



# FATORES DE RISCO PARA COMPLICAÇÕES BILIARES PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO NA AUSÊNCIA DE COMPLICAÇÕES ARTERIAIS

*Risk factors for post-liver transplant biliary complications in the absence of arterial complications*

Aginaldo Soares LIMA<sup>1,2</sup>®, Bárbara Buitrago PEREIRA<sup>3</sup>®, Sven JUNGSMANN<sup>4</sup>®, Carla Jorge MACHADO<sup>5</sup>®, Maria Isabel Toulson Davison CORREIA<sup>1,2</sup>®

**RESUMO - Racional** - Complicações biliares (CB) são os eventos adversos mais frequentes após o transplante de fígado, ocorrendo em até 34% dos procedimentos. **Objetivo:** Identificar fatores de risco modificáveis para o aparecimento de complicações biliares após transplantes de fígado, essenciais para diminuir morbidade. **Método:** Investigação dos dados clínicos, características anatômicas de receptores e doadores e informações sobre a operação de 306 transplantes com artéria hepática pérvia, para identificar fatores de risco associados ao aparecimento de CB. **Resultados:** CB ocorreu em 22,9% após 126 dias (mediana) do transplante. Em análise univariada pacientes do grupo 1 (sem CB, n=236) e grupo 2 (com CB, n=70) não diferiram em suas características gerais. CB esteve relacionada à idade do receptor menor que 40 anos (p=0,029), infecção pelo citomegalovírus (CMV, p=0,021), doença biliar como indicação ao transplante (p=0,018), RNI pré-transplante mais baixo (p=0,009) e diâmetro do ducto biliar  $\leq 3$  mm (p=0,033). Infecções pelo CMV ocorreram mais precocemente em pacientes com CB (p=0,07). Na análise multivariada, somente infecção por ele, INR mais baixo e menor diâmetro do ducto biliar mantiveram correlação com CB. Antigenemia positiva para CMV correlacionou com CB mesmo em títulos inferiores ao cutoff para tratamento. **Conclusões:** CB após transplante hepático esteve relacionada com menores RNI do receptor antes da operação, diâmetro do ducto biliar  $\leq 3$  mm e antigenemia ou manifestação clínica positiva para CMV. Como único fator de risco evitável, tratamento preemptivo para inibição do CMV é sugerido para diminuir morbidade biliar após o transplante.

**DESCRIPTORIOS:** Transplante de fígado. Ductos biliares. Infecções por citomegalovírus.

**ABSTRACT - Background** - Biliary complications (BC) represent the most frequent complication after liver transplantation, up to 34% of cases. **Aim:** To identify modifiable risk factors to biliary complications after liver transplantation, essential to decrease morbidity. **Method:** Clinical data, anatomical characteristics of recipient and donors, and transplant operation features of 306 transplants with full arterial patency were collected to identify risk factors associated with BC. **Results:** BC occurred in 22.9% after 126 days (median) post-transplantation. In univariate analyses group 1 (without BC, n=236) and group 2 patients (with BC, n=70) did not differ on their general characteristics. BC were related to recipient age under 40y (p=0.029), CMV infection (p=0.021), biliary disease as transplant indication (p=0.018), lower pre-transplant INR (p=0.009), and bile duct diameter  $\leq 3$  mm (p=0.033). CMV infections occurred sooner in patients with postoperative biliary complications vs. control (p=0.07). In a multivariate analysis, only CMV infection, lower INR, and shorter bile duct diameter correlated with BC. Positive CMV antigenemia correlated with biliary complications, even when titers lied below the treatment threshold. **Conclusions:** Biliary complications after liver transplantation correlated with low recipient INR before operation, bile duct diameter  $\leq 3$  mm, and positive antigenemia for CMV or disease manifestation. As the only modifiable risk factor, routine preemptive CMV inhibition is suggested to diminish biliary morbidity after liver transplant.

**HEADINGS:** Liver transplantation. Bile ducts. Cytomegalovirus infections.

		Antigenemia CMV			Total
		Positiva		Negativa	
Complicação Biliar	Presente (%)	Ganciclovir (A)	Sem tratamento (B)	Sem tratamento (C)	70
		Ausente (%)			
		14 (31,8%)	4 (57,1%)	52 (20,4%)	
		30 (68,2%)	3 (42,9%)	203 (79,6%)	
	Total	44	7	255	306

Distribuição dos pacientes com e sem complicações biliares, de acordo com antigenemia para CMV e tratamento com ganciclovir

## Mensagem central

A infecção por citomegalovírus pode desempenhar papel no desenvolvimento de complicações biliares após o transplante de fígado e sua prevenção abre boas perspectivas para diminuir essa inconveniente morbidade.

## Perspectiva

O aparecimento de complicações biliares é frequente após transplante de fígado, causando sofrimento ao doente e custos ao sistema de saúde. Análise de importante casuística identificou a infecção ou reativação do citomegalovírus como um fator de risco removível para essa complicação. Sua manifestação, mesmo em títulos muito baixo, relacionou-se ao aparecimento de estenoses e fistulas biliares. A inibição ao aparecimento do vírus traz esperança para diminuir a morbidade pós-transplante.



[www.facebook.com/abcdrevista](http://www.facebook.com/abcdrevista)



[www.instagram.com/abcdrevista](http://www.instagram.com/abcdrevista)



[www.twitter.com/abcdrevista](http://www.twitter.com/abcdrevista)

Trabalho realizado no <sup>1</sup>Instituto Alfa de Gastroenterologia, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil; <sup>2</sup>Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil; <sup>3</sup>Residência em Clínica Médica, Hospital das Clínicas, UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil; <sup>4</sup>Founderslane, Health Berlin, Berlin, Alemanha; <sup>5</sup> Departamento de Medicina Preventiva e Social, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Como citar esse artigo: Lima AS, Pereira BB, Jungmann S, Machado CJ, Correia MITD. Fatores de risco para complicações biliares pós-transplante hepático na ausência de complicações arteriais. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2020;33(3):e1541. DOI: /10.1590/0102-672020200003e1541

## Correspondência

Aginaldo Soares Lima  
E-mail: [ag.soares.lima@gmail.com](mailto:ag.soares.lima@gmail.com);  
[agnaldo@gold.com.br](mailto:agnaldo@gold.com.br)

Financiamento: não há  
Conflito de interesse: não há  
Recebido para publicação: 30/03/2020  
Aceito para publicação: 03/07/2020

## INTRODUÇÃO

Complicações biliares são frequentes em pacientes submetidos a transplante de fígado ortotópico com doador falecido. Elas ocorrem principalmente ao longo do primeiro ano após o transplante, mais frequentemente nos primeiros três meses, com incidência entre 11% e 34%<sup>2,22</sup>. A frequência dessas complicações tem implicações importantes na morbidade do paciente e na pressão sobre serviços de saúde já congestionados.

As complicações biliares mais comuns incluem estenoses, oclusões e fistulas. Elas têm associação íntima com alterações da artéria hepática, tais como estenoses e trombozes<sup>11</sup>. No entanto, complicações biliares não estão restritas a pacientes com lesões arteriais, o que sugere a presença de outros fatores de risco para o desenvolvimento de tais desordens. Pesquisas recentes investigaram a implicação de vários fatores de risco. Os mais comumente citados foram: 1) tipo de anastomose<sup>15,23</sup>; 2) tempo de isquemia morna e fria<sup>5,30</sup>; 3) tipo de solução de preservação<sup>20,30</sup>; 4) transplantes com doador ABO incompatível<sup>17,24</sup>; 5) idade do doador e do receptor<sup>8,19,25,29</sup>; 6) escore do modelo para doenças hepáticas terminais (MELD)<sup>30</sup>; 7) recorrência da hepatite C<sup>13</sup> e 8) infecção pelo citomegalovírus (CMV)<sup>7,12,14</sup>.

O objetivo do presente estudo foi identificar fatores de risco modificáveis para o aparecimento de complicações biliares após transplantes de fígado, o que é essencial para diminuir a morbidade pós-operatória.

## MÉTODO

Este estudo retrospectivo utilizou dados de prontuários médicos de pacientes submetidos a transplantes de fígado entre janeiro de 2007 e dezembro de 2015 no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil. A coleta de dados para análise foi autorizada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE: 64319717.2.0000.5149). Durante o período de estudo, 496 transplantes foram realizados na instituição, mas somente foram analisados os casos de pacientes com idade maior que 18 anos, transplantados com órgão inteiro de doador falecido e seguidos por pelo menos seis meses após o procedimento (n=327 casos; 65,9% do total). Os dados foram extraídos do software Zeus®, dedicado ao registro de transplantes, no qual todos as intercorrências clínicas e intervenções, anteriores e posteriores ao transplante, são registradas.

A técnica padrão do serviço para reconstrução biliar em transplante é a anastomose coledocolédoco terminoterminal, com sutura contínua de polidioxanona (PDS) 6.0 ou 7.0. A escolha de variação na técnica é prerrogativa do cirurgião, para atender à anatomia do enxerto e do receptor. Pacientes com doenças primárias do trato biliar (colangite esclerosante primária ou secundária) e casos de desproporção significativa do diâmetro do ducto biliar do receptor e doador foram submetidos à reconstrução por hepático-jejunostomia em Y de Roux. As anastomoses biliares foram realizadas após a reperfusão arterial do enxerto.

Complicações biliares foram definidas como alterações confirmadas por testes diagnósticos (colangiografia por ressonância magnética e colangiografia endoscópica retrógrada – CPER) e cuja presença requereu intervenção endoscópica, percutânea ou cirúrgica. Pacientes transplantados foram divididos em quatro grupos: 1) ausência de complicações biliares e arteriais (n=236); 2) complicações biliares sem complicações arteriais (n=70); 3) complicações arteriais sem complicações biliares (n=8); e 4) complicações biliares e arteriais (n=13). Nos últimos dois grupos o retransplante de fígado foi frequente, impossibilitando observação por longo prazo do trato biliar. Deste modo, apenas os grupos 1 e 2 (n=306) foram analisados neste estudo. Complicações biliares ocorreram em 22,9% dos pacientes.

Grupo 1 e grupo 2 foram comparados quanto às características demográficas e clínicas de receptor e doador, bem como quanto aos aspectos técnicos da operação. Potenciais fatores de risco analisados foram faixas etárias de doadores e receptores, sexo ao nascimento de receptor e doador, ocorrência de infecção pelo CMV, indicação ao transplante, escore MELD utilizado na seleção para o transplante, gravidade da doença medida pelo escore MELD calculado, grupo sanguíneo, exames laboratoriais do doador (AST, ALT, sódio sérico, HCO<sub>3</sub> e excesso de base - BE), causa da morte encefálica do doador, solução de preservação utilizadas, diâmetro a via biliar do enxerto ( $\leq 3$  mm or  $> 3$  mm), tempo de isquemia fria (TIF) e tempo de isquemia biliar arterial (TIBA). TIF foi o intervalo de tempo entre o clampeamento vascular no doador e a reperfusão portal no receptor e TIBA foi o intervalo de tempo entre a reperfusão portal e arterial do enxerto no receptor.

Os casos foram divididos em idade de pacientes e doadores menor que 40 anos e 40 anos ou mais para comparação de faixas etárias. Infecção pelo CMV foi considerada estar presente quando o resultado da antigenemia (pp65) ou sintomas sugestivos de infecção citomegálica levou ao tratamento com ganciclovir. Pacientes assintomáticos que apresentavam antigenemia com fraca positividade (i.e.  $\leq 2$  leucócitos/100.000) foram monitorados com exames semanais seriados e não receberam tratamento.

### Análise estatística

Variáveis categóricas são apresentadas por suas frequências e comparadas pelo teste do qui-quadrado. Para variáveis numéricas, avaliamos a distribuição da normalidade (teste de Kolmogorov-Smirnov), expressamos como média e desvio-padrão para distribuições normais ou mediana e intervalo interquartil (IIQ) se os dados tinha distribuição não-normal. Comparações de variáveis com distribuição não-normal foram realizadas pelos testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis. Variáveis com distribuição normal foram comparadas pelo teste t de Student. Em todos os casos, as diferenças foram consideradas relevantes para o nível de significância menor que 5% ( $p < 0,05$ ). Todas as comparações que produziram diferenças significativas foram incluídas em análise multivariada com regressão logística binária, juntamente com variáveis com importância clínica que tenham exibido nível de significância menor que 20% ( $p < 0,20$ ). Essas variáveis formaram um modelo multivariado inicial, em que foi feita deleção sequencial daquelas cujo nível de significância não atingisse nível inferior a 5% ( $p < 0,05$ ) pelo teste de Wald. Os resultados com tendência à significância estatística ( $p < 0,10$ ) foram relatados. Foram reportados, na análise de regressão, os odds ratio, intervalos de 95% de confiança e valores de p. Os dados foram analisados com o programa Stata for Mac, versão 12.

## RESULTADOS

### Análise univariada

A amostra compreendeu 219 homens (71,6%) e 87 mulheres (28,4%), com mediana de idade de 53,6 anos (IIQ 44,4-60,2). A indicação ao transplante foi a cirrose hepatocitária (viral, alcóolica ou criptogênica) em 239 casos (78,1%), cirrose biliar em 30 casos (9,8%) cirrose autoimune em 19 casos (6,2%) e outras etiologias em 18 casos (5,9%). Em 57 casos (18,7%) pacientes com vários tipos de doença crônica do fígado tinham carcinoma hepatocelular como indicação principal ao transplante. Os enxertos foram obtidos de doadores masculinos em 62,7% dos casos, com mediana de idade de 35,6 anos (IIQ 22,9-47,2), a maioria tendo sido vítima de trauma (45,8%) ou acidente vascular cerebral (41,0%).

A mediana do tempo de seguimento foi 2221 dias (IIQ 1528,5 – 2903,5) e complicações biliares ocorreram após mediana de 126 dias pós-transplante (IIQ 41,8 – 300,8), equivalente a medianas de aproximadamente seis anos e de 4 meses, respectivamente. Entre os pacientes do grupo 2 (n=70), 67 desenvolveram estenoses do ducto biliar e 10 pacientes desenvolveram fistula biliar, em sete dos quais as fistulas foram associadas à estenose e em três

foram fístulas isoladas. A mediana de tempo até o diagnóstico da estenose foi de 131 dias (IIQ 48,0 – 329,0) e a mediana de tempo até o diagnóstico da fístula foi de 73,5 dias (IIQ 18,8 – 149,3). Outras características clínicas e demográficas da amostra são fornecidas na Tabela 1.

Anastomoses biliares término-terminais foram realizadas em 93,4% dos casos e hepático-jejunostomia em Y de Roux foram realizadas em 6,6% dos casos. O tipo de técnica cirúrgica utilizado

para reconstrução do trato biliar não resultou em diferença na incidência de complicações biliares (p=0,772).

Infecção pelo CMV ocorreu dentro de 35 dias (mediana) após a cirurgia do transplante (IIQ 20,0 – 53,5). Considerando-se cada grupo separadamente, o grupo sem complicações biliares (grupo 1) apresentou infecção pelo CMV em um período mediano de 39 dias (IIQ 25-56), enquanto o grupo com complicações biliares (grupo 2) apresentou em período mediano de 22 dias (IIQ 16-37,

TABELA 1 – Variáveis do receptor, do doador e do período intra-operatório

	Todos os casos n=306 *	Grupo 1 n=236 (77,1%)	Grupo 2 n=70 (22,9%)	P
<b>Variáveis do receptor</b>				
<b>Faixa etária receptor</b>				
<40 anos	56 (18,3%)	37 (15,7%)	19 (27,1%)	0,029
≥40 anos	250 (81,7%)	199 (84,3%)	51 (72,9%)	
<b>Sexo [M/F]</b>	219 (71,6%)/ 87 (28,4%)	168 (71,2%)/ 68 (28,8%)	51 (72,9%)/19 (27,1%)	0,786
<b>CMV IgG (reagente/não reagente)</b>	258 (92,1%)/ 22 (7,9%)	204 (92,7%)/16 (7,3%)	54 (90,0%)/6 (10,0%)	0,587
<b>Infecção pelo CMV</b>	51 (16,7%)	33 (14,0%)	18 (25,7%)	0,021
<b>Grupo diagnóstico</b>				
Autoimune	19 (6,2%)	17 (7,2%)	2 (2,9%)	0,018
Biliar	30 (9,8%)	18 (7,6%)	12 (17,1%)	
Hepatocitário	239 (78,1%)	190 (80,5%)	49 (70,0%)	
Outro	18 (5,9%)	11 (4,7%)	7 (10,0%)	
<b>Grupo de indicação</b>				
Autoimune	19 (6,2%)	17 (7,2%)	2 (2,9%)	0,042
Biliar	30 (9,8%)	18 (7,6%)	12 (17,1%)	
CHC	57 (18,6%)	44 (18,6%)	13 (18,6%)	
Hepatocitário	182 (59,5%)	146 (61,9%)	36 (51,4%)	
Outro	18 (5,9%)	11 (4,7%)	7 (10,0%)	
<b>MELD para alocação</b>	20,0 (17,0-24,0)	20,0 (17,0-24,0)	20,0 (17,0-23,0)	0,412
<b>MELD calculado</b>	18,0 (15,0-22,0)	18,0 (15,0-23,0)	17,5 (15,0-21,0)	0,459
<b>Bilirrubina (mg/dl)</b>	2,9 (1,8-5,0)	2,8 (1,8-5,0)	3,3 (1,8-6,0)	0,482
<b>RNI</b>	1,7 (1,4-2,1)	1,7 (1,5-2,1)	1,6 (1,4-1,9)	0,009
<b>RNI (categorias)</b>				
<1,5	89 (29,1%)	61 (25,9%)	28 (29,1%)	0,029
1,5 a 2,5	168 (54,9%)	139 (58,9%)	29 (41,4%)	
>2,5	49 (16,0%)	36 (15,6%)	13 (18,6%)	
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	0,9 (0,7-1,2)	0,9 (0,7-1,2)	0,9 (0,7-1,2)	0,997
<b>Grupo sanguíneo</b>				
A	129 (42,2%)	96 (40,7%)	33 (47,1%)	0,404
AB	12 (3,9%)	9 (3,8%)	3 (4,3%)	
B	28 (9,2%)	25 (10,6%)	3 (4,3%)	
O	137 (44,8%)	106 (44,9%)	31 (44,3%)	
<b>Fator Rh</b>				
Rh negativo	43 (14,1%)	31 (13,1%)	12 (17,1%)	0,397
Rh positivo	263 (85,9%)	205 (86,9%)	58 (82,9%)	
<b>Variáveis do doador</b>				
<b>Faixa etária doador</b>				
<40 anos	178 (58,2%)	132 (55,9%)	46 (65,7%)	0,145
≥40 anos	128 (41,8%)	104 (44,1%)	24 (34,3%)	
<b>Sexo [M/F]</b>	192 (62,7%)/ 114 (37,3%)	145 (61,4%)/ 91 (38,6%)	47 (67,1%)/ 23 (32,9%)	0,386
<b>AST (U/l)</b>	57,0 (35,0-101,5)	58 (35,0-101,0)	50,5 (37,0-109,0)	0,598
<b>ALT (U/l)</b>	40,0 (29,0-71,0)	40,0 (28,0-71,0)	48,0 (31,0-65,0)	0,173
<b>HCO<sub>3</sub> (mEq/l)</b>	21,6±4,4	21,7±4,3	20,9±4,6	0,221
<b>Excesso de Base (mmol/l)</b>	-3,5±4,8	-3,3±4,8	-4,2±4,7	0,204
<b>Sódio (mEq/l)</b>	147,3±10,7	147, ±11,0	147,4±9,6	0,968
<b>Variáveis do procedimento cirúrgico</b>				
<b>Tempo de isquemia fria (min)</b>	501,5 (431,3-640,0)	499,5 (429,9-631,0)	509,6 (434,7-663,0)	0,510
<b>Tempo de isquemia biliar arterial (min)</b>	46,0 (39,3-60,8)	47,0 (40,0-61,0)	46,0 (35,0-60,0)	0,445
<b>Solução de preservação</b>				
Celsior	51 (17,4%)	42 (18,4%)	9 (13,8%)	0,740
HTK	95 (32,4%)	72 (31,6%)	23 (35,4%)	
IGL1	34 (11,6%)	25 (11,0%)	9 (13,8%)	
UW	113 (38,6%)	89 (39,0%)	24 (36,9%)	
<b>Diâmetro do ducto biliar (doador)</b>				
≤ 3 mm	33 (13,0%)	21 (10,6)	12 (21,4)	0,033
> 3 mm	221 (87,0%)	177 (89,4)	44 (78,6)	
<b>Tipo de anastomose</b>				
Biliar término-terminal	256 (93,4%)	200 (93,0%)	56 (94,9%)	0,772
Hepaticojejunostomia	18 (6,6%)	15 (7,0%)	3 (5,1%)	

\* Nem todos os dados estavam disponíveis para algumas variáveis

Tabela 1). A comparação entre os dois grupos mostrou tendência à ocorrência mais precoce da infecção por CMV em pacientes que desenvolveram complicações biliares ( $p=0,07$ ; Tabela 2).

**TABELA 2** – Intervalo de tempo entre o transplante e a infecção citomegálica

	Todos os casos n=306	Grupo 1 n=236 (77,1%)	Grupo 2 n=70 (22,9%)	p
Intervalo transplante-CMV (dias)	35,0 (20,0 - 53,5)	39,0 (25,0 - 56,0)	22 (16,0 - 37,0)	0,07

Pacientes que apresentaram antigenemia positiva para CMV ( $n=51$ ) foram divididos em 2 subgrupos de acordo com a necessidade de tratamento com ganciclovir. Não houve diferença entre o grupo de pacientes tratados e o de não-tratados com relação à incidência de complicações biliares ( $p=0,226$ ). Entretanto, quando o grupo de pacientes sem manifestação de CMV no sangue foi comparado com o grupo de antigenemia positiva em baixos títulos (sem indicação para tratamento com ganciclovir), houve incidência mais elevada de complicações biliares nestes últimos ( $p=0,040$ ). O tratamento da infecção pelo CMV com ganciclovir intravenoso esteve associado a menor incidência de complicações biliares, em índices que podem ser considerados similares ao daqueles pacientes sem infecção, embora a significância estatística tenha indicado apenas uma tendência ( $p=0,091$ ; Tabela 3).

**TABELA 3** – Distribuição dos pacientes com e sem complicações biliares, de acordo com antigenemia para CMV e tratamento com ganciclovir

		Antigenemia CMV			Total
		Positiva		Negativa	
Complicação Biliar		Sem Ganciclovir (A)		Sem tratamento (B)	Total
		Presente (%)	4 (57,1%)	52 (20,4%)	
Biliar	Ausente (%)	14 (31,8%)	3 (42,9%)	203 (79,6%)	236
	Total	44	7	255	306

A vs. B -  $p=0,226$ . B vs. C -  $p=0,040$  - Odds Ratio 5,205 intervalo de confiança 95% 1,13-23,98. A vs. C -  $p=0,091$

#### Análise multivariada

Para a análise multivariada as seguintes variáveis foram incluídas: grupo de indicação ao transplante ( $p=0,042$ ), grupo diagnóstico ( $p=0,018$ ), faixa etária do doador ( $p=0,145$ ), faixa etária do receptor ( $p=0,029$ ), infecção pelo CMV ( $p=0,021$ ), RNI pré-transplante do receptor ( $p=0,009$ ) e diâmetro do ducto biliar do doador  $\leq 3$  mm ( $p=0,033$ ). As variáveis infecção pelo CMV, RNI do receptor e diâmetro do ducto biliar permaneceram como fatores associados à ocorrência de complicações biliares (Tabela 4).

**TABELA 4** – Análise multivariada incluindo variáveis com diferenças significantes quando comparados pacientes com e sem complicações biliares

Variáveis	OR (CI 95%)	p
RNI (ref: 1,5 a 2,5)		
<1,5	2,2 (1,1; 4,2)	0,020
>2,5	1,4 (0,5; 3,7)	0,470
Infecção CMV (ref: ausente)	2,6 (1,3; 5,2)	0,007
Diâmetro do ducto biliar (ref: <3 mm)	0,44 (0,20; 0,98)	0,046

OR=odds ratio; CI95%=95% intervalo de confiança \* $p<0,05$ ;

Um receptor com RNI <1,5 imediatamente antes do transplante esteve associado a aumento no risco de complicações biliares, quando comparado ao de pacientes com RNI entre 1,5 e 2,5 (OR=2,2;  $p=0,020$ ). Nenhuma diferença foi observada para RNI >2,5 e RNI 1,5-2,5 (OR=1,4;  $p=0,470$ ).

Infecção pelo CMV esteve positivamente associada à

ocorrência de complicações biliares (OR=2,6;  $p=0,007$ ). Finalmente, um ducto biliar >3mm no doador esteve negativamente associado a complicações biliares. A chance de complicações biliares quando o diâmetro do ducto era maior que 3mm foi 56% mais baixa que daqueles com diâmetro  $\leq 3$  mm (OR=0,44;  $p=0,046$ ).

## DISCUSSÃO

Complicações que ocorrem após procedimentos cirúrgicos são frequentemente atribuídas a questões técnicas. Entretanto, as técnicas de anastomoses biliares são insuficientes para explicar os casos frequentes de estenoses e fístulas, que representam as complicações que mais ocorrem após transplantes de fígado, acometendo até 34% dos pacientes<sup>2</sup>. É possível que existam diferentes fatores envolvidos na gênese destes eventos pós-transplante; entretanto, os resultados encontrados na literatura são variados e contraditórios. Apoiado no grande número de potenciais fatores que têm sido associados às complicações biliares pós-transplante e na variedade dos resultados obtidos, oferecemos uma larga coorte de pacientes que receberam órgãos de doadores jovens para contribuir na elucidação deste assunto desafiador<sup>6,9</sup>.

Variações da técnica cirúrgica têm sido testadas com o intuito de reduzir a incidência de estenoses e fístulas biliares<sup>18</sup>. Para alguns autores, a colédoco-jejunoostomia esteve relacionada a maior frequência de complicações (especialmente estenose anastomótica) quando comparada com a anastomose biliar término-terminal<sup>15,23</sup>. No presente estudo esta diferença não foi observada.

O estado clínico e as características demográficas de doadores são frequentemente suspeitados como causa no desenvolvimento de complicações biliares. Feng et al.<sup>8</sup> mostraram que doadores com idade maior que 60 anos estiveram relacionados a maior número de complicações biliares e menor sobrevida do enxerto. Outros autores confirmaram a relação de idade mais avançada de doadores com a incidência de complicações biliares<sup>19,25,27,29</sup>, alguns dos quais diferenciaram estenoses anastomóticas de não anastomóticas. A média de idade de nossos jovens doadores (mediana=35,6 anos) parece ser diferente da população de doadores europeus (apenas 58% estão abaixo de 50 anos) e americanos<sup>1,27</sup>. Entretanto, neste estudo, nem a idade do receptor nem a do doador permaneceram como fator associado a complicações biliares após análise multivariada.

Neste estudo, a etiologia da doença hepática não influenciou o aparecimento de alterações na drenagem biliar. Com relação a exames laboratoriais, um valor baixo do RNI do receptor, imediatamente antes do transplante, foi identificado como um fator de risco ( $p=0,020$ ) para desenvolvimento subsequente de complicações biliares. Este achado não foi encontrado em nenhum outro estudo. Entretanto, a natureza retrospectiva da presente investigação não nos permite elucidar o mecanismo causal desta relação.

Infecção pelo CMV e sua relação com uma maior incidência de complicações biliares tem sido objeto de discussão<sup>3,7,9,10</sup>. Neste aspecto, chama a atenção a alta porcentagem de indivíduos sorologicamente positivos para CMV no Brasil chama - uma prevalência de 80% a 100% - quando comparada com prevalência de 40% a 60% em países desenvolvidos<sup>21,26,31</sup>. Entretanto, a natureza da relação de infecção ativa e complicações biliares é controversa, possivelmente devido às diferentes formas utilizadas para detecção da infecção - alguns estudos utilizam critérios clínicos enquanto outros utilizam positividade de antigenemia ou detecção de material viral em amostras de sangue ou em biopsias de fígado (reação em cadeia da polimerase - PCR)<sup>16</sup>. Uma padronização da detecção do CMV no trato biliar poderia produzir resultados mais consistentes<sup>3</sup>. Gotthardt et al.<sup>10</sup> identificaram a infecção pelo CMV como fator de risco utilizando a identificação do DNA viral na bile de pacientes transplantados como método de detecção. No presente estudo, a análise multivariada indicou

frequência mais elevada de infecção pelo CMV em indivíduos que desenvolveram complicações biliares ( $p=0,007$ ). Além disso, subgrupos de pacientes com antigenemia positiva, tratados ou não, tiveram a mesma incidência de complicações biliares. Desta forma, a inovação que acrescentamos ao conhecimento atual diz respeito aos pacientes com antigenemia positiva para CMV, mas abaixo do limiar que indica necessidade de tratamento. Este subgrupo teve mais complicações biliares quando comparado aos pacientes com antigenemia negativa. Esta observação sugere valor no tratamento preemptivo com ganciclovir em todos os pacientes ou, pelo menos, para qualquer nível detectável de antigenemia encontrado após o transplante, para prevenir tais complicações. Complicações biliares não tem sido pesquisada em publicações que envolvem profilaxia ou tratamento preemptivo<sup>12</sup>. De maneira específica, nenhuma comparação foi encontrada para o subgrupo de pacientes com antigenemia pp65 ou PCR positivo em baixos títulos e sua relação com complicações biliares.

Limitações deste estudo incluem sua natureza retrospectiva, que poderia comportar vies de informação, mostrando correlação sem prover evidência causal. Entretanto, em nosso serviço, complicações pós-transplante são prospectivamente inseridas em um software dedicado ao transplante, o que aumenta a confiabilidade no registro dos dados obtidos. Outra limitação foi o uso da antigenemia pelo pp65 como ferramenta para detecção do CMV no lugar de métodos para detecção direta da viremia pelo CMV.

A identificação destes fatores pode auxiliar equipes de transplante a tomar atitudes preventivas para reduzir o impacto das complicações biliares precoces. O baixo RNI pré-transplante e o estreito diâmetro do ducto biliar do enxerto não são fatores controláveis, mas sua presença deve alertar para um monitoramento próximo para detecção de complicações biliares e instituir seu tratamento. Manifestação do CMV, por outro lado, é fator modificável. Este estudo justifica o uso de ganciclovir para todos os pacientes com antigenemia positiva para CMV, incluindo os casos que se encontram abaixo dos valores limítrofes que usualmente indicam tratamento preemptivo. Outra alternativa seria considerar o uso de everolimus, um conhecido imunossupressor que inibe o CMV<sup>4,28</sup>. Entretanto, outras investigações podem ser necessárias para confirmar que o vírus citomegálico seja fator de risco para complicações biliares pós transplante.

## CONCLUSÃO

Em nossa população, três importantes fatores de risco estiveram associados a complicações biliares pós transplante hepático: 1) baixo RNI imediatamente antes do transplante; 2) diâmetro do ducto biliar do doador  $\leq 3$  mm; e 3) a ocorrência de qualquer título de antigenemia positiva ou manifestação da doença citomegálica nos primeiros seis meses após o transplante.

## REFERÊNCIAS

- Adam R, Karam V, Cailliez V, JG OG, Mirza D, Cherqui D, et al. 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) - 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int*. 2018;31(12):1293-317.
- Akamatsu N, Sugawara Y, Hashimoto D. Biliary reconstruction, its complications and management of biliary complications after adult liver transplantation: a systematic review of the incidence, risk factors and outcome. *Transpl Int*. 2011;24(4):379-92.
- Bittermann T, Goldberg DS. Cytomegalovirus and posttransplant biliary complications: Elusive offender or innocent bystander? *Liver Transpl*. 2013;19(10):1062-4.
- Bowman LJ, Brueckner AJ, Doligalski CT. The Role of mTOR Inhibitors in the Management of Viral Infections: A Review of Current Literature. *Transplantation*. 2018;102(2S Suppl 1):S50-s9.
- ColonnaJO, 2nd, Shaked A, Gomes AS, Colquhoun SD, Jurim O, McDiarmid SV, et al. Biliary strictures complicating liver transplantation. Incidence, pathogenesis, management, and outcome. *Ann Surg*. 1992;216(3):344-50; discussion 50-2.
- Costabeber AM, Lionco LC, Marroni C, Zanotelli ML, Cantisani G, Brandao A. D-MELD does not predict post-liver transplantation survival: a single-center experience from Brazil. *Ann Hepatol*. 2014;13(6):781-7.
- Egawa H, Inomata Y, Uemoto S, Asonuma K, Kiuchi T, Fujita S, et al. Biliary anastomotic complications in 400 living related liver transplantations. *World J Surg*. 2001;25(10):1300-7.
- Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DeRoy MA, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant*. 2006;6(4):783-90.
- Gastaca M, Matarranz A, Martinez L, Valdivieso A, Ruiz P, Ventoso A, et al. Risk factors for biliary complications after orthotopic liver transplantation with T-tube: a single-center cohort of 743 transplants. *Transplant Proc*. 2014;46(9):3097-9.
- Gotthardt DN, Senft J, Sauer P, Weiss KH, Flechtenmacher C, Eckerle I, et al. Occult cytomegalovirus cholangitis as a potential cause of cholestatic complications after orthotopic liver transplantation? A study of cytomegalovirus DNA in bile. *Liver Transpl*. 2013;19(10):1142-50.
- Greiff F, Bronsther OL, Van Thiel DH, Casavilla A, Iwatsuki S, Tzakis A, et al. The incidence, timing, and management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Ann Surg*. 1994;219(1):40-5.
- Halme L, Hockerstedt K, Lautenschlager I. Cytomegalovirus infection and development of biliary complications after liver transplantation. *Transplantation*. 2003;75(11):1853-8.
- Horster S, Bauerlein FJ, Mandel P, Raziourrou B, Hopf C, Stemmler HJ, et al. Influence of hepatitis C virus infection and high virus serum load on biliary complications in liver transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2013;15(3):306-13.
- Kim JM, Kim SJ, Joh JW, Kwon CH, Shin M, Kim EY, et al. Early and delayed onset cytomegalovirus infection of liver transplant recipients in endemic areas. *Transplant Proc*. 2010;42(3):884-9.
- Kochhar G, Parungao JM, Hanouneh IA, Parsi MA. Biliary complications following liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2013;19(19):2841-6.
- Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation*. 2018;102(6):900-31.
- Lo CM, Shaked A, Busuttil RW. Risk factors for liver transplantation across the ABO barrier. *Transplantation*. 1994;58(5):543-7.
- Lopez-Andujar R, Oron EM, Carregato AF, Suarez FV, Herraiz AM, Rodriguez FS, et al. T-tube or no T-tube in cadaveric orthotopic liver transplantation: the eternal dilemma: results of a prospective and randomized clinical trial. *Ann Surg*. 2013;258(1):21-9.
- Lue A, Solanas E, Baptista P, Lorente S, Araiz JJ, Garcia-Gil A, et al. How important is donor age in liver transplantation? *World J Gastroenterol*. 2016;22(21):4966-76.
- Mangus RS, Fridell JA, Vianna RM, Milgrom MA, Chestovich P, Chihara RK, et al. Comparison of histidine-tryptophan-ketoglutarate solution and University of Wisconsin solution in extended criteria liver donors. *Liver Transpl*. 2008;14(3):365-73.
- Matos SB, Meyer R, Lima, F.W.M. Seroprevalence of cytomegalovirus infection among healthy blood donors in Bahia State, Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010;32(1):45-9.
- Mejia GA, Olarte-Parra C, Pedraza A, Rivera JB, Benavides CA. Biliary Complications After Liver Transplantation: Incidence, Risk Factors and Impact on Patient and Graft Survival. *Transplant Proc*. 2016;48(2):665-8.
- Neuhaus P, Blumhardt G, Bechstein WO, Steffen R, Platz KP, Keck H. Technique and results of biliary reconstruction using side-to-side choledochocholedochostomy in 300 orthotopic liver transplants. *Ann Surg*. 1994;219(4):426-34.
- Sanchez-Urdazpal L, Batts KP, Gores GJ, Moore SB, Sterioff S, Wiesner RH, et al. Increased bile duct complications in liver transplantation across the ABO barrier. *Ann Surg*. 1993;218(2):152-8.
- Serrano MT, Garcia-Gil A, Arenas J, Ber Y, Cortes L, Valiente C, et al. Outcome of liver transplantation using donors older than 60 years of age. *Clin Transplant*. 2010;24(4):543-9.
- SouzaMA, PassosAM, Treitinger A, SpadaC. Seroprevalence of cytomegalovirus antibodies in blood donors in southern, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2010;43(4):359-61.
- Sundaram V, Jones DT, Shah NH, de Vera ME, Fontes P, Marsh JW, et al. Posttransplant biliary complications in the pre- and post-model for end-stage liver disease era. *Liver Transpl*. 2011;17(4):428-35.
- Tan L, Sato N, Shiraki A, Yanagita M, Yoshida Y, Takemura Y, et al. Everolimus delayed and suppressed cytomegalovirus DNA synthesis, spread of the infection, and alleviated cytomegalovirus infection. *Antiviral Res*. 2019;162:30-8.
- Thorsen T, Aandahl EM, Bennet W, Olausson M, Ericzon BG, Nowak G, et al. Transplantation With Livers From Deceased Donors Older Than 75 Years. *Transplantation*. 2015;99(12):2534-42.
- Welling TH, Heidt DG, Englesbe MJ, Magee JC, Sung RS, Campbell DA, et al. Biliary complications following liver transplantation in the model for end-stage liver disease era: effect of donor, recipient, and technical factors. *Liver Transpl*. 2008;14(1):73-80.
- Zuhair M, Smit GSA, Wallis G, Jabbar F, Smith C, Devleeschauwer B, et al. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. *Reviews in medical virology*. 2019:e2034.