al*, 1975). Para STARZL *et al* (1977), porém, a causa mais importante da formação de cálculos ou barro biliar é mecânica, mesmo levando-se em consideração o aumento da litogenicidade. Posteriormente, McMASTER *et al* (1979) descreveram que o barro biliar, no transplante, deve-se em menor parte por elementos desaturados da bile do que por colágeno necrótico oriundo do ducto do doador, presumivelmente em resposta à infecção, isquemia e rejeição.

2. TRABALHOS EXPERIMENTAIS

No início dos experimentos em cães, a reconstrução biliar era feita por intermédio de uma anastomose entre a vesícula biliar do doador e o duodeno do receptor (colecistoduodenostomia), como descrito pela primeira vez por WELCH (1955), durante a modalidade heterotópica. STARZL *et al* (1965), entre outros, apresentavam experiências com o tipo ortotópico de transplante de fígado com esta drenagem biliar. Nesta modalidade de reconstrução, o colédoco do doador é ligado na sua extremidade distal.

Esta técnica induzia alta incidência de colangite quando realizada no porco, complicação esta significativamente diminuída com a substituição pela drenagem biliar direta entre o colédoco do doador e do receptor (coledococoledocostomia). Desta forma, mantinha-se o esfíncter de Oddi funcionante, protegendo o refluxo de material entérico em direção à árvore biliar (CALNE *et al*, 1968). No porco a coledococoledocostomia era de fácil execução em virtude do grande calibre de seu ducto biliar, que permitia sutura contínua (ROLLES, 1987).

O transplante em animais de pequeno porte era considerado tecnicamente muito difícil, mas vinha sendo realizado por alguns autores. Em 1979, KAMADA & CALNE apresentaram a utilização da técnica do duplo *cuff* na anastomose da via biliar no rato, mostrando melhores resultados que aqueles apresentados com o implante do colédoco do animal doador no duodeno do receptor (KAMADA *et al*, 1983; KAMADA & CALNE, 1983).

Muitos trabalhos experimentais realizados em cães, porcos e macacos, adotavam a técnica da colocação de uma drenagem externa na via biliar, com o intuito de analisar a produção e composição da bile no período pós-operatório (HAGIHARA & ABSOLON, 1964; CALNE *et al*, 1968; STARZL *et al*, 1973; McMASTER *et al*, 1979).

3.EVOLUÇÃO DA TÉCNICA DE RECONSTRUÇÃO

3.1.Experiência inicial

STARZL *et al* (1963), na publicação dos três primeiros transplantes hepáticos clínicos realizados, descreveram as anastomoses biliares. No primeiro caso uma colecistojejunostomia, após a ligadura da extremidade distal do colédoco do doador, num paciente com atresia de vias biliares; no segundo e terceiro a reconstrução foi feita entre o colédoco do receptor e do doador, de forma término-terminal, com a colocação de um tubo em “T”, se exteriorizando pelo colédoco do receptor, com uma das extremidades internas através da linha anastomótica. Os autores acentuam que, na criança, o melhor tipo de anastomose é a

colecistojejunostomia em *Y de Roux*, e que não enfrentaram dificuldades com as anastomoses diretas entre os colédocos nos adultos.

LILLEHEI, durante a discussão de um dos trabalhos de STARZL *et al* (1965) comenta um transplante hepático, realizado juntamente com Absolon e Griffen, de maneira heterotópica quando a reconstrução biliar foi feita por colecistojejunostomia término-lateral e ligadura da extremidade distal do colédoco do doador. O paciente veio a falecer no 13^o dia pós-operatório por septicemia, em consequência de uma fistula biliar originária do fundo cego do colédoco transplantado.

CALNE & WILLIAMS (1968) descrevem os primeiros 5 casos realizados em Cambridge, na Inglaterra. O primeiro, heterotópico no hipocôndrio esquerdo, com a reconstrução biliar por intermédio de uma colecistojejunostomia término-terminal, em *Y de Roux*. Os outros quatro foram ortotópicos, sendo que o segundo e o quinto sofreram uma colecistojejunostomia em *Y de Roux*, término-terminal e término-lateral, respectivamente; o terceiro, uma anastomose entre a vesícula biliar do doador e o colédoco do receptor, após ligadura da extremidade distal do colédoco do enxerto; e, finalmente, o quarto, recebeu uma anastomose término-terminal entre o colédoco do receptor e do doador, com a colocação de um tubo em “T” (Figuras 1 a 5). CALNE utilizou as anastomoses em *Y de Roux*, certo de que seriam preferíveis à colecistoduodenostomia, apesar de não manterem os pacientes com a drenagem biliar controlada pelo esfíncter de Oddi, como nos dois outros casos.



Figura 1 - Colecistojunostomia término-terminal em transplante hepático heterotópico (caso 1) (com autorização de CALNE et al, 1968 - apêndice 1)

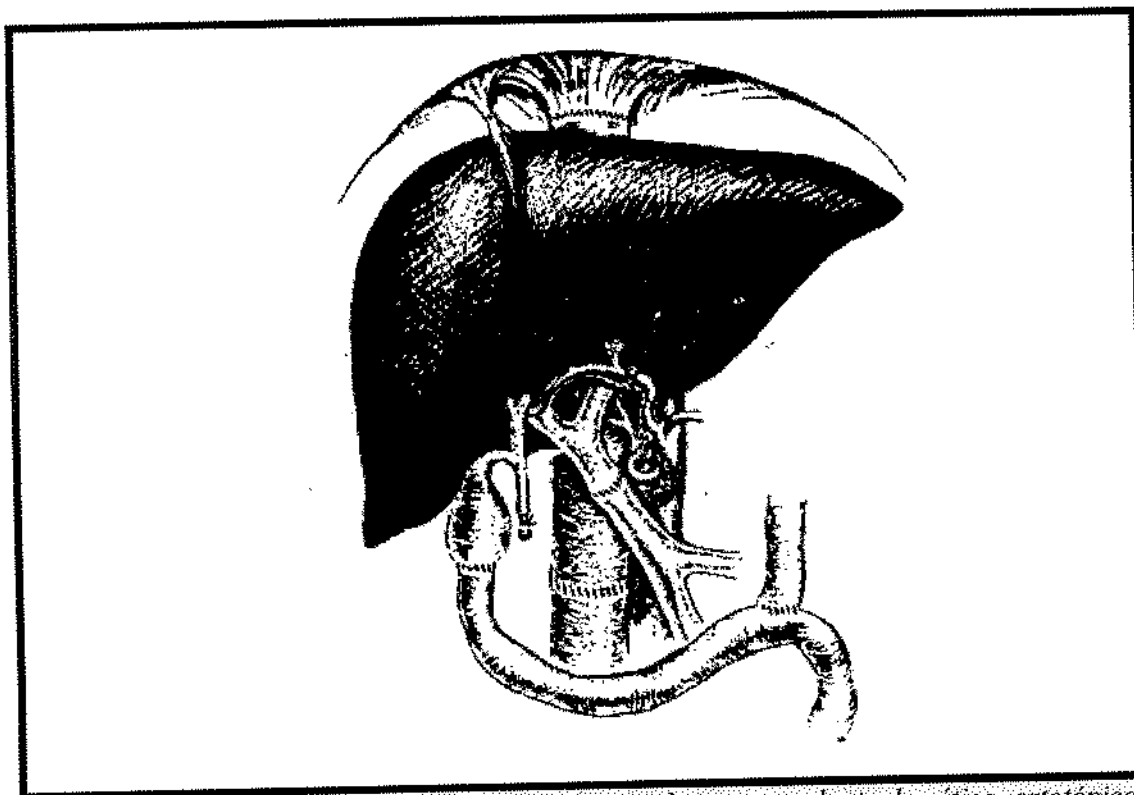


Figura 2 - Colecistojunostomia término-terminal em transplante hepático ortotópico (caso 2) (com autorização de CALNE et al, 1968 - apêndice 1)

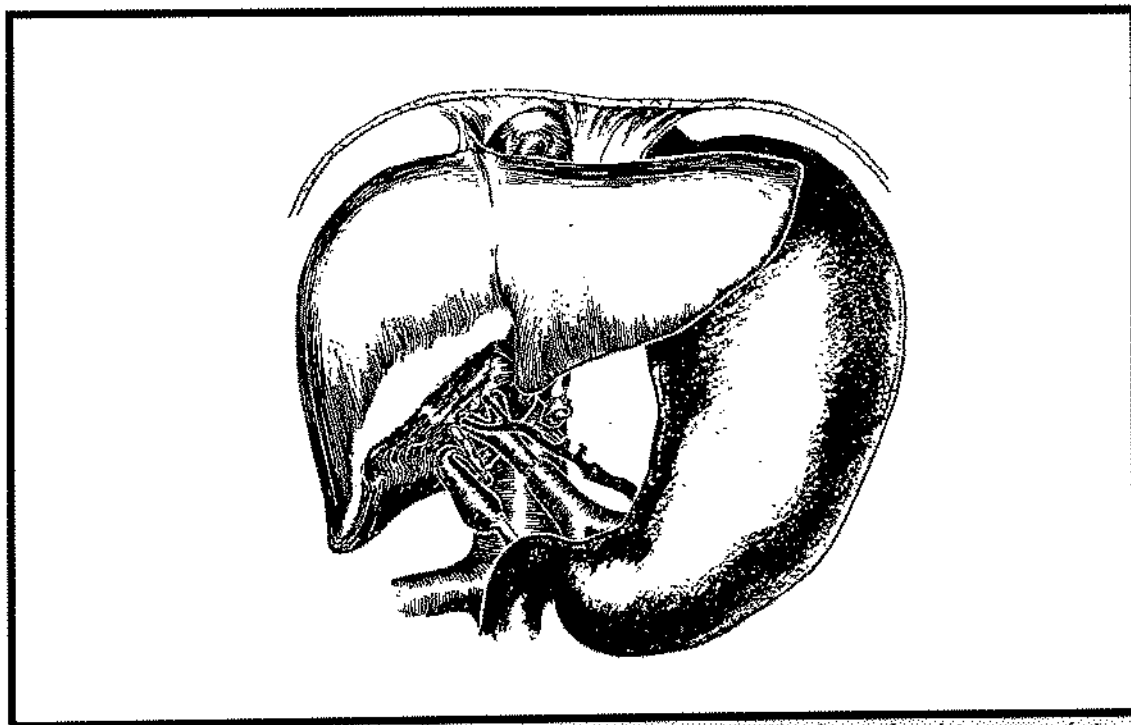


Figura 3 - Colecistocolodocostomia término-terminal em transplante hepático ortotópico (caso 3)(com autorização de CALNE et al, 1968 - apêndice 1)

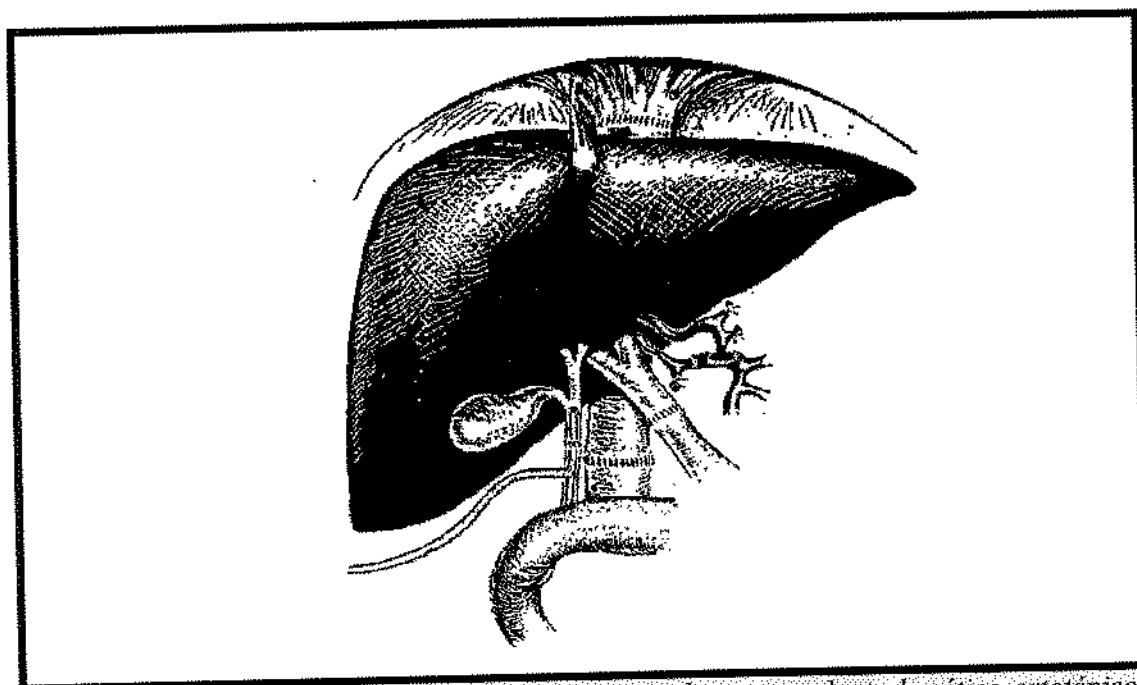


Figura 4 - Coledococolodocostomia término-terminal em transplante hepático ortotópico (caso 4) com uso do tubo em "T" (com autorização de CALNE et al, 1968 - apêndice 1)

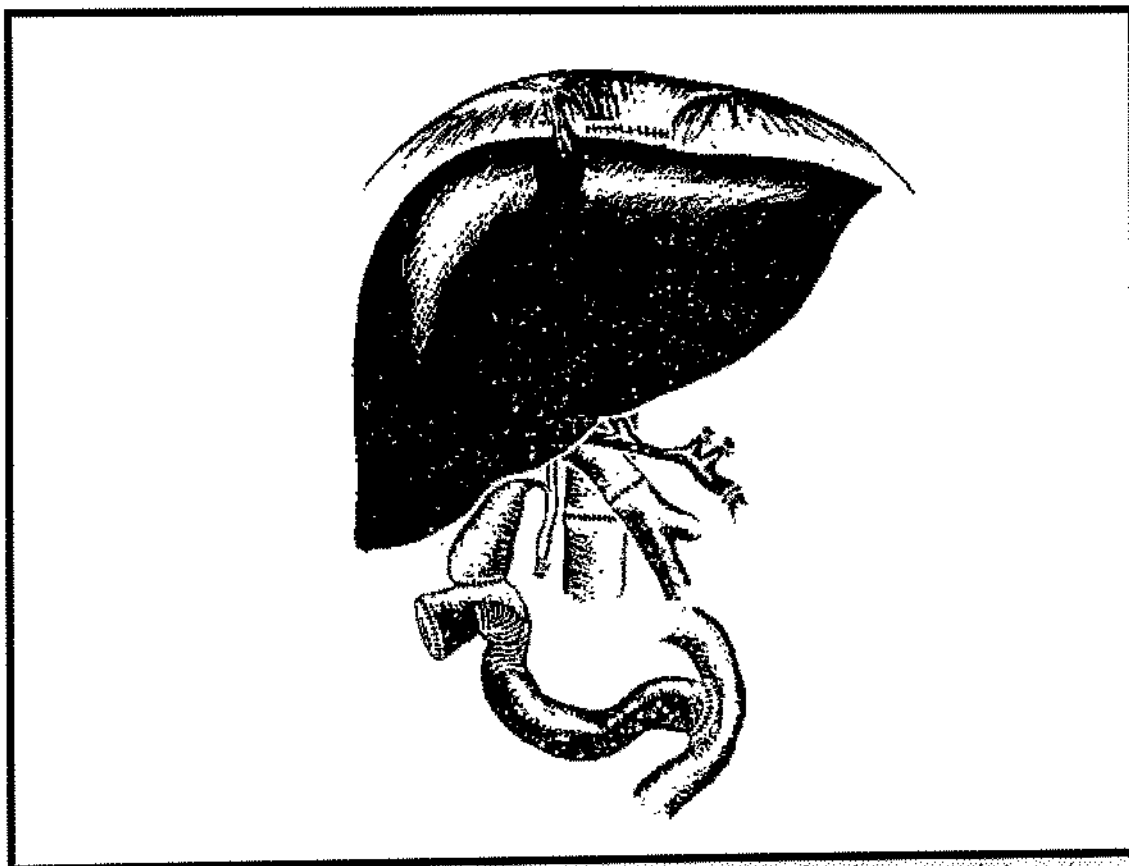


Figura 5 - Colecistojunostomia término-lateral em transplante hepático ortotópico (caso 5) (com autorização de CALNE et al, 1968 - apêndice 1)

Em 1972, MARTINEAU *et al*, do grupo liderado por STARZL, descrevem como anastomose preferencial a colecistoduodenostomia (Figura 6). No entanto relatam quatro casos de falha com esta anastomose, resultando em obstrução do ducto cístico próximo à junção com o ducto hepático comum. Os casos descritos ocorreram durante os primeiros 44 transplantes por eles realizados, sendo que destes, 40 tinham recebido este tipo de anastomose. O número de falhas representava 10% de incidência com a técnica, e todas resultaram em óbito do paciente. Dois dos enfermos em questão foram submetidos a reoperação com transformação desta anastomose em uma coledocoduodenostomia, precedida da retirada da vesícula biliar, contudo faleceram por septicemia durante o período pós-operatório.

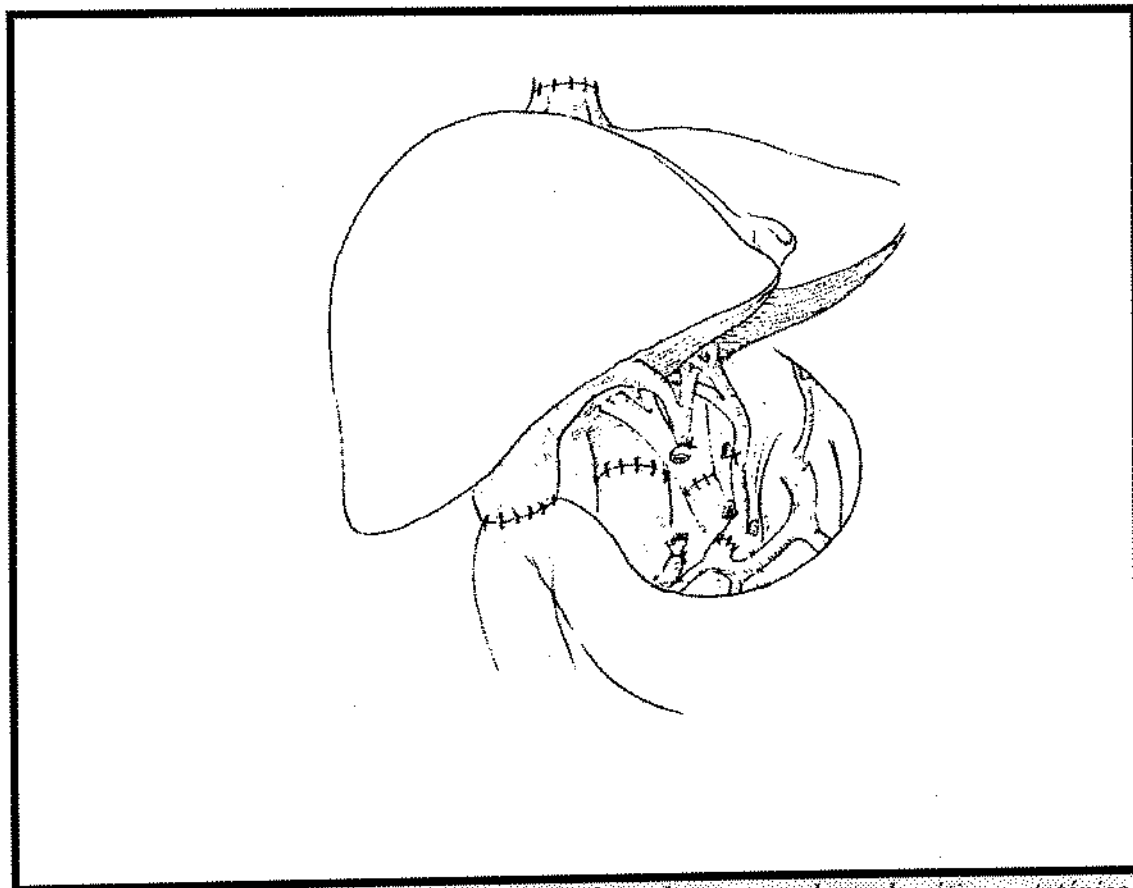


Figura 6 - Colecistoduodenostomia término-lateral em transplante hepático ortotópico (adaptado de MARTINEAU et al, 1972)

Estes autores relacionaram a possibilidade etiológica destas complicações com a ocorrência de outros fatores como, infecção pelo citomegalovírus (CMV) presente em três dos pacientes, rejeição aguda e colecistite. Finalmente, concluem que a anastomose colecistoduodenal é uma maneira segura de reconstrução da via biliar, como primeira escolha, durante o transplante hepático, levando-se em conta que caso haja evidências de colangite, obstrução biliar, bacteremia persistente ou sepsis, deve ser considerada a exploração cirúrgica precoce, com a conversão desta anastomose em coledocoenterostomia.

Em 1973, WILLIAMS *et al*, analisaram os 26 transplantes hepáticos realizados em Cambridge e relatam que uma das razões mais importantes do

insucesso do procedimento era a ocorrência de fístula biliar, septicemia e consequente óbito. Nesta série, as complicações biliares foram responsáveis pela morte de 10 pacientes entre 17 casos que sobreviveram o período pós-operatório imediato. O fator predisponente mais importante foi a presença de infecção da via biliar no momento do transplante. Os autores correlacionam as complicações observadas com o fator rejeição e com o pobre suprimento sanguíneo da via biliar, causador de necrose isquêmica, e das alterações na composição da bile no pós-operatório. WILLIAMS *et al* (1973) concluem que as fístulas biliares e as obstruções com colangites constituem as mais sérias complicações encontradas e que o problema da drenagem biliar é primariamente mecânico. No grupo focalizado, seis pacientes tiveram a reconstrução da via biliar através da coledococoledocostomia; seis, a vesícula biliar ao colédoco do receptor; e cinco entre a vesícula biliar e uma alça jejunal. Não havendo diferença entre os índices de complicações em relação aos diferentes tipos de anastomoses.

STARZL *et al* (1977) apresentam a experiência com 93 transplantes hepáticos realizados em Denver e, em especial à *biliary cast syndrome* pós-operatória, além das técnicas de reconstrução biliar no tratamento de suas complicações. Referem a utilização de vários tipos de anastomoses biliares das quais as mais comuns tinham sido a colecistoduodenostomia, coledocojejunostomia em *Y de Roux* e a coledococoledocostomia com utilização tubo em "T" (STARZL & PUTNAM, 1969; STARZL *et al*, 1974; STARZL *et al*, 1976). Nesta série 34% dos pacientes apresentaram complicações biliares e destes, 16,6% *biliary cast syndrome*. Obstrução foi frequentemente encontrada após a colecistoenterostomia, especialmente por estenose do ducto cístico. A maioria das fístulas ocorreram após tentativas de coledococoledocostomias. A dificuldade de diagnóstico destas complicações, que acabavam sendo fatais, levava, em muitos casos, a nem sequer cogitar reoperação.

A partir do final de 1973, STARZL deixou de usar a colecistoduodenostomia como primeira opção na anastomose da via biliar, em favor da colecistojejunostomia em *Y de Roux*. Essa mudança de conduta se baseou na ausência do risco de fistula duodenal e no fato de uma alça desfuncionalizada em *Y de Roux* proteger o enxerto hepático da contaminação direta pelo conteúdo gastrointestinal (STARZL *et al*, 1977; CALNE, 1977). STARZL *et al* (1976), tratando da experiência acumulada durante os transplantes, informam que, inicialmente, a anastomose preferencial era a coledococoledocostomia com o uso de um tubo em "T". No entanto, esse método apresentava alto índice de fistula biliar, e foi substituído, como técnica de escolha, pela colecistoduodenostomia após ligadura do colédoco do enxerto.

STARZL & PUTNAM (1969) relataram a ocorrência da ligadura do ducto cístico, inadvertidamente, em três casos transplantados nos quais a reconstrução da via biliar havia sido feita através da colecistoduodenostomia. A causa foi a ocorrência de um ducto cístico, de implantação baixa, junto ao colédoco terminal. Os três pacientes faleceram em virtude dessa complicação, e, em dois casos, o problema sequer foi suscitado antes do óbito.

Em 1977, STARZL *et al* descrevem a conversão de nove colecistoduodenostomias e colecistojejunostomias em coledocojejunostomias, com sucesso em oito casos. Este procedimento inaugurava uma técnica cirúrgica reparadora de complicações que, até então, apresentavam um índice virtual de mortalidade de 100%.

Vale registrar que vários outros estudos vinham acusando alterações na composição da bile capazes de contribuir ou até mesmo de ser a causa primária da formação de cálculos e barro biliar nestes doentes (JAVITT *et al*, 1971; WALDRAM *et al*, 1975; McMASTER *et al*, 1979).

STARZL *et al* (1977) concluem que o mais importante fator etiológico nestes casos era a presença de algum grau de obstrução mecânica e que deveria ser resolvido cirurgicamente, antes que a bile, com a composição alterada, se depositasse e comprometesse a terapêutica.

3.2. Conduite de vesícula biliar

Em 1976, CALNE descreveu uma alternativa técnica para a reconstrução da via biliar, já realizada em sete casos, pois os resultados alcançados até então evidenciavam as complicações biliares como a causa mais comum de óbito nos pacientes sobreviventes ao procedimento técnico e à primeira semana de pós-operatório. CALNE qualificou a reconstrução da via biliar de o "Tendão de Achilles" do transplante hepático, já que mais de 30% dos pacientes faleciam em consequência de desastres no trato biliar. Este número deveria ser ainda maior, pois muitos pacientes morriam no período pós-operatório imediato, sem viver o tempo suficiente para apresentar as complicações em questão. O autor lembra que, se a vesícula biliar fosse utilizada como via de drenagem da bile, o fundo cego do colédoco do doador serviria para armazená-la e induzir a obstrução do ducto cístico.

A técnica de CALNE foi empregada pela primeira vez com o objetivo de construir uma "ponte" entre o colédoco do doador e o do receptor após a deiscência de uma anastomose término-terminal entre os dois ductos. A segunda vez foi aplicada em um paciente transplantado que havia desenvolvido uma estenose da anastomose colédoco-coledocociana término-terminal. Subsequentemente, a nova técnica passou a ser adotada por seu autor como método de escolha na reconstrução da via biliar durante o transplante hepático.

Consiste na dissecação cuidadosa da vesícula biliar de seu leito hepático, com a preservação da artéria cística. Efetua-se uma abertura no fundo e outra na bolsa de

Hartmann, momento em que se lava a vesícula para retirada de toda bile residual. A primeira parte da reconstrução consiste na anastomose entre o colédoco do doador e a vesícula biliar, quando se introduz um tubo em "T". Este estágio técnico é cumprido durante o "tempo de mesa", enquanto o órgão se encontra resfriado. A técnica apresenta as seguintes vantagens: 1) o colédoco do doador pode ser seccionado proximalmente, com a finalidade de se obter uma região com adequado suprimento sanguíneo para a anastomose; pode-se, ainda, aproveitar parte do ducto cístico com o objetivo de ampliar a anastomose; 2) as extremidades do colédoco ou ducto biliar do doador e do receptor podem ser cortadas obliquamente, proporcionando anastomose ampla com a vesícula biliar, sem tensão; e, 3) o esfíncter de Oddi é mantido em funcionamento (Figuras 7 e 8).

Dos sete pacientes descritos no trabalho de CALNE (1976), todos apresentaram drenagem biliar satisfatória, através da anastomose, durante o pós-operatório imediato, porém em um deles diagnosticou-se cálculo residual oriundo do receptor, no 26º dia pós-operatório, desenvolvendo barro biliar e vindo a falecer, após a reintervenção cirúrgica, por septicemia.

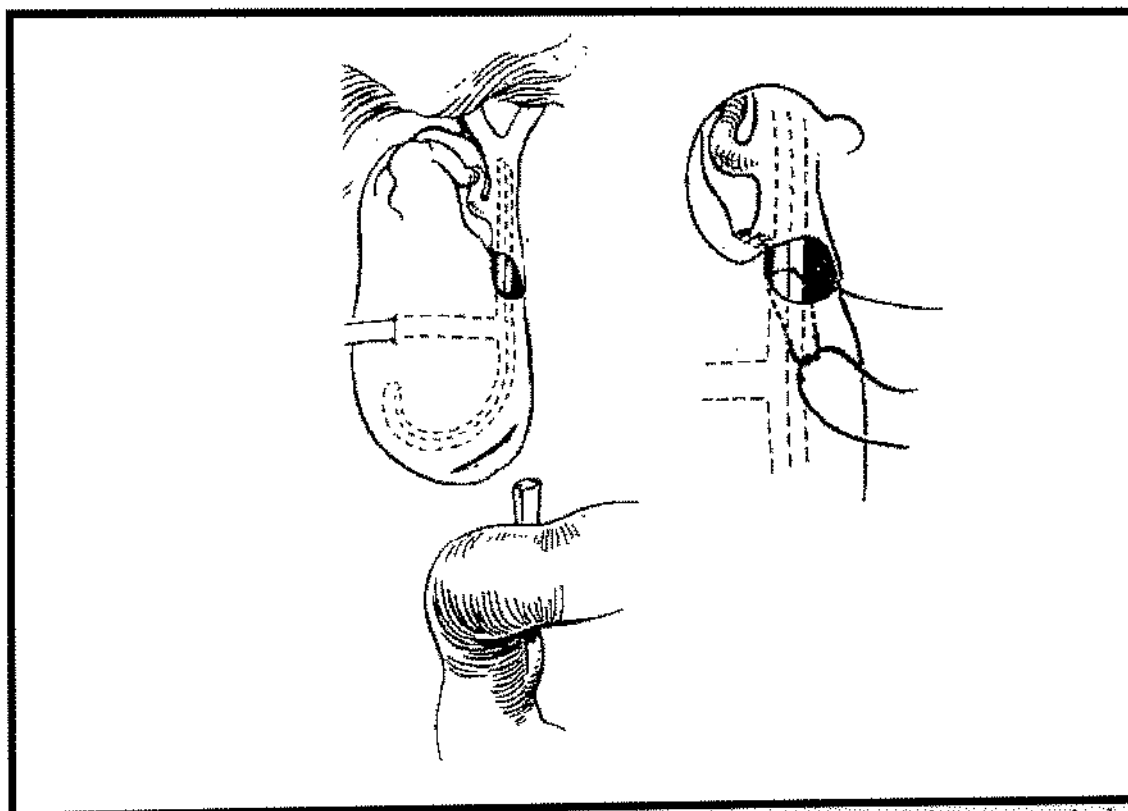


Figura 7 - Técnica do conduto de vesícula biliar. Anastomose entre o colédoco e a vesícula do doador (com autorização de CALNE, 1976 - apêndice 1)

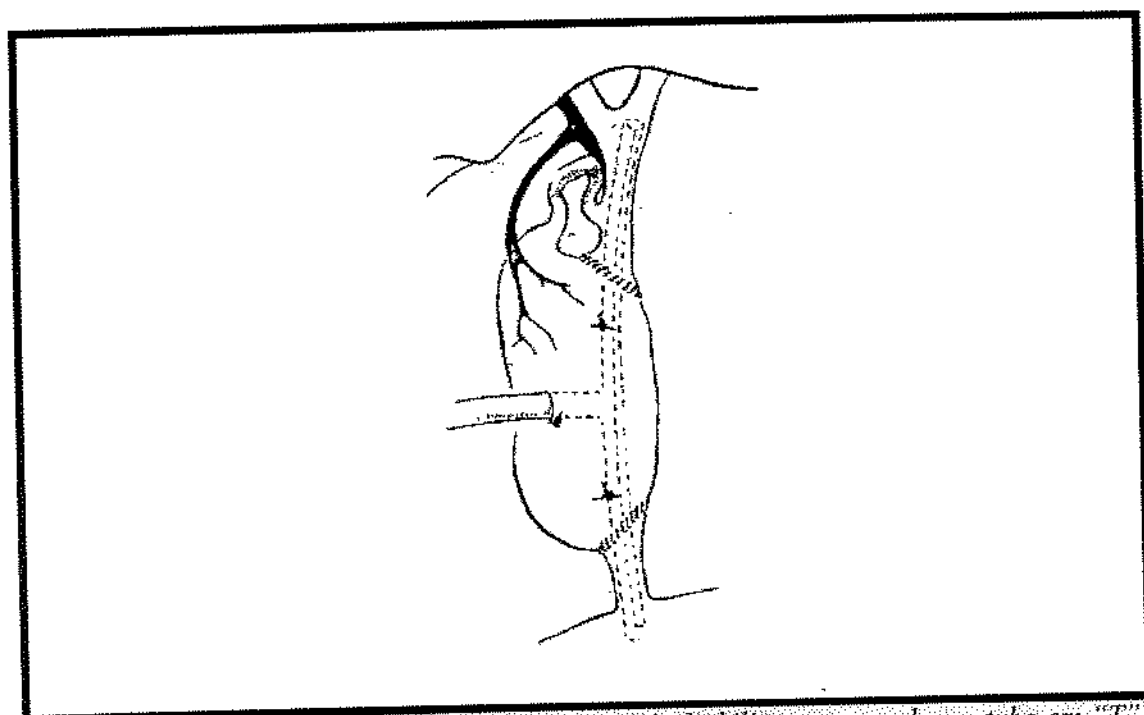


Figura 8 - Esquema da técnica do conduto de vesícula biliar com uso de um tubo em "T" (com autorização de CALNE, 1976 - apêndice 1)

3.3. *Experiência no final dos anos 70*

CALNE (1977) comenta a experiência das duas maiores séries de doentes transplantados de fígado no mundo, incluindo 106 casos de Denver, pela equipe liderada por STARZL e 50 sob sua responsabilidade. Caracteriza como prováveis problemas durante a reconstrução da via biliar no transplante de fígado o pobre suprimento sanguíneo do colédoco terminal do doador nos casos de coledococoledocostomia; a ocorrência de colangites, naqueles pacientes em que a anastomose não mantém o esfíncter de Oddi funcionante; e outros fatores que poderiam estar associados, tais como as lesões ductais intra e extra-hepáticas pela isquemia, rejeição, infecções e toxicidade de algumas drogas.

O autor recomendava que, para reconstruir o trânsito biliar, deveria-se incluir a preservação do esfíncter de Oddi funcionante; realizar uma ampla anastomose, com adequado suprimento sanguíneo, sem a existência de fundos cegos onde a bile poderia se depositar; e, finalmente, encontrar um acesso fácil e seguro, tanto para irrigação da via biliar, quanto para seu estudo radiológico, se necessário.

Assim, CALNE (1977) descreve mais quatro casos nos quais utilizou a técnica do conduite de vesícula biliar, proposto em 1976. Apesar de um seguimento curto e do pequeno número de pacientes, o procedimento demonstrou bons resultados iniciais, relativamente livre das complicações previamente relatadas.

Posteriormente, a incidência total de complicações para a técnica do conduite de vesícula biliar entre o colédoco do doador e do receptor foi de 15% em um total de 84 transplantes. Seis deles apresentaram fistulas, sete barro biliar e dois estenose. Por outro lado, cinco entre nove pacientes que receberam um conduite de vesícula entre o colédoco do doador e uma alça em *Y de Roux* do receptor sofreram complicações pós-operatórias. Um paciente apresentou fistula, um barro biliar e três

estenose (CALNE & WILLIAMS, 1977; CALNE *et al*, 1977; CALNE & WILLIAMS, 1979a; ROLLES *et al*, 1984)

3.4. Experiência nos anos 80

Com o passar do tempo, recomendou-se, quando possível, a anastomose direta entre o colédoco do doador e do receptor, exteriorizando-se um tubo em “T” pelo colédoco do receptor, com a manutenção de uma das extremidades internas do “T” através da anastomose. Esta abordagem refletia a preocupação em manter o esfíncter de Oddi presente no trânsito biliar, prevenindo o refluxo, e mantendo a vascularização da porção distal do colédoco do receptor, mais rica que a do doador (STARZL *et al*, 1982; IWATSUKI *et al*, 1983; STARZL *et al*, 1985).

Com bases nas próprias experiências prévias, experimentais (KROM *et al* 1978) e, clínicas de outros, demonstradas na literatura, KROM *et al* publicam em 1984 a casuística de 31 transplantes dos quais 29 tiveram como reconstrução biliar a coledococoledocostomia. O índice de complicação para esta técnica foi de 17%, e concluem que esta anastomose é relativamente segura como reconstrução do trânsito biliar pós-transplante, pois apresenta bons resultados quando comparados aos da literatura.

LERUT *et al* (1987b) relatam a experiência com 393 pacientes submetidos a transplante de fígado. Nesta casuística, as técnicas de anastomose biliar incluíam coledocojejunostomia com dreno interno em 175; coledococoledocostomia em 207, 175 com tubos em “T” e 32 com drenos internos; e outros procedimentos utilizados em apenas 11 pacientes. O índice de complicação foi de 17% e incluiu fistula em 27 pacientes, obstrução em 20, hemobilia em três, torção da alça jejunal em um e, *biliary cast syndrome*, em outro. Houve 10 complicações biliares relacionadas com problemas da artéria hepática (fistula em nove e obstrução em um) e tumores

recorrentes do ducto biliar em outros cinco pacientes. Cinco enfermos morreram das complicações biliares, enquanto os outros foram tratados com sucesso pela reoperação.

Com o intuito de diminuir as complicações das anastomoses colédoco-coledococianas, alguns autores, com base em estudos experimentais em porcos e macacos *rhesus*, propuseram anastomoses látero-laterais entre o colédoco do doador com o do receptor (NEUHAUS *et al*, 1994) (Figura 9). Os primeiros resultados clínicos foram publicados dois anos mais tarde, com índices de complicações ao redor de 16% (NEUHAUS *et al*, 1984). Nesta série de 99 pacientes submetidos ao transplante hepático desde 1972, na Alemanha, foram utilizados outros tipos de anastomoses: coledocojejunostomia em *Y de Roux*, sem qualquer drenagem, em 46 casos e coledococoledocostomia término-terminal com tubo em "T" em 35. As complicações apresentaram índices de 17% e 48%, respectivamente.

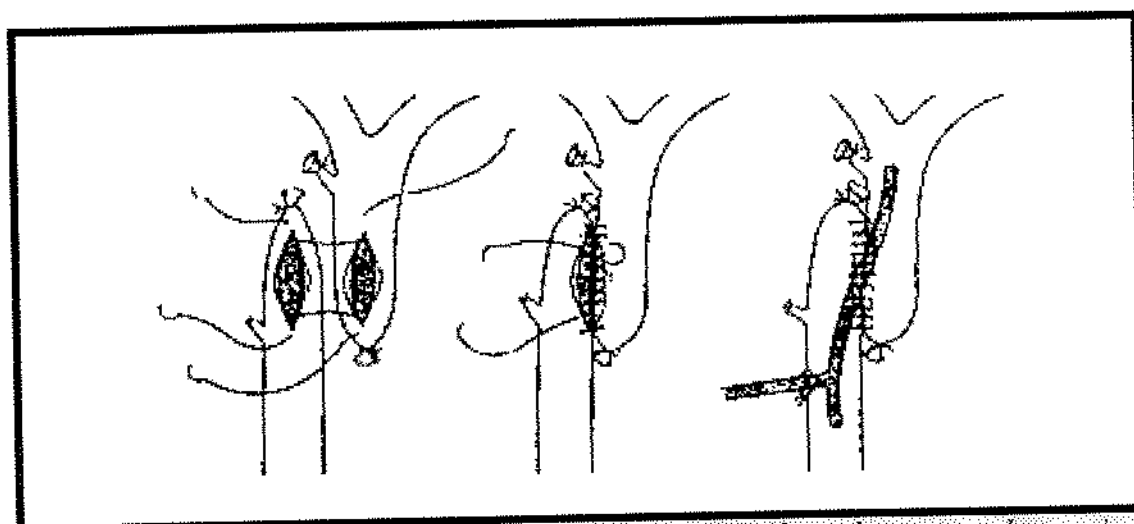


Figura 9 - Esquema da anastomose entre o colédoco do doador e do receptor de maneira látero-lateral (adaptado de NEUHAUS *et al*, 1994)

BUSUTIL *et al* (1986) descrevem a experiência com 78 transplantes hepáticos, nos quais foram utilizadas a coledococoledocostomia com tubo em "T" em 51 pacientes e coledocojejunostomia em *Y de Roux* em outros 27. As complicações

biliares revelaram um índice de 28%, 27% para a coledococoledocostomia e 30% para a coledocojejunostomia.

BISMUTH *et al* (1987) descrevem a experiência com 58 transplantes ortotópicos do fígado e afirmam que, desde o início do programa, em 100% dos casos, a forma preferencial de reconstrução biliar a coledocojejunostomia em *Y de Roux*. De acordo com os autores, a casuística em questão apresentou 5,5% de complicações e nenhuma mortalidade.

WALL *et al* (1988) demonstram a experiência com 92 transplantes hepáticos, dos quais 80 receberam, como restabelecimento do trânsito biliar, coledococoledocostomia término-terminal sem tubo em "T", sendo que 79 foram drenados (dreno de Malecot) externamente pelo fundo da vesícula biliar, que era mantida (Figura 10). Em um dos casos não foi possível a utilização desta drenagem pois o ducto cístico desembocava muito baixo no colédoco impedindo ser mantido intacto. O índice de complicação nos 92 pacientes foi de 11,9%, contudo todas ocorreram em pacientes com a anastomose anteriormente descrita (11/80, 13,7%). Foram elas, cinco estenoses da anastomose, duas fístulas, uma obstrução com barro biliar, duas fístulas do orifício de saída do dreno da colecistostomia e um hematoma de vesícula biliar.

HOLLINS *et al* (1988) publicam a série de transplantes realizados na Universidade de Nebraska - Omaha, onde utilizaram em 37 pacientes, 40 coledococoledocostomia com tubo em "T" e em outros 55, 65 coledocojejunostomias em *Y de Roux* com a colocação de um dreno interno através da anastomose. Entre as 40 reconstruções feitas entre o colédoco do doador e do receptor, 5 (12,5%) apresentaram complicações e três delas necessitaram reoperação. Das 65 coledocojejunostomias, 8 (12,3%) apresentaram complicações.

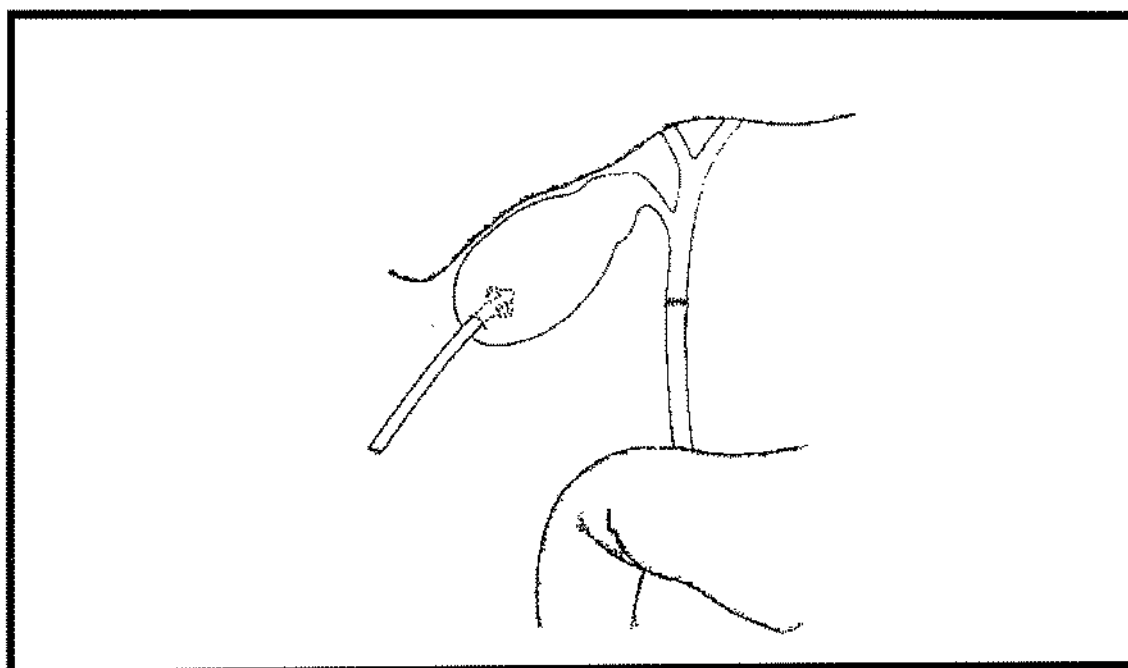


Figura 10 - Esquema da coledococoledocostomia término-terminal com drenagem realizada através do fundo da vesícula biliar do doador (adaptado de WALL et al, 1988).

Com o passar dos anos, muitos autores foram substituindo, sempre que possível, anastomoses coledocojejunais pelas coledococoledocostomias, enquanto outros que iniciavam o programa de transplantes hepáticos já a adotavam como primeira opção (KROM *et al*, 1984; KROM *et al*, 1985; KROM *et al*, 1989).

3.5. Condutas atuais de reconstrução

Mais recentemente, dois tipos de anastomoses são praticadas como primeira escolha na maioria dos grandes centros. Trata-se da anastomose entre o colédoco do receptor e do doador, indicada na maioria absoluta dos casos, e a anastomose entre o colédoco do doador e uma alça jejunal, exclusiva, em *Y de Roux*, nos casos contra-indicados pela primeira. Entre as contra-indicações podemos destacar as doenças primárias da via biliar (colangite esclerosante, atresia, alguns tipos de tumores), parte dos retransplantes, disparidade entre o diâmetro ou comprimento do ducto biliar do receptor e doador e varizes excessivas ao redor do colédoco do receptor (HIATT *et*

al, 1987; STRATTA *et al*, 1989; MIRZA *et al*, 1993; RAMIREZ *et al*, 1993; GREIF *et al*, 1994; LEWIS & JENKINS, 1994).

Algumas vantagens são descritas para o uso da coledococoledocostomia, tais como ser mais fisiológica e preservar o esfíncter de Oddi funcionante, com o objetivo de evitar colangites ascendentes (KROM *et al*, 1984; NEUHAUS *et al*, 1990; WOOD *et al*, 1988; OZAKI *et al*, 1994). Além disso, as anastomoses coledocojejunais mostram desvantagens, como maior tempo operatório, exigência de enterotomia em paciente imunossuprimido, dificuldade de acesso à via biliar no pós-operatório e, teoricamente, a possibilidade sempre presente de refluxo do material entérico para o sistema biliar (BELLI *et al*, 1991).

Técnicas alternativas, como anastomoses látero-laterais entre o colédoco do receptor e do doador, anteriormente descritas, redundaram em cerca de 10% de complicações, enquanto as término-terminais originaram aproximadamente 36% e as coledocojejunais 24% (NEUHAUS *et al*, 1984; RINGE *et al*, 1989).

Recentemente, NEUHAUS *et al* (1994) relatam experiência com a técnica látero-lateral em 300 casos de transplantes hepáticos, com índice de complicações de 11,6%.

BELLI *et al* (1991) expõem uma alternativa técnica para a reconstrução da via biliar através de coledococoledocostomia. Consiste na execução de uma plastia em ambos os ductos, a partir de uma incisão longitudinal, usualmente mais longa que o diâmetro da estrutura tubular, na parede lateral esquerda e direita, respectivamente, dos ductos do doador e receptor. Um fio de polidioxane (PDS) 7-0 é colocado em cada uma das extremidades laterais dos ductos e a anastomose é feita por intermédio de duas suturas contínuas, na parede posterior e outra na anterior (Figura 11). Além disso, um tubo em "T" é colocado no interior da via biliar e exteriorizado por um

orifício no colédoco do receptor. Foram comunicadas 8% de complicações com este tipo de anastomose, sendo que apenas 4% foram significativas e requereram tratamento. O autor compara as vantagens desta técnica com as descritas para a anastomose látero-lateral, concluindo ser uma larga anastomose sem o inconveniente de expor um fundo cego nas extremidades dos colédocos.

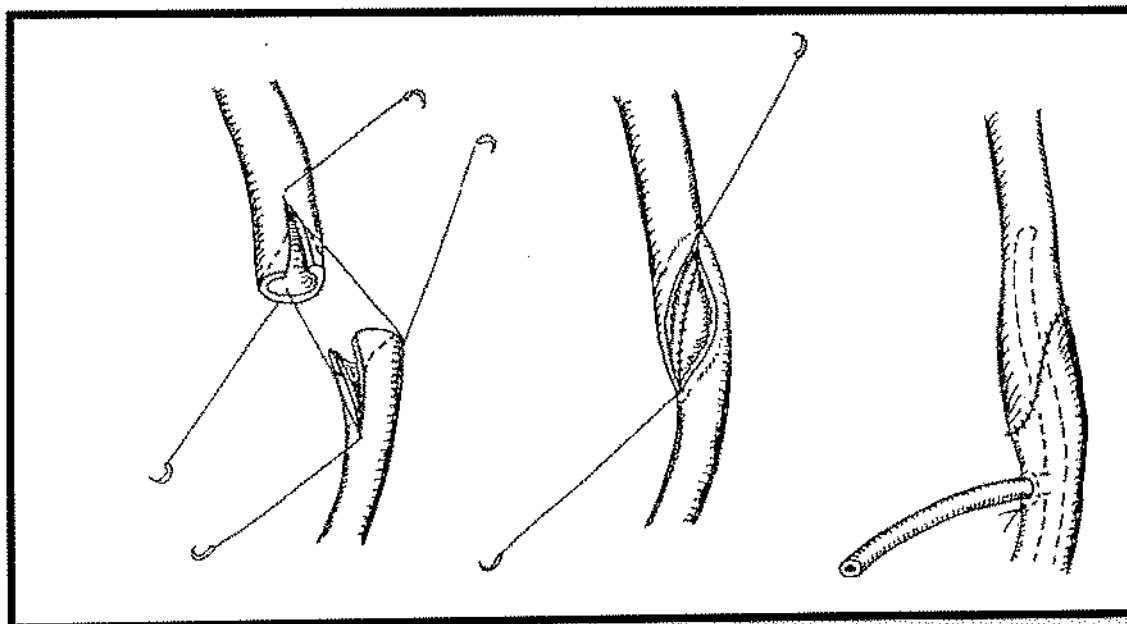


Figura 11 - Esquema da coledococoledocostomia término-terminal, após plastia, com uso do tubo em "T" (adaptado de BELLI et al, 1991)

4. CONSIDERAÇÕES SOBRE O USO DOS TUBOS EM "T"

A literatura especializada discute igualmente a conveniência do uso de tubos em "T" na anastomose biliar, durante o transplante hepático.

Como foi destacado, no início dos transplantes, STARZL *et al* (1963) anunciavam a execução de coledococoledocostomia com tubo em "T". CALNE (1976,1977) menciona que seu protocolo previa a colocação do tubo em "T" durante as anastomoses da via biliar, especialmente quando utilizava o condúite de vesícula biliar, com o objetivo de deixá-lo presente por longo prazo. Desta maneira, a rotina da aplicação do tubo em "T" prevalecia na quase totalidade dos centros

transplantadores de fígado (KIRBY *et al*, 1987; EVANS *et al*, 1990; ROLLES *et al*, 1994).

Como vantagens do emprego do tubo em “T” podemos citar uma maior facilidade na prática da anastomose anterior do colédoco, a possibilidade de colangiografia ainda na sala operatória, antes do fechamento do abdome, a avaliação qualitativa e quantitativa da formação de bile no pós-operatório imediato, as colangiografias de rotina, o estudo microbiológico da bile e o acesso à via biliar nos casos que evidenciem quaisquer alterações nos resultados laboratoriais dos testes de função hepática. Além disso, a escolha do tubo em “T” é sugerida como facilitadora no controle das fistulas biliares pós-operatórias podendo prevenir estenoses anastomóticas (HIATT *et al*, 1987; LERUT *et al*, 1987a; LERUT *et al*, 1987b; WANG & CHEN, 1992; DONOVAN, 1993; CHEN *et al*, 1994; LEWIS & JENKINS, 1994).

Entretanto, vários artigos publicados na literatura médica começaram a informar sobre complicações diretamente relacionadas ao uso do tubo em “T” e não especificamente ao tipo de anastomose utilizada. As principais dificuldades apontadas eram as fistulas ao redor do tubo, deslocamento e obstruções, além da formação de fistulas no momento da sua retirada, que não raramente exigiam tratamento clínico, radiológico e mesmo cirúrgico, sobrevivendo o óbito do paciente em alguns casos. Outras desvantagens do tubo em “T” dizem respeito à presença de um corpo estranho no interior da via biliar, com probabilidade de formação de barro biliar; funcionar como porta de entrada para infecções em pacientes imunossuprimidos, desencadeando sepsis biliar (NEUHAUS *et al*, 1984; HORGAN *et al*, 1989; ROUCH *et al*, 1990; OSTROFF *et al*, 1990; DONOVAN, 1993; ROLLES *et al*, 1994; DeCARLIS *et al*, 1994).

ROUCH *et al* (1990) aconselharam o uso das anastomoses entre o colédoco do receptor e doador, sem a colocação do tubo em "T", após observação de que muitas das complicações biliares eram relacionadas ao dreno. Fato este também relatado por outros autores (VOUGAS *et al*, 1993; ROLLES *et al*, 1994).

5.COMPLICAÇÕES DAS ANASTOMOSES BILIARES NO TRANSPLANTE HEPÁTICO

Dois principais grupos de complicações biliares são encontradas no pós-operatório dos transplantes hepáticos: as fístulas e as obstruções. As suas causas podem ser consideradas de ordem técnica, vascular e imunológica. Todavia, elas podem aparecer como estenoses (anastomóticas ou não), colangite, barro biliar, cálculos, colestase, disfunção da ampola de Vater, mucocoele do ducto cístico, fístulas anastomóticas ou relacionadas ao tubo em "T", além das colédoco-venosas e os abscessos hepáticos.

5.1.Fístulas

O local mais comum de origem das fístulas após o transplante hepático é a anastomose e são geralmente relacionadas a problemas técnicos. O pobre suprimento sanguíneo do trato biliar pode apresentar estreita relação ao seu aparecimento, como mencionado no início deste capítulo, bem como a tensão na anastomose (STRATTA *et al*, 1989; KLEIN *et al*, 1991; OZAKI *et al*, 1994).

Sintomas de fístula biliar podem ser discretos e incluírem dor e distensão abdominal, febre e constipação, além de se apresentarem como peritonite biliar e formação de abscesso. Os testes de função hepática podem demonstrar aumento nos níveis séricos de bilirrubina e gama-glutamil transpeptidase. Fístulas surgidas durante

o pós-operatório precoce podem ser identificadas pela saída de bile através do dreno inserido na cavidade abdominal.

O diagnóstico das fistulas biliares é facilmente realizado na presença do tubo em "T", que permite, através da injeção de contraste, a identificação do local de extravazamento da bile. Nos casos de coledococoledocostomias sem tubo em "T", deve-se lançar mão da colangiografia endoscópica retrógrada (CER). Quando o restabelecimento do trânsito biliar for feito através de uma alça jejunal em *Y de Roux* ou nos casos de falha da CER, a colangiografia transparieto-hepática (CTPH) é a investigação de escolha, mesmo sem dilatação das vias biliares (OZAKI *et al*, 1994). A ultrassonografia (US) e a tomografia computadorizada do abdome (TCA) podem identificar coleções líquidas intra-abdominais e sub-hepáticas, sugestivas de fistula biliar. A confirmação do diagnóstico, no entanto, exige a aspiração do seu conteúdo.

Em pacientes portadores de coledococoledocostomias com tubo em "T", uma fistula biliar precoce pode ser originária do orifício de saída do tubo. Outra complicação relacionada ao dreno é a fistula detectada logo em seguida à sua retirada, geralmente feita ao redor da 12^a semana pós-transplante (STRATTA *et al*, 1989; LOPEZ *et al*, 1992). Nos pacientes transplantados, sob administração de drogas imunossupressoras, a resposta inflamatória ao redor do tubo parece estar diminuída (OZAKI *et al*, 1994). Estes pacientes podem apresentar, logo após a retirada do tubo em "T" dor abdominal, náusea ou vômito e, depois de umas poucas horas, febre.

Nos casos de transplantes parciais, *split livers* e nos enxertos provenientes de doadores vivos, a fistula biliar pode ter origem na superfície cruenta do órgão (BILIK *et al*, 1992; HEFFRON *et al*, 1992). Quando ocorrem, geralmente surgem no período pós-operatório imediato, apresentando-se pela evidência de bile no dreno abdominal.

5.2. Obstruções

As estenoses biliares pós-transplantes, na maioria dos casos, aparecem tardiamente em relação às fistulas, das quais podem ser consequência. Os pacientes podem ter febre, calafrios, colangite ou sepsis, embora a sintomatologia possa ser branda, com alterações nos testes de função hepática, principalmente com o aumento lento dos níveis séricos da gama-glutamil transpeptidase, bilirrubinas e transaminases. O quadro clínico pode ser de colestase.

Uma vez presentes, os sinais e sintomas clínicos devem ser investigados por diagnósticos auxiliares. A ultrassonografia abdominal com *doppler* pode ser útil na identificação de dilatação da via biliar e trombose arterial. Contudo, o sistema biliar do enxerto hepático raramente se dilata, a não ser nos casos de completa obstrução distal do colédoco, sendo inadequado para estabelecer o diagnóstico. Assim, como rotina, devemos lançar mão de um meio direto de imagem sobre a via biliar. Nos casos em que a anastomose biliar conta com um tubo em "T" quando da suspeita clínica, deve-se recorrer à colangiografia, um recurso fácil no caso. Nos indivíduos portadores de coledococoledocostomias sem tubo em "T", a CER é o método de escolha. Nos pacientes portadores de coledocojejunostomias em *Y de Roux*, é indicada a CTPH. Alguns autores vêm relatando índices consideráveis de complicações com este método, principalmente pela ausência de dilatação das vias biliares intra-hepáticas e sugerem a colangiografia percutânea transjejunal (LEWIS & JENKINS, 1994). As cintilografias têm sido sugeridas como auxiliaadoras no diagnóstico, porém sem a mesma acuidade das colangiografias (RYTTOV *et al*, 1989; ANSELMi *et al*, 1990a).

A biópsia hepática é de grande auxílio, pois várias outras situações podem se desenvolver com tal sintomatologia durante o período pós-operatório do transplante hepático.

Sem levar em consideração o método de reconstrução da via biliar durante o transplante hepático, as estenoses são mais comumente encontradas no local da anastomose.

Vários outros fatores são assinalados na literatura como etiopatogênicos das complicações biliares, principalmente daquelas denominadas não anastomóticas, que se caracterizam por alterações estenóticas que envolvem a árvore biliar do doador (WARD *et al*, 1991). TERBLANCHE *et al* (1983) e ZAJKO *et al* (1987) sugerem a relação entre tais complicações e a isquemia originária de distúrbios do fluxo sanguíneo através da anastomose arterial. A rejeição crônica bem como a realização de transplantes hepáticos atravessando a barreira da compatibilidade ABO, também cursam com índices aumentados deste tipo de alteração (LUDWIG *et al*, 1987; OGUMA *et al*, 1989; SANCHEZ-URDAZPAL *et al*, 1991; GUGENHEIM *et al*, 1990).

A infecção pelo citomegalovírus também foi sugerida como um dos fatores desencadeantes dessas estenoses (DOLMATCH *et al*, 1987; IANNUZZI *et al*, 1990), hipótese que não foi confirmada por outros trabalhos (SANCHEZ-URDAZPAL *et al*, 1992).

Contudo, as denominadas complicações biliares não anastomóticas do tipo isquêmicas, relatadas por SANCHEZ-URDAZPAL *et al* (1992), incidiram em 16% dos enxertos, comprometendo a árvore biliar do doador, sem que nenhum fator de risco tenha sido identificado. Alguns autores sugerem que órgãos com tempo de isquemia fria superior a 13 horas, mesmo que conservados com a solução de Belzer

UW, apresentam incidência, significativamente elevada desta alteração, proposta confirmada por alguns autores (SANCHEZ-URDAZPAL *et al*, 1992; COLONNA *et al*, 1992) e negadas por outros (PADBURY *et al*, 1994).

Outro tipo de perturbação biliar, sugerida por STIEBER *et al* (1988), causadora de alteração funcional do enxerto hepático no pós-operatório dos transplantes, é a disfunção do esfíncter de Oddi e a estenose papilar, desencadeada, provavelmente, por desvascularização e/ou denervação da via biliar durante a hepatectomia do receptor (DONOVAN, 1993; DOUZDJIAN *et al*, 1994).

A obstrução biliar no pós-operatório precoce pode ser encontrada em função da torção ou migração do tubo em "T" para baixo, até a papila de Vater (STRATTA *et al*, 1989). Uma causa rara de obstrução do trato biliar após o transplante hepático é consequente à ocorrência da mucocoele do ducto cístico (KONERU *et al*, 1989; STRATTA *et al*, 1989). A obstrução, neste caso, pode acontecer quando o ducto cístico é ligado proximalmente e o seu orifício distal ocluído na anastomose do colédoco.

6. TRATAMENTO DAS COMPLICAÇÕES

O tratamento das complicações biliares no transplante hepático pode ser conservador, instrumental não-cirúrgico ou cirúrgico. O conservador tem base em medidas clínicas, o instrumental não-cirúrgico em medidas radiológicas e endoscópicas, enquanto o cirúrgico é feito pela reconstrução da via biliar, das drenagens e do retransplante. A localização, etiologia, gravidade e comportamento clínico da complicação, delineiam a opção terapêutica.

6.1. Tratamento conservador

A literatura descreve como medidas clínicas a introdução de antibioticoterapia, a manutenção do suporte calórico adequado e a simples abertura do tubo em "T" por alguns dias, nos casos de fistulas anastomóticas ou do orifício de saída do dreno, após coledococoledocostomias (OZAKI *et al*, 1994).

6.2. Tratamento instrumental não cirúrgico

As medidas radiológicas e endoscópicas - ultrassonografia e colangiografias endoscópicas ou percutâneas - vêm ganhando espaço como terapêutica, à medida que a experiência dos radiologistas intervencionistas aumenta no tratamento do doente transplantado de fígado. O ultrassom permite a drenagem de coleções biliares intracavitárias (DONOVAN, 1993). A colangiografia endoscópica retrógrada, a introdução de *stents* na via biliar, em casos de fistulas ou obstruções, dilatação de estenoses (SHERMAN *et al*, 1993; KUO *et al*, 1994), colocação de cateteres nasobiliares em fistulas anastomóticas ou não, após coledococoledocostomias (OSTROFF *et al*, 1990), e a papilotomia como medida terapêutica para fistulas ou disfunções papilares (SHERMAN *et al*, 1993). A colangiografia percutânea ou transparieto-hepática, é indicada principalmente em casos de reconstrução biliar por meio de anastomoses coledocojejunais e insucesso da CER, e serve para dilatar estenoses, drenar a via biliar interna ou externamente, além de introduzir *stents* nos casos de estenoses anastomóticas ou não (ZAJKO *et al*, 1985; ZAJKO *et al*, 1987; KUO *et al*, 1994).

O recente desenvolvimento destas técnicas tem permitido a abordagem não operatória de muitas complicações que até então exigiam cirurgia (OSTROFF *et al*,

Não obstante, mesmo com todas as preocupações voltadas para a via biliar e com o desenvolvimento técnico observado no campo a partir do primeiro transplante clínico, há 32 anos, os índices de complicações variam na literatura de 10 a 30% com mortalidade de 5 a 20% (LERUT *et al*, 1987b; RINGE *et al*, 1989; STRATTA *et al*, 1989; WILSON *et al*, 1989; KLEIN *et al*, 1991; McDONALD *et al*, 1991; COLONNA *et al*, 1992; LI *et al*, 1992; LOPEZ *et al*, 1992; SANKARY *et al*, 1995).

1990; LOPEZ *et al*, 1992; COLONNA *et al*, 1992; GREIF *et al*, 1994; KUO *et al*, 1994). Entretanto, o sucesso inicial relatado em algumas experiências diminuiu consideravelmente com seguimentos maiores que 12 meses (STRATTA *et al*, 1989; KLEIN *et al*, 1991; O'CONNOR *et al*, 1991; KUO *et al*, 1994).

6.3.Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico pode ser necessário na reconstrução da via biliar por intermédio de uma anastomose colédoco ou hepatojejunal em *Y de Roux*. A cirurgia está indicada naqueles casos em que o tratamento conservador falhar ou a gravidade da complicação exigir.

KUO *et al* (1994) publicaram a experiência comparando o tratamento cirúrgico com o endoscópico e radiológico nas complicações da via biliar após o transplante hepático e concluem que o primeiro é significativamente mais eficaz como tratamento definitivo.

Além da reconstrução da via biliar após o transplante de fígado, o retransplante tem lugar como terapia nos indivíduos que apresentam um comprometimento difuso do órgão, causado por complicações biliares, com graves alterações da função hepática. Nos pacientes que desenvolvem estenoses biliares não anastomóticas precoces, é virtualmente inevitável o retransplante durante a evolução operatória a longo prazo. A hipótese de retransplante deve ser seriamente considerada, em especial, nos casos de complicações biliares associadas a trombose da artéria hepática. (LEWIS & JENKINS, 1994; OZAKI *et al*, 1994).

CASUÍSTICA

Durante o período de 24 meses, entre 1^o de janeiro de 1993 e 31 de dezembro de 1994, 223 pacientes adultos foram submetidos a 240 transplantes ortotópicos do fígado na *Liver Unit - Queen Elizabeth Hospital*, em Birmingham, Inglaterra. Do total, 218 receberam um primeiro enxerto, 19 um segundo e 3 um terceiro. Dos indivíduos submetidos ao segundo transplante, cinco haviam sido transplantados, pela primeira vez, antes de janeiro de 1993. Excluindo uma morte intra-operatória por parada cardíaca no momento da reperfusão do fígado, foram estudados, prospectivamente, 239 transplantes em 222 pacientes, divididos em três grupos de acordo com o tipo de reconstrução biliar realizada.

A idade variou de 16 a 69 anos, com média de 50; sendo 122 do sexo feminino. O tempo de seguimento variou de 3 a 27 meses, tendo como média 16 (Tabela 1). As indicações para o transplante hepático foram falências hepáticas agudas em 27 casos e crônicas em 212 casos e estão detalhadas na Tabela 2.

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes quanto ao sexo, idade e seguimento pós-operatório

Sexo (Masc/Fem)	117/122
Idade média (anos)	50
(variação)	(16-69)
seguimento médio (meses)	16
(variação)	(3-27)

Tabela 2 - Indicações do transplante hepático

Indicações	Nº de pacientes (%)
Agudas	27 (11,30)
Hepatites não A não B	13 (5,44)
Subagudas	4 (1,67)
Drogas	7 (2,93)
Hepatite B fulminante	1 (0,42)
Doença veno-oclusiva	1 (0,42)
Doença de WILSON	1 (0,42)
Retransplantes	22 (9,21)
Crônicas	190 (79,50)
Cirrose biliar primária	72 (30,12)
Colangite esclerosante primária	25 (10,46)
Doença Hepática Alcoólica	17 (7,11)
Cirrose criptogênica	15 (6,28)
Hepatite C	14 (5,86)
Hepatite crônica ativa	14 (5,86)
Alfa-1-antitripsina	10 (4,18)
Hepatite B	4 (1,67)
Outras	19 (7,95)

Do total de transplantes, 236 foram realizados com o fígado inteiro, 1 com o fígado reduzido (segmentos IV a VIII) e dois com o lobo direito do fígado (segmentos V a VIII), como resultado da técnica do *split liver*, quando os segmentos II e III foram utilizados em crianças e os segmentos I e IV desprezados. Três doentes receberam transplantes combinados, de outros órgãos, sendo dois com o rim e um com coração e pulmão (Figuras 12 e 13).



Figura 12 - Peça cirúrgica do transplante múltiplo de coração-pulmão-fígado onde pode-se observar a fibrose cística dos órgãos.

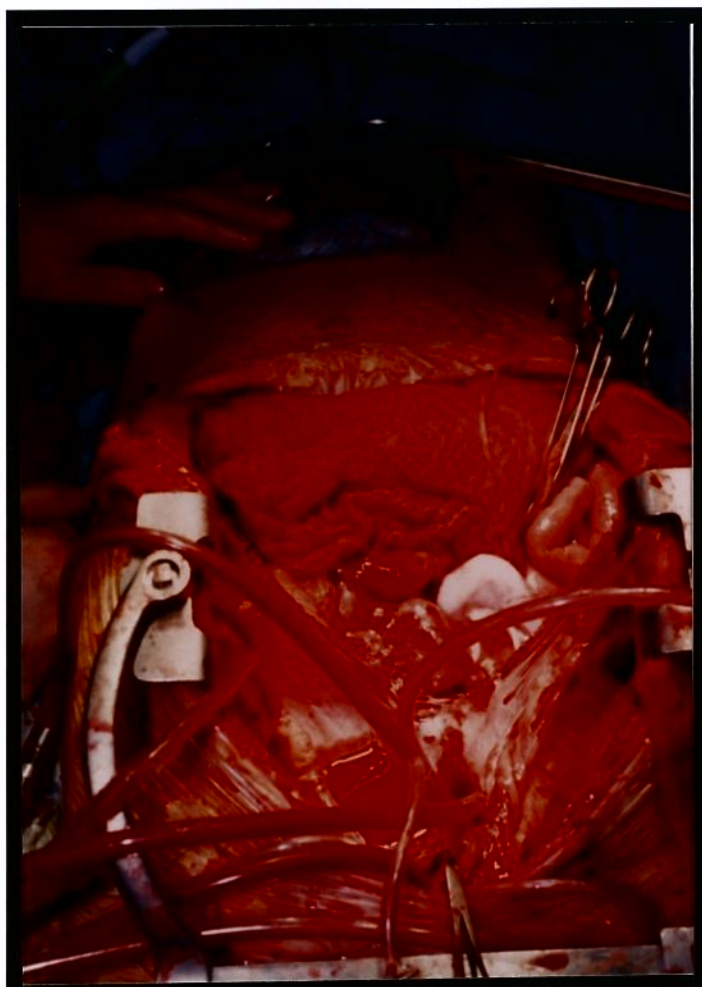


Figura 13 - Paciente submetido ao transplante combinado do coração-pulmão-fígado no momento em que se apresentava sem estes órgãos.

MÉTODO

Os 239 enxertos foram divididos em três grupos de acordo com o tipo de reconstrução biliar realizada, como se segue:

Grupo 1 - pacientes submetidos a anastomose colédoco-colédoco término-terminal com o emprego de um tubo em "T" na via biliar.(Figura 14)

Grupo 2 - pacientes submetidos a anastomose colédoco-colédoco término-terminal, sem a utilização do tubo em "T".(Figura 15)

Grupo 3 - pacientes submetidos a anastomose colédoco-jejunal término-lateral em *Y de Roux*.(Figura 16)

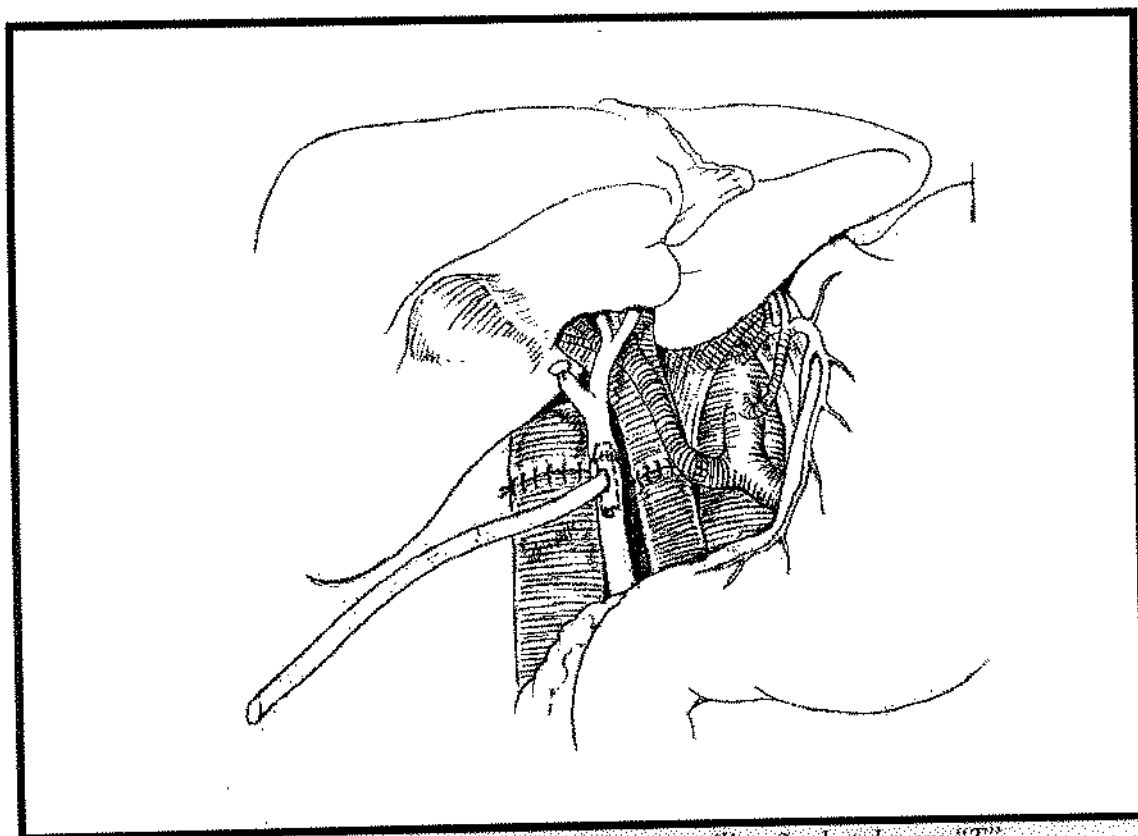


Figura 14 - Esquema da coledococolédocostomia com utilização do tubo em "T".

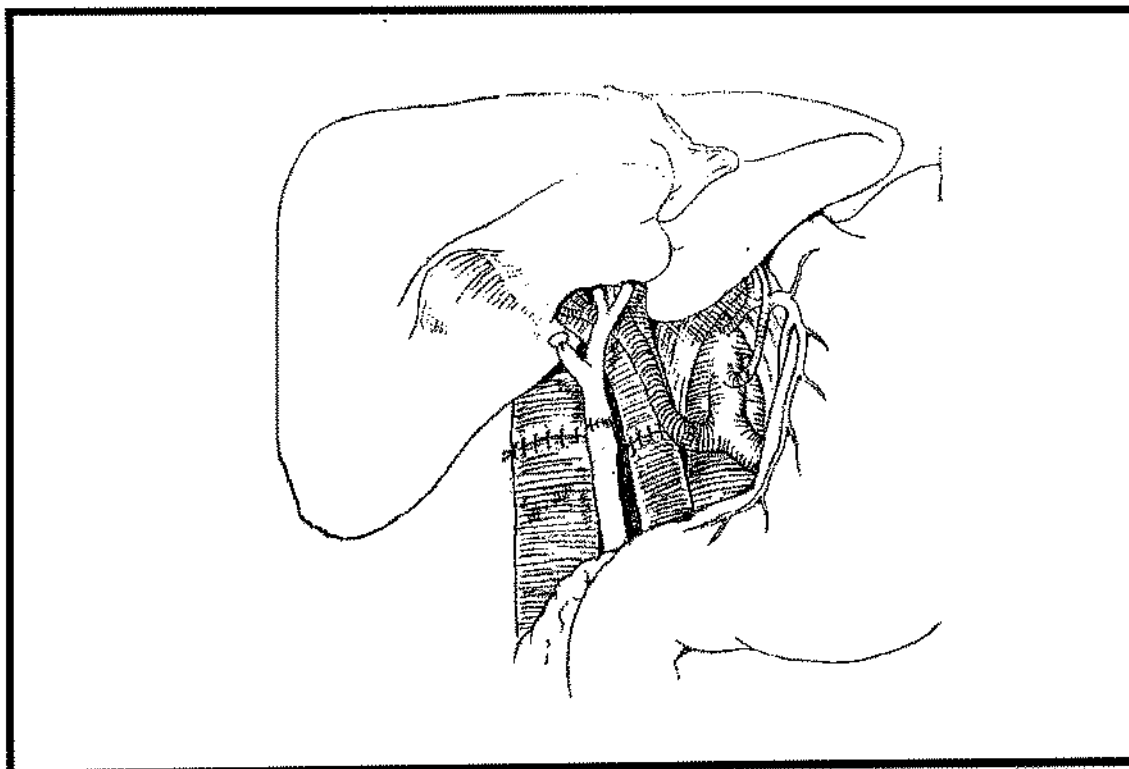


Figura 15 - Esquema da coledococolecistostomia sem o uso do tubo em "Y".

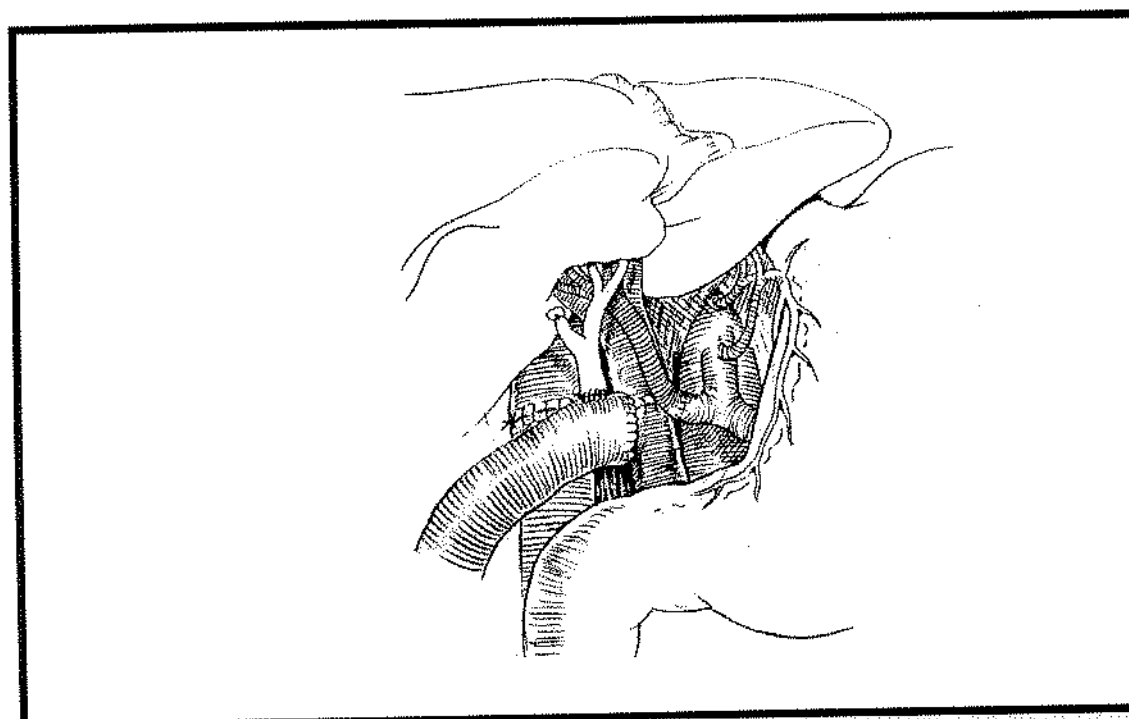


Figura 16 - Esquema da coledocojejunostomia em uma alça de Y de Roux.

Durante o estudo, foram definidas como complicações biliares todas as alterações da via biliar presentes em qualquer momento do período pós-operatório, que necessitaram algum tipo de tratamento (clínico, radiológico, endoscópico ou cirúrgico). As complicações foram classificadas como fistulas e obstruções, anastomóticas e não anastomóticas, além de abscessos hepáticos. As fistulas não anastomóticas podem ser divididas em originárias do leito vesicular, do ducto cístico do doador e do receptor ou do orifício de saída do tubo em "T", antes ou depois da sua retirada. As obstruções não anastomóticas podem ser classificadas em intra-hepáticas, síndrome do ducto cístico, secundárias a cálculos, barro biliar ou ao nível do esfíncter de Oddi.

Quanto a gravidade, foram ainda divididas em "maiores" e "menores", as primeiras foram aquelas que necessitaram de qualquer tipo de intervenção para o seu tratamento (radiológica, endoscópica ou cirúrgica); as últimas foram tratadas com sucesso apenas com a terapia conservadora.

Como fatores etiológicos predisponentes foram analisados: o tipo de anastomose, a idade do doador e do receptor, a imunossupressão utilizada, a presença de rejeição aguda e ou crônica, retransplantes, o estado do CMV do doador e do receptor, infecção pós-operatória pelo CMV prévia à complicação biliar, trombose da artéria hepática, anomalias arteriais do doador, uso de enxertos ABO não idênticos mas compatíveis (pois faz parte do nosso protocolo não utilizar enxertos ABO incompatíveis), tempo de isquemia fria (tempo entre o início da perfusão gelada no doador até a retirada do enxerto do gelo para implante), tempo de isquemia quente (tempo entre o fim do TIF e a reperfusão portal do enxerto), tempo de isquemia quente arterial (tempo entre o fim do TIF e a reperfusão arterial do enxerto), solução de conservação utilizada, uso do *blood flush*, figados "importados", a presença de cirurgia abdominal prévia, os níveis máximos de AST e bilirrubinas entre o primeiro

e o quinto dia pós-operatório, a AST no dia seguinte ao transplante, além de receptores com colangite esclerosante no grupo 3.

Todos os casos foram analisados quanto a incidência de complicações biliares anastomóticas ou não, comparadas quanto aos tipos de reconstrução (grupos 1, 2 e 3), fatores etiológicos predisponentes e estudadas as diferentes modalidades terapêuticas utilizadas.

A técnica utilizada durante a extração do fígado do doador e a cirurgia do receptor obedeceu a sequência que se segue.

TÉCNICA CIRÚRGICA

1.DOADOR

1.1.Incisão

A cirurgia do doador inicia-se por uma longa incisão mediana desde a fúrcula esternal até a sínfise púbica, incluindo a abertura do esterno, promovendo uma exposição adequada para todas as equipes envolvidas na extração de múltiplos órgãos. O ligamento falciforme é seccionado entre ligaduras e são colocados dois afastadores, um no tórax e outro no abdome (Figura 17)

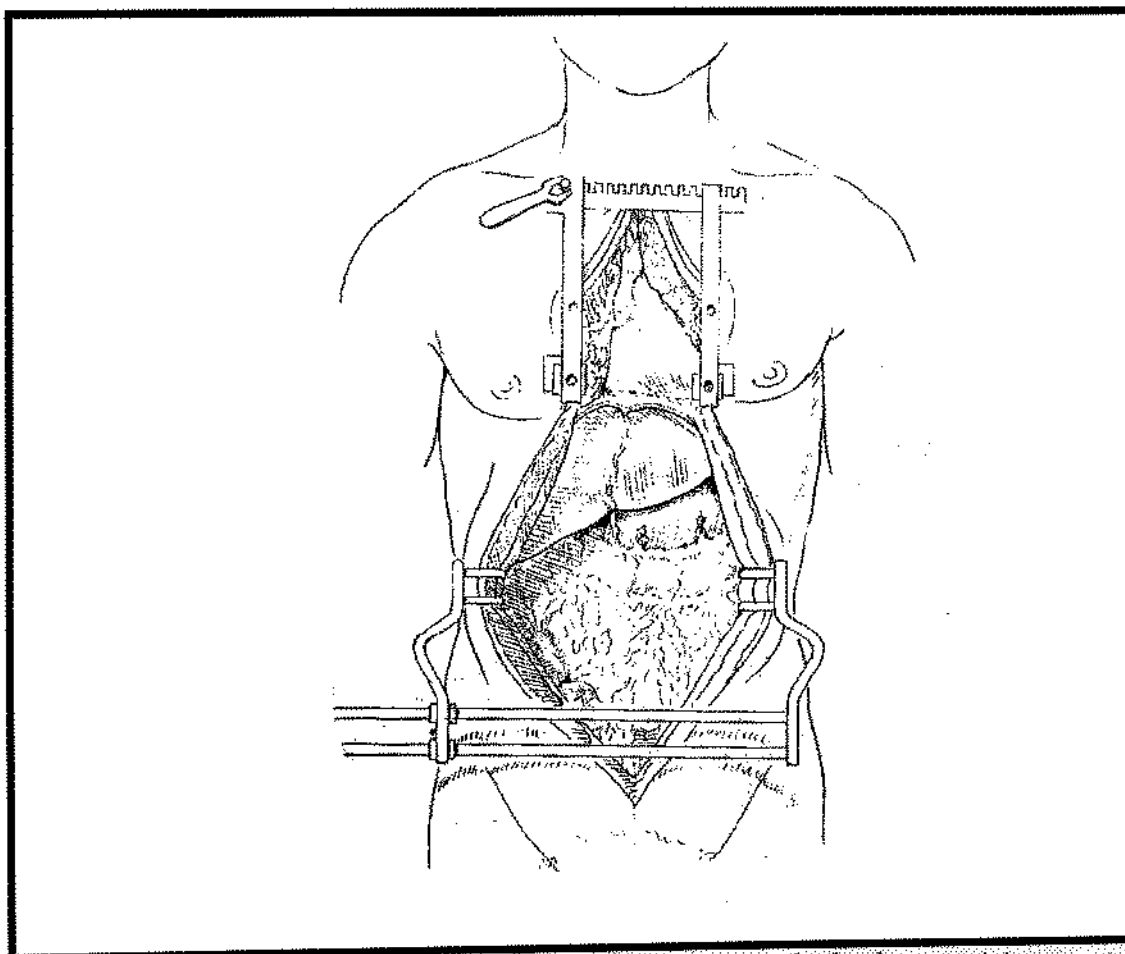


Figura 17 - Demonstração esquemática da incisão na cirurgia do doador e posicionamento dos afastadores

1.2.Avaliação do órgão e identificação da anatomia

O próximo passo é promover um inventário da cavidade abdominal, para identificação de possíveis doenças extra-hepáticas, seguido da inspeção do fígado, com o objetivo de checar a aparência, cor, forma, tamanho e consistência e, então, decidir pela viabilidade ou não do transplante. A triade portal é examinada para se definir qualquer variação anatômica. A identificação das frequentes alterações na anatomia do suprimento arterial deve ser criteriosa e executada com cuidados especiais.

Normalmente, a artéria hepática está localizada à esquerda da borda anterior do ligamento hepatoduodenal. A artéria hepática direita acessória ou substituta nasce da artéria mesentérica superior e corre posteriormente à veia porta para o lobo direito do fígado. Ela pode ser localizada pela palpação do foramen de Winslow, justamente atrás e à esquerda do colédoco, e pode ser preservada em continuidade com a parte proximal da artéria mesentérica superior (Figura 18).

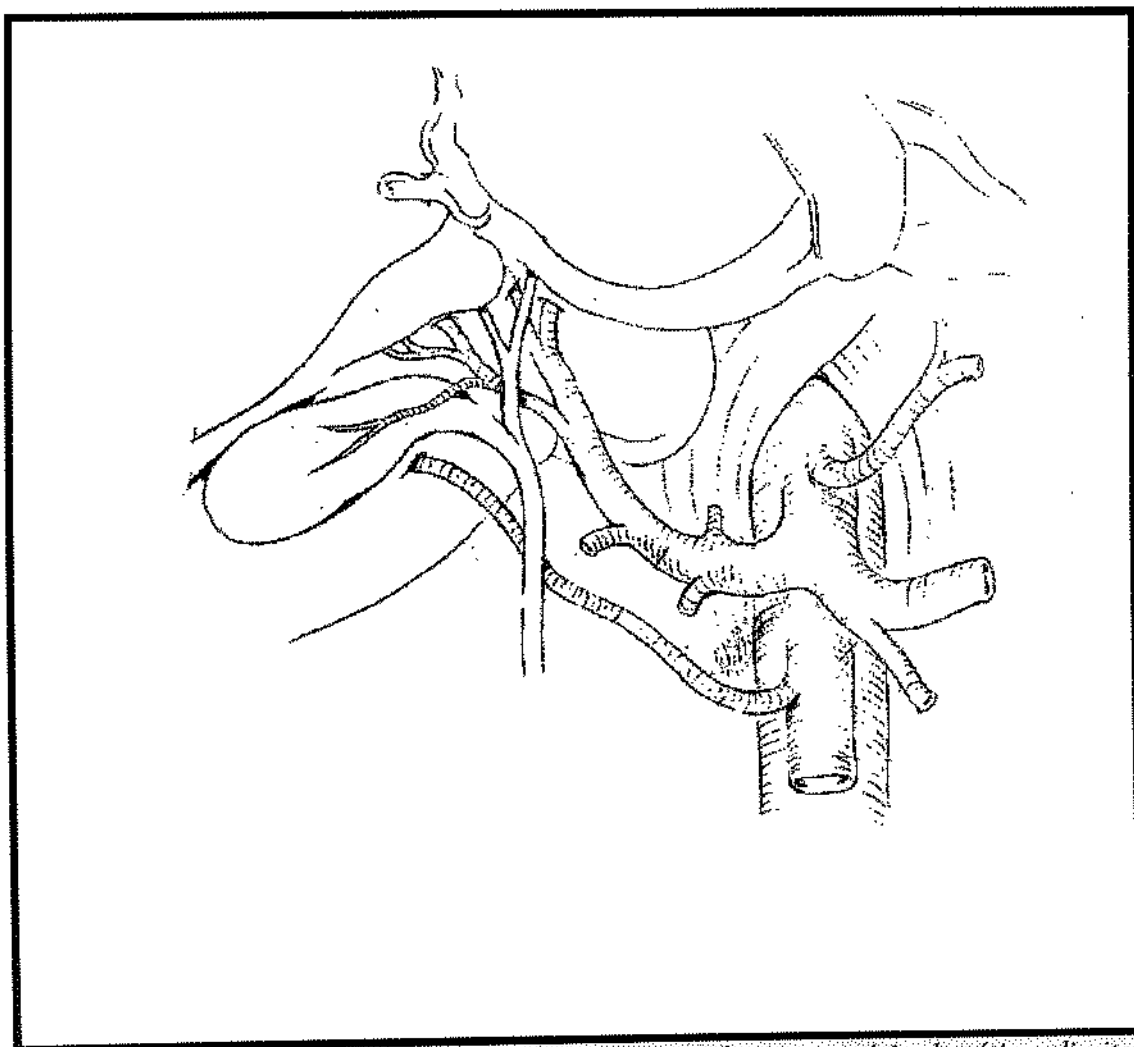


Figura 18 - Demonstração esquemática da origem de uma artéria hepática direita originária da mesentérica superior

A artéria hepática esquerda acessória ou substituta tem origem na artéria gástrica esquerda ou no tronco celíaco e corre pelo ligamento gastro-hepático em

direção ao lobo esquerdo do órgão. Uma vez identificada, a divisão da artéria gástrica esquerda para a pequena curvatura do estômago pode ser seguramente realizada. (Figura19)

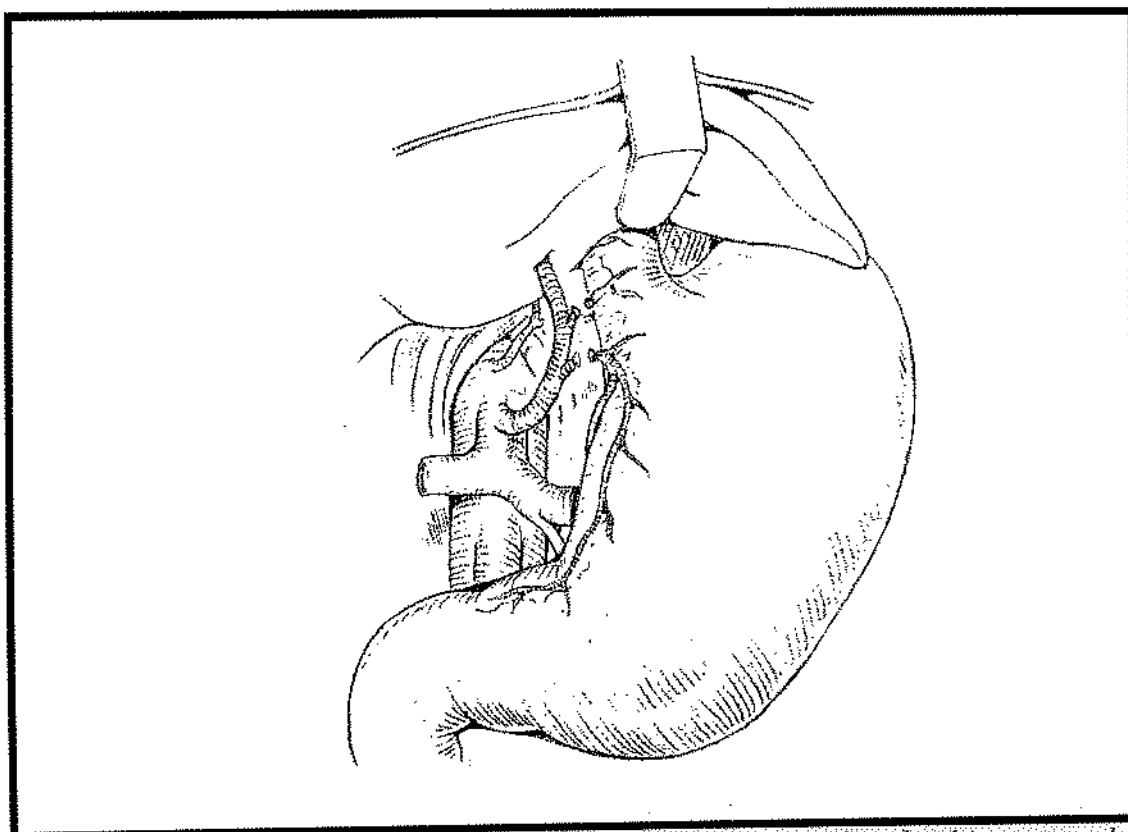


Figura 19 - Demonstração esquemática da origem de uma artéria hepática esquerda originária da gástrica esquerda já seccionada.

1.3. Dissecção do retroperitônio e preparo para canulação

O cólon direito, o mesentério e o duodeno são mobilizados para a esquerda com o escôpo de expor os grandes vasos do retroperitônio. As artérias ilíacas comuns são reparadas em ambos os lados, e a artéria mesentérica inferior é ligada. A artéria ilíaca comum direita é mobilizada no preparo para posterior perfusão. A veia

cava inferior infra-hepática é reparada justamente acima da confluência das ilíacas, com o cuidado de evitar lesões em qualquer um dos ramos lombares.

A próxima etapa consiste na dissecação da veia mesentérica superior na raiz do mesentério para servir de acesso à perfusão portal.

A artéria hepática comum, é então reparada logo acima da borda superior do pâncreas. O ligamento triangular esquerdo é mobilizado e o omento dividido, após segura exclusão da presença da artéria hepática esquerda acessória ou substituta.

O ducto biliar é dividido, o mais distalmente possível, e ligado na extremidade duodenal. A vesícula biliar é aberta e a árvore biliar lavada com solução salina, até que se observe o fluido claro saindo pelo colédoco com objetivo de se evitar lesão do epitélio biliar durante a fase de isquemia, causada pela bile residual.

Vale ressaltar que, durante todo o procedimento, é evitado o uso de bisturi elétrico ao redor da via biliar bem como da artéria hepática.

A artéria mesentérica superior pode ser ligada desde que se tenha certeza da inexistência de um ramo hepático originário da mesma, bem como do pâncreas não ser alvo de extração.

A aorta supracelíaca é, a seguir, dissecada e reparada na altura do braço direito do pilar diafragmático.

1.4. Perfusão e preservação gelada

Neste estágio do procedimento, o doador é heparinizado, com a administração de 300 UI/Kg de peso corporal, via endovenosa. A aorta é canulada via artéria ilíaca comum direita enquanto a da esquerda, ligada. A canulação da veia porta é realizada através da veia mesentérica superior previamente dissecada, com o cuidado de posicioná-la justamente acima do pâncreas (Figura 20).

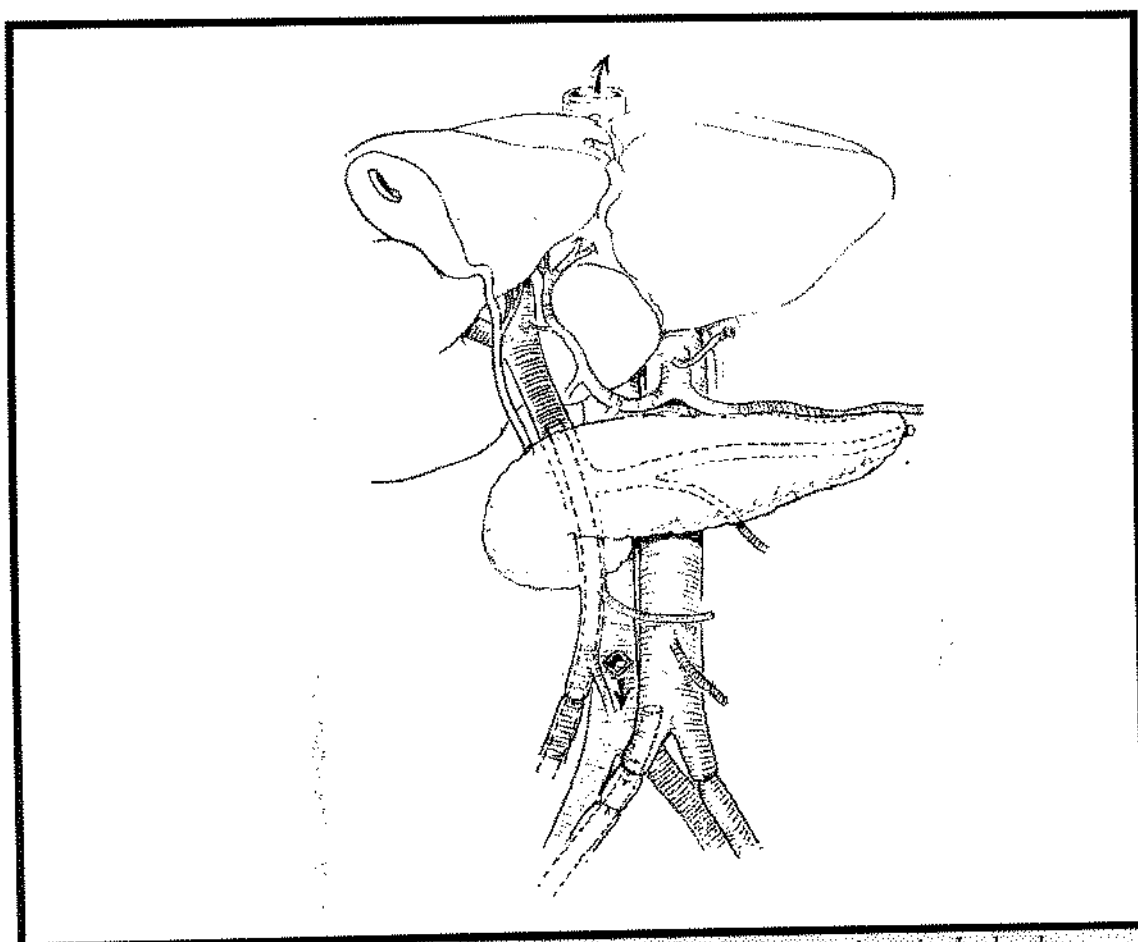


Figura 20 - Representação esquemática da perfusão dos órgãos na cirurgia do doador.

A perfusão gelada tem início no mesmo momento em que a aorta é ligada e a veia cava seccionada para drenagem e para prevenir congestão hepática. Esta secção da veia cava inferior pode ser realizada em sua porção supra e/ou infra-

diafragmática. Neste instante, gelo picado é colocado ao redor do fígado com objetivo de auxiliar o resfriamento.

A perfusão arterial e portal *in situ* é executada, respectivamente, com 3 litros da solução de Marshall's (Soltran[®], Baxter Healthcare Ltda - England) e 1 litro da solução Universidade de Wisconsin (Belzer UW) (Viaspan[®], Du Pont Pharmaceuticals - Holand).

Os fígados foram perfundidos em 203 extrações, *in situ*, através da veia porta, com 1 litro de solução de Belzer UW e, por via arterial com 3 litros da solução de Marshall's, ambas geladas. Em 26 delas, o órgão foi perfundido somente com a solução de Belzer UW. Esta medida era necessária quando havia a retirada concomitante do pâncreas para transplante, quando se suspeitava de um longo tempo de isquemia fria e quando havia a programação para um *split liver*.

Em outras dez extrações, a solução de Belzer UW foi substituída pelo UM-Dextran 40 (Eurosol[®], Pharmacia Switzerland Ltd - Suíça), por via portal. O que ocorreu como parte de um estudo piloto, randomizado e prospectivo. A diferença entre a Eurosol e a solução de Belzer UW está na substituição do colóide *hydroxyethylstarch* (HES), presente na segunda, pelo Dextran-40, acrescentando 0,5 mmol/L de cloreto de cálcio e dispensando a adição de insulina e penicilina. Em vários estudos experimentais e ensaios clínicos esta solução havia se demonstrado tão eficaz quanto a de Belzer UW (HOWDEN *et al*, 1990; SCHLUMPF *et al*, 1991a; SCHLUMPF *et al*, 1991b; AR'RAJAB *et al*, 1991; AR'RAJAB *et al*, 1992; FASOLA *et al*, 1993).

1.5. Dissecção fria

Esta fase é executada quando o fígado se encontra resfriado e perfundido. Em sequência, as artérias gástrica esquerda e esplênica são ligadas e seccionadas. A artéria hepática é retirada com o tronco celíaco e um *patch* de aorta. A veia porta é dividida na sua origem, após mobilização digital do espaço entre o pâncreas e esta veia, bem como da retirada da cânula do seu interior.

A veia cava inferior infra-hepática é dissecada e dividida acima das veias renais, e a glândula supra-renal dividida ao meio entre o fígado e o rim direito. Nesse momento, o fígado é retirado com um *cuff* de diafragma ao redor da veia cava inferior supra-hepática (Figura 21).

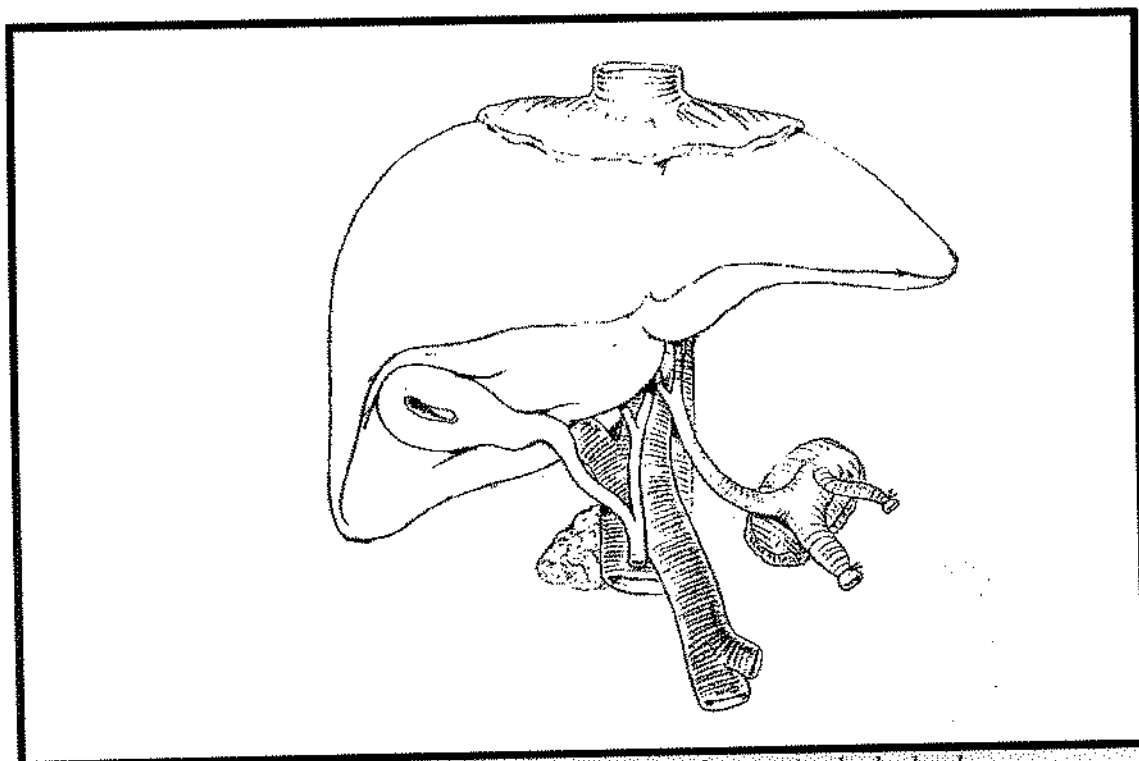


Figura 21 - Representação esquemática do enxerto hepático retirado do doador.

As artérias e veias ilíacas são sempre retiradas em caso da necessidade de reconstrução vascular durante cirurgia do receptor.

1.6.Perfusão na mesa

O fígado é locado em uma bacia onde é feita uma nova perfusão com 1 litro da solução de Belzer UW gelada, 250 ml pela artéria hepática, 500 ml pela veia porta e 250 ml pelo ducto colédoco. Tal procedimento também foi adotado para esta fase da perfusão nos dez casos citados em que a solução de Belzer UW foi substituída pelo UM-Dextran 40.

O enxerto é mantido em solução de conservação (Marshall's ou Belzer UW) e embalado em duas sacolas plásticas estéreis aspirando fora todo o ar, e posto numa geladeira portátil para conservação e transporte.

2. “TEMPO DE MESA”

O enxerto hepático é preparado no mesmo hospital em que será procedido o transplante, geralmente pela mesma equipe que o extraiu. O fígado é mantido na solução de conservação, rodeado por gelo moído para manter a temperatura a 4°C. O trabalho do “tempo de mesa” envolve o preparo para as anastomoses venosas, arteriais e biliar, além do reparo de possíveis lesões iatrogênicas.

Uma precisa e metódica abordagem craniocaudal é fundamental. O excesso de tecido representado pelo diafragma, gordura, linfáticos e adrenal é removido e os vasos colaterais são cuidadosamente ligados (especialmente as veias frênicas e adrenal). A veia cava e a porta podem ser enchidas com solução de conservação para acessar qualquer colateral porventura aberta. A artéria hepática é dissecada do *patch* em direção ao fígado, até que se encontre o ramo gastroduodenal. Qualquer dissecação além deste ponto pode resultar em desvascularização da via biliar. O órgão é mantido na solução até o momento do implante.

A realização dos *split livers* e da redução hepática obedeceu os princípios técnicos previamente descritos (BISMUTH & HOUSSIN, 1985; BROELSCH *et al*, 1991a; BROELSCH *et al*, 1991b; HEFFRON *et al*, 1992; HOUSSIN *et al*, 1992; LANGNAS *et al*, 1992, BADGER *et al*, 1992; BROELSCH *et al*, 1994).

3.RECEPTOR

3.1.Hepatectomia

3.1.1.Incisão e exposição da cavidade abdominal

Uma incisão subcostal bilateral, com prolongamento mediano até o apêndice xifóide, normalmente promove uma excelente exposição da cavidade abdominal para o transplante (Figura 22). Uma cuidadosa hemostasia é de fundamental importância neste momento.

Um afastador tipo *Rochard* é colocado (Figura 23). O ligamento falciforme é seccionado entre ligaduras. As aderências, relacionadas a procedimentos invasivos pré-operatórios ou cirurgias prévias, entre o fígado e a parede abdominal, são seccionadas ou ligadas.

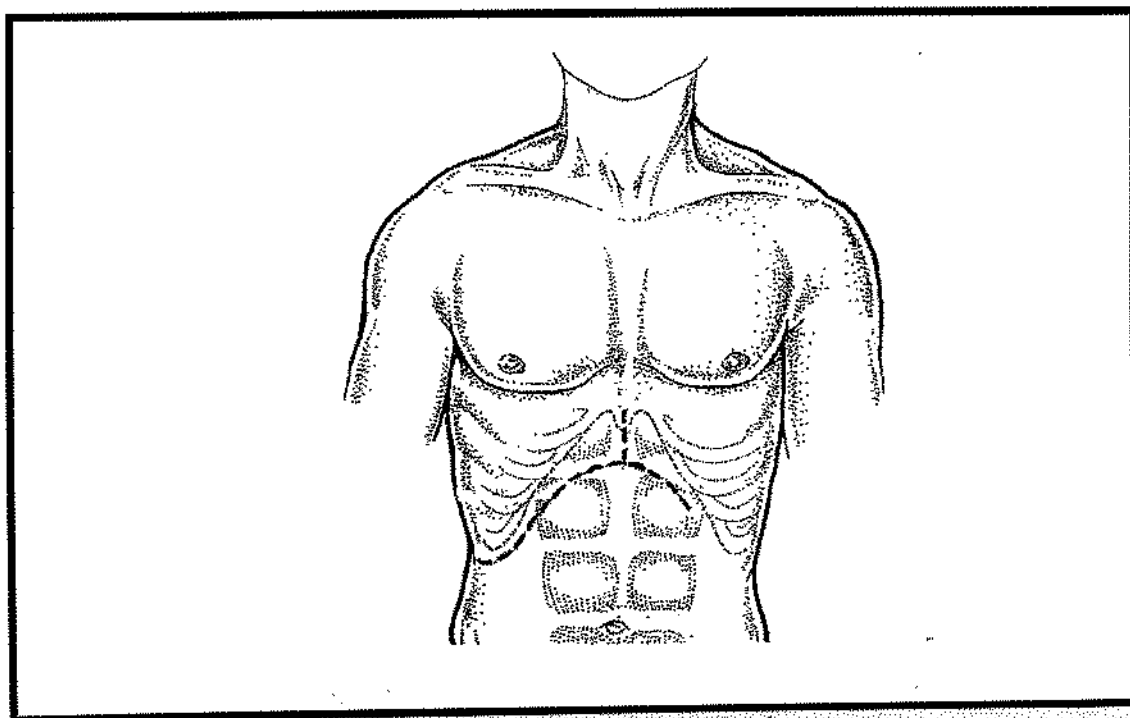


Figura 22 - Representação esquemática da incisão cirúrgica do receptor..

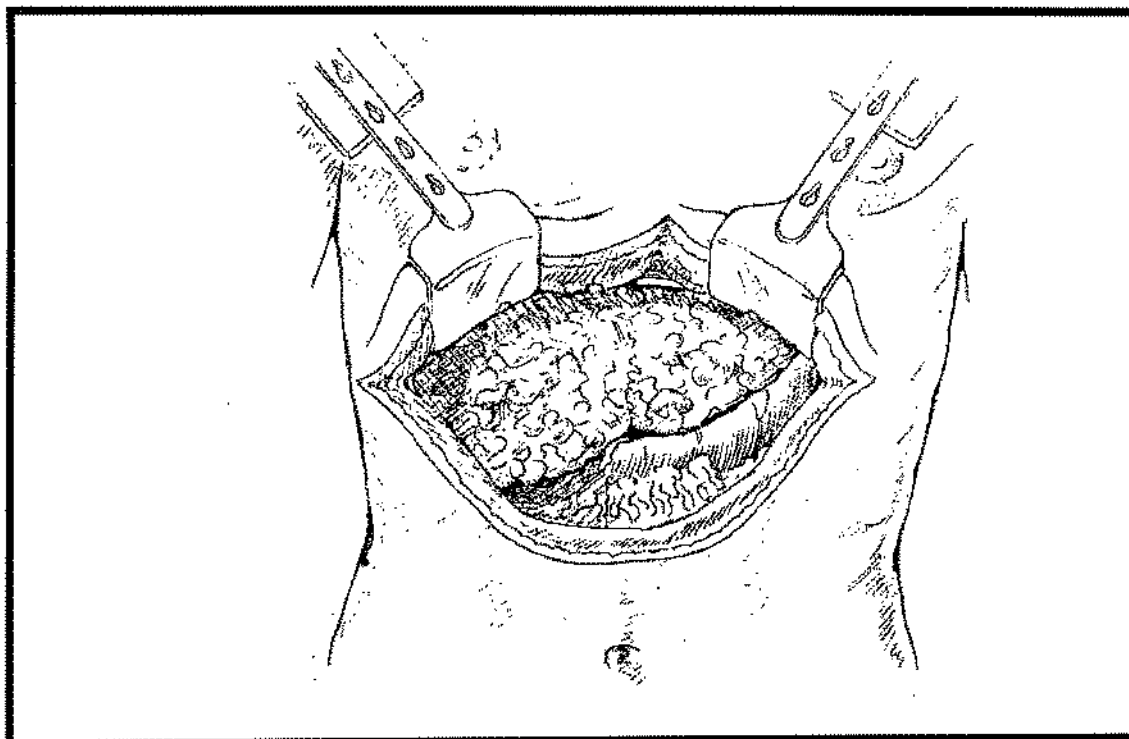


Figura 23 - Representação esquemática da incisão com os afastadores de Rochard.

A dissecação tem início pelo pedículo hepático, com a ligadura e secção do ducto biliar próximo ao fígado. A artéria hepática é liberada e dissecada até a emergência do ramo gastroduodenal. A artéria gástrica direita é comumente ligada e seccionada (Figura 24). Inicia-se, então, a dissecação da veia porta, liberando-a dos linfonodos e colaterais. Uma longa extensão deste vaso é preparada, desde o fígado até a borda superior do pâncreas.

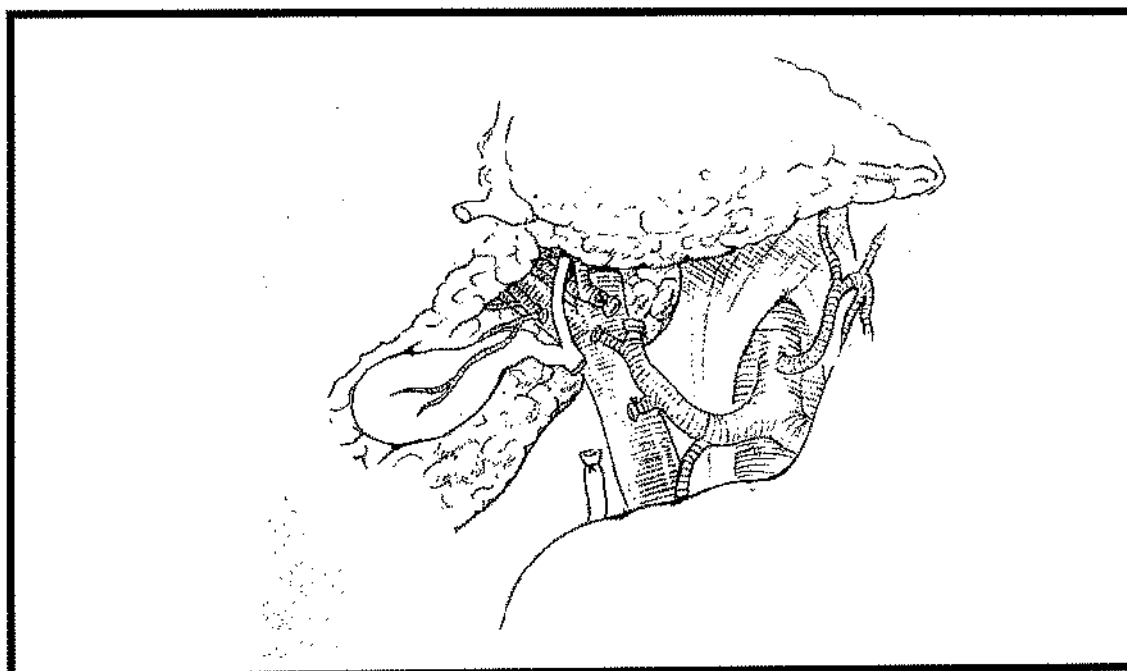


Figura 24 - Representação esquemática da abordagem inicial do hilo hepático na cirurgia do receptor.

Durante a dissecção do pedículo hepático, nenhuma cauterização foi feita próxima ao ducto biliar ou a artéria hepática, com o objetivo de não se comprometer, em qualquer hipótese, a vascularização da via biliar.

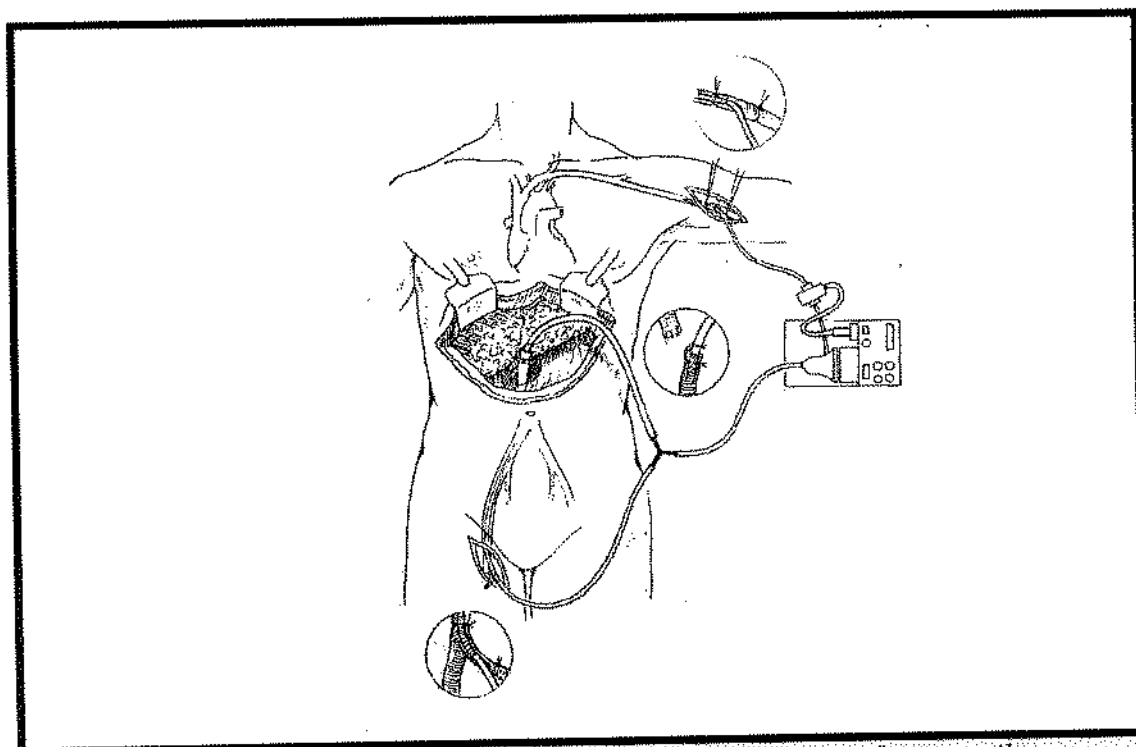
3.1.2. "Bypass" veno-venoso

Este procedimento é utilizado de rotina, sem heparinização sistêmica, durante a fase anepática da operação do receptor, na *Liver Unit - Queen Elizabeth Hospital*. O *bypass* veno-venoso porto-femoro-axilar (Figura 25) ou porto-axilar foi empregado em 216 transplantes. As razões pelas quais ele não foi usado em 23 das operações, são descritas na Tabela 3.

Tabela 3 - Razões pelas quais o *bypass* não foi usado

Motivos	Nº de pacientes
Retransplantes por FHA	10
Falência primária do enxerto	4
Trombose da artéria hepática	3
Necrose hemorrágica maciça	1
Rejeição aguda fulminante	1
Rejeição crônica precoce	1
Fluxo insuficiente	6
Trombose da veia porta	3
Bypass coração-pulmão	1
Cirurgia prévia extensa	3
Cirrose biliar secundária	1
Segundo retransplante	2

FHA - Falência hepática aguda

Figura 25 - Representação esquemática do *bypass* veno-veno porto-femoro-axilar.

3.1.3. Hepatectomia

Os ligamentos triangulares esquerdo e direito, os ligamentos coronarianos e o pequeno omento são seccionados.

Os segmentos de veia cava infra e supra-hepáticos são encirclados com um reparo. A área nua é separada do diafragma e da glândula supra-renal direita. Em continuidade a veia adrenal é ligada e dividida. A veia cava inferior infra-hepática é clampeada e, em seguida, a sua porção supra-hepática, e ambas são divididas. A porção supra-hepática é seccionada dentro do parênquima hepático, deixando o maior segmento possível. A hepatectomia é completada e a espécime removida.

Neste momento da operação, é muito importante uma adequada hemostasia do retroperitônio, normalmente conseguida através do uso do bisturi de argônio, enquanto a coagulação é monitorizada, pelo anestesista, através do auxílio do tromboelastógrafo, facilitando a administração dos corretos fatores de coagulação.

3.2. Implante do novo órgão

3.2.1. Veia cava inferior supra-hepática

O enxerto hepático, uma vez posicionado, pode ser afastado inferiormente pela mão esquerda do auxiliar sobre o lobo direito, facilitando a exposição das veias cavas inferiores supra-hepáticas, do doador e do receptor. A anastomose é feita com sutura contínua de prolene 3/0, iniciando-se pela face posterior (Figura 26).

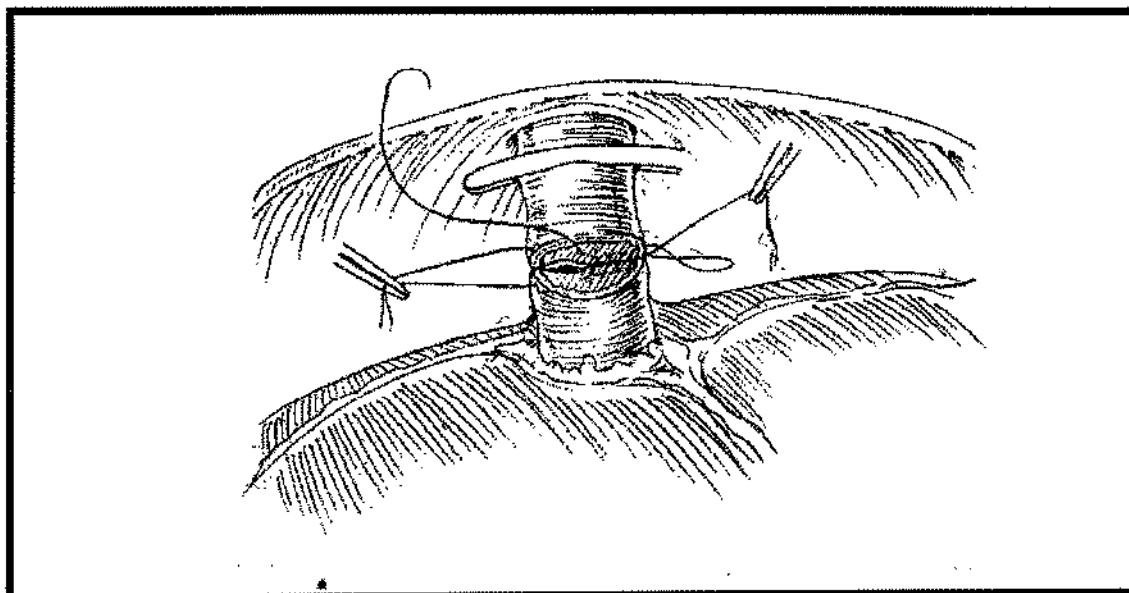


Figura 26 - Representação esquemática da anastomose da veia cava inferior supra-hepática.

3.2.2. Veia cava inferior infra-hepática

Esta veia é anastomosada da mesma maneira da sua porção supra-hepática, com uso de fio de prolene 4/0. Exatamente antes de completar a parede anterior, uma cânula é inserida na veia cava inferior do enxerto para facilitar a lavagem do fígado antes da reperusão. Assim, o último nó é dado apenas após a reperusão hepática.

3.2.3. Veia porta

A extremidade portal do *bypass* é clampeada, a cânula removida e a veia porta checada quanto a presença de algum coágulo. O excesso de comprimento de ambas as veias (doador e receptor) é seccionado para permitir uma boa aproximação, sem torção, tensão, angulação ou estenose. A técnica de sutura contínua, intraluminal, é executada com fios de prolene 5/0.

Imediatamente antes de se completar a parede anterior desta anastomose, uma cânula é inserida na veia porta do enxerto para a lavagem do órgão e retirada da solução de conservação e de outros metabólitos originários da fase de isquemia e preservação. Esta lavagem pode ser feita com 700 ml a 1 litro de solução glicosada a 5% ou com o próprio sangue portal (*blood flush*). O líquido resultante da lavagem sairá pela cânula deixada através da anastomose da veia cava inferior infra-hepática. Durante este estudo, a lavagem foi realizada com solução glicosada a 5% em 150 transplantes e com a técnica do *blood flush* em 89 casos.

Finalmente, a cânula para lavagem do enxerto, inserida na veia porta, é retirada, e o clampeamento portal solto momentaneamente para lavar qualquer coágulo porventura presente na veia porta do receptor. O nó da anastomose portal é dado com a técnica do *growth factor*, que permite a expansão e evita a estenose da anastomose. A reperusão do enxerto hepático, neste momento, é realizada pela liberação, inicialmente, dos *clamps* da veia cava inferior infra e supra-hepática. Em seguida, é providenciado o desclampeamento portal e o fluxo sanguíneo deve ser controlado através da compressão digital, sob cuidadosa observação dos parâmetros hemodinâmicos. A figura 27 mostra, de forma esquemática, as três anastomoses venosas finalizadas.

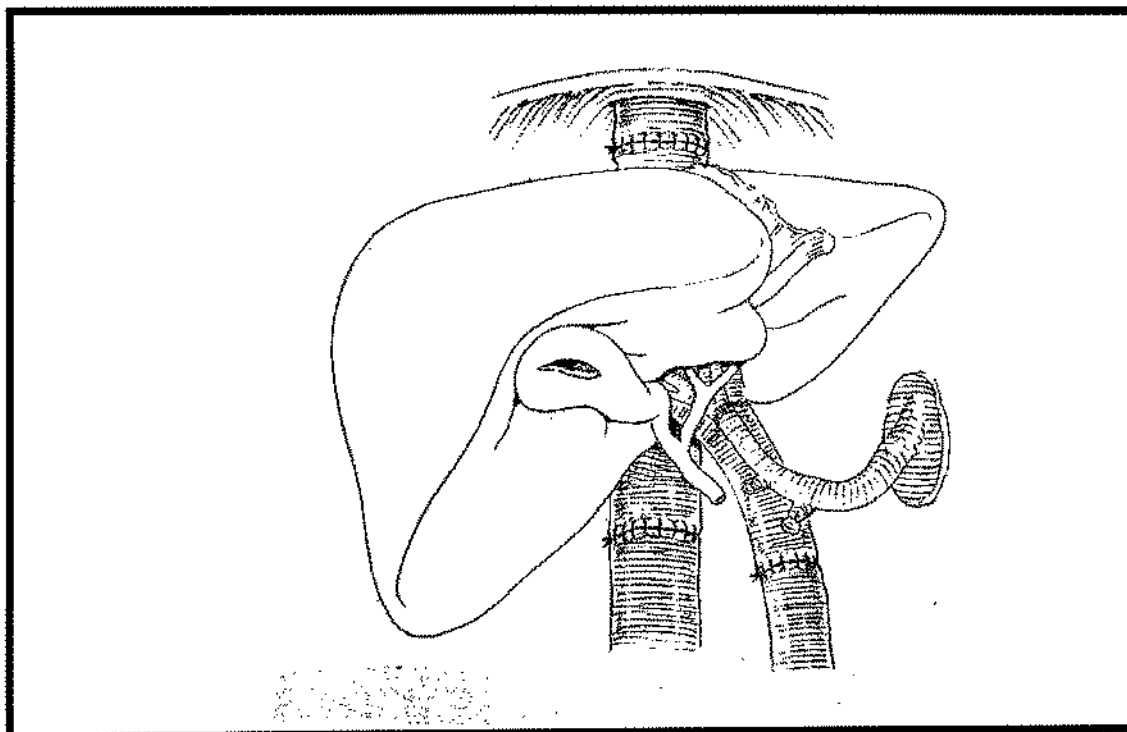


Figura 27 - Representação esquemática das anastomoses venosas.

3.2.4. Artéria hepática

A artéria hepática do receptor é dissecada e seccionada, frequentemente na junção com o ramo gastroduodenal. A artéria hepática do doador, desde que seja única, é normalmente seccionada com um *patch* de artéria esplênica. A sutura é feita entre estas duas artérias, de maneira contínua, com fios de prolene 6/0.

No caso de um ramo direito originário da artéria mesentérica superior, é necessária a reconstrução arterial (Figura 28). Nos casos em que existe uma artéria hepática esquerda proveniente da gástrica esquerda, o tronco celíaco do enxerto é utilizado para anastomoses.

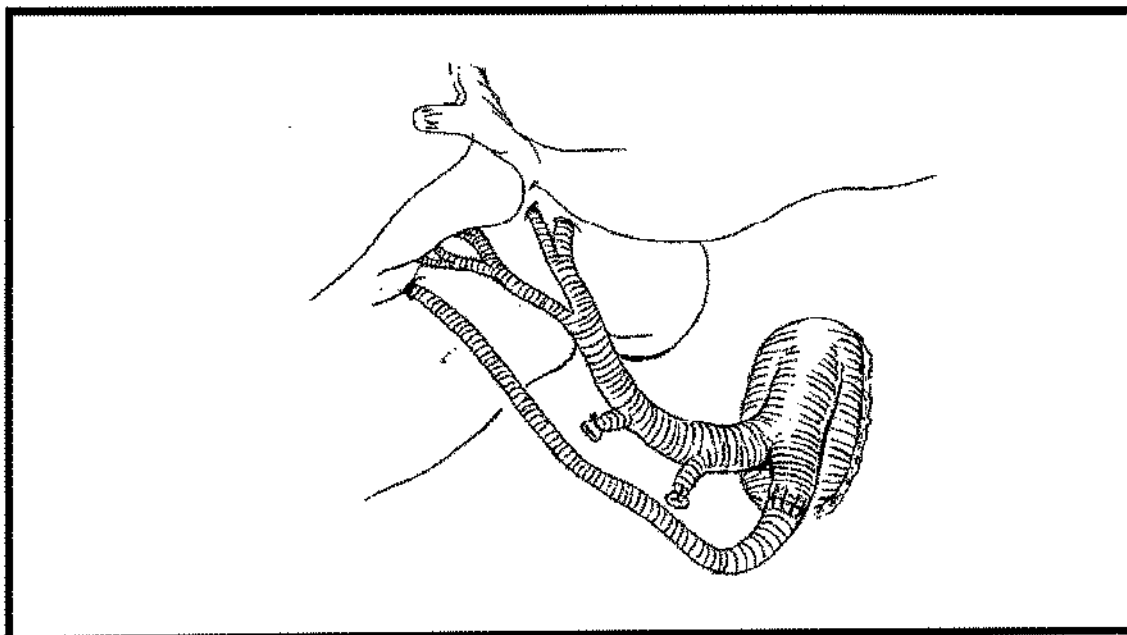


Figura 28 - Representação esquemática do preparo da artéria hepática direita acessória ou substituta para anastomose durante o transplante hepático.

3.2.5. Drenagem biliar

Nosso método preferido de reconstrução biliar durante o transplante hepático em adultos é a coledococoledocostomia. Quando é contra-indicada, como doença primária do receptor, alguns retransplantes e excesso de varizes ao redor do colédoco do receptor, o restabelecimento do trânsito biliar é feito por uma coledocojejunostomia em *Y de Roux*.

Durante este estudo, as anastomoses biliares foram divididas em três diferentes grupos:

Grupo 1 - 110 pacientes submetidos ao transplante hepático, em que o trânsito biliar foi reconstituído por uma anastomose entre o colédoco do doador e do receptor, de maneira término-terminal, com sutura contínua, com fios de PDS 5/0. Neste grupo, foi introduzido um tubo em "T" na via biliar, localizado com uma das

extremidades do "T" através da anastomose, exteriorizando-se por um orifício no colédoco do receptor, onde era fixado com um ponto de catgut 3/0. Este tubo era sempre colocado na via biliar após a realização da sutura da parede posterior.

Grupo 2 - 89 pacientes submetidos ao transplante hepático, quando a reconstrução da via biliar foi feita através da mesma técnica citada para o grupo 1, mas sem a colocação de um tubo em "T" ou qualquer outra drenagem externa ou interna da via biliar.

Grupo 3 - 40 pacientes submetidos ao transplante hepático e que apresentavam contra-indicações para coledococoledocostomia. Nestes casos, a drenagem da via biliar foi conseguida por uma coledocojejunostomia em *Y de Roux*, término-lateral, em um plano, com fios de PDS 5/0. Este grupo não recebeu qualquer tipo de drenagem interna ou externa da via biliar.

Um especial cuidado evitando excessivas cauterizações ao redor do colédoco era tomado durante a dissecação da via biliar, nesta operação, com o objetivo de não se comprometer a sua vascularização, como mencionado anteriormente. A via biliar era seccionada o mais próxima do fígado possível e ligada em ambas as extremidades.

Antes da reconstrução da via biliar e depois da completa revascularização do órgão (portal e arterial), o colédoco do doador era inspecionado para avaliação do sangramento oriundo dos ramos arteriais que o irrigam. Na ausência de sangramento evidente, aproximadamente 0,5 cm do colédoco era seccionado, desde que a equipe estivesse certa de que o procedimento não comprometeria a aproximação ao colédoco do receptor. Uma sutura simples de prolene 5-0 era aplicada sobre cada uma das artérias do colédoco do doador, com a finalidade de atingir adequada hemostasia.

O colédoco do receptor era seccionado imediatamente abaixo da ligadura e a via biliar inspecionada com a introdução de um dissector de *Watson-Cheyne*.

Tudo isto era precedido da colecistectomia do enxerto e ligadura do ducto e artéria cística.

Os transplantes de fígado na *Liver Unit - Queen Elizabeth Hospital*, em Birmingham, são subordinados à responsabilidade técnica de três cirurgiões *Consultants* (Mr. Paul McMaster, Mr. John Buckels e Mr. David Mayer). Em primeiro de janeiro de 1993, um dos três profissionais passou a realizar a reconstrução da via biliar durante o transplante hepático, sempre que a coledococoledocostomia estava indicada, sem a utilização do tubo em "T". A partir de novembro de 1993, outro dos três cirurgiões adotou a mesma técnica, enquanto que o terceiro continuou adotando a drenagem da via biliar pelo tubo em "T" até o final do estudo. É necessário registrar que, apesar deste estudo não ter sido randomizado, em todos os casos em que não houve contra-indicação da anastomose entre o colédoco do doador e do receptor, a decisão quanto ao uso do tubo em "T" foi pré-operatória. Além disso, as indicações cirúrgicas para o transplante não diferem entre os grupos 1 e 2.

Quanto ao grupo 3, as contra-indicações da coledococoledocostomia foram: doença da via biliar do receptor em 29 casos (colangite esclerosante em 25, cirrose biliar secundária em 3 e doença de Caroli em 1), retransplante em 6 e, excesso de veias colaterais ao redor da via biliar do receptor em 5.

3.2.6. Drenagem da cavidade e fechamento

Um dreno tubular era posicionado no espaço sub-hepático e exteriorizado por contra-abertura no flanco direito, em sistema fechado. A parede abdominal era fechada, com sutura contínua, em plano único, com fios de *nylon* número 1. A pele recebia uma sutura intradérmica, contínua, com fios de prolene 3/0.

De todos os enxertos realizados, 162 foram extraídos pela equipe da *Liver Unit - Queen Elizabeth Hospital*, enquanto 78 foram retirados por outras equipes de transplante hepático ao redor do país e denominados “figados importados”. Esta particularidade é consequência do fato de, a partir de julho de 1993, o Reino Unido ter sido dividido em regiões para extração de órgãos, sob a responsabilidade de diferentes equipes.

CUIDADOS PÓS-OPERATÓRIOS

1. IMUNOSSUPRESSÃO

O protocolo de imunossupressão da *Liver Unit - Queen Elizabeth Hospital*, consiste na combinação de ciclosporina, azatioprina e corticóide. No dia do transplante o paciente inicia com 100 mg de hidrocortisona e 2mg/Kg de azatioprina ambos endovenosas, em torno de 6 horas após o término do transplante. No primeiro dia de pós-operatório, a hidrocortisona passa para 100 mg a cada 12 horas, a dose de azatioprina se mantém igual e, não havendo contra-indicações (instabilidade hemodinâmica, insuficiência renal) administra-se a ciclosporina numa dose de 2 mg/Kg/dia, dividida em duas tomadas às 10:00 e 21:00hs, por via endovenosa, e administradas com infusão lenta durante 4hs. No momento em que o paciente puder

tolerar administração oral, o esquema de imunossupressão passa a prednisolona, 10mg duas vezes ao dia, azatioprina 2 mg/Kg/dia e ciclosporina 10mg/Kg/dia, dividida em duas doses, sendo que nos pacientes portadores de tubo em "T", este deve estar fechado.

Os níveis de ciclosporina considerados bons são: durante as primeiras doze semanas de pós-operatório, entre 150 a 250 ng/ml e a partir de então, de 100 a 150 ng/ml, medidos com a técnica monoclonal específica, com sangue total por radioimunoensaio, com *kit* da *INC Star* (Cyclotrac®).

A azatioprina é monitorizada conforme a contagem de glóbulos brancos no sangue. Caso haja queda dos glóbulos brancos para menos de $4 \times 10^9/\text{ml}$, a dose é reduzida para 50 mg/dia, e para menos de $3 \times 10^9/\text{ml}$ a droga é suspensa.

Quanto a monitorização a longo prazo, a dose de ciclosporina é ajustada conforme os níveis séricos encontrados, diariamente durante as internações, semanalmente durante o primeiro mês pós-operatório, quinzenalmente no segundo e mensalmente no terceiro. A conduta na azatioprina segue a mesma orientação anteriormente descrita. Quanto à prednisolona, esta continua por 1 mês na dose de 20 mg por dia, passando a 15 mg no segundo mês, 10 mg nos primeiros 15 dias do terceiro mês e 5 mg nos últimos, quando é suspensa.

Nos casos que apresentam infecção pelo CMV, as doses de ciclosporina e azatioprina são reduzidas à metade e o corticóide é suspenso.

Em 26 transplantes, a imunossupressão de primeira escolha foi alcançada com o uso do FK506, em pacientes incluídos como parte de um estudo europeu multicêntrico, comparativo entre a utilização de FK506, associado ao esteróide e

azatioprina, e FK506 associado somente ao esteróide. Treze pacientes foram incluídos em cada um destes grupos.

2.BIÓPSIA HEPÁTICA

A biópsia hepática de rotina era realizada entre o quinto e sétimo dia de pós-operatório. Quanto à rejeição, o resultado anatomopatológico poderia evidenciar a sua ausência ou a presença em grau leve, moderado ou severo. Nos dois primeiros casos a conduta continuava a mesma, a não ser que houvesse sinais de rejeição leve e o paciente estivesse apresentando sinais clínicos desta síndrome, tais como febre e piora dos testes de função hepática. Nos casos de rejeição aguda moderada ou severa a dose de prednisona passava a 200mg diariamente, por três dias consecutivos. No caso da necessidade de administração parenteral, a droga escolhida era a metilprednisolona, 1g intramuscular por três dias seguidos. Nos casos de rejeição aguda severa era feita uma nova biópsia três dias após o final do tratamento. Na hipótese de um segundo episódio, a mesma rotina era repetida. Em ocorrências subsequentes, confirmadas através de biópsia, a equipe considerava a mudança para FK506.

Além da biópsia hepática de rotina, sempre que houvesse alterações evidentes dos testes de função hepática, ela poderia ser realizada.

3.COLANGIOGRAFIA ATRAVÉS DO TUBO EM "T"

Uma colangiografia através do tubo em "T" era realizada no quinto dia pós-operatório dos pacientes do grupo 1, com a injeção de 5 a 15 ml de contraste na via biliar. Nos casos de ausência de fístulas, o tubo era clampeado e a ciclosporina passada para via oral. Uma dose de antibiótico era administrada antes do exame e outra seis horas após.

4.SUSPEITA DE COMPLICAÇÕES BILIARES

No caso de uma disfunção hepática diagnosticada pelos testes laboratoriais de função do órgão, a primeira investigação radiológica incluía uma ultrassonografia abdominal com *doppler*, que servia para elucidar a presença ou ausência de fluxo sanguíneo arterial para o fígado, de coleções abdominais intra ou extra-hepáticas, além de dilatação das vias biliares.

Nas suspeitas de complicações biliares, eram cogitados os seguintes exames radiológicos:

Grupo 1- Inicialmente, colangiografia pelo tubo em “T”, e, após sua retirada, lançasse mão da CER e, por último e se necessário, a CTPH.(Figura 29)

Grupo 2 - O exame radiológico contrastado de escolha para evidenciar a árvore biliar era a CER e, se necessário posteriormente, a CTPH.(Figura 29)

Grupo 3 - Para a mesma finalidade, o método inicial de escolha era a CTPH.(Figura 29)

O tratamento destas complicações variava de caso para caso e de grupo para grupo, conforme a gravidade da situação.

Nos pacientes do grupo 1 e 2 o tratamento poderia variar de medidas clínicas de suporte, como antibioticoterapia e fluidos endovenosos, à reconstrução da via biliar, passando por drenagens de coleções intra-abdominais por *pigtails*, CER associada à introdução de um *stent* ou dilatação, papilotomia, abertura do tubo em “T” (no grupo 1), cateter nasobiliar e CTPH com drenagem, dilatação ou *stent*.

Quanto ao grupo 3, podia-se lançar mão da CTPH com drenagem interna e/ou externa, drenagem de coleções e reparos cirúrgicos, além de medidas clínicas expectantes.

Era indicado um arteriograma nos casos de suspeita de complicações biliares isquêmicas.

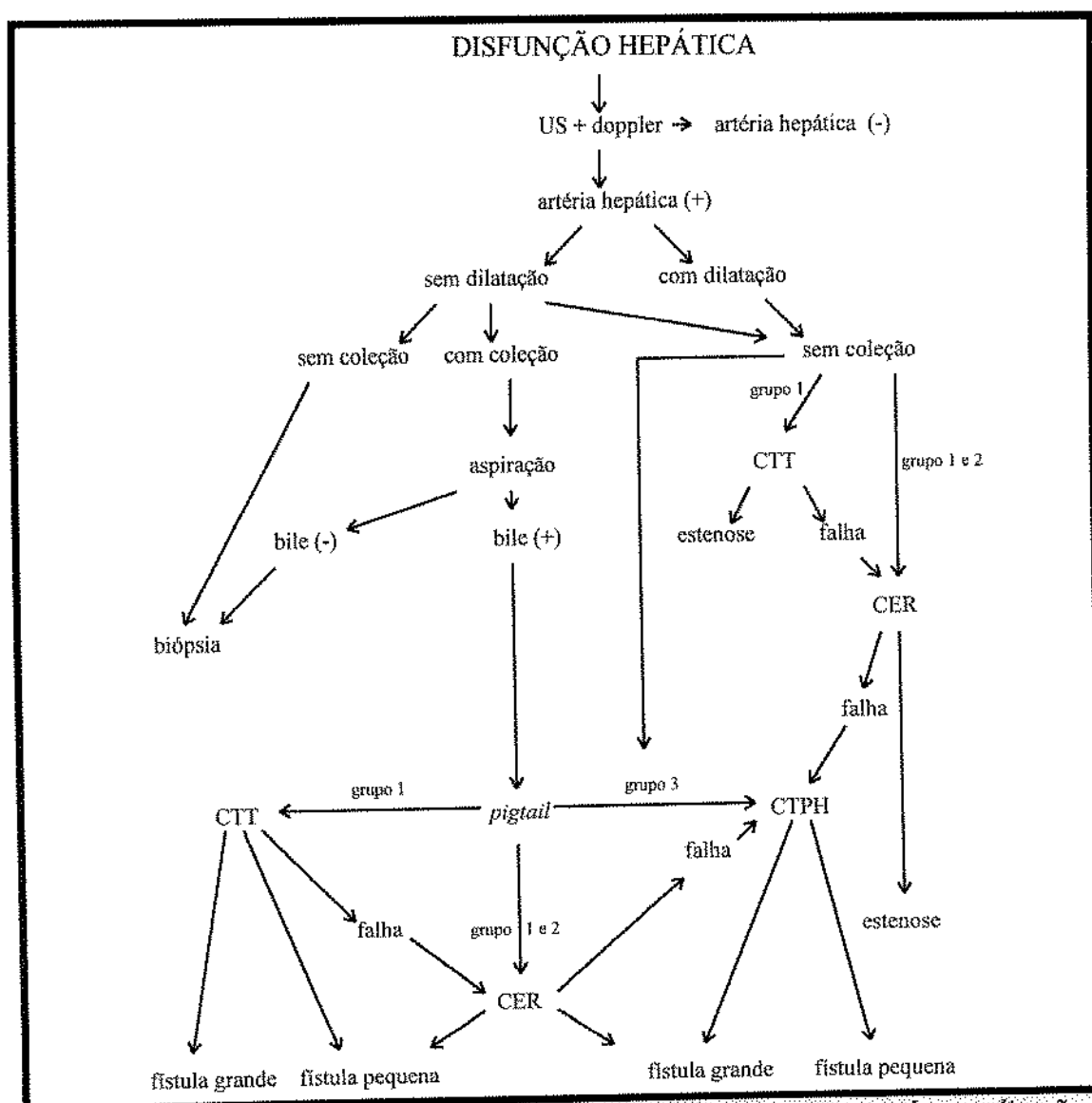


Figura 29 - Algoritmo da sequência dos exames radiológicos na suspeita de complicações biliares em cada grupo (+ presente, - ausente).

5. RETIRADA DO TUBO EM "T"

O tubo em "T" era retirado após doze semanas do transplante hepático, com a internação dos pacientes do grupo 1. No dia da admissão, era realizada uma nova colangiografia através do dreno. Caso o resultado fosse normal e os testes de função hepática estivessem satisfatórios, o tubo em "T" era removido. O paciente era observado durante toda a noite e, se afebril e sentido-se bem, recebia alta na manhã seguinte. Caso o paciente apresentasse febre, dor, desconforto ou tensão abdominal no hipocôndrio direito, era feito um ultrassom abdominal com o objetivo da identificação de possível coleção biliar sub-hepática. No caso afirmativo, com o paciente permanecendo sintomático, a coleção era drenada através de um *pigtail*. No caso da persistência dos sintomas, era considerada a colocação de um *stent* endoscopicamente ou a exploração cirúrgica. O paciente recebia uma dose de antibiótico antes da colangiografia e, nos casos de febre ou dor abdominal após a remoção do tubo em "T", o antibiótico era mantido até o desaparecimento dos sintomas.

O estudo estatístico foi realizado pela análise de univariância com o teste de Wilcoxon para variáveis contínuas, o teste do χ^2 para variáveis categóricas e o teste exato de Fisher quando os dados eram esparsos. A sobrevida actuarial foi calculada pela análise de Kaplan-Meier e seus resultados comparados pelo *log-rank*. Valores de probabilidade menores que 0,05 foram considerados significantes. As análises foram realizadas por computador, através do *software STATA*[®] (Computing Resource Centre, Santa Monica, Estados Unidos da América).

RESULTADOS

Entre 1º de janeiro de 1993 e 31 de dezembro de 1994, 222 pacientes adultos submetidos a 239 transplantes hepáticos, na *Liver Unit - Queen Elizabeth Hospital*, em Birmingham, Inglaterra, foram incluídos neste estudo. O seguimento médio foi de 16 meses, variando de 3 a 27. A sobrevida global dos pacientes foi de 86,9% (193/222). A sobrevida actuarial de 1, 6, 12 e 24 meses foi de 94%, 87,2%, 87,2% e 85,3%, respectivamente (Figura 30). Vinte e nove pacientes (13,1%) morreram e as causas se encontram relacionadas na Tabela 4.

Tabela 4 - Causas de mortalidade

Causa	Nº de pacientes
Falência de múltiplos órgãos	10
Infecção pulmonar	3
Insuficiência respiratória	3
Morte encefálica	2
Sepsis por fungo	3
Sepsis bacteriana	2
Doença Metastática	2
Insuficiência Cardíaca	2
Rejeição aguda	1
Hemorragia	1

O índice de perda do enxerto foi de 19,2% (46/239), sendo 29 por óbito, cujas causas foram descritas no parágrafo anterior. Assim, as causas de perda do enxerto que levaram a retransplante durante o período foram: trombose da artéria hepática em 6 pacientes, falência primária do enxerto em 4, rejeição crônica em 4, rejeição aguda, fístula porto-biliar e hepatite recorrente em 1, respectivamente (Tabela 5). A sobrevida do enxerto foi de 80,7% (193/239). A sobrevida actuarial dos enxertos foi de 90,4%, 81,6%, 81,6% e 78,5%, respectivamente, para 1, 6, 12 e 24 meses.(Figura 31)

Tabela 5 - Causas de perda do enxerto

Causa	Nº de pacientes
Trombose da artéria hepática	6
Falência primária do enxerto	4
Rejeição crônica	4
Rejeição aguda	1
Fístula porto-biliar	1
Doença recorrente	1

As curvas de sobrevida actuarial do enxerto e dos pacientes em 2 anos em cada um dos grupos constam das figuras 32 e 33 e, seus índices para 1, 6, 12 e 24 meses das Tabelas 6 e 7. Não houve diferença estatisticamente significativa quanto a estes resultados.

Tabela 6 - Sobrevida do enxerto em cada

Sobrevida do enxerto (meses)	grupo		
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
1	95,4% ^{a,b}	83,1% ^c	92,5%
6	84,4% ^{a,b}	76,9% ^c	84,7%
12	84,4% ^{a,b}	76,9% ^c	84,7%
24	79,6% ^{a,b}	76,9% ^c	84,7%

^a NS Grupo 1 vs Grupo 2

^b NS Grupo 1 vs Grupo 3

^c NS Grupo 2 vs Grupo 3

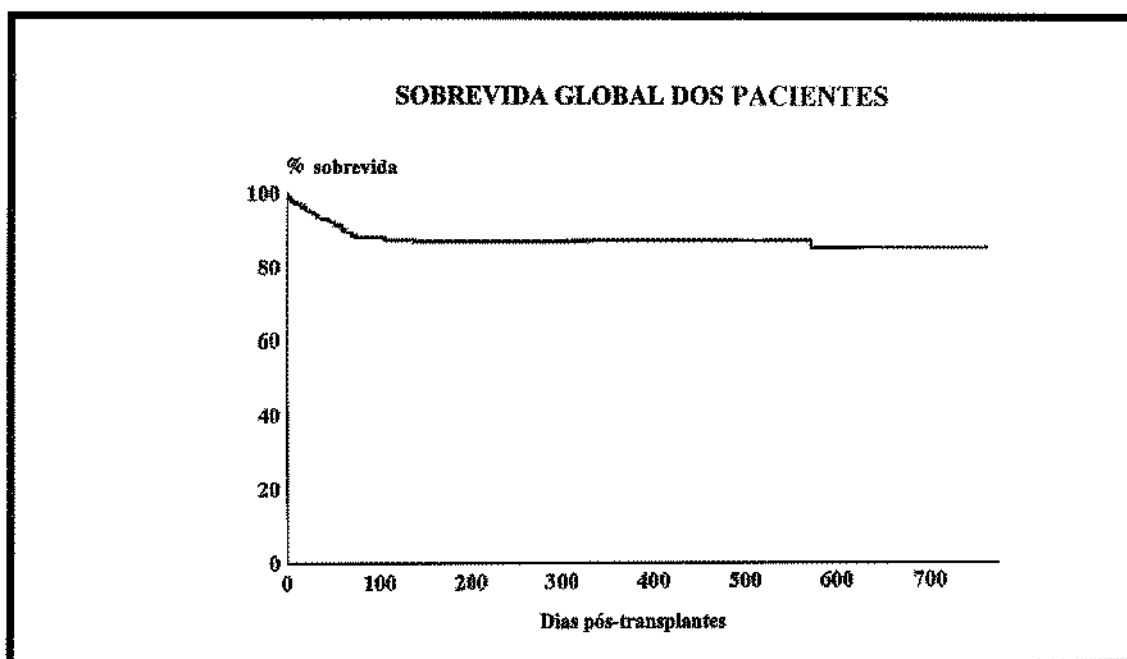


Figura 30 - Curva de sobrevida actuarial dos pacientes.

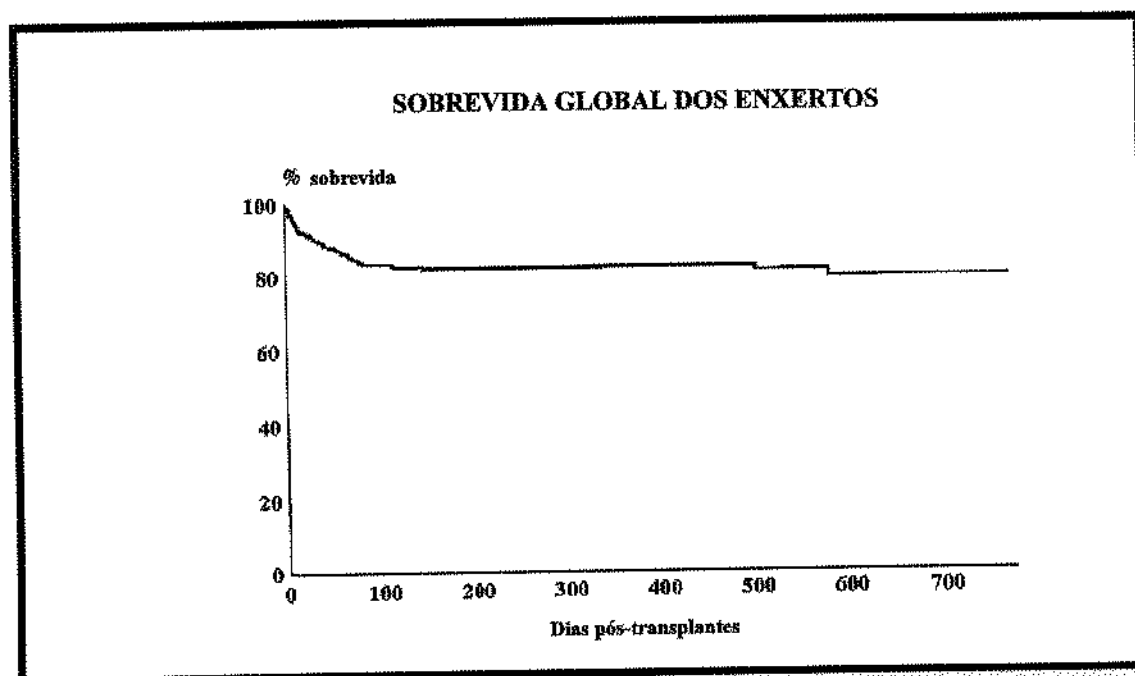


Figura 31 - Sobrevida actuarial dos enxertos.

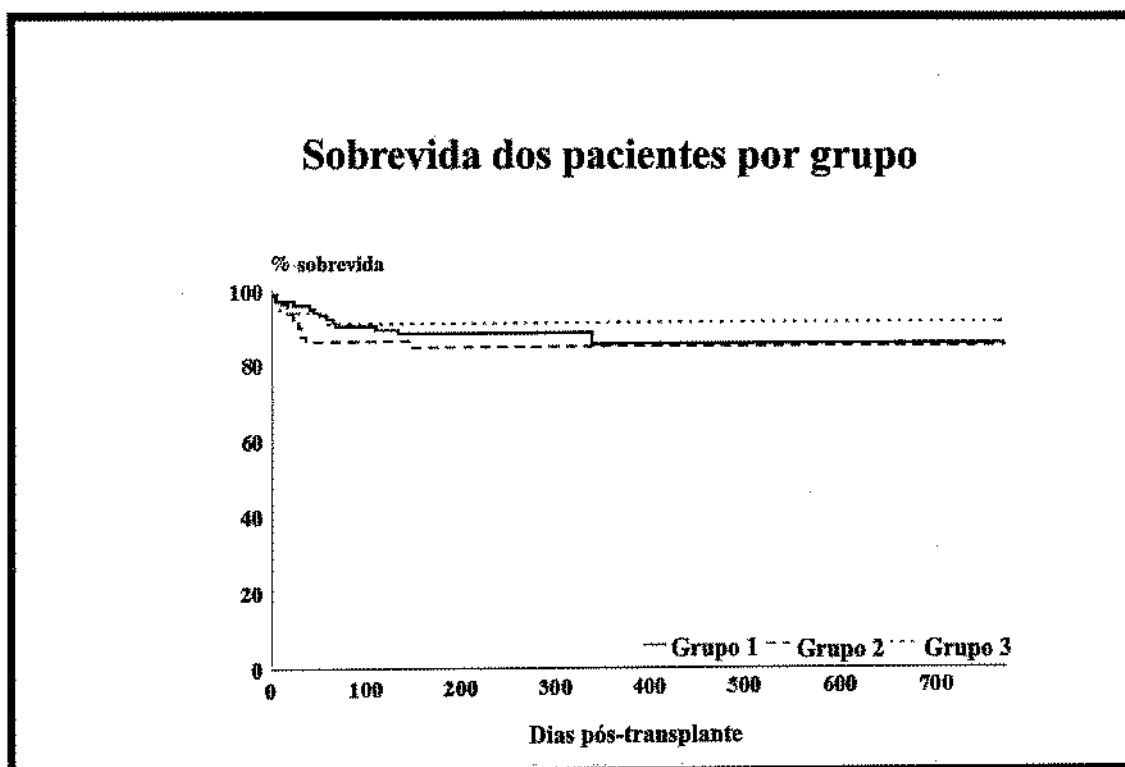


Figura 32 - Curvas de sobrevida actuarial dos pacientes por grupo.

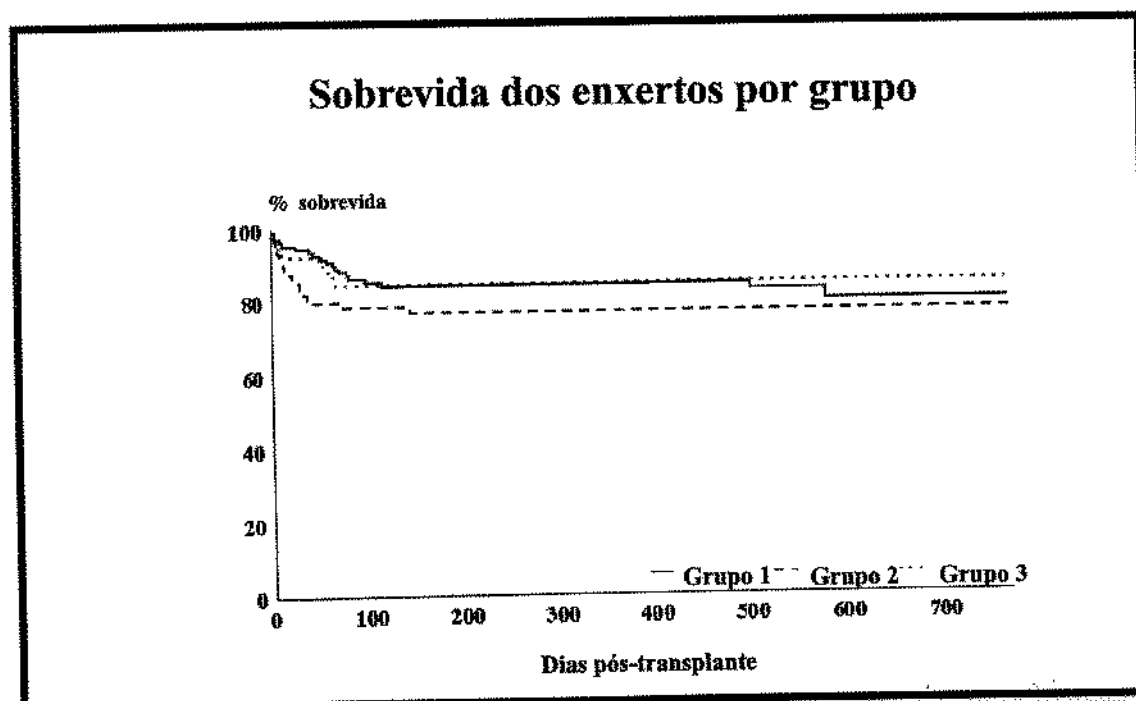


Figura 33 - Curvas de sobrevida actuarial dos enxertos por grupo.

Tabela 7 - Sobrevida dos pacientes em cada grupo

Sobrevida dos pacientes (meses)	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
1	97,1% ^{a,b}	90,0% ^c	94,1%
6	88,2% ^{a,b}	84,5% ^c	91,1%
12	88,2% ^{a,b}	84,5% ^c	91,1%
24	85,1% ^{a,b}	84,5% ^c	91,1%

^a NS Grupo 1 vs Grupo 2

^b NS Grupo 1 vs Grupo 3

^c NS Grupo 2 vs Grupo 3

Do total de 239 transplantes, 199 (83,3%) tiveram como reconstrução biliar a coledococoledocostomia, 110 (46%) com o uso do tubo em "T" na via biliar (Grupo 1) e 89 (37,3%), sem (Grupo 2). Quarenta transplantes (16,7%) tiveram a reconstrução biliar realizada através de uma alça jejunal em *Y de Roux* (Grupo 3). Setenta e dois pacientes do grupo 1, 46 do grupo 2 e 4 do grupo 3 eram do sexo feminino. A idade no grupo 1 variou de 17 a 69 anos, com média de 50 anos; no grupo 2, de 16 a 69 com média de 49 anos; e, no grupo 3, de 26 a 64, com média de 49 anos. Noventa e cinco, eram do grupo sanguíneo A, 19 do B, 11 do AB e 114 do O. Duzentos e dezenove receberam enxertos de grupos sanguíneos idênticos e 20 não idênticos, porém compatíveis.(Tabela 8)

Dos 217 pacientes que receberam o primeiro enxerto, 103 eram do grupo 1, 80 do grupo 2 e 34 do grupo 3. Dos 22 retransplantes, 7, 9 e 6 pertenciam, respectivamente, aos grupos 1, 2 e 3.(Figura 34)

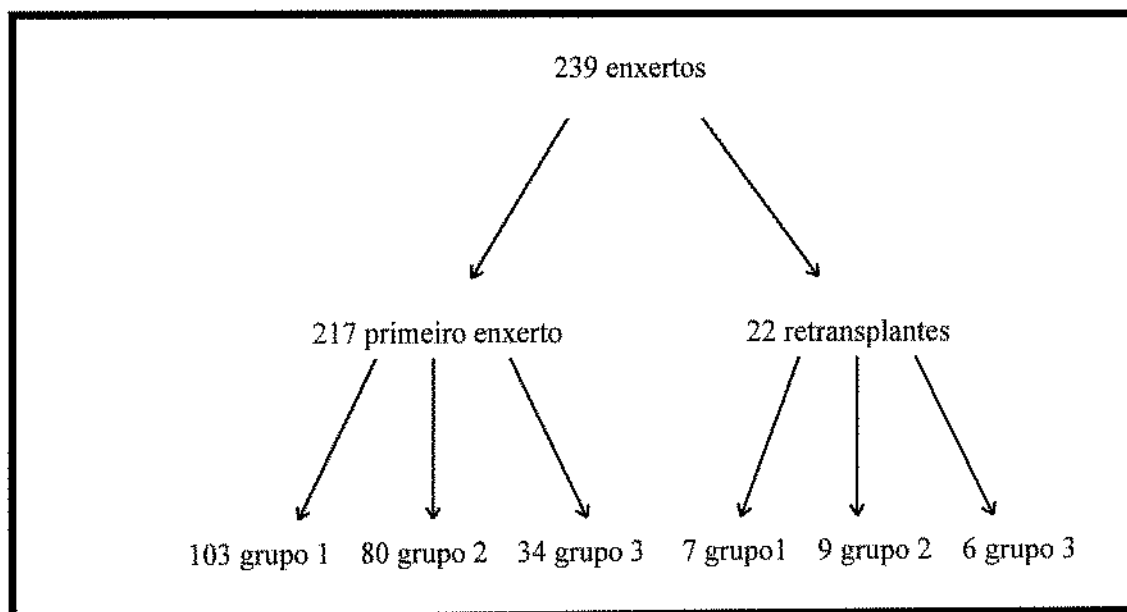


Figura 34 - Pacientes submetidos ao primeiro transplante e retransplantes por grupo

Tabela 8 - Sexo, idade, grupo sanguíneo dos receptores e compatibilidade ABO dos enxertos e receptores

Grupo	1	2	3	Total
Nº de pacientes	110	89	40	239
Sexo (M/F)	38/72 ^{a,b}	43/46	36/4	117/122
Idade média anos (variação)	50 ^{a,b} (17-69)	49 ^c (16-69)	49 (26-64)	49 (16-69)
Grupo sanguíneo				
A	46 ^{a,b}	33 ^c	16	95
AB	6 ^{a,b}	4 ^c	1	11
B	7 ^{a,b}	7 ^c	5	19
O	51 ^{a,b}	45 ^c	18	114
Enxertos ABO idênticos	99 ^{a,b}	82 ^c	38	219
Enxertos ABO não idênticos	11 ^{a,b}	7 ^c	2	20

^a NS Grupo 1 vs Grupo 2

^b NS Grupo 1 vs Grupo 3

^c NS Grupo 2 vs Grupo 3

Dos 239 enxertos hepáticos, 44 (18,4%) apresentaram complicações biliares, sendo 42 (19%) em 222 pacientes. Destes 44 enxertos, 4 apresentaram uma nova complicação biliar e outros 2 uma terceira. Desta forma, em 44 enxertos houve 52 episódios de complicações biliares (21,8%). Estas novas complicações serão apresentadas separadamente.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as indicações para o transplante hepático entre os grupo 1 e 2, sendo 12,7% e 14,6% de falências hepáticas agudas; 80,9% e 75,3%, crônicas; e, 6,4% e 10,1% de retransplantes, respectivamente, para cada um deles. No grupo 3, prevaleceu a colangite esclerosante primária como principal indicação.(Tabela 9)

Tabela 9 - Indicação dos transplantes nos diferentes grupos

Indicação	Grupo 1 ^a (%)	Grupo 2 (%)	Grupo 3 (%)
Falência hepática aguda	14 (12,7)	13 (14,6)	0
Hepatites não A não B	5	8	
Subagudas	4	0	
Drogas	4	3	
Hepatite B fulminante	1	0	
Doença veno-oclusiva	0	1	
Doença de WILSON	0	1	
Falência hepática crônica	89 (80,9)	67 (75,3)	34 (85)
Cirrose biliar primária	48	22	2
Colangite esclerosante	0	0	25
Doença hepática alcoólica	7	9	1
Hepatite C	4	10	0
Cirrose criptogênica	8	6	1
Hepatite crônica ativa	9	5	0
Alfa-1-antitripsina	5	5	0
Hepatite B	1	3	0
Outras	9	10	5
Retransplante	7 (6,4)	9 (10,1)	6 (15)

^a NS Grupo 1 vs Grupo 2

A incidência de complicações biliares foi de 23,6% (26/110), 11,2% (10/89) e 20% (8/40), para os grupos 1, 2 e 3, respectivamente. A diferença entre os grupos 1 e 2 foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$) (Tabela 10). Contudo, o número de eventos de complicações biliares correspondeu a 25,4% (28/110) no grupo 1, 14,6% (13/89) no grupo 2 e, 27,5% (11/40) no grupo 3, o que não se mostrou estatisticamente significativa (Tabela 11).

Tabela 10 - Incidência de complicações biliares nos diferentes grupos

Grupos	1	2	3
Complicações biliares	23,6% ^{a,b} (26/110)	11,2% ^c (10/89)	20% (8/40)

^a $p < 0,05$ Grupo 1 vs Grupo 2

^b NS Grupo 1 vs Grupo 3

^c NS Grupo 2 vs Grupo 3

Tabela 11 - Número de eventos de complicações biliares por grupo

Grupos	1	2	3
Nº de eventos	25,4% ^{a,b} (28/110)	14,6% ^c (13/89)	27,5% (11/40)

^a $p = 0,06$ Grupo 1 vs Grupo 2

^b NS Grupo 1 vs Grupo 3

^c NS Grupo 2 vs Grupo 3

1. TIPOS DE COMPLICAÇÕES

Globalmente, as fistulas foram responsáveis por 59,1% (26/44) das complicações biliares, seguidas pelas obstruções, com 38,6% (17/44), e por abscesso hepático, em 2,3% (1/44) delas (Tabela 12).

a. Grupo 1

Dos 26 enxertos que complicaram, 18 (69,2%) se apresentaram como fistulas, sendo 8 anastomóticas e 10 não anastomóticas. Das não anastomóticas, todas foram relacionadas com o uso do tubo em “T” (8 após sua retirada e 2 após seu deslocamento acidental). As obstruções ocorreram em outros 8 pacientes, 3 por estenoses da anastomose, 3 pela ocorrência de barro biliar, 1 pela compressão do ducto cístico do doador sobre a via biliar principal e uma por disfunção do esfíncter de Oddi (Tabela 12).

b. Grupo 2

Dos 10 pacientes que apresentaram complicações biliares neste grupo, as obstruções estavam presentes em 7 deles, sendo por estenoses anastomóticas em 5 e por barro biliar em 2. Outros 3 casos de fistulas ocorreram, todas anastomóticas. (Tabela 12)

c. Grupo 3

Dos oito transplantes realizados em 7 pacientes que apresentaram complicações biliares, cinco (62,5%) demonstraram fistulas, todas elas

anastomóticas. Dois casos (25%) apresentaram estenoses, uma anastomótica e outra intra-hepática, resultado de colangite esclerosante recorrente. Um terceiro tipo de complicação ocorreu em 1 paciente (12,5%), com ocorrência de abscessos hepáticos de origem biliar, caso em que se associou trombose da artéria hepática (Tabela 12).

Tabela 12 - Tipos de complicações biliares por grupo

Complicações	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Total
Fístulas	18 (69,2) ^{#,b}	3 (30%) ^c	5 (62,5%)	26 (59,1%)
Anastomóticas	8 (30,8) ^{a,b}	3 (30%) ^c	5 (62,5%)	16 (36,4%)
Não anastomóticas	10(38,5) ^{a,b}	0	0	10 (22,7%)
Obstruções	8 (30,8) ^{a,b}	7 (70%) ^c	2 (25%)	17 (38,6%)
Anastomóticas	3 (11,5) ^{a,b}	5 (50%) ^c	1 (12,5%)	9 (20,4%)
Não anastomóticas	5 (19,2) ^{a,b}	2 (20%) ^c	1 (12,5%)	8 (18,2%)
Outras	0	0	1 (12,50%)	1 (2,3%)

[#] p<0,05 Grupo 1 vs Grupo 2

^a NS Grupo 1 vs Grupo 2

^b NS Grupo 1 vs Grupo 3

^c NS Grupo 2 vs Grupo 3

Houve diferença estatisticamente significativa entre o número de complicações que se apresentaram como fístulas entre os grupos 1 e 2 (p<0,05). Essa diferença foi facilmente explicada pelo grande número de indivíduos transplantados que apresentaram esta complicação após a retirada do tubo em "T".

2. APRESENTAÇÃO CLÍNICA DAS COMPLICAÇÕES

De todos os 44 enxertos, a apresentação clínica mais comum foi a colestase em 16 casos, seguida pela colangite em 15. Outros 9 enxertos se mostraram através de algum sinal de peritonite biliar, tal como dor no quadrante superior direito do abdome, febre, defesa muscular na mesma região ou náuseas e vômitos. Em quatro

ocasiões os pacientes se encontravam assintomáticos no momento do diagnóstico da complicação. (Tabela 13)

a. Grupo 1

Os quatro casos de pacientes assintomáticos pertenciam a este grupo e evidenciavam duas fístulas anastomóticas, um caso de barro biliar e uma fístula biliar consequente ao deslocamento acidental do tubo em "T". Sete pacientes apresentaram colestase, três deles como resultado de estenoses anastomóticas, dois por barro biliar, um por disfunção do esfíncter de Oddi e outro por obstrução da via biliar principal, decorrente da compressão do ducto cístico do doador em consequência da formação de um granuloma. Sete tiveram o diagnóstico de colangite, todas por fístulas - seis eram anastomóticas e uma decorrente do deslocamento acidental do tubo em "T". Em oito pacientes o quadro clínico foi de peritonite, tal como mencionado anteriormente, todas após a retirada do tubo em "T". (Tabela 13)

b. Grupo 2

Neste grupo, 7 pacientes apresentaram colestase, sendo 5 estenoses - todas anastomóticas -, e dois casos de barro biliar. Outros 3 se apresentaram por colangite, todas consequência de fístulas anastomóticas. (Tabela 13)

c.Grupo 3

No grupo 3, 5 enxertos apresentaram colangite, 4 em pacientes portadores de fístulas anastomóticas (um deles associada à trombose da artéria hepática) e 1 caso de abscesso hepático e trombose da artéria hepática. Em dois pacientes o sintoma clínico foi colestase, decorrente de estenoses, uma anastomótica e outra intra-hepática por colangite esclerosante recorrente. Um dos enxertos apresentava sinais de peritonite como consequência de uma fístula anastomótica. (Tabela 13)

Tabela 13 - Apresentação clínica das complicações

Apresentação clínica	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Total
Assintomáticas	4 (15,4) ^{a,b}	0	0	4 (9,1%)
Colestase	7 (26,9) ^{a,b}	7 (70%) ^c	2 (25%)	16 (36,4%)
Colangite	7 (26,9) ^{a,b}	3 (30%) ^c	5 (62,5%)	15 (34,1%)
Peritonite	8 (30,8) ^{#,b}	0 ^c	1 (12,5%)	9 (20,4%)

^a NS Grupo 1 vs Grupo 2

^b NS Grupo 1 vs Grupo 3

^c NS Grupo 2 vs Grupo 3

[#] p<0,05 Grupo 1 vs Grupo 2

Mais uma vez, a única diferença estatisticamente significativa encontrada tinha relação com o uso dos tubo em “T” e foi a apresentação clínica de peritonite, em 8 pacientes do grupo 1, em relação ao grupo 2.

3.MOMENTO DA APRESENTAÇÃO DAS COMPLICAÇÕES BILIARES APÓS O TRANSPLANTE HEPÁTICO

Nos 44 enxertos, a complicação biliar se apresentou, em média, no 56^o dia de pós-operatório, variando de 2 a 487 dias. No grupo 1, variou de 4 a 223 dias, com média de 77; no grupo 2, de 12 a 235, com média de 55,5; e, no grupo 3, de 2 a 487 dias, com média de 23 dias. As fistulas se apresentaram em média no 39^o dia, variando de 2 a 96, enquanto as obstruções apareceram em média no 49^o dia, variando de 12 a 487 (p=0,1).(Tabela 14)

Tabela 14 - Momento da apresentação da complicação biliar

Tipo de complicação	Dia de aparecimento em média (variação) ^a
Fistulas	39 (2 a 96)
Obstruções	49 (12 a 487)

^a NS entre fistulas e obstruções

4.DIAGNÓSTICO DAS COMPLICAÇÕES BILIARES

O diagnóstico das complicações biliares conta com a avaliação clínica associada à realização de exames subsidiários que forneçam os dados necessários para a interpretação médica. Além, naturalmente, da observação intra-operatória durante as relaparotomias, que algumas vezes consiste no único meio capaz de oferecer o diagnóstico exato.

Contudo, como consta na figura 29, o algoritmo de investigação das complicações biliares contava, inicialmente, com uma ultrassonografia com *doppler* seguida da CTT, CER ou CTPH, se necessário e conforme o tipo de anastomose biliar. Em várias situações, a necessidade de mais de um procedimento, separadamente ou em conjunto, faz parte da rotina diagnóstica. Todavia, muitas vezes, dependendo do tipo de anastomose realizada, apenas um dos exames contrastados da via biliar é suficiente para esclarecer ou confirmar o diagnóstico.

Todos os pacientes que revelaram complicações biliares foram inicialmente submetidos à ultrassonografia abdominal com *doppler*.

a. Grupo 1

Em 6 pacientes, a US fez o diagnóstico das complicações, demonstrando coleção intra-abdominal e orientando a punção que caracterizou a presença de bile (Figura 35). Isto foi possível em 5 casos de fistula após a remoção do tubo em "T" e após 1 caso de fistula anastomótica associada a trombose da artéria hepática. Em 13 casos, a CTT esclareceu a complicação biliar presente. Sete deles, fistulas anastomóticas (Figura 36), 3 barro biliar, 2 tubo em "T" que saiu da via biliar acidentalmente (Figura 37) e 1 caso de disfunção do esfíncter de Oddi (Figura 38). Em dois casos foi necessário o uso da CER, ambos tardiamente, quando o tubo em "T" já havia sido retirado (Figura 39), para demonstrar estenoses anastomóticas. Um caso necessitou a avaliação conjunta da US, que demonstrou dilatação da via biliar do doador, com a CTT, que revelou somente a contrastação da via biliar do receptor (Figura 40), diagnosticando estenose da anastomose. Além disso, em 3 casos o diagnóstico foi puramente clínico e em 1 (compressão da via biliar principal pelo ducto cístico), intra-operatório. (Tabela 15)

b. Grupo 2

O diagnóstico dos pacientes do grupo 2 foi feito através do ultrassom em três; um apresentou coleção intra-abdominal, constatada como bile pela aspiração, e se tratava de uma fístula anastomótica; e dois casos foram de barro biliar. Em sete casos, o diagnóstico definitivo foi confirmado após CER, sendo cinco estenoses (Figura 41) e duas fístulas (Figura 42), todas anastomóticas (Tabela 15).

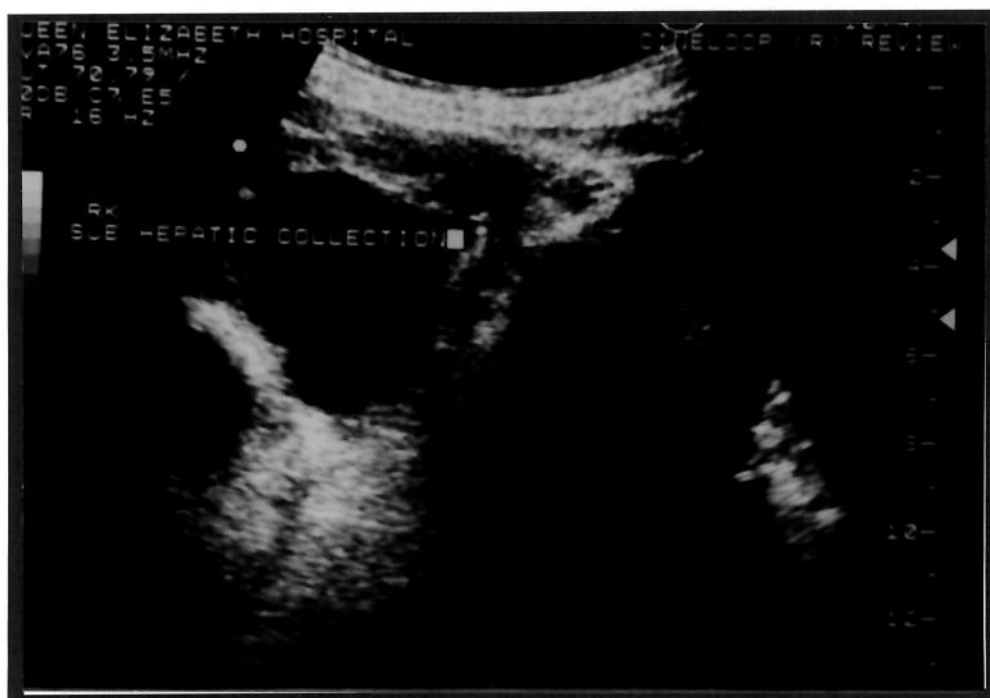


Figura 35 - Ultrassonografia abdominal demonstrando coleção sub-hepática.



Figura 36 - Colangiografia através do tubo em "T" demonstrando fistula anastomótica.

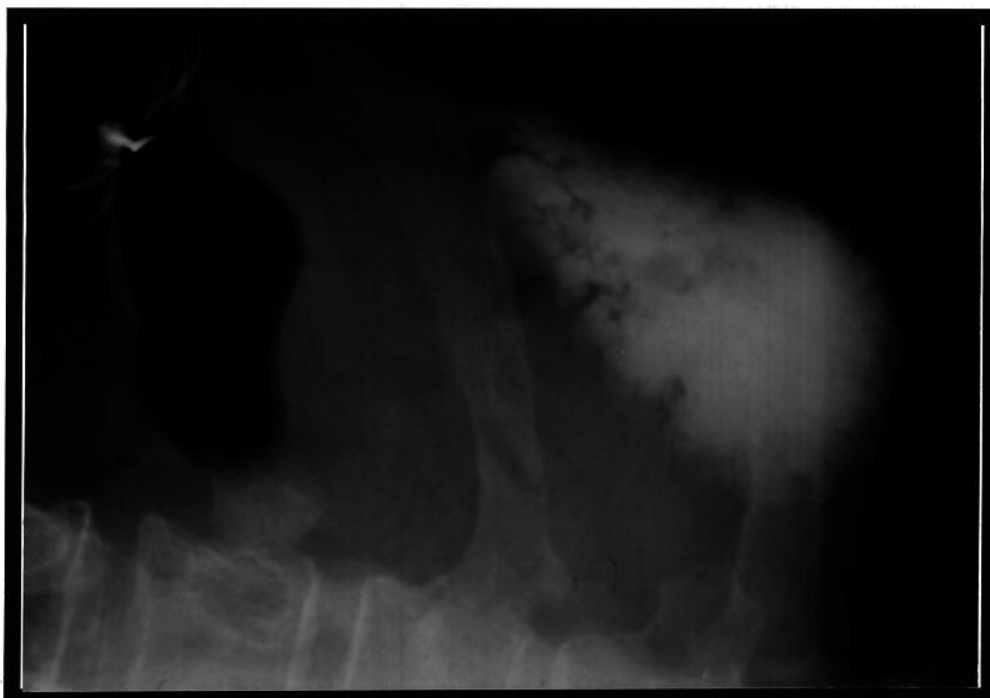


Figura 37 - Exame radiológico através do tubo em "T" evidenciando extravasamento do contraste para a cavidade abdominal.



Figura 38 - Caso de disfunção do esfíncter de Oddi, diagnosticado pela colangiografia através do tubo em "T".



Figura 39 - Caso de estenose anastomótica demonstrado pela CER.



Figura 40 - Colangiografia pelo tubo em "T" que contrastou apenas a via biliar do receptor.



Figura 41 - Estenose anastomótica demonstrada pela CER.



Figura 42 - Fístula anastomótica demonstrada pela CER.

c. Grupo 3

Nestes pacientes, o diagnóstico definitivo foi feito através da CTPH em seis ocasiões, constatando quatro fístulas anastomóticas (Figura 43) e duas estenoses (Figura 44) (uma anastomótica e outra intra-hepática por colangite esclerosante recorrente). Nos dois outros casos, o diagnóstico foi ultrassonográfico, um de fístula anastomótica com grande coleção de bile intra-abdominal (Figura 45), e outro de abscesso hepático associado à trombose da artéria hepática (Figura 46) (Tabela 15).

Tabela 15 - Diagnóstico das complicações biliares

Exame	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Total
US+doppler e/ ou punção	6 (23,1%)	3 (30%)	2 (25%)	11 (25%)
CTT	13 (50%)	N.A.	N.A.	13 (29,5%)
CER	2 (7,7%)	7 (70%)	N.A.	9 (20,4%)
CTPH	0	0	6 (75%)	6 (13,6%)
+ de 1	1 (3,8%)	0	0	1 (2,3%)
Clínico	3 (11,5%)	0	0	3 (6,3%)
Cirúrgico	1 (3,8%)	0	0	1 (2,3%)

N.A. - não aplicável

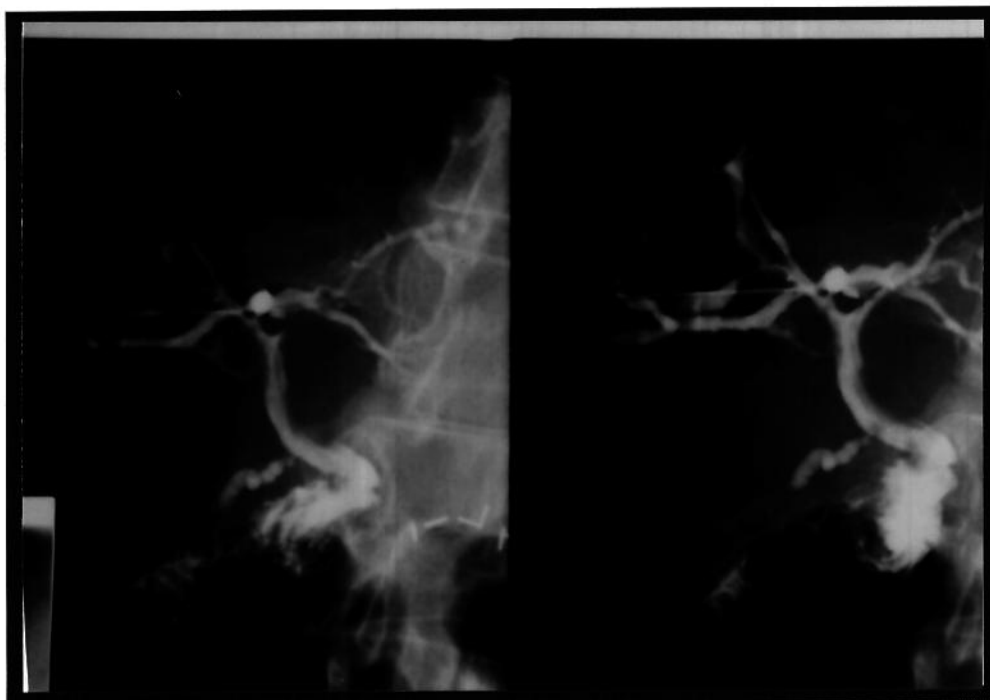


Figura 43 - Fístula anastomótica constatada por CTPH.

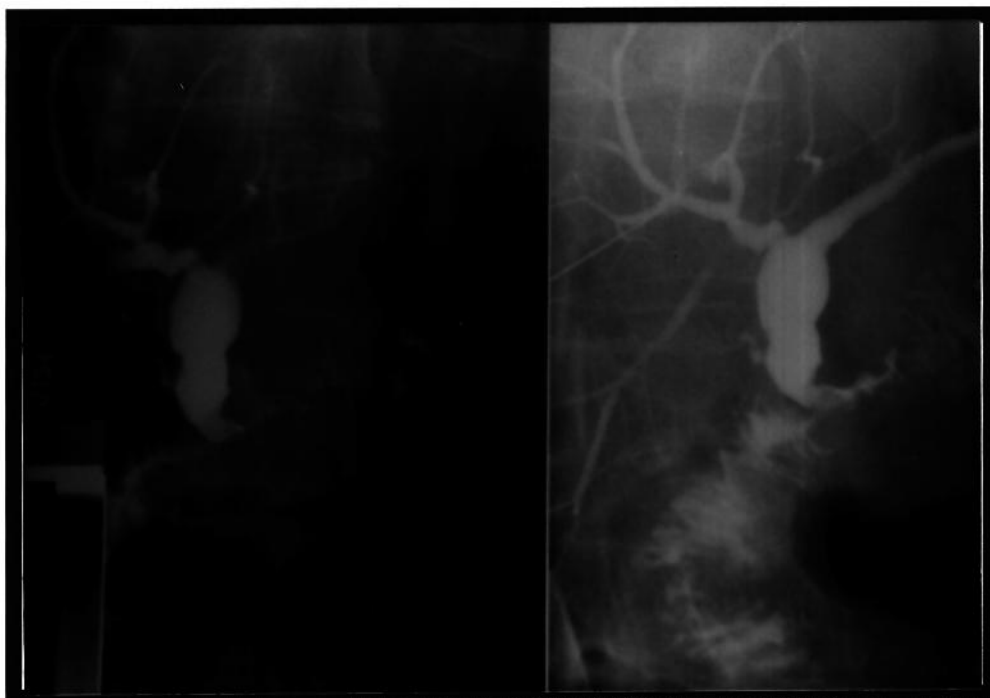


Figura 44 - Estenose anastomótica constatada por CTPH.



Figura 45 - Ultrassonografia demonstrando coleção intra-abdominal em um paciente do grupo 3.

5. TRATAMENTO DAS COMPLICAÇÕES BILIARES

Quinze complicações biliares requereram tratamento clínico conservador, consistindo em antibioticoterapia, suporte de volume parenteral e, em alguns pacientes do grupo 1, a abertura do tubo em "T" para drenagem da bile. Dez foram tratados através de medidas radiológicas e/ou endoscópicas. Em dezenove ocasiões o tratamento foi cirúrgico, com a drenagem da cavidade abdominal em 1 caso, reconstrução da via biliar através de uma coledocojejunostomia término-lateral em 15, e pelo retransplante em 3. Contudo, as razões para todos os retransplantes foram extra-biliares, todos com trombose de artéria hepática (Tabela 16).

Tabela 16 - Tratamento das complicações biliares

Tratamento	Grupo 1 (%)	Grupo 2 (%)	Grupo 3 (%)	Total
Conservador	11 (42,3)	2 (20)	2 (25)	15 (34,1)
Radiológico e ou Endoscópico	7 (26,9)	2 (20)	1 (12,5)	10 (22,7)
<i>Pigtail</i>	1 (3,8)	0	1 (12,5)	2 (4,5)
CER+ <i>stent</i> /dilatação	3 (11,5)	1 (10)	N.A.	4 (9,1)
CER+ <i>nasobiliar</i>	0	1 (10)	N.A.	1 (2,3)
CER+ <i>stent</i> + <i>pigtail</i>	3 (11,5)	0	N.A.	3 (6,8)
Cirúrgico	8 (30,8)	6 (60)	5 (62,5)	19 (43,2)
Reconstrução Biliar	5 (19,2)	6 (60)	4 (50)	15 (34,1)
Laparotomia	1 (3,8)	0	0	1 (2,3)
Retransplante	2 (7,7)	0	1 (12,5)	3 (6,8)*

* todos devidos a trombose da artéria hepática.

N.A. - Não aplicável

Desta forma, dividindo-se as complicações em "maiores" e "menores", temos: 13,6% (15/110) dos pacientes do grupo 1, 9% (8/89) do grupo 2 e 15%

(6/40) do grupo 3 apresentaram complicações "maiores", o que não representou um fato estatístico significativo ($p=0,3$). Por outro lado, o grupo 1 apresentou um índice de complicações "menores", estatisticamente maior que o grupo 2 ($p<0,05$). (Tabela 17)

Tabela 17 - Gravidade das complicações biliares

Complicações	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
"menores"	10% ^{#,b} (11/110)	2,2% ^c (2/89)	5,00% (2/40)
"maiores"	11,64% ^{a,b} (15/110)	9% ^c (8/89)	15,00% (6/40)

^a NS Grupo 1 vs Grupo 2

^b NS Grupo 1 vs Grupo 3

^c NS Grupo 2 vs Grupo 3

$p<0,05$ Grupo 1 vs Grupo 2

a. Grupo 1

O tratamento clínico conservador foi utilizado em 11 pacientes deste grupo. Em 6 casos, consistiu na simples administração de antibióticos, com suporte parenteral de volume, para 4 fistulas não anastomóticas após a retirada do tubo em "T", 1 fistula após a saída acidental do tubo em "T" e uma ocorrência de barro biliar. Além das medidas de suporte e antibioticoterapia, a abertura do tubo em "T", para drenagem da bile e descompressão da via biliar, foi utilizada em 5 pacientes; em 3, em decorrência de fistulas anastomóticas na primeira semana de pós-operatório, diagnosticadas por meio da CTT; e, em dois, de barro biliar no final da primeira semana após o transplante.

O tratamento instrumental através de medidas radiológicas e/ou endoscópicas foi utilizado em 7 pacientes deste grupo. Em 3 - 1 paciente com fístula anastomótica e 2 com fístulas relacionadas ao uso do tubo em "T" (uma após retirada e outra depois da saída acidental do tubo) - a drenagem de coleções sub-hepáticas foi feita por um *pigtail* colocado durante a US associado a CER e colocação de um *stent* (Figura 47). A drenagem da coleção sub-hepática de bile foi realizada em 1 paciente, com o posicionamento de um *pigtail*. A CER com emprego de um *stent* através da papila, foi aplicada em dois casos, um de fístula após a retirada do tubo em "T" e outro de disfunção do esfíncter de Oddi. A CER, com a introdução de um *stent* através da estenose biliar, imediatamente após dilatação, foi utilizada em 1 caso (Figuras 48 e 49).

O tratamento cirúrgico, propriamente dito, foi prescrito para oito casos. Um paciente apresentou fístula após a retirada do tubo em "T" e a tentativa de drenagem da cavidade abdominal, por intermédio do *pigtail* colocado pelo auxílio da US, não teve sucesso. Esse paciente foi submetido à laparotomia e drenagem da cavidade abdominal. Cinco pacientes tiveram a via biliar reconstruída por uma anastomose coledocojejunal em *Y de Roux*. Dois apresentaram estenoses da anastomose, dois fístulas anastomóticas e o último uma "síndrome do ducto cístico", ou seja, a formação de um granuloma do coto do ducto cístico do doador, que comprimiu a via biliar principal.



Figura 47 - Stent colocado por CER em um paciente que apresentou fistula anastomótica.



Figura 48 - CER demonstrando estenose da anastomose.



Figura 49 - Colocação de um stent, por CER, em um paciente que apresentou estenose da anastomose.

Dois pacientes foram submetidos ao retransplante, mas como tratamento da trombose da artéria hepática associada. (Tabela 16).

b.Grupo 2

Nestes pacientes, o tratamento clínico conservador foi utilizado em duas ocasiões em casos de barro biliar. Dois pacientes exigiram tratamento radiológico e endoscópico, através da CER, com a colocação de um *stent* pela estenose anastomótica em 1 (Figura 50), e do cateter nasobiliar (colocado com o auxílio da CER) em outro portador de fistula anastomótica.

Seis pacientes foram submetidos à reconstrução da via biliar pela transformação da coledococoledocostomia em coledocojejunostomia em *Y de Roux*. Dois deles apresentavam fistulas e quatro estenoses, todas anastomóticas. (Figura 51) (Tabela 16)

c.Grupo 3

Dois pacientes com estenoses biliares foram submetidos ao tratamento conservador, um deles com estenose anastomótica e outro intra-hepática (colangite esclerosante primária recorrente). Outro paciente apresentou abscesso hepático, associado à trombose da artéria hepática, e requereu drenagem com um *pigtail* introduzido por auxílio da US e acompanhado por CT. (Figuras 52 e 53)

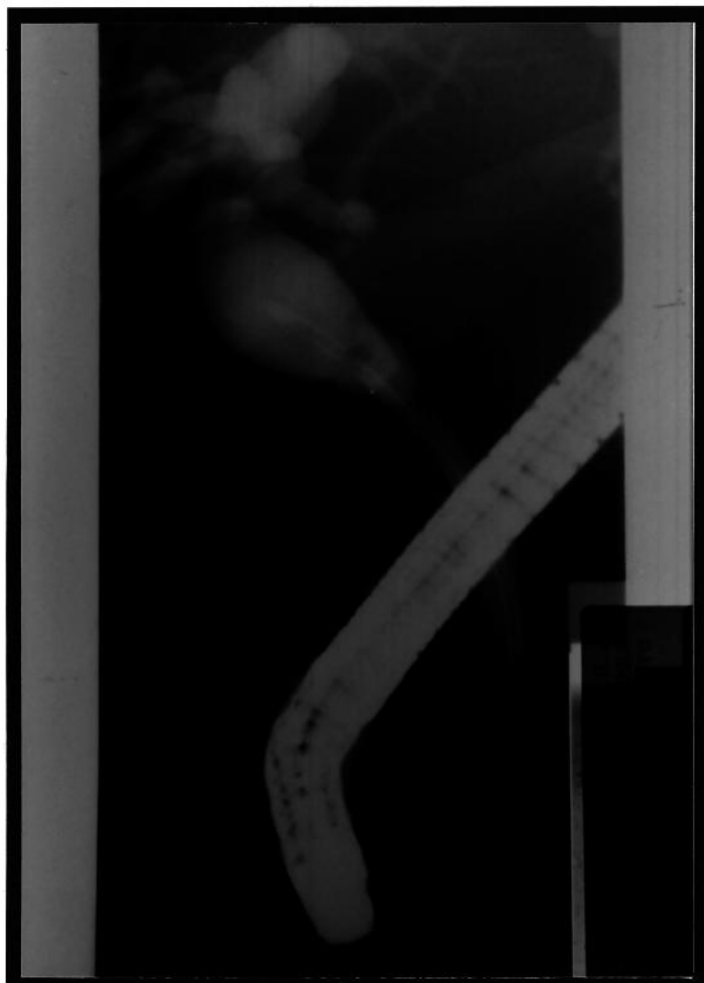


Figura 50 - Paciente do grupo 2 submetido à introdução de um stent, após apresentar uma estenose da anastomose.

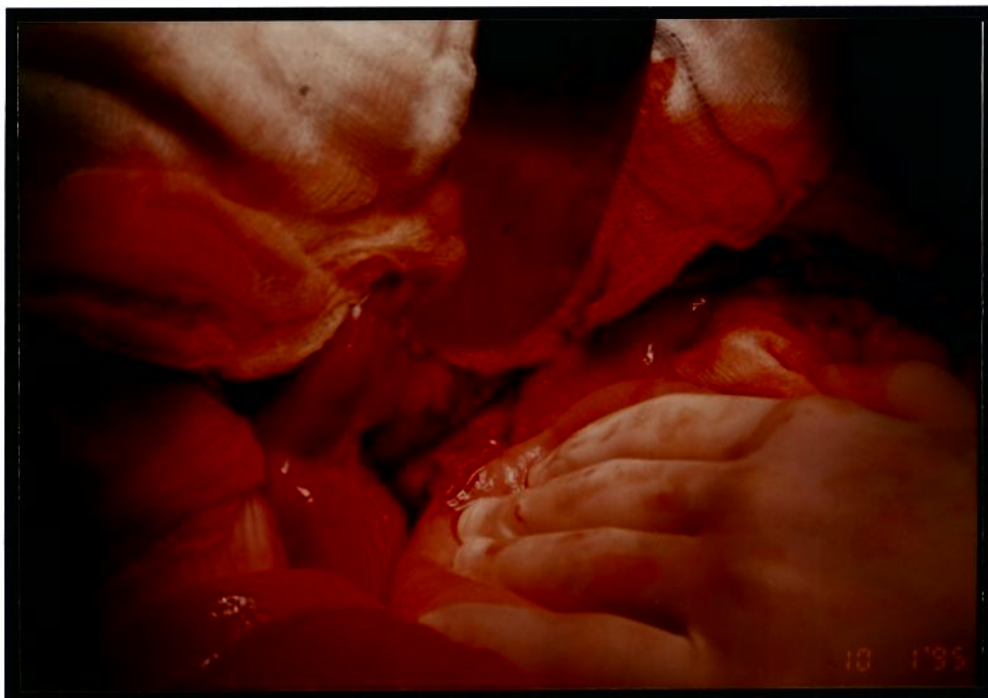


Figura 51 - Reconstrução da via biliar pela transformação de uma coledococoledocostomia em uma coledocojejunostomia em Y de Roux, em um paciente do grupo 2.

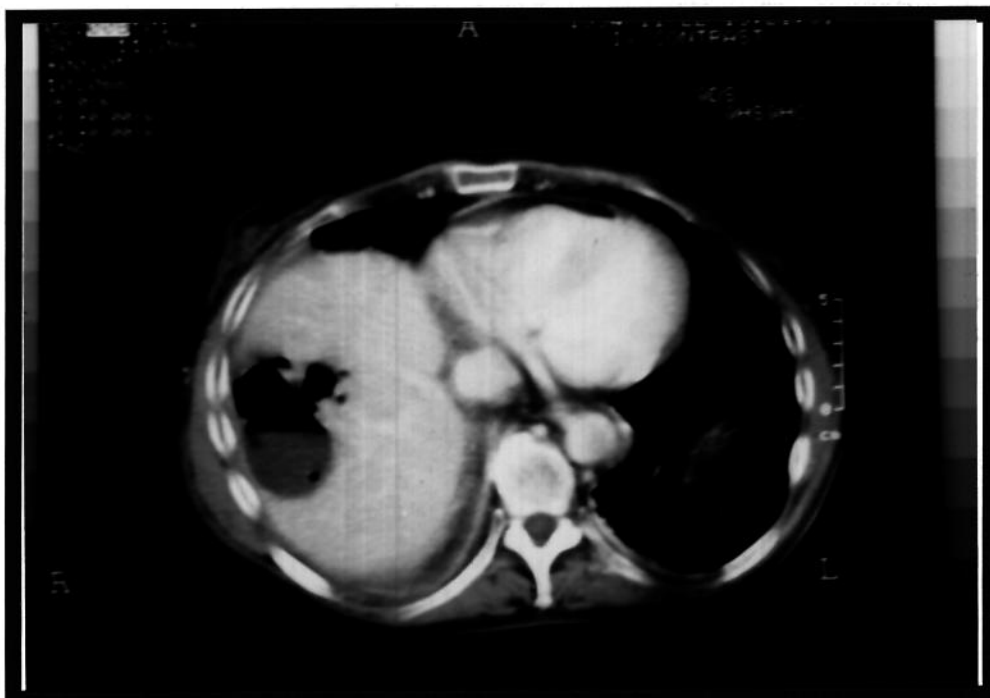


Figura 52 - TCA revelando um abscesso hepático em um paciente do grupo 3.



Figura 53 - TCA demonstrando a drenagem do abscesso hepático através de um pigtail, orientado pela US.

A modalidade cirúrgica, foi necessária em 5 complicações. Quatro casos de fistulas anastomóticas sofreram reconstrução da anastomose coledocojejunal em outra também coledocojejunal, aproveitando a mesma alça de delgado. Finalmente, um paciente apresentou fistula associada à trombose da artéria hepática e necessitou de retransplante. (Tabela 16)

6.EVOLUÇÃO DOS PACIENTES APÓS O TRATAMENTO DAS COMPLICAÇÕES BILIARES

Seis pacientes apresentaram uma nova complicação cirúrgica após o tratamento da primeira, conforme relatado no início deste capítulo (Tabela 18).

Dois destes pacientes faziam parte do grupo 1, sendo que o primeiro desenvolveu cálculos biliares após 7 meses de transplantado, quando havia apresentado fistula biliar anastomótica no 5º dia pós-operatório. Esta complicação foi diagnosticada através da CTPH, pois houve insucesso da CER (Figuras 54). Após o diagnóstico, a CER foi escolhida como modalidade terapêutica, possibilitando a realização de uma papilotomia, com a retirada de um grande cálculo, porém deixando outro residual (Figura 55). Este paciente necessitou da transfusão de 5 bolsas de sangue após hemorragia devida à papilotomia endoscópica. A hemorragia cessou após a injeção local de adrenalina, endoscopicamente. O segundo caso do grupo foi caracterizado por uma disfunção do esfíncter de Oddi, após 12 meses de transplante. O paciente em questão havia apresentado fistula após retirada do tubo em "T" e necessitou CER e papilotomia, com boa evolução.

Um paciente do grupo 2, transplantado por hepatite C associada a carcinoma hepatocelular (CHC), apresentou um quadro colestático 9 meses após o transplante, sendo diagnosticado compressão extrínseca da via biliar principal por recorrência tumoral (Figura 56). Este mesmo paciente havia apresentado fistula biliar

anastomótica, tratada pela reconstrução da anastomose através de uma coledocojejunostomia. O tratamento se fez pela introdução de um *stent* metálico, radiologicamente, através de CTPH, na via biliar principal (Figuras 57 e 58). Um segundo paciente desenvolveu estenose, após o tratamento com sucesso para fístula anastomótica através da CER. Foi novamente submetido a CER com *stent* através da estenose, precedida de dilatação. Entretanto, necessitou de reconstrução cirúrgica da via biliar e, em seguida, desenvolveu uma fístula porto-biliar (Figura 59), necessitando de retransplante. Este, então, foi o único paciente desta série submetido ao retransplante por causa de uma complicação biliar.

No grupo 3, dois pacientes tiveram novas complicações, ambos após apresentarem fístulas anastomóticas que necessitaram reconstrução cirúrgica. Um deles apresentou outra fístula após a reoperação, e foi tratado pela colocação de uma drenagem interna/externa por CTPH (Figura 60). O outro foi tratado, também cirurgicamente desenvolvendo fístula no 3º dia pós-operatório da reintervenção, e necessitou uma nova laparotomia com reanastomose, recidivando a fístula, tratada com sucesso através da drenagem interna/externa pela CTPH.

Vale ressaltar que mais um paciente do grupo 1 apresentou uma complicação biliar e foi retransplantado após 16,5 meses de pós-operatório, porém por doença hepática recorrente após o tratamento, com sucesso, de estenose anastomótica (CER com *stent*).



Figura 54 - Cálculos biliares diagnosticados, pela CTPH, após 7 meses de um transplante realizado num paciente do grupo 1 que havia apresentado fistula anastomótica no quinto dia de pós-operatório.



Figura 55 - Mesmo paciente da figura 54, após papilotomia endoscópica e permanência de um cálculo residual.

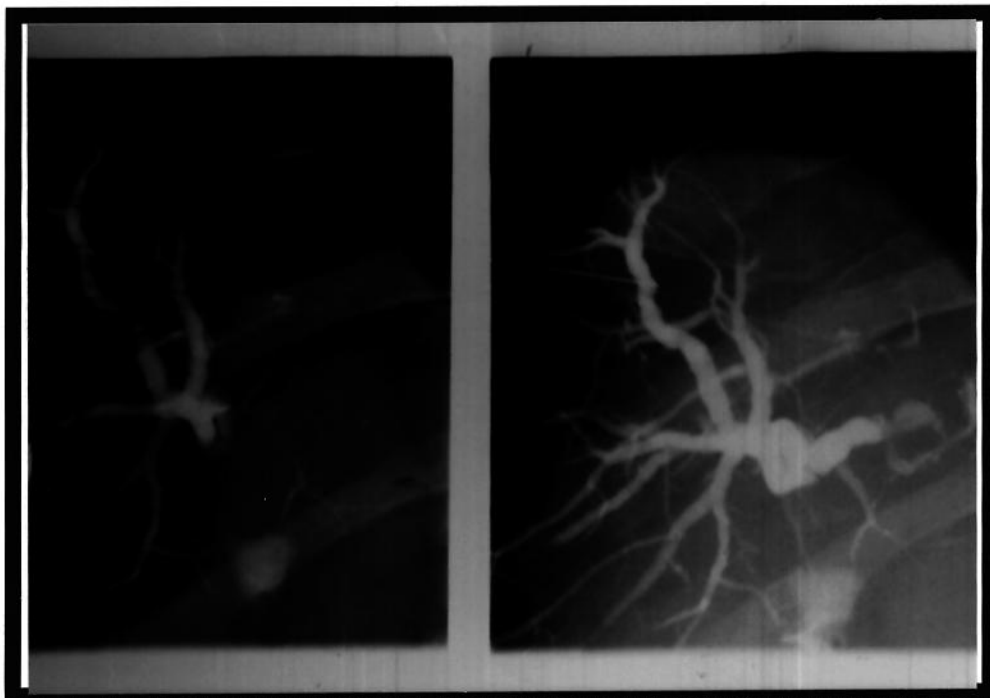


Figura 56 - Compressão extrínseca da via biliar por recorrência tumoral em um paciente do grupo 2.

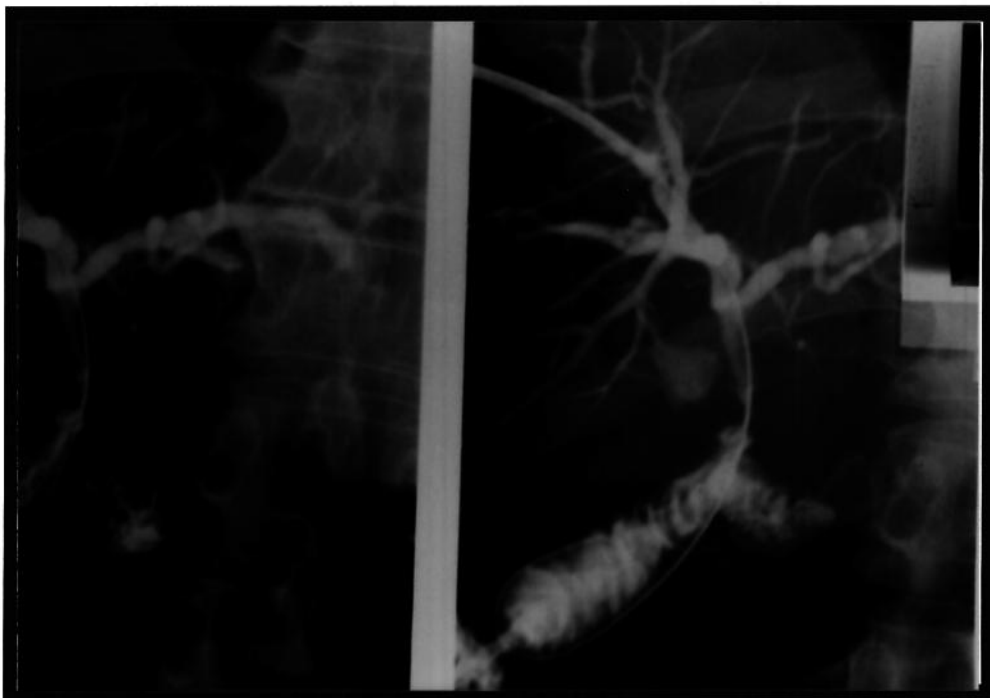


Figura 57 - Introdução de um stent metálico, através da CTPH, no mesmo paciente da figura 56.



Figura 58 - Stent metálico, introduzido por CTPH, no mesmo paciente da figura 56 e comprovada a sua permeabilidade.

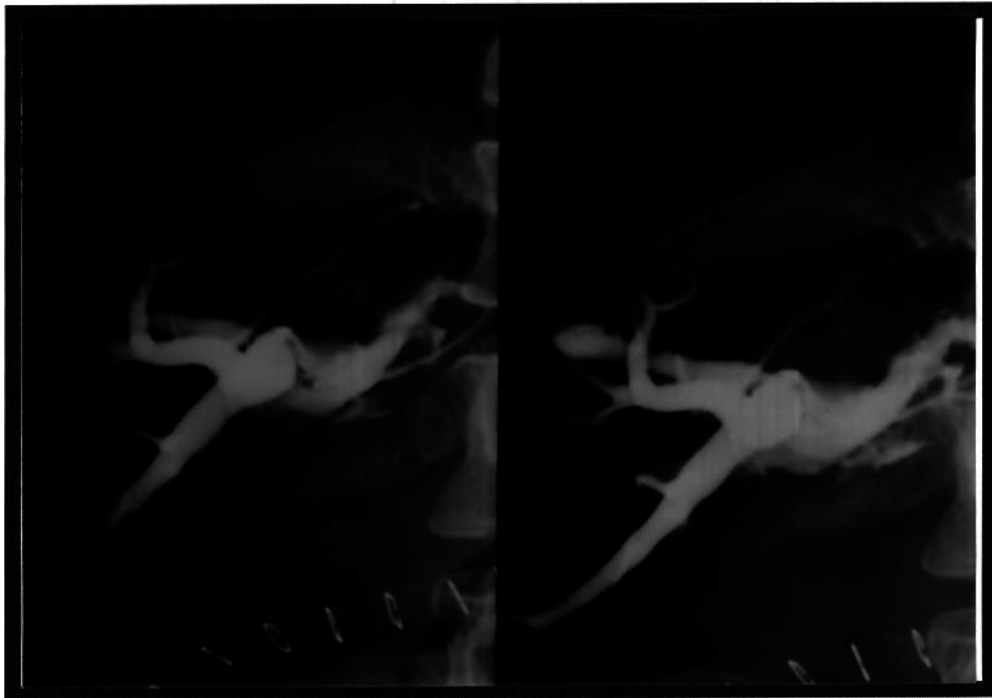


Figura 59 - Fístula porto-biliar, diagnosticada por CTPH, presente em um paciente do grupo 2, após a reconstrução biliar por estenose.

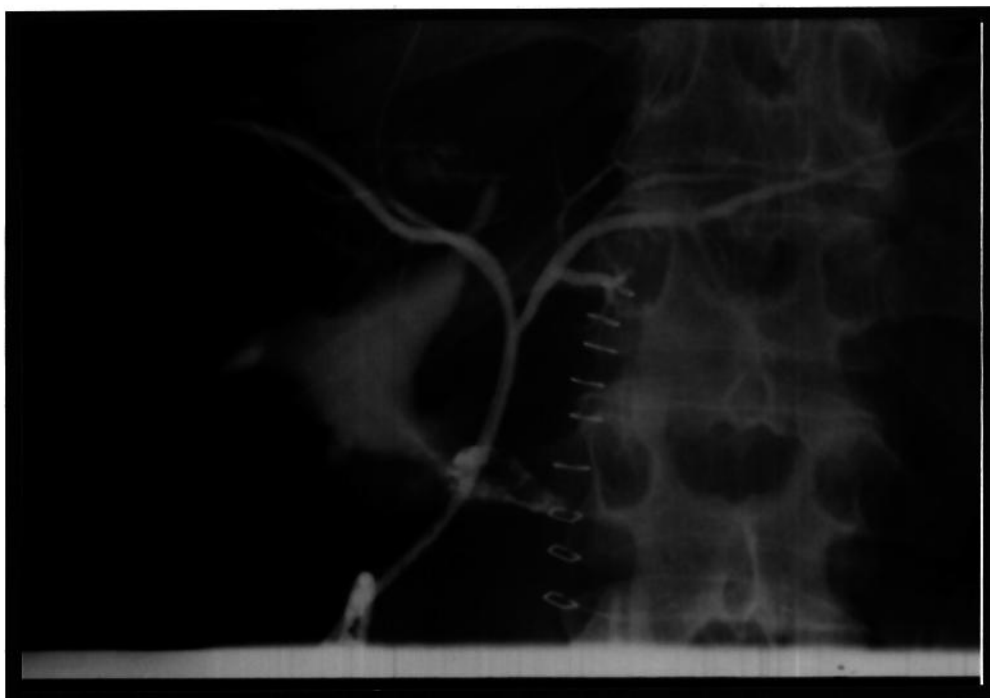


Figura 60 - Paciente do grupo 3 tratado, pela drenagem interna/externa através da CTPH, de fistula anastomótica recidivante após a reconstrução biliar.

Dos pacientes que demonstraram complicações biliares no grupo 1, cinco morreram, mas apenas um em decorrência da complicação. Este paciente apresentou uma fistula após a retirada do tubo em "T", tratada com insucesso pela drenagem com *pigtail* colocado sob ultrassonografia, e necessitou de laparotomia e drenagem da cavidade abdominal, vindo a falecer vinte dias mais tarde, de septicemia e falência de múltiplos órgãos. Dos outros quatro pacientes, um morreu 48 horas após a reconstrução biliar por fistula anastomótica, de insuficiência cardíaca súbita; um faleceu 66 dias após o transplante múltiplo de coração-pulmão-fígado, de infecção pulmonar; um foi a óbito por infecção pulmonar, após 67 dias do retransplante por trombose da artéria hepática; e, finalmente, um paciente que havia apresentado fistula após o deslocamento acidental do tubo em "T" (no 46º dia pós-operatório) morreu 68 dias mais tarde por insuficiência cardíaca.

Um paciente do grupo 2 que apresentou barro biliar no terceiro mês pós-operatório, necessitou retransplante 20 meses mais tarde, por rejeição crônica (transplante realizado em 1995), falecendo no 5º dia após o procedimento, por falência primária do enxerto.

No grupo 3, um paciente que apresentou fistula anastomótica e nova fistula após a reconstrução da via biliar, tratada por CTPH e *stent* interno/externo associado a drenagem por meio de um *pigtail*, faleceu 61 dias mais tarde, por falência de múltiplos órgãos. Esta foi a única morte relacionada a complicação da via biliar no Grupo 3.

Tabela 18 - Seis pacientes que apresentaram mais de uma complicação biliar no mesmo enxerto

Grupo	1 ^a C B	1 ^o Trat	2 ^a C B	2 ^o Trat	3 ^a C B	3 ^o Trat
1	fístula	CER+ <i>stent</i> <i>Pigtail</i>	cálculos	CTPH+ drenagem Papilotomia		
1	FRTt	CER+ <i>stent</i> <i>Pigtail</i>	SOddi	Papilotomia		
2	fístula	CER+cat. nasobiliar	estenose	CER+ <i>stent</i> + dilatação Rec. Bil.	fístula PB	ReTx
2	fístula	Rec. Bil.	Colestase+ Rec. Tu.	<i>Stent</i> metálico		
3	fístula	Rec. Bil.	fístula	Rec. Bil.	fístula	CTPH+ drenagem
3	fístula	Rec. Bil.	fístula	CTPH+ <i>stent</i> <i>Pigtail</i>		

C B - complicação biliar, Trat - tratamento, CER - colangiografia endoscópica retrógrada, CTPH - colangiografia transparieto-hepática, Rec. Bil. - reconstrução biliar, fístula PB - fístula porto-biliar, cat. nasobiliar - catéter nasobiliar, FRTt - fístula pós retirada do tubo em "T", SOddi - síndrome do esfíncter de Oddi, Retx - retransplante, Rec. Tu. - Recorrência Tumoral

7. CONSIDERAÇÕES SOBRE OS NÍVEIS SÉRICOS E DOSES DE CICLOSPORINA ENTRE OS GRUPOS 1 E 2

Os níveis séricos de ciclosporina, durante a primeira semana de pós-operatório, foram, em média, de 133ng/ml (variando de 58 a 411) e 132ng/ml (variando de 69 a 315), para os grupos 1 e 2, respectivamente ($p=0,58$). Durante a infusão endovenosa de ciclosporina, a dose média para cada um destes grupos foi de 2 mg/Kg/dia. Após a conversão para administração oral da droga, as doses médias passaram para 10,8 e 10,6 mg/Kg/dia para os grupos 1 e 2.

8. ANÁLISE DOS FATORES ETIOLÓGICOS PREDISPOONENTES

Pode-se observar, como descrito anteriormente, uma diferença estatisticamente significativa entre a coledococoledocostomia com o uso do tubo em “T” e sem ($p < 0,05$), que apresentaram, respectivamente, 23,6% e 11,2% de complicações. Nenhum dos outros fatores predisponentes apresentou diferença estatisticamente significativa após o emprego da análise de univariância (Tabela 19).

A sobrevida dos enxertos e dos pacientes, em 2 anos, que não apresentaram complicações biliares, não mostrou diferença estatisticamente significativa daqueles que a revelaram e, as curvas de sobrevida actuarial dos mesmos, constam das figuras 61 e 62.

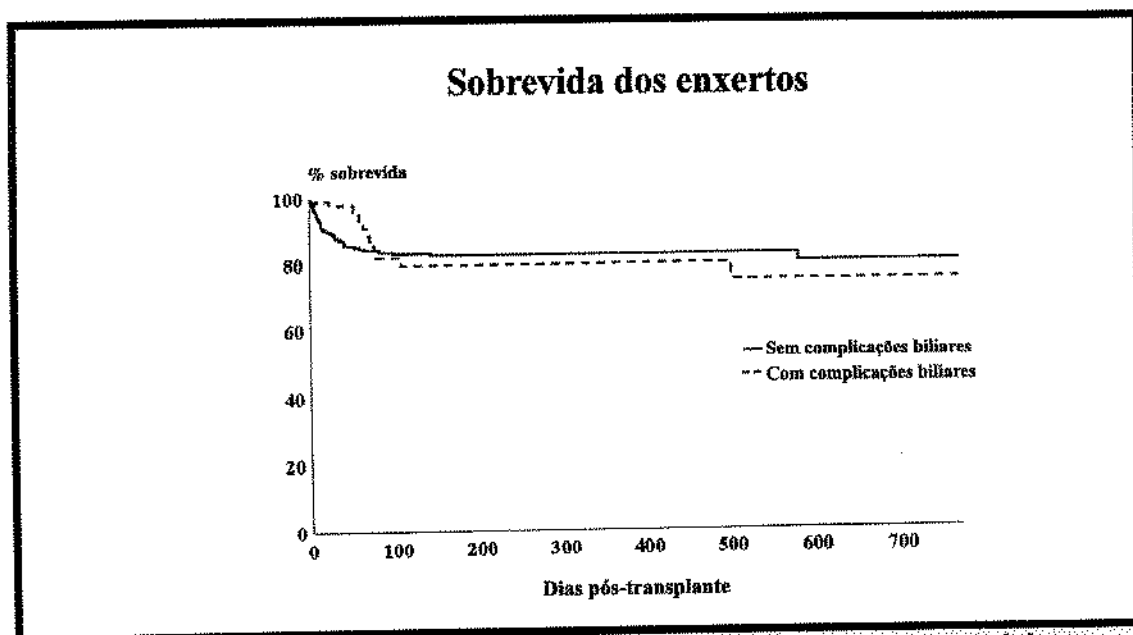


Figura 61 - Curvas de sobrevida actuarial dos enxertos com e sem complicações biliares.

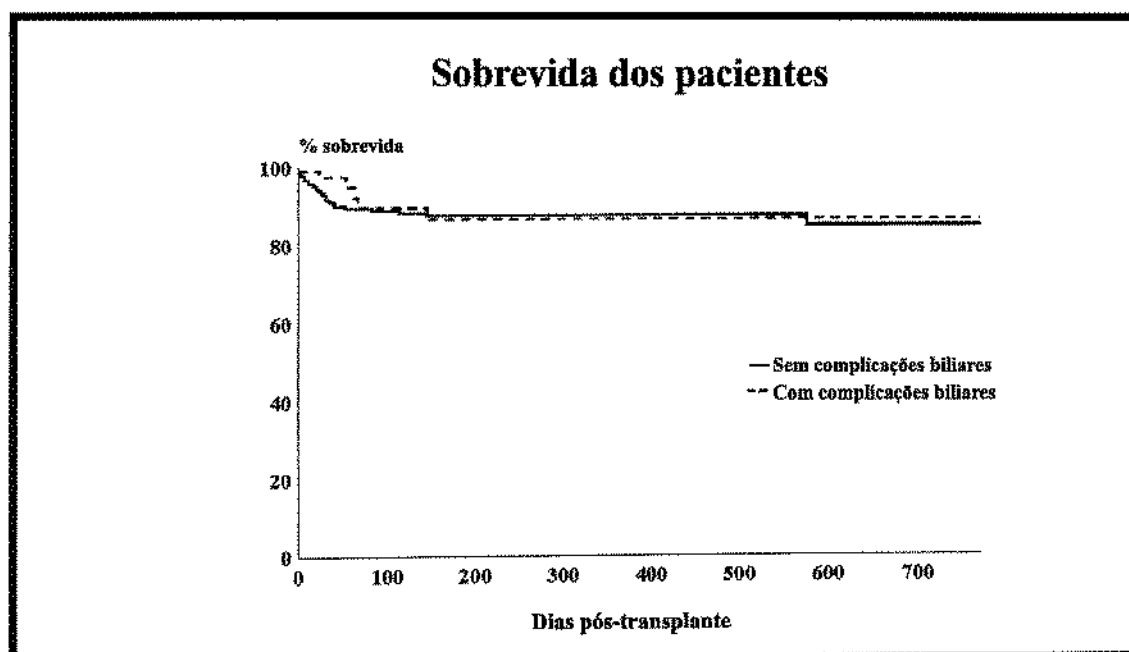


Figura 62 - Curvas de sobrevida actuarial dos pacientes com e sem complicações biliares.

Tabela 19 - Análise de univariância dos fatores predisponentes para complicações biliares após o transplante hepático
(continua)

Fatores predisponentes	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3	
	C B	S/C B	C B	S/C B	C B	S/C B
Idade do doador média (variação)	32 (13 - 68)	39,5 (15 - 67)	33 (9 - 54)	37 (10 - 64)	38 (15 - 57)	43 (19 - 67)
Idade do receptor média (variação)	53 (19 - 69)	50 (17 - 69)	42 (27 - 65)	49 (16 - 69)	44 (42 - 63)	53 (26 - 64)
Imunossupressão Cy	21	73	10	77	5	27
FK 506	5	11	0	2	3	5
Rejeição aguda						
Moderada ou severa	12	49	6	43	3	14
Não ou leve	14	30	3	25	5	17
Rejeição crônica	-	2	1	3	-	-
Retransplante	3	4	2	7	1	5
CMV doador/receptor						
+/-	3	9	2	9	1	5
+/+	12	36	4	37	4	14
-/+	7	25	1	21	2	4
-/-	4	14	3	12	1	9
Infecção pelo CMV						
Sim	1	8	0	5	0	2
Não	25	76	10	74	8	30
TAH	2	1	-	-	1	1
Anomalias arteriais						
Sim	7	19	3	18	2	10
Não	19	65	7	61	6	22

Tabela 19 - Análise de univariância dos fatores predisponentes para complicações biliares após o transplante hepático
(continuação)

Enxertos ABO	3	8	0,72	1	6	0,58	0	2	1,0
Idênticos	23	76		9	73		8	30	
Naoidênticos	747	751	0,44	794	787	0,76	690	709	0,59
TIIF média (variação)	(266 - 107)	(174 - 1325)		(180 - 1280)	(227 - 1148)		(288 - 915)	(293 - 1140)	
TIQ média (variação)	51 (24 - 88)	51 (32 - 72)	0,67	51 (37 - 67)	50 (29 - 77)	0,52	54 (39 - 89)	49 (34 - 64)	0,38
TIQa média (variação)	93 (33 - 149)	86 (51 - 210)	0,82	92 (72 - 109)	82 (53 - 138)	0,17	100 (55 - 209)	81 (38 - 121)	0,26
Solução de conservação									
UW	3	7	0,70	2	10	0,62	0	4	0,57
UW/Dextran 40+Marshall	23	77		8	69		8	28	
Blood flush									
Sim	5	14	0,77	5	52	0,49	2	11	0,7
Não	21	70		5	27		6	21	
Fígados Importados									
Sim	7	19	0,79	4	38	0,74	1	8	0,66
Não	19	65		6	41		7	24	
Cir. abd. prévia									
Sim	11	35	1,0	5	36	1,0	5	18	1,0
Não	15	49		5	43		3	14	
AST máx dia 1 a 5									
média (variação)	1007	1212	0,7	680	875	0,99	616	857	0,29
	(160 - 4720)	(166 - 12080)		(469 - 6850)	(158 - 7870)		(197 - 1860)	(157 - 6850)	
AST dia 1 média (variação)	791	822	0,99	541	578	0,92	211	645	0,24
	(160 - 4720)	(81 - 12080)		(397 - 1650)	(121 - 6300)		(197 - 1860)	(157 - 1880)	
Bilirrubina máx dia 1-5	196	172	0,43	254	165	0,45	202	139	0,14
	(53 - 838)	(32 - 761)		(69 - 556)	(38 - 617)		(119 - 519)	(29 - 1540)	
Colangite esclerosante									
Sim	-	-	-	-	-	-	5	20	1,0
Não	-	-	-	-	-	-	3	12	

CB - complicações biliares, S/C B - sem complicações biliares, Cy - ciclosporina, CMV - citomegalovírus, TAH - trombose da artéria hepática, TIIF - tempo de isquemia fria, TIQ - tempo de isquemia quente, TIQa - tempo de isquemia quente arterial, UW - solução da Universidade de Wisconsin, Cir. abd. prévia - cirurgia abdominal prévia, AST - aspartatoaminotransferase, * - análise entre os CMV +/- e todos os outros juntos

DISCUSSÃO

Durante os últimos 25 anos e, especialmente, desde 1983, após o *National Institutes of Health Consensus Development Conference*, o transplante hepático passou de modalidade terapêutica de excessão e experimental à opção de escolha no tratamento dos pacientes portadores de doenças hepáticas em fase terminal. Atualmente, o procedimento atingiu alto padrão técnico e apresenta resultados superiores a qualquer outro tratamento utilizado em tais enfermos.

A melhora na seleção dos pacientes candidatos ao transplante hepático, o avanço na técnica operatória e o desenvolvimento no campo da imunossupressão elevaram os índices de sucesso do procedimento a níveis superiores a 80% de sobrevida em 1 ano, na maioria dos centros (STARZL *et al*, 1989; McMASTER e DOUSSET, 1992; BALLAN E WIESNER, 1993).

Durante o período que abrangeu este trabalho, a sobrevida global dos 222 pacientes submetidos a 239 transplantes ortotópicos do fígado foi de 86,9%, com sobrevida actuarial de 1 e 2 anos de, 87,2% e 85,3%, respectivamente (Figura 30).

Todavia, vários aspectos ligados ao transplante hepático continuam oferecendo desafios e requerem especial atenção, como as complicações biliares pós-operatórias, responsáveis por uma significativa taxa de morbi-mortalidade relatada na literatura (SLOOFF *et al*, 1986; FORBES *et al*, 1989; D'ALESSANDRO *et al*, 1991; GORDON *et al*, 1991; MAGGI *et al*, 1991; KIM *et al*, 1993; KUPPERS *et al*, 1993; VAN THIEL *et al*, 1993; POPESCU *et al*, 1994; RASMUSSEN *et al*, 1994; ROSSI *et al*, 1994; O'CONNOR *et al*, 1995).

As complicações originárias do trato biliar chegaram a atingir índices inaceitáveis de 55% após o transplante hepático e vem sendo discutidas desde o início experimental dos transplantes. Vários tipos de reconstrução biliar têm sido descritas após o transplante hepático. As experiências iniciais com o uso das

colecistojejunostomias, colecistoduodenostomias ou colecistocoledocostomias, foram associadas à altas taxas de complicações e comumente levavam os indivíduos ao óbito (CALNE *et al*, 1968, MARTINEAU *et al*, 1972; WILLIAMS *et al*, 1973; STARZL *et al*, 1977).

O progresso na abordagem técnica da reconstrução biliar veio, com o tempo, mostrar a importância da manutenção do esfíncter de Oddi funcionando após o transplante de fígado (CALNE *et al*, 1977).

A evolução das técnicas de reconstrução biliar conta, entre outros, com o procedimento descrito por CALNE (1976) para o conduto de vesícula biliar e, mais recentemente, com a coledococoledocostomia látero-lateral (NEUHAUS *et al*, 1982; KECK *et al*, 1994; KECK *et al*, 1995).

Atualmente, dois tipos básicos de reconstrução biliar são empregados durante o transplante hepático, a anastomose entre o colédoco do doador e do receptor e entre o colédoco do doador e uma alça jejunal em *Y de Roux*. O primeiro, vem sendo realizado como primeira opção na grande maioria dos centros, podendo contar com a colocação ou não de um tubo em "T". As anastomoses coledocojejunais em *Y de Roux* são indicadas, como substitutas do primeiro tipo, nos casos em que existem contra-indicações ou oferecem dificuldades técnicas, como colangite esclerosante, discrepância entre os tamanhos dos colédocos (receptor e doador), excesso de varizes ao redor da via biliar, atresia biliar ou tumores da via biliar no receptor. Esta exceção foi feita por BISMUTH *et al* (1987) que a utilizam como primeira opção na reconstrução do trato biliar durante o transplante hepático. Os autores relatam bons resultados.

Apesar do acúmulo de saber e do desenvolvimento das técnicas do transplante de fígado, as complicações das vias biliares continuam ocupando alto

índice de incidência, que varia, na literatura atual, de 5 a 25% (BECHSTEIN *et al*, 1987; HALF *et al*, 1989; BRESSONHADNI *et al*, 1990; COLONNA *et al*, 1992; KADMON *et al*, 1992; CRAFA *et al*, 1993; GREIF *et al*, 1994). Uma das grandes dificuldades para comparar os resultados de diferentes centros, está no fato de que as entidades empregam metodologias e definições diversas entre si. Ou seja, nos centros que dividem as complicações biliares entre as que necessitam de qualquer tipo de tratamento intervencionista e aquelas originárias de problemas técnicos, separando as que exigem somente tratamento clínico ou relacionadas a problemas vasculares, a incidência é, logicamente, menor. Porém, se estudarmos estas complicações juntamente com aquelas que não precisam de tratamento intervencionista, a incidência gira em torno de 15% a 25 %.

Índices semelhantes são relatados no transplante hepático realizado em crianças (BUCKELS, 1991; LALLIER *et al*, 1993; CHAIB *et al*, 1994; SOUBRANE *et al*, 1994; PECLET *et al*, 1994; YANDZA *et al*, 1994; ECKHOFF *et al*, 1994; PARIENTE *et al*, 1991) e não se observam diferenças entre os transplantes utilizando enxertos totais ou reduzidos (HEFFRON *et al*, 1992; PECLET *et al*, 1994; CHARDOT *et al*, 1995, PAPPAS *et al*, 1995).

Durante o nosso estudo, classificamos como complicação da via biliar após o transplante hepático, em adultos, todas as alterações biliares diagnosticadas, mesmo que exigissem apenas tratamento conservador ou expectante. A taxa de complicações obtida a partir desta pesquisa foi, nos 239 transplantes hepáticos, de 18,4%. Este resultado, considerando-se a definição utilizada, é satisfatório quando comparado com outros da literatura (LERUT *et al*, 1987b; HIATT *et al*, 1987; GUGENHEIM *et al*, 1987; ROUCH *et al*, 1990; BELLI *et al*, 1991; NEUHAUS *et al*, 1994; LEWIS & JENKINS, 1994; ROLLES *et al*, 1994).

Os pacientes foram divididos em três grupos que apresentavam diferentes tipos de anastomoses biliares. No grupo 1, que recebeu anastomose entre o colédoco do doador e do receptor de maneira término-terminal, com a utilização de um tubo em "T" como drenagem externa da via biliar os índices de complicações foram de 23,6%, fato que mostrou diferença estatisticamente significante quando comparado ao índice de 11,2% nos pacientes do grupo 2 (coledococoledocostomia sem tubo em "T"). Contudo, alguns indivíduos apresentaram mais de uma complicação relacionada a via biliar no decorrer do pós-operatório. Assim, o número de episódios de complicações biliares em cada um destes grupos foi de 25,4% e 14,6%, o que não se mostrou significativo ($p=0,06$), porém, com um valor de p bem próximo do significante.

O grupo 3, pacientes submetidos a anastomoses entre o colédoco do doador e uma alça jejunal em *Y de Roux*, revelou índices de 20% de complicações biliares e 27,5% de episódios de complicações biliares, sem diferença estatisticamente significante em relação aos outros grupos.

Recentemente, vários autores vem se dedicando ao estudo dos problemas envolvidos na reconstrução da via biliar durante o transplante hepático. Uma das grandes discussões a esse respeito gira em torno da utilização ou não do tubo em "T" em casos de coledococoledocostomias. Na literatura existem autores que defendem a utilização do tubo com base nas suas vantagens, entre elas a possibilidade de se analisar micro e macroscopicamente a bile no período pós-operatório, a possibilidade de colangiografias de rotina ou caso haja alterações da função hepática, o auxílio durante o procedimento intra-operatório para realização da anastomose da parede anterior do colédoco, entre outras (LERUT *et al*, 1987a; HIATT *et al*, 1987; DONOVAN, 1993; LEWIS & JENKINS, 1994). Entretanto, outros descrevem as complicações relacionadas exclusivamente ao uso do tubo em "T" e questionam o

seu auxílio (ROUCH *et al*, 1990; CALLEJA KEMPIN *et al*, 1992; VOUGAS *et al*, 1993; ROLLES *et al*, 1994; MOSIMANN *et al*, 1994; PORCHERON *et al*, 1994).

ROUCH *et al* (1990) reportam a diminuição de 30% para 5% nas complicações biliares, durante o primeiro mês de pós-operatório do transplante hepático, pelo simples abandono da utilização do tubo em "T". Os autores consideram que a maioria das complicações eram relacionadas diretamente ao seu uso. Especialmente as fistulas após a retirada do tubo em "T" e o seu deslocamento, foram indicações de reoperação em 4 de 22 pacientes por eles estudados. Além disso, foram encorajados a abandonar o uso do tubo em "T" pelas seguintes razões: presença de um corpo estranho dentro da via biliar, alta incidência de fistulas biliares após a retirada do dreno, deslocamentos do tubo em "T", obstruções causadas pelo tubo e episódios de colangite. Para os autores, na suspeita de uma complicação biliar, o uso da CTPH, da CER, da ultrassonografia com *doppler* e de cintilografias é o suficiente para permitir o diagnóstico correto.

RAMIREZ *et al* (1992) relatam 4 em 49 pacientes submetidos ao transplante hepático que apresentaram fistulas após a retirada do tubo em "T", ressaltando que todos necessitaram de tratamento cirúrgico.

VOUGAS *et al* (1993) descrevem índices de complicações biliares de 28,5% e 13,3% em pacientes submetidos a coledococoledocostomia com e sem o uso de tubo em "T", respectivamente, concluindo pela existência de um aumento significativo na morbidade pós-operatória no primeiro grupo.

ROLLES *et al* (1994) concluem que as anastomoses diretas entre o colédoco do receptor e do doador podem ser realizadas com segurança sem a utilização do tubo em "T", cujo emprego não confere qualquer benefício.

RAMIREZ *et al* (1993) acreditam que, além de aumentar os índices de morbidade após o transplante hepático, o uso do tubo em "T" não baixa os riscos de estenoses anastomóticas.

As complicações biliares mais frequentes após o transplante hepático são as fistulas e as obstruções (CARDELLA, 1986; HIATT *et al*, 1987; D'ALESSANDRO *et al*, 1991; BOURGEON *et al*, 1993; GREIF *et al*, 1994; OZAKI *et al*, 1994; LEWIS & JENKINS, 1994). Durante este trabalho, as fistulas e obstruções foram responsáveis por 97,7% das complicações, sendo que as primeiras lideraram com um índice de 59,1%. Um caso (2,3%) apresentou abscesso hepático relacionado à trombose da artéria hepática.

1. FATORES ETIOLÓGICOS DAS COMPLICAÇÕES BILIARES

Um dos aspectos que deve ser discutido diz respeito à irrigação sanguínea do ducto biliar. O colédoco recebe, superiormente, um supimento sanguíneo arterial originário da artéria hepática, e inferiormente da gastroduodenal. Com a secção transversal do colédoco durante a extração do enxerto, bem como a ligadura da artéria gastroduodenal, a irrigação distal da via biliar extra-hepática do enxerto fica comprometida (STEGER & KIENE, 1992). Desta forma, para evitar complicações biliares, principalmente fistulas originárias da anastomose, causadas por isquemia local, o colédoco do doador deve ser reduzido ao mais curto possível, de modo a permitir uma anastomose, sem tensão (HEFFRON *et al*, 1992). Outro quesito importante ainda relacionado a este ponto é o uso de excessiva dissecação ou cauterização ao redor da via biliar extra-hepática, durante a cirurgia de extração no doador, bem como a dissecação da via biliar ou da artéria hepática acima do ramo gastroduodenal enquanto se prepara o enxerto no "tempo de mesa". O excessivo

número de pontos na anastomose ou tensão podem resultar, da mesma forma em isquemia da anastomose e fistula biliar subsequente (WILSON *et al*, 1989). A extensiva mobilização do ducto biliar do receptor pode, igualmente, predispor à complicações biliares em consequência da desvascularização da parte proximal do ducto, por isquemia (LEWIS & JENKINS, 1994; SAXENA *et al*, 1995).

A trombose da artéria hepática pode produzir isquemia do ducto biliar com subsequente fistula, pois o colédoco do doador recebe o suprimento sanguíneo desta artéria (DOUSSET *et al*, 1994; GUGENHEIM *et al*, 1994; NARDO *et al*, 1994). Dois casos deste estudo apresentaram fistulas biliares, ambas anastomóticas, em decorrência de trombose da artéria hepática.

Um largo espectro de complicações biliares pode ocorrer após o transplante hepático e está normalmente relacionado a problemas técnicos e processos patológicos locais (LI *et al*, 1992), além de ligado a fatores imunológicos e vasculares. Recentemente, um novo tipo de complicação biliar vem sendo identificada após o transplante hepático. Trata-se de estenoses exclusivas da árvore biliar do doador, não-anastomóticas, múltiplas ou únicas, e podem, ocasionalmente, levar a dilatações intra-hepáticas segmentares. Ao contrário das outras complicações biliares, estas estenoses são costumeiramente identificadas nas primeiras semanas após o transplante (SHANCHEZ-URDAZPAL *et al*, 1992) e foram inicialmente relacionadas à trombose da artéria hepática (TZAKIS *et al*, 1985; ZAJKO *et al*, 1987; LANGNAS *et al*, 1991), ao uso de enxertos ABO incompatíveis aos receptores e rejeição crônica (LUDWIG *et al*, 1987; OGUMA *et al*, 1989; SHANCHEZ-URDAZPAL *et al*, 1991; SANCHEZ-URDAZPAL *et al*, 1993a; SANCHEZ-URDAZPAL *et al*, 1993c; GARCIA-VALDECASAS *et al*, 1993; SANKARY *et al*, 1993; GUGENHEIM *et al*, 1994; LO *et al*, 1994; BUSSON *et al*, 1995). Assim, foram denominadas de complicações biliares do tipo isquêmico, por causa da similaridade radiológica das estenoses vistas em pacientes não transplantados, e da

origem potencialmente vascular (TERBLANCHE *et al*, 1983). No entanto, essas complicações têm sido observadas na ausência dos fatores considerados e vários autores vêm sugerindo outras causas, tais como enxertos CMV positivos em receptores CMV negativos, recorrência da doença hepática de base no enxerto (LERUT *et al*, 1987a; ARNOLD *et al*, 1992), lesões de reperfusão, além de extenso tempo de preservação (SANCHEZ-URDAZPAL *et al*, 1992; PADBURY *et al*, 1994).

SANKARY *et al* (1995) sugerem que o tempo de isquemia quente, associado à reperfusão do fígado através do sangue portal, promove uma lesão do epitélio biliar causadora de um aumento na incidência de estenoses não anastomóticas. Para tal ele comparou dois grupos de doentes transplantados realizando a reperfusão do primeiro de maneira clássica (reperfusão portal seguida mais tarde da arterial) e do segundo a reperfusão portal e arterial concomitantemente. Os autores concluem que esta última modalidade técnica diminuiu significativamente a incidência de estenoses não anastomóticas. A relação entre o tempo de isquemia fria e as complicações biliares também foi estudada por muitos outros autores (KADMON *et al*, 1993; MORENO-GONZALES *et al*, 1994; PADBURY *et al*, 1994; SCOTTE *et al*, 1994).

Com o objetivo de identificar possíveis fatores etiológicos das complicações biliares estudamos os seguintes aspectos em cada um dos pacientes: o tipo de anastomose realizada, a idade do doador e do receptor, a droga imunossupressora utilizada, a gravidade dos episódios de rejeição aguda, a rejeição crônica, os retransplantes, o estado do CMV entre o doador e receptor, a ocorrência de infecção pelo CMV, trombose da artéria hepática, as anomalias arteriais dos enxertos hepáticos, o emprego de enxertos ABO não idênticos, o TIF, o TIQ, o TIQa, a solução de conservação utilizada, a técnica do *blood flush*, o uso de fígados "importados", a presença de cirurgia abdominal prévia, os níveis séricos máximos de

AST e bilirrubinas entre o primeiro e quinto dia de pós-operatório, a média da AST no dia 1, além da presença de colangite esclerosante naqueles pacientes do grupo 3.

Apenas o tipo de anastomose mostrou ser um fator de risco, pois os indivíduos do grupo 1 revelaram índices de complicações biliares significativamente maiores que do grupo 2, ficando assim relacionados ao uso do tubo em "T", já que as outras características de cada um dos grupos não apresentaram qualquer diferença.

Os outros fatores analisados não apresentaram relação com a ocorrência de complicações biliares, talvez porque, nos casos estudados, não houve nenhuma estenose não anastomótica intra-hepática sem causa determinada e a única registrada se caracterizou por colangite esclerosante recorrente. Estes dados diferem do índice de 16% de estenoses intra-hepáticas, do tipo isquêmica, após o transplante do fígado, publicado por SANCHEZ-URDAZPAL *et al* (1992 e 1993).

Apesar do seguimento dos pacientes deste trabalho não ter sido muito longo, SANCHEZ-URDAZPAL (1993) relata que a ocorrência de complicações biliares do tipo isquêmica, normalmente são diagnosticadas entre o primeiro e quarto mês pós-operatório e que os casos diagnosticados no primeiro mês têm prognósticos desfavoráveis e, provavelmente, exigirão retransplante.

2.FÍSTULAS BILIARES

Houve um predomínio, estatisticamente significativo, em relação a ocorrência de fistulas no grupo 1 em relação ao grupo 2. Isto se deu pois 55,6% das fistulas apresentadas no grupo 1 foram relacionadas à saída do tubo em "T" da via biliar, quer intencional, ao fim do terceiro mês pós-operatório em 8 casos, quer acidentalmente, em dois casos.

THUNE *et al* (1994) estudaram a pressão no ducto biliar após o transplante hepático demonstrando que, inicialmente, no período pós-operatório existe um aumento, que desaparece com o tempo, isto comparando a pressão da via biliar com indivíduos não transplantados, submetidos a cirurgia de exploração do colédoco. Com base nesse estudo, os autores sugerem que a elevação na pressão dos ductos biliares pode facilitar a ocorrência de fístulas após o transplante hepático.

As fístulas creditadas à retirada do tubo em "T" podem estar relacionadas ao aumento pressórico da via biliar sugerido por THUNE e colaboradores. Ou, então, associadas ao fato de os pacientes imunossuprimidos não desenvolverem a formação de um adequado bloqueio ao redor do dreno, facilitando, desta maneira, o extravasamento de bile após sua retirada (ROUCH *et al*, 1990; DONOVAN, 1993; ROLLES *et al*, 1994; PORCHERON *et al*, 1994)

Por outro lado, todas as fístulas presentes nos grupos 2 e 3 foram anastomóticas, mas mesmo assim não apresentaram diferenças estatisticamente significantes em relação ao número das similares do grupo 1.

A anastomose, considerada como o sítio de origem mais comum das fístulas pós transplante hepático, são comumente relacionadas a fatores técnicos (OZAKI *et al*, 1994).

Sintomas de fístula biliar podem ser superficiais mas, geralmente, incluem dor e distensão abdominal, febre e constipação, podendo se apresentar como colangites e/ou peritonites (OZAKI *et al*, 1994).

Nos 26 casos estudados que apresentaram fístulas biliares após o transplante hepático, 3 se encontravam assintomáticos no momento do diagnóstico, 14 apresentaram sinais clínicos de colangite e 9 deles quadro de irritação peritoneal.

Os três casos em que a complicação cirúrgica da via biliar se encontrava assintomática, todos do grupo 1, revelaram que se tratavam de duas fistulas anastomóticas e um caso de deslocamento accidental do tubo em "T". Neste último, a complicação ocorreu, provavelmente, durante a internação, três meses após o transplante hepático, na retirada do dreno. Esses dados podem sugerir que, provavelmente, nos dois primeiros casos, as fistulas passariam sem diagnóstico se ocorressem em pacientes do grupo 2. Entretanto, mesmo se desconsiderássemos estas fistulas, continuaria não havendo diferença entre os grupos 1 e 2 quanto às fistulas de origem anastomótica. O que vem confirmar a facilidade do exame da via biliar após o transplante nos pacientes portadores de tubo em "T", como tem sido destacado por vários autores (HIATT *et al*, 1987; LERUT *et al*, 1987b; HOLLAND *et al*, 1991; DONOVAN, 1993; LEWIS & JENKINS, 1994).

Dos 14 casos caracterizados clinicamente por colangite, 13 tinham fistulas anastomóticas e um, uma fistula originária do orifício do tubo em "T", que também se encontrava fora da via biliar por acidente. Dos nove indivíduos que apresentaram sinais clínicos de peritonite, oito pertenciam ao grupo 1 e os sintomas tiveram início momentos após a retirada do tubo em "T", no final do terceiro mês de transplante. O outro caso, do grupo 3, mostrava uma fistula anastomótica.

Assim, pode-se perceber que a apresentação clínica das fistulas anastomóticas se dá, na grande maioria das vezes, por colangite (13/16). Nesta casuística, indicaram ser assintomáticas em dois casos e em apenas um sugeriu peritonite. Por outro lado, fica claro que pacientes submetidos a coledococoledocostomia com uso do tubo em "T", caso apresentem sinais de peritonite após a retirada do dreno devem ser imediatamente investigados quanto à presença de fistula originária do orifício de saída do tubo, como ressaltado por vários autores que, por tal motivo, questionam o emprego desse recurso (ROUCH *et al*, 1990; VOUGAS *et al*, 1993; ROLLES *et al*, 1994).

Assim sendo, a diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) apresentada entre os grupos 1 e 2, quanto à apresentação clínica de peritonite, é facilmente explicada pelo uso do tubo em "T" no primeiro grupo.

O diagnóstico de fistulas biliares no pós-operatório dos transplantes hepáticos é facilmente realizado nos indivíduos submetidos a anastomoses entre o colédoco do doador e do receptor, com emprego do tubo em "T". A simples injeção de contraste pelo tubo, em colangiografias de rotina ou em situações de disfunção hepática, permite o diagnóstico (OLUTOLA *et al*, 1986; HOLLAND *et al*, 1991; SHENG *et al*, 1994). Nos casos de indivíduos submetidos a coledococoledocostomia sem tubo em "T", há necessidade da realização da CER, na grande maioria das vezes para o seu diagnóstico (WOLFSEN *et al*, 1992; DELGADO *et al*, 1993; SHERMAN *et al*, 1993; THEILMANN *et al*, 1994; ROLLES *et al*, 1994). SHERMAN *et al* (1993) relatam que a CER é um procedimento de alta sensibilidade no diagnóstico de fistulas após o transplante hepático. Finalmente, realizada a coledocojejunostomia, a CTPH, mesmo em pacientes sem dilatação da via biliar, é o procedimento de escolha (ZEMEL *et al*, 1988; WIECHEL, 1990; GIRARDOT *et al*, 1994). A ultrassonografia abdominal e a tomografia computadorizada podem identificar coleções intra-abdominais, porém o diagnóstico só é confirmado após o conteúdo da aspiração da cavidade revelar bile (OZAKI *et al*, 1994). Alguns autores descrevem experiências no diagnóstico de fistulas através de cintilografias (LANTSBERG *et al*, 1990; ANSELMi *et al*, 1990a; ANSELMi *et al*, 1990b), procedimento que não foi tomado nos casos pertencentes a este estudo.

Nos pacientes deste trabalho, em 3 situações o diagnóstico foi eminentemente clínico e constatou a existência de fistulas após a retirada do tubo em "T". A ultrassonografia associada à punção de bile foi diagnóstica em 8 casos - 5 após a retirada do tubo em "T", e 3 de fistulas anastomóticas (uma de cada grupo). A CTT foi responsável pelo diagnóstico de 7 das 8 fistulas anastomóticas e de duas por

deslocamento acidental do tubo em "T". A CER diagnosticou 2 das 3 fístulas anastomóticas do grupo 2 e a CTPH, 4 das 5 fístulas do grupo 3. Essa experiência confirma a importância dos métodos radiológicos no diagnóstico destas complicações após o transplante do fígado (KARANI *et al*, 1988; LETOURNEAU *et al*, 1990; COLLEDAN *et al*, 1994).

O tratamento das fístulas pode ser conservador, radiológico e/ou endoscópico e cirúrgico. Os métodos radiológicos vem sendo utilizados em vários centros (ZAJKO *et al*, 1988; OSTROFF *et al*, 1990; WARD *et al*, 1991; WOLFSEN *et al*, 1992; SHERMAN *et al*, 1993; ZAJKO *et al*, 1995). Há um crescente apoio na literatura em favor da utilização de *stents* através da papila em pacientes com fístulas pós cirurgias biliares (SHERMAN *et al*, 1993; KUO *et al*, 1994).

WOLFSEN *et al* (1992) publicaram uma comunicação sobre o tratamento de nove pacientes com fístulas biliares após o transplante hepático, pela papilotomia endoscópica, resultando em fechamento da fístula em 78% dos casos. Os dois pacientes nos quais o tratamento falhou necessitaram intervenção cirúrgica.

OSTROFF *et al* (1990) utilizaram, pela primeira vez, a colocação de cateteres nasobiliares no tratamento destas fístulas, após a retirada do tubo em "T", revelando sucesso em todos os 12 pacientes. A fístula fechou, em média, após 6,5 dias de terapia.

SHERMAN *et al* (1993) publicaram a experiência no tratamento de 18 pacientes com fístulas após a saída intencional ou acidental do tubo em "T". Utilizaram em 13 casos um cateter nasobiliar; em 3 a papilotomia endoscópica; e, em dois, somente a introdução de um *stent* através da papila. Apenas uma complicação do procedimento endoscópico foi identificada, com hemorragia após esfínterectomia, tratada com sucesso também endoscopicamente. O tratamento falhou em apenas um

dos enfermos. Esses resultados demonstram que a terapia endoscópica alcança o fechamento da fistula e a resolução dos sintomas em boa parte dos doentes, porém não é isenta de morbidade.

Durante este estudo, 5 dos 21 pacientes que apresentaram fistulas após coledococoledocostomias (grupos 1 e 2) foram tratados por meio de um procedimento endoscópico, incluindo a colocação de um *stent* pela papila em 4 e cateter nasobiliar em um. Um dos indivíduos necessitou, concomitantemente, de drenagem da coleção intra-abdominal por um *pigtail* introduzido com auxílio do ultrassom. Não ocorreram complicações com o procedimento endoscópico. Por outro lado, 8 indivíduos do grupo 1 foram tratados com sucesso, conservadoramente, 5 após a retirada do tubo em "T" (em um deles acidentalmente) e em 3 outros pela abertura do tubo em "T", em virtude da presença de fistulas anastomóticas. Um caso obteve sucesso pela drenagem da coleção por um *pigtail* introduzido com auxílio do ultrassom.

OZAKI *et al* (1994) afirmam que, normalmente, os casos que apresentam saída acidental precoce do tubo em "T", necessitam de tratamento cirúrgico. Os dois pacientes que apresentaram esta complicação durante o presente estudo foram tratados de maneira não cirúrgica. Um deles apresentou quadro clínico de colangite, diagnosticado no 46º dia pós-operatório, e necessitou de CER com a colocação de um *stent* através da papila e de uma drenagem de coleção intra-abdominal por um cateter de *pigtail*. O outro estava assintomático e o diagnóstico foi feito durante a internação para retirada do dreno, sugerindo um deslocamento recente. A colocação de cateteres nasobiliares tem sido descrita como terapêutica em casos similares (LOPEZ *et al*, 1992; OSTROFF *et al*, 1990).

Alguns autores indicam a papilotomia endoscópica no tratamento das fistulas biliares após o transplante hepático (WARD *et al*, 1991; SHERMAN *et al*,

1993), porém, devido à potencial morbidade associada ao procedimento optamos pela colocação de *stents*.

OSORIO *et al* (1993) relatam que fistulas originárias do orifício de inserção do tubo em “T”, de ruptura parcial da anastomose e da face cruenta de enxertos hepáticos reduzidos, nunca requereram tratamento cirúrgico. Por outro lado, as fistulas oriundas da ruptura completa da coledococoledocostomia, do ducto cístico e de coledocojejunostomias, normalmente requerem operação.

Numa incidência de fistula biliar de 10,9% (26/239), 5% (12/239) necessitou de tratamento cirúrgico. OSORIO *et al* (1993) relatam incidência mais alta desta complicação (23%), com apenas 3% necessitando de correção cirúrgica. Resultados semelhantes aos nossos são descritos por outros autores, que destacam a necessidade de intervenção cirúrgica em 5 a 9% dos casos de fistulas (LERUT *et al*, 1987a; STRATTA *et al*, 1989; EVANS *et al*, 1990; LEBEAU *et al*, 1990; LOPEZ *et al*, 1992).

Na casuística apresentada, 12 dos 26 pacientes que apresentaram fistulas necessitaram de reoperação; 8, de reconstrução da via biliar através de uma coledocojejunostomia em *Y de Roux*; 3 de retransplante; e, 1 por laparotomia e drenagem da cavidade abdominal.

Este último, apresentou fistula após a retirada do tubo em “T”, com coleção intra-abdominal drenada através de um cateter de *pigtail*, orientado pela ultrassonografia, sem resultados satisfatórios. O paciente piorou da infecção, vindo a falecer após a laparotomia, por falência de múltiplos órgãos.

Dos 239 transplantes hepáticos realizados, apenas dois pacientes foram a óbito por consequência das complicações biliares. Em um, cuja evolução clínica, três

meses após o transplante, era normal, a complicação teve relação direta com a remoção do tubo em "T". O outro, do grupo 3, morreu após fistula anastomótica e reoperação. Com isso, o índice de mortalidade relacionada à complicação da via biliar foi de 0,84%. Estes números variam na literatura de 0% a 10% (ROUCH *et al*, 1990; VOUGAS *et al*, 1993; ROLLES *et al*, 1994; KUO *et al*, 1994)

Outros 3 pacientes submetidos ao retransplante, tiveram como indicação cirúrgica a trombose da artéria hepática. Todavia, como mostravam fistulas anastomóticas decorrentes de isquemia, a cirurgia foi considerada como tratamento das complicações vasculares.

Quando necessária reoperação sobre a via biliar após o transplante hepático, a coledocojejunostomia tem indicação unânime na literatura (WOOD *et al*, 1988; YANAGA & SUGIMACHI, 1992). Esta técnica foi por nós utilizada nos 8 casos em que houve indicação de nova cirurgia.

Todas as fistulas apresentadas no grupo 3 necessitaram de cirurgia, bem como 2 das 3 do grupo 2, enquanto apenas 4 das 18 no grupo 1.

O acesso transparietal para colocação de *stents* ou drenos, em pacientes portadores de coledocojejunostomias que apresentam fistulas, é geralmente difícil, pois não há dilatação da via biliar (KUO *et al*, 1994). Para facilitar o procedimento alguns centros têm conseguido baixar os índices de complicações, implantando marcadores radiográficos que permitem a abordagem percutânea da alça jejunal e não através do parênquima hepático (LEWIS & JENKINS, 1994). No entanto, nos pacientes aqui estudados não houve complicações da CTPH.

Dois pacientes do grupo 3, que inicialmente apresentaram fistulas anastomóticas e foram tratados por reconstrução da via biliar, exigiram cuidados

adicionais em virtude de recidivas. Um deles necessitou de nova reintervenção e reanastomose, sendo que ambos foram tratados definitivamente através da CTPH e *stent*. Um associado a drenagem externa pela própria CTPH e outro por um cateter de *pigtail*. Esta experiência confirma as dificuldades de tratamento das fistulas em questão, apontadas em diversos relatos (LEWIS & JENKINS, 1994).

3.OBSTRUÇÕES

As obstruções representaram 38,6% das complicações biliares, divididas em 52,9% (9/17) anastomóticas e 47,1% (8/17) não anastomóticas. As estenoses biliares vêm sendo descritas como as causas mais comuns das obstruções após o transplante hepático (LEWIS & JENKINS, 1994; OZAKI *et al*, 1994). Durante o nosso estudo, encontramos 70,6% (12/17) de obstruções causadas por estenoses, sendo 75% (9/12) anastomóticas e 25% (3/12) não anastomóticas.

Das anastomóticas, 3 eram do grupo 1; 5, do grupo 2; e 1, do grupo 3. Nos outros oito casos, 5 apresentaram barro biliar como a causa da obstrução; 1, uma disfunção do esfícter de Oddi; 1, uma compressão externa da via biliar principal pelo ducto cístico; e, um caso de recorrência da colangite esclerosante. Não houve diferença estatisticamente significativa quanto à incidência de obstruções entre os grupos. Clinicamente, os pacientes com estenoses biliares podem apresentar sintomatologia diversa, incluindo febre, sepsis e colangite. A face clínica mais comum, porém, é a colestase que foi observada em todos estes doentes, exceto um caso de barro biliar que se apresentava assintomático no momento do diagnóstico.

O diagnóstico das obstruções foi feito pela CER em 7 pacientes, mostrando estenoses anastomóticas em todos os casos, 2 do grupo 1 e 5 do grupo 2. Em 4 casos

do grupo 1, a CTT diagnosticou barro biliar em 3 e espasmo do esfíncter de Oddi em 1. A ultrassonografia apontou barro biliar em dois outros pacientes do grupo 2.

A ocorrência de barro biliar vem sendo descrita desde o início da experiência com transplante de fígado. Sua explicação é sugerida pela associação de vários fatores, tais como a alteração da composição da bile após o transplante, a denervação da via biliar, a lesão do epitélio biliar durante o período de conservação gelada do órgão e as lesões de reperfusão do “novo fígado” (STARZL *et al*, 1977; McMASTER *et al*, 1979; CAMPBELL *et al*, 1992).

DONOVAN (1993) decreve que a disfunção do esfíncter de Oddi e estenose papilar têm sido causas de disfunção hepática em até 20% dos pacientes submetidos ao transplante hepático.

Dois pacientes do grupo 3 apresentaram colestase e foram submetidos a CTPH, resultando no diagnóstico de estenoses, uma anastomótica e uma intra-hepática, respectivamente. O diagnóstico definitivo da causa da estenose intra-hepática foi conseguido por meio da biópsia, que evidenciou colangite esclerosante recorrente, como demonstrado anteriormente nesta mesma unidade de transplante hepático (HARRISON *et al*, 1993).

Um dos pacientes do grupo 1 apresentou, ao final da primeira semana de pós-operatório, dilatação dos ductos biliares do doador. O diagnóstico, feito juntamente com a CTT, demonstrou apenas a opacificação dos ductos do receptor, caracterizando estenose anastomótica. Outro caso demonstrou estenose através da CTT, porém não anastomótica. A etiologia da obstrução só foi diagnosticada intra-operatoriamente, pois se tratava de uma síndrome do ducto cístico. KONERU *et al* (1989) e STRATTA *et al* (1989) também descrevem como incomum a ocorrência de compressão da via biliar proximal consequente a esta síndrome.

Outra complicação que pode causar obstrução biliar nos pacientes portadores do tubo em "T" é o seu deslocamento ou torção dentro da via biliar, como descrito por outros autores (STRATTA *et al*, 1989; OZAKI *et al*, 1994). Além da erosão da mucosa duodenal pelo tubo (MOSIMANN *et al*, 1994), complicações estas não observadas durante esta pesquisa.

Com o objetivo de diminuir o número de reintervenções cirúrgicas em pacientes submetidos ao transplante hepático, como tratamento das complicações biliares, vários autores vêm comunicando pequenas experiências graças ao advento de sofisticadas técnicas radiológicas e endoscópicas.

Quanto às obstruções causadas por estenoses, pode-se proceder à dilatação com balões através da CER, durante o procedimento que realizou o diagnóstico (LEWIS & JENKINS, 1994). Quando a dilatação é realizada por via percutânea, um cateter é deixado para descompressão da via biliar, bem como para acesso radiológico da anastomose biliar. Nos casos de dilatação pela CER, uma opção é introduzir um cateter nasobiliar, por 24 a 48 horas, para estudo radiológico, com objetivo de avaliar adequadamente a eficácia do procedimento (LEWIS & JENKINS, 1994). Contudo, esta alternativa tem como desvantagem a necessidade de internação do paciente para administração endovenosa de ciclosporina.

A colocação de um *stent* removível pela CER, através da estenose, também é uma opção terapêutica não operatória, proposta por vários autores (ZAJKO *et al*, 1985; LETOURNEAU *et al*, 1990; O'CONNOR *et al*, 1991; KUO *et al*, 1994; LEWIS & JENKINS, 1994).

KLEIN *et al* (1991) relatam o uso de dilatação e *stent* pela CTPH em três pacientes após o transplante hepático, os quais permaneceram com os *stents* pelo

menos por seis meses, necessitando de troca e de repetidas dilatações em intervalos de dois ou três meses.

STRATTA *et al* (1989) reporta um sucesso inicial de 61,5% e 85,7% no tratamento de estenoses biliares pós-transplante hepático, utilizando, respectivamente, a CER e CTPH. No entanto, o sucesso do resultado diminuiu com o passar do tempo para níveis de 45,4%.

KUO *et al* (1994) sugerem que aproximadamente 55% dos pacientes com tais complicações biliares necessitarão de tratamento cirúrgico. Estes autores se referem aos índices de 44% de permeabilidade da via biliar, em 12 meses, após colocação de *stents* por CER, 46% após CTPH e 89% após reconstrução cirúrgica.

Dos 12 enxertos que apresentaram estenose, apenas um foi tratado por CER sem a necessidade de reoperação e se encontra bem, 9 meses após o tratamento. Dos outros 7 que necessitaram reconstrução da via biliar, dois foram tratados, inicialmente, através da colocação de um *stent* que se mostrou permeável por 4 meses antes da reintervenção. Em um paciente, houve insucesso na tentativa de colocação de *stent* por CER, necessitando reconstrução cirúrgica. Em três, a opção inicial foi a reconstrução cirúrgica, visto que dois deles apresentavam, mais de 6 meses de pós-operatório, estenoses acentuadas, porém em bom estado geral; o outro era um paciente submetido ao transplante combinado de fígado, coração e pulmão, que mostrava no 7^o dia pós-operatório, estenose completa da anastomose. Um paciente com estenose não anastomótica, sem diagnóstico etiológico, foi submetido à laparotomia, que constatou compressão da via biliar principal pela formação de um granuloma do ducto cístico. Foi submetido, então à coledocojejunostomia. Um paciente do grupo 1 foi submetido a CER e *stent*, e o tratamento definitivo foi o retransplante por doença hepática recorrente.

Os dois pacientes do grupo 3 que apresentaram estenoses foram tratados conservadoramente, pois um apresentou estenose leve, com função hepática aceitável, e, outro, estenose não anastomótica por recorrência de colangite esclerosante. Nos outros casos, o tratamento conservador foi utilizado em 5 pacientes com barro biliar, sem que houvesse complicação, e em um que apresentou disfunção do esfícter de Oddi.

Apesar de não existir uma experiência expressiva e a longo prazo do tratamento não-cirúrgico das estenoses biliares após o transplante hepático, LEWIS & JENKINS (1994) indicam a revisão cirúrgica em indivíduos portadores de estenoses biliares inacesíveis à dilatação ou *stent*, com sepsis recorrente ou em pacientes com problemas logísticos para fazer repetidas colangiografias.

KONERU *et al* (1989) descrevem o tratamento cirúrgico da síndrome do ducto cístico pela ressecção da massa cística e reconstrução biliar através de coledocojejunostomia, operação realizada no nosso único caso desta complicação. OZAKI *et al* (1994) apontam, como possibilidade técnica do tratamento desta síndrome, a drenagem do conteúdo do ducto cístico, caso seja mucocoele, para dentro da cavidade abdominal. Para se evitar esta complicação, estes autores, recomendam a inspeção do ducto cístico do doador, que não deve ser ligado após a colecistectomia caso tenha seu orifício terminal separado do colédoco.

DONOVAN (1993) sugere que a melhor modalidade terapêutica para a síndrome do esfícter de Oddi é a papilotomia endoscópica. SHERMAN *et al* (1993) recomendam evitar a esfínterectomia após o transplante hepático, pelo risco relativo do procedimento. Sugerem, também, a utilização de cateteres nasobiliares em lugar de *stents* internos, para permitir o estudo contrastado frequente da via biliar, sem a necessidade de um segundo procedimento endoscópico para sua retirada. Durante o nosso estudo, um paciente com disfunção do esfícter de Oddi foi tratado com

sucesso de modo conservador, simplesmente com a abertura do tubo em "T" para drenagem da bile por gravidade. No entanto, entre os seis pacientes que apresentaram novas complicações biliares, esta síndrome estava presente em um que havia revelado fistula após a remoção do tubo em "T" e que foi tratado pela papilotomia endoscópica. É possível que este paciente sofresse de pressão elevada na via biliar no momento da retirada do dreno, como proposto por THUNE *et al* (1994). Ele veio, mais tarde, a desenvolver uma completa disfunção do esfíncter de Oddi. Entretanto, concordamos com a opinião de SHERMAN *et al* (1993) e de WARD *et al* (1991) de que se deve evitar a papilotomia, sempre que possível.

Um paciente que havia revelado uma fistula biliar ao final da primeira semana de pós-operatório, desenvolveu cálculos biliares 7 meses mais tarde. A formação de cálculos é descrita, após o transplante de fígado, desde o início da sua prática, e, principalmente, após a técnica do conduíte de vesícula biliar. Houve falha no diagnóstico por CER no caso deste paciente, necessitando da CTPH. A CER foi utilizada como tratamento em uma papilotomia endoscópica, apresentando hemorragia em seguida, que foi controlada com a transfusão de 5 unidades de sangue e injeção local de adrenalina, por via endoscópica. Ficou confirmado, mais uma vez, os riscos deste procedimento.

Um dos pacientes que adquiriu fistula como primeira complicação biliar, veio, mais tarde, a apresentar uma síndrome colestática por estenose. Vários trabalhos relatam a mesma experiência (OZAKI *et al*, 1994; LEWIS & JENKINS, 1994). Este paciente foi submetido a CER com *stent* e reconstrução da via biliar por uma coledocojejunostomia, desenvolvendo uma fistula porto-biliar com colangite. Acabou por exigir retransplante por causa da complicação biliar.

Finalmente, um paciente transplantado por hepatite C e carcinoma hepatocelular, manifestou recidiva tumoral comprimindo a via biliar. Pelo fato de

não apresentar indicação de retransplante, foi empregado um *stent* metálico como tratamento definitivo. Esses *stents* são reservados, atualmente, à lesões da via biliar que não recebem indicação de reparo operatório, ou para pacientes com altos riscos cirúrgicos (OZAKI *et al*, 1994). Inicialmente, esses *stents* metálicos causaram grande entusiasmo, porém o rápido crescimento de tecido de granulação em sua luz costuma causar obstrução biliar recorrente (SHAW Jr. *et al*, 1992). Além disso, também é virtualmente impossível a sua remoção durante reoperações.

Assim como OZAKI *et al* (1994), vários autores relatam que a ocorrência de fístulas é normalmente precoce em relação às obstruções. Nesta casuística, apesar das fístulas se apresentarem, em média, no 39º dia de pós-operatório e as obstruções no 49º, a diferença não se mostrou estatisticamente significativa. Contudo, vale ressaltar que esta análise considerou as fístulas, inclusive aquelas surgidas após a retirada do tubo em “T”, geralmente após 90 dias do procedimento.

Quando comparamos a incidência de complicações biliares entre as coledococoledocostomias e as coledocojejunostomias, constatamos que foram de 18,1% e 20%, respectivamente, muito semelhantes às encontradas por ROUCH *et al* (1990).

Após esta análise, as complicações foram divididas em “menores” e “maiores”. Em relação às “maiores”, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Todavia, as complicações “menores”, aquelas tratadas apenas conservadoramente, se mostraram significativamente elevadas no grupo 1 em relação ao grupo 2, representando maior morbidade após o uso do tubo em “T”.

Apesar de não possuir significado estatístico, houve um índice menor de complicação após a coledococoledocostomia sem o uso do tubo em "T" em relação a coledocojejunostomia. Além disso, o primeiro procedimento apresenta uma série de vantagens, como manter o esfícter de Oddi funcionando, evitar anastomoses intestinais em pacientes imunossuprimidos e, como sugerido por alguns (ROUCH *et al*, 1990), necessitar de menores doses de ciclosporina no pós-operatório para manter os níveis sanguíneos. Por outro lado, nos pacientes nos quais a coledococoledocostomia não pode ser utilizada, a coledocojejunostomia em *Y de Roux* é a alternativa técnica mais satisfatória e segura.

Embora os resultados citados sugiram a superioridade da anastomose entre o colédoco do doador e do receptor sem o uso do tubo em "T" em relação as outras duas modalidades (grupos 1 e 3), as sobrevidas globais e actuariais dos pacientes e, principalmente, dos enxertos, não mostraram diferenças estatisticamente significantes em relação aos três grupos (Tabelas 6 e 7).

CONCLUSÕES

1. Durante o período compreendido entre janeiro de 1993 e dezembro de 1994, foram realizados 239 transplantes ortotópicos do fígado, em adultos, que apresentaram, em dois anos, índices de sobrevida actuarial dos pacientes e enxertos de 85,3% e 78,5%, respectivamente.

2. A incidência das complicações biliares foi de 23,6% no grupo 1, 11,2% no grupo 2 e 20% no grupo 3, com índices globais nos 239 enxertos de 18,4%.

3. Considerando-se o número de episódios de complicações biliares em cada grupo, os índices foram de 25,4%, 14,6% e 27,5%, respectivamente, para os grupos 1, 2 e 3. Não houve diferença estatisticamente significativa entre eles, porém o valor de p entre os grupos 1 e 2 foi de 0,06, sugerindo uma superioridade em relação ao grupo 2, inclusive nesta análise.

4. A diferença entre os índices de complicações biliares relacionados aos grupos 1 e 2 foi significativa ($p < 0,05$), principalmente por conta das fístulas relacionadas à retirada do tubo em "T". Isto significa que pode-se diminuir a morbidade das complicações biliares, abandonando-se o uso do tubo em "T" durante a coledococoledocostomia, no transplante de fígado, sem o prejuízo de qualquer outro resultado, lembrando que um paciente faleceu após três meses do procedimento, vítima de uma complicação da retirada do tubo em "T".

5. Nos casos por nós estudados, o único fator que se mostrou predisponente ao desenvolvimento de complicações biliares, foi o uso do tubo em "T" na anastomose entre o colédoco do doador e o do receptor. Os outros possíveis fatores não mostraram relação com o aparecimento das complicações, talvez porque não tenha ocorrido nenhuma complicação biliar do tipo isquêmico.

6. Os métodos endoscópicos e radiológicos contribuíram decisivamente para o diagnóstico e tratamento das complicações relatadas. Entretanto, na maioria das vezes, nos casos infensos aos métodos conservadores, o tratamento definitivo foi cirúrgico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANSELM, M., LANCBURG, S., DEAKIN, M. *et al.* Assessment of the biliary tract after liver transplantation: T tube cholangiography or IODIDA scanning. *Br. J. Surg.* **77**:1233, 1990a.
- ANSELM, M., SHERLOCK, D., BUIST, L. *et al.* Gallbladder conduit vs end-to-end anastomosis of the common bile duct in orthotopic liver transplantation. *Transp. Proc.* **22**:2295, 1990b.
- ARNOLD, J. C., PORTMANN, B. C., OGRADY, J. G., *et al.* Cytomegalovirus-infection persists in the liver graft in the vanishing bile-duct syndrome. *Hepatology* **16**:285, 1992.
- AR'RAJAB, A., AHREN, B., BENGMARK, S., SUNDBERG, R. A new Dextran-40 based solution for liver preservation. *Transplantation* **53**:742, 1992.
- AR'RAJAB, A., AHREN, B., SUNDBERG, R., BENGMARK, S. The function of a colloid in liver cold storage preservation. *Transplantation* **52**:34, 1991.
- BADGER, I. L., CZERNIAK, A., BEATH, S., *et al.* Hepatic transplantation in children using reduced size allografts. *Br. J. Surg.* **79**:47, 1992.
- BALLAN, V. & WIESNER, R. H. Liver-transplantation. *Curr. Opin. Gastroent.* **9**:383, 1993.
- BECHSTEIN, W. O., BLUMHARDT, G., RINGE, B., *et al.* Surgical complications in 200 consecutive liver-transplants. *Transp. Proc.* **19**:3830, 1987.
- BELLI, L., DE CARLIS, L., DEL FAVERO, E., *et al.* Biliary complications in orthotopic liver transplantation: experience with a modified technique of duct-to-duct reconstruction. *Transp. Int.* **4**:161, 1991.
- BELZER, F.O. Principles of organ preservation. *Transp. Proc.* **20**:925, 1988.
- BILIK, R., YELLEN, M., & SUPERINA, R. A. Surgical complications in children after liver transplantation. *J. Ped. Surg.* **27**:1371, 1992.
- BISMUTH, H., CASTAING, D., GUGENHEIM, J. *et al.* Roux-en-hepatojejunostomy: a safe procedure for biliary anastomosis in liver transplantation. *Transp. Proc.* **1**:2413, 1987.
- BISMUTH, H. & HOUSSIN, D. Partial resection of liver grafts for orthotopica and heterotopic liver transplantation. *Transp. Proc.* **17**:279, 1985.

- BOREL, J.F., FEURER, C., MAGNEE, C & STAHELIN, H. Effects of the new antilymphocyte peptide cyclosporine A in animals. *Immunology* **32**: 1017, 1977.
- BOURGEON, A., ARPURT, J. P., BENCHIMOL, D., *et al.* Therapeutic strategy for biliary complications following liver-transplantation. *Gastroenterology* **104**:A 879, 1993.
- BRESSONHADNI, S., GUERZIDER, P., MIGUET, J. P., *et al.* Complications of 52 orthotopic liver transplantations excluding graft-rejection. *Gastroent. Clin. Biol.* **14**:474, 1990.
- BROELSCH, C. E., BURDELSKI, M., ROGIERS, X., *et al.* A. Living donor for liver-transplantation. *Hepatology* **20**: 49, 1994.
- BROELSCH, C. E., STEVENS, L. H., & WHITINGTON, P. F. The use of reduced-size liver transplants in children, including split livers and living related liver transplants. *European J. Ped. Surg.* **1**:166, 1991a.
- BROELSCH, C. E., WHITINGTON, P. F., EMOND, J. C., *et al.* Liver-transplantation in children from living related donors -surgical techniques and results. *Ann. Surg.* **214**:428, 1991b.
- BUCKELS, J. A. C. Pediatric liver-transplantation - review of current experience. *J. Inherited Metab. Dis.* **14**:596, 1991.
- BUSSON, M., ROMANO, P., & HORS, J. Importance of abo blood-group matching in liver-transplantation. *Transp. Proc.* **27**:1157, 1995.
- BUSUTTIL, R.W., GOLDSTEIN, L., DANOVITCH, G.M. Liver transplantation today. *Ann. Int. Med.* **104**:377, 1986.
- BUSUTTIL, R.W., SHAKED, A., MILLIS, J.M. *et al.* One thousand liver transplants. The lessons learned. *Ann. Surg.* **219**:490, 1994.
- CALLEJA KEMPIN, I. J., POLO MELERO, J. R., BITINI, A., *et al.* A biliary fistula after T-tube removal in the transplant patient: its diagnosis by Tc-99m-HIDA. *Rev. Esp. Enf. Dig.* **82**:165, 1992.
- CALNE, R.Y. & MURRAY, J.E. Inhibition of the rejection of renal homografts in dogs 57-322, *Surg. Forum* **12**::118, 1961.

- CALNE, R.Y. & WILLIAMS, R. Liver transplantation in man - I, Observations on technique and organization in five cases. *B.M.J.* 4:535, 1968.
- CALNE, R.Y. A new technique for biliary drainage in orthotopic liver transplantation utilizing the gall bladder as a pedicle graft conduit between the donor and recipient common bile ducts. *Ann. Surg.* 184:605, 1976.
- CALNE, R.Y. The present status of liver transplantation. *Transp. Proc.* 9:209, 1977.
- CALNE, R.Y. & WILLIAMS, R. Liver transplantation. *Cur. Prob. Sur.* 16:3, 1979a.
- CALNE, R.Y. & WILLIAMS, R. Orthotopic liver transplantation: the first 60 patients. *B.M.J.* 1:471, 1977.
- CALNE, R.Y., McMASTER, P., PORTMANN, B *et al* Observations on preservation, bili dranaige and rejection in 64 human orthotopic liver allografts. *Ann. Surg.* 186:282, 1977.
- CALNE, R.Y., ROLLES, K., WHITE, D.J.G. *et al.* Cyclosporine A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreas, and 2 livers. *Lancet* 17: 1033, 1979b.
- CALNE, R.Y., YOFFA, D.E., WHITE, H.J.O. & MAGINN, R.R. A technique of orthotopic liver transplantation in the pig. *Br. J. Surg.* 55:203, 1968.
- CAMPBELL, W. L., FOSTER, R. G., MILLER, W. J., *et al.* Changes in extrahepatic bile-duct caliber in liver-transplant recipients without evidence of biliary obstruction. *A. J. R.* 158:997, 1992.
- CARDELLA, J. F. Evaluation and treatment of nonvascular complications of liver-transplantation. *Sem. Intervent. Radiol.* 3:139, 1986.
- CHAIB, E., FRIEND, P. J., JAMIESON, N. V., & CALNE, R. Y. Biliary tract reconstruction: comparison of different techniques after 187 paediatric liver transplantations. *Transp. Int.* 7:39, 1994.
- CHARDOT, C., CANDINAS, D., MIRZA, D., *et al.* Biliary complications after pediatric liver-transplantation - Birmingham's experience. *Transp. Int.* 8:133, 1995.
- CHEN, C. L., CHEN, Y. S., KUO, Y. C., *et al.* Orthotopic liver-transplantation - a 10-year experience. *Transp. Proc.* 26:2252, 1994.

- COLLEDAN, M., PAONE, G., GRIDELLI, B., *et al.* Interventional radiology of the biliary tree after liver transplantation. *Transp. Proc.* **26**:3542, 1994.
- COLONNA, J. O., SHAKED, A., GOMES, A. S., *et al.* Biliary strictures complicating liver-transplantation -incidence, pathogenesis, management, and outcome. *Ann. Surg.* **216**:344, 1992.
- COLONNA, J.O., SHAKED, A., GOMES, A. S., *et al.* Infectious complications in liver transplantation. *Arch. Surg.* **123**:360, 1988.
- CRAFA, F., GUGENHEIM, J., FABIANI, P., *et al.* Biliary complications after a liver transplant. *Minerva Chirurgica* **48**:875, 1993.
- D'ALESSANDRO, A. M., KALAYOGLU, M., PIRSCH, J. D., *et al.* Biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Transp. Proc.* **23**:1956, 1991.
- DECARLIS, L., RONDINARA, G. F., ARCIDIACONO, R., *et al.* Modified duct-to-duct reconstruction after orthotopic liver-transplantation - early and long-term results in 230 procedures. *Transp. Proc.* **26**:3547, 1994.
- DELGADO, M., DE DIOS, J. F., MINO, G., *et al.* Role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in liver transplantation. *Rev. Esp. Enf. Dig.* **84**:319, 1993.
- DOLMATCH, B.L., LAING, F.C., FEDERLE, M.P. *et al.* AIDS-related cholangitis: radiographic findings in nine patients. *Radiology* **163**:313, 1987.
- DONOVAN, J. Nonsurgical management of biliary-tract disease after liver-transplantation. *Gastroent. Clin. North Am.* **22**:317, 1993.
- DOUSSET, B., FILIPPONI, F., SOUBRANE, O., *et al.* Partial hepatic resection for ischemic graft damage after liver transplantation: a graft-saving option? *Surgery* **115**:540, 1994.
- DOUZDJIAN, V., ABECASSIS, M. M., AND JOHLIN, F. C. Sphincter of oddi dysfunction following liver-transplantation -screening by bedside manometry and definitive manometric evaluation. *Dig. Dis. Sci.* **39**:253, 1994.
- ECKHOFF, D. E., D'ALESSANDRO, A. M., KNECHTLE, S. J., *et al.* 100 consecutive liver transplants in infants and children: an 8-year experience. *J. Ped. Surg.* **29**:1135, 1994.

- EVANS, R. A., RABY, N. D., OGRADY, J. G., *et al.* Biliary complications following orthotopic liver-transplantation. *Clin. Radiol.* **41**:190, 1990.
- FASOLA, C.G., KIM, Y.S., DUNNING, M. *et al.* Successful canine small bowel preservation in simple cold storage for 48 hours using a Dextran-40 based solution. *Transp. Proc.* **25**:1576, 1993.
- FORBES, G. M. & WILLIAMS, R. Orthotopic liver-transplantation management of early postoperative complications. *J. Gastroent. Hepatol.* **4**:449, 1989.
- GARCIA-VALDECASAS, J. C., ORDI, J., GRANDE, L., *et al.* Intrahepatic biliary lesions and abo incompatibility after liver-transplantation. *Transp. Proc.* **25**:3110, 1993.
- GIRARDOT, C., LEGMANN, P., AND LIMOT, O. Biliary complications after liver transplantation. Contribution of imaging--percutaneous treatment. [French]. *Ann. Radiol.* **37**:357, 1994.
- GOODRICH, E.O., WELCH, H.F., NELSON, J.A. *et al.* Homotransplantation of the canine liver. *Surgery* **39**:244, 1956.
- GORDON, R. D., FUNG, J., TZAKIS, A. G., *et al.* Liver transplantation at the University of Pittsburgh, 1984 to 1990. *Clinical Transplants* 105, 1991.
- GREIF, F., BRONSTHER, O. L., VAN THIEL, D. H., *et al.* The incidence, timing, and management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Ann. Surg.* **219**:40, 1994.
- GRIFFITH, B.P., SHAW Jr., B.W., HARDESTY, R.L. *et al.* Veno-venous bypass without systemic anticoagulation for transplantation of the human liver. *Surg. Gynecol. Obstet.* **160**:271, 1985.
- GUGENHEIM, J., BALDINI, E., OUZAN, D., *et al.* Treatment of ischemic-type biliary complications following orthotopic liver-transplantation. *Hepatology* **20**:A 354, 1994.
- GUGENHEIM, J., CASTAING, D., & BISMUTH, H. Roux in Y hepatojejunostomy in liver-transplantation - analysis of complications. *Ann. Chir.* **41**:590, 1987.
- GUGENHEIM, J., SAMUEL, D., REYNES, M & BISMUTH, H. Liver transplantation across ABO blood group barriers. *Lancet* **336**:519, 1990.

- HAGIHARA, P. & ABSOLON, K.B. Experimental studies on homologous heterotopic liver transplantation. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1297, 1964.
- HALFF, G., TODO, S., HALL, R., & STARZL, T. E. Late complications with gallbladder conduit biliary reconstruction after liver-transplantation. *Transplantation* 48:537, 1989.
- HARRISON, R.F., DAVIES, M.H., NEUBERGER, J.M., HUBSCHER, S.G. Fibrous and obliterative cholangitis in liver allografts: evidence of recurrent primary sclerosing cholangitis? *Hepatology* 20:356, 1994
- HEFFRON, T. G., EMOND, J. C., WHITINGTON, P. F. *et al.* Biliary complications in pediatric liver transplantation. A comparison of reduced-size and whole grafts. *Transplantation* 53:391, 1992.
- HIATT, J.R., QUINONES-BALDRICH, W.J., RAMMING, K.P. *et al.* - Operations upon the biliary tract during transplantation of the liver. *Surg. Gynecol. Obstet.* 165:89, 1987.
- HOLLAND, P., MORRIS, E., & BUCKELS, J. Cholangiography in liver transplantation: a comparison of two types of biliary reconstruction. *Br. J. Radiol.* 64:983, 1991.
- HOLLINS, R.R.; WOOD, R.P. & SHAW JR., B.W. Biliary tract reconstruction in orthotopic liver transplantation. *Transp. Proc.* 20:543, 1988.
- HORGAN, P.G., CAMPBELL, A.C., GRAY, G.R. & GILLESPIE. - Biliary leakage and peritonitis following removal of T tubes after bile duct exploration. *Br. J. Surg.* 76:1296, 1989.
- HOUSSIN, D., SOUBRANE, O., BOILLOT, O., *et al.* Orthotopic liver transplantation with a reduced-size graft: an ideal compromise in pediatrics? *Surgery* 111:532, 1992.
- HOWDEN, B.O., JABLONSKI, P., THOMAS, A.C. *et al.* Liver preservation with a UW solution: evidence that hydroxyethylstarch is not essential. *Transplantation* 49:869, 1990.
- IANNUZZI, C., BELGHITI, J., ERLINGER, S. *et al.* Cholangitis associated with cholecystitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch. Surg.* 125:1211, 1990.

- IWATSUKI, S., STARZL, T.E., TODO, S. *et al* Experience in 1000 liver transplants under cyclosporine-steroid therapy: A survival report. *Transp. Proc.* **20**:498, 1988.
- IWATSUKI, S., STARZL, T.E. & SHAW, B.W. Long-term use of cyclosporine in liver recipients. *Transplantation* **36**:641, 1983.
- JAVITT, N.B.; SHIU, M.H. & FORTNER, J.G. Bile salt synthesis in transplanted human liver. *Gastroenterology* **60**:405, 1971.
- KADMON, M., BLEYL, J., KUPPERS, B., *et al*. Biliary complications of unknown etiology after liver-transplantation. *Hepatology* **16**:A 280, 1992.
- KADMON, M., BLEYL, J., KUPPERS, B., *et al*. Biliary complications after prolonged University of Wisconsin preservation of liver allografts. *Transp. Proc.* **25**:1651, 1993.
- KALAYOGLU, M., STRATTA, R.J., HOFFMAN, R.M. *et al* Extended preservation of the liver for clinical transplantation. *Lancet* **19**:617, 1988.
- KAMADA, N. & CALNE, R.Y. A surgical experience with five hundred liver transplants in the rat. *Surgery* **93**:64, 1983.
- KAMADA, N. & CALNE, R.Y. Orthotopic liver transplantation in the rat. Technique using cuff for portal vein anastomosis and biliary drainage. *Transplantation* **28**:47, 1979.
- KAMADA, N., DAVIES, H.S., WIGHT, D. *et al*. Liver transplantation in rat. *Transplantation* **35**:394, 1983.
- KARANI, J., PETT, S., MOWAT, A. P., *et al*. Interventional radiology in the treatment of chronic bile-duct obstruction and vascular complications of orthotopic liver-transplantation. *Ped. Radiol.* **18**:280, 1988.
- KECK, H., LANGREHR, J. M., BLUMHARDT, G., *et al*. Incidence of biliary complications following side-to-side choledochocholedochostomy after liver transplantation. *Transp. Proc.* **26**:3544, 1994.
- KECK, H., LANGREHR, J. M., KNOOP, M., *et al*. Reconstruction of bile-duct using the side-to-side anastomosis in 389 orthotopic liver transplantations. *Transp. Proc.* **27**:1250, 1995.

- KIM, S. L. & GOLDSCHMID, S. Posttransplant biliary complications: management menagerie. *Am. J. Gastroent.* **88**:784, 1993.
- KIRBY, R. M., McMASTER, P., CLEMENTS, D., *et al.* Orthotopic liver-transplantation - postoperative complications and their management. *Br. J. Surg.* **74**:3, 1987.
- KLEIN, A. S., SAVADER, S., BURDICK, J. F., *et al.* Reduction of morbidity and mortality from biliary complications after liver transplantation. *Hepatology* **14**:818, 1991.
- KONERU, B., ZAJKO, A.B., SHER, L. *et al.* Obstructing mucocele of the cystic duct after transplantation of the liver. *Surg. Gynecol. Obstet.* **168**:394, 1989.
- KROM, R.A.F., KINGMA, L.M., HAAGSMA, E.B. *et al.* Five year survival after experimental orthotopic liver transplantation. *Ital. J. Gastroent.* **10**:169, 1978.
- KROM, R.A.F., KINGMA, L.M., HAAGSMA, E.B. *et al.* Choledochocholedochostomy, a relatively safe procedure in orthotopic liver transplantation. *Surgery* **97**:552, 1985.
- KROM, R.A.F., KINGMA, L.M., WESENHAGEN, H. *et al.* Choledochocholedochostomy is successful in orthotopic liver transplantation. *Transp. Proc.* **26**:1228, 1984.
- KROM, R.A.F., WIESNER R.H., RETTKE, S.R. *et al.* The first 100 liver transplantations at the Mayo Clinic. *Mayo Clinic Proc* **64**:84, 1989.
- KROM, R.A.F., WIESNER, R.H., HAAGSMA, E.B. *et al.* A comparison of azathioprine and cyclosporine in liver transplantation: a study of two personal series. *Transp. Proc.* **19**:2440, 1987.
- KUO, P. C., LEWIS, W. D., STOKES, K., *et al.* A comparison of operation, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, and percutaneous transhepatic cholangiography in biliary complications after hepatic transplantation. *J. Am. Col. Surg.* **179**:177, 1994.
- KUPPERS, B., THEILMANN, L., KADMON, M., *et al.* Biliary-tract complications after orthotopic liver-transplantation - classification and management. *Gastroenterology* **104**:A 932, 1993.

- KÜSS, R. & BOURGET, P. An illustrated history of organ transplantation. The great adventure of the century. SANDOZ, 1992.
- KYSOLA, K. Structure and innervation of the choledochal-duodenal junction. *Ann. Chir. Gynecol.* **192 (Suppl):1**, 1976.
- LALLIER, M., ST-VIL, D., LUKS, F. I., *et al.* Biliary tract complications in pediatric orthotopic liver transplantation. *J. Ped. Surg.* **28:1102**, 1993.
- LANGNAS, A. N., STRATTA, R. J., WOOD, R. P., *et al.* The role of intrahepatic cholangiojejunostomy in liver-transplant recipients after extensive destruction of the extrahepatic biliary system. *Surgery* **112:712**, 1992.
- LANTSBERG, S., LANCHBURY, E. E., AND DROLC, Z. A. Evaluation of bile-duct complications after orthotopic liver-transplantation by hepatobiliary scanning. *Nuclear Medicine Communications* **11:761**, 1990.
- LEBEAU, G., YANAGA, K., MARSH, J.W. *et al* Analysis of surgical complications after 397 hepatic transplantations. *Surg. Gynecol. Obstet.* **170:319**, 1990.
- LERUT, J., GORDON, R. D., IWATSUKI, S., & STARZL, T. E. Surgical complications in human orthotopic liver-transplantation. *Acta Chir. Bel.* **87:193**, 1987a.
- LERUT, J., GORDON, R. D., IWATSUKI, S., *et al.* Biliary-tract complications in human orthotopic liver-transplantation. *Transplantation* **43:47**, 1987b.
- LETOURNEAU, J. G. & CASTANEDAZUNIGA, W. R. The role of radiology in the diagnosis and treatment of biliary complications after liver-transplantation. *Cardiov. Intervent. Radiol.* **13:278**, 1990.
- LEWIS, W. D. & JENKINS, R. L. Biliary strictures after liver-transplantation. *Surg. Clin. North Am.* **74:967**, 1994.
- LI, S., STRATTA, R. J., LANGNAS, A. N., *et al.* Diffuse biliary tract injury after orthotopic liver transplantation. *Am. J. Surg.* **164:536**, 1992.
- LO, C. M., SHAKED, A., & BUSUTTIL, R. W. Risk factors for liver transplantation across the ABO barrier. *Transplantation* **58:543**, 1994.
- LOPEZ, R. R., BENNER, K. G., IVANCEV, K., *et al.* Management of biliary complications after liver transplantation. *Am. J. Surg.* **163:519**, 1992.

- LUDWIG, J., WIESNER, R.H., BATTS, K.P. *et al.* The acute vanishing bile duct syndrome (acute irreversible rejection) after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 7:476, 1987.
- MAGGI, U., ROSSI, G., COLLEDAN, M., *et al.* Major surgical complications after 73 consecutive liver transplantations. *Ann. Chir.* 45:476, 1991.
- MARTINEAU, G., PORTER, K.A., CORMAN, J. *et al.* Delayed biliary duct obstruction after orthotopic liver transplantation. *Surgery* 72:604, 1972.
- MCDONALD, V., MATALON, T. A., PATEL, S. K., *et al.* Biliary strictures in hepatic transplantation. *J. Vasc. Interven. Radiol.* 2:533, 1991.
- McMASTER, P. & DOUSSET, B. The improved results of live transplantation. *Transp. Int.* 5:125, 1992.
- McMASTER, P., HERBERTSON, B.M., CUSICK, C. *et al.* The development of biliary "sludge" following liver transplantation. *Transp. Proc.* 11:262, 1979.
- MIRZA, D., BATIGNANI, G., GUNSON, B. *et al.* Biliary complications after orthotopic liver transplantation. *HPB Surgery* 6(Suppl.):26, 1993.
- MOORE, F.D., WHEELER, H.B., DEMISSIANOS, H.V. *et al.* Experimental whole-organ transplantation of the liver and of the spleen. *Ann. Surg.* 152:374, 1960.
- MORENO-GONZALEZ, E., ALVARADO, A., GOMEZ, R., *et al.* Cold ischemia time and biliary complications in liver transplantation. *Transp. Proc.* 26:3546, 1994.
- MOSIMANN, F., SCHNEIDER, R., MIR, A., & GILLET, M. Erosion of the duodenum by a biliary T-tube: an unusual complication of liver transplantation. *Transp. Proc.* 26:3550, 1994.
- MURRAY, J.E. Analysis of mechanism of immunosuppressive drugs in renal homotransplantation. *Ann. Surg.* 160:449, 1963.
- NARDO, B., MADARIAGA, J., SHENG, R., *et al.* Nonanastomotic biliary strictures following right hepatic artery occlusion in transplant recipients. *Transp. Proc.* 26:3540, 1994.
- NEUHAUS, P., BROELSCH, C., RINGE, B. *et al.* Results of biliary reconstruction after liver transplantation. *Transp. Proc.* 16:1225, 1984.

- NEUHAUS, P. & PLATZ, K. P. Liver-transplantation - newer surgical approaches. *Bail. Clin. Gastroent.* **8**:481, 1984.
- NEUHAUS, P., BLUMHARDT, G., BECHSTEIN, W. O., *et al.* Technique and results of biliary reconstruction using side-to-side choledochocholedochostomy in 300 orthotopic liver transplants. *Ann. Surg.* **219**:426, 1994.
- NEUHAUS, P., NEUHAUS, R., PICHLMAYR, R. *et al.* Side-to-side anastomosis of the common bile duct is the method of choice for biliary tract reconstruction after liver transplantation. *Transp. Proc.* **22**:1571, 1990.
- NORTHOVER, J. & TERBLANCHE, J. Bile duct blood supply: its importance in human liver transplantation. *Transplantation* **26**:67, 1978.
- O'CONNOR, T. P., LEWIS, W. D., & JENKINS, R. L. Biliary-tract complications after liver-transplantation. *Arch. Surg.* **130**:312, 1995.
- O'CONNOR, H. J., VICKERS, C. R., BUCKELS, J. A., *et al.* Role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography after orthotopic liver transplantation. *Gut* **32**:419, 1991.
- OGUMA, S., BELLE, S., STARZL, T.E. & DEMETRIS, A.J. A histometric analysis of chronically rejected human liver allografts: insights into the mechanisms of bile duct loss: direct immunologic and ischemic factors. *Hepatology* **9**:204, 1989.
- OLUTOLA, P. S., HUTTON, L., & WALL, W. J. Radiologic assessment of bile-duct complications in liver-transplantation - initial experience. *J. Can. Ass. Radiol.* **37**:276, 1986.
- OSORIO, R. W., FREISE, C. E., STOCK, P. G., *et al.* Nonoperative management of biliary leaks after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* **55**:1074, 1993.
- OSTROFF, J.W., ROBERTS, J.P., GORDON, R.L. *et al.* The management of T tube leaks in orthotopic liver transplant recipients with endoscopically placed nasobiliary catheters. *Transplantation* **49**:922, 1990.
- OZAKI, C. F., KATZ, S. M., MONSOUR, H. P., *et al.* Surgical complications of liver-transplantation. *Surg. Clin. North Am.* **74**:1155, 1994.

- PADBURY, R. T. A., ATTARD, A., MIRZA, D. F., *et al.* Extended preservation of the liver with uw solution - is it justifiable. *Transplantation* **57**:1490, 1994.
- PAPPAS, S. C., ROUGH, D. A., AND STEVENS, L. H. New techniques for liver-transplantation - reduced-size, split-liver, living-related and auxiliary liver-transplantation. *Scan. J. Gastroent.* **30**:97, 1995.
- PARIENTE, D., BIHET, M. H., TAMMAM, S., *et al.* Biliary complications after transplantation in children: role of imaging modalities. *Ped. Radiol.* **21**:175, 1991.
- PARKE, W.W.; MICHELS, N.A. & GHOSH, G.M. Blood supply of the common bile duct. *Surg. Gynecol. Obstet.* **117**:47, 1963.
- PECLET, M. H., RYCKMAN, F. C., PEDERSEN, S. H., *et al.* The spectrum of bile duct complications in pediatric liver transplantation. *J. Ped. Surg.* **29**:214, 1994.
- POPESCU, I., SHEINER, P., MOR, E., *et al.* Biliary complications in 400 cases of liver transplantation. *Mount Sinai J. Med.* **61**:57, 1994.
- PORCHERON, J., BOILLOT, O., PONCHON, T., *et al.* Treatment of bile fistulas following t-tube removal after orthotopic liver-transplantation. *Ann. Chir.* **48**:441, 1994.
- RAMIREZ, P., PARRILLA, P., BUENO, F. S., *et al.* Biliary-tract complications following 54 orthotopic liver transplantations. *Rev. Esp. Enf. Dig.* **82**:405, 1992.
- RAMIREZ, P., PARRILLA, P., BUENO, F. S., *et al.* Reoperation for biliary tract complications following orthotopic liver transplantation. *Br. J. Surg.* **80**:1426, 1993.
- RASMUSSEN, A., BRAIDLEY, P., JAMIESON, N. V., *et al.* Biliary complications in orthotopic liver transplantation. *Transp. Proc.* **26**:1792, 1994.
- RINGE, B., OLDHAFFER, K., BUNZENDAHL, H., *et al.* Analysis of biliary complications following orthotopic liver-transplantation. *Transp. Proc.* **21**:2472, 1989.
- ROLLES, K. Biliary tract complications. in: Liver transplantation. Ed. Calne, R. MB. Saunders Co. London. 1987. p 473.

- ROLLES, K., DAWSON, K., NOVELL, R., *et al.* Biliary anastomosis after liver transplantation does not benefit from T tube splintage. *Transplantation* **57**:402, 1994.
- ROLLES, K., WILLIAMS, R., NEUBERGER, J. & CALNE, R.Y. The Cambridge and King's College Hospital Experience of liver transplantation, 1968-1983. *Hepatology Suppl.* **4**:50, 1984.
- ROSSI, G., LUCIANETTI, A., GRIDELLI, B., *et al.* Biliary tract complications in 224 orthotopic liver transplantations. *Transp. Proc.* **26**:3626, 1994.
- ROUCH, D.A., EMOND, J.C., THISTLETHWAITE, J.R. *et al.* Choledochocholedochostomy without a T tube or internal stent in transplantation of the liver. *Surg. Gynecol. Obstet.* **170**:239, 1990.
- RYTTOV, N., RASMUSSEN, L., PEDERSEN, S.A. & OSTER-JORGENSEN, E. ^{99m}Tc-labelled HIDA scintigraphy in assessment of bile leakage after removal of T tube from the common bile duct. *Br. J. Surg.* **76**:1319, 1989.
- SANCHEZ-URDAZPAL, L., BATTS, K. P., GORES, G. J., *et al.* Increased bile duct complications in liver transplantation across the ABO barrier. *Ann. Surg.* **218**:152, 1993a.
- SANCHEZ-URDAZPAL, L., GORES, G. J., WARD, E. M., *et al.* Ischemic-type biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* **16**:49, 1992.
- SANCHEZ-URDAZPAL, L., GORES, G. J., WARD, E. M., *et al.* Clinical outcome of ischemic-type biliary complications after liver transplantation. *Transp. Proc.* **25**:1107, 1993b.
- SANCHEZ-URDAZPAL, L., GORES, G. J., WARD, E. M., *et al.* Diagnostic features and clinical outcome of ischemic-type biliary complications after liver transplantation. *Hepatology* **17**:605, 1993c.
- SANCHEZ-URDAZPAL, L., STERIOFF, S., JANES, C., *et al.* Increased bile-duct complications in abo incompatible liver-transplant recipients. *Transp. Proc.* **23**:1440, 1991.
- SANKARY, H. N., MCCHESENEY, L., FRYE, E., *et al.* A simple modification in operative technique can reduce the incidence of nonanastomotic biliary strictures after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* **21**:63, 1995.

- SANKARY, H. N., MCCHESENEY, L., HART, M., *et al.* Identification of donor and recipient risk factors associated with nonanastomotic biliary strictures in human hepatic allografts. *Transp. Proc.* **25**:1964, 1993.
- SAXENA, R., TOKAT, Y., SOIN, A. S., *et al.* Relationship between patterns of hepatobiliary vascular supply and biliary complications in liver-transplantation - an anatomical and clinical analysis. *Transp. Proc.* **27**:1199, 1995.
- SCHLUMPF, R., MOREL, P., LOVERAS, J.J. *et al.* Examination of the hole of the colloids hydroxyethylstarch, dextran, human albumin, and plasma proteins in a modified UW solution. *Transp. Proc.* **23**:2362, 1991.
- SCOTTE, M., DOUSSET, B., CALMUS, Y., *et al.* The influence of cold ischemia time on biliary complications following liver-transplantation. *J. Hepatol.* **21**:340, 1994.
- SHAW Jr., B.W., MARTIN, D.J., MARQUEZ, J.M. *et al.* Venous bypass in clinical liver transplantation. *Ann. Surg.* **200**:524, 1984.
- SHAW Jr., B.W. Surgical and clinical aspects of liver-transplantation and postoperative evaluation of complications. *Sem. Intervent. Radiol.* **3**:115, 1986.
- SHENG, R., SAMMON, J. K., ZAJKO, A. B., & CAMPBELL, W. L. Bile leak after hepatic transplantation: cholangiographic features, prevalence, and clinical outcome. *Radiology* **192**:413, 1994.
- SHERMAN, S., SHAKED, A., CRYER, H. M., *et al.* Endoscopic management of biliary fistulas complicating liver transplantation and other hepatobiliary operations. *Ann. Surg.* **218**:167, 1993.
- SLOOFF, M. J. H., HAAGSMA, E. B., WESENHAGEN, H., *et al.* Surgical complications after orthotopic liver-transplantation (olt). *Transp. Proc.* **18**:1213, 1986.
- SOUBRANE, O. Technique of biliary reconstruction in liver transplantation and surgical treatment of complications. *Ann. Radiol.* **37**:368, 1994.
- STARZL, T.E. & PUTNAM, C.W. Experience in hepatic transplantation. Philadelphia. *W.B. Saunders Company*, 1969.
- STARZL, T.E., IWATSUKI, S. & ESQUIVEL, C.O. Progress in and deterrents to orthotopic liver transplantation; with special reference to survival, resistance to

- hyperacute rejection, and biliary duct reconstruction. *Transp. Proc.* **6**:129, 1974.
- STARZL, T.E., FRANCAVILLA, A., HALGRIMSON, C.G. *et al.* The origin, hormonal nature, and action of hepatotrophic substances in portal venous blood. *Surg. Gynecol. Obstet.* **137**:179, 1973.
- STARZL, T.E., IWATSUKI, S. and ESQUIVEL, C.O. Refinements in the surgical technique of liver transplantation. *Sem. Liver Dis.* **5**:349, 1985
- STARZL, T.E., IWATSUKI, S., VAN THIEL, D.H. *et al.* Evolution of liver transplantation. *Hepatology* **2**:614, 1982.
- STARZL, T.E., KAUPP, A., BROCK, D.R. *et al.* Reconstructive problems in canine liver homotransplantation with special reference to the postoperative role of hepatic venous flow. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1960
- STARZL, T.E., MARCHIORO, T.L., PORTER, K.A. *et al* Factors determining short and long-term survival after orthotopic liver homotransplantation in the dog. *Surgery* **58**:131, 1965.
- STARZL, T.E., MARCHIORO, T.L., VON KAULLA, K.N. *et al.* Homotransplantation of the liver in humans. *Surg. Gynecol. Obstet.* **117**:659, 1963.
- STARZL, T.E., PORTER, K.A., PUTNAM, C.W. *et al.* Orthotopic liver transplantation in 93 patients. *Surg. Gynecol. Obstet.* **142**:487, 1976.
- STARZL, T.E., PUTNAM, C.W., HANSBROUGH, J.F. *et al.* Biliary complications after liver transplantation: with special reference to the biliary cast syndrome and techniques of secondary duct repair. *Surgery* **81**:212, 1977.
- STARZL, T.E.; DEMETRIS, A.J. & VAN THIEL, D. Liver transplantation (first of two parts). *New Engl. J. Med.* **321**:1014, 1989.
- STEGER, V. & KIENE, S. A study on the arterial blood-supply of the extrahepatic bile-ducts in liver grafts. *Zent. Chir.* **117**:448, 1992.
- STIEBER, A. C., AMBROSINO, G., KAHN, D., *et al.* An unusual complication of choledochocholedochostomy in orthotopic liver-transplantation. *Transp. Proc.* **20**:619, 1988.

- STRATTA, R. J., WOOD, R. P., LANGNAS, A. N., *et al.* Diagnosis and treatment of biliary-tract complications after orthotopic liver-transplantation. *Surgery* **106**:675, 1989.
- SZPAKOWSKI, J. L., COX, K., NAKAZATO, P., *et al.* Liver transplantation. Experience with 100 cases. *West. J. Med.* **155**:494, 1991.
- TERBLANCHE, J.; ALLISON, H.F. & NORTHOVER, J.M.A. An ischemic basis for biliary structures. *Surgery* **94**:52, 1983.
- THEILMANN, L., KUPPERS, B., KADMON, M., *et al.* Biliary tract strictures after orthotopic liver transplantation: diagnosis and management. *Endoscopy* **26**:517, 1994.
- THUNE, A., FRIMAN, S., PERSSON, H., *et al.* Raised pressure in the bile ducts after orthotopic liver transplantation. *Transp. Int.* **7**:243, 1994.
- TZAKIS, A.G., GORDON, D., SHAW Jr., B.W. - Clinical presentation of hepatic artery thrombosis after liver transplantation in the cyclosporine era. *Transplantation* **40**:667, 1985.
- VAN THIEL, D. H., FAGIUOLI, S., WRIGHT, H. I., *et al.* Biliary complications of liver transplantation. *Gastroint. Endosc.* **39**:455, 1993.
- VOUGAS V., HEATON, N.D., RELA, M. *et al.* Use of T tube stent in billiary reconstruction during orthotopic liver transplantation - A prospective randomized controlled trial. *HPB Surgery* **6(Suppl.)**:25, 1993.
- WALDRAM, R.; WILLIAMS, R. & CALNE, R.Y. Bile composition and bile cast formation after transplantation of the liver in man. *Transplantation* **19**:382, 1975.
- WALL, W. J., GRANT, D. R., & DUFF, J. H. Biliary-tract reconstruction and complications in liver-transplantation. *Can. J. Surg.* **31**:283, 1988.
- WANG, K. L. & CHEN, C. L. Biliary complications following orthotopic liver transplantation. *Transp. Proc.* **24**:1481, 1992.
- WARD, E. M., WIESNER, R. H., HUGHES, R. W., & KROM, R. A. F. Persistent bile leak after liver-transplantation - biloma drainage and endoscopic retrograde cholangiopancreatographic sphincterotomy. *Radiology* **179**:719, 1991.

- WELCH, C.S. A note on the transplantation of the whole liver in dogs. *Transpl. Bull.* **2**:54, 1955.
- WIECHEL, K. L. Percutaneous transhepatic cholangioscopy in biliary complications after liver-transplantation. *Transp. Proc.* **22**:175, 1990.
- WILLIAMS, R., SMITH, M., SHILKIN, K.B. *et al.* Liver transplantation in man: the frequency of rejection, biliary tract complications, and recurrence of malignancy based on an analysis of 26 cases. *Gastroenterology* **64**:1026, 1973.
- WILSON, B. J., MARSH, J. W., MAKOWKA, L., *et al.* Biliary-tract complications in orthotopic adult liver-transplantation. *Am. J. Surg.* **158**:68, 1989.
- WOLFSSEN, H. C., PORAYKO, M. K., HUGHES, R. H., *et al.* H. Role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography after orthotopic liver transplantation. *Am. J. Gastroent.* **87**:955, 1992.
- WOOD, R. P., ROSENLOF, L. K., SHAW, B. W., *et al.* Complications requiring operative intervention after orthotopic liver-transplantation. *Am. J. Surg.* **156**:513, 1988.
- YANAGA, K. & SUGIMACHI, K. Biliary-tract reconstruction in liver-transplantation. *Surg. Today* **22**:493, 1992.
- YANDZA, T., GAUTHIER, F. & VALAYER, J. Lessons from the first 100 liver transplantations in children at Bicetre Hospital. *J. Ped. Surg.* **29**:905, 1994.
- ZAJKO, A. B., SHENG, R., ZETTI, G. M., *et al.* Transhepatic balloon dilation of biliary strictures in liver-transplant patients - a 10-year experience. *J. Vasc. Intervent. Radiol.* **6**:79, 1995.
- ZAJKO, A. B., ZEMEL, G., SKOLNICK, M. L., *et al.* Percutaneous trans-hepatic cholangiography rather than ultrasound as a screening-test for postoperative biliary complications in liver-transplant patients. *Transp. Proc.* **20**:678, 1988.
- ZAJKO, A.B., BRON, K.M., CAMPBELL, W.L. *et al.* Percutaneous transhepatic cholangiography and biliary drainage after liver transplantation: a five-year experience. *Gastroint. Radiol.* **12**:137, 1987.
- ZAJKO, A.B., CAMPBELL, W.L., BRON, K.M. *et al.* Cholangiography and interventional biliary radiology in adult liver transplantation. *Am. J. Roent.* **144**:127, 1985.

ZEMEL, G., ZAJKO, A. B., SKOLNICK, M. L., *et al.* The role of sonography and trans-hepatic cholangiography in the diagnosis of biliary complications after liver-transplantation. *Am. J. Roent.* **151**:943, 1988.

Abstract

Liver transplantation is the most effective treatment option for patients with end-stage liver disease. Despite improving results, surgical morbidity is still significant, and often relates to the biliary reconstruction.

The aims of this study are to define and compare the incidence of biliary complications after choledococholedocostomy with and without "T" tube and choledococholedocojejunostomy with Roux en Y, and assess the predisposing etiologic factors and the therapeutic options.

Two hundred thirty nine orthotopic liver transplantation were performed in 222 patients who were followed up prospectively, at the Liver Unit-Birmingham. They were divided into three groups according to the type of biliary reconstruction: Group 1 - 110 grafts with choledococholedocostomy with "T" tube, Group 2 - 89 with choledococholedocostomy without "T" tube, and Group 3 - 40 with choledocojejunostomy with Roux en Y.

Forty-four grafts (18,4%) presented with biliary complications, 26 (23,6%) in Group 1, 10 (11,2%) in Group 2, and 8 (20%) in Group 3. There was a statistical difference between Groups 1 and 2 ($p < 0,05$). Bile leaks accounted for 59,1% of the complications followed by obstruction in 38,6%. The use of "T" tube was the only predisposing factor resulting in increase in complications. However, patients were treated conservatively in 42,3% in Group 1, versus 20% and 25% in Groups 2 and 3, respectively. The remainder required radiological or surgical intervention. Two patients died as a result of their biliary complication, one from Group 1 and other from Group 3.

In conclusion, the significant difference between rates of biliary complication in Groups 1 and 2 was due to bile leaks associated with "T" tube removal. The surgical morbidity after liver transplantation can be decreased by abandoning of "T" tubes with choledococholedocostomy.

UNIVERSITY OF CAMBRIDGE CLINICAL SCHOOL

Apêndice 1

DEPARTMENT OF SURGERY

Professor of Surgery
SIR ROY CALNE, F.R.S.



LEVEL 9
ADDENBROOKE'S HOSPITAL
HILLS ROAD
CAMBRIDGE CB2 2QQ

FAX: (0223) 410772/242474
TELEX: 81240 CAMSPL G

DEPARTMENTAL TEL:
(0223) 336976

March 31, 1995

Dear Dr. Ferraz-Neto,

Thank you for your letter. I would be pleased to give you permission to reproduce the figures mentioned in your letter from Calne and Williams, British Medical Journal and Calne, Annals of Surgery.

As far as concepts are concerned, I have always felt that a cut bile duct is an isolated injury and has a notorious reputation for complications going on for years, often ending fatally. Therefore, one should expect troubles with surgical anastomoses of the bile duct. My early feelings strongly supported the retention of the sphincter of Oddi, if possible. Therefore any kind of biliary reconstruction to be saved in the long term should keep the distal recipient duct intact. The subsequent history from a number of centres would now seem to favour duct-to-duct without a stent, or duct to long roux loop provided this is long enough. The fear of the complications of cholangitis does not seem to be as bad a one might have thought.

Yours sincerely,

A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'Roy Calne', written over the typed name.

Sir Roy Calne

Dr. Ben-Hur Ferraz-Neto
Liver Laboratories
Queen Elizabeth Hospital
Birmingham B15 2TH

31.3.95:8A

0121-6272497