

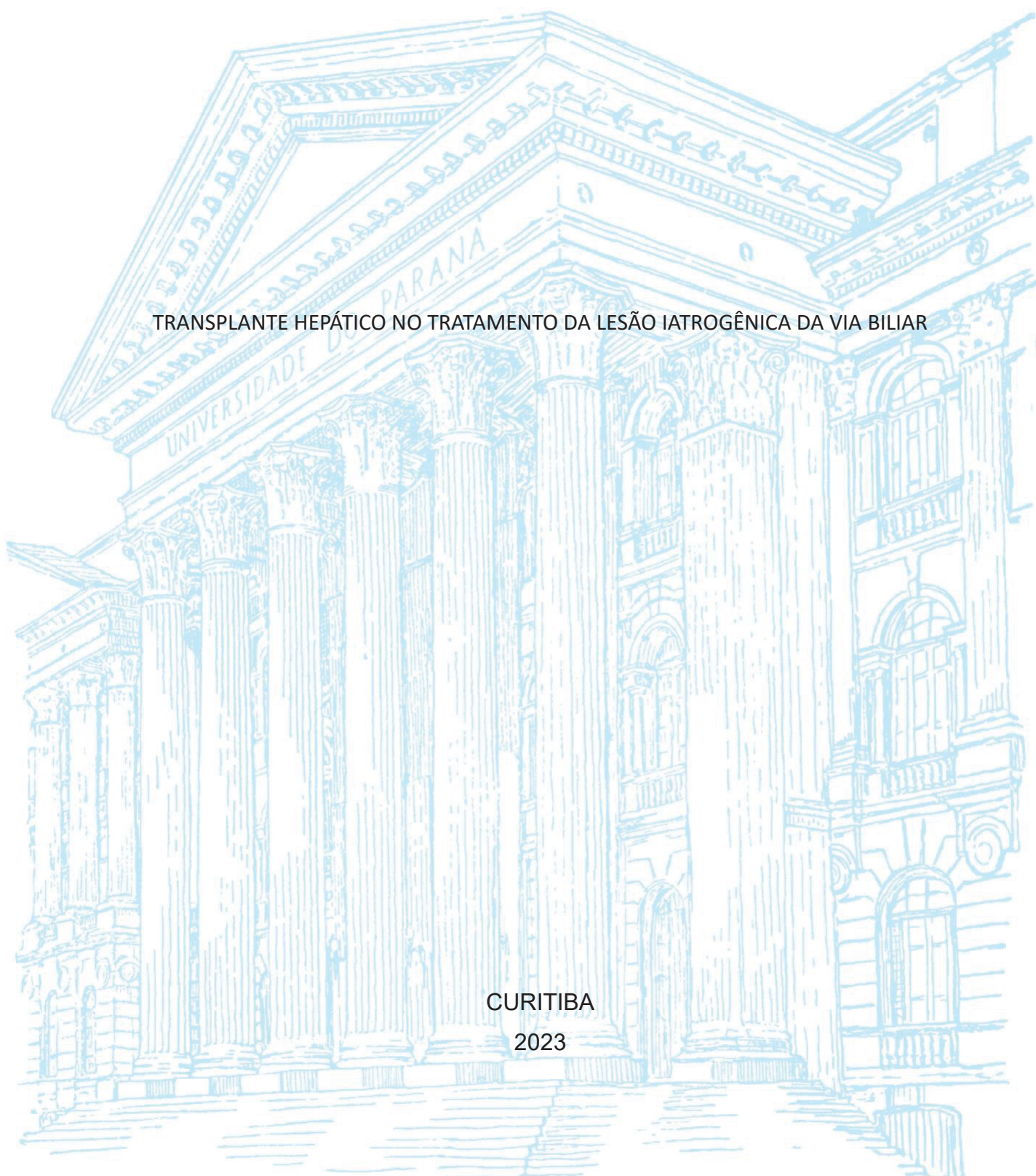
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

JOÃO OTÁVIO VARASCHIN ZENI

TRANSPLANTE HEPÁTICO NO TRATAMENTO DA LESÃO IATROGÊNICA DA VIA BILIAR

CURITIBA

2023



JOÃO OTÁVIO VARASCHIN ZENI

TRANSPLANTE HEPÁTICO NO TRATAMENTO DA LESÃO IATROGÊNICA DA VIA BILIAR

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre, Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica do Departamento de Cirurgia, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.
Orientador: Dr. Júlio Cezar Uili Coelho

CURITIBA

2023

Z54 Zeni, João Otavio Varaschin
Transplante hepático no tratamento da lesão iatrogênica da via biliar [recurso eletrônico] / João Otavio Varaschin Zeni. – Curitiba, 2020.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Júlio Cezar Uili Coelho

Coorientador: Prof. Dr. Marco Costa

1. Transplante de fígado. 2. Colectomia. 3. Cirose hepática biliar. I. Coelho, Júlio Cezar Uili. II. Costa, Marco. III. Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO SISTEMA DE BIBLIOTECAS/UFPR
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, BIBLIOTECÁRIA: RAQUEL PINHEIRO COSTA
JORDÃO CRB 9/991

TERMO DE APROVAÇÃO



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA (CLÍNICA
CIRÚRGICA) - 40001018018P0

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA (CLÍNICA CIRÚRGICA) da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **JOÃO OTÁVIO VARASCHIN ZENI** intitulada: **TRANSPLANTE HEPÁTICO NO TRATAMENTO DA LESÃO IATROGÊNICA DA VIA BILIAR**, sob orientação do Prof. Dr. **JULIO CEZAR UILI COELHO**, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua aprovação no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 28 de Novembro de 2023.

JULIO CEZAR UILI COELHO
Presidente da Banca Examinadora

JULIO CESAR WIEDERKEHR
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

ANTÔNIO CARLOS LIGOCKI CAMPOS
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Dedico este trabalho à minha família. Aos meus pais, Jaqueline e Clementino Zeni Neto por me darem as bases de quem sou hoje. A minha futura esposa, Maria Alice, pelo amor, companheirismo e suporte no dia a dia.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, que me ajudou a superar os obstáculos e sempre esteve comigo na caminhada até aqui.

Aos meus pais, Jaqueline e Clementino Zeni Neto por todos os ensinamentos, amor e carinho que sempre me deram, formando quem sou hoje.

A minha futura esposa, Maria Alice, pelo amor, incentivo e paciência, me fazendo acreditar que posso mais do que imagino.

Ao Prof. Dr. Júlio Coelho, exemplo inquestionável de vida ética e científica, orientador da minha tese de mestrado, que pela sua paciência e sabedoria mostrou-me os caminhos a serem seguidos para superar os inevitáveis obstáculos da pesquisa médica.

Ao Prof. Dr. Clementino Zeni Neto, doutor em Clínica Cirúrgica, meu pai, pela confiança em mim depositada e pelo apoio científico prestado.

Ao Prof. Dr. Marco Aurélio Raeder Costa, doutor em Clínica Cirúrgica, coorientador da minha tese de mestrado, pelo apoio prestado e inigualável cordialidade.

A minha equipe de trabalho pela determinação, organização e conhecimentos compartilhados.

A Universidade Federal do Paraná e ao Complexo Hospital de Clínicas – UFPR, essenciais no meu processo de formação profissional e pelo que aprendi ao longo dos anos.

Ao Hospital Nossa Senhora das Graças, pela compreensão e livre acesso aos dados, que foram fundamentais para a realização desse trabalho.

A todos os meus professores, por todos os conselhos e ensinamentos, pela ajuda e pela paciência com os quais guiaram o meu aprendizado.

“O que realmente conta na vida não é apenas o fato de termos vivido; é a diferença que fizemos nas vidas dos outros que determina a importância da nossa própria vida.”

Nelson Mandela

RESUMO

Objetivo: Avaliar os resultados dos nossos pacientes que foram submetidos a transplante hepático por lesão iatrogênica do ducto biliar. **Métodos:** todos os pacientes que foram submetidos a transplante hepático para tratamento de complicações da lesão do ducto biliar foram incluídos no estudo. Os prontuários e protocolos de estudo desses pacientes foram analisados retrospectivamente para determinar características demográficas e clínicas, tratamento e desfecho dos pacientes. **Resultados:** de um total de 846 transplantes hepáticos realizados, 12 (1,4%) foram por lesão iatrogênica de via biliar: 10 (83,3%) ocorreram durante colecistectomia, 1 (8,3%) após quimioembolização e 1 (8,3%) durante laparotomia para controle de sangramento abdominal. A colecistectomia foi realizada por via aberta em 8 pacientes e por via laparoscópica em dois. Havia 8 mulheres (66,7%) e 4 homens (33,3%), com média de idade de $50,6 \pm 13,1$ anos (variação de 23 a 70 anos). Todos os transplantes foram realizados com fígados de doadores cadavéricos. O tempo operatório médio foi de $565,2 \pm 106,2$ minutos (variação de 400-782 minutos). A reconstrução biliar foi realizada com hepaticojejunostomia em Y de Roux em 11 pacientes e coledococoledocostomia em um. Sete pacientes morreram (58,3%) e cinco (41,7%) estavam vivos durante um seguimento médio de 100 meses (variação de 18 a 118 meses). **Conclusão:** o transplante hepático em pacientes com lesão iatrogênica das vias biliares é um procedimento complexo com elevada morbimortalidade. Entretanto é a única opção terapêutica definitiva quando já existe cirrose biliar secundária e insuficiência hepática crônica.

Palavras-chave: Transplante de Fígado. Colecistectomia. Cirrose Hepática. Cirrose Hepática Biliar secundária.

ABSTRACT

Objective: To assess the outcomes of our patients who were subjected to LT for iatrogenic bile duct injury. **Methods:** All patients who underwent LT for treatment of complications of biliary duct injury were included in the study. Medical records and study protocols of these patients were retrospectively analyzed to determine demographic and clinical characteristics, treatment, and outcome of the patients. **Results:** Of a total of 846 liver transplants performed, 12 (1.4%) were due to iatrogenic bile duct injury: 10 (83.3%) occurred during cholecystectomy, 1 (8.3%) following chemoembolization, and 1 (8.3%) during laparotomy to control abdominal bleeding. Cholecystectomy was performed by open access in 8 patients and by laparoscopic access in two. There were 8 female (66.7%) and 4 male (33.3%) with a mean age of 50.6 ± 13.1 years (range 23 to 70 years). All transplants were performed with livers from cadaveric donors. The mean operative time was 558.2 ± 105.2 minutes (range, 400-782 minutes). Biliary reconstruction was performed with Roux-en-Y hepaticojejunostomy in 11 patients and choledochocholedochostomy in one. Seven patients died (58.3%) and five (41.7%) were alive during a mean follow up of 100 months (range 18 to 118 months). **Conclusion:** liver transplantation in patients with iatrogenic bile duct injury is a complex procedure with elevated morbimortality. However, it is the only definitive therapeutic option when there is already secondary biliary cirrhosis and chronic liver failure.

Keywords: Liver Transplantation. Cholecystectomy. Liver Cirrhosis. Secondary Biliary Liver Cirrhosis.

LISTA DE ABREVIATURAS

- **LDB:** LESÃO DO DUCTO BILIAR
- **TH:** TRANSPLANTE HEPÁTICO
- **CPTH:** COLANGIOGRAFIA PERCUTÂNEA TRASNSHEPÁTICA
- **CPRE:** COLANGIOGRAFIA ENDOSCÓPICA RETRÓGRADA.
- **MELD:** MODEL FOR END STAGE LIVER DISEASE

LISTA DE IMAGENS

- **FIGURA 1** (PÁG. 23): ANASTOMOSE BILIAR TÉRMINO-TERMINAL
- **FIGURA 2** (PÁG. 24): ANASTOMOSE HEPATICOJEJUNOSTOMIA EM Y DE ROUX

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
1.1 OBJETIVOS.....	16
2 REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1 DEFINIÇÃO.....	18
2.2 DIAGNÓSTICO.....	18
2.2.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA.....	18
2.2.2 EXAMES LABORATORIAIS.....	19
2.2.3 EXAMES DE IMAGEM.....	19
2.2.3.1 ULTRASSONOGRRAFIA.....	19
2.2.3.2 TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA.....	19
2.2.3.3 COLANGIORRESSONÂNCIA.....	19
2.2.3.4 COLANGIOGRAFIA INTRAOPERATÓRIA.....	20
2.2.3.5 COLANGIOGRAFIA ENDOSCÓPICA RETRÓGRADA (CPRE)	20
2.2.3.6 COLANGIOGRAFIA PERCUTÂNEA TRANSHEPÁTICA (CPTH)	20
2.2.3.7 COLANGIOSCOPIA.....	20
2.3 GRAVIDADE	21
2.4 TRATAMENTO.....	21
2.4.1 MANEJO CONSERVADOR.....	22
2.4.2 MANEJO ENDOSCÓPICO E PERCUTÂNEO.....	22
2.4.3 MANEJO CIRÚRGICO.....	22
2.4.3.1 REPARO SIMPLES.....	23
2.4.3.2 ANASTOMOSE TÉRMINO-TERMINAL.....	23
2.4.3.3 HEPATICOJEJUNOSTOMIA EM Y DE ROUX.....	24
2.4.3.4 TRANSPLANTE HEPÁTICO.....	24

2.5 PREVENÇÃO.....	24
2.6 SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO.....	25
3 MATERIAIS E MÉTODOS:.....	26
4 RESULTADOS:.....	27
5 DISCUSSÃO:.....	33
6 CONCLUSÃO:.....	39
REFERÊNCIAS.....	41
APÊNDICE 1 – MANUSCRITO EM INGLÊS.....	46
ANEXO 1 - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA:.....	63
ANEXO 2 – TERMO DE CONCORDÂNCIA DAS UNIDADES ENVOLVIDAS.....	68
ANEXO 2.1 – TERMO DE CONCORDÂNCIA CHC- UFPR.....	68
ANEXO 2.2 – TERMO DE CONCORDÂNCIA HNSG.....	69
ANEXO 3 – ACEITE EDITORIAL DE PUBLICAÇÃO.....	70

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A lesão iatrogênica do ducto biliar é uma complicação grave com consequências importantes não somente para o paciente, mas também para sua família, cirurgião e hospital (BARBIER et al., 2014; PESCE A. et al., 2019; JUNG DH et al., 2020). Embora a colecistectomia seja de longe a principal causa de lesão iatrogênica do ducto biliar, outras causas importantes são relatadas, incluindo operações no andar superior do abdômen e procedimentos percutâneos ou endoscópicos. A colecistectomia é o procedimento cirúrgico intra-abdominal mais comum em todo o mundo, com incidência estimada de lesão do ducto biliar (LDB) entre 0,3-0,6% (SCHREUDER AM et al., 2020; COELHO JCU et al., 2019; KOPPATZH et al., 2021). Quando a lesão evolui com estenose biliar, resulta em exposição crônica da membrana canalicular aos ácidos biliares hepatotóxicos o que leva a um processo de proliferação ductal e inflamação portal juntamente com fibrogênese, conhecido como reação ductal e consequente fibrose local e colestase. Nesse contexto, dependendo do grau de estenose e do tempo de evolução, pode ocorrer cirrose biliar secundária com uma incidência estimada que pode variar de 7 a 25% dos casos (de'ANGELIS N et al., 2021; THERHO P et al., 2021).

A maioria das complicações que apresentam estenose da via biliar é tratada inicialmente com dilatação endoscópica e/ou transparietohepática, muitas vezes, com colocação de próteses na via biliar, dependendo do grau de estenose (THERHO P et al., 2021; COHEN HT et al., 2019). Nos casos de falha do tratamento com esses métodos, a terapia cirúrgica torna-se imperativa. A hepaticojejunostomia em Y de Roux é a operação mais utilizada, com taxa de sucesso de 79% a 93% dos casos (PESCE A. et al., 2019; SCHREUDER AM et al., 2020; COHEN HT et al., 2019). O bom resultado relacionado a esse procedimento depende do local da estenose, sendo que o prognóstico é pior nos casos de lesões mais altas na via biliar, algumas vezes acima da placa hilar. Entretanto, alguns pacientes evoluem para complicações incapacitantes, como colangite recorrente, cálculos biliares, cirrose biliar secundária e doença hepática terminal com insuficiência hepática crônica. O transplante hepático (TH) pode representar a única opção curativa para o manejo de estenoses biliares crônicas

decorrentes de lesão da via biliar complicada (de SEBASTIAÑES et al., 2008; GARCIA C R et al., 2017; ONCEL D et al., 2006; TSAPARAS P et al., 2021). Existem poucas publicações sobre transplante hepático em pacientes com LDB (de SEBASTIAÑES et al., 2008; GARCIA C R et al., 2017; ONCEL D et al., 2006; TSAPARAS P et al., 2021; ADDEO P et al., 2013; ROBERTSON AJ et al., 1998; LUBIKOWSKI J et al., 2012). No Brasil, há apenas 2 manuscritos com uma pequena série de casos sobre esse importante assunto (FONSECA NETO OCL et al., 2017) SILVA FILHO JFRE et al., 2019).

1.1 OBJETIVO

O objetivo do presente estudo é avaliar os resultados dos pacientes que foram submetidos a Transplante hepático por complicações de lesões da via biliar no Serviço de Transplante hepático do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e no Hospital Nossa Senhora das Graças de Curitiba.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DEFINIÇÃO

A lesão iatrogênica do ducto biliar refere-se a danos causados aos ductos biliares como resultado de intervenção cirúrgica, mais comumente durante cirurgias envolvendo o fígado, vesícula biliar ou pâncreas, ou outras formas de procedimentos como por exemplos endoscópicos ou quimioembolização (SCHREUDER AM et al., 2020; COELHO JCU et al., 2019; KOPPATZH et al., 2021).

Múltiplos fatores podem contribuir para a ocorrência de uma lesão, incluindo erros cirúrgicos, técnica inadequada, visualização inadequada das estruturas da região da via biliar extra-hepática, variações anatômicas ou mesmo avaliação pré-operatória inadequada (DOLAN JP et al., 2005).

2.2 DIAGNÓSTICO:

O diagnóstico de lesões iatrogênicas do ducto biliar envolve uma combinação de avaliação clínica, exames laboratoriais, estudos de imagem e, às vezes, procedimentos invasivos para avaliar com precisão a extensão e a gravidade da lesão (EMARA MH et al., 2021; de'ANGELIS N et al., 2021).

No caso de estenoses decorrentes de lesão iatrogênica da via biliar, devem ser estabelecidos exatamente o grau de estenose, bem como o local. Além disso, todas as intervenções já realizadas em busca do reparo da lesão devem ser analisadas adequadamente, visando uma maior eficácia de novos procedimentos. Também devemos avaliar corretamente os casos de estenoses crônicas que já apresentam cirrose biliar secundária e que são candidatos a realização de transplante hepático como única forma de tratamento nessa fase de evolução de determinadas situações (de'ANGELIS N et al., 2021).

2.2.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA:

Uma avaliação clínica completa é essencial para identificar sinais ou sintomas que possam indicar uma lesão do ducto biliar. Dentre eles, pacientes

podem apresentar dor abdominal, icterícia, febre, perda de peso inexplicável e alterações na drenagem biliar. (de'ANGELIS N et al., 2021;)

2.2.2 EXAMES LABORATORIAIS

A dosagem de transaminases, enzimas canaliculares e bilirrubinas podem fornecer informações valiosas sobre a função hepática global do fígado. Na presença de obstrução biliar valores aumentados poderão ser evidenciados. (de'ANGELIS N et al., 2021).

2.2.3 EXAMES DE IMAGEM

2.2.3.1 ULTRASSONOGRRAFIA

O ultrassom é um método de imagem não invasivo que pode detectar a dilatação do ducto biliar, extravasamentos de bile que ocorrem logo após a ocorrência da lesão, sendo que nesse caso essa situação pode ser diagnosticada poucas horas após o procedimento, além de outras. (de'ANGELIS N et al., 2021).

2.2.3.2 TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

Este método pode auxiliar na visualização de lesões do ducto biliar, extravasamentos de bile para a cavidade abdominal, coleções intra-abdominais e complicações associadas. Essas alterações podem ser detectadas pouco tempo depois da ocorrência da lesão. Na fase crônica, onde já existe estenose da via biliar, a colangiopressonância pode ser um método com maior acurácia e melhor definição (de'ANGELIS N et al., 2021).

2.2.3.3 COLANGIORRESSONÂNCIA

É uma técnica de ressonância magnética especializada que permite avaliação adequada da anatomia dos ductos biliares e pancreático. Esse exame pode fornecer imagens detalhadas dos ductos biliares e detectar anormalidades.

Atualmente, consiste no exame de escolha para o diagnóstico principalmente onde já existe estenose da via biliar, pois demonstra o local e o grau da lesão, para que assim seja feita uma avaliação adequada e programação do tratamento mais efetivo (de'ANGELIS N et al., 2021).

2.2.3.4 COLANGIOGRAFIA INTRA-OPERATÓRIA

Nos casos em que há suspeita de lesão do ducto biliar já durante o ato cirúrgico, a colangiografia intraoperatória deve ser realizada. Nesses casos, deve-se estabelecer o diagnóstico correto do tipo de lesão, se lesão parcial ou total da via biliar e também o local da lesão para que possa ser realizado o tratamento mais correto (de'ANGELIS N et al., 2021).

2.2.3.5. COLANGIOPANCREATOGRÁFIA ENDOSCÓPICA RETRÓGRADA (CPRE)

A CPRE pode ser utilizada para diagnóstico de lesões da via biliar em alguns casos, mas sua maior relevância consiste em seu potencial arsenal terapêutico. Nesses casos é possível realizar procedimentos como a papilotomia, inserção de próteses e dilatações de estenoses da via biliar. Apresentam ainda o benefício de poderem ser utilizadas múltiplas vezes no tratamento das estenoses crônicas. (de'ANGELIS N et al., 2021).

2.2.3.6 COLANGIOGRAFIA TRANSHEPÁTICA PERCUTÂNEA (CPTH)

Atualmente utilizado como procedimento terapêutico, muito útil nos pacientes com estenose da via biliar. Permite a dilatação de estenoses, inserção de próteses e sucessivas dilatações. Pode ser especialmente aplicável nos pacientes com estenose da anastomose hepaticojejunal (THERHOP et al., 2021).

2.2.3.7 COLANGIOSCOPIA

Técnica avançada que consiste na visualização endoscópica da via biliar através da papila duodenal. É possível também realizar biópsias nos casos

de estenoses para avaliação de possibilidade de neoplasia associada à estenose. (de'ANGELIS N et al., 2021; THERHOP et al., 2021)

2.3 GRAVIDADE

A gravidade das lesões iatrogênicas das vias biliares pode variar, desde lesões menores que podem ser tratadas de forma conservadora até lesões mais graves que requerem intervenção cirúrgica. É sempre muito importante a identificação da lesão o mais precoce possível. As lesões, quando identificadas no momento da ocorrência da lesão, devem ser tratadas imediatamente e o prognóstico está diretamente ligado ao tipo de lesão, a identificação imediata e a possível correção conforme a lesão. Lesões pequenas e parciais podem ser tratadas de forma conservadora, com sutura primária da lesão e drenagem para monitorar possíveis fístulas. Pode ser necessário correção da lesão e inserção de um dreno de Kehr. Nos casos de secção total ou até mesmo perda de segmento da via biliar, se faz necessário reconstrução com anastomose da via biliar do tipo colédoco-coledocostomia ou então tipo anastomose bilio-digestiva com hepaticojejunostomia em Y de Roux (de'ANGELIS N et al., 2021).

2.4 TRATAMENTO

O grande desafio no manejo destes pacientes está relacionado aos casos de estenoses crônicas que já foram submetidos a várias abordagens cirúrgicas, endoscópicas e /ou radiológicas. Em alguns casos, os pacientes podem evoluir para estenoses totais com intensa fibrose, esgotando todos os métodos possíveis de tratamento desta patologia, sendo necessário muitas vezes a drenagem biliar. Alguns pacientes evoluem também para cirrose biliar secundária e insuficiência hepática crônica. Esses pacientes possuem como única opção nessa fase a realização de Transplante hepático. Isso demonstra a extrema gravidade e complexidade das lesões das vias biliares, caracterizando uma catástrofe que deve ser sempre evitada. Nos casos complexos, uma abordagem multidisciplinar envolvendo cirurgiões hepatobiliares, endoscopistas, gastroenterologistas e radiologistas intervencionistas pode ser necessária para

tratar a lesão de forma eficaz. Podemos definir o tratamento de algumas formas descritas a seguir (de'ANGELIS N et al., 2021).

2.4.1 MANEJO CONSERVADOR

Manejo conservador: para lesões menores que resultam em pequenos extravasamentos, o manejo conservador pode envolver a drenagem da cavidade na região sub-hepática e cuidados de suporte clínico. Essa abordagem pode ser eficaz nos casos em que há uma lesão pequena sem causar obstrução significativa da via biliar (de'ANGELIS N et al., 2021).

2.4.2 MANEJO ENDOSCÓPICO E PERCUTÂNEO

O Manejo endoscópico e percutâneo tem por objetivo facilitar com métodos menos invasivos a drenagem biliar. Utilizam frequentemente a inserção de "stents" e muitas vezes alguns pacientes nessa condição são submetidos a várias intervenções endoscópicas com dilatações e inserções de "stents" e procedimentos percutâneos, também onde são realizadas dilatações e colocação de próteses nas estenose sou cateteres do tipo "Piggy-tail" (de'ANGELIS N et al., 2021).

2.4.3 MANEJO CIRÚRGICO

O reparo cirúrgico depende diretamente do momento da identificação da lesão, extensão e local da lesão. Lesões parciais do ducto biliar, podem ser tratadas com sutura e drenagem da cavidade abdominal ou até mesmo, sutura e inserção de dreno de Kehr para drenagem da via biliar. Quando isso ocorre, esse dreno permanece por um período mínimo de três semanas (de'ANGELIS N et al., 2021;).

As lesões com transecção completa representam definitivamente um grande desafio para tratamento. Podem levar a sérias consequências, inclusive a longo prazo, necessidade de transplante hepático (de SEBASTIAÑES et al., 2008; GARCIA C R et al., 2017; ONCEL D et al., 2006; TSAPARAS P et al., 2021). A abordagem cirúrgica depende da extensão e localização da lesão. O

reparo cirúrgico pode ser realizado usando técnicas abertas ou procedimentos minimamente invasivos, como cirurgia laparoscópica ou robótica.

2.4.3.1 REPARO SIMPLES

O reparo simples é apropriado para lesões sem envolvimento do eletrocautério envolvendo menos de 50% do diâmetro do ducto biliar. Em alguns casos, principalmente em lesões laterais e posteriores, pode-se utilizar um dreno de kehr. (de'ANGELIS N et al., 2021;)

2.4.3.2 ANASTOMOSE TÉRMINO-TERMINAL

Anastomoses término-terminais são comuns no transplante de fígado em adultos, mas usadas com menos frequência em lesões iatrogênicas do ducto biliar devido à frequência de danos teciduais associados. Em lesões de transecção aguda sem perda significativa de tecido ou envolvimento da confluência do ducto hepático, é possível uma anastomose primária livre de tensão. A vantagem da anastomose primária é um retorno mais fisiológico do fluxo biliar em comparação com a hepaticojejunostomia. Entretanto, uma parcela significativa destas correções evolui para estenoses e necessitam tratamentos adicionais. A anastomose ducto-ducto pode ser viável, associada com drenagem com dreno de Kehr (de'ANGELIS N et al., 2021;).

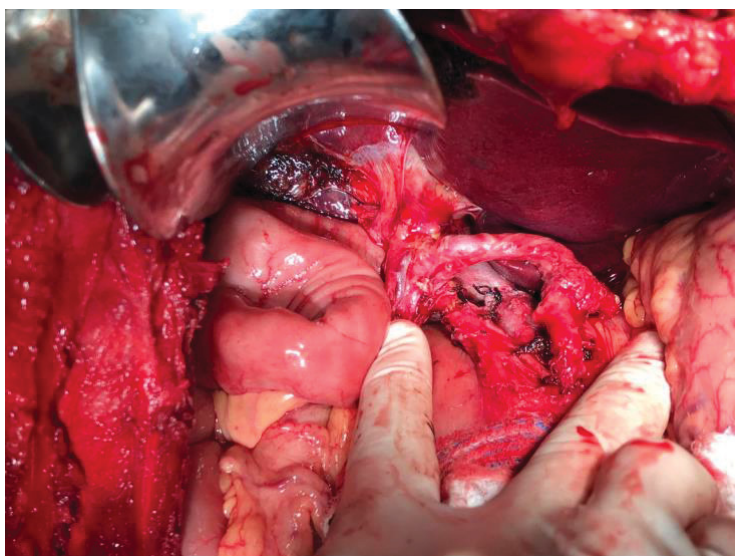


FIG 1. Anastomose término-terminal da via biliar

2.4.3.3 HEPATICOJEJUNOSTOMIA EM Y DE ROUX

A hepatojejunostomia em Y de Roux é a operação mais utilizada, com taxa de sucesso de 79% a 93% dos casos. É possível realizar uma anastomose livre de tensão, com vascularização adequada e pouco dano no epitélio biliar. Normalmente utiliza-se PDS 6-0 ou 7-0 com pontos separados ou contínuos. (PESCE A. et al., 2019; SCHREUDERN AM et al., 2020; COHEN HT et al., 2019).

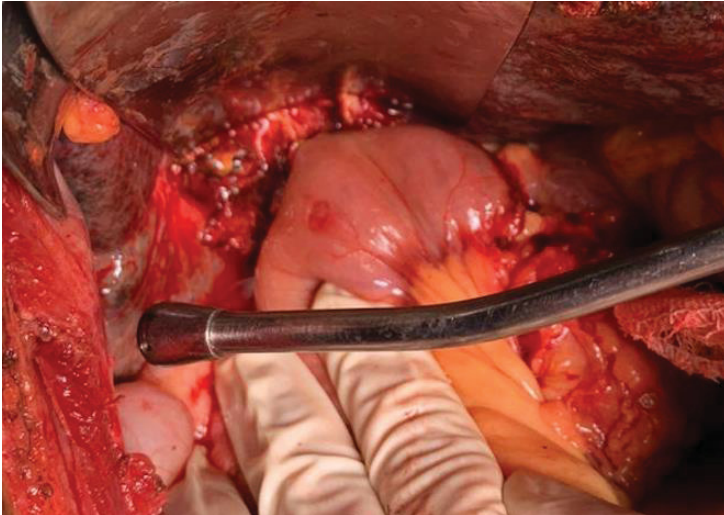


FIG 2. Hepaticojejunostomia em Y de Roux.

2.4.3.4 TRANSPLANTE HEPÁTICO

É um tratamento eficaz, indicado naqueles pacientes com cirrose biliar secundária e insuficiência hepática crônica que geralmente já foram submetidos a várias intervenções terapêuticas. Nesses casos observamos altas taxas de morbimortalidade (GARCIA C et al., 2017).

2.5 PREVENÇÃO

A prevenção de lesões iatrogênicas do ducto biliar envolve planejamento cirúrgico cuidadoso, técnica meticulosa, atenção extrema para a anatomia das vias biliares e vesícula biliar e uso adequado de tecnologias de imagem quando necessário como por exemplo a colangiografia intraoperatória. Cuidado e muita atenção são imprescindíveis para identificação correta das estruturas dessa região e priorizar a segurança do paciente, além de permitir

planejamento de medidas para minimizar o risco de lesões durante procedimentos envolvendo os ductos biliares (de'ANGELIS N et al., 2021;).

2.6 SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO

Vários sistemas de classificação foram desenvolvidos para descrever lesões iatrogênicas do ducto biliar, sendo os sistemas de classificação de Bismuth e Strasberg os mais comumente usados. O sistema de classificação de Strasberg abrange e expande o sistema de classificação original de Bismuth e foi desenvolvido em uma tentativa de caracterizar melhor as lesões do ducto biliar na era laparoscópica (LUBIKOWSKI J et al., 2012)

Type	Criteria
A	Leakage from the cystic duct or minor duct in gallbladder fossa
B	Occlusion of aberrant hepatic duct
C	Transection of aberrant hepatic duct (without concomitant occlusion)
D	Injury to the common hepatic or CBD lateral wall without transection
E1	Transection ≥ 2 cm from the confluence of the hepatic ducts
E2	Transection < 2 cm from the confluence of the hepatic ducts
E3	Transection involving the confluence of the hepatic ducts with continued right and left ductal communication
E4	Transection resulting in the destruction of the hepatic confluence (and no communication between left and right hepatic ducts)
E5	Aberrant right hepatic duct injury and CHD injury

Lubikowski J, Chmurowicz T, Post M, Jarosz K, Białek A, Milkiewicz P, Wójcicki M. Liver transplantation as an ultimate step in the management of iatrogenic bile duct injury complicated by secondary biliary cirrhosis. Ann Transplant. 2012 Apr-Jun;17(2):38-44.

MATERIAIS E MÉTODOS

MATERIAIS E MÉTODOS

Todos os transplantes hepáticos realizados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná e no Hospital Nossa Senhora das Graças, Curitiba, Brasil, no período de setembro de 1991 a dezembro de 2020 foram revisados. Todos os pacientes submetidos a TH para tratamento de complicações do LDB foram incluídos no presente estudo. Os prontuários e protocolos de estudo desses pacientes foram analisados retrospectivamente.

Foram obtidos e analisados os seguintes dados: idade, gênero, indicação de transplante, grupo sanguíneo, causa do LDB, presença de lesão vascular associada, classificação da LDB de acordo com Strasberg- Bismuth, escore MELD (Model for End-stage Liver Disease) no momento do transplante, tratamentos prévios percutâneos, endoscópicos e cirúrgicos realizados, achados e complicações operatórias, tipo de transplante, resultado do transplante e resultado anatomopatológico do fígado removido. Os valores foram expressos como média \pm DP (desvio padrão). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (Protocolo número de aprovação CAAE 40205120.2.1001.0096). O consentimento informado foi dispensado devido ao desenho não intervencionista e retrospectivo do estudo. Todos os pesquisadores assinaram um acordo de uso de dados para garantir o sigilo dos dados e o seu uso ético.

RESULTADOS

RESULTADOS

De um total de 846 TH realizados, 12 (1,4%) foram por cirrose biliar avançada secundária a LDB iatrogênica. Todos os 12 pacientes foram encaminhados de outros hospitais.

Havia 8 mulheres (66,7%) e 4 homens (33,3%) com média de idade de 50,6 ± 13,1 anos (variação de 23 a 70 anos). Em relação à tipagem sanguínea, 7 receptores eram do tipo sanguíneo O, 2 do tipo B e 3 do tipo A. O escore MELD médio determinado no dia do transplante foi de 24,2± 4,34 (variação de 19 a 34) (Tabela 1).

Tabela 1 - Dados Demográficos e Clínicos, Tratamento e Resultado do Transplante Hepático de Pacientes com Lesão do Ducto Biliar.

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Idade no dia da LDB	50	23	70	52	39	47	57	50	53	68	32	36
Gênero	Masc	Masc	Fem	Fem	Fem	Fem	Masc	Masc	Fem	Fem	Fem	Fem
Procedimento que causou a LDB	Quimio	CA	Lap	CA	CA	CA	CA	CA	CA	CA	CL	CL
Tipo de lesão (Classificação Strasberg)	E3	E3	E2	E1	E2	E1	E1	E2	E2	E2	E2	E2
Número de procedimentos endoscópicos	2	2	0	5	1	4	0	1	4	6	4	4
Número de procedimentos radiológicos	3	1	3	4	4	3	6	1	4	2	3	1
Número de procedimentos cirúrgicos	3	1	2	2	1	2	1	2	2	2	2	1
Tempo da LDB ao TH (meses)	60	90	78	54	93	80	96	23	54	24	120	58
Escore de MELD no dia do TH	23	27	23	21	20	19	34	27	28	24	22	23
Tipo de reconstrução biliar no TH	HJ	C-C	HJ	HJ	HJ	HJ	HJ	HJ	HJ	HJ	HJ	HJ
Duração do TH (min)	615	620	565	580	540	660	450	535	782	470	320	520
Resultado do TH	Óbito	Óbito	Óbito	Óbito	Vivo	Vivo	Óbito	Óbito	Óbito	Vivo	Vivo	Vivo

LDB: lesão do ducto biliar; TH: transplante hepático; MELD: model for end-stage liver disease; Masc: masculino; Fem: feminino; Quimio: quimioembolização; Lap: laparotomia; CA: colecistectomia aberta; CL: colecistectomia laparoscópica; C-C: coledococoledocostomia; HJ: Hepaticojejunostomia.

A causa mais comum de LDB foi lesão iatrogênica durante colecistectomia (n=10; 83,3%) por laparotomia (n=8) ou laparoscopia (n=2). Um paciente (8,3%) apresentou lesão do ducto biliar intra-hepático direito após quimioembolização e 1 (8,3%) apresentou lesão do ducto hepático comum durante laparotomia realizada para controle de sangramento causado por ferimento por arma branca no hilo hepático.

A lesão foi no ducto hepático comum em 7 pacientes (58,3%), no ducto colédoco em 3 (25%), no ducto hepático intra-hepático direito em 1 (8,3%) e em ambos os ductos hepáticos direito e esquerdo em 1 (8,3%). Os pacientes foram classificados de acordo com a classificação de Strasberg com modificação do Bismuth do tipo E2 em 7 pacientes (58,3%), tipo E1 em 3 (25%) e tipo E3 em 2 (16,7%). A artéria hepática direita foi ligada em 1 paciente (8,3%). Lesão da veia porta não foi registrada.

A lesão do ducto biliar foi identificada durante a colecistectomia em 6 pacientes (50%). Desses seis pacientes, quatro foram tratados com hepaticojejunostomia em Y de Roux e posteriormente evoluíram com estenose da anastomose e necessitaram de intervenções radiológicas e endoscópicas com colocação de “stents”. Foram necessárias trocas do “stents” nesses 4 pacientes. A média de troca de cateter foi de 4,67 vezes (variação, 4 - 6). Um paciente foi submetido a sutura primária da lesão e teve que ser submetido a cinco procedimentos de colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPRE), e posteriormente foi submetida a hepaticojejunostomia em Y de Roux, que culminou na necessidade de outras 3 intervenções radiológicas com colangiografia percutânea trans-hepática (CPTH). Outro paciente foi tratado inicialmente com drenagem externa com dreno de Penrose e foi encaminhado ao serviço de transplante hepático. Este paciente foi submetido a hepaticojejunostomia em Y de Roux em um mês e posteriormente também necessitou de 2 intervenções radiológicas com CPTH devido a estenose da anastomose.

Nos seis pacientes restantes (50%), a lesão foi diagnosticada apenas no pós-operatório do procedimento onde ocorreu a lesão. Quatro pacientes foram submetidos a CPRE com média de 4,67 (variação, 4 - 6) procedimentos devido a estenoses e para realização de dilatações e colocação de “stents”. Posteriormente, esses pacientes necessitaram de hepaticojejunostomia em Y de Roux e outros procedimentos radiológicos e endoscópicos em decorrência de estenoses que não tiveram resolução apesar de vários procedimentos endoscópicos e radiológicos. A média de troca de cateter foi de 3 (variação, 2 - 4). Um paciente foi submetido a hepaticojejunostomia 4 dias após o ferimento

por arma branca. Posteriormente necessitou de 3 procedimentos radiológicos com CPTH onde foram realizadas dilatações e colocação de colocação de cateter do tipo “Piggy tail”. Estes procedimentos foram necessários devido a estenoses cicatriciais na anastomose da hepaticojejunostomia.

Em apenas 1 paciente, que foi submetido a 4 sessões de quimioembolização, devido a tentativa de citorredução tumoral para adequação em critérios de transplante, foi necessário drenagem cirúrgica de um bilioma, 3 procedimentos radiológicos com CPTH, 2 procedimentos endoscópicos, além de outras drenagens cirúrgicas. Apesar de todos os tratamentos realizados, todos esses pacientes desenvolveram estenose biliar recorrente e consequente cirrose biliar secundária com insuficiência hepática avançada e foram submetidos a transplante hepático. O tempo médio desde o diagnóstico da lesão da via biliar e até o Transplante hepático foi de $62,1 \pm 35,4$ meses (variação, 23-120 meses).

Todos os transplantes foram realizados com fígados de doadores cadavéricos. O tempo operatório médio foi de $558,2 \pm 105,2$ minutos (variação, 400 - 782). A reconstrução biliar foi realizada com hepaticojejunostomia em Y de Roux em 11 pacientes e coledococoledocostomia em um paciente.

Transfusão operatória de concentrado de hemácias foi necessária em todos os pacientes, com média de $6,78 \pm 1,61$ unidades (variação de 5 a 10). Uma média de $5,9 \pm 2,76$ unidades (variação, 1 - 10) de plasma e de $4,3 \pm 3,46$ unidades (variação, 0 - 10) de plaquetas foram transfundidas.

Nos primeiros 30 dias após a cirurgia, houve necessidade de transfusão de $3,4 \pm 2,66$ (variação 0 - 8) de concentrado de hemácias, de $3,6 \pm 4,52$ (variação, 0 - 14) de plasma e $2,2 \pm 3,45$ (variação, 0 -10) de plaquetas.

Houve complicação biliar com fístula em apenas 1 paciente. Este paciente foi submetido a hepaticojejunostomia que evoluiu com fístula no pós- operatório imediato. Insuficiência renal aguda pós- operatória ocorreu em 4 pacientes.

Dos 12 pacientes, 7 morreram (58,3%) 3 nas primeiras 24 horas por choque hemorrágico refratário e os outros 4 nos primeiros 6 meses após o transplante por insuficiência renal aguda, hemorragia digestiva e choque séptico

de origem pulmonar. Os outros cinco (41,7%) pacientes estavam vivos até a conclusão do presente estudo com seguimento médio de 100 meses (variação de 18 a 118 meses).

O exame anatomopatológico mostrou cirrose hepática e dilatação ductal importante em todos os pacientes.

DISCUSSÃO

DISCUSSÃO

A LDB é uma das complicações cirúrgicas abdominais mais graves e temidas. É um evento potencialmente devastador para o paciente. As complicações incluem fístula que pode levar a estenoses biliares cicatriciais, colangite recorrente, cirrose biliar secundária e insuficiência hepática (GARCIA et al., 2017; ARDILES V et al., 2011; PARRILA P et al., 2014). Os pacientes com LDB, além do grave problema para a integridade de sua saúde, também apresentam estresse emocional e financeiro importante com grave comprometimento da qualidade de vida, muitas vezes por muitos anos ou mesmo por toda a vida. Além disso, o índice de demandas judiciais nesses casos é bastante expressivo. (DE SEBASTIAÑES et al., 2008; LAUTERIO A et al., 2017; VILATOBÁ et al., 2022).

Cerca de 80 a 90% das LDB ocorrem em pacientes submetidos à colecistectomia (GARCIA C et al., 2017; CHICHE L et al., 2022). Atualmente, a taxa de LDB é semelhante em pacientes submetidos à colecistectomia aberta ou laparoscópica e varia entre 0,1 e 0,6% (JUNG DH et al., 2016; de SEBASTINES E et al., 2008; SERRANO OK et al., 2022; LEALEL et al., 2016). No entanto, a colecistectomia laparoscópica está associada a lesões mais graves devido à localização mais proximal da lesão na árvore biliar e à frequente associação com lesão vascular (JUNG DH et al., 2016; de SEBASTINES E et al., 2008). Vários outros procedimentos cirúrgicos no abdome superior também podem causar LDB, como hepatectomia, gastrectomia, cirurgias pancreáticas, linfadenectomia e derivação portocava (JUNG DH et al., 2016; SCHREUDER AM et al., 2020). Além desses procedimentos, cirurgias devido a trauma no andar superior do abdômen também pode levar as lesões da via biliar, ou ainda lesões podem ocorrer pelo próprio trauma seja ele contuso (menos frequentemente) ou traumas ocasionados por arma branca ou arma de fogo. As estenoses biliares também foram relatadas após radioterapia, radioablação, quimioembolização, injeção de substâncias esclerosantes e cirurgias para grandes úlceras duodenais hemorrágicas. (SCHREUDER AM et al., 2020; ARDILES V et al., 2011).

Semelhante a outros estudos, a principal causa de LDB em nossa série foi a colecistectomia. Embora o risco de LDB seja baixo em pacientes

submetidos à colecistectomia, em geral essa operação é a principal causa de LDB, pois a colecistectomia é a operação abdominal mais realizada em todo o mundo (COELHO JCU et al., 2019). A maioria dos estudos, incluindo o nosso, mostra que a taxa de LDB é maior no gênero feminino, pois a colecistectomia é realizada 3 a 4 vezes mais comumente nesse gênero devido à maior prevalência de cálculos biliares no gênero feminino (COELHO JCU et al., 2019; ONCEL D et al., 2006).

Ao contrário das publicações dos EUA e da Europa, mas semelhante a outro estudo brasileiro, a maioria de nossos pacientes foi inicialmente submetida à colecistectomia aberta (PESCE A et al., 2019; DOLAN JP et al., 2005; COHEN HT et al., 2019; GARCIA CR et al., 2017; SILVA FILHO JFRE et al., 2019). Possivelmente, esta observação se deve ao fato de que a maioria de nossos pacientes foi operado inicialmente em hospitais de pequeno porte, onde a maioria das colecistectomias é realizada por laparotomia ou pelo menos era na época da realização das cirurgias onde ocorreram as lesões.

O tratamento adequado da LDB depende do intervalo de tempo de reconhecimento da lesão, sua extensão, condição clínica do paciente e disponibilidade de equipamentos adequados e especialistas hepatobiliares experientes (SCHREUDER AM et al., 2020; KOPPATZ H et al., 2021; GARCIA CR et al., 2017). Uma equipe multidisciplinar, incluindo endoscopista experiente, radiologista intervencionista e cirurgião hepatobiliar, é de suma importância para alcançar o melhor resultado. Idealmente, o paciente deve ser encaminhado para um centro com experiência em cirurgia hepatobiliar complexa. Como atualmente a maioria dos cirurgiões tem maior experiência com procedimentos laparoscópicos do que com operações por laparotomia, pode ser mais adequado encaminhar os pacientes com LDB para uma instituição de referência apropriada (KOPPATZ H et al., 2021; DOLAN JP et al., 2005).

Alguns fatores como demora no estabelecimento do diagnóstico correto, encaminhamento tardio ao centro terciário de referência em cirurgia hepatobiliar, lesão na junção do ducto biliar direito e esquerdo ou acima dela, lesões vasculares simultâneas e realização de múltiplos procedimentos cirúrgicos

prévios para tratamento da LDB tem um impacto negativo no resultado a longo prazo do tratamento da LDB (SCHREUDER AM et al., 2020; KOPPATZ H et al.,2021; GARCIA CR et al., 2017; LEALE L et al.,2016). Alguns pacientes com LDB associada a lesão grave da artéria hepática e da veia porta podem desenvolver insuficiência hepática aguda devido à necrose hepática maciça e necessitar de transplante hepático de emergência (KOPPATZ H et al.,2021; de SEBASTINES E et al., 2008; SILVA FILHO JFRE et al., 2019).

Em nossa experiência, todos os nossos 12 pacientes que foram submetidos à TH por LDB tiveram múltiplas sessões de tratamento endoscópico e radiológico. Todos os pacientes também tiveram pelo menos um procedimento cirúrgico. Hepaticojejunostomia em Y de Roux foi a operação mais comum.

Vários autores também demonstraram que, muitas vezes, são necessários múltiplos procedimentos endoscópicos, radiológicos e cirúrgicos para tratar as LDB maiores e suas complicações (GARCIA CR et al., 2017; SILVA FILHO JFRE et al., 2019; CHICHE L et al., 2022). Apesar dessas diversas opções terapêuticas, alguns pacientes evoluem para estado crítico devido a complicações secundárias à cirrose biliar e insuficiência hepática crônica. O transplante hepático pode ser a única opção de tratamento final para esses pacientes.

Em nossa série, o intervalo de tempo médio entre o LDB e o TH foi longo, aproximadamente seis anos. Este longo tempo possivelmente reflete o extenso período de tempo necessário para o parênquima hepático progredir para cirrose hepática avançada, falência e também pelo fato de que esses pacientes são submetidos invariavelmente a vários procedimentos endoscópicos, radiológicos e cirúrgicos ao longo do tempo o que explica esse período prolongado até o aparecimento de cirrose biliar e insuficiência hepática crônica. Chiche et al. e Silva Filho et al também relataram um longo intervalo de tempo entre a ocorrência de LDB e TH.

Embora a LDB seja uma indicação incomum de TH, este é um assunto de grande importância, pois pode ocorrer em pacientes que foram inicialmente operados por uma doença benigna ou eventualmente devido a trauma abdominal

ou ainda a outros procedimentos como por exemplo a quimioembolização. A taxa de TH por LDB é variável na literatura internacional (PARRILA P et al., 2014). Em Revisão Nacional do Banco de Dados da UNOS dos Estados Unidos, Garcia et al. relataram que dos 101.238 transplantes de fígado realizados no período de 1994 a 2014, 61 (0,06%) estavam relacionados a LDB. A taxa de TH por LDB foi de 0,13% (30 de 23.329 TH) em 11 centros de TH franceses (CHICHE L et al., 2022). Em Buenos Aires, Argentina, de Santibañes et al. descreveram a maior taxa, 2,4% (16 de 663 TH). No Estado do Ceará, Brasil, Silva Filho et al. relataram a taxa de TH por LDB de 0,60% (10 de 1.662 TH), próxima a encontrada no nosso estudo que foi 1,4%.

O TH em pacientes com LDB costuma ser um procedimento de grande complexidade técnica e alta morbimortalidade. A presença de extensas aderências decorrentes de cirurgias prévias para correção do LDB combinadas com cirrose hepática, hipertensão portal e infecção biliar por bactérias resistentes tornam o TH um enorme desafio cirúrgico em pacientes com LDB (LAUTERIO A et al., 2017; CHICHE L et al., 2022). A duração da operação e o sangramento operatório são extensos, mesmo quando o TH é realizado em centro de referência (GARCIA CR et al., 2017; LAUTERIO A et al., 2017; CHICHE L et al., 2022).

Alguns autores demonstraram que as taxas de mortalidade e morbidade operatórias do TH em pacientes com LDB são muito superiores às de outras indicações (SILVA FILHO JFRE et al., 2019; CHICHE L et al., 2022.) Addeo et al. relataram mortalidade de 61% para TH realizado por LDB. Nossa taxa de mortalidade de 58,3% também foi elevada. A maioria de nossos pacientes morreu de hemorragia e insuficiência renal aguda no primeiro mês de P.O.

As principais limitações do nosso estudo são o pequeno número de pacientes e a avaliação retrospectiva dos dados. A grande maioria dos estudos sobre TH em pacientes com LDB em instituições médicas isoladas inclui um número semelhante ao nosso, entre 6 e 11 pacientes (ADDEO P et al., 2013; LUBIKOWSKI J et al., 2012; SILVA FILHO JFRE et al., 2019). A LDB corresponde a apenas 0,06% a 2,4% de todos os TH mundiais (GARCIA CR et

al., 2017; ARDILES V et al.,2011; CHICHE L et al., 2022). O número reduzido de LDB que necessitam a longo prazo, realização de transplante hepático limita a possibilidade de realizar estudos com grande número de pacientes em uma única instituição.

Alguns estudos multicêntricos foram publicados recentemente para superar essa limitação, mas carecem de manejo médico padronizado (GARCIA CR et al., 2017; ARDILES V et al.,2011; CHICHE L et al., 2022). Em nossa série, isso é minimizado porque todos os procedimentos médicos e cirúrgicos foram coordenados e supervisionados pela mesma equipe de transplante e os dados foram recuperados de prontuários eletrônicos e protocolos de estudo. Desta forma podemos afirmar que a LDB é uma complicação médica extremamente séria que deve ser sempre evitada.

Há carência de estudos sobre TH em pacientes com LDB na América do Sul (de SEBASTINES E et al., 2008; ARDILES V et al.,2011). Existem 2 manuscritos no Brasil sobre o tema (FONSECA NETO OCL et al., 2017; SILVA FILHO JFRE et al., 2019). Como os resultados variam de acordo com as regiões do mundo, nosso estudo pode ser uma contribuição valiosa para esse importante assunto.

CONCLUSÃO

CONCLUSÃO

Conclui-se do presente estudo que o transplante hepático pode ser o único tratamento efetivo e definitivo que pode salvar a vida de alguns pacientes com LDB que apresentam cirrose biliar secundária e insuficiência hepática crônica avançada. O Transplante Hepático em pacientes com lesão de via biliar é um procedimento complexo com elevada taxa de morbidade e mortalidade.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

Barbier L, Souche R, Slim K, Ah-Soune P. **Long-term consequences of bile duct injury after cholecystectomy.** J Visceral Surg. 2014;151(4):269-79. doi: 10.1016/j.jviscsurg.2014.05.006

Pesce A, Palmucci S, La Greca G, Puleo S. **Iatrogenic bile duct injury: impact and management challenges.** Clin Exp Gastroenterol. 2019;6;12:121-8. doi: 10.2147/CEG.S169492.

Jung DH, Ikegami T, Balci D, Bhangui P. **Biliary reconstruction and complications in living donor liver transplantation.** Int J Surg. 2020;82S:138-44. doi: 10.1016/j.ijssu.2020.04.069.

Schreuder AM, Busch OR, Besselink MG, Ignatavicius P, Gulbinas A, Barauskas G, et al. **Long-term impact of iatrogenic bile duct injury.** Dig Surg. 2020;37(1):10-21. doi: 10.1159/000496432.

Coelho JCU, Dalledone GO, Martins-Filho EL, Ramos EJB, da Costa MAR, Silva OOHML. **Feasibility of routine ambulatory laparoscopic cholecystectomy in Brazil.** JSLS. 2019;23(2):e2019.00016. doi: 10.4293/JSLS.2019.00016.

Koppatz H, Sallinen V, Mäkisalo H, Nordin A. **Outcomes and quality of life after major bile duct injury in long-term follow-up.** Surg Endosc. 2021;35(6):2879-88. doi: 10.1007/s00464-020-07726-x.

Dolan JP, Diggs BS, Sheppard BC, Hunter JG. **Ten year trend in the national volume of bile duct injuries requiring operative repair.** Surg Endosc. 2005;19(7):967-73. doi: 10.1007/s00464-004-8942-6.

Emara MH, Ali RF, Mahmoud R, Mohamed SY. **Postcholecystectomy biliary injuries: frequency, and role of early versus late endoscopic retrograde cholangiopancreatography.** Eur J Gastroenterol Hepatol. 2021;33(5):662-9. doi: 10.1097/MEG.0000000000002086.

de'Angelis N, Catena F, Memeo R, Coccolini F, Martínez-Pérez A, Romeo OM, et al. **2020 WSES guidelines for the detection and management of bile duct**

injury during cholecystectomy. World J Emerg Surg. 2021;16(1):30-57. doi: 10.1186/s13017-021-00369-w.

Terho P, Sallinen V, Lampela H, Harju J, Koskenvuo L, Mentula P. **The critical view of safety and bile duct injuries in laparoscopic cholecystectomy: a photo evaluation study on 1532 patients.** HPB (Oxford). 2021;23(12):1824-9. doi: 10.1016/j.hpb.2021.04.017.

Cohen HT, Charpentier KP, Beard RR. **An update on iatrogenic biliary injuries: identification, classification, and management.** Surg Clin North Am. 2019;99(2):283-99. doi: 10.1016/j.suc.2018.11.006.

de Santibañes E, Ardiles V, Gadano A, Palavecino M, Pekolj J, Ciardullo M. **Liver transplantation: the last measure in the treatment of bile duct injuries.** World J Surg. 2008;32(8):1714-21. doi: 10.1007/s00268-008-9650-5.

Garcia C R, Acosta LF, Mei X, Berger J, Shah MB, Daily MF, et al. **Liver transplantation for the treatment of complicated iatrogenic biliary injuries: A national review from the UNOS Data Set.** Transplantation. 2017;101(12):2883-7. doi: 10.1097/TP.0000000000001922.

Oncel D, Ozden I, Bilge O, Tekant Y, Acarli K, Alper A, et al. **Bile duct injury during cholecystectomy requiring delayed liver transplantation: a case report and literature review.** Tohoku J Exp Med. 2006;209(4):355-9. doi: 10.1620/tjem.209.355.

Tsaparas P, Machairas N, Ardiles V, Krawczyk M, Patrono D, Baccarani U, et al. **Liver transplantation as last-resort treatment for patients with bile duct injuries following cholecystectomy: a multicenter analysis.** Ann Gastroenterol. 2021;34(1):111-8. doi: 10.20524/aog.2020.0541.

Addeo P, Saouli AC, Ellero B, Woehl-Jaegle ML, Oussoultzoglou E, Rosso E, et al. **Liver transplantation for iatrogenic bile duct injuries sustained during cholecystectomy.** Hepatol Int. 2013;7(3):910-5. doi: 10.1007/s12072-013-9442-3.

Robertson AJ, Rela M, Karani J, Steger AC, Benjamin I S, Heaton ND. **Laparoscopic cholecystectomy injury: an unusual indication for liver transplantation.** *Transplant int.* 1998;11(6):449-51. doi: 10.1007/s001470050173.

Lubikowski J, Chmurowicz T, Post M, Jarosz K, Białek A, Milkiewicz P, et al. **Liver transplantation as an ultimate step in the management of iatrogenic bile duct injury complicated by secondary biliary cirrhosis.** *Ann Transplant.* 2012;17(2):38-44. doi: 10.12659/aot.883221.

Silva Filho JFRE, Coelho GR, Leite Filho JAD, Costa PEG, Barros MAP, Garcia JHP. **Liver transplantation for bile duct injury after cholecystectomy.** *Arq Gastroenterol.* 2019;30;56(3)300-3. doi: 10.1590/S0004-2803.201900000-56.

Nasa M, Sharma ZD, Gupta M, Puri R. **Bile Duct injury. Classification and prevention.** *J Digest Endosc.* 2020;11(3):182-6. doi: 10.1055/s-0040-1709949.

Ardiles V, McCormack L, Quiñonez E, Goldaracena N, Mattera J, Pekolj J, et al. **Experience using liver transplantation for the treatment of severe bile duct injuries over 20 years in Argentina: results from a National Survey.** *HPB.* 2011;13(8):544-50. doi: 10.1111/j.1477-2574.2011.00322.x.

Parrilla P, Robles R, Varo E, Jiménez C, Sánchez- Cabús S, Pareja E; Spanish Liver Transplantation Study Group. **Liver transplantation for bile duct injury after open and laparoscopic cholecystectomy.** *Br J Surg.* 2014;101(2):63-8. doi: 10.1002/bjs.9349.

Lauterio A, De Carlis R, Di Sandro S, Ferla F, Buscemi V, De Carlis L. **Liver transplantation in the treatment of severe iatrogenic liver injuries.** *World J Hepatol.* 2017;9(24):1022-9. doi: 10.4254/wjh.v9.i24.1022.

Vilatobá M, Chávez-Villa M, Figueroa-Méndez R, Domínguez-Rosado I, Cruz-Martínez R, Leal- Villalpando RP. **Liver transplantation as definitive treatment of post-cholecystectomy bile duct injury: experience in a high-volume repair center.** *Ann Surg.* 2022;275(5):e729-32. doi: 10.1097/SLA.0000000000005245.

Chiche L, Guieu M, Bachellier P, Suc B, Soubrane O, Boudjema K, et al. **Liver transplantation for iatrogenic bile duct injury during cholecystectomy: a French retrospective multicenter study.** HPB (Oxford). 2022;24(1):94-100. doi: 10.1016/j.hpb.2021.08.817.

Serrano OK; Hartford Hospital Transplant & Comprehensive Liver Center, Hartford, CT. **Iatrogenic bile duct injury: call for help, refer early, reduce infection. invited commentary: liver transplantation as definitive treatment of postcholecystectomy bile duct injury: experience in a high-volume repair center.** Ann Surg. 2022;275(5):e733-4. doi: 10.1097/SLA.0000000000005342.

Leale I, Moraglia E, Bottino G, Racheff M, Dova L, Cariatì A. **Role of liver transplantation in bilio-vascular liver injury after cholecystectomy.** Transplant Proc. 2016;48(2):370-6. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.12.035.







Fonseca Neto OCL, Lopes VGP, Rabello P, Melo PSV, Amorim AG, Lacerda CM. **Transplante hepático no tratamento de lesão iatrogênica de via biliar após colecistectomia: um estudo em centro de referência no Nordeste do Brasil.** GED Gastroenterol Endosc Dig. 2017:77-82.

APÉNDICE 1

APÊNDICE 1 - MANUSCRITO INGLÊS

Original article

Liver transplantation for the treatment of iatrogenic bile duct injury

João Otávio Varaschin Zeni¹ ; Julio Cezar Uili Coelho TCBC-Pr^{1,2} ;
Clementino Zeni Neto TCBC-PR¹ ; Alexandre Coutinho Teixeira de Freitas^{1,2}
; Marco Aurélio Raeder da Costa^{1,2} ; Jorge Eduardo Fouto Matias^{1,2} .

- 1- Universidade Federal do Paraná, University Hospital, Liver Transplant Department, Curitiba (PR), Brazil
- 2- Nossa Senhora das Graças Hospital, Liver Transplant Department, Curitiba (PR), Brazil

ORCID.

- João Otávio Varaschin Zeni: Orcid: 0000-0002-7988-8836

-Júlio Cezar Uili Coelho: Orcid: 0000-0002-7622-8592

- Clementino Zeni Neto; Orcid; 0000-0002-7013-0033

- Alexandre Teixeira Coutinho de Freitas. Orcid: 0000-0003-4864-4940 58

- Marco Aurélio Raeder da Costa. Orcid: 0000-0002-3452-2398

- Jorge Eduardo Fouto Matias; Orcid: 0000-0001-6377-8870

Como citar este artigo:

ZENI, JOÃO OTÁVIO VARASCHIN et al. Transplante hepático no tratamento da lesão iatrogênica da via biliar. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 49, 2022.

Correspondence:

João Otávio Varaschin Zeni
jov.zeni@gmail.com

Fundings: None

Conflict of interest: None

Aproval number of Research Ethics Committee: CAAE 40205120.2.1001.0096

ABSTRACT

Objective: to assess the outcomes of our patients who were subjected to LT for iatrogenic bile duct injury. **Methods:** all patients who underwent LT for treatment of complications of biliary duct injury were included in the study. Medical records and study protocols of these patients were retrospectively analyzed to determine demographic and clinical characteristics, treatment, and outcome of the patients. **Results:** of a total of 846 liver transplants performed, 12 (1.4%) were due to iatrogenic bile duct injury: 10 (83.3%) occurred during cholecystectomy, 1 (8.3%) following chemoembolization, and 1 (8.3%) during laparotomy to control abdominal bleeding. Cholecystectomy was performed by open access in 8 patients and by laparoscopic access in two. There were 8 female (66.7%) and 4 male (33.3%) with a mean age of 50.6 ± 13.1 years (range 23 to 70 years). All transplants were performed with livers from cadaveric donors. The mean operative time was 558.2 ± 105.2 minutes (range, 400-782 minutes). Biliary reconstruction was performed with Roux- en-Y hepaticojejunostomy in 11 patients and choledochocholedochostomy in one. Seven patients died (58.3%) and five (41.7%) were alive during a mean followed up of 100 months (range 18 to 118 months). **Conclusion:** liver transplantation in patients with iatrogenic bile duct injury is a complex procedure with elevated morbimortality.

Keywords: Liver Transplantation. Cholecystectomy. Liver Cirrhosis. Liver Cirrhosis, Biliary.

INTRODUCTION

Iatrogenic bile duct injury is a serious complication, with important consequences not only for patient, but also for their families, surgeons, and hospitals¹⁻³. Although cholecystectomy is by far the leading cause of iatrogenic bile duct injury, other important causes are reported, including upper abdominal operations and percutaneous or endoscopic procedures. Cholecystectomy is the most common intra-abdominal surgical procedure worldwide, with an estimated incidence of bile duct injury (BDI) between 0.3-0.6%⁴⁻⁷. When the injury progresses to biliary stricture, it results in chronic exposure of the canalicular membrane to hepatotoxic bile acids. This leads to a process of ductal proliferation and portal inflammation together with fibrogenesis, known as ductal reaction, and consequent local fibrosis and cholestasis. In this context, depending on the degree of stenosis and the time of evolution, the incidence of secondary biliary cirrhosis can vary from 7% to 25% of cases⁸⁻¹¹.

Most complications are initially treated with endoscopic and/or transparietohepatic dilatation of biliary stenosis^{10,11}. In cases of treatment failure with these methods, surgical therapy becomes imperative. Roux-en-Y hepatojejunostomy is the most used operation, with a success rate of 79% to 93% of cases^{2,4,11}. However, some patients progress to disabling complications, such as recurrent cholangitis, gallstones, secondary biliary cirrhosis, and end-stage liver disease. Liver transplantation (LT) may represent the only curative and life-saving option for the management of complicated BDI^{12,15}. There are few publications on LT in patients with BDI¹²⁻¹⁸. In Brazil, there is only two manuscript with a small series of cases on this important subject¹⁹. The aim of the present study is to evaluate the results of patients who underwent LT for BDI in our hospitals.

METHODS

We reviewed all liver transplants performed at Hospital das Clínicas, Federal University of Paraná, and Hospital Nossa Senhora das Graças, both in Curitiba, Paraná State, Brazil, from September 1991 to December 2020. We included all patients undergoing LT for the treatment of BDI complications, and retrospectively analyzed the medical records and study protocols of these patients.

We obtained and analyzed data on age, sex, indication for transplantation, blood group, cause of BDI, presence of associated vascular injury, Strasberg-Bismuth BDI classification²⁰, MELD (Model for End-stage Liver Disease) score at the time of transplantation, previous percutaneous, endoscopic, and surgical treatments performed, operative findings and complications, type of transplant, transplant result, and anatomopathological result of the removed liver. Values were expressed as mean \pm standard deviation (SD). This study was approved by the Ethics in Research Committee of the Hospital de Clínicas, Federal University of Paraná (Protocol approval number CAAE 40205120.2.1001.0096). Informed consent was waived due to the non-interventional and retrospective design of the study. All researchers signed a data use agreement to ensure data confidentiality and ethical use.

RESULTS

From 846 LT performed, 12 (1.4%) were due to advanced biliary cirrhosis secondary to iatrogenic BDI. All 12 patients were referred from other hospitals.

There were eight women (66.7%) and four men (33.3%), with a mean age of 50.6 ± 13.1 years (range 23-70). Regarding blood type, seven recipients were type O, two were type B, and three were type A. The mean MELD score determined on the day of transplantation was 24.2 ± 4.34 (range 19-34) ([Table 1](#)).

Table 1 - Demographic, clinical, treatment, and liver transplant outcome data in patients with bile duct injury.

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Age on the day of the BDI	50	23	70	52	39	47	57	50	53	68	32	36
Genre	male	male	female	female	female	female	male	male	female	female	female	female
Procedure that caused the BDI	Chemo	OC	Lap	OC	OC	OC	OC	OC	OC	OC	LC	LC
Type of injury (Strasberg classification)	E3	E3	E2	E1	E2	E1	E1	E2	E2	E2	E2	E2
Number of endoscopic procedures	2	2	0	5	1	4	0	1	4	6	4	4
Number of radiological procedures	3	1	3	4	4	3	6	1	4	2	3	1
Number of surgical procedures	3	1	2	2	1	2	1	2	2	2	2	1
Time from BDI to LT (months)	60	90	78	54	93	80	96	23	54	24	120	58
MELD score on LT day	23	27	23	21	20	19	34	27	28	24	22	23
Type of biliary reconstruction in LT	HJ	CC	HJ	HJ	HJ	HJ	HJ	HJ	HJ	HJ	HJ	HJ
LT duration (min)	615	620	565	580	540	660	450	535	782	470	320	520
LT result	Death	Death	Death	Death	Alive	Alive	Death	Death	Death	Alive	Alive	Alive

BDI: bile duct injury; LT: liver transplantation; MELD: model for end-stage liver disease; Chemo: chemoembolization; Lap: laparotomy; OC: open cholecystectomy; LC: laparoscopic cholecystectomy; CC: choledochocostomy; HJ: Hepaticojejunostomy.

The most common cause of BDI was iatrogenic injury during cholecystectomy (n=10; 83.3%), whether by laparotomy (n=8) or laparoscopy (n=2). One patient (8.3%) had injury to the right intrahepatic bile duct after chemoembolization and one (8.3%) had injury to the common hepatic duct during laparotomy performed to control bleeding caused by a stab wound to the hepatic hilum.

The lesion was in the common hepatic duct in seven patients (58.3%), in the common bile duct in three (25%), in the right intrahepatic hepatic duct in one (8.3%), and in both right and left hepatic ducts in one (8.3%). Patients were

classified according to the Strasberg classification modified by Bismuth²⁰ in type E2 in seven patients (58.3%), type E1 in three (25%), and type E3 in two (16.7%). The right hepatic artery was ligated in one patient (8.3%). Portal vein injury was not recorded.

Bile duct injury was identified during cholecystectomy in six (50%) patients. Of these, four were treated with Roux-en-Y hepaticojejunostomy and later required radiological and endoscopic interventions with stent placement. The mean catheter exchange was 4.67 times (range 4-6). One patient underwent primary suture of the lesion and had to undergo five endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) procedures, and subsequently underwent Roux-en-Y hepaticojejunostomy, which culminated in the need for three other radiological interventions with percutaneous transhepatic cholangiography (PTHC). One patient was initially treated with external drainage with a Penrose drain and was referred to our center. This patient underwent Roux-en-Y hepaticojejunostomy in one month and later also required two radiological interventions with PTHC.

In the remaining six patients (50%), the injury was diagnosed only after the procedure that caused the injury. Four patients underwent ERCP, with a mean of 4.67 (range 4-6) procedures. Subsequently, these patients required Roux-en-Y hepaticojejunostomy and other radiological and endoscopic procedures. The mean catheter exchange was 3 (range 2-4). One patient underwent a hepaticojejunostomy four days after the stab wound and subsequently required three radiological procedures with PTHC. In only one patient, who underwent four sessions of chemoembolization, surgical drainage of a bilioma and three radiological procedures with PTHC were required. All these patients developed biliary stricture and consequent secondary biliary cirrhosis with advanced liver failure, and underwent LT. The mean time from diagnosis of BDI to LT was 62.1 ± 35.4 months (range 23-120).

All transplants were performed with cadaveric donor livers. The mean operative time was 558.2 ± 105.2 minutes (range 400-782). Biliary reconstruction was performed with Roux-en-Y hepaticojejunostomy in 11 patients, and choledocholedocostomy, in one.

All patients required operative transfusion of packed red blood cells, with a mean of 6.78 ± 1.61 units (range 5-10). A mean of 5.9 ± 2.76 units (range 1-10) of plasma and 4.3 ± 3.46 units (range 0-10) of platelets were transfused.

In the first 30 days after surgery, there was a need for transfusion of 3.4 ± 2.66 (range 0-8) units of packed red blood cells, 3.6 ± 4.52 (range 0-14) units of plasma, and 2.2 ± 3.45 (range 0-10) units of platelets.

There was a biliary complication with fistula in only one patient. This patient underwent a hepaticojejunostomy that developed a fistula in the immediate postoperative period. Postoperative acute renal failure occurred in four patients.

Of the 12 patients, seven died (58.3%), three within the first 24 hours from refractory hemorrhagic shock and the other four within the first six months after transplantation from acute renal failure, gastrointestinal bleeding, and septic shock of pulmonary origin. The other five (41.7%) patients are alive, with a mean follow-up of 100 months (ranging from 18 to 118 months).

The anatomopathological examination showed hepatic cirrhosis and significant ductal dilatation.

DISCUSSION

BDI is one of the most serious and feared abdominal surgical complications. It is a potentially devastating event for the patient. Complications include biliary fistula and/or stenosis, recurrent cholangitis, secondary biliary cirrhosis, and liver failure [1,11,21,22](#). Patients with BDI also experience significant emotional and financial stress, with severe impairment of quality of life for many years or even for life [6](#). In addition, the rate of lawsuits is quite expressive [12,23,24](#).

About 80% to 90% of BDI occur in patients undergoing cholecystectomy [13,25](#). Currently, the rate of BDI is similar in patients undergoing open or laparoscopic cholecystectomy and varies between 0.1% and 0.6% [4,8,12,26,27](#). However, laparoscopic cholecystectomy is associated with more severe injuries due to the more proximal location of the injury in the biliary tree and the frequent association with vascular injury [4,9,12](#). Several other surgical procedures in the upper abdomen can also cause BDI, such as liver transplantation, hepatectomy, gastrectomy, lymphadenectomy, and portocaval bypass [3,4](#). Biliary strictures have also been reported after radiotherapy, radioablation, chemoembolization, injection of sclerosing substances in hemorrhagic duodenal ulcer, and after blunt or penetrating trauma to the bile duct [4,10,21](#).

Similar to other studies, the main cause of BDI in our series was cholecystectomy. Although the risk of BDI is low in a patient undergoing cholecystectomy, in general this operation is the main cause of BDI, as cholecystectomy is the most commonly performed abdominal operation worldwide [5](#). Most studies, including ours, show that the rate of BDI is higher in females, as cholecystectomy is performed three to four times more commonly in this gender due to the higher prevalence of gallstones in females [5,13](#).

Unlike publications from the USA and Europe, but similar to another Brazilian study, most of our patients were initially submitted to open cholecystectomy [2,7-11,13,19](#). Possibly, this observation is due to the fact that most of our patients were initially operated on in small hospitals, where most cholecystectomies are performed by laparotomy.

The adequate treatment of BDI depends on the time interval from which the lesion is recognized, its extension, the patient's clinical condition, and the availability of adequate equipment and experienced hepatobiliary specialists^{4,6,14,13}. A multidisciplinary team, including an experienced endoscopist, interventional radiologist, and hepatobiliary surgeon, is of paramount importance to achieve the best outcome. Ideally, the patient should be referred to a center with expertise in complex hepatobiliary surgery. As most surgeons currently have more experience with laparoscopic procedures than with laparotomy ones, it may be preferable to send patients with BDI to an appropriate referral institution^{6,7}.

Some factors such as delay in establishing the correct diagnosis, late referral to the tertiary center, injury at or above the right and left bile duct junction, simultaneous vascular injuries, and multiple previous surgical procedures for the treatment of BDI have a negative impact on the BDI long-term treatment outcome^{4,6,13,27}. Some patients with BDI associated with severe damage to the hepatic artery and portal vein may develop acute liver failure due to massive hepatic necrosis and require emergency liver transplantation^{6,12,19}.

All of our 12 patients who underwent LT for BDI had multiple sessions of endoscopic and radiological treatment. All patients also had at least one surgical procedure. Roux-en-Y hepaticojejunostomy was the most common operation.

Several authors have also demonstrated that multiple endoscopic, radiological, and surgical procedures are often necessary to treat major BDI and its complications^{13,15,19,25}. Despite these diverse therapeutic options, some patients progress to a critical condition due to complications secondary to biliary cirrhosis and chronic liver failure. LT may be the only final treatment option for these patients.

In our series, the average time interval between BDI and LT was very long, six years. This long time possibly reflects the extended period required for the liver parenchyma to progress to advanced liver cirrhosis and failure. Multiple endoscopic, radiological, and surgical treatments employed in these patients possibly delayed the development of advanced liver failure. Chiche et al.²⁵ and

Silva Filho et al.¹⁹ also reported a long time interval between the occurrence of BDI and LT.

Although BDI is an uncommon indication for LT, this is a matter of great importance, as it often occurs in adults who were initially operated on for a benign disease. The rate of LT for BDI varies in the international literature²². In a National Review of the US UNOS Database, Garcia et al.¹³ reported that of the 101,238 liver transplants performed between 1994 and 2014, 61 (0.06%) were related to BDI. The rate of LT for BDI was 0.13% (30 out of 23,329 LT) in 11 French LT centers²⁵. In Buenos Aires, Argentina, de Santibañes et al.¹² described the highest rate, 2.4% (16 out of 663 LT). In the State of Ceará, Brazil, Silva Filho et al.¹⁹ reported a LT for BDI rate of 0.60% (10 of 1,662 LT), close to our 1.4%.

LT in patients with BDI is usually a procedure of great technical complexity and high morbidity and mortality. The presence of extensive adhesions resulting from previous surgeries to correct the BDI, combined with liver cirrhosis, portal hypertension, and biliary infection caused by resistant bacteria, make LT an enormous surgical challenge in patients with BDI^{23,25}. The duration of the operation and the operative bleeding are extensive, even when LT is performed in a referral center^{13,17,23,25}.

Some authors have shown that the operative mortality and morbidity rates of LT in patients with BDI are much higher than for other indications^{19,25}. Addeo et al.¹⁶ reported a mortality of 61% for BDI-related LT. Our mortality rate of 58.3% was also significant. Most of our patients died of hemorrhage and acute renal failure within the first postoperative month.

The main limitations of our study are the small number of patients and the retrospective evaluation of the data. The vast majority of studies on LT in patients with BDI in isolated medical institutions include figures similar to ours, between six and 11 patients^{16,18,19}. The BDI corresponds to only 0.06% to 2.4% of all LT worldwide^{13,21,25}. The reduced number of BDI undergoing LT limits the possibility of carrying out studies with large numbers of patients in a single institution.

Some multicenter studies were recently published to overcome this limitation, but they lack standardized medical management^{13,21,25}. BDI is a serious medical

complication that must be avoided. Therefore, prospective studies are impossible to be carried out. In our series, this is minimized because all medical and surgical procedures were coordinated and supervised by the same transplant team and data were retrieved from electronic medical records and study protocols.

There is a lack of studies on LT in patients with BDI in South America^{12,21}. There is only one Brazilian manuscript¹⁹. As results vary across the world regions, our study could be a valuable contribution to this important issue.

CONCLUSION

It is concluded from the present study that LT may be the only effective and definitive treatment that can save the lives of some patients with BDI who have biliary cirrhosis secondary and advanced chronic liver failure. Liver transplantation in patients with bile duct injury is a complex procedure with high morbidity and mortality rates.

1 REFERENCES

1. Barbier L, Souche R, Slim K, Ah-Soune P. Long-term consequences of bile duct injury after cholecystectomy. *J Visceral Surg.* 2014;151(4):269-79. doi: 10.1016/j.jviscsurg.2014.05.006
» <https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2014.05.006>
2. Pesce A, Palmucci S, La Greca G, Puleo S. Iatrogenic bile duct injury: impact and management challenges. *Clin Exp Gastroenterol.* 2019;6;12:121-8. doi: 10.2147/CEG.S169492.
» <https://doi.org/10.2147/CEG.S169492>.
3. Jung DH, Ikegami T, Balci D, Bhangui P. Biliary reconstruction and complications in living donor liver transplantation. *Int J Surg.* 2020;82S:138-44. doi: 10.1016/j.ijisu.2020.04.069.
» <https://doi.org/10.1016/j.ijisu.2020.04.069>
4. Schreuder AM, Busch OR, Besselink MG, Ignatavicius P, Gulbinas A, Barauskas G, et al. Long-term impact of iatrogenic bile duct injury. *Dig Surg.* 2020;37(1):10-21. doi: 10.1159/000496432.
» <https://doi.org/10.1159/000496432>
5. Coelho JCU, Dalledone GO, Martins-Filho EL, Ramos EJB, da Costa MAR, Silva OOHML. Feasibility of routine ambulatory laparoscopic cholecystectomy in Brazil. *JLS.* 2019;23(2):e2019.00016. doi: 10.4293/JLS.2019.00016.
» <https://doi.org/10.4293/JLS.2019.00016>
6. Koppatz H, Sallinen V, Mäkisalo H, Nordin A. Outcomes and quality of life after major bile duct injury in long-term follow-up. *Surg Endosc.* 2021;35(6):2879-88. doi: 10.1007/s00464-020-07726-x.
» <https://doi.org/10.1007/s00464-020-07726-x>
7. Dolan JP, Diggs BS, Sheppard BC, Hunter JG. Ten-year trend in the national volume of bile duct injuries requiring operative repair. *Surg Endosc.* 2005;19(7):967-73. doi: 10.1007/s00464-004-8942-6.
» <https://doi.org/10.1007/s00464-004-8942-6>
8. Emara MH, Ali RF, Mahmoud R, Mohamed SY. Postcholecystectomy biliary injuries: frequency, and role of early versus late endoscopic

- retrograde cholangiopancreatography. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021;33(5):662-9. doi: 10.1097/MEG.0000000000002086.
» <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000002086>
9. de'Angelis N, Catena F, Memeo R, Coccolini F, Martínez-Pérez A, Romeo OM, et al. 2020 WSES guidelines for the detection and management of bile duct injury during cholecystectomy. *World J Emerg Surg.* 2021;16(1):30-57. doi: 10.1186/s13017-021-00369-w.
» <https://doi.org/10.1186/s13017-021-00369-w>
10. Terho P, Sallinen V, Lampela H, Harju J, Koskenvuo L, Mentula P. The critical view of safety and bile duct injuries in laparoscopic cholecystectomy: a photo evaluation study on 1532 patients. *HPB (Oxford).* 2021;23(12):1824-9. doi: 10.1016/j.hpb.2021.04.017.
» <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2021.04.017>
11. Cohen HT, Charpentier KP, Beard RR. An update on iatrogenic biliary injuries: identification, classification, and management. *Surg Clin North Am.* 2019;99(2):283-99. doi: 10.1016/j.suc.2018.11.006.
» <https://doi.org/10.1016/j.suc.2018.11.006>
12. de Santibañes E, Ardiles V, Gadano A, Palavecino M, Pekolj J, Ciardullo M. Liver transplantation: the last measure in the treatment of bile duct injuries. *World J Surg.* 2008;32(8):1714-21. doi: 10.1007/s00268-008-9650-5.
» <https://doi.org/10.1007/s00268-008-9650-5>
13. Garcia C R, Acosta LF, Mei X, Berger J, Shah MB, Daily MF, et al. Liver transplantation for the treatment of complicated iatrogenic biliary injuries: A national review from the UNOS Data Set. *Transplantation.* 2017;101(12):2883-7. doi: 10.1097/TP.0000000000001922.
» <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001922>
14. Oncel D, Ozden I, Bilge O, Tekant Y, Acarli K, Alper A, et al. Bile duct injury during cholecystectomy requiring delayed liver transplantation: a case report and literature review. *Tohoku J Exp Med.* 2006;209(4):355-9. doi: 10.1620/tjem.209.355.
» <https://doi.org/10.1620/tjem.209.355>
15. Tsaparas P, Machairas N, Ardiles V, Krawczyk M, Patrono D, Baccarani U, et al. Liver transplantation as last-resort treatment for patients with bile

- duct injuries following cholecystectomy: a multicenter analysis. *Ann Gastroenterol.* 2021;34(1):111-8. doi: 10.20524/aog.2020.0541.
» <https://doi.org/10.20524/aog.2020.0541>
16. Addeo P, Saouli AC, Ellero B, Woehl-Jaegle ML, Oussoultzoglou E, Rosso E, et al. Liver transplantation for iatrogenic bile duct injuries sustained during cholecystectomy. *Hepatol Int.* 2013;7(3):910-5. doi: 10.1007/s12072-013-9442-3.
» <https://doi.org/10.1007/s12072-013-9442-3>
17. Robertson AJ, Rela M, Karani J, Steger AC, Benjamin I S, Heaton ND. Laparoscopic cholecystectomy injury: an unusual indication for liver transplantation. *Transplant int.* 1998;11(6):449-51. doi: 10.1007/s001470050173.
» <https://doi.org/10.1007/s001470050173>
18. Lubikowski J, Chmurowicz T, Post M, Jarosz K, Bialek A, Milkiewicz P, et al. Liver transplantation as an ultimate step in the management of iatrogenic bile duct injury complicated by secondary biliary cirrhosis. *Ann Transplant.* 2012;17(2):38-44. doi: 10.12659/aot.883221.
» <https://doi.org/10.12659/aot.883221>
19. Silva Filho JFRE, Coelho GR, Leite Filho JAD, Costa PEG, Barros MAP, Garcia JHP. Liver transplantation for bile duct injury after cholecystectomy. *Arq Gastroenterol.* 2019;30;56(3)300-3. doi: 10.1590/S0004-2803.201900000-56.
» <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201900000-56>.
20. Nasa M, Sharma ZD, Gupta M, Puri R. Bile Duct injury. Classification and prevention. *J Digest Endosc.* 2020;11(3):182-6. doi: 10.1055/s-0040-1709949.
» <https://doi.org/10.1055/s-0040-1709949>
21. Ardiles V, McCormack L, Quiñonez E, Goldaracena N, Mattera J, Pekolj J, et al. Experience using liver transplantation for the treatment of severe bile duct injuries over 20 years in Argentina: results from a National Survey. *HPB.* 2011;13(8):544-50. doi: 10.1111/j.1477-2574.2011.00322.x.
» <https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2011.00322.x>
22. Parrilla P, Robles R, Varo E, Jiménez C, Sánchez-Cabús S, Pareja E; Spanish Liver Transplantation Study Group. Liver transplantation for bile

- duct injury after open and laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg.* 2014;101(2):63-8. doi: 10.1002/bjs.9349.
» <https://doi.org/10.1002/bjs.9349>
23. Lauterio A, De Carlis R, Di Sandro S, Ferla F, Buscemi V, De Carlis L. Liver transplantation in the treatment of severe iatrogenic liver injuries. *World J Hepatol.* 2017;9(24):1022-9. doi: 10.4254/wjh.v9.i24.1022.
» <https://doi.org/10.4254/wjh.v9.i24.1022>
24. Vilatobá M, Chávez-Villa M, Figueroa-Méndez R, Domínguez-Rosado I, Cruz-Martínez R, Leal-Villalpando RP. Liver transplantation as definitive treatment of post-cholecystectomy bile duct injury: experience in a high-volume repair center. *Ann Surg.* 2022;275(5):e729-32. doi: 10.1097/SLA.0000000000005245.
» <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005245>
25. Chiche L, Guieu M, Bachellier P, Suc B, Soubrane O, Boudjema K, et al. Liver transplantation for iatrogenic bile duct injury during cholecystectomy: a French retrospective multicenter study. *HPB (Oxford).* 2022;24(1):94-100. doi: 10.1016/j.hpb.2021.08.817.
» <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2021.08.817>
26. Serrano OK; Hartford Hospital Transplant & Comprehensive Liver Center, Hartford, CT. Iatrogenic bile duct injury: call for help, refer early, reduce infection. invited commentary: liver transplantation as definitive treatment of postcholecystectomy bile duct injury: experience in a high-volume repair center. *Ann Surg.* 2022;275(5):e733-4. doi: 10.1097/SLA.0000000000005342.
» <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005342>
27. Leale I, Moraglia E, Bottino G, Racheff M, Dova L, Cariati A. Role of liver transplantation in bilio-vascular liver injury after cholecystectomy. *Transplant Proc.* 2016;48(2):370-6. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.12.035.
» <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.12.035>

ANEXO 1

ANEXO 1 - PARECER DO COMITE DE ÉTICA E PESQUISA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: TRANSPLANTE HEPÁTICO - PÓS LESÃO IATROGÊNICA DE VIA BILIAR

Pesquisador: JULIO CEZAR UILI COELHO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 40205120.2.1001.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.520.964

Apresentação do Projeto:

Estudo retrospectivo multicêntrico, no qual serão analisados registros médicos físicos e eletrônicos, assim como protocolos de estudo de todos os pacientes submetidos a transplante hepático de setembro de 1991 a janeiro de 2020 no Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná, no Hospital Nossa Senhora das Graças e no Instituto de Cardiologia do Distrito Federal, por lesão iatrogênica da via biliar.

Os seguintes dados serão obtidos e analisados: idade, gênero, indicação de transplante, grupo sanguíneo, causa da lesão iatrogênica, os tratamentos endoscópicos, percutâneos e cirúrgicos realizados, Child-Turcotte-Pugh, MELD, achados operatórios e complicações, tipo de transplante, complicações pós-operatórias. Os dados de acompanhamento ambulatorial pós-operatório como tipo de imunossupressão no pós-transplante, história de rejeição aguda e status sorológico positivo para Epstein-Barr e citomegalovírus também serão obtidos. Os dados obtidos serão comparados e analisados estatisticamente. Os valores serão expressos como média \pm DP (desvio padrão). A análise estatística será realizada usando o programa IBM SPSS Statistics versão 23.0 (IBM Inc., Armonk, NY, USA).

Objetivo da Pesquisa:

O nosso objetivo no presente estudo é determinar retrospectivamente a incidência e os resultados do Transplante Hepático devido às Lesões Iatrogênicas da Via Biliar, no Hospital de Clínicas da

Universidade Federal do Paraná, no Hospital Nossa Senhora das Graças de Curitiba e no Instituto de Cardiologia do Distrito Federal

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS: Risco mínimo de perda confidencialidade e do documento fonte. Entretanto, os pesquisadores se comprometem com o sigilo dos dados e documentos do estudo.

BENEFÍCIOS: Demonstrar a gravidade das lesões iatrogênicas da via biliar para estimular a sua prevenção e tratamento precoce e eficaz antes do desenvolvimento de cirrose hepática.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pertinente e útil pelo nível de comprometimento na qualidade de vida de indivíduos que sofrem uma lesão de vias biliares

Literatura robusta

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos fornecidos e assinados devidamente

1. Folha de rosto
2. Anuência dos serviços (transplante Hepático HC e HNSG) e UCIR (Flavio)
3. Anuência da instituição HNSG
4. Termo de compromisso dos pesquisadores (exceto Andre Watanabe)
5. Declaração de ausência de custos (HC e HNSG)
6. Cronograma
7. Compromisso dos Pesquisadores
8. Declaração de Orientador de aluno de Mestrado
9. Carta de Dispensa de TCLE (trabalho retrospectivo)
10. Qualificação dos pesquisadores

Recomendações:

Aprovação

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

1. adequação com relação ao número de participantes na plataforma Brasil = realizado a inclusão do número de participantes na plataforma (1000)
2. Descrição de todos os participantes do estudo (realizado)
3. Comprometimento com o sigilo dos dados e documentos do estudo = alterado termo e projeto incluindo o termo de comprometimento com o sigilo do estudo

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto, conforme proposto, para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Os documentos da pesquisa devem ser mantidos arquivados.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1664404.pdf	05/01/2021 18:50:32		Aceito
Outros	MESTRADOPEN.docx	05/01/2021 18:49:40	JULIO CEZAR UILI COELHO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Pesquisadores.docx	05/01/2021 18:48:09	JULIO CEZAR UILI COELHO	Aceito
Outros	PROJETOCOMATUALIZACAO.docx	02/01/2021 21:47:06	JULIO CEZAR UILI COELHO	Aceito
Parecer Anterior	pendencias.docx	02/01/2021 21:40:55	JULIO CEZAR UILI COELHO	Aceito
Outros	MESTRADOPROJETOFINAL.docx	19/11/2020 09:39:16	JULIO CEZAR UILI COELHO	Aceito
Outros	CheckList.docx	19/11/2020 09:37:07	JULIO CEZAR UILI COELHO	Aceito
Outros	Financiamentopropio.pdf	19/11/2020 09:36:24	JULIO CEZAR UILI COELHO	Aceito
Outros	MESTRADODeclaracaoderesponsabilidadeHNSG.pdf	19/11/2020 09:08:44	JULIO CEZAR UILI COELHO	Aceito
Outros	MESTRADODeclaracaoorientador.doc	19/11/2020 09:07:16	COELHO	Aceito
Outros	MESTRADOQualificacaodosautores.pdf	19/11/2020 09:03:45	JULIO CEZAR UILI COELHO	Aceito
Outros	MESTRADOPesquisadoraoCEP.pdf	19/11/2020 09:01:45	JULIO CEZAR UILI COELHO	Aceito
Outros	MESTRADODispensaTCLE.pdf	19/11/2020 08:56:28	JULIO CEZAR UILI COELHO	Aceito
Outros	MESTRADODeclaracaoservicosenvolvidos.pdf	19/11/2020 08:55:46	JULIO CEZAR UILI COELHO	Aceito
Outros	MESTRADODeclaracaodecompromissoscomequipeHC.pdf	19/11/2020 08:53:00	JULIO CEZAR UILI COELHO	Aceito
Outros	MESTRADODeclaracaocustosHNSG.pdf	19/11/2020 08:52:13	JULIO CEZAR UILI COELHO	Aceito
Outros	MESTRADODeclaracaocustosHC.pdf	19/11/2020 08:51:57	JULIO CEZAR UILI COELHO	Aceito
Outros	MESTRADOConcordanciasrvicoHNSG.pdf	19/11/2020 08:51:28	JULIO CEZAR UILI COELHO	Aceito
Outros	MESTRADOConcordanciasrvicoHC.doc	19/11/2020 08:50:50	JULIO CEZAR UILI COELHO	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA.pdf	16/11/2020 15:45:30	JULIO CEZAR UILI COELHO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.docx	16/11/2020 15:39:31	JULIO CEZAR UILI COELHO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declar.pdf	15/11/2020 21:27:41	JULIO CEZAR UILI COELHO	Aceito
Declaração do Patrocinador	patroc.doc	15/11/2020 21:08:50	JULIO CEZAR UILI COELHO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	pesquisadores.pdf	15/11/2020 21:06:20	JULIO CEZAR UILI COELHO	Aceito
Declaração de concordância	concord.pdf	15/11/2020 21:00:00	JULIO CEZAR UILI COELHO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.pdf	15/11/2020 20:57:17	JULIO CEZAR UILI COELHO	Aceito
Orçamento	CUSTOS.pdf	15/11/2020 19:55:58	JULIO CEZAR UILI COELHO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DECLARACAO.pdf	15/11/2020 19:44:34	JULIO CEZAR UILI COELHO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DECLARACAO.doc	15/11/2020 19:44:24	JULIO CEZAR UILI COELHO	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.doc	15/11/2020 19:34:13	JULIO CEZAR UILI COELHO	Aceito
Brochura Pesquisa	BROCHURA.docx	15/11/2020	JULIO CEZAR UILI COELHO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 02 de Fevereiro de 2021

**Assinado por:
Niazy Ramos Filho
(Coordenador(a))**

ANEXO 2 - TERMO DE CONCORDÂNCIA DAS UNIDADES ENVOLVIDAS

ANEXO 2.1 – TERMO DE CONCORDÂNCIA CHC-UFPR



Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do CHC/UFPR

CONCORDÂNCIA DAS UNIDADES E SERVIÇOS ENVOLVIDOS

Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos

Prezada Coordenadora

Declaramos que nós, do **Departamento de Cirurgia do Aparelho Digestivo, Serviço de Cirurgia do Aparelho Digestivo**, estamos de acordo com a condução do projeto de pesquisa intitulado **“TRANSPLANTE HEPÁTICO PÓS LESÃO IATROGÊNICA DE VIA BILIAR”**, sob a responsabilidade do Dr. Júlio Cezar Uili Coelho, nas nossas dependências.

Este projeto de pesquisa somente poderá ser iniciado após a sua aprovação pelo CEP/CHC/UFPR.

Estamos cientes de que serão analisados pacientes com registros médicos físicos e eletrônicos, assim como protocolos de estudo de todos os pacientes submetidos à transplante hepático de setembro de 1991 a janeiro de 2020 no Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

A pesquisa deve seguir as determinações da Resolução CNS 466/2012 e complementares.

Atenciosamente,

Curitiba,

A blue ink handwritten signature of Dr. Júlio Cezar Uili Coelho, written over a horizontal line.

Dr. Júlio Cezar Uili Coelho
CRM 9072

(Nome por Extenso/Assinatura)

Rua General Carneiro 181 - Telefone (041) 3360-1041
CEP 80.060-900 Curitiba/PR – www.hc.ufpr.br
Comitê de Ética em Pesquisa: cep@hc.ufpr.br

Declaração de Responsabilidade Institucional

Pesquisador (es) Responsável (is): Júlio Cezar Uili Coelho, João Otávio Varaschin Zeni

Título da Pesquisa: TRANSPLANTE HEPÁTICO PÓS LESÃO IATROGÊNICA DE VIA BILIAR

Instituição Coparticipante: Hospital Nossa Senhora das Graças

Declaro ter lido e concordar com o Projeto de Pesquisa acima descrito, conhecer e cumprir as Resoluções Éticas Brasileiras, e em especial a Resolução CNS 466/2012. Esta instituição está ciente de suas responsabilidades como instituição coparticipante do projeto de pesquisa em tela, assim como do compromisso no resguardo da segurança e bem-estar dos participantes de pesquisa nela recrutados, dispendo de infraestrutura necessária para a garantia de tal segurança e bem-estar. É necessário aguardar o parecer final do Comitê de Ética da Instituição Proponente, bem como da Instituição coparticipante para início da pesquisa.

Curitiba, 10/11/2020



Dr Luiz Sallim Emed
Diretor Técnico do HNSG

Dr. Luiz Sallim Emed
Diretor Técnico
CRM 41115

ANEXO 3 – ACEITE EDITORIAL DE PUBLICAÇÃO

Artigo aprovado e publicado na **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 49, 2022.

Prezado Dr. João Zeni, bom dia

Encaminho abaixo o email informando a aprovação do artigo para publicação.

À disposição.

Atenciosamente,



Julia Castro Neves

Publicações

Tel.: (21) 99262-3070 | (21) 2138-0650

www.cbc.org.br



PROPÓSITO: *Liderar a Cirurgia Brasileira.*

----- Forwarded message -----

De: **Julia Castro Neves** <revista@cbc.org.br>

Date: sex., 9 de set. de 2022 às 16:49

Subject: Publicação de Artigo (3436)

To: <coelhojcu@yahoo.com.br>

Prezado autor,

Dr. Julio Cezar Uili Coelho

O seu artigo foi aprovado para publicação.

DOI: 10.1590/0100-6991e-20223436

Artigo original

Transplante hepático no tratamento da lesão iatrogênica da via biliar

Liver transplantation for the treatment of iatrogenic bile duct injury

JOÃO OTÁVIO VARASCHIN ZENI¹ ; JULIO CEZAR UILI COELHO TCBC-PR^{1,2} ; CLEMENTINO ZENI NETO¹ ; ALEXANDRE COUTINHO TEIXEIRA DE FREITAS^{1,2} ; MARCO AURÉLIO RAEDER DA COSTA^{1,2} ; JORGE EDUARDO FOUTO MATIAS^{1,2} .